

Linee guida Carcinoma della Prostata - AIRO, 2016

	1 - CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA E DELLA FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI
<hr/>	
	2 - EPIDEMIOLOGIA, E CLASSIFICAZIONE ISTO-PATOLOGICA
S3	2.1 Epidemiologia, Incidenza e Mortalità
S4	2.2 Eziologia, Fattori di rischio e Screening
S5	2.3 Anatomia patologica e Classificazione
<hr/>	
	3 - DIAGNOSI, STADIAZIONE E CLASSI DI RISCHIO
S7	3.1 Esplorazione rettale (DRE), PSA e nuovi biomarcatori
S8	3.2 Imaging
S8	3.2.1 <i>Imaging per la diagnosi</i>
S8	3.2.2 <i>Imaging per la stadiazione di T</i>
S9	3.2.3 <i>Imaging per la stadiazione di N</i>
S9	3.2.4 <i>Imaging per la stadiazione di M</i>
S10	3.2.5 <i>Imaging per la recidiva biochimica</i>
S11	3.3 Agobiopsia
S12	3.4 Classi di rischio
<hr/>	
	4 - TERAPIA: CRITERI GENERALI
S14	4.1 La sorveglianza attiva
S14	4.1.1 <i>Introduzione</i>
S14	4.1.2 <i>Selezione dei pazienti</i>
S14	4.1.3 <i>Programma di monitoraggio</i>
S15	4.1.4 <i>Interruzione della Sorveglianza Attiva (SA) e trattamento attivo</i>
S16	4.2 Chirurgia
S16	4.2.1 <i>Tecniche</i>
S17	4.2.2 <i>Linfoadenectomia pelvica</i>
S17	4.3 Radioterapia
S17	4.3.1 <i>RT a fasci esterni</i>
S18	4.3.2 <i>Brachiterapia</i>
S18	4.3.2.1 <i>Brachiterapia HDR: definizione</i>
S18	4.3.2.2 <i>Brachiterapia LDR: definizione</i>
<hr/>	
	5 - PERCORSI TERAPEUTICI NELLA MALATTIA ORGANO-CONFINATA
S18	5.1 Radioterapia esclusiva del carcinoma localizzato della prostata
S18	5.1.1 <i>Definizione</i>
S18	5.1.2 <i>Evidenze</i>
S19	5.1.3 <i>Tecniche d'irradiazione, dosi e volumi nella radioterapia esclusiva</i>



5 - PERCORSI TERAPEUTICI NELLA MALATTIA ORGANO-CONFINATA

S19	5.1.4 Associazione di radioterapia e ormonoterapia (OT)
S20	5.2 Radioterapia post-operatoria
S20	5.2.1 Definizione
S21	5.2.2 Evidenze
S21	5.3 Radioterapia di salvataggio (SRT)
S21	5.3.1 Definizione
S21	5.3.2 Evidenze
S22	5.3.3 Radioterapia post-operatoria immediata (ART) vs Radioterapia di salvataggio (SRT)
S22	5.3.4 Tecniche d'irradiazione, dosi e volumi nella RT post-operatoria dopo prostatectomia
S22	5.4 Associazione di OT e RT dopo prostatectomia
S23	5.5 Terapia medica nella malattia prostatica organo-confinata
S23	5.5.1 OT neoadiuvante e adiuvante + RT
S24	5.5.2 Proposte EAU 2015
S24	5.5.2.1 Malattia a basso rischio
S24	5.5.2.2 Malattia a rischio intermedio
S24	5.5.2.3 Malattia localizzata ad alto rischio
S24	5.5.2.4 Malattia localmente avanzata T3-T4 N0, M0
S24	5.5.2.5 Malattia T2-T3 a "grosso volume"

6 - PERCORSI TERAPEUTICI NELLA MALATTIA EXTRAPROSTATICA LOCO-REGIONALE

S25	6.1 Radioterapia esclusiva
S25	6.1.1 Radioterapia a fasci esterni (EBRT)
S26	6.1.2 Brachiterapia (BRT)
S26	6.2 Radioterapia post-operatoria
S28	6.3 Terapia medica
S28	6.3.1 Terapia ormonale
S29	6.3.2 Chemioterapia
S30	6.4 Radioterapia nei pazienti con N+ clinico o patologico all'esordio
S31	6.4.1 Radioterapia "radicale" in pazienti con malattia clinica a livello della prostata e dei linfonodi loco-regionali
S31	6.4.2 Radioterapia "radicale" in pazienti non operati sulla prostata e sottoposti a sola linfadenectomia
S31	6.4.3 Radioterapia post-operatoria dopo prostatectomia e linfadenectomia in pazienti con linfonodi pelvici risultati positivi
S32	6.5 Terapia ormonale

7 - TERAPIA NELLA MALATTIA IN PROGRESSIONE E METASTATICA

S33	7.1 Radioterapia nelle recidive biochimiche e loco-regionali
S33	7.1.1 Recidiva biochimica dopo prostatectomia
S34	7.1.2 Pazienti con recidiva biochimica dopo Radioterapia
S34	7.1.3 Progressione loco-regionale
S35	7.2 Radioterapia della malattia oligometastatica



TJ Contents

7 - TERAPIA NELLA MALATTIA IN PROGRESSIONE E METASTATICA

S36	7.3 Terapia della malattia ormonosensibile
S38	7.4 Terapia della malattia resistente alla castrazione (CRPCa)
S40	7.5 Radioterapia sintomatica/palliativa
S41	7.5.1 Metastasi ossee non complicate, dolenti
S41	7.5.1.1 <i>Trattamento radiante esterno (EBRT)</i>
S41	7.5.1.2 <i>Terapia Radiometabolica</i>
S41	7.5.2 Metastasi ossee complicate
S42	7.5.3 Malattia pelvica sintomatica

8 - FOLLOW-UP NELLE NEOPLASIE MALIGNHE DELLA PROSTATA

S43	8.1 Background
S43	8.2 Analisi della principale letteratura internazionale
S43	8.2.1 Follow-up del paziente sottoposto a trattamento radicale
S44	8.2.2 Follow-up del paziente resistente alla castrazione e/o con metastasi viscerali

9 - PIANIFICAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

S46	9.1 Set-up
S46	9.2 Individuazione dei volumi di interesse
S46	9.2.1 TC di simulazione
S46	9.3 Definizione dei volumi radioterapici
S46	9.3.1 CTV
S47	9.3.2 PTV
S47	9.3.3 Organi a rischio (OR)
S47	9.4 Elaborazione del piano di trattamento, prescrizione e vincoli di dose
S47	9.5 Problemi relativi a specifici volumi di irradiazione
S47	9.5.1 Vescichette seminali sì/no
S47	9.5.2 Pelvi sì/no
S47	9.5.3 Linfonodi lomboaortici sì/no
S49	9.6 Frazionamenti (convenzionali, ipofrazionamento, SIB)
S49	9.6.1 Radioterapia esclusiva
S49	9.6.1.1 <i>Frazionamento convenzionale</i>
S49	9.6.1.2 <i>Ipfrazionamento/Radioterapia stereotassica</i>
S50	9.6.1.3 <i>Bloost simultaneo integrato (SIB) su lesione intraprostatica (IPL) nella RT esclusiva</i>
S50	9.6.1.4 <i>Radioterapia post-operatoria (ART) e di salvataggio (SRT)</i>

10 - TOSSICITÀ DA TRATTAMENTO RADIOTERAPICO PER NEOPLASIA PROSTATICA

S51	10.1 Introduzione
S52	10.2 Effetti collaterali gastro-intestinali (GI)
S52	10.2.1 Patogenesi e sintomatologia
S52	10.2.2 Prevenzione e trattamento
S52	10.2.3 Approcci terapeutici proposti



TJ Contents

	10 - TOSSICITÀ DA TRATTAMENTO RADIOTERAPICO PER NEOPLASIA PROSTATICA
S53	10.3 Effetti collaterali genito-urinari (GU)
S53	10.3.1 Patogenesi e sintomatologia
S53	10.3.2 Prevenzione e trattamento
S53	10.3.3 Ematuria
S53	10.3.4 Stenosi uretrale
S53	10.3.5 Incontinenza urinaria (UI)
S54	10.3.6 Disfunzione erettile
S55	10.4 Tumori metacroni
	11 - TOSSICITÀ DELLA TERAPIA MEDICA
S56	11.1 Introduzione
S56	11.2 Deprivazione androgenica (ADT): farmaci, meccanismi di azione e sintesi delle tossicità
S56	11.2.1 Generalità
S56	11.2.2 Agonisti e Antagonisti LHRH
S57	11.2.3 Antiandrogeni periferici
S57	11.2.4 Estramustina
S57	11.2.5 Abiraterone ed Enzalutamide
S57	11.3 La chemioterapia e sua tossicità
S57	11.3.1 Docetaxel
S58	11.3.2 Cabazitaxel
S58	11.4 Terapia con radionuclidi osteotropi e sua tossicità
	12 - NUOVE TECNOLOGIE IN RADIOTERAPIA E PROSPETTIVE FUTURE
S60	12.1 Prospettive future
S61	12.2 Nuove tecnologie per opzioni terapeutiche diverse dalla Radioterapia
	APPENDICE A
S62	Legenda delle abbreviazioni
S63	Note di approfondimento relative ai Capitoli delle presenti Linee Guida
	APPENDICE B
S79	Atlante di contornazione disponibile online



Linee guida Carcinoma della Prostata - AIRO, 2016

Coordinatore del Gruppo di Studio AIRO:

Riccardo Santoni – Università di Roma, Tor Vergata, U.O.C. di Radioterapia, Policlinico Tor Vergata, Roma

Vice Coordinatore del Gruppo di Studio AIRO:

Stefano Arcangeli – U.O.C. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

Segretario del Gruppo di Studio AIRO:

Gianluca Ingrosso – U.O.C. di Radioterapia, Policlinico Tor Vergata, Roma

Consiglieri del Gruppo di Studio AIRO:

Paolo Antognoni – S.C. Radioterapia, ASST Sette Laghi, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese

Ercole Mazzeo – U.O. di Radioterapia Oncologica, Policlinico di Modena, Modena

Rolando M. D'Angelillo – Area di Radioterapia Oncologica, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Michela Buglione – Istituto del Radio "O. Alberti", Spedali Civili, Università di Brescia, Brescia

Simona Borghesi – U.O.C. di Radioterapia, Ospedale S. Donato USL 8, Arezzo

Esperto di Metodologia:

Tommasangelo Petitti – Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Esperti esterni per la valutazione secondo il sistema AGREE II:

Roberto Orecchia – Direttore Scientifico Istituto Europeo di Oncologia, Università degli Studi di Milano, Milano

Elvio Russi – S.C. di Radioterapia Oncologica, Azienda ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo

Estensori delle Linee Guida:

Annarita Alitto – Divisione di Radioterapia, Università Cattolica Sacro Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma

Filippo Alongi – Reparto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Sacro Cuore "Don Calabria", Negrar (Verona)

Paolo Antognoni – S.C. Radioterapia, ASST Sette Laghi, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese

Stefano Arcangeli – U.O.C. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

Antonietta Augurio – U.O.C. Radioterapia Oncologica, Policlinico Universitario, Chieti

Rita Bellavita – S.C. di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi di Perugia, Perugia

Filippo Bertoni – U.O. di Radioterapia Oncologica, A.O.U. Policlinico di Modena, Modena

Alberto Bonetta – U.O. di Radioterapia, Istituti Ospitalieri di Cremona, Cremona

Simona Borghesi – U.O.C. di Radioterapia, Ospedale S. Donato USL 8, Arezzo

Alessio Bruni – U.O. di Radioterapia Oncologica, A.O.U. Policlinico di Modena, Modena

Michela Buglione – Istituto del Radio "O. Alberti", Spedali Civili, Università di Brescia, Brescia

Emanuela Cagna – U.O. di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera S. Anna, Como

Luigi Franco Cazzaniga – U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Renzo Corvò – U.O.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS A.O.U. San Martino-IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

Giuseppe D'Agostino – U.O. Radioterapia, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (Milano)

Romerai D'Amico – S.C. di Radioterapia, Ospedale "Alessandro Manzoni", Lecco

Rolando Maria D'Angelillo – Area di Radioterapia Oncologica, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Beatrice Detti – Radioterapia, Policlinico Careggi, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Filippo De Renzi – U.O. Radioterapia, Ospedale San Martino, Belluno

Maria Grazia Fabrini – U.O. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Presidio Santa Chiara, Pisa

Sergio Fersino – Reparto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Sacro Cuore "Don Calabria", Negrar (Verona)

Vincenzo Frascino – Divisione di Radioterapia, Università Cattolica Sacro Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Riccardo Santoni

Università di Roma, Tor Vergata

U.O.C. di Radioterapia, Policlinico Tor Vergata

Viale Oxford 81

00133 Roma

riccardo.santoni@uniroma2.it

Sebastiana Gambarini – Radiologia I, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Spedali Civili, Università di Brescia, Brescia
Domenico Genovesi – U.O.C. Radioterapia Oncologica, Policlinico Universitario, Chieti
Luigi Grazioli – I Radiologia, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Spedali Civili, Università di Brescia, Brescia
Alessia Guarneri – Radioterapia, Ospedale San Giovanni Antica Sede, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino
Barbara Alicja Jereczek-Fossa – Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Università degli Studi di Milano, Milano
Gianluca Ingrosso – U.O.C. di Radioterapia, Policlinico Tor Vergata, Roma
Andrea Lancia – U.O.C. di Radioterapia, Policlinico Tor Vergata, Roma
Lorenzo Livi – Radioterapia, Policlinico Careggi, Università degli Studi di Firenze, Firenze
Stefano Maria Magrini – Istituto del Radio “O. Alberti”, Spedali Civili, Università di Brescia, Brescia
Giovanna Mantini – Divisione di Radioterapia, Università Cattolica Sacro Cuore, Policlinico Universitario “A. Gemelli”, Roma
Ercole Mazzeo – U.O. di Radioterapia Oncologica, A.O.U. Policlinico di Modena, Modena
Marcello Mignogna – S.C. di Radioterapia Oncologica, Presidio Ospedaliero Campo di Marte USL 2, Lucca
Maria Alessandra Mirri – U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale San Filippo Neri, Roma
Isabella Palumbo – S.C. di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi di Perugia, Perugia
Stefano Pergolizzi – U.O.C. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino, Messina
Giustino Silvestro – P.O. Cardinale ASCALESI - ASL Napoli I, Napoli
Laura Rubino – U.O. di Radioterapia Oncologica, A.O.U. Policlinico di Modena, Modena
Riccardo Santoni – Università di Roma, Tor Vergata, U.O.C. di Radioterapia, Policlinico Tor Vergata, Roma
Angiolo Tagliagambe – Sezione di Radioterapia Oncologica, Civico Ospedale Carrara, Carrara
Sandro Tonoli – Istituto del Radio “O. Alberti” - Spedali Civili, Università di Brescia, Brescia
Riccardo Valdagni – Strutture Complesse di Radioterapia Ambulatoriale e di Degenza, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano
Vittorio Vavassori – U.O. di Radioterapia, Humanitas Gavezzoni, Bergamo
Annamaria Vinciguerra – U.O.C. Radioterapia Oncologica, Policlinico Universitario, Chieti

1 - CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA E DELLA FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Il Gruppo di lavoro per la stesura delle seguenti Linee Guida ha analizzato le evidenze con i metodi suggeriti dallo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN - www.sign.ac.uk).

Il primo passo è stato quello di verificare o inserire i livelli di evidenza associati a ogni raccomandazione utilizzando la scala di valutazione delle evidenze SIGN (Tab. I).

TABELLA I - Livelli di evidenza e descrittori

1 ≥	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1++	Rischio di bias molto basso
1+	Rischio di bias basso
1-	Rischio di bias elevato ≥ i risultati dello studio non sono affidabili
2 ≥	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi caso/controllo o di coorte o singoli studi caso/controllo o di coorte
2++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento ed effetto
2+	Rischio di bias basso, bassa probabilità di presenza di fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento ed effetto
2-	Rischio di bias elevato ≥ i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale
3 ≥	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi
4 ≥	Opinione di esperti

La valutazione delle evidenze tiene conto sia del disegno di studio sia di come lo studio è stato condotto (Tab. I). Il livello (1++, 2+ ecc.) viene riportato nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono le raccomandazioni cliniche e contribuiscono a generare il grado di raccomandazione SIGN (Tab. II).

TABELLA II - Grado delle raccomandazioni SIGN e descrittori

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione target. Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+, direttamente applicabili alla popolazione target. I risultati dei vari studi dovrebbero essere coerenti sia per direzione sia per dimensione dell'effetto del trattamento.
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti sia per direzione sia per dimensione dell'effetto. Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+.
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto. Evidenze estrapolate da studi valutati 2++.
D	Evidenze di livello 3 o 4. Evidenze estrapolate da studi valutati 2+.

I livelli di evidenza sono stati “sintetizzati” mediante lettere (A, B, C, D) che indicano tendenzialmente la “fiducia” con

la quale viene supportata la raccomandazione; non riflettono obbligatoriamente l'importanza clinica della raccomandazione e non devono essere confusi con la forza della raccomandazione clinica su 4 livelli (mutuata dal sistema GRADE); si tratta di una sintesi delle singole evidenze valutate per rispondere a uno specifico quesito.

Le raccomandazioni devono, quando possibile, mantenere la struttura del PIC (Popolazione, Intervento e Confronto) mentre le altre informazioni, utili alla comprensione globale dell'intervento, vengono riportate nel testo come ad esempio le informazioni relative alle dimensioni del vantaggio/svantaggio sia relativo sia assoluto, le controindicazioni per pazienti specifici, gli effetti collaterali, il bilancio beneficio/danno e gli elementi qualitativi (metodologici) rilevanti che giustificano i livelli di evidenza. Inoltre, a lato della raccomandazione, verrà espressa la "forza (importanza clinica) della raccomandazione" in 4 livelli (Tab. III).

TABELLA III - Forza della raccomandazione, descrizione ed esempi esplicativi

Forza della raccomandazione	Descrizione	Esempio esplicativo
Positiva forte	La maggior parte dei pazienti con le caratteristiche descritte devono essere invitati a considerare l'intervento in oggetto; il bilancio tra beneficio e danno è nettamente a favore del beneficio	Nei pazienti X con le caratteristiche Y, il trattamento Z deve essere somministrato
Positiva debole	I pazienti con le caratteristiche descritte devono essere informati sull'esistenza di un trattamento che potrebbe avere degli effetti positivi, tuttavia il bilancio tra beneficio e danno del trattamento è carico di incertezza. Il medico deve tenere conto dei valori e delle preferenze del paziente	Nei pazienti X con le caratteristiche Y, il trattamento Z dovrebbe essere somministrato
Negativa debole	A fronte di una piccola probabilità di beneficio dovuto al trattamento, il bilancio beneficio/danno tende a dimostrare più eventi dannosi e le evidenze sono cariche di incertezza. Il medico deve tenere conto dei valori e delle preferenze del paziente	Nei pazienti X con le caratteristiche Y, il trattamento Z non dovrebbe essere somministrato
Negativa forte	I pazienti non devono essere sottoposti all'intervento in oggetto perché il bilancio beneficio/danno è a favore del danno con un buon margine di certezza	Nei pazienti X con le caratteristiche Y, il trattamento Z non deve essere somministrato

Per la stesura delle presenti Linee Guida si sono prese in considerazione le Linee Guida NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - UK) (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg175/evidence/cg175-prostate-cancer-full-guideline3>) e Ontario (Canada) (<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=325696>), e abbiamo fatto riferimento anche alle Linee Guida NCCN (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf), EAU (http://uroweb.org/wp-content/uploads/1607-Prostate-Cancer_LRV3.pdf) e AUA/ASTRO (www.redjournal.org e www.auanet.org).

Laddove vengano riportate indicazioni su livelli di evidenza e raccomandazioni cliniche di altre Linee Guida, esse appariranno codificate così come descritte nel testo originale.

Le presenti Linee Guida sono poi state analizzate e valutate da due esperti indipendenti attraverso il sistema AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*).

Relativamente ai principi di valutazione critica di uno studio clinico, RCT/metanalisi si rimanda alle note di approfondimento per la valutazione degli studi clinici (vedi a pag. S63-S64).

Questo documento è destinato a medici oncologi radioterapisti, che sono sistematicamente o in maniera non preponderante impegnati nel trattamento dei tumori della prostata.

Il Gruppo di studio AIRO Prostata, che ha coordinato il lavoro inerente a queste Linee Guida, provvederà con cadenza annuale ad analizzare la letteratura scientifica per verificare la necessità di introdurre aggiornamenti.

Inoltre le presenti Linee Guida verranno diffuse a livello nazionale in ambito di congressi o specifici eventi in accordo e di concerto con la Commissione Formazione e FAD della Società.

2 - EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE ISTO-PATOLOGICA

2.1 Epidemiologia, Incidenza e Mortalità

Il tumore della prostata rappresenta, in Europa, la neoplasia più comune nel sesso maschile oltre i 70 anni di età. L'incidenza è maggiore nell'Europa del Nord e dell'Ovest (>200 casi per 100.000), mentre è in continuo incremento anche nell'Europa del Sud e dell'Est (1). Tuttavia vi è una differenza in termini di sopravvivenza tra l'Europa dell'Est e il resto dell'Europa (2). Durante l'ultima decade la sopravvivenza a 5 anni è aumentata dal 73.4% nel biennio 1999-2001 all'83.4% nel biennio 2005-2007 (2). Nei Paesi della Comunità Europea i tassi di incidenza e di mortalità, standardizzati per età, sono rispettivamente di 86.7 e 22.2 casi annui/100.000 abitanti (3). In Italia, il tumore della prostata rappresenta la neoplasia più frequente nel sesso maschile (20% dei tumori diagnosticati) dopo i 50 anni di età (4). L'incidenza stimata è di circa 43.000 casi nel 2020 e 50.000 nel 2030. Come per altre neoplasie va segnalato un gradiente Nord-Sud tra le diverse regioni, da 109.5 casi annui/100.000 tra i residenti nel Nord Italia; 85.3 casi annui/100.000 nel Centro (-22%); 61.4 casi annui/100.000 (-44%) nel Sud. Ciò dipende da molteplici fattori socio-culturali, ma soprattutto dalla diversa diffusione del test del PSA (4). Nonostante la diversa incidenza non si osservano sostanziali differenze riguardo la mortalità tra le varie aree del Paese, con livelli che si assestano sui 17-18 casi annui/100.000 abitanti. A rispecchiare la diversa aggressività biologica intrinseca alle diverse forme tumorali è l'evidenza che pur trovandosi al primo posto per incidenza, il carcinoma prostatico occupa

il terzo posto nella scala della mortalità, riguardando, nella quasi totalità, maschi di età >70 anni. Da oltre un ventennio è comunque una causa di morte in lenta, ma costante, diminuzione (circa l'1% all'anno), mentre la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi si assesta all'88% (4).

Bibliografia

1. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015 Jun;51(9):1164-87.
2. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(1):23-34.
3. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581-592.
4. Documento AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia, 2012. Intermedia Editore, 2012. Capitolo 6:70-74.

2.2 Eziologia, Fattori di rischio e Screening

I fattori di rischio coinvolti nel carcinoma prostatico non sono del tutto noti, anche se almeno tre sono stati identificati: età, origine etnica ed ereditarietà. Nei parenti di primo grado il rischio è almeno raddoppiato e aumenta fino a 5-11 volte, se si sono ammalati due o più parenti di primo grado (1, 2). Solo una piccola parte dei casi di carcinoma prostatico (9%) ha una base realmente ereditaria, laddove tre o più parenti risultino affetti o quando almeno due di essi abbiano sviluppato un carcinoma precoce (prima dei 55 anni di età) (2). Generalmente in questi pazienti la diagnosi avviene circa 7 anni in anticipo rispetto ai casi spontanei (2).

La frequenza con cui il carcinoma prostatico viene riscontrato in casistiche autoptiche è circa la stessa in tutte le parti del mondo (3). Questo dato è in netto contrasto con l'incidenza della malattia clinica che, come è noto, è molto maggiore negli USA e nel Nord Europa rispetto, ad esempio, al Sud Est asiatico. Ciò dimostra che fattori esogeni, quali alimentazione, comportamento sessuale, consumo di alcol, esposizione ai raggi UV, infiammazioni croniche ed esposizione occupazionale (4, 5) sono tutti potenzialmente coinvolti nella progressione da tumore latente a malattia clinica. Alcune caratteristiche del carcinoma prostatico lo rendono un candidato ideale a misure di prevenzione, dietetiche e farmacologiche, per l'alta prevalenza, la lunga latenza temporale, la dipendenza ormonale, la disponibilità di un marker sierico (PSA) e l'esistenza di un precursore clinico, quale la neoplasia intraepiteliale (PIN) (6).

Non vi è evidenza che interventi di prevenzione su base alimentare possano ridurre il rischio di sviluppare il carcinoma della prostata. I risultati del trial SELECT hanno avuto esito negativo e la vitamina E e il selenio non sono raccomandati a scopo preventivo (6). Allo stesso modo, una metanalisi di 8 studi randomizzati che confrontavano licopene vs placebo non ha mostrato una diminuzione del rischio (7). La sindrome metabolica è risultata di per sé non significativamente

associata al rischio di carcinoma della prostata benché tra le singole componenti della sindrome (BMI, dislipidemia e dislipidemia) solo l'ipertensione e una circonferenza addominale >102 cm siano risultate significativamente correlate con un maggior rischio (rispettivamente RR = 1.15, p = 0.035; RR = 1.56, p = 0.007) (8). Attualmente non vi sono dati che suggeriscano che terapie farmacologiche riescano efficacemente a ridurre il rischio. A riguardo, diversi inibitori della 5-alfa-reduttasi (5-ARI) sono stati valutati: benché sembri che i 5-ARI mostrino un potenziale beneficio nel prevenire o ritardare lo sviluppo del carcinoma prostatico, questo viene attenuato dal rischio di effetti collaterali e da un possibile rischio di sviluppare carcinomi di alto grado (9-11). In conclusione, mentre fattori ereditari sono coinvolti nel rischio di sviluppare un tumore della prostata, fattori esogeni possono invece slatentizzare un tumore silente. Ad oggi non vi è evidenza che suggerisca che una modificazione dello stile di vita (riduzione del consumo di grassi animali o aumento di quello di vegetali, frutta o cereali) possa ridurre il rischio (12). Tre studi prospettici randomizzati sono stati pubblicati (13-15) e i risultati sono stati sintetizzati in una review sistematica del 2013 (16) dalla quale risulta che:

- lo screening è associato a un incremento della diagnosi di carcinoma prostatico (RR 1.3; 95% CI: 1.02-1.65);
- lo screening si correla con la malattia organo-confinata (RR 1.79; 95% CI: 1.19-2.70);
- cinque studi randomizzati controllati, che hanno incluso più di 341 000 uomini, non hanno dimostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza (RR 1.0; 95% CI: 0.86-1.17), che rappresenta l'obiettivo principale di ogni screening.

Screening di popolazione o di massa si definisce un esame sistematico di uomini a rischio che viene normalmente promosso dalle autorità sanitarie mentre con il termine screening precoce o opportunistico si intende la ricerca autogestita da pazienti o dal medico di base. Entrambe le modalità hanno come obiettivo:

- 1) riduzione della mortalità;
- 2) mantenimento della qualità di vita, espresso in termini di guadagno di qualità di vita per anno (QUALYs).

La riduzione della mortalità, anche se recentemente riscontrata negli USA, può attribuirsi in parte a una politica di screening piuttosto aggressiva (17). Non è ad oggi disponibile nessun livello di evidenza abbastanza forte da suggerire che lo screening con PSA riduca la mortalità da carcinoma prostatico (16). Ad oggi la neoplasia prostatica rappresenta uno degli argomenti più controversi nella letteratura urologica (18).

L'impatto dello screening sulla qualità di vita si è mostrato piuttosto incerto, risultando minimo in alcune analisi di sottogruppo (19) e significativo in altre (20). Questo ha comportato una forte riluttanza verso lo screening di popolazione sistematico in tutti i Paesi, Europa compresa. Dal 2013 i dati ERSPC sono stati aggiornati dopo 13 anni di follow-up (Tab. I) (21), evidenziando come con l'estendersi del follow-up la riduzione della mortalità resti invariata. Tuttavia il numero dei pazienti da sottoporre a screening (NNS), per ottenere un vantaggio, si è abbassato ed è oggi al di sotto del NNS osservato nei trial

di screening per tumore mammario (22). In altre parole, a un follow-up di 9 anni sono da arruolare rispettivamente 1410 uomini, per lo screening, e 48 pazienti per il trattamento, con lo scopo di evitarne la morte di uno (Tab. I).

Una strategia *risk adapted* potrebbe essere proposta a uomini con una aspettativa di vita di 10-15 anni, pur consapevoli del fatto che questo approccio comunque possa portare a un rischio significativo di sovradiagnosi. È necessario valutare attentamente quali coorti di pazienti possano maggiormente beneficiare di una diagnosi precoce, tenendo conto del rapporto costo/beneficio.

TABELLA I - Pazienti da sottoporre a screening e trattamento, con follow-up di 9 anni, per evitare una morte

Follow-up	NNS	NNT
9 anni	1410	48
11 anni	979	35
13 anni	781	27

NNS: Number needed to screen; NNT: Number needed to treat

Bibliografia

- Jansson KF, Akre O, Garmo H, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol* 2012 Oct;62(4):656-61.
- Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012 Apr;30(2):143-8.
- Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977 Nov;20(5):680-8.
- Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul;349(4):366-81.
- Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012;4:1-11.
- Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009 Jan;301(1):39-51.
- Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas* 2012 Aug;72(4):269-76.
- Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2013 Feb;36(2):132-9.
- Kramer BS, Haggerty KL, Justman S, et al. American Society of Clinical Oncology Health Services Committee; American Urological Association Practice Guidelines Committee. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2009 Mar 20;27(9):1502-16.
- Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010 Apr;362(13):1192-202.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul;349(3):215-24.
- Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, et al. Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate-specific antigen-era: incidence and survival. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011 Dec;4(12):2110-21.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 Mar;360(13):1310-9.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 Mar;360(13):1320-8.
- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010 Aug;11(8):725-32.
- Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan;1:CD004720.
- Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, et al. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care* 2013 Apr;51(4):295-300.
- Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int* 2014 Sep;114(3):323-5.
- Vasarainen H, Malmi H, Määttänen L, et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ER-SPC). *Acta Oncol* 2013 Nov;52(8):1615-21.
- Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012 Aug;367(7):595-605.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012 Mar;366(11):981-90.
- Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012 Nov;380(9855):1778-86.

2.3 Anatomia patologica e Classificazione

La classificazione di riferimento per individuare gli istotipi di neoplasia della prostata è quella indicata dall'OMS (WHO) nel 2004 (1):

- Adenocarcinoma della prostata (convenzionale)
- Adenocarcinoma di tipo acinare
- Carcinoma duttale
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma a cellule con castone
- Tumore neuroendocrino (carcinoide, a piccole cellule, paraganglioma, neuroblastoma)
- Carcinoma a cellule transizionali
- Carcinoma squamoso e adenosquamoso
- Carcinoma sarcomatoide
- Tumori dello stroma prostatico e tumori mesenchimali.

La neoplasia risulta per lo più di tipo multifocale e tende a diffondersi per via linfatica ed ematica (2). I linfonodi regionali prevalentemente coinvolti sono contenuti nella piccola pelvi, e comprendono i linfonodi pelvici distali alla biforcazione dei vasi iliaci comuni. L'interessamento di uno o entrambi i lati non condiziona la classificazione (2, 3). Si

considerano i seguenti gruppi:

- Pelvici NAS
- Ipogastrici
- Otturatori
- Iliaci (interni, esterni o NAS)
- Sacrali (lateral, presacrali, del promontorio di Gerota).

I linfonodi extraregionali sono situati oltre la piccola pelvi. Le metastasi nei linfonodi extraregionali si classificano come M1a (2, 3). I linfonodi a distanza sono:

- Aortici (paraortici)
- Iliaci comuni
- Inguinali profondi
- Inguinali superficiali (o femorali)
- Sovraclaveari
- Cervicali
- Scaleni
- Retroperitoneali NAS.

L'adenocarcinoma della prostata origina, nel 70% dei casi, nella porzione periferica della ghiandola dove è facilmente apprezzabile all' esplorazione rettale. Più rara è l'origine dalla porzione antero-mediale della ghiandola, la zona di transizione (20%), tipica sede di sviluppo della ipertrofia prostatica benigna. La zona centrale, che costituisce la parte prevalente della base della prostata, raramente è sede di origine del tumore (5%), mentre spesso è invasa dai tumori di grosse dimensioni insorti dalle porzioni limitrofe dell'organo (4).

Il *grading* istologico dell'adenocarcinoma della prostata in base al sistema di Gleason modificato (5) rappresenta il più importante fattore prognostico dell'aggressività biologica intrinseca della neoplasia e della risposta al trattamento. Lo score di Gleason viene infatti incorporato nei nomogrammi che predicono la sopravvivenza specifica dopo prostatectomia radicale (6). Esso individua cinque aspetti architettonici ghiandolari a cui si attribuisce un punteggio di crescente malignità. Il punteggio di Gleason rappresenta la somma del primo e del secondo pattern più rappresentato (in termini di volume). Se solo un pattern è presente, il GS primario viene raddoppiato. Se è invece <5% non viene computato nella somma. Se presente, un GS terziario di grado 4 o 5, specie se >5% del volume prostatico, rappresenta un fattore prognostico sfavorevole per recidiva di malattia, e andrebbe pertanto riportato (7).

Nella classificazione ISUP 2005 (8) il pattern primario resta quello più rappresentato, mentre il secondario viene considerato il peggiore presente tra gli altri pattern. I gradi di Gleason attribuiti al tessuto neoplastico secondo la classificazione ISUP 2005 sono i seguenti:

- **Grado 1:** nodulo circoscritto di acini fitti, ma distinti, uniformi, ovalari di medie dimensioni (ghiandole più grandi del pattern 3).
- **Grado 2:** nodulo relativamente circoscritto in cui possono essere presenti ai margini piccole infiltrazioni. Le ghiandole sono disposte in modo meno uniforme e serrato rispetto al grado 1.
- **Grado 3:** unità ghiandolari discrete, con infiltrati presenti tra gli acini non neoplastici. Notevole variabilità in forma e dimensione, talora con aspetti cribriformi.
- **Grado 4:** ghiandole micro-acinari confluenti, mal definiti, con lume ghiandolare scarsamente formato; ghiandole cribriformi con bordi irregolari; talora aspetti iper-nefroidi.

- **Grado 5:** assenza di differenziazione ghiandolare; cordoni solidi composti di singole cellule; comedocarcinoma con necrosi centrale circondata da masse papillari cribriformi o solide.

In una recente *Consensus Conference* tenutasi a Chicago nel novembre 2014 è stata proposta una classificazione anatomico-patologica alternativa al sistema di Gleason (9), ancora in fase di elaborazione. Nel nuovo *grading* vengono identificati solo cinque gruppi di rischio, da quello più basso con punteggio 1, fino a quello più alto con punteggio 5 (Tab. II). Gli aspetti più rilevanti riguardano l'introduzione di tutte le neoplasie ben differenziate (cioè tutti i "GS scores" compresi tra 2 e 6) in un unico gruppo, il gruppo 1, che configura un tumore a prognosi favorevole; la distinzione all'interno del pattern 7 (che nel sistema attualmente vigente viene considerato un unico gruppo prognostico) delle sottoclassi 3+4 vs 4+3 in due gruppi, rispettivamente il gruppo 2 e il gruppo 3, che rispecchiano un diverso comportamento prognostico. Infine, mentre attualmente vengono considerati carcinomi di alto grado tutti quelli con GS 8-10, nel nuovo raggruppamento i carcinomi GS 8 corrispondono al gruppo 4 e quelli GS 9-10 al gruppo 5. Il passaggio al *Grouping*, che inizialmente non sostituirà ma affiancherà il punteggio di Gleason, sembra rendere possibile una migliore stratificazione e semplificazione del *grading*, permettendo un migliore inquadramento clinico-terapeutico finalizzato soprattutto a evitare il rischio di *overtreatment*.

TABELLA II - Classificazione di Gleason e gruppi di rischio (10)

GS Score	Gruppi
GS ≤ 6	1
GS 7 (3+4)	2
GS 7 (4+3)	3
GS 8	4
GS 9-10	5

Bibliografia

1. Bostwick DG, Foster CS, Algaba F, et al. Prostate cancer. Second International Consultation on prostate cancer, Co-sponsored by WHO and UICC London: Plymbridge Distributors Ltd; 2004.
2. Young RH, Srigley JR, Amin B, et al. Atlas of Pathology Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis. AFIP Washington D.C; 2000.
3. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th ed. Wiley-Blackwell 2009 Dec: 243-48.
4. Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla A. Atlas of pathology tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra and pPenis. AFIP Washington D.C; 2000.
5. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol 2005 Sep;29(9):1228-42.
6. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables)

- for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843-8.
7. Harnden P, Shelley MD, Coles B, et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007 May;8(5):411-9.
 8. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological-Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J SurgPathol* 2005 Sep;29(9):1228-42.
 9. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 2015 Jul 9. pii: S0302-2838(15)00557-6.
 10. Pierorazio PM, Walsh PC, Partien AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* 2013;111:753-60.

3 - DIAGNOSI, STADIAZIONE E CLASSI DI RISCHIO

3.1 Esplorazione rettale (DRE), PSA e nuovi biomarcatori

La maggior parte dei tumori della prostata insorge nella zona periferica. Essi possono essere diagnosticati tramite DRE se il volume tumorale è >0.2 mL. In circa il 18% dei casi il tumore della prostata viene riscontrato sulla base della sola DRE, indipendentemente dal valore del PSA (1). Solo il 5-30% di pazienti con PSA <2 ng/mL e una DRE sospetta presenta la diagnosi di tumore prostatico (2). Una DRE alterata è associata a un rischio di un carcinoma con un GS più elevato e pone indicazione a una biopsia (3, 4). L'uso del PSA ha rivoluzionato la diagnosi di carcinoma della prostata (5). Il PSA è un marcatore d'organo, non tumore-specifico, e pertanto può risultare elevato anche in caso di ipertrofia prostatica benigna (BPH), prostatiti e altre condizioni non neoplastiche. Preso come variabile indipendente, il PSA risulta un fattore prognostico migliore rispetto alla DRE o all'ecografia transrettale (TRUS) (6). All'aumentare del PSA aumenta il rischio di presenza di carcinoma della prostata (7), ma molti uomini possono sviluppare il tumore pur in presenza di bassi valori di PSA (8). Altre espressioni del valore del PSA o marcatori sono:

1. **PSA density.** Rappresenta il rapporto tra il valore del PSA e il volume prostatico misurato tramite TRUS. Maggiore è la *PSA density* (PSAD) e maggiore è il rischio di un tumore prostatico clinicamente significativo.
2. **PSA velocity e Doubling Time.** Vi sono due metodi per misurare la cinetica del PSA: la *PSA velocity* (PSAV) che è rappresentata dall'incremento annuo del PSA sierico (ng/mL/anno) (9); e la *PSA Doubling Time* (PSADT) che misura l'incremento esponenziale del PSA nel tempo (10). Entrambi possono avere un valore prognostico (11), ma a causa di fattori intercorrenti (BPH, intervalli diversi tra le determinazioni ecc.), tali misure non aggiungono nessuna ulteriore informazione rispetto al solo PSA (12-15).
3. **PSA totale/PSA libero.** Il rapporto viene generalmente utilizzato per discriminare il tumore prostatico dalla BPH. Serve a quantificare il rischio di tumore in caso di DRE negativa all'interno di un range di PSA compreso tra 4 e 10 ng/mL. Se <10, la probabilità di rilevare un carcinoma prostatico alla biopsia è del 56%, mentre scende all'8% se il rapporto è maggiore di 25 (16). Tuttavia questo pa-

- rametro va utilizzato con cautela a causa di variazioni di fattori sia analitici che clinici (instabilità del PSA libero <4, grossolana BPH) (17).
4. **PHI.** Acronimo di *Prostate Health Index*, combina il PSA totale e libero con le isoforme pro- (p2PSA) con lo scopo di ridurre il numero di biopsie non necessarie in uomini sottoposti al dosaggio del PSA. Pochi studi prospettici hanno mostrato che il PHI può essere predittivo di carcinoma prostatico clinicamente significativo anche per valori di PSA compresi tra 2 e 10 ng/mL, e potrebbe quindi avere un ruolo importante nel monitoraggio di pazienti sottoposti a sorveglianza attiva (SA) (18). L'impatto di questo parametro resta ancora da determinare, considerato fin qui lo scarso beneficio nella programmazione della strategia terapeutica (19).
 5. **PCA3.** È un marcatore specifico, non codificante mRNA, dosabile nel sedimento urinario ottenuto in seguito a massaggio prostatico tramite DRE. Rispetto al PSA totale e libero, esso ha mostrato un significativo incremento dell'area sotto la ROC per biopsia positiva (20). Lo score della PCA3 aumenta con il volume prostatico, ma vi sono ancora dati contrastanti se possa essere considerato un fattore predittivo indipendente dal GS, e l'uso nei pazienti sottoposti a SA resta da confermare (21). Ad oggi la principale indicazione a eseguire questo test è di effettuarlo prima di ripetere una biopsia risultata negativa.

Bibliografia

1. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct;42(4):365-74.
2. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *J Urol* 1999 Mar;161:835-9.
3. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007 Dec;70(6):1117-20.
4. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008 Sep;54(3):581-8.
5. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 Oct;317(15):909-16.
6. 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 May;151(5):1283-90.
7. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7:3-16.
8. 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 May 27;350(22):2239-46.
9. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992 Apr;267(16):2215-20.
10. Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific

- antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993 Mar;71(6):2031-40.
11. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al. Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2181-5;discussion 2185-6.
 12. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008 Nov;54(5):976-7;discussion 978-9.
 13. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):291-300.
 14. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009 Aug;27(22):3591-7.
 15. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jan;27(3):398-403.
 16. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicentre clinical trial. *JAMA* 1998 May;279(19):1542-7.
 17. Stephan C, Lein M, Jung K, et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997 Jan;79(1):104-9.
 18. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014 Apr;6(2):74-7.
 19. Fossati N, Buffi NM, Haese A, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer: results from a multicentric European prospective study. *Eur Urol* 2015 Jul;68(1):132-8.
 20. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008 Apr;179(4):1587-92.
 21. 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 May;179(5):1804-9;discussion 1809-10.

3.2 Imaging

La diagnostica per immagini ha subito una importante evoluzione negli anni, particolarmente per quanto riguarda le tecniche più avanzate, come la tomografia a emissione di positroni (PET) e la risonanza magnetica (MRI). L'appropriata utilizzazione di queste tecniche non sempre è supportata dai livelli di evidenza desiderati, a causa della carenza di studi di *Health Technology Assessment* e di studi clinici randomizzati volti a valutare l'impatto delle diverse metodiche diagnostiche sull'outcome dei pazienti. Nonostante queste limitazioni, molte metodiche vengono utilizzate nella pratica clinica, a fronte di dati basati sulla opinione di esperti o su studi clinici retrospettivi. Nei prossimi anni è auspicabile che maggiore attenzione venga posta alla corretta introduzione di una metodica solo dopo la sua validazione clinica.

Tecniche disponibili per la diagnosi e stadiazione o controllo post-terapia sono:

- Ecografia transrettale (TRUS)
- Ecografia con mezzo di contrasto, in corso di valutazione
- Elastografia, in corso di valutazione
- Tomografia computerizzata (CT)
- Scintigrafia ossea (BS)
- Risonanza magnetica (MRI)
- MRI multiparametrica (mp-MRI)
- PET-CT con 11C-colina o 18F-colina
- PET-CT con 18F-fluoride (fluoride PET)
- PET-CT con 68Ga-PSMA (PSMA PET), in corso di valutazione
- PET-CT con 18F-FACBC (FACBC PET), in corso di valutazione.

3.2.1 Imaging per la diagnosi

- Ecografia transrettale (TRUS): rappresenta la più comune tecnica di visualizzazione anatomica della prostata, generalmente viene utilizzata per guidare le biopsie prostatiche. Usata singolarmente è uno strumento diagnostico poco efficace poiché circa il 40% delle lesioni neoplastiche presenta la medesima ecogenicità del parenchima normale, dunque non è visualizzabile (1, 2). Non esiste pertanto evidenza che le biopsie mirate possano sostituire le biopsie sistematiche (3). L'utilizzazione di mezzo di contrasto e l'elastografia non sono validate.
- I progressi tecnici della mp-MRI hanno permesso un netto miglioramento sia nella identificazione sia nella caratterizzazione del tumore della prostata clinicamente significativo (con volume ≥ 0.5 cc, GS ≥ 7 , estensione extracapsulare) associando l'approccio anatomico a quello funzionale (sensibilità del 93% e del VPN 95%). La mp-MRI pertanto è da considerarsi una parte integrante della diagnosi e del trattamento del tumore prostatico e può essere definita *second-line screening tool*.
- Poiché la mp-MRI è in grado di identificare tumori a rischio medio-alto (malattia clinicamente significativa) con buona correlazione con il Gleason score (GS >7) (4), è una tecnica sempre più utilizzata come guida per le biopsie mirate, con conseguente maggiore identificazione di tumori di alto grado con meno frustoli e con riduzione della diagnosi di tumori prostatici a basso grado, clinicamente non significativi (5, 6).
- La mp-MRI è una tecnica fondamentale per il management del paziente e viene corredata da uno score probabilistico della presenza o meno di malattia clinicamente significativa (PI-RADS score) al fine di migliorare la variabilità interosservatore.
- La mp-MRI deve essere utilizzata in presenza di un forte sospetto tumorale a fronte della negatività di plurime biopsie random di saturazione, in particolare per l'identificazione di tumori in sede anteriore (3, 7).

3.2.2 Imaging per la stadiazione di T

- **TRUS:** ha bassa sensibilità e specificità nell'identificazione e caratterizzazione delle lesioni prostatiche, dal momento che soltanto il 60% dei tumori prostatici risulta rilevabile con questa tecnica (1, 2), che peraltro è limitata dalla dipendenza dall'operatore. Non è pertanto raccomandata per la stadiazione (8).

- **mp-MRI:** è molto utile nei pazienti a rischio medio-elevato per lo *staging* locale, lo studio dei linfonodi pelvici e retroperitoneali e la valutazione dello scheletro (9). In particolare, fornisce un'accurata definizione spaziale del T (sede e dimensioni) e dà informazioni sull'uni-bilateralità e sul contatto con la capsula del T. Nonostante abbia una bassa sensibilità (22-82%) nel determinare l'estensione extracapsulare di malattia, è tuttavia dotata di elevata specificità (61-100%) (3, 10) che la rende di valido aiuto nei pazienti a rischio medio-elevato poiché può modificare l'iter terapeutico (3, 11). Complessivamente presenta un'accuratezza diagnostica del 50-92% nello *staging* locale.
- **mp-MRI:** in considerazione dell'elevato valore predittivo negativo (VPN), risulta utile nel management dei pazienti a basso rischio candidati alla sorveglianza attiva poiché conferma l'assenza di tumore clinicamente significativo all'interno della ghiandola (12).
- **mp-MRI:** è inoltre utile nel guidare la strategia decisionale nella prostatectomia con tecnica *nerve and continence sparing* grazie alla precisione nel descrivere l'estensione del contatto del T con la capsula e il volume del T (13), nonché nella pianificazione dei trattamenti di radioterapia, sia con brachiterapia (14), che con tecnica a fasci esterni (15), laddove è possibile fondere le immagini di risonanza magnetica con quelle della TC senza mezzo di contrasto normalmente utilizzata nei planning dei trattamenti radio-terapici, permettendo così di ottenere una definizione più precisa e accurata sia della prostata che degli organi a rischio, come, per esempio, il bulbo penieno e il retto.

3.2.3 Imaging per la stadiazione di N

È necessario considerare preliminarmente come il carcinoma prostatico sia spesso associato alla presenza di metastasi linfonodali microscopiche o di dimensioni millimetriche: a causa di ciò, tutti i criteri a disposizione delle varie metodiche di imaging generalmente tendono a sottostadiare il fattore N. Questo pertanto giustifica la bassa sensibilità di tutte le metodiche di imaging.

- **CT e MRI:** il criterio CT e MRI per considerare dei linfonodi come patologici è morfologico (adenopatie tondeggianti), strutturale (colliquazione interna e margini sfumati), di cellularità (DWI), ma soprattutto dimensionale con linfonodi considerati patologici per un diametro trasverso massimo maggiore di 10 mm se ovali e di 8 mm se tondeggianti. Usando questa soglia dimensionale la sensibilità di entrambe le metodiche è inferiore al 40%, dovuta all'impossibilità di rilevare micrometastasi linfonodali. La specificità, il valore predittivo negativo (VPN) e quello positivo (VPP) tuttavia, sono molto elevati (100%, 85% e 100% rispettivamente). Per i suddetti motivi pertanto, CT e MRI risultano equivalenti nella stadiazione linfonodale e, considerando la scarsa sensibilità per la malattia microscopica, non dovrebbero essere impiegate nei pazienti a basso rischio (2, 3, 16, 17).
- **Lo studio delle catene linfonodali** otturatorie, iliache comuni, iliache interne e presacrali e retroperitoneali mediante mp-MRI o TC addome con mezzo di contrasto è richiesto in tutti i pazienti a rischio intermedio-alto che

hanno un rischio di avere metastasi linfonodali maggiore del 40% (11).

- **PET-CT con 11C-colina o 18F-colina:** la sensibilità di questa metodica per la malattia linfonodale microscopica varia significativamente in rapporto agli studi (18, 19). I dati indicano comunque una sensibilità di poco superiore al 60%, che non supportano l'indicazione per i pazienti con malattia a basso e intermedio rischio. L'indicazione deve quindi essere riservata per la malattia ad alto rischio.
- **La sensibilità e specificità di mp-MRI e PET-CT** per la ricerca di metastasi linfonodali è simile (73% e 84%, 97% e 95% rispettivamente) (16, 20).

3.2.4 Imaging per la stadiazione di M

- **Scintigrafia Ossea (BS):** nonostante si conosca la sua alta percentuale di falsi positivi, la sua bassa specificità e la sua correlazione con i livelli del PSA ematico, è ancora l'esame più richiesto per la valutazione dell'intero scheletro anche per il suo elevato VPN (87-100%) (21-24). Nei casi dubbi, va richiesto un approfondimento diagnostico con RM o TC.
- **TC addome con mezzo di contrasto:** nei pazienti ad alto rischio, viene utilizzata principalmente per la ricerca di lesioni linfonodali, epatiche e ossee.
- **PET-CT con 11C-colina o 18F-colina:** ha indubbiamente maggiore specificità rispetto alle altre metodiche di imaging disponibili per lesioni scheletriche, con un minor numero di lesioni ossee indeterminate rilevate (25). Offre inoltre il vantaggio di poter localizzare lesioni linfonodali con un unico esame, compatibilmente con i limiti intrinseci della metodica (dimensioni delle lesioni, metabolismo, artefatti). Sono riportati dei falsi negativi per lesioni epatiche, in malattia avanzata (26). Quando disponibile, dovrebbe essere utilizzata per la stadiazione dei pazienti ad alto rischio.
- **Whole-body MRI:** essendo una tecnica integrata morfologica e funzionale, ha dimostrato una sensibilità maggiore della BS (+/- Rx mirate) nei pazienti ad alto rischio, con una sensibilità e una specificità del 98-100% a fronte di una sensibilità dell'86% e una specificità del 98-100% di queste (11). La sua utilizzazione è limitata dalla disponibilità, dai lunghi tempi necessari per acquisire le immagini e dal costo maggiore rispetto a BS.
- **PET-CT con 18F-fluoride (fluoride PET):** per la ricerca di lesioni ossee metastatiche è caratterizzata da migliori sensibilità, specificità e valore predittivo positivo (81%, 100% e 100%, rispettivamente) rispetto alle altre metodiche di Medicina Nucleare, ma il limite è rappresentato dalla minore disponibilità sul territorio e dal maggior costo.
- **La scintigrafia, la Risonanza Magnetica Total Body (Whole body-DWI) e la 11C-colina-18F-fluoride-PET/CT** sono indicate in pazienti ad alto rischio o sintomatici, mentre non lo sono in pazienti asintomatici con PSA <20 ng/mL in presenza di tumori bene-moderatamente differenziati. Gli studi di confronto tra le differenti metodiche fino ad oggi condotti, non permettono di trarre conclusioni assolute circa il loro utilizzo.

3.2.5 Imaging per la recidiva biochimica

L'imaging di routine non è raccomandato nel paziente asintomatico senza segni di recidiva biochimica (3, 27). L'utilizzo dell'imaging nei pazienti operati con ripresa biochimica è influenzato dai fattori di rischio pre-chirurgici, dalla stadiazione patologica, dal grado di Gleason e dal valore del PSA e del suo tempo di raddoppiamento. Occorre tener conto che la recidiva biochimica può precedere anche di anni la metastasi clinica e che pertanto tutte le tecniche di imaging possono dare un iniziale risultato negativo soprattutto in pazienti asintomatici. Il monitoraggio seriale del PSA aiuta a stratificare i pazienti ad alto rischio di sviluppare progressione di malattia e metastasi. In alcuni casi, un valore dosabile di PSA post-operatorio si associa alla persistenza di un residuo ghiandolare benigno in loggia prostatica: in questi casi, il PSA si mantiene stabile e il rischio di progressione resta piuttosto basso.

- **BS e CT:** rappresentano ancora le metodiche più utilizzate per la valutazione delle adenopatie (CT addominale e pelvica) e delle lesioni ossee (BS). La sensibilità è accettabile solo nei pazienti con elevato PSA di base, elevata cinetica del PSA o sintomatici (28).
- **PET-CT con 11C-colina o 18F-colina:** rappresenta la metodica più sensibile per la localizzazione di lesioni linfonodali e scheletriche quando si verifica una ripresa biochimica, e per questo è stata approvata dalla *US Food and Drug Administration*. La sensibilità dipende dal valore di PSA e dalla cinetica del PSA, per cui dovrebbe essere utilizzata con PSA >1 ng/mL o PSA *doubling time* <6 mesi dopo chirurgia e con PSA >2 ng/mL rispetto al nadir o PSA *doubling time* <6 mesi dopo radioterapia (29). La PET-colina può inoltre essere impiegata nella ricerca di recidive in loggia prostatica, nonostante l'accuratezza limitata. I limiti maggiori sono legati alle dimensioni della recidiva (>5 mm), all'ipometabolismo frequente delle recidive e alla vicinanza del collo vescicale dove si accumula radiotracciante. È una metodica di imaging che pertanto non deve essere utilizzata con valori di PSA inferiori a 2 ng/mL (30).
- **Whole body-DWI:** la *Whole body-DWI* ha una accuratezza simile a quella della PET-colina per la ricerca di localizzazioni ossee, ma non risente dei valori di PSA.
- **mp-MRI:** la valutazione della ghiandola radiotrattata, spesso anche in associazione all'ormonoterapia, è molto complessa poiché il trattamento radiante modifica la sua struttura in senso sclerotico e pertanto il suo segnale RM nelle sequenze T2 pesate. Tuttavia, associando sequenze T2 pesate e sequenze T1 pesate post-contrastografiche, la sensibilità e specificità della RM per la definizione di noduli di malattia clinicamente significativa intraprostata sono del 90% circa (31). È pertanto una tecnica da utilizzare in presenza di recidiva biochimica indipendentemente dai valori di PSA. Successivamente, nel caso di recidiva intraprostata di malattia, la RM può guidare la biopsia mirata (oppure con tecnica fusion RM-eco). Inoltre, la mp-MRI può essere considerato un valido mezzo per la ricerca di recidive in loggia prostatica dopo prostatectomia radicale poiché mostra sensibilità dell'88%, specificità del 100%, VPP del 100%, VPN dell'88% e accuratezza diagnostica del 94% senza

risentire dei valori del PSA e delle dimensioni delle recidive (diametro 3.5-8 mm) (30).

- **PET-CT con 18F-fluoride (fluoride PET):** la metodica è caratterizzata da una maggiore sensibilità rispetto alla BS. Tuttavia, l'impossibilità di visualizzare lesioni viscerali e la scarsa disponibilità non la rendono l'esame di prima scelta. Non offre alcun vantaggio rispetto alla PET colina.

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Le biopsie sotto guida RM sono raccomandate nel caso di un sospetto clinico di carcinoma prostatico nonostante biopsie previe negative	Positivo debole
B	La RM multiparametrica dovrebbe essere utilizzata nella stadiazione locale di malattia soprattutto quando trattasi di malattia a rischio intermedio-alto	Positivo debole
C	La RM multiparametrica dovrebbe essere utilizzata nella stadiazione locale in caso di recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale o radioterapia radicale	Positivo debole
C	La TC addome con mdc dovrebbe essere eseguita nell'imaging iniziale in malattia ad alto rischio e qualora un coinvolgimento linfonodale cambi l'approccio terapeutico	Positivo debole
B	La PET-TC non dovrebbe essere utilizzata nella stadiazione up-front della malattia prostatica	Negativo debole
B	La scintigrafia ossea non deve essere utilizzata nella stadiazione della neoplasia a rischio basso e molto basso	Negativo debole

Bibliografia

1. Postema A, Mischi M, de la Rosette J, et al. Multiparametric ultrasound in the detection of prostate cancer: a systematic review. *World J Urol* 2015;33(11):1651-59.
2. Ragozzino A. Carcinoma della Prostata. *Risonanza Magnetica: l'essenziale*. S.I.R.M. 2009.
3. EAU guidelines on prostate cancer. 2015 www.uroweb.org
4. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011;186:1818-24.
5. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 2013;64:713-9.
6. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol* 2012;62:68-75.
7. Thompson J, Lawrentschuck N, Frydenberg M, et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(Suppl 2):S6-20. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg58>
8. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg58>
9. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified "all-in-one" imaging approach? *Prostate* 2014;74:469-77.
10. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002;224(1):203-10.
11. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012 Apr;22(4):746-57.
12. Somford DM, Hamoen EH, Futterer JJ, et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2013;190:1728-34.
13. Park BH, Jeon HG, Jeong BC, et al. Influence of Magnetic Resonance Imaging in the Decision to Preserve or Resect Neurovascular Bundles at Robotic Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *J Urol* 2014 Jul;192(1):82-8.
14. Albert JM, Swanson DA, Pugh TJ, et al. Magnetic resonance imaging-based treatment planning for prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2013 Jan-Feb;12(1):30-7.
15. Abdel-Wahab M, Mahmoud O, Merrick G, et al. ACR Appropriateness Criteria® external-beam radiation therapy treatment planning for clinically localized prostate cancer. *J Am Coll Radiol* 2012 Apr;9(4):233-8.
16. Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:694-701.
17. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2015 Jul 24. pii: S0302-2838(15)00674-0. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.029.
18. Brogssitter C, Zophel K, Kotzerke J. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013 Jul;40 (Suppl 1): S18-27.
19. Poulsen MH, Bouchelouche K, Hoiland-Carlsen PF, et al. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int* 2012 Dec;110(11):1666-71.
20. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011 Jul;60(1):125-30.
21. Rudoni M, Antonini G, Favro M, et al. The clinical value of prostate-specific antigen and bone scintigraphy in the staging of patients with newly diagnosed, pathologically proven prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 1995 Mar;22(3):207-11.
22. Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D, et al. Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 1996 May;47(5):708-12.
23. Rydh A, Tomic R, Tavelin B, et al. Predictive value of prostate-specific antigen, tumour stage and tumour grade for the outcome of bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1999 Apr;33(2):89-93.
24. Ataus S, Citci A, Alici B, et al. The value of serum prostate specific antigen and other parameters in detecting bone metastases in prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 1999;31(4):481-9.
25. Heindel W, Gübitz R, Vieth V, et al. The diagnostic imaging of bone metastases. *Dtsch Arztebl Int* 2014 Oct 31;111(44):741-7.
26. Krause BJ, Souvatzoglou M, Treiber U, et al. Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives. *Urol Oncol* 2013 May;31(4):427-35.
27. Casalino DD, Remer EM, Arellano RS, et al. ACR Appropriateness Criteria® posttreatment follow-up of prostate cancer. *J Am Coll Radiol* 2011 Dec;8(12):863-71.
28. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61:607-11.
29. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2013 May;38(5):305-14.
30. Brunocilla E, Schiavina R, Nanni C, et al. First case of 18F-FACBC PET/CT-guided salvage radiotherapy for local relapse after radical prostatectomy with negative 11C-Choline PET/CT and multiparametric MRI: New imaging techniques may improve patient selection. *Arch Ital Urol Androl* 2014 Sep 30;86(3):239-40.
31. Barchetti F, Panebianco V. Multiparametric MRI for Recurrent Prostate Cancer Post Radical Prostatectomy and Postradiation Therapy. *Biomed Res Int* 2014;2014:316272.

3.3 Agobiopsia

La biopsia guidata sotto guida ecografica, sia transrettale che transperineale, rappresenta lo standard (1, 2) per la diagnosi e una biopsia basale della prostata è necessaria in caso di incremento del PSA e/o di una DRE sospetta. L'età, le potenziali comorbidità e le possibili sequele dovrebbero essere sempre considerate e discusse (3). La stratificazione del rischio rappresenta un utile strumento per ridurre il numero di biopsie non necessarie (3). L'incremento del PSA, di per sé, non dovrebbe essere considerato un criterio mandatorio per eseguire una biopsia, e andrebbe sempre confermato in più dosaggi seriati e al di fuori di tutte le possibili sollecitazioni (meccaniche, traumatiche, infiammatorie, infettive), idealmente presso uno stesso laboratorio (4, 5). L'uso empirico di antibiotico terapia in pazienti asintomatici andrebbe evitato (6). Le condizioni in cui ripetere una biopsia dopo una biopsia negativa sono:

- valori di PSA che persistono elevati, o in incremento;
- sospetta DRE, che di per sé comporta un rischio di tumore del 5-30% (7, 8);
- pregressa diagnosi di proliferazione atipica acinare, rischio del 40% (9);
- diagnosi di pregressa estesa neoplasia intraepiteliale di alto grado (HGPIN) (specie se presente in un numero di

- foci >3), rischio del 30% (9, 10). La presenza di focolai isolati di PIN di alto grado in meno di 3 foci non rappresenta un criterio per ripetere la biopsia (11);
- presenza di atipie ghiandolari contigue a focolai di PIN (PINATYP) (rischio del 50%) (12).

Biopsia di saturazione: l'incidenza di carcinoma prostatico in seguito a biopsia di saturazione (>20 frustoli) è del 30-43% e dipende dal numero dei prelievi eseguiti nel corso delle biopsie precedenti (13). Con l'approccio transperineale la biopsia di saturazione può arrivare a rilevare un ulteriore 38% di carcinomi prostatici, ma al costo di un aumento del rischio di ritenzione urinaria (14).

Sampling e numero di prelievi: alla biopsia basale il *sampling* deve prevedere un approccio bilaterale, dall'apice alla base, per quanto possibile nelle sedi più laterali e posteriori della ghiandola periferica. Ulteriori frustoli possono essere aggiunti su aree sospette alla DRE/TRUS. Le biopsie a sestante non vengono più considerate adeguate. Per un volume prostatico di 30-40 mL, vanno ottenuti da 10 a 12 frustoli (15).

Biopsia della zona transizionale: dovrebbe essere eseguita solo quando viene ripetuta una biopsia (16).

La TURP è un intervento a scopo disostruttivo e non deve servire per fare la diagnosi (17). In caso di diagnosi incidentale di carcinoma prostatico alla TURP, deve sempre essere eseguita una biopsia della ghiandola periferica.

Bibliografia

- Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008 Feb;71(2):191-5.
- Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008 June;11:134-8.
- Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):79-85.
- Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003 May;289(20):2695-700.
- Stephan C, Klaas M, Muller C, et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006 Jan;52(1):59-64.
- Egger SE, Large MC, Gerber GS, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomized, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int* 2013 Nov;112(7):925-9.
- Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct;42(4):365-74.
- Carvalho GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *J Urol* 1999 Mar;161:835-9.
- Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):820-34.
- Merrimen JL, Jones G, Walker D, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009 Aug;182(2):485-90.
- Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005 Jan;173(1):70-2.
- Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol* 2001 Apr;32(4):389-95.
- Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006 Sep;50(3):498-505.
- Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1376-81.
- Donovan J, Hamdy F, Neal D, et al. ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003;7(14):1-88.
- Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. *Eur Urol* 2005 Dec;48(6):916-21.
- Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology* 2003 Nov;62(5):883-7.

3.4 Classi di rischio

La ripartizione in classi di rischio è finalizzata a una corretta pianificazione terapeutica, in cui le caratteristiche del tumore e del paziente hanno un ruolo fondamentale nella scelta dei percorsi diagnostico-terapeutici. Come per altri tumori solidi la classificazione del tumore prostatico avviene in base al sistema AJCC (1) (Tab. I) che tiene conto dell'estensione della malattia nella prostata (categoria T), e della presenza di eventuali metastasi nei linfonodi e/o a distanza (categorie di N e M). A questi si sono aggiunti ulteriori fattori prognostici quali il Gleason score (2) e il PSA pre-trattamento (3).

In base a questi fattori è stato possibile identificare 3 classi di rischio: basso (Gleason <7, PSA <10 ng/mL e T1-2); intermedio (Gleason 7, o PSA 10-20 ng/mL o T2b); alto (Gleason 8-10, o PSA >20 ng/mL, o >T2c). Tuttavia a questa classificazione iniziale si è aggiunta recentemente una nuova classificazione che ha identificato 5 classi di rischio, proposte nelle recenti Linee Guida NCCN (Tab. II) (4). In base a essa i pazienti originariamente considerati a basso rischio vengono ulteriormente suddivisi in rischio basso o molto basso in base alla *PSA density*, al numero dei prelievi positivi/totali e alla percentuale di interessamento neoplastico di ciascun frustolo (5). Negli USA circa 1/3 dei pazienti ricade nella categoria a rischio intermedio (6), che a sua volta può essere ulteriormente suddiviso in due gruppi, a prognosi favorevole e sfavorevole, in base alla predominanza del pattern 4 e alla percentuale dei frustoli positivi alla biopsia. Infine, nel contesto del tumore in precedenza considerato ad alto rischio è stato discriminato un gruppo a rischio molto alto, in base alla presenza di malattia localmente avanzata (T3b o T4). Per definire meglio l'estensione (7) e l'aggressività (8) del carcinoma della prostata ha contribuito l'utilizzo della mpMRI (*Multiparametric Magnetic Resonance*). La standardizzazione nell'interpretazione di questo esame è avvenuta grazie al sistema PI-RADS, simile a quello BI-RADS utilizzato per il carcinoma mammario (9). Esso rende mandatoria l'esecuzione delle sequenze in diffusione pesata (DWI) e a contrasto dinamico (DCE), oltre alle tradizionali T2, che ne migliorano l'accuratezza. Sebbene il ruolo della mpMRI debba essere confermato in trial

TABELLA I - Classificazione NCCN**Tumore Primitivo (T)**

- TX Tumore primitivo che non può essere evidenziato
T0 Tumore primitivo non evidenziabile
T1 Tumore clinicamente non palpabile o evidente dalle immagini
T1a Tumore trovato casualmente durante un altro intervento (presente nel 5% o meno di tessuti)
T1b Tumore trovato casualmente durante un altro intervento (presente nel 5% o più di tessuti)
T1c Tumore identificato da un'agobiopsia
T2 Tumore limitato alla prostata
T2a Tumore esteso a metà di un lobo o meno
T2b Tumore esteso a metà di un lobo
T2c Tumore esteso a entrambi i lobi
T3 Tumore che supera la capsula della prostata
T3a Estensione del tumore su un lobo della prostata
T3b Estensione del tumore su entrambi i lobi della prostata
T3c Estensione del tumore nella vescicola seminale
T4 Tumore che invade strutture adiacenti oltre alle vescicole seminali
T4a Tumore che invade il collo della vescica, lo sfintere esterno oppure il retto
T4b Tumore che invade i muscoli elevatori e/o la parete pelvica

Linfonodi Regionali (N)

- NX Linfonodi regionali non valutabili
N0 Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1 Un singolo linfonodo con metastasi di grandezza 2 cm o meno nella parte più larga
N2 Un singolo linfonodo con metastasi da 2 a 5 cm nella parte più larga oppure più linfonodi con metastasi ma non più grandi di 5 cm
N3 Linfonodi con metastasi di più di 5 cm ciascuna

Metastasi a distanza (M)

- MX Metastasi a distanza non accertabili
M0 Metastasi a distanza assenti
M1 Metastasi a distanza presenti
M1a Metastasi a distanza nei linfonodi non regionali
M1b Metastasi a distanza nell'osso (o nelle ossa)
M1c Metastasi a distanza in altre sedi

Classificazione patologica (pT) ***pT2 Malattia organo confinata**

- pT2a Malattia unilaterale con interessamento di una metà, o meno, di un lato della ghiandola
pT2b Malattia unilaterale con interessamento di oltre una metà di un lato della ghiandola, ma non entrambi i lobi
pT2c Malattia bilaterale

pT3 Malattia extraprostatica

- pT3a Estensione extraprostatica o invasione microscopica del collo vescicale **
pT3b Interessamento delle vescicole seminali

pT4 Invasione del retto, vescica

* Non esiste classificazione patologica T1

**Margini chirurgici positivi devono essere definiti con il descrittore R1 (malattia residua microscopica)

randomizzati, essa resta di certo utile nell'identificazione della estensione extracapsulare con la conseguenza, ad esempio, di poter prevedere l'indicazione a una RT adiuvante nei pazienti candidati all'intervento, o per una migliore identificazione dell'apice prostatico nei pazienti candidati a RT esclusiva (10).

TABELLA II - Classi di rischio NCCN**Rischio molto basso**

- T1c
- Gleason score <6
- PSA <10 ng/mL
- Meno di tre frustoli agiobiotici positivi, con adenocarcinoma della prostata riscontrato in meno del 50% in ogni frustolo
- PSA density <0.15 ng/mL/g

Rischio basso

- T1-T2a
- Gleason score <6
- PSA <10 ng/mL

Rischio intermedio

- T2b-T2c o
- Gleason score 7 o
- PSA 10-20 ng/mL

Rischio alto

- T3a o
- Gleason score 8-10 o
- PSA >20 ng/mL

Molto alto

- T3b - T4 o
- Pattern primario di Gleason 5 o
- Più di quattro frustoli con Gleason score 8-10

Bibliografia

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Tritti A, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer 2010: 241-5.
2. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
3. Duchesne GM, Bloomfield D, Wall P. Identification of intermediate-risk prostate cancer patients treated with radiotherapy suitable for neoadjuvant hormone studies. *Radiother Oncol* 1996;38:7-12.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Prostate Cancer nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Accessed December 1, 2016.
5. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumorextent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-74.
6. Shao YH, Demissie K, Shih W, et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1280-3.
7. Hegde JV, Chen MH, Mulkern RV, Fennessy FM, D'Amico AV, Tempany CM. Preoperative 3-Tesla multiparametric endorectal magnetic resonance imaging findings and the odds of upgrading and upstaging at radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer [serial online]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:e101-e107.
8. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 2011;259:453-61.
9. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-57.
10. Hentschel B, Oehler W, Strauss D, Ulrich A, Malich A. Definition of the CTV prostate in CT and MRI by using CT-MRI image fusion in IMRT planning for prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2011;187: 183-9.

4 - TERAPIA: CRITERI GENERALI

4.1 La sorveglianza attiva

4.1.1 Introduzione

Attualmente il carcinoma prostatico localizzato viene trattato con prostatectomia radicale (PR), RT esterna (brachiterapia in casi selezionati).

La diffusione del PSA ha portato tuttavia a un incremento delle diagnosi del cancro della prostata, soprattutto delle forme localizzate a basso rischio non associate a mortalità (1) (2+), determinando una quota rilevante di sovradiagnosi e conseguentemente di sovra-trattamento. Molti tumori della prostata diagnosticati in assenza di segni/sintomi clinici hanno un comportamento indolente o clinicamente insignificante e non si sarebbero manifestati clinicamente nell'arco della vita del portatore. Focolai di carcinoma prostatico sono di frequente riscontro autoptico in soggetti anziani deceduti per altre cause (2) (2++).

La maggior parte dei tumori indolenti ricadono tra quelli oggi classificati come tumori in classe di rischio bassa (GPS $\leq 3+3$, cT1c-2a, PSA < 10) e molto bassa (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf). Almeno due revisioni di oltre 21 000 esami istologici di prostatectomia l'una (3) (2++) e di oltre 14 000 l'altra (4) (2++), effettuate in accordo con le recenti modificazioni del Gleason (5), non hanno documentato presenza di metastasi linfonodali nei carcinomi confermati di GPS 3+3. Anche le alterazioni molecolari e genetiche che sottostanno all'acquisizione delle caratteristiche di aggressività delle malattie oncologiche (ad esempio, capacità pro-angiogenetiche, di invasione e metastatizzazione ecc.) presenti nei tumori con componenti di Gleason ≥ 4 , sono mancanti in quelli con componenti di Gleason 3 (6) (2+) e piccoli tumori in classe di rischio intermedia potrebbero non avere ripercussioni sulla sopravvivenza e non richiedere una terapia radicale.

Con il termine Sorveglianza Attiva (SA) si intende un programma diagnostico e terapeutico che ha l'obiettivo di contrastare l'*overtreatment* evitando o ritardando gli effetti collaterali (deficit erettile, incontinenza, tossicità rettale e urinaria, infertilità) di trattamenti aggressivi intempestivi in pazienti con tumori prostatici indolenti e di riconoscere, riclassificare e trattare appropriatamente le forme a maggior aggressività, senza modificare la finestra di curabilità (7) (2++). Mancano studi clinici randomizzati di confronto diretto tra SA e trattamenti standard e le indicazioni alla SA si basano su dati epidemiologici, studi di coorte e studi randomizzati che però non confrontano la PR con la SA ma con la Vigile Attesa (8) (1-). Nonostante i livelli di evidenza per la SA siano limitati, la sua rilevanza clinica è significativa, ed è ora inserita nelle principali Linee Guida internazionali.

I protocolli utilizzati nei vari Centri nel mondo presentano differenze nella selezione dei pazienti, negli strumenti di monitoraggio, nella frequenza delle biopsie prostatiche ripetute, nei criteri di avvio dei pazienti a trattamento radicale.

4.1.2 Selezione dei pazienti

La SA dovrebbe essere offerta come opzione alternativa alla PR e alla RT ai pazienti in classe di rischio bassa e molto bassa e può rappresentare per alcuni la strategia preferenziale. I pazienti devono essere informati in modo oggettivo sul-

le diverse possibilità di trattamento, senza essere influenzati dall'opinione personale del curante.

Come detto, la qualità delle evidenze è bassa, essendo basata su studi epidemiologici, studi prospettici di coorte e studi retrospettivi. Non sono ancora maturi i dati di uno studio clinico randomizzato di confronto tra SA e trattamenti radicali (PR e RT), che ha iniziato il reclutamento nell'ottobre 2001 (9) (1+). Sono invece disponibili i dati di due studi randomizzati di confronto tra PR e Vigile Attesa, strategia osservazionale diversa dalla sorveglianza, in quanto non prevede un trattamento radicale differito in caso di riclassificazione di malattia, ma un trattamento palliativo alla comparsa o all'imminenza di sintomi (8) (1+), (10) (1+). Lo studio americano non ha dimostrato alcun vantaggio di sopravvivenza globale e causa-specifica a favore della chirurgia rispetto alla Vigile Attesa nei pazienti in classe di rischio bassa (8) (1+). L'analogo studio europeo non ha documentato un vantaggio di sopravvivenza causa-specifica nella bassa classe di rischio (10) (1+), ma una sostanziale riduzione della mortalità nei pazienti trattati con PR.

Numerosi studi di coorte di pazienti inclusi in protocolli strutturati di SA, condotti da varie istituzioni principalmente europee e nordamericane, sono stati revisionati e analizzati nelle loro differenze (11) (2++). Finora la sopravvivenza cancro-specifica è compresa tra il 96% e il 100% (12) (2+). Il limite di questi dati è il follow-up relativamente breve, ovvero inferiore a 10 anni. Lo studio canadese è quello con il più lungo follow-up; ha incluso pazienti in classe di rischio bassa ma anche pazienti selezionati in classe intermedia e ha documentato una sopravvivenza cancro-specifica del 94.3% a 15 anni, a fronte di una sopravvivenza globale del 62%, con un rischio relativo di morte, per cause differenti dal carcinoma prostatico, 9 volte superiore (HR 9.2; 95% CI: 5.4 -15.6) (13) (2+).

I protocolli di SA adottati dai diversi Centri differiscono parzialmente nella selezione dei pazienti, in quanto utilizzano criteri più o meno restrittivi. La maggior parte accetta un numero di campioni positivi non superiore a 2, alcuni identificano come estensione di malattia massima il 50% della campionatura, altri accettano valori specifici di PSA density (< 0.5 ng/mL/g, 0.2 ng/mL/g) (11) (2++).

Attualmente non ci sono ancora evidenze di letteratura che suggeriscano un unico specifico protocollo. È questo uno degli obiettivi di GAP3 Movember, un'iniziativa di collaborazione che coinvolge Centri di tutto il mondo (<https://nl.movember.com/en/report-cards/view/?id=2049>). I criteri più restrittivi si basano sulla definizione di Epstein del carcinoma prostatico clinicamente non significativo e sono i seguenti: cT1c, GPS $\leq 3+3$, campioni positivi ≤ 2 , estensione all'interno del campione $< 50\%$, PSA density < 0.15 ng/mL/g (classe di rischio molto bassa secondo NCCN) (14) (2+).

Il maggiore studio osservazionale di SA è lo studio PRIAS (*Prostate Cancer Research International Active Surveillance*) che include pazienti con le seguenti caratteristiche: cT1c-2a, GPS $\leq 3+3$, campioni positivi ≤ 2 ($< 15\%$ dei campioni in caso di biopsia a saturazione), PSA density < 0.2 ng/mL/g (<https://www.prias-project.org/>) (15) (2+).

4.1.3 Programma di monitoraggio

L'obiettivo dei controlli in corso di SA è l'identificazione precoce dei fattori di rischio di riclassificazione di malattia,

allo scopo di non perdere la finestra di curabilità per i pazienti portatori di malattie a maggiore aggressività identificate nel corso dell'osservazione.

Non vi è ancora un consenso sul protocollo di monitoraggio ottimale. Gli schemi di monitoraggio e le loro differenze sono stati descritti e analizzati nel lavoro di revisione promosso dalla *Agency for Healthcare Research and Quality* (11) (2++). Il follow-up include il dosaggio periodico del PSA ogni 3-6 mesi e l'Esplorazione Rettale Digitale (DRE) ogni 6-12 mesi nella maggior parte degli studi. Una prima biopsia è generalmente prevista entro 12 mesi dalla biopsia diagnostica (tra 6 e 12 mesi). Un eventuale ritardo nell'identificazione di una malattia a più elevato rischio all'interno di questo intervallo di tempo non sembra compromettere l'efficacia terapeutica in questi pazienti (16) (2++).

La biopsia prostatica transrettale eco-guidata, pur nei noti limiti nel campionare le lesioni della zona anteriore, rappresenta lo standard e a tutt'oggi non vi sono dati che supportino l'utilizzo di altre tecniche biotipiche, al di fuori di protocolli di studio.

Variabile è la tempistica delle biopsie successive al primo anno, riflettendo la maggiore o minore ristrettezza dei criteri di inclusione dei pazienti. Il protocollo della John Hopkins University prevede una biopsia annuale (17) (2++) mentre PRIAS e altri programmi prevedono nuove biopsie ogni 3-5 anni (15) (2++), (14) (2+), con eventuali extrabiopsie guidate da una crescita sospetta del PSA o da una possibile progressione clinica alla DRE (15) (2++).

Allo scopo di limitare il numero delle biopsie e ridurre il rischio di complicanze, incluso il rischio infettivo correlato alla diffusione delle resistenze ai fluorochinolonici (18) (2+), è in corso di valutazione la risonanza magnetica multiparametrica (mp-MRI), quale nuovo strumento di monitoraggio. Allo stato attuale delle conoscenze, la mp-MRI può essere considerata una valutazione aggiuntiva basale o nel corso del follow-up per il sospetto clinico di un focolaio occulto a maggior aggressività (19) (2++). Poiché non disponiamo di studi prospettici che ne dimostrino l'efficacia in SA, la risonanza non può essere considerata uno strumento routinario. Se ne raccomanda comunque l'utilizzo da parte di un team multidisciplinare in Centri che dispongano, oltre che della strumentazione diagnostica, anche della possibilità di effettuare biopsie mirate, su eventuali aree sospette, guidate da risonanza o

con tecniche di fusione ecografiche. L'esame deve essere condotto e refertato secondo le Linee Guida ESUR 2012 (20).

Dati discordanti sono stati prodotti sulla cinetica del PSA, in particolare il *PSA doubling time* (PSADT), come predittore di riclassificazione. Nella popolazione PRIAS, il PSADT <3 anni è risultato predire la riclassificazione di malattia alla nuova biopsia programmata al primo anno (21) (2+) e l'*upgrading* (GPS 0>6) a una seconda nuova biopsia effettuata entro il 4° anno (HR 2.02; CI: 1.36-3.00; p <0.01) (22) (2+). Al contrario, nella casistica della John Hopkins University, né il PSADT né la PSA velocity sono risultati significativamente correlati con la riclassificazione di malattia (23) (2+). Poiché la cinetica del PSA può essere influenzata da fattori confondenti, ad esempio le frequenti prostatiti subcliniche, non può essere considerato un parametro su cui basare le decisioni cliniche, ma deve essere considerato un possibile elemento di sospetto per indirizzare a ulteriori indagini (extra-biopsie) (24) (2+).

Una recente revisione sistematica della letteratura ha mostrato che la qualità di vita in SA è ottimale e i disturbi psicologici non sono significativi (25) (2+).

4.1.4 Interruzione della Sorveglianza Attiva (SA) e trattamento attivo

I pazienti che in corso di SA hanno una riclassificazione di malattia per riscontro di un GPS ≥ 7 in corso di nuova biopsia o per significativo incremento volumetrico di malattia di GPS 6, devono essere valutati per un trattamento attivo (Chirurgia o Radioterapia).

Dati derivanti da studi clinici randomizzati documentano un vantaggio di sopravvivenza per il trattamento chirurgico radicale nei pazienti con malattia di GPS ≥ 7 o in classe di rischio intermedia e alta (10) (1+), (8) (1+). Mentre c'è consenso sul significato prognostico del GPS e della necessità di trattare malattie di GPS ≥ 7 , non vi sono solidi criteri biotipici che definiscano la "progressione volumetrica" di un carcinoma GPS 3+3.

Sebbene la cinetica del PSA (PSADT <3 anni) sia stata inizialmente utilizzata nella casistica canadese (12) (2++) e nello studio PRIAS (16) (2++), non è da considerarsi come unico criterio di interruzione della SA in quanto manca di specificità (23) (2+).

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	La SA deve essere offerta come opzione alternativa alla PR e alla Radioterapia esterna o Brachiterapia ai pazienti in classe di rischio bassa e molto bassa e può rappresentare per alcuni pazienti la strategia preferenziale. I pazienti devono essere informati in modo oggettivo circa le diverse possibilità di trattamento, senza essere influenzati dall'opinione personale del curante.	Positiva forte
C	Il monitoraggio durante la SA dovrebbe includere: PSA ogni 3 mesi per i primi 2 anni, successivamente ogni 3-6 mesi; DRE ogni 6 mesi. Ripetizione della biopsia prostatica transrettale a 6-12 mesi dalla diagnosi e successivamente almeno ogni 3-5 anni. Extra-biopsie possono trovare indicazione in presenza di elementi clinici o biochimici di sospetto, quali, ad esempio, la cinetica del PSA.	Positiva forte
C	Allo stato attuale delle conoscenze, la risonanza magnetica multiparametrica della prostata (mpMRI) può essere inclusa nel programma di SA come valutazione basale aggiuntiva, o nel corso del follow-up, ma non è da considerarsi esame routinario.	Positiva debole
B	I pazienti che in corso di SA hanno una riclassificazione di malattia per riscontro di un GPS ≥ 7 in corso di nuova biopsia o per significativo incremento volumetrico di malattia di GPS 6, devono essere valutati per un trattamento attivo (Chirurgia o Radioterapia a Fasci Esterni o Brachiterapia).	Positiva forte

Bibliografia

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Reprint of: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2015 Jun;51(9):1201-2.
2. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008 Feb;15(1):3866-71.
3. Liu JJ, Lichtensztajn DY, Gomez SL, et al. Nationwide prevalence of lymph node metastases in Gleason score 3 + 3 = 6 prostate cancer. *Pathology* 2014 Jun;46(4):306-10.
4. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* 2012 Sep;36(9):1346-52.
5. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29(9):1228-42.
6. Lavery HJ, Droller MJ. Do Gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represent separate disease states? *J Urol* 2012 Nov;188(5):1667-75.
7. Bangma CH, Valdagni R, Carroll PR, et al. Active Surveillance for low-risk prostate cancer: Developments to date. *Eur Urol* 2015 Apr;67(4):646-8.
8. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-13.
9. Lane JA, Donovan JL, Davis M, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 Sep;15(10):1109-18.
10. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014 Mar;370(10):932-42.
11. Ip S, Dahabreh IJ, Chung M, et al. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer Review. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2011 Dec;(204):1-341.
12. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer: a systematic review. *J Surg Oncol* 2014 Jun;109(8):830-5.
13. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015 Jan;33(3):272-7.
14. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994 Feb;271(5):368-74.
15. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63:597-603.
16. van den Bergh RC, Albertsen PC, Bangma CH, et al. Timing of curative treatment for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2013 Aug;64(2):204-15.
17. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011 Jun;29(16):2185-90.
18. Johnson JR, Polgreen PM, Beekmann SE, et al. Transrectal Prostate Biopsy-Associated Prophylaxis and Infectious Complications: Report of a Query to the Emerging Infections Network of the Infectious Diseases Society of America. *Open Forum Infect Dis* 2015 Jan;2(1).
19. Moore CM, Ridout A, Emberton M, et al. The role of MRI in active surveillance of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2013 May;23(3):261-7.
20. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012 Apr;22(4):746-57.
21. Bul M, van den Bergh RC, Rannikko A, et al. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol* 2012 Feb;61(2):370-7.
22. Bokhorst LP, Alberts AR, Rannikko A, et al. Compliance Rates with the Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) Protocol and Disease Reclassification in Noncompliers. *Eur Urol* 2015 Nov;68(5):814-21.
23. Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010 Jun;28(17):2810-6.
24. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jan;27(3):398-403.
25. Bellardita L, Valdagni R, van den Bergh R, et al. How Does Active Surveillance for Prostate Cancer Affect Quality of Life? A Systematic Review. *Eur Urol* 2015 Apr;67(4):637-45.

4.2 Chirurgia

La prostatectomia radicale (PR) è indicata (1-3):

- a) nei casi di malattia organo-confinata;
- b) nei pazienti con aspettanza di vita ≥ 10 anni in considerazione delle potenziali complicanze e mortalità peri-operatoria.

Tale approccio dovrebbe essere escluso per età superiore a 70 anni o in presenza di fattori di rischio operatorio, evidenza di estensione oltre la capsula prostatica (cT3) alla DRE o alle indagini di stadiazione. In presenza di fattori di rischio all'esame istologico, può essere ritenuta indicata una RT post-operatoria.

La PR può essere un'opzione di salvataggio nei casi di recidiva biochimica dopo RT, sapendo che la morbilità (incontinenza urinaria, disfunzione erettile e sclerosi del collo vescicale) è significativamente maggiore rispetto a quando sia utilizzata come terapia primaria (4, 5).

4.2.1 Tecniche

Vengono utilizzati sia l'approccio retro-pubico che mini-invasivo; sono ormai entrate nell'uso comune anche le tecniche laparoscopiche e robot-assistite che sono considerate equivalenti alle tecniche convenzionali se eseguite da chirurghi esperti (6-8). Il rischio di margini positivi è considerato equivalente nella tecnica "open" e nella tecnica "robot assistita" (9). Analisi della tossicità: 15 anni dopo PR o dopo RT (10, 11) nel tumore della prostata localizzato, non si sono dimostrate differenze in termini di *disease specific functional outcome* tra gruppi sottoposti a PR o RT. Tutti gli uomini trattati per carcinoma prostatico mostrano, comunque, un progressivo declino funzionale durante i 15 anni di follow-up. A 2 e 5 anni i pazienti sottoposti a PR presentano più facilmente incontinenza urinaria rispetto ai casi trattati con RT (OR 6.22; CI: 95%; 1.92-20.29, e OR 5.10; 95% CI, 2.29-11.36 rispettivamente), ma la differenza non è più apprezzabile dopo 15 anni di follow-up. Analogamente lo stesso andamento vale per la disfunzione erettile (OR a due anni, 3.46; 95% CI: 1.93 a 6.17

e cinque anni, OR, 1.96; 95% CI: 1.05 a 3.63), ma le differenze si annullano dopo 15 anni per la progressiva riduzione della potenza sessuale con l'età. Minor probabilità di urgenza intestinale è caratteristica dei pazienti trattati con PR, ma anche in questo caso le differenze si annullano dopo 15 anni di follow-up.

4.2.2 Linfadenectomia pelvica

L'indicazione a linfadenectomia pelvica dovrebbe essere posta in base al rischio di metastasi linfonodali. Le Linee Guida NCCN pongono tale *cut-off* al 2%, evitando così circa il 50% delle linfadenectomie, con un *missing* di linfonodi positivi del 12% (12); utilizzando nomogrammi diversi quali quelli di Briganti et al. il *cut-off* suggerito per la linfadenectomia estesa è del 5% (13, 14). La linfadenectomia pelvica può essere eseguita indifferente con tecnica laparoscopica oppure open, con simili tassi di complicanze, e deve essere eseguita con tecnica estesa (dalle vene iliache esterne anteriormente, alla parete pelvica lateralmente, alla parete vescicale medialmente, al pavimento pelvico posteriormente, al legamento di Cooper distalmente, all'arteria iliaca interna prossimalmente) (15, 16). La linfadenectomia estesa, raccomandata nel carcinoma prostatico ad alto rischio e in quello a rischio intermedio, è una procedura gravata da un tasso di complicanze superiori rispetto a quella limitata (19.8% vs 8.2%, rispettivamente), ed il linfocele rappresenta quella più frequente (10.3% vs 4.6%) (17).

Bibliografia

1. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27:4300-05.
2. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1144-54.
3. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932-42.
4. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61:961-71.
5. Shekarriz B, Upadhyay J, Pontes JE. Salvage radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28:545-53.
6. Herrell SD, Smith JA, Jr. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: what is the learning curve? *Urology* 2005;66:105-07.
7. Smith JA, Herrell SD. Robotic assisted laparoscopic prostatectomy: do minimally invasive approaches offer significant advantages? *J Clin Oncol* 2005;23:8170-5.
8. Parson JK, Bennett JL. Outcomes of retropubic, laparoscopic, and robotic-assisted prostatectomy. *Urology* 2008;72:412-6.
9. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:418-30.
10. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:436-45.
11. Nam RK, Cheung P, Herschorn S, et al. Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction

- after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2014;15(2):223-31.
12. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1798-1803.
13. Dell'Oglio P, Abdollah F, Suardi N, et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2014 Apr;28(4):416-23.
14. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, et al. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2014;92(3):300-5.
15. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1251-65.
16. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:29-37.
17. Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005 Jul;2(7):336-42.

4.3 Radioterapia

La Radioterapia (RT) è indicata nelle neoplasie prostatiche come trattamento esclusivo, associata alla chirurgia o alla terapia ormonale di breve o lunga durata.

Il trattamento può essere somministrato con sola terapia a fasci esterni (EBRT), sola Brachiterapia (BRT) o con una combinazione delle due metodiche sulla base di una opportuna selezione dei pazienti.

4.3.1 RT a fasci esterni

La RT a fasci esterni nel tumore della prostata mostra i seguenti vantaggi rispetto alla PR:

1. evita le complicazioni legate alla chirurgia, come il sanguinamento, i rischi legati alla trasfusione e i rischi legati all'anestesia come infarto miocardico ed embolia polmonare;
2. può essere applicata a pazienti con ampio range di età;
3. comporta un basso rischio di incontinenza e stenosi uretrale e buona probabilità di preservazione della funzionalità erettile a breve termine (1).

Gli svantaggi del trattamento radiante includono:

1. durata del trattamento, spesso oltre le 7 settimane;
2. sintomi da tossicità acuta vescicale o intestinale in corso di terapia in circa la metà dei pazienti;
3. rischio basso, ma documentato, di proctite attinica cronica e rischio di disfunzione erettile come tossicità tardiva (2, 3);
4. in caso di recidiva di malattia, la prostatectomia di salvataggio comporta complicanze maggiori della prostatectomia primaria (3).

Controindicazioni al trattamento radiante sono:

1. precedente RT sulla pelvi;
2. rettocolite ulcerosa in fase attiva.

Controindicazioni relative includono:

1. capacità vescicale ridotta;

2. cateterismo permanente;
3. diarrea cronica moderata o severa;
4. ostruzione vescicale che necessiti di cateterismo sovrapubico;
5. rettocolite ulcerosa in fase non attiva.

Per il trattamento delle neoplasie della prostata, con EBRT, vengono sempre più utilizzate nella pratica clinica le tecniche 3D e IMRT (*Intensity-Modulated Radiation Therapy*). Nella tecnica 3D-CRT (*Conformal Radiation Therapy*), ma ancor di più nella IMRT statica o rotazionale, dove la riduzione dei margini di espansione del PTV e le alte dosi prescritte necessitano di un'alta accuratezza del trattamento, è utile seguire la localizzazione della prostata mediante IGRT (*Image-Guided Radiation Therapy*) (4).

Bibliografia

1. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358-67.
2. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358:1250-61.
3. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer* 2007;110:1417-28.
4. De Los Santos J, Popple R, Agazayran, et al. Image guided radiation therapy (IGRT) technologies for radiation therapy localization and delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:33-45.

4.3.2 Brachiterapia

La Brachiterapia (BRT) consiste nell'impianto di sorgenti radioattive all'interno della prostata ed è tradizionalmente utilizzata nelle neoplasie a basso rischio sulla base dei dati che ne dimostrano minore efficacia rispetto alla EBRT nelle malattie ad alto rischio (1). Oggi nuove evidenze e progressi tecnici suggeriscono che la BRT può trovare un ruolo anche nelle malattie ad alto rischio e localmente avanzate (2). Esistono due metodiche di BRT prostatica: Brachiterapia a impianto temporaneo *High Dose-Rate* (HDR) e Brachiterapia a impianto permanente *Low Dose-Rate* (LDR) (Vedi Appendice A: Note di approfondimento relative alla Brachiterapia, a pag. S64).

4.3.2.1 Brachiterapia HDR: definizione

La BRT HDR consiste nell'impianto temporaneo con l'uso di una singola sorgente radioattiva (Iridio¹⁹²). Il rationale biologico e dosimetrico dell'utilizzo dell'HDR risiede nel basso rapporto α/β del cancro della prostata combinato alla capacità dell'HDR di "scoprire" in maniera ottimale la distribuzione di dose (3, 4).

4.3.2.2 Brachiterapia LDR: definizione

La BRT della prostata con impianto permanente è un trattamento radioterapico in cui capsule di titanio, contenenti isotopi radioattivi a basso "dose-rate" (Iodio¹²⁵ o Palladio¹⁰³), vengono impiantate su guida ecografica nella ghiandola pro-

statica. Costituisce una alternativa alla PR con risultati equivalenti a medio e lungo termine (5-7).

Bibliografia

1. Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, Beyer DC. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:111-7.
2. Masson S, Persad R, Bahl A. HDR brachytherapy in the management of high-risk prostate cancer. *Adv Urol* 2012;2012:980841.
3. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103:217-22.
4. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11:20-32.
5. Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004;71:29-33.
6. Morton GC, Hoskin PJ. Brachytherapy: current status and future strategies – Can high dose rate replace low dose rate and external beam radiotherapy? *Clin Oncol* 2013;25:474-82.
7. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol* 2013;107:325-32.

5 - PERCORSI TERAPEUTICI NELLA MALATTIA ORGANO-CONFINATA

Il capitolo tratta le indicazioni della Radioterapia nella malattia organo-confinata. Si rimanda al Capitolo 4, Paragrafo 4.2, per quanto riguarda la Chirurgia (a pag. S16).

5.1 Radioterapia esclusiva del carcinoma localizzato della prostata

5.1.1 Definizione

Radioterapia (RT) esclusiva somministrata nel carcinoma localizzato della prostata, in alternativa all'intervento di prostatectomia radicale. Il suo utilizzo è approssimativamente del 25% nei pazienti con età <65 anni e del 40% nei pazienti con età maggiore di 65 anni (1). La radioterapia esclusiva offre infatti risultati paragonabili, in termini di sopravvivenza globale e di qualità della vita, a quelli della chirurgia pur non essendovi studi randomizzati di riferimento (2-4) (Livello di evidenza 2).

5.1.2 Evidenze

In più del 90% dei pazienti affetti da tumore prostatico localizzato, le opzioni terapeutiche proponibili sono la PR, la EBRT o la BRT. Non esistono ad oggi studi randomizzati che paragonino il trattamento radiante esclusivo con la PR; molti studi retrospettivi osservazionali evidenziano che, per pazienti stratificati per età, *Performance Status* (PS), stadio clinico e gruppi di rischio, entrambi i trattamenti hanno gli stessi risultati in termini di controllo di malattia e di recidiva biochimica (5-8).

Ad oggi vi è un solo studio randomizzato controllato che esamina l'effettiva differenza fra i diversi trattamenti (*Protec study*) (9) ma i risultati non sono ancora disponibili.

Fino ai primi anni Novanta le dosi erogate erano inferiori

a 70 Gy e questo potrebbe giustificare il minor controllo di malattia riportato negli studi di confronto fra RT e chirurgia.

Oggi sappiamo che dosi superiori a 78 Gy hanno permesso di ottenere un soddisfacente controllo biochimico e locale di malattia. Esistono diversi studi di fase III che evidenziano che dosi superiori a 78 Gy (10, 11), rispetto a 68-70 Gy, permettono di ottenere un miglior controllo della recidiva biochimica a 5 anni. Alcuni studi hanno dimostrato un trend positivo anche sul periodo libero da metastasi a distanza rispetto ai pazienti trattati con dosi inferiori (12-14) (1+). È stata dimostrata inoltre una relazione statisticamente significativa fra *dose-escalation* e sopravvivenza globale (12) (2+).

Nella pratica clinica, la RT dovrebbe poter essere sempre proposta nel carcinoma localizzato (2). Secondo le Linee Guida 2015 EAU (*European Association of Urology*) (2), una dose minima ≥ 74 Gy è raccomandata; nel basso rischio la dose totale dovrebbe essere compresa tra 74-78 Gy (Livello di evidenza 1a, grado di raccomandazione A), nel rischio intermedio tra 76-78 Gy con OT (deprivazione androgenica) di 6 mesi (Livello di evidenza 1b, grado di raccomandazione A) e nell'alto rischio tra 76-78 Gy con OR di 2-3 anni (Livello di evidenza 1b, grado di raccomandazione A). Tuttavia lo studio RTOG 0126, che include 1532 pazienti in categoria cT1b-cT2b con Gleason ≤ 6 e PSA ≥ 10 , ma inferiore a 20, oppure pazienti con Gleason 7 e PSA < 15 , recentemente presentato a ASCO - GU Meeting, ha randomizzato i pazienti a *dose escalation* (79.2 Gy vs 70.2 Gy). Lo studio ha dimostrato un significativo miglioramento, con un follow-up mediano di 7 anni, nella RFS e controllo locale, ma non in termini di OS, nel braccio trattato con 79.2 Gy, ma a prezzo di una maggior incidenza di complicazioni di grado ≥ 3 (Livello di evidenza 1+).

5.1.3 Tecniche d'irradiazione, dosi e volumi nella radioterapia esclusiva

Aspetti tecnici: sono da impiegare tecniche conformazionali tridimensionali (3D-CRT) o a intensità modulata (IMRT). I volumi clinici e i criteri per il *contouring* degli organi a rischio sono stati definiti dalle Linee Guida RTOG (15) e da studi di riferimento (16, 17), pur mancando ancora un consenso unanime. Si rimanda al Capitolo 9 per i dettagli relativi alla contornazione dei volumi di interesse (vedi a pag. S46). Nella letteratura vi è un consenso generale sul fatto che i pazienti irradiati con le tecniche di alta conformazione (3D-CRT e IMRT) dovrebbero sviluppare minor tossicità e avere miglior controllo locale rispetto ai pazienti trattati con le tecniche tradizionali (2) (1+).

Il *Clinical Target Volume* (CTV), nel carcinoma localizzato alla prostata, dovrebbe coincidere con la prostata stessa nel basso rischio; nell'intermedio dovrebbe comprendere le vescicole seminali. Per questi pazienti non vi è indicazione a trattamento sui linfonodi pelvici.

L'irradiazione precauzionale dei linfonodi nel carcinoma clinicamente N0 (cN0) non ha un'evidenza di Livello 1. Studi randomizzati non hanno dimostrato che tale irradiazione (46-50 Gy) nell'alto rischio determini beneficio (18-21) (RTOG 77 06 (18), Stanford (19) e GETUG 01 (20)). Nello studio RTOG 94 13 (21), non comparivano differenze in termini di PFS tra pazienti trattati sull'intero volume pelvico (*whole pelvis*) e quelli trattati sulla prostata, ma nell'analisi dei sottogruppi vi era un'intera-

zione fra *whole pelvis* e la durata dell'ormonoterapia.

Nella *delivery* del trattamento, l'IGRT (radioterapia guidata dalle immagini, con controlli d'immagine portale tramite *fiducial markers* o con CBCT kV/MV o US) permette correzioni di set-up in tempo reale, che tengano conto dei movimenti interfrazione. Questo aumenta la possibilità di proteggere i tessuti sani (retto, vescica) specialmente in *dose escalation* (22). Pertanto l'IGRT è più utile per dosi ≥ 78 Gy. Secondo EAU 2015 l'IMRT è la modalità raccomandata di RT per il trattamento del carcinoma prostatico (Livello di evidenza 2, grado di raccomandazione A).

Diversi studi sono stati condotti con ipofrazionamento, assumendo come basso (1.5-3 Gy/fr) l' α/β del carcinoma della prostata (23, 24). Una review ha concluso che l'ipofrazionamento moderato (2.5-4 Gy/fr) con 3D-CRT/IMRT abbia dati di sufficiente follow-up per essere ritenuto proponibile nella pratica clinica (25) (Livello di evidenza 2).

5.1.4 Associazione di radioterapia e ormonoterapia (OT)

Un trial randomizzato (3DRT vs 3DRT con OT) di fase III, che ha reclutato 206 pazienti affetti da carcinoma localizzato, rischio intermedio-alto, ha evidenziato un vantaggio in termini di *overall survival* (61% vs 74%, p 0.01) per il gruppo trattato anche con LHRH analogo e antiandrogeno periferico della durata di 6 mesi (26). La OT long-term, per 2-3 anni, è raccomandata per la malattia localmente avanzata (27, 28).

Nella pratica clinica, OT andrebbe iniziata o dopo radioterapia o 2-3 mesi prima (neoadiuvante).

In studi randomizzati di fase III, che includono pazienti alto rischio e localmente avanzati (EORTC 22863), la combinazione di radioterapia e OT con LHRH analoghi è stata ritenuta definitivamente superiore, quindi standard, rispetto alla sola radioterapia seguita, alla comparsa della recidiva, da OT (26, 29-32). Il vantaggio dell'associazione dell'OT alla RT è stato confermato in una meta-analisi e in numerose revisioni di letteratura (33) (1+).

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	<i>Dose escalation</i> è raccomandata in tutti i pazienti con malattia non metastatica (qualora siano disponibili 3DCRT e/o IMRT, e siano rispettati <i>constraints</i> DVH).	Positiva forte
A	L'associazione terapia ormonale e radioterapia è raccomandata in tutti i pazienti con malattia di rischio intermedio, soprattutto se intermedio sfavorevole (4-6 mesi) e alto (2-3 anni).	Positiva forte
A	L'associazione terapia ormonale e radioterapia non è raccomandata nei pazienti con malattia di rischio basso.	Negativa forte

Bibliografia

1. Siegel R, DeSanctis C., Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:220-4.
2. European Association of Urology (EAU) Guidelines on prostate cancer. N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers, et al. European Association of Urology 2015.
3. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed). *NCI Monogr* 1988;7:3-6.
4. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, et al. Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. *J Clin Oncol* 1996;14:2258-65.
5. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
6. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostatespecific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:3376-85.
7. Lee BH, Kibel AS, Ciezki JP, et al. Are biochemical recurrence outcome similar after radical- prostatectomy and Radiation therapy? Analysis of prostate cancer-specific mortality by nomogram- predicted risks of biochemical recurrence. *Eur Urol* 2015;67:204-9.
8. Sooriakumaran P, Nyber T, Akre O, et al: Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ* 2014;348:g1502.
9. Lane JA, Hamdy FC, Martin RM, et al. Latest result from the UK trials evaluating cancer screening and treatment: the CAP and ProtecT studies. *Eur J Cancer* 2010;46:3095-101.
10. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-105.
11. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70: 67-74.
12. Hall MD, Schultheiss TE, Smith DD, et al. The impact of increasing dose on overall survival in prostate cancer. *Radiat Oncol* 2015;10:115.
13. Zietman AL, De Silvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localised adenocarcinoma of the prostate. *JAMA* 2005;294:1233-9.
14. Beckendorf V, Guerif S, La Prisè E, et al. 70 Gy vs 80 Gy in localised prostate cancer: 5 year result of GETUG 06 randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1056-63.
15. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e353-62.
16. McLaughlin PW, Evans C, Feng M, et al. Radiographic and anatomic basis for prostate contouring errors and methods to improve prostate contouring accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:369-78.
17. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiation Oncology* 2006;79:259-69.
18. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:7-16.
19. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, et al. Elective irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77 06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1307-16.
20. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25:5366-73.
21. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:646-55.
22. Pointreau Y, Hennequin C. [SFRO 2010: congress highlights]. [Article in French]. *Cancer Radiother* 2011;15(Suppl 2):1-6.
23. Lukka H, Hayter C, Julian JA, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6132-8.
24. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3860-8.
25. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, et al. A Systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol* 2015 Oct;68(4):683-91.
26. D'Amico AV, Renshaw AA, Loffredo M, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:289-95.
27. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516-27.
28. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497-504.
29. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-73.
30. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.
31. Roach M, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585-91.
32. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12:451-9.
33. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, et al. Does hormone therapy added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2009;115:3446-56.

5.2 Radioterapia post-operatoria

5.2.1 Definizione

RT somministrata prima dell'evidenza di ripresa di malattia e generalmente entro 4-6 mesi dall'intervento chirurgico

nei pazienti a maggior rischio di recidiva per caratteristiche istopatologiche sfavorevoli (margini chirurgici positivi, invasione neoplastica delle vescicole seminali, estensione extracapsulare della neoplasia).

5.2.2 Evidenze

Secondo le Linee Guida AUA-ASTRO 2013 le maggiori evidenze sull'uso della Radioterapia dopo prostatectomia derivano da tre studi clinici controllati randomizzati (SWOG 8794 (1), EORTC 22911 (2), ARO 96-02 (3)).

Questi tre trial sono stati disegnati con potenza statistica per valutare differenti outcome primari: sopravvivenza libera da metastasi nello SWOG 8794, controllo locale (LC) e sopravvivenza libera da progressione clinica (cPFS) nell'EORTC 22911 e sopravvivenza libera da progressione biochimica (bPFS) per ARO 96-02.

La maggior parte dei pazienti arruolati nei bracci di Radioterapia di questi tre trial ha ricevuto una dose totale di 60 Gy.

I risultati dei tre trial, considerati nel loro insieme, hanno mostrato nei pazienti che hanno effettuato RT adiuvante una riduzione statisticamente significativa nella probabilità di recidiva biochimica, di recidiva locale e di progressione clinica a 10 anni (Standard; Forza dell'Evidenza: Grado A; AUA-ASTRO 2013) (4).

Secondo le Linee Guida EAU 2015 (5) nei pazienti che dopo prostatectomia sono classificati pT3 pN0 e risultano ad alto rischio di recidiva locale per la presenza di margini positivi (R1), superamento della capsula (pT3a) e/o invasione delle vescicole seminali (pT3b), con PSA post-operatorio <0.1 ng/mL, si possono in realtà considerare due opzioni terapeutiche:

- Radioterapia adiuvante (ART) immediata sul letto chirurgico dopo recupero della funzionalità urinaria (Livello di evidenza 1a, Grado A; EAU 2015) (5);
- Monitoraggio clinico e biologico (PSA) seguito da Radioterapia di salvataggio (SRT) prima che il PSA superi il valore di 0.5 ng/mL (Livello di evidenza 2b, Grado A; EAU 2015) (5); l'efficacia maggiore della Radioterapia si osserva nei casi pT3R1 (Livello di evidenza 1a; EAU 2015) (5).

Nei pazienti con positività linfonodale pelvica dopo PR (pN1) potrebbe essere considerata, in casi selezionati, la radioterapia post-operatoria immediata anche sulla pelvi ± ormonoterapia adiuvante sulla base di due studi retrospettivi (6, 7) che hanno mostrato un miglioramento della sopravvivenza cancro-specifica nei pazienti con neoplasia in classe di rischio intermedio-alto o R1. Questi dati necessitano di conferma in studi prospettici controllati (Grado B; EAU 2015) (5).

La Radioterapia dopo prostatectomia è associata a un incremento di effetti collaterali gastro-intestinali e genito-urinari che, tuttavia, secondo due recentissimi studi longitudinali, derivati da due grandi database, uno italiano e uno americano (8, 9), non sembrerebbero essere influenzati dal timing della radioterapia rispetto all'intervento di prostatectomia.

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica – Radioterapia +/- Terapia ormonale adiuvante

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	L'irradiazione della loggia prostatica è raccomandata nei pazienti con stadio patologico pT3-T4N0M0 e/o R1 e con PSA indosabile	Positiva forte
C	Nei pazienti che risultano pN1 dopo prostatectomia radicale R1 può essere proposta RT post-operatoria pelvica immediata ± OT adiuvante	Positiva debole

5.3 Radioterapia di salvataggio (SRT)

5.3.1 Definizione

Trattamento radiante eseguito nel paziente con recidiva biochimica (PSA >0.2 ng/mL riscontrato in due misurazioni successive), ma senza evidenza di metastasi a distanza.

5.3.2 Evidenze

L'evidenza sull'efficacia della SRT dopo prostatectomia deriva da una vasta letteratura composta da studi osservazionali, solo alcuni dei quali (10, 11), tuttavia, confrontano pazienti con recidiva biochimica o locale dopo SRT con le stesse categorie di pazienti che non avevano ricevuto SRT. Il beneficio della SRT in questi casi può essere specifico per alcuni gruppi di rischio (Gleason score 8-10, stadio pT3-pT4, invasione delle vescicole seminali, estensione extracapsulare). Due dei tre studi randomizzati di radioterapia adiuvante (SWOG 8794, EORTC 22911) (1, 2), che avevano arruolato pazienti con livelli di PSA dosabili dopo prostatectomia, pazienti per definizione candidati a SRT, hanno mostrato migliori outcome rispetto a quelli con recidiva biochimica non trattati con SRT.

La decisione di proporre la SRT deve essere valutata alla luce di vari fattori, considerando che i pazienti che presentano recidiva biochimica a distanza dopo prostatectomia, i pazienti con ridotta aspettativa di vita e i pazienti con PSA basso o a lento incremento potrebbero averne un beneficio limitato. La decisione deve inoltre tenere in considerazione anche altri parametri quali funzionalità gastro-enterica e genito-urinaria (Raccomandazione, Grado C; AUA-ASTRO 2013; Livello di evidenza 2b, Grado A; EAU 2015) (5).

L'efficacia della SRT riguardo al timing di inizio della stessa è stata valutata in molti studi retrospettivi osservazionali e da una *Sub Group analysis* dello studio randomizzato SWOG 8794. In generale i dati di questi studi indicano che

i pazienti che iniziano SRT con valori di PSA ≤ 1 ng/mL hanno sopravvivenza libera da recidiva biochimica (bRFS) più elevata di quelli con PSA >1 ng/mL (Livello di evidenza: 2+; Principio clinico; AUA-ASTRO 2013: Grado C) (4). Risultati migliori sembrano associati a valori di PSA compresi tra 0.2 e 0.5 ng/mL.

5.3.3 Radioterapia post-operatoria immediata (ART) vs Radioterapia di salvataggio (SRT)

Nonostante l'analisi della letteratura sembri indicare una superiorità dell'ART rispetto alla SRT, limitatamente ad alcuni outcome (riduzione delle recidive biochimiche e delle metastasi), risulta difficile al momento sostenere con certezza questa affermazione per l'assenza di studi randomizzati specifici confermativi.

Sono in corso due studi clinici randomizzati per rispondere a questo importante quesito che al momento non trova soluzione definitiva (RADICALS (MRC PR10, NCIC PR13) e RAVES (www.radicals-trials.org; <https://clinicaltrials.org/ct/show/NCT00860652>).

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica – Radioterapia di salvataggio

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	I pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale dovrebbero ricevere RT di salvataggio sul letto prostatico	Positiva forte
C	I pazienti candidati a SRT dovrebbero ricevere il trattamento radiante di salvataggio con valori di PSA ≤ 0.5 ng/mL	Positiva forte

5.3.4 Tecniche d'irradiazione, dosi e volumi nella RT post-operatoria dopo prostatectomia

I dati di letteratura disponibili non consentono al momento di rispondere al quesito su quali tecniche e dosi di RT producano risultati ottimali nel setting di radioterapia post-operatoria e di salvataggio. Dall'analisi della letteratura sembra tuttavia esistere un consenso generale sul fatto che i pazienti irradiati con le tecniche di alta conformazione (3D-CRT e IMRT) dovrebbero sviluppare minor tossicità con outcome (LC, bRFS) migliori dei pazienti trattati con le tecniche tradizionali (4, 5).

Riguardo alle dosi totali, il range per la SRT dovrebbe essere compreso tra 66 e 72 Gy, generalmente un po' più elevato che per la ART, in funzione anche della presenza o meno di recidiva locale macroscopica accertata istologicamente. La dose ottimale dopo prostatectomia resta quindi non ancora univo-

camente definita, anche se viene riconosciuto che dosi maggiori di 65 Gy possono essere somministrate in tutta sicurezza e possono determinare miglioramento nel controllo locale, a seguito di una riduzione della progressione biochimica della neoplasia, nonostante che nei tre studi randomizzati (1-3) di RT post-operatoria la maggior parte dei pazienti abbia ricevuto dosi di 60 Gy, inferiori a quelle utilizzate nella maggioranza degli studi osservazionali.

In una revisione sistematica della letteratura (12) il livello di PSA pre-SRT e la dose di SRT sono stati correlati con il controllo biochimico, dimostrando che la *Relapse Free Survival* (RFS) diminuiva del 2.6% per 0.1 ng/mL e migliorava del 2% per Gy, suggerendo che dosi totali sopra i 70 Gy potrebbero essere somministrate al livello più basso possibile di PSA (13).

Riguardo al frazionamento, un recente studio retrospettivo su una coorte numerosa di pazienti (14) indica una maggior probabilità di reazioni urinarie tardive di Grado 3-4 nei pazienti irradiati con ipofrazionamento, metodica da considerare quindi con cautela nella RT post-operatoria, almeno per dosi/frazione ≥ 2.5 Gy.

Pertanto, dosi di 64-65 Gy, con frazionamento convenzionale di 1.8-2 Gy, sono da considerarsi come il minimo da somministrarsi nel setting della RT post-prostatectomia, anche se le difficoltà nell'interpretazione degli studi osservazionali e l'assenza di evidenze di alta qualità non consentono al momento di identificare quale sia la dose ottimale (4, 5).

I volumi clinici della RT dopo prostatectomia sono stati definiti dalle Linee Guida RTOG (15) ed EORTC (16), come pure i criteri per il *contouring* degli organi a rischio (17), che potrebbero pertanto rappresentare dei riferimenti, pur mancando ancora un consenso unanime.

5.4 Associazione di OT e RT dopo prostatectomia

I dati di letteratura disponibili e i loro bassi livelli di evidenza non consentivano di raccomandare l'associazione di OT e RT pelvica nel setting post-prostatectomia nei pazienti pN0, nei quali ha mostrato solo miglioramento della bPFS a 5 anni in due serie retrospettive (18, 19) e della PFS nei tumori ad alto rischio (20) (Livello di evidenza 2). Tuttavia la presentazione ad ASCO 2015 dello studio GETUG-AFU 16 (ASCO 22, Abstract 5006) ha dimostrato un significativo vantaggio in PFS (85% vs 62% a 5 anni) nei pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia, trattati con ADT in aggiunta alla radioterapia (Livello di evidenza 1).

I risultati degli studi appena completati, RTOG 9061 e GETUG 16, insieme ai dati del trial RADICALS potranno chiarire le indicazioni all'associazione OT-RT e alla sua durata nel setting post-prostatectomia (4, 5). Anche lo studio RTOG 69601 è stato presentato ad ASTRO 2015 e ha dimostrato un significativo vantaggio di sopravvivenza con l'aggiunta dell'ADT alla radioterapia in pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale (mortalità a 12 anni 2.3% vs 7.5%, $p < 0.001$) (Livello di evidenza 1). La durata dell'ADT era di 6 mesi nello studio francese e di 24 mesi (con bicalutamide) in quello americano. Però al momento della stesura delle presenti Linee Guida, i due studi non sono stati ancora pubblicati e non è quindi possibile fornire un grado di raccomandazione.

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica – Radioterapia associata alla Terapia ormonale

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	I pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale dovrebbero ricevere OT in associazione alla radioterapia	Positiva debole

Bibliografia

- Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: Long-term results of a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018-27.
- Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: Long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-62.
- Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;18:2924-30.
- Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 2013;190:441-9.
- European Association of Urology (EAU) Guidelines on prostate cancer. Mottet N. (Chair), Bellmunt J, Briers E, et al.; European Association of Urology 2015.
- Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol* 2011;59:832-40.
- Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3939-47.
- Hegarty SE, Hyslop T, Dicker AP, Showalter TN. Radiation Therapy after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Evaluation of Complications and Influence of Radiation Timing on Outcomes in a Large, Population-Based Cohort. *PLoS ONE* 2015; Feb10(2): e0118430. doi:10.1371/journal.pone.0118430.
- Showalter TN, Hegarty SA, Rabinowitz C, et al. Assessing adverse events of postoperative radiation therapy for prostate cancer: evaluation of outcomes in the Regione Emilia-Romagna, Italy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:752-9.
- Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, et al. Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: Impact on Metastasis and Survival. *J Urol* 2009;182:2708-15.
- Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299:2760-9.
- King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:104-11.
- King CR, Kapp DS. Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:346-50.
- Cozzarini C, Fiorino C, Deantoni C, et al. Higher-than-expected Severe (Grade 3-4) Late Urinary Toxicity after Postprostatectomy Hypofractionated Radiotherapy: A Single-institution Analysis of 1176 Patients. *Eur Urol* 2014;66:1024-30.
- Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:361-8.
- Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007;84:121-7.
- Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e353-62.
- Goenka A, Magsanoc JM, Pel X, et al. Long-term outcomes after high-dose postprostatectomy salvage radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:112-8.
- Choo R, Danjoux C, Gardner S, et al. Efficacy of salvage radiotherapy plus 2-year androgen suppression for post-radical prostatectomy patients with PSA relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:983-99.
- Soto DE, Passarelli MN, Daignault S, et al. Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1227-32.

5.5 Terapia medica nella malattia prostatica organo-confinata

5.5.1 OT neoadiuvante e adiuvante + RT

Le indicazioni all'associazione di OT+RT, nei tumori localmente avanzati (T3-T4 N0-Nx) o T1-T2 N0-Nx con caratteristiche biologiche (PSA, Gleason score) di alto rischio (malattia organo-confinata con rischio alto), derivano da alcuni studi clinici randomizzati (1-6), in particolare EORTC 22863 (2). La combinazione di OT con LH-RH+RT ha definitivamente dimostrato la sua superiorità in termini di miglior sopravvivenza globale (OS) e cancro specifica (CSS) rispetto alla sola RT seguita da OT al momento della recidiva (Livello di evidenza 1, Grado di Raccomandazione A; EAU 2015) (1).

Nella malattia localmente avanzata o organo-confinata ad alto rischio la durata raccomandata della OT dovrebbe essere di 2-3 anni (7-10) piuttosto che di 6 mesi, potendo iniziare 2-3 mesi prima della RT. Studi randomizzati di fase III di *dose escalation* sono in corso per valutare il ruolo della OT *long term* anche in questo setting di pazienti (1).

Non è ancora chiaro se i risultati dell'associazione OT *long term* alla RT si possano applicare anche ai pazienti con malattia localizzata a rischio intermedio.

A questo proposito, uno studio RTOG (94-08), nei pazienti a rischio intermedio, ha mostrato incremento statisticamente significativo della OS a 10 anni con RT+OT di 4 mesi con blocco androgenico totale (11), mentre lo studio RTOG 99-10 (8) non ha mostrato differenze statisticamente significative di sopravvivenza (OS, CSS) a 10 anni tra 2 mesi (8 settimane) di OT con LH-RH antagonista prima della RT, seguiti da altre 8 settimane di OT durante la RT, vs 28 settimane di OT (*long term* OT). Il regime di OT adiuvante di 8+8 settimane è stato confermato come regime standard di OT *short term* nei pazienti con malattia localizzata a rischio intermedio (1, 8) (1+). D'altra parte lo studio EORTC 22961, con un follow-up mediano di 6.4 anni, ha mostrato una significativa riduzione della mortalità cancro specifica e globale nei pazienti con malattia T3-T4, sottoposti a OT con LH-RH analogo per 3 anni, rispetto a quelli che la effettuavano per soli 6 mesi (10) (1+).

Alla luce dei dati disponibili sembrano condivisibili le proposte EAU del 2015.

5.5.2 Proposte EAU 2015

5.5.2.1 Malattia a basso rischio

RT esterna *dose escalated*, senza OT adiuvante (in alternativa: Brachiterapia), con la sola eccezione dei casi che necessitano di *downsizing* prima di brachiterapia nei quali la OT potrebbe ricondurre la neoplasia entro i limiti del trattamento con brachiterapia.

5.5.2.2 Malattia a rischio intermedio

In assenza di controindicazioni/rifiuto del paziente alla OT il trattamento di elezione è rappresentato dall'associazione di OT *short term* (4-6 mesi) in associazione a RT conformazionale *dose escalated*. Nei pazienti non sottoposti a OT è raccomandata RT con *dose escalation* (76-80 Gy) oppure combinazione di RT e Brachiterapia (*boost*).

5.5.2.3 Malattia localizzata ad alto rischio

RT con *dose escalation* in associazione con OT *long-term* per 2-3 anni (in relazione a comorbidità, performance status, e numero di fattori prognostici sfavorevoli: >T2c, Gleason score 8-10, PSA >20 ng/mL. L'irradiazione elettiva dei linfonodi pelvici, per quanto non univocamente indicata, è spesso praticata.

5.5.2.4 Malattia localmente avanzata T3-T4 N0, M0

Il trattamento di elezione dovrebbe essere rappresentato dall'associazione di OT (*long term/life long*) e RT, che ha dimostrato chiara superiorità vs OT da sola (12) (Livello di evidenza 1). Questi dati sono stati confermati in tre studi randomizzati: SPCG-7/SFUO-3 (13), TAP 32 (14), MRC PR3/PRO7 (15). La sola OT dovrebbe essere riservata esclusivamente ai pazienti che presentano controindicazioni assolute alla RT (13, 15).

5.5.2.5 Malattia T2-T3 a "grosso volume"

Nel trial randomizzato RTOG 92-02 (16), nei pazienti con "grosso volume" prostatico candidati alla radioterapia definitiva, il trattamento ormonale neoadiuvante si è dimostrato in grado di ridurre la tossicità della RT grazie alla riduzione del volume prostatico da irradiare, specialmente nei pazienti cT2-T3.

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	L'associazione di RT radicale + OT adiuvante con LHRH analoghi deve essere considerata nei pazienti cT3-T4 e comunque in quelli con malattia in classe di rischio alto.	Positiva forte
A	Nei pazienti con malattia localmente avanzata o organo-confinata ad alto rischio la durata della OT raccomandata dovrebbe essere di 2-3 anni.	Positiva debole
B	I pazienti con neoplasia in classe di rischio intermedio possono giovare di RT+OT <i>short term</i> per 4-6 mesi.	Positiva forte
D	Nei pazienti con neoplasia cT2-T3 a "grosso volume" prostatico può essere proposta OT neoadiuvante a scopo citoreducente prima della RT definitiva.	Positiva debole
A	La terapia ormonale non deve essere somministrata come unico trattamento nei pazienti non metastatici.	Positiva forte

Bibliografia

1. European Association Of Urology (EAU) Guidelines On Prostate Cancer; Mottet N (Chair), Bellmunt J, Briers E, et al.; European Association of Urology 2015.
2. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-73.
3. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.
4. Roach M, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585-91.
5. D'Amico A, Renshaw AA, Loffredo M, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:289-95.
6. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12:451-9.
7. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497-504.
8. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al. Duration of Androgen Suppression Before Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Radiation Therapy Oncology Group Randomized Clinical Trial 9910. *J Clin Oncol* 2015;33:332-9.
9. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 Jul;365(2):107-18.
10. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 Jun;360(24):2516-27.
11. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-18.
12. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015 Jul;33(19):2143-50.
13. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.
14. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012;62:213-9.
15. Brundage M, Sydes MR, Parulekar WR, et al. The impact of radiation therapy when added to androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: Long-term quality of life outcomes from the NCIC CTGPR3/ MRC PR07 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2015 Jul;33(19):2151-7.
16. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 92-02: Phase III trial long term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2003;21:3972-8.

6 - PERCORSI TERAPEUTICI NELLA MALATTIA EXTRAPROSTATICA LOCO-REGIONALE

6.1 Radioterapia esclusiva (Vedi anche Capitolo 4, Paragrafo 4.3.1 a pag. S17; e Capitolo 5, Paragrafo 5.1 a pag. S18)

6.1.1 Radioterapia a fasci esterni (EBRT)

Nella malattia localmente avanzata la radioterapia esterna ha dimostrato la sua efficacia in quattro studi randomizzati. Nel primo studio Bolla et al in 415 pazienti randomizzati a sola radioterapia esterna o radioterapia più Goserelin *long term* (3 anni) hanno dimostrato come l'associazione sia in grado di migliorare il controllo locale e la sopravvivenza globale. (1) (1+). Nel secondo (RTOG 8531) 977 pazienti con carcinoma della prostata in stadio T3 sottoposti a trattamento radioterapico sono stati randomizzati ad ADT adiuvante o ADT alla ripresa di malattia e si è osservato un significativo vantaggio per la prima in termini di controllo locale e di sopravvivenza libera da progressione. Quest'ultimo studio evidenzia anche un'associazione significativa tra durata della ADT e sopravvivenza globale, con risultati migliori in termini di outcome per il trattamento ormonale a lungo termine (2) (1+).

Altri due studi randomizzati di fase III sono stati condotti su pazienti con malattia in stadio T3 sottoposti ad ADT *long term* con o senza radioterapia.

Lo studio intergruppo canadese ha arruolato 1205 pazienti, con malattia localmente avanzata (T3/4) o a elevato rischio di sconfinamento extracapsulare (T2 e PSA >40 ng/mL, qualsiasi Gleason, oppure T2 e PSA >20 ng/mL e Gleason score ≥8), randomizzati a trattamento ormonale con LH-RH analogo fino a progressione o allo stesso preceduto da RT: a un follow-up medio di 8 anni, è riportato un aumento significativo della sopravvivenza globale (55% vs 49%) e della sopravvivenza specifica per malattia (HR 0.46; 95% CI: 0.34 a 0.61; p=0.001) a favore dell'approccio terapeutico combinato rispetto alla sola terapia ormonale, senza aumento significativo della tossicità (3) (1+).

Widmark et al riportano i risultati di uno studio su 875 pazienti, randomizzati a trattamento con LH-RH analogo fino a progressione o allo stesso preceduto da RT evidenziando un aumento significativo della sopravvivenza globale (OS del 74% vs 66%) e della sopravvivenza specifica per malattia (90% vs 79%) per l'approccio terapeutico combinato rispetto alla sola terapia ormonale, senza aumento significativo della tossicità (4) (1+).

Tutti e quattro gli studi randomizzati concordano quindi nell'indicare che la combinazione di radioterapia esterna e ADT sia superiore alla singola modalità terapeutica, in termini di sopravvivenza causa-specifica e sopravvivenza globale.

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Pazienti con malattia extra-prostatica (cT3 -cT4) devono essere considerati per un trattamento combinato radioterapia + ADT	Positiva forte
A	Durata della terapia ormonale per almeno 2-3 anni	Positiva forte
A	La terapia ormonale non deve essere somministrata come unico trattamento nei pazienti non metastatici	Negativa forte

Bibliografia

1. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-years results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-73.
2. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.
3. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final Report of the Intergroup Randomized study of Combined Androgen Deprivation Therapy plus Radiotherapy Versus Androgen Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015 Jul;33(19):2143-50.
4. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-08.

6.1.2 Brachiterapia (BRT) (Vedi anche Capitolo 4, Paragrafo 4.3.2, a pag. S18; e Appendice A: Note di approfondimento relative alla Brachiterapia, a pag. S64)

Evidenze recenti suggeriscono un possibile ruolo della brachiterapia anche nel trattamento della malattia localmente avanzata (1) (2-).

L'associazione EBRT (DFT 40-50 Gy) e brachiterapia HDR, consentendo un incremento della dose e il mantenimento entro limiti accettabili della tossicità acuta e cronica, ha dimostrato di poter ottenere minori tassi di recidiva di malattia e di mortalità causata-specifica rispetto alla sola EBRT (2) (Livello di evidenza 3), (3) (2+).

Anche la terapia tri-modale (EBRT+BRT-HDR+ADT per 2-3 anni) ha mostrato eccellenti risultati con tassi di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza causa-

specifica a 9 anni dell'87% e 91%, rispettivamente. Rimane da chiarire il reale contributo dell'ADT nei pazienti a rischio elevato o molto elevato (4) (Livello di evidenza 3), (5) (2+).

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	Pazienti con malattia extra-prostatica (cT3 -cT4) possono essere considerati per un trattamento combinato EBRT+ BRT-HDR	Positiva debole
C	Pazienti con malattia extra-prostatica (cT3 -cT4) possono essere considerati per un trattamento combinato EBRT+ BRT-HDR+ ADT	Positiva debole

Bibliografia

1. Masson S, Persad R, Bahl A. HDR brachytherapy in the management of high-risk prostate cancer. *Adv Urol* 2012;2012:980841.
2. Al-Salihi O, Mitra A, Payne H. Challenge of dose escalation in locally advanced unfavourable prostate cancer using HDR brachytherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:370-3.
3. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23:1192-9.
4. Bittner N, Merrick GS, Butler WM, et al. Long-term outcome for very high-risk prostate cancer treated primarily with a triple modality approach to include permanent interstitial brachytherapy. *Brachytherapy* 2012 Jul-Aug;11(4):250-5.
5. Martinez-Monge R, Moreno M, Ciervide R, et al. External-beam radiation therapy and high-dose rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy and high and very high risk prostate cancer: preliminary data on clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e469-76.

6.2 Radioterapia post-operatoria (Vedi anche Capitolo 5, Paragrafo 5.2, a pag. S20)

Nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale che presentano margini di resezione positivi (R1) o con malattia extra-capsulare all'esame istologico definitivo, il rischio di recidiva biochimica varia tra il 45% e il 67% a 5 anni. I fattori di rischio di maggiore importanza per recidiva locale sono l'infiltrazione della capsula, l'infiltrazione delle vescichette seminali e la positività dei margini chirurgici (1).

Numerosi studi retrospettivi hanno dimostrato che in questa categoria di pazienti la radioterapia (RT) adivante ri-

duce l'incidenza di recidiva locale (2-6) (Livello di evidenza 3).

Tre studi prospettici randomizzati hanno confrontato la RT post-operatoria immediata con la sola osservazione in pazienti con caratteristiche patologiche ad alto rischio. Lo studio randomizzato EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) pubblicato nel 2005 (7) ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS a favore del trattamento radioterapico immediato (74% vs 52% e 85% vs 75% a 5 anni, rispettivamente, Livello di evidenza 1) negli stadi pT3a e pT3b o nei pazienti con margini positivi. La tossicità di Grado 2 o superiore è risultata più frequente nei pazienti trattati con radioterapia post-operatoria, ma gli effetti collaterali gravi (Grado 3 e oltre) sono stati rari in entrambi i gruppi (2.6% e 4.6%). I risultati a 10.6 anni dello studio EORTC 22911 confermano il vantaggio in PFS dopo RT adiuvante rispetto a osservazione (61.8% vs 39.4%). Nessuna differenza è stata però osservata nella OS e nel tempo libero da ricaduta clinica, anche se si conferma un trend positivo dopo RT, che non raggiunge la significatività statistica neanche all'analisi con follow-up maggiore (8).

Il ruolo della radioterapia post-operatoria è stato dimostrato anche dallo studio ARO 96-02 (ARO/AUO) (Livello di evidenza 1+) che ha riportato valori di PFS pari al 72% vs 54% per i pazienti non sottoposti a terapia post-operatoria (9).

I risultati degli studi precedenti sono confermati dallo studio randomizzato del *Southwest Oncology Group* (SWOG) (Livello di evidenza 1): nel gruppo di pazienti sottoposti a radioterapia la sopravvivenza libera da progressione biochimica a 5 anni è del 72% vs 43% dei pazienti in osservazione. Lo studio SWOG riporta una tossicità genito-urinaria pari al 17.8% e incontinenza nel 6.3%, rispetto al 9.5% e 2.9% nel gruppo di controllo. La tossicità rettale G3 tuttavia è stata osservata solo nel 3.3% dei pazienti. In quest'ultimo studio è stato inoltre dimostrato un miglioramento della sopravvivenza globale e libera da metastasi (10, 11).

Una review della Cochrane Library riporta i dati sulla sopravvivenza e sulla mortalità cancro specifica dopo un più lungo follow-up di questi studi randomizzati (Livello di evidenza 1). Le conclusioni indicano che, a 10 anni, la radioterapia post-operatoria migliora la sopravvivenza (*risk difference* -0.11; 95% CI: -0.2 a -0.02; $p=0.02$) e riduce il rischio di metastasi (-0.11; 95% CI: -0.2 a -0.01; $p=0.03$), anche se aumenta il rischio di stenosi uretrale e incontinenza (12).

Si può concludere che l'irradiazione della loggia prostatica è raccomandata nei pazienti ad alto rischio di recidiva (pT3N0M0 e/o con margini positivi).

Il volume bersaglio è rappresentato dalla loggia prostatica (13-15). Il ruolo dell'irradiazione precauzionale delle stazioni linfonodali pelviche è tuttora dibattuto in quanto non è stato dimostrato un chiaro beneficio nella sopravvivenza libera da progressione in due studi clinici (RTOG 9413 e GETUG 01) anche se può essere appropriato in casi selezionati (Livello di evidenza 2-).

Non esistono studi randomizzati che studino la *dose escalation* nei trattamenti post-operatori, mentre dati clinici suggeriscono che la dose minima raccomandata sia di 66 Gy con frazionamento convenzionale (16-18).

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	L'irradiazione della loggia prostatica a scopo adiuvante potrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con stadio patologico pT3N0M0 e/o con margini positivi.	Positiva forte
C	L'irradiazione della pelvi a scopo adiuvante potrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con rischio di localizzazioni linfonodali >15%.	Positiva debole

Bibliografia

1. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 2013;190:441-9.
2. Zelefsky MJ, Aschenasy E, Kelsen S, et al. Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(2): 327-33.
3. Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B, et al. Postoperative radiotherapy in 423 patients with pT3N0 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:600-09.
4. Rossi CJ, I-Chow JH, Abdel-Wahab MA, et al. ACR Appropriateness Criteria Postradical Prostatectomy Irradiation in Prostate Cancer. *Am J Clin Oncol* 2011;34:92-8.
5. Cozzarini C, Bolognesi A, Ceresoli GL, et al. Role of postoperative radiotherapy after pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy: A single institute experience of 415 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:674-83.
6. Vargas C, Kestin LL, Weed DW, et al. Improved biochemical outcome with adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer with poor pathologic features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:714-24.
7. Bolla M, Van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572-8.
8. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012;380:2018-27.
9. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III Postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: (ARO 96-02/AUO AP 09/95). *J Clin Oncol* 2007;27:2924-30.
10. Thompson IMJ, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: A randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329-35.
11. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly

- reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-62.
12. Daly T, Hckey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy. *The Cochrane Library, Cochrane Database, Syst Rev.* 2011 Dec 7; (12): CD007234.
 13. Sidhom MA, Kneebone AB, Lehman M, et al. Post-prostatectomy radiation therapy: Consensus guidelines of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary Group Mark A. *Radiother Oncol* 2008;88:10-19.
 14. Poortmans PP, Bossi A, Vandeputte K, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007;84:121-7.
 15. Michalski JM, Lawton C, Naqa IE, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:361-8.
 16. Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, et al. Effect of higher radiation dose on biochemical control after radical prostatectomy for PT3N0 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:501-06.
 17. Ost P, Fonteyne V, Villeirs G, et al. Adjuvant high-dose intensity-modulated radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer: clinical results in 104 patients. *Eur Urol* 2009;56:669-77.
 18. Cozzarini C, Montorsi F, Fiorino C, et al. Need for high radiation doses (≥ 70 Gy) in early postoperative irradiation after radical prostatectomy: a single-institution analysis of 334 high-risk, node negative, patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:966-74.

6.3 Terapia medica

6.3.1 Terapia ormonale

La terapia medica riveste un ruolo di rilievo nel trattamento dei pazienti con malattia extraprostatica loco-regionale. Il trattamento standard, infatti, in base ai dati disponibili in letteratura, deve essere considerato la combinazione di ormonoterapia (OT) e radioterapia (RT), anche se rimane da stabilire quale sia la migliore modalità di integrazione dei due trattamenti (1) (1++). La combinazione OT e RT si è dimostrata superiore all'OT da sola in termini di sopravvivenza globale e di mortalità cancro relata in due studi randomizzati. Lo studio NCIC *Clinical Trials Group PR.3/Medical Research Council PR07/Intergroup T94-0110* (2) (1++) ha randomizzato 1205 pazienti (87% con malattia localmente avanzata) al trattamento con RT e ADT (orchietomia bilaterale o LHRH analogo per tutta la durata della vita) o deprivazione androgenica da sola, mostrando, a un follow-up mediano di 8 anni, una superiorità del trattamento combinato. L'analisi condotta su 1028 (88%) pazienti arruolati nello studio, ha mostrato un peggioramento modesto e transitorio della qualità di vita (QoL) nei primi 6 mesi nel braccio trattato con RT e deprivazione androgenica, non più evidente dopo 3 anni (3) (1+). Nello studio SPCG-7/SFUO-3 (4) (1+) 875 pazienti (78% in stadio clinico T3) sono stati randomizzati a ricevere OT da sola (leuprorelina e flutamida per 3 mesi seguiti da flutamida fino a progressione di malattia) o OT e RT (iniziata dopo 3 mesi di OT). Dopo un follow-up mediano di 7.6 anni è stata dimostrata una dimi-

nuzione della mortalità nel braccio sottoposto al trattamento combinato, con solo un lieve aumento della tossicità urinaria, rettale e una diminuzione della funzione sessuale, ma senza significativa diminuzione della QoL (valutata a un follow-up di 4 anni). In base ai dati presenti in letteratura, la combinazione OT e RT si è dimostrata superiore anche alla RT da sola. Lo studio randomizzato RTOG 85-31 (5) (1+) e lo studio EORTC 22863 (6) (1+) hanno dimostrato, infatti, dopo un follow-up mediano rispettivamente di 7.6 e 9.1 anni, un aumento della OS e una riduzione della *Disease Progression* (DP) nel braccio trattato con OT adiuvante (Goserelin indefinitamente o fino alla progressione di malattia nel primo studio e Goserelin per 3 anni nel secondo) e RT, senza differenze in mortalità dovuta a cause cardiovascolari (6, 7) (1+).

In alcuni studi randomizzati è stato valutato, inoltre, l'utilizzo di OT neoadiuvante e concomitante alla RT, che si è dimostrato superiore alla RT da sola (8) (1+), (9) (1+). Lo studio TROG96.01 (10) (Livello di evidenza 1) ha evidenziato, infine, dopo un follow-up mediano di 10.6 anni, un miglioramento in termini di LR (*Local Relapse*), bRFS e DSS, ma non di OS, nei pazienti trattati con OT neoadiuvante per 6 mesi rispetto a quelli trattati per 3 mesi. La durata ottimale del trattamento ormonale è stata indagata nello studio EORTC 22961 (11) (1+) dove 970 pazienti (81% affetti da malattia extraprostatica loco-regionale) sono stati randomizzati a ricevere RT e OT (LHRH analogo e antiandrogeno) per 6 mesi verso RT e OT (LHRH analogo e antiandrogeno per 6 mesi seguito da LHRH analogo per 2.5 anni) per un periodo di 3 anni. Con un follow-up mediano di 6.4 anni è stato dimostrato un aumento della OS e una diminuzione della DSS nel braccio trattato con OT per 3 anni, senza differenze statisticamente significative in termini di eventi cardiaci fatali e QoL.

In base ai dati della letteratura, il trattamento ormonale standard è considerato l'LHRH analogo. La bicalutamida in monoterapia al dosaggio di 150 mg/die è stata confrontata con il placebo in due studi randomizzati. Lo studio dell'*Early Prostate Cancer Trialists' Group* (12) (1+) ha randomizzato 8116 pazienti (trial 23, trial 24 e trial 25 o SPCG-6) a ricevere OT adiuvante alla RT o alla chirurgia verso placebo mostrando, a un follow-up mediano di 9.7 anni, solo nei pazienti con malattia localmente avanzata, un aumento della sopravvivenza libera da progressione di malattia nel braccio di trattamento con bicalutamida. L'analisi per sottogruppi pre-pianificata ha dimostrato, inoltre, un beneficio in OS nei pazienti affetti da malattia localmente avanzata trattati con radioterapia. I risultati dello studio SPCG-6, aggiornati dopo follow-up mediano di 14.6 anni e riguardanti 1218 pazienti, hanno confermato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza globale rispetto al placebo nei pazienti con malattia localmente avanzata (13) (1+). In base ai dati disponibili, quindi, la bicalutamida può rappresentare un'alternativa terapeutica da proporre a pazienti con malattia localmente avanzata, adeguatamente informati, che desiderino preservare in grado maggiore la funzione sessuale.

L'OT neoadiuvante alla chirurgia radicale non dovrebbe essere proposta in pazienti con malattia extraprostatica loco-regionale; i dati di letteratura (14) (1+) non hanno, infatti, mostrato vantaggi in termini di sopravvivenza globale o libera da

malattia, ma esclusivamente un miglioramento in termini di stadiazione patologica (diminuzione dell'incidenza di margini positivi e metastasi linfonodali e aumento dell'incidenza di malattia organo-confinata).

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I pazienti con malattia extra-prostatica loco-regionale devono essere sottoposti a trattamento combinato con RT e OT con LHRH analogo.	Positiva forte
A	La durata ottimale della OT in associazione alla RT deve essere di almeno 2-3 anni.	Positiva forte
B	In pazienti selezionati con malattia extraprostatica loco-regionale l'LHRH analogo può essere sostituito da antiandrogeno periferico ad alte dosi per ridurre gli effetti collaterali correlati alla potenza sessuale.	Positiva debole
A	In pazienti selezionati candidati a chirurgia (cT3N0) non si deve somministrare la OT neoadiuvante.	Negativa forte
A	La terapia ormonale non deve essere somministrata come unico trattamento nei pazienti con malattia extra-prostatica non metastatica.	Positiva forte

6.3.2 Chemioterapia

C'è un crescente interesse nella comunità scientifica nell'includere nella malattia localmente avanzata o ad alto rischio una chemioterapia con taxani. Questo è frutto anche delle recenti evidenze sull'utilizzo del docetaxel nel paziente con malattia metastatica alla diagnosi, quindi ormonosensibile, e in subset specifici di questa malattia (Vedi Capitolo 7, Paragrafo 7.3, a pag. S36).

Attualmente ci sono quattro studi che esplorano i taxani nella malattia localmente avanzata o ad alto rischio: due in maniera neoadiuvante (15, 16) e due in maniera adiuvante alla RT (17, 18).

Il primo trial randomizzato (15) (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00430183*), i cui dati iniziali dovrebbero essere di-

sponibili per giugno 2016 valuterà l'efficacia di docetaxel ed estramustina associate alla prostatectomia radicale, verso la sola chirurgia.

Nel trial GETUG 12 (16) sono stati arruolati 413 pazienti affetti da neoplasia della prostata ad alto rischio (67% T3-4 e 29% N+) randomizzati a ricevere docetaxel, estramustina e OT (LHRH analogo per 3 anni) verso OT da sola, in associazione a un trattamento locale (chirurgia o RT). Sono stati pubblicati i dati relativi alla sopravvivenza libera da recidiva (RFS, includente recidiva biochimica, clinica o morte). A un follow-up mediano di 8.8 anni si è evidenziato un aumento della RFS a 8 anni dal 50% al 62% nei pazienti trattati con docetaxel (HR 0.71), ma mancano i dati sulla sopravvivenza globale (Livello di evidenza 1+). Stranamente il beneficio è più evidente nei pazienti con Gleason score <8 ed è indipendente dalla positività linfonodale, mentre si registra in caso di cT3-4 e PSA alla diagnosi >20 ng/mL.

I due studi che hanno utilizzato il docetaxel post-RT sono entrambi del RTOG 9902 (17) e RTOG 0521 (18).

Lo studio RTOG 9902 (17) ha arruolato 397 pazienti (68% con GS 8-10, e 34% con cT3-4), randomizzati a ricevere paclitaxel, estramustina, etoposide e OT (LHRH analogo per 2 anni e un antagonista periferico fino al termine della RT) verso OT da sola, dopo un trattamento radiante.

Lo studio è stato chiuso prematuramente per un eccesso di eventi tromboembolici nei pazienti trattati con chemioterapia senza registrare, a 10 anni, alcun beneficio sugli end-point di sopravvivenza o progressione. C'è da sottolineare come la chemioterapia eseguita in questo studio non rappresenti uno schema standard di trattamento neanche nella malattia metastatica (Livello di evidenza 1-).

Infine, il trial RTOG 0521 è stato solo presentato recentemente come comunicazione orale ad ASCO 2015 (18). In questo trial sono stati arruolati 563 pazienti (84% con GS 8-10, 27% con cT3-4) che hanno ricevuto una terapia di soppressione androgenica per un totale di 2 anni, un trattamento radiante e quindi randomizzati a 6 cicli di taxotere o nulla.

Lo studio ha mostrato un miglioramento nel braccio con docetaxel nella sopravvivenza globale a 4 anni (93% vs 89%), nella DFS a 6 anni (65% vs 55%) ma non nella recidiva biochimica a 6 anni. Lo studio è stato fortemente criticato sia dal punto di vista metodologico che dei risultati. Infatti nella pianificazione dello studio è stata scelta una analisi *intention to treat* ma con un test a una coda mantenendo un errore alfa del 5% (ciò potrebbe sovrastimare gli effetti benefici nel braccio sperimentale). Inoltre il beneficio in sopravvivenza è legato non tanto a una riduzione degli eventi legati alla malattia (23 eventi nel braccio di controllo vs 16 eventi nel braccio sperimentale) ma di eventi legati ad altre cause o secondi tumori (36 eventi nel braccio di controllo vs 21 eventi nel braccio sperimentale) (Livello di evidenza 1-).

Alla luce di questi dati, non pubblicati (15), con benefici non registrati sulla sopravvivenza globale (16) oppure con benefici dovuti a bias metodologici o pratici (18) oppure risultati negativi (17), a oggi non è possibile fornire una raccomandazione definitiva nell'utilizzo della chemioterapia nella malattia localmente avanzata o ad alto rischio non metastatica, che quindi non dovrebbe essere utilizzata al di fuori di trial clinici.

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	L'utilizzo del docetaxel in maniera neo-adiuvante o adjuvante nella malattia localmente avanzata o ad alto rischio non metastatica dovrebbe essere sconsigliato	Negativa debole

Bibliografia

- Schmidt-Hansen M, Hoskin P, Kirkbride P, et al. Hormone and radiotherapy versus hormone or radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer: a systematic review with meta-analysis. *Clin Oncol* 2014:e21-e46.
- Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J. Clin Oncol* 2015 Jul;33(19):2143-50.
- Brundage M, Sydes MR, Parulekar WR, et al. Impact of Radiotherapy When Added to Androgen-Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Quality-of-Life Outcomes From the NCIC CTGPR3/MRC PR07 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2015 Jul 1;33(19):2151-7.
- Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al; for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7 and the Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009 Jan 24;373(9660):301-8.
- Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Apr 1;61(5):1285-90.
- Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010 Nov;11(11):1066-73.
- Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009 Jan 1;27(1):92-9.
- Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008 Feb;26(4):585-91.
- Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Aug;50(5):1243-52.
- Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011 May;12(5):451-9.
- Bolla M, de Reijke M, van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *NEJM* 2009 360:2516-7.
- Iversen P, McLeod G, See WA, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer Program at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int* 2010 Apr;105(8):1074-81.
- Thomsen FB, Brasso K, Christensen IJ, et al. On the behalf of the Scandinavian Prostate Cancer Group. Survival benefit of early androgen receptor inhibitor therapy in locally advanced prostate cancer: long term results of the SPCG-6 study. *Eur J Cancer* 2015 Jul;51(10):1283-92.
- Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009 Feb;35(1):9-17.
- Eastham JA, Kelly WK, Grossfeld GD, Small EJ; Cancer and Leukemia Group B. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90203: a randomized phase 3 study of radical prostatectomy alone versus estramustine and docetaxel before radical prostatectomy for patients with high-risk localized disease. *Urology* 2003 Dec29;62(Suppl 1):S55-62.
- Fizazi K, Faivre L, Lesauvier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015 Jul;16(7):787-94.
- Rosenthal SA, Hunt D, Sartor AO et al. A Phase 3 Trial of 2 Years of Androgen Suppression and Radiation Therapy with or without Adjuvant Chemotherapy for High-Risk Prostate Cancer: Final Results of Radiation Therapy Oncology Group Phase 3 Randomized Trial NRG Oncology RTOG 9902. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 Oct;93(2):294-302.
- Sandler HM, Hu C, Rosenthal SA, et al. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521) [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl): Abstract LBA5002.

6.4 Radioterapia nei pazienti con N+ clinico o patologico all'esordio

I pazienti con metastasi linfonodali da carcinoma della prostata all'esordio sono circa il 12% del totale di quelli con diagnosi di neoplasia della prostata. Sono pochi gli studi randomizzati che si sono posti il problema del trattamento di questo gruppo di pazienti e pertanto l'approccio terapeutico da adottare è ancora molto incerto. Gli ambiti clinici di interesse per l'oncologo radioterapista possono essere schematicamente riassunti come segue:

- la radioterapia "radicale" in pazienti con malattia clinica a livello della prostata e dei linfonodi locoregionali;
- la radioterapia "radicale" sul volume prostatico in pazienti sottoposti a sola linfadenectomia con linfonodi pelvici risultati positivi;
- la radioterapia post-operatoria dopo prostatectomia e linfadenectomia in pazienti con linfonodi pelvici risultati positivi;
- la terapia ormonale e le sue modalità di impiego.

Le evidenze riguardanti il trattamento radioterapico in tutte queste categorie di pazienti sono molto scarse sia per

quel che riguarda l'indicazione al trattamento che per quel che riguarda il volume da includere nel trattamento: radioterapia locale (prostata + vescichette seminali) associata o no a radioterapia sulla pelvi.

6.4.1 Radioterapia "radicale" in pazienti con malattia clinica a livello della prostata e dei linfonodi loco-regionali

Non vi sono studi randomizzati che indagano quale sia il trattamento più adeguato nei pazienti con linfonodi positivi alle indagini di stadiazione non invasive (cN+).

Ciò dipende probabilmente dalla difficoltà di definire le metodiche di imaging standard per l'identificazione di linfonodi positivi.

Un solo studio retrospettivo valuta l'impatto della RT associata alla OT nel trattamento di pazienti con cN+, dimostrando un vantaggio rispetto alla terapia ormonale da sola (1) (Livello di evidenza 3).

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti con neoplasia della prostata con cN+ è indicata la radioterapia sulla prostata, vescichette seminali e pelvi (per la terapia ormonale, vedi oltre il Paragrafo 6.5)	Positiva debole

6.4.2 Radioterapia "radicale" in pazienti non operati sulla prostata e sottoposti a sola linfoadenectomia

Come già riportato, la radioterapia radicale sulla sola loggia prostatica (2) o anche sulla pelvi (3) migliora significativamente l'OS rispetto alla sola terapia ormonale nei pazienti con malattia localmente avanzata.

Non è ancora stato dimostrato in studi prospettici se questo beneficio sia estendibile anche ai pazienti con linfonodi sicuramente positivi. Alcuni studi retrospettivi però supportano l'ipotesi che questo possa essere vero. Inoltre una recentissima analisi di sottogruppo dello studio STAMPEDE (4) supporta questa ipotesi.

In uno studio dell'MD Anderson Cancer Center (5) (Livello di evidenza 3) gli autori dimostrano che in un gruppo di pazienti pN+ l'associazione alla terapia ormonale della RT radicale sulla loggia prostatica migliora statisticamente a 10 anni la OS (46% vs 67%), il LC (49% vs 89%), la MFS (56% vs 85%) e la RFS (25% vs 80%); l'analisi multivariata corretta anche per i fattori di aggressività di malattia conferma il dato solo in termini di RFS, MFS e OS. Anche due studi retrospettivi, che hanno analizzato i dati ottenuti dal SEER, suggeriscono un beneficio ottenuto dall'aggiunta della RT sulla loggia prostatica (con o senza brachiterapia) alla OT sia in termini di OS che di DSS (6).

Solo il secondo dei due studi distingue il risultato ottenuto nei pazienti con pN+ e con cN+, confermando il vantaggio ottenuto in tutte e due le categorie (Livello di evidenza 3).

La radioterapia deve essere eseguita sulla loggia prostatica o sulla pelvi a seconda del coinvolgimento linfonodale (7, 8) (2+).

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti sottoposti a <i>sampling</i> linfonodale o a linfoadenectomia pelvica con pN+ ma non sottoposti a chirurgia sulla prostata devono essere sottoposti a radioterapia sulla prostata	Positiva forte
D	I pazienti sottoposti a <i>sampling</i> linfonodale o a linfoadenectomia pelvica con pN+ ma non sottoposti a chirurgia sulla prostata devono essere sottoposti a radioterapia sulla pelvi in base al coinvolgimento linfonodale	Positiva debole

6.4.3 Radioterapia post-operatoria dopo prostatectomia e linfoadenectomia in pazienti con linfonodi pelvici risultati positivi

Nei pazienti con malattia localmente avanzata sottoposti a chirurgia (pT3), tre studi randomizzati ci mostrano che la radioterapia post-operatoria migliora la bRFS, la MFS e probabilmente anche la OS in una frazione consistente dei casi (9-11).

Nessuno di questi studi include un numero sufficiente di pazienti pN+ da poter essere conclusivo anche per questo gruppo di pazienti.

I dati che si possono trarre da studi retrospettivi orientano nella stessa direzione: la RT adiuvante sul "letto chirurgico" (o "ex loggia prostatica") associata alla terapia ormonale, rispetto alla OT da sola, induce un miglioramento di OS e DSS, indipendentemente dal numero di linfonodi positivi (12) (Livello di evidenza 3). Uno studio più recente (13) ha confermato il vantaggio in termini di OS in pazienti sottoposti a radioterapia adiuvante associata a OT soprattutto in due categorie di pazienti: a) pazienti con 3-4 pN+; b) pazienti con 1-2 pN+ e GS ≥ 7 che presentino anche uno dei seguenti fattori prognostici sfavorevoli: pT3b/T4 o margini chirurgici positivi (Livello di evidenza 3).

In contrasto con questi studi, Kaplan et al non hanno dimostrato alcun vantaggio di sopravvivenza in pazienti sottoposti a RT adiuvante sulla “loggia prostatica” rispetto al trattamento radioterapico eseguito dopo 12 mesi (14) (Livello di evidenza 3).

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti sottoposti a chirurgia su T e pN+ devono eseguire precocemente radioterapia sul “letto chirurgico” (ex sede di prostata +/- vescichette), in base al rischio di malattia residua, e sulla pelvi in base al coinvolgimento linfonodale	Positiva debole

6.5 Terapia ormonale

La terapia ormonale (LHRH analogo e antiandrogeno orale) è considerata una delle opzioni terapeutiche in questo gruppo di pazienti N+, anche se i risultati in termini di OS e DSS non sono statisticamente diversi a seconda che la terapia ormonale sia stata somministrata subito oppure a progressione, nei pazienti che non hanno eseguito un trattamento locale (prostatectomia o radioterapia radicale) (2, 3, 15-17).

Sebbene esistano dati contrastanti in letteratura (18), (2+) la OT adiuvante alla chirurgia può essere presa in considerazione in pazienti selezionati con metastasi linfonodali (pN+).

L’analisi del sottogruppo di pazienti con pN+ dello studio RTOG 85-31 ha dimostrato che la combinazione della terapia ormonale con la radioterapia radicale, su un volume includente il “letto chirurgico” e i linfonodi pelvici in base al coinvolgimento linfonodale patologico migliora, all’analisi multivariata, il controllo locale, la bRFS, la MFS e la OS (7, 8) (2+). Il dato è confermato da un piccolo studio randomizzato (91 pazienti) condotto in pazienti con pN+ sottoposti a chirurgia per N e a radioterapia radicale sulla loggia prostatica, con o senza OT. L’aggiunta della OT migliora statisticamente la OS (19) (2+). Il dato è confermato da uno studio di confronto di terapia ormonale immediata vs a progressione (20).

Non vi sono studi randomizzati che indagano il ruolo della OT associata alla RT nei pazienti sottoposti a chirurgia sulla prostata e pN+; i dati a nostra conoscenza mostrano che nei pazienti con linfonodi negativi ad alto rischio l’aggiunta di OT migliora la sopravvivenza libera da recidiva biochimica e clinica (4, 21, 22) (Livello di evidenza 3).

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Tutti i pazienti con linfonodi positivi clinici o patologici selezionati per ricevere un trattamento RT radicale devono eseguire un trattamento medico con ADT, dalla diagnosi	Positiva forte
D	I pazienti sottoposti a chirurgia su T e pN+, ad alto rischio, insieme alla radioterapia dovrebbero eseguire anche OT	Positiva debole
D	La radioterapia in pazienti pN+ e cN+ dovrebbe essere eseguita includendo il volume linfonodale pelvico	Positiva debole

Bibliografia

- Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1064-73.
- Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.
- Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final Report of The Intergroup Randomized study of Combined Androgen Deprivation Therapy plus Radiotherapy Versus Androgen Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J. Clin Oncol* 2015 Jul 1;33(19):2143-50.
- Bastide C, Rossi D, Lechevallier E, et al. Seminal vesicle invasion: what is the best adjuvant treatment after radical prostatectomy? *BJU Int* 2012;109:525-30; discussion 31-2.
- Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. *Urology* 2001;58:233-9.
- Tward JD, Kokeny KE, Shrieve DC. Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:234-40.
- Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol* 2005;23:800-7.
- Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, et al. An Update of the Phase III Trial Comparing Whole-Pelvic (WP) to Prostate Only (PO) Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression (TAS): Updated Analysis of RTOG 94-13, with Em-

- phasis on Unexpected Hormone/Radiation Interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Nov 1;69(3):646-55.
9. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009;27:2924-30.
 10. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329-35.
 11. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-62.
 12. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol* 2011;59:832-40.
 13. Abdolloh F, Suardi N, Cozzarini C, et al. Selecting the optimal candidate for adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer: a long term survival analysis. *Eur Urol* 2013;63(6):998-1008.
 14. Kaplan JR, Kowalczyk KJ, Borza T, et al. Patterns of care and outcomes of radiotherapy for lymph node positivity after radical prostatectomy. *BJU Int* 2013;111:1208-14.
 15. Schröder FH, Kurth KH, Fossa SD, et al. Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846-a phase III study. *J Urol* 2004;172:923-7.
 16. Schröder FH, Kurth KH, Fossa SD, et al. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). *Eur Urol* 2009;55 (1):14-22.
 17. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, et al. An Update of the Phase III Trial Comparing Whole-Pelvic (WP) to Prostate Only (PO) Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression (TAS): Updated Analysis of RTOG 94-13, with Emphasis on Unexpected Hormone/Radiation Interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Nov 1;69(3):646-55.
 18. Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jan 1;27(1):100-5.
 19. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term follow-up of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol* 2006;176:544-7.
 20. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, et al. Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006 Jun;7(6):472-9.
 21. Ost P, Cozzarini C, De Meerleer G, et al. High-dose adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy with or without androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:960-5.
 22. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Failure-free survival and radiotherapy in Patients with newly diagnosed non-metastatic prostate cancer. *JAMA Oncol*, 2016 Mar 1;2(3):348-57.

7 - TERAPIA NELLA MALATTIA IN PROGRESSIONE E METASTATICA

7.1 Radioterapia nelle recidive biochimiche e loco-regionali

Nonostante i miglioramenti dei risultati nella terapia per il carcinoma della prostata, una quota relativamente ampia di pazienti andrà incontro alla cosiddetta "recidiva biochimica" (RB).

Per RB intendiamo un innalzamento del valore di PSA successivo a una precedente terapia con intento radicale (chirurgia o radioterapia).

Per recidiva loco-regionale si intende una progressione della malattia clinicamente evidenziabile e misurabile a livello linfonodale pelvico, della prostata o del letto operatorio dopo prostatectomia o Radioterapia.

Dopo prostatectomia radicale è atteso un azzeramento del PSA entro le 6 settimane successive all'intervento chirurgico (1); tuttavia un PSA misurabile dopo prostatectomia radicale non significa necessariamente una recidiva clinicamente significativa. Pazienti con PSA misurabile non sempre progrediscono poiché viene prodotto in quota minima dalle ghiandole periuretrali o da residui ghiandolari prostatici non neoplastici a livello dei margini di resezione o, infine, da un focus silente residuo di carcinoma prostatico a livello locale (2). Il tempo di comparsa di incremento del PSA dopo prostatectomia e il grado di differenziazione del tumore sono importanti fattori predittivi che differenziano la recidiva locale da quella sistemica (3); inoltre, un rapido incremento del PSA è più indicativo di progressione sistemica; al contrario, un incremento più lento è con molta probabilità indicativo di recidiva loco-regionale (Livello di evidenza 3).

Si definisce recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale il riscontro di valori di PSA ≥ 0.2 ng/mL con almeno due misurazioni successive in incremento (4).

Il dosaggio del PSA dopo trattamento radiante con intento curativo ha un ruolo diverso rispetto alla chirurgia in quanto il tessuto prostatico 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. La riduzione del livello di PSA risente del frazionamento e può richiedere anche un tempo relativamente lungo e il nadir deve essere atteso tra 6 e 12 mesi dalla fine della terapia (5). Si definisce RB dopo radioterapia ogni incremento di PSA al di sopra del valore di nadir, ma esistono diversi criteri di definizione di recidiva biochimica dopo Radioterapia (6-9). Nelle presenti Linee Guida raccomandiamo la definizione da Consensus ASTRO-PHOENIX (8) (PSA ≥ 2 ng/mL in aggiunta al valore di PSA nadir).

Possiamo classificare, dal punto di vista nosologico, i seguenti quadri clinici di RB e di recidiva loco-regionale di malattia:

- a) RB dopo chirurgia: rT0 rN0 rM0
- b) RB dopo radioterapia: rTX rN0 rM0
- c) Progressione loco-regionale: rT0-X rN1-2 rM0

7.1.1 Recidiva biochimica dopo prostatectomia

Diversi studi hanno cercato di identificare i fattori di rischio per metastasi e mortalità in pazienti con recidiva biochi-

mica dopo prostatectomia (10-13) e sono stati individuati due sottogruppi di seguito definiti:

a1 - Alto rischio: tempo di raddoppiamento del PSA <3 mesi; tempo di comparsa RB <3 anni; stadiazione al tempo della diagnosi: pT3b; Gleason score 8-10.

a2 - Basso rischio: tempo di raddoppiamento del PSA >12 mesi; tempo di comparsa RB >3 anni; stadiazione al tempo della diagnosi: pT1-pT3a; Gleason Score ≤7.

I pazienti a basso rischio hanno un'alta probabilità di PSA "indossabile" dopo irradiazione di salvataggio (14) (2++). La decisione di trattare questo sottogruppo di pazienti dovrebbe tenere conto delle aspettative di vita del paziente e delle aspettative del paziente stesso. Al contrario, i soggetti con patologia ad alto rischio richiedono una precoce (già con PSA <0.5 ng/mL) terapia di salvataggio poiché essa viene associata a un incremento di tre volte della sopravvivenza rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto terapia di salvataggio (15) (Livello di evidenza 2). È opportuno sottolineare che l'aggiunta dell'ormonoterapia all'irradiazione di salvataggio non sembra essere associata a un incremento della sopravvivenza globale ma solo a un beneficio in termini di sopravvivenza libera da progressione biochimica a 5 anni (16, 17) (Livello di evidenza 2) con beneficio sulla sopravvivenza libera da malattia per tumori ad alto rischio (18) (Livello di evidenza 2). A oggi, comunque, mancano dati da studi prospettici randomizzati. La dose ottimale per la RT di salvataggio non è ancora ben definita; dovrebbe essere di almeno 66 Gy sulla loggia prostatica (19, 20) anche se dati più recenti suggeriscono che dosi più elevate possono ottenere alti tassi di controllo biochimico a 3-5 anni (21-23) (Livello di evidenza 2). Non è ad oggi ancora chiaro quale sia il ruolo dell'irradiazione dei linfonodi pelvici nel trattamento delle RB dopo prostatectomia. Sono in corso studi mirati (RTOG 3534) per definirne l'utilità. Anche l'eventuale associazione con terapia ormonale è oggetto di studi in corso (RTOG 9601, RTOG 0534, RADICALS) (Clinicaltrials.gov).

7.1.2 Pazienti con recidiva biochimica dopo Radioterapia

Pazienti con RB dopo RT possono essere suddivisi in due sottogruppi con differente rischio di metastasi e mortalità.

b1 - Pazienti ad alto rischio con PSADT <3 mesi, tempo alla progressione biochimica <3 anni, GS 8-10 e cT3b-T4.

b2 - Pazienti a basso rischio presentano un PSADT >15 mesi, GS ≤7, stadio clinico ≤cT3a e tempo alla progressione biochimica >3 anni (24-26).

Anche in questo caso la scelta del trattamento locale di salvataggio dovrebbe tener conto dell'aspettativa di vita e del profilo di rischio oncologico di ogni paziente, insieme alle aspettative del paziente stesso (Livello di evidenza 3).

7.1.3 Progressione loco-regionale

Per il trattamento della progressione loco-regionale di malattia si rimanda al Paragrafo successivo: Radioterapia nella malattia oligometastatica.

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pazienti affetti da recidiva biochimica dopo prostatectomia il trattamento radiante offre un eccellente controllo del PSA con basso profilo di tossicità	Positiva forte
D	I pazienti con recidiva locale, preferibilmente confermata istologicamente, dopo radioterapia curativa possono essere sottoposti a trattamento chirurgico, re-irradiazione transcutanea o con brachiterapia o con altri trattamenti loco-regionali	Positiva debole
D	I pazienti con recidiva linfonodale, preferibilmente se non precedentemente irradiati, potrebbero trovare beneficio da una irradiazione	Positiva debole

Bibliografia

1. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989 May;141(5):1076-83.
2. Ravery V. The significance of recurrent PSA after radical prostatectomy: Benign versus malignant sources. *Semin Urol Oncol* 1999;17:127-9.
3. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994 May;43(5):649-59.
4. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004 Apr;58(4):382-90.
5. Vigna-Taglianti R, Russi EG, Boriano A, et al. Reliability of prostate-specific antigen-marker in determining biochemical failure during the first 2 years after external beam radiation therapy and hormone therapy in patients with non-operated prostate cancer. *Urol Oncol* 32 (2014) 30.e1-30.e7.
6. 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(5):1035-41.
7. Pickles T, Duncan GG, Kim-Sing C, McKenzie MR, Morris JW. PSA relapse definitions—the Vancouver rules show superior predictive power (correspondence). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3):699-700.
8. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical

- failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965-74.
9. Kamat AM, Rosser CJ, Levy LB, et al. Rise in serum PSA of 1.5 ng/mL above 24-month nadir after external beam radiotherapy is predictive of biochemical failure. *Urology* 2004;63(6):1132-7.
 10. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int* 2012 Jan;109(1):32-9.
 11. Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, et al. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2015 Jun;67(6):1160-7.
 12. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol* 2004 Nov;172(5 Pt 2):S42-6; discussion S46-7.
 13. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005 Jul 27;294(4):433-9.
 14. Briganti A, Karnes RJ, Joniau S, et al. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014 Sep;66(3):479-86.
 15. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008 Jun;299:2760-9.
 16. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, et al. Long-term outcomes after high-dose postprostatectomy salvage radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Sep;84(1):112-8.
 17. Choo R, Danjoux C, Gardner S, et al. Efficacy of salvage radiotherapy plus 2-year androgen suppression for postradical prostatectomy patients with PSA relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Nov;75(4):983-9.
 18. Soto DE, Passarelli MN, Daignault S, et al. Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Mar;82(3):1227-32.
 19. Pfister D, Bolla M, Briganti A, et al. Early Salvage Radiotherapy Following Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2014 Jun;65(6):1034-43.
 20. Valicenti RK, Thompson I Jr, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 Aug;86(5):822-8.
 21. Bernard JR Jr, Buskirk SJ, Heckman MG, et al. Salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy for prostate cancer: dose-response analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Mar;76(3):735-40.
 22. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Sep;84(1):104-11.
 23. King CR, Kapp DS. Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun;71(2):346-50.
 24. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol* 2004 Nov;172(5 Pt 2):S42-6; discussion S46-7.
 25. Denham JW, Steigler A, Wilcox C, et al. Time to biochemical failure and prostate-specific antigen doubling time as surrogates for prostate cancer-specific mortality: evidence from the TROG 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008

- Nov;9(11):1058-68.
26. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol* 2015 Jun;67(6):1009-16.

7.2 Radioterapia nella malattia oligometastatica

Il concetto di "oligometastasi" indica uno stato intermedio di malattia metastatica ancora suscettibile di trattamento locale, in considerazione del numero limitato di localizzazioni (solitamente da 1 a 3), preferibilmente a un organo o distretto. Più recentemente, il termine di "oligoprogressione" è stato introdotto per indicare la condizione clinica nella quale il trattamento farmacologico ha manifestato la sua efficacia nel controllare la malattia sistemica a eccezione di alcuni siti metastatici, verosimilmente costituiti da cloni non più sensibili al farmaco, che sono potenziali obiettivi del trattamento locale (1). Le terapie locali nei pazienti oligometastatici o in oligoprogressione sono, quindi, di crescente interesse.

La recidiva linfonodale e/o ossea da tumore della prostata, dopo un trattamento loco-regionale primario è considerata una condizione sfavorevole e la terapia ormonale (terapia di deprivazione androgenica, ADT) rimane il gold standard (2, 3) (Livello di evidenza 2), ma una volta attivata, l'ADT deve essere proseguita per un lungo periodo e a essa sono associati significativi effetti collaterali, costi e un deterioramento della qualità della vita dei pazienti (2, 3). La radioterapia, comunemente utilizzata nel trattamento del tumore primitivo della prostata a scopo radicale ha un ruolo determinante anche nel trattamento delle lesioni metastatiche a scopo sintomatico/palliativo (3) (Livello di evidenza 1).

I dati disponibili sulla irradiazione in pazienti oligometastatici sono eterogenei, quasi tutti derivanti dal trattamento di linfonodi metastatici con EBRT o radioterapia stereotassica (SBRT) (4-6). La IMRT sembra avere un ruolo nel trattamento delle catene linfonodali pelviche come boost simultaneo integrato (*Simultaneous Integrated Boost*, SIB) (4); il trattamento stereotassico (SBRT) può offrire vantaggi per irradiare lesioni di piccole dimensioni, con dosi ablative e con tossicità limitata (5) e potrebbe essere impiegato per il tumore della prostata, organo confinato, sulla scorta dei dati sul rapporto alfa/beta verosimilmente inferiore a quello del retto e di altri organi pelvici (4, 5). Ad oggi sono state pubblicate undici serie di pazienti trattati con SBRT per recidive linfonodali isolate da tumore prostatico (4-19) (Livello di evidenza 3). Nella stragrande maggioranza dei pazienti trattati la diagnosi di recidiva linfonodale isolata si è basata sulla tomografia a emissione di positroni/tomografia computerizzata, con il tracciante colina, eseguita dopo progressione del PSA. In alcuni pazienti la recidiva da carcinoma prostatico è stata confermata dalla biopsia del linfonodo. Sono attivi studi randomizzati che confrontano SBRT verso osservazione, chirurgia o altri trattamenti attivi nel carcinoma prostatico oligometastatico (20). (Clinicaltrials.gov).

Non si possono ancora trarre conclusioni definitive da queste piccole serie per la tipologia dei dati (studi di fase I-II, esperienze retrospettive), il breve follow-up, il numero limitato

di pazienti, le diverse tecniche di irradiazione, i diversi schemi di frazionamento e le dosi eterogenee impiegate, nonché le presentazioni di recidiva (linfonodali, parenchimali, ossee limitate). La maggior parte dei pazienti, pretrattati per tumore alla prostata, avevano ricevuto anche terapia sistemica concomitante o avevano malattia resistente alla castrazione. Nonostante questi limiti, i risultati indicano che la SBRT offre un eccellente controllo locale e un profilo di tossicità molto basso (4, 5) (Livello di evidenza 3). Una risposta biochimica completa è stata osservata in quasi il 60% dei pazienti dopo sola radioterapia SBRT (senza terapia sistemica concomitante) con un prolungato intervallo libero da trattamento (11). La sede di recidiva è prevalentemente al di fuori del campo di trattamento precedente anche se, nei pazienti candidati a trattamento con SBRT, si possono osservare recidive nei linfonodi adiacenti (4) il che indicherebbe una corretta valutazione delle eventuali terapie sistemiche da intraprendere in concomitanza con la SBRT (Livello di evidenza 3).

In conclusione, le attuali tecniche di radioterapia consentono un trattamento mirato e non invasivo per le oligometastasi linfonodali da carcinoma della prostata, offrendo un eccellente controllo locale con un basso profilo di tossicità (4, 5). L'efficacia della terapia locale potrebbe, da un lato, ridurre o dilazionare il carico delle terapie sistemiche generalmente somministrate ai pazienti con neoplasia metastatica, ma vista la limitata evidenza (Livello di evidenza 3), questo trattamento andrebbe riservato a pazienti selezionati preferibilmente nell'ambito di protocolli condivisi e con criteri di selezione pre-stabiliti.

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti oligometastatici o in oligoprogressione potrebbero essere trattati con trattamento radiante offrendo un eccellente controllo locale con un basso profilo di tossicità	Positiva debole

Bibliografia

- Wiechselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:378-82.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011 April 4;59:572-83.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61-71.
- De Bari B, Alongi F, Buglione M, et al. Salvage therapy of small volume prostate cancer nodal failures: a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;90:24-35.
- Jereczek-Fossa BA, Ronchi S, Orecchia R. Is stereotactic body radiotherapy (SBRT) in lymph node oligometastatic patients feasible and effective? *Rep Pract Oncol Radiother* 2015 Nov-Dec;20(6):472-83.
- Picchio M, Berardi G, Fodor A, et al. (11)C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014 Jul;41(7):1270-9.
- Würschmidt F, Petersen C, Wahl A, et al. [18F]fluoroethylcholine-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes. *Radiat Oncol* 2011 May 1;6:44.
- Engels B, Soete G, Tournel K, et al. Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost for high-risk and lymph node-positive prostate cancer: early report on acute and late toxicity. *Technol Cancer Res Treat* 2009;8:353-9.
- Scorsetti M, Bignardi M, Alongi F, et al. Stereotactic body radiation therapy for abdominal targets using volumetric intensity modulated arc therapy with RapidArc: feasibility and clinical preliminary results. *Acta Oncol* 2011;50:528-38.
- Jereczek-Fossa BA, Piperno G, Ronchi S, et al. Linac-based stereotactic body radiotherapy for oligometastatic patients with single abdominal lymph node recurrent cancer. *Am J Clin Oncol* 2014 Jun;37(3):227-33.
- Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:889-97.
- Jereczek-Fossa BA, Fariselli L, Beltramo G, et al. Linac-based or robotic image-guided stereotactic radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer. *Radiother Oncol* 2009;93:14-7.
- Casamassima F, Masi L, Menichelli C, et al. Efficacy of eradicated radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori* 2011 Jan-Feb;97(1):49-55.
- Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol* 2014 Jun 12;9:135.
- Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases deferring androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Canc*. 2013 Mar;11(1):27-32.
- Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ, et al. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front Oncol* 2013 Jan 22;2:215.
- Bonomo P, Cipressi S, Saieva C, et al. Clinical outcome of stereotactic body radiotherapy for abdominal lymph node metastases. *Tumori* 2013 Sep-Oct;99(5):611-6.
- Alongi F, Fogliata A, Clerici E, et al. Volumetric modulated arc therapy with flattening filter free beams for isolated abdominal/pelvic lymph nodes: report of dosimetric and early clinical results in oligometastatic patients. *Radiat Oncol* 2012 Dec 5;7:204.
- Bignardi M, Cozzi L, Fogliata A, et al. Critical appraisal of volumetric modulated arc therapy in stereotactic body radiation therapy for metastases to abdominal lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1570-7.
- Decaestecker K, De Meerleer G, Ameye F, et al. Surveillance or metastasis-directed Therapy for OligoMetastatic Prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2014;14:671.

7.3 Terapia della malattia ormonosensibile

La terapia della malattia metastatica ha subito negli ultimi anni importanti innovazioni, sia per ciò che riguarda la

malattia ormono-sensibile, che per la malattia resistente alla castrazione.

Possiamo infatti dividere i pazienti in due gruppi: pazienti con malattia ormonosensibile e con malattia resistente alla castrazione.

All'interno del gruppo di pazienti con malattia ormonosensibile si possono individuare casi con malattia in evoluzione (biochimica o clinica) dopo trattamenti locali e pazienti con malattia ormonosensibile ma metastatica alla diagnosi.

Il primo gruppo (malattia ormonosensibile e in progressione dopo chirurgia e/o radioterapia) è comune ed è identificato come recidiva biochimica, generalmente in assenza di malattia evidenziabile anche con le moderne metodiche di imaging.

Anche se comunemente e diffusamente impiegata, non esistono solide evidenze che una ormonoterapia (OT) in questo gruppo di pazienti (assenza di malattia macroscopica, pazienti già sottoposti a trattamenti locali, PSA in rialzo), possa migliorare i risultati rispetto a un trattamento ormonoterapico differito alla comparsa di lesioni a distanza, sintomi o all'insorgere di un rapido raddoppiamento del PSA.

In questo senso i dati osservazionali dello studio CaPSURE (*Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour*) (1) che ha valutato 2096 pazienti trattati con terapia di deprivazione androgenica (ADT) immediata vs differita, mostrano un rischio di mortalità sovrapponibile (*adjusted HR* = 0.91; 95% CI: 0.52-1.60), con identica sopravvivenza a 5 anni (93.3% ADT immediata vs 96% differita) e a 10 anni (89.4% ADT immediata vs 90.2% differita).

Essendo questo uno studio osservazionale, è difficile ad oggi dare una raccomandazione: in questi pazienti l'omissione della OT fino alla comparsa di metastasi o a sintomatologia è comunque da considerarsi una opzione proponibile (Livello di evidenza 2+).

Allo stesso modo anche l'uso di anti-androgeni periferici in monoterapia ha pari efficacia rispetto all'ADT primaria (2) (1+).

In caso di comparsa di metastasi a distanza, invece, la deprivazione androgenica farmacologica o chirurgica, rappresenta lo standard terapeutico.

Essa può essere ottenuta per via farmacologica, utilizzando gli analoghi LH-RH o gli antagonisti LH-RH, ovvero con la castrazione chirurgica.

Data l'elevata ormonodipendenza della neoplasia prostatica, l'obiettivo di queste terapie è quello di ridurre i livelli di testosterone circolante. Sicuramente la castrazione chirurgica, sebbene non più adottata nei Paesi sviluppati, rappresenta il metodo più rapido ed economico per conseguire tale obiettivo (3, 4).

Il fine di queste terapie è raggiungere livelli di testosterone inferiori ai 50 ng/mL, anche se alcuni autori (5) sottolineano che livelli di testosterone inferiori a 20 ng/mL avrebbero un miglior impatto sulla sopravvivenza di questi pazienti (Livello di evidenza 2++).

La castrazione con analoghi LH-RH può indurre, nelle prime fasi del trattamento, un aumento dei livelli di testosterone (fenomeno del *flare up*) che può determinare in alcuni casi il peggioramento dei sintomi (dolore, sintomi ostruttivi o compressivi ecc.) (6) che può essere evitato somministrando in concomitanza o in fase iniziale anti-androgeni (7) (Livello di evidenza 3).

Mentre vi è una sostanziale equi-efficacia tra analoghi e antagonisti dell'LH-RH (8) (1+), la monoterapia con anti-androgeni si è dimostrata inferiore all'ADT (9) (1+).

L'aggiunta continuativa degli anti-androgeni agli analoghi LH-RH (Blocco Androgenico Totale-BAT), ha dimostrato nella meta-analisi del *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group* (10) un beneficio, seppur minimo, sulla sopravvivenza globale pari al 2-3% a 5 anni (Livello di evidenza 1+).

Tre studi randomizzati (11-13) hanno invece esplorato l'utilizzo della terapia ormonale intermittente (IAD) vs la continuativa (CAD): tra questi lo SWOG 9346 (11) ha recentemente pubblicato i suoi dati in termini di sopravvivenza, qualità di vita ed eventi secondari. Lo studio voleva dimostrare la non inferiorità della IAD vs la CAD con minori effetti collaterali e migliore qualità di vita (QoL). L'assunto iniziale era di una sopravvivenza nel gruppo CAD di 35 mesi e di un margine di non inferiorità pari in *Hazard Ratio* a 1.20: pertanto una sopravvivenza inferiore di 7 mesi (28 mesi o meno) per i pazienti che ricevevano la IAD era ritenuta non accettabile nonostante i benefici nella QoL o in effetti collaterali.

I risultati mostrano una differenza in termini di sopravvivenza a beneficio del gruppo CAD rispetto allo IAD: 5.8 vs 5.1 anni (HR 1.1; 95% CI: 0.99-1.23); statisticamente la non inferiorità non è rigorosamente rispettata (10% in più di rischio di morte, 7 mesi di riduzione della sopravvivenza mediana, intervalli di confidenza che superano il valore di 1.2 ma con il limite inferiore al di sotto dell'unità -0.99) e dal punto di vista clinico lo studio è negativo.

Oltre a una riduzione significativa della sopravvivenza non è stato dimostrato, nei pazienti del gruppo IAD, né un miglioramento della QoL, né una riduzione degli effetti collaterali a lungo termine (14). Tuttavia lo studio Iceland, per ora disponibile solo sotto forma di abstract, ha randomizzato 932 pazienti ricaduti, o M0 con malattia localmente avanzata, a terapia intermittente vs continuativa (15) senza evidenziare differenze nei livelli medi di PSA e nella qualità di vita ai vari intervalli di tempo.

Infine un ruolo emergente è riservato alla chemioterapia nei pazienti metastatici *ab initio* che rappresentano circa il 5-10% della popolazione con diagnosi iniziale di carcinoma prostatico.

Lo studio di Sweeney et al (16) (CHARTEED) pubblicato nell'agosto 2015 dimostra un vantaggio in termini di OS per pazienti metastatici trattati con l'aggiunta di docetaxel (75 mg/mq ogni tre settimane) alla terapia ormonale (follow-up mediano di circa 30 mesi, OS mediana 57.6 vs 44 mesi). Altri due trial randomizzati (17, 18) sono stati condotti per verificare il beneficio della chemioterapia nei pazienti con carcinoma prostatico ormonosensibile e hanno evidenziato un beneficio nell'aggiunta del docetaxel alla terapia ormonale (Livello di evidenza 1+). Di questi trial, il GETUG-12 è pubblicato e dimostra un beneficio sulla risposta del PSA (34% vs 15%) nell'aggiungere 4 cicli di docetaxel ed estramustina in pazienti con almeno un fattore di rischio (stadio T3-4, Gleason score ≥ 8 , PSA >20 ng/mL, pN+). Il secondo studio (STAMPEDE), attualmente presentato solo come comunicazione orale (ASCO 2015), mostra un beneficio nell'aggiungere 6 cicli di docetaxel all'ADT nei pazienti con diagnosi iniziale di carcinoma prostatico metastatico. In particolare il CHARTED

mostra come questo beneficio sia limitato ai pazienti con alto volume tumorale (quattro o più lesioni ossee e un'ulteriore lesione ossea non appartenente alla colonna vertebrale o al bacino, oppure la presenza di metastasi viscerali). Alla luce di questi risultati l'aggiunta del docetaxel alla terapia ormonale va valutata in pazienti con malattia metastatica *ab initio*, in base all'estensione di malattia e alle condizioni cliniche del paziente (Livello di evidenza 1+).

7.4 Terapia della malattia resistente alla castrazione (CRPCa)

Significativi progressi nella terapia della malattia prostatica sono legati alla identificazione e definizione della malattia resistente alla castrazione. In accordo con le Linee Guida EAU, possiamo definire come malattia resistente alla castrazione (l'entità clinica nella quale il valore del testosterone ha valori di castrazione <50 ng/dL o 1.7 nmol/L):

- a) progressione biochimica o radiologica di malattia caratterizzata da tre consecutivi aumenti del PSA in settimane consecutive, con un aumento, in due prelievi, del 50% al di sopra del nadir, e un PSA >2 ng/mL;
- b) progressione radiologica con comparsa di due o più lesioni ossee alla scintigrafia, oppure un aumento di una lesione dei tessuti molli secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (19).

Sulla base di questa definizione la sola progressione sintomatica, seppur clinicamente importante, non basta quindi a definire la malattia come resistente alla castrazione. Quest'ultima non risponde più all'ADT e la sua progressione riconosce il recettore dell'androgeno come *driver* della resistenza.

Questo cambio di prospettiva è legato alla disponibilità di due farmaci (abiraterone ed enzalutamide) che agiscono in maniera diversa sul recettore degli androgeni (AR).

L'effetto antitumorale di abiraterone acetato (ABI) si esplica mediante il blocco selettivo dell'attività di un enzima, 17 α -idrossilasi/C17, 20-liasi (CYP17), che viene normalmente espresso ed è necessario per la biosintesi di diversi ormoni androgeni (compresi DHEA e androstenedione) nei tessuti testicolari e surrenali, così come nei tessuti prostatici neoplastici. Questo suo effetto inibisce, altresì, la produzione di cortisolo endogeno e il farmaco va sempre associato a una minima dose di prednisone (5 mg x 2 al dì).

L'enzalutamide (ENZA) possiede un'attività antagonista nei confronti del recettore per gli androgeni e si è dimostrata capace di ridurre l'induzione di geni regolati da questo recettore, impedendone il legame con il DNA. Il farmaco non necessita di associazione con cortisonici.

Questi farmaci hanno dimostrato, nei pazienti asintomatici o paucisintomatici, con malattia prostatica metastatica resistente alla castrazione un miglioramento della sopravvivenza globale sia prima (20, 21) che dopo (22-24) docetaxel (Livello di evidenza 1+).

Nei pazienti con malattia sintomatica, invece, la terapia di prima istanza rimane il docetaxel (25) (1+). Nel gruppo post-docetaxel e soprattutto nei pazienti rapidamente progressivi, il cabazitaxel (26) dovrebbe essere il farmaco di prima scelta (Livello di evidenza 1+).

Un altro trattamento proposto nei pazienti *castration re-*

sistant è l'uso del Radium-223 (27) un alfa-emittente che ha dimostrato, in pazienti con sola malattia ossea, in confronto con placebo, di migliorare la sopravvivenza anche se a scapito di una peggiore tossicità ematologica di grado 3-4 (22% vs 3%) (Livello di evidenza 1).

Con la possibilità di utilizzare i nuovi farmaci nel trattamento del CRPCa, sono emersi nuovi interrogativi clinici, come, per esempio, se esistano fattori che possano in qualche modo predire o influenzare la scelta della prima terapia, ovvero se esista una sequenza corretta da utilizzare per impiegare i farmaci a nostra disposizione (*sequencing*).

Ad oggi, non ci sono risposte definitive né per l'uno né per l'altro interrogativo. In alcuni Centri si utilizzano in modo stringente i criteri d'inclusione o gli effetti collaterali registrati negli studi clinici per trasferire i risultati alla pratica clinica.

I pazienti con malattia resistente alla castrazione e con metastasi, asintomatici o paucisintomatici, cioè con buon *performance status* (ECOG=0-1) e minimo dolore (*Brief Pain Inventory short form* pari a 0-3), sono avviati a trattamenti con ABI o ENZA, mentre quelli con malattia sintomatica oppure metastasi viscerali sono avviati a chemioterapia con docetaxel. Va sottolineato come la presenza di sintomi, generalmente dolore, può essere mitigato con l'impiego della EBRT o della terapia analgesica, facendo quindi decadere la distinzione tra paziente sintomatico e non o paucisintomatico. Nei trial di ENZA, così come nel trial di ABI post-docetaxel, sono inclusi anche pazienti con metastasi viscerali (20, 24, 25, 28) che hanno mostrato un beneficio dai farmaci anti-AR indipendentemente dalla presenza o meno delle metastasi viscerali (Livello di evidenza 1).

Il maggior rischio di eventi cardiaci registrato con ABI nello studio post-docetaxel, non preclude, in senso assoluto, l'utilizzo di questo farmaco nei pazienti con co-morbidità cardiovascolari (33) se sono conosciute e gestite, così come non lo è la co-morbidità diabetica per la minima quantità di cortisone utilizzata. Nel caso di ENZA, invece, i disordini cardiovascolari non sono aumentati dal farmaco, mentre è registrata una minima quantità di eventi comiziali (<1%) in pazienti che già facevano uso di farmaci antiplateletici. Entrambi i farmaci hanno effetto indipendentemente dall'età maggiore o inferiore a 75 anni (29-32). Entrambi i farmaci, inoltre, hanno mostrato un significativo miglioramento sul dolore e sugli eventi scheletrici (34, 35).

Va infine ricordato che, sebbene non sia nota la tossicità nel trattamento radioterapico concomitante, ad oggi esistono solo dati sulla fattibilità della Radioterapia concomitante con ABI nel trattamento locale o nei pazienti in oligoprogressione (36, 37) (Livello di evidenza 3).

Alla luce di questi dati la decisione di quale tra i due farmaci utilizzare, sia nel gruppo pre-docetaxel che post-docetaxel, rimane a giudizio del clinico.

Ciò che invece sembra più chiaro è la limitata possibilità di *shiftare*, in caso di progressione, da uno dei due farmaci all'altra terapia anti-AR. Dati preliminari identificano meccanismi di cross-resistenza tra ABI ed ENZA. Il più conosciuto è la presenza di varianti di *splicing* dell'AR (variante 7; AR-V7). Non è documentata, invece, una riduzione della sensibilità al docetaxel (38) (Livello di evidenza 3).

Per ciò che riguarda il cabazitaxel, il suo impiego clinico, in assenza di dati maturi di studi pre-docetaxel, è al momento

affidato al gruppo post-docetaxel. Per il Radium-223, i risultati, seppur incoraggianti nei pazienti con sole metastasi ossee sintomatiche, mostrano una maggior tossicità ematologica nel gruppo post-docetaxel (39).

Ad oggi pertanto, seppur auspicabili, non esistono

chiare evidenze nel preferire una sequenza terapeutica all'altra (40), così come non è ancora stato stabilito quale sia il farmaco di prima scelta nel paziente asintomatico o paucisintomatico. La decisione rimane affidata ai clinici.

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	Nei pazienti con malattia metastatica ormonosensibile, i livelli di castrazione del testosterone andrebbero mantenuti al di sotto di 50 ng/mL, e meglio a livelli inferiori a 20 ng/mL	Positiva forte
A	Nella malattia metastatica ormonosensibile deve essere applicata la deprivazione androgenica tramite agonisti o antagonisti LH-RH ovvero quella chirurgica	Positiva forte
B	La monoterapia con bicalutamide nei pazienti con malattia metastatica ormonosensibile non andrebbe somministrata	Negativa debole
B	Il blocco androgenico totale (BAT) può essere applicato nella malattia metastatica ormonosensibile	Positiva debole
A	Nei pazienti con malattia metastatica, la terapia ormonale intermittente potrebbe essere considerata in sostituzione dell'approccio continuativo	Positiva debole
A	In pazienti con malattia metastatica <i>ab initio</i> , selezionati per volume di malattia e condizioni cliniche ottimali, può essere valutata l'aggiunta del docetaxel alla terapia di deprivazione androgenica	Positiva debole
A	I pazienti con malattia prostatica metastatica resistente alla castrazione, asintomatici o pauci-sintomatici, possono ricevere una terapia con abiraterone acetato o enzalutamide indipendentemente da altri parametri clinici e dall'esecuzione in precedenza di docetaxel	Positiva forte
A	I pazienti con malattia prostatica metastatica resistenti alla castrazione possono ricevere cabazitaxel nel gruppo post-chemioterapia	Positiva forte
A	I pazienti con malattia prostatica resistenti alla castrazione e con sole metastasi ossee possono ricevere Radium 223	Positiva debole

Bibliografia

- Garcia-Albeniz X, Chan JM, Paciorek A, et al. Immediate versus deferred initiation of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients with PSA-only relapse. An observational follow-up study. *Eur J Cancer* 2015 May;51(7):817-24.
- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1579-82.
- Huggins C, Steven RE, Hodges CV. Studies on prostate cancer. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-23.
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566-77.
- Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1290-5.
- Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58:5-9.
- Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lachance R. Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Urol* 1987;138:804-06.
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008 Dec;102(11):1531-8.
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566-77.
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000 Apr 29;355(9214):1491-8.
- Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: Results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269-77.
- Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: A randomized trial. *BJU Int* 2012;110:1262-9.
- Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013 Apr 4;368(14):1314-25.
- Hershman DL, Unger JM, Wright JD, et al. Long-term consequences of intermittent and continuous androgen deprivation

- in older patients with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl). (Abstr 5008).
15. Schulman C, Cornel E, Maltvee V, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy in patients with relapsing or locally advanced prostate cancer: a phase 3b randomised study (ICELAND). *Eur Urol* 2016 Apr;69(4):720-7.
 16. Sweeney C, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015 Aug 20;373(8):737-46.
 17. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015 Jul;16(7):787-94.
 18. Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl):S5. (Abstr LBA2).
 19. Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014 Sep;15(10):1147-56.
 20. James ND, Sydes MR, Mason MD, et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl). (Abstr 5001)
 21. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015 Feb;16(2):152-60.
 22. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014 Jul 31;371(5):424-33.
 23. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May 26;364(21):1995-2005.
 24. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
 25. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 Oct 7;351(15):1502-12.
 26. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
 27. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013 Jul 18;369(3):213-23.
 28. Goodman OB Jr, Flaig TW, Molina A, et al. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014 Mar;17(1):34-9.
 29. Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol* 2014 Feb;25(2):429-34.
 30. Mulders PF, Molina A, Marberger M, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol* 2014 May;65(5):875-83.
 31. Smith MR, Rathkopf DE, Mulders PF, et al. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in Elderly (≥ 75 Years) Chemotherapy-Naïve Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Urol* 2015 Nov;194(5):1277-84.
 32. Caffo O, Ortega C, Di Lorenzo G, et al. Clinical outcomes in a contemporary series of “young” patients with castration-resistant prostate cancer who were 60 years and younger. *Urol Oncol* 2015 Jun;33(6):e15-21.
 33. Procopio G, Grassi P, Testa I, et al. Safety of Abiraterone Acetate in Castration-resistant Prostate Cancer Patients With Concomitant Cardiovascular Risk Factors. *Am J Clin Oncol* 2015 Oct;38(5):479-82.
 34. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 Dec;13(12):1210-7.
 35. Llorca Y, Miller K, Sternberg CN, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 May;16(5):509-21.
 36. Saad F, Molina A, Li J, et al. Exploratory analysis of the safety profile of abiraterone acetate (AA) in patients (pts) receiving concomitant radiation therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC). *J Urol* 2012 Apr;187(Suppl 4):e278. (Abstr 682).
 37. Cho E, Mostaghel EA, Russell KJ, et al. External beam radiation therapy and abiraterone in men with localized prostate cancer: safety and effect on tissue androgens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 Jun;92(2):236-43.
 38. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2015 Aug;1(5):582-91.
 39. Hoskin P, Sartor O, O’Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014 Nov;15(12):1397-406.
 40. Lorente D, Mateo J, Perez-Lopez R, et al. Sequencing of agents in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol* 2015 Jun;16(6):e279-e292.

7.5 Radioterapia sintomatica/paliativa

Lo scheletro rappresenta la sede predominante di metastasi da neoplasia prostatica e, nel 5-10% circa dei pazienti, le metastasi ossee sono presenti alla diagnosi iniziale (1); è stato infine calcolato che il 65-75% dei pazienti con carcinoma prostatico svilupperà, durante la storia di malattia, lesioni ossee e sarà a rischio di complicanze scheletriche (2). Per lesioni scheletriche inquadrabili nell’ambito delle “oligometastasi”, si fa riferimento al Paragrafo 7.2. Nella malattia scheletrica metastatica è utile distinguere le lesioni “non complicate” dolenti e quelle “complicate”, intendendo queste ultime come quelle a rischio di frattura (scheletro

appendicolare), di instabilità o collasso (scheletro assile), o che causano dolore neuropatico da infiltrazione dei plessi nervosi e sindromi da compressione midollare epidurale. Altra situazione, relativamente frequente, in pazienti con carcinoma prostatico avanzato resistente alla castrazione, è rappresentata dalla malattia pelvica sintomatica che può manifestarsi con ematuria, ostruzione delle vie urinarie, neuropatia carcinomatosa pelvica, tenesmo, infiltrazione del retto. Questi sintomi possono essere prevalenti in circa il 10-18% dei pazienti che necessitano di palliazione (3). La EBRT ha ruolo in tutte queste presentazioni cliniche e ne va sempre valutato il suo impiego in soggetti sintomatici (Livello di evidenza 3).

In questo scenario il trattamento del tumore primitivo, sia pure in presenza di una malattia metastatica, potrebbe favorevolmente influenzare la sopravvivenza di pazienti selezionati, come già peraltro dimostrato in tumori di altri distretti (4-6) (Livello di evidenza 3). Il razionale di questo approccio sembra basarsi sulla capacità di interferire con il fenomeno del *reseeding* (7), per il quale le cellule tumorali circolanti (CTCs) avrebbero la potenzialità di colonizzare nuovamente la sede del tumore primitivo favorendone così la crescita e la progressione (8-10) (Livello di evidenza 3).

Nel caso del carcinoma prostatico, dati retrospettivi, per lo più provenienti da serie chirurgiche, sembrano mostrare un beneficio sulla sopravvivenza (OS) di pazienti con malattia metastatica sottoposti a prostatectomia radicale (11-14) (Livello di evidenza 3). In particolare, uno di questi studi (12) ha valutato l'impatto del trattamento locale (chirurgico ± radiante) in più di 8000 pazienti con carcinoma prostatico metastatico, e ha mostrato come, laddove il rischio di mortalità cancro-specifica (calcolato secondo la formula disponibile sul sito: <http://www.urotecnologie.it/it/research>) risultava <30%, la sopravvivenza (OS) a 3 anni sia aumentata di circa il 20% rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto la terapia locale (12, 13) (Livello di evidenza 3). D'altra parte, i risultati di tre studi prospettici di fase III hanno dimostrato un significativo incremento della sopravvivenza (OS) a 10 anni in pazienti con carcinoma prostatico localmente avanzato (quindi con un elevato rischio di malattia micro-metastatica) quando la radioterapia è stata aggiunta alla sola terapia di deprivazione androgenica (14-16) (1+). A supportare un ruolo del tutto nuovo della radioterapia in questo setting di pazienti, vi è senza dubbio la possibilità di determinare effetti sistemici attraverso l'*abscopal effect* (17) (Livello di evidenza 4). Tale effetto sarebbe causato dall'attivazione di una reazione immuno-mediata diretta anche su sedi diverse e lontane da quella trattata, a condizione che venga somministrata con dosi ablative, mediante SBRT (18-19). Questa caratteristica del tutto peculiare della terapia radiante, unitamente a un profilo di tossicità senza dubbio più accettabile in pazienti già gravati dal carico delle terapie sistemiche, rende il trattamento radiante competitivo e decisamente più promettente, rispetto a quello chirurgico, in questo contesto. La pubblicazione dei risultati di studi di fase III (STAMPEDE, HORRAD e PEACE 1), ad oggi ancora *ongoing* chiarirà definitivamente il ruolo delle terapie locali nella malattia metastatica.

7.5.1 Metastasi ossee non complicate, dolenti

Le opzioni terapeutiche, con radiazioni ionizzanti, per metastasi ossee non complicate sono:

- il trattamento radiante esterno (34, 35) (1+);
- terapia radio metabolica (29) (Livello di evidenza 1).

Può essere presa in considerazione l'associazione con farmaci osteoprotettori (disfosfonati, inibitori di RANKL) (36) (Livello di evidenza 1).

7.5.1.1 Trattamento radiante esterno (EBRT)

Dopo la radioterapia si registra una completa risoluzione della sintomatologia dolorosa nel 50% dei pazienti trattati e una risposta parziale nel 90%. Nel caso specifico dei pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico, il miglioramento del dolore si ha nell'80-90% dei casi trattati. Con l'irradiazione, inoltre, si ottiene l'eliminazione o la riduzione del consumo di analgesici e l'arresto della crescita tumorale locale con possibili compressioni o fratture patologiche (20). Per metastasi ossee dolenti non complicate è indicato un trattamento radiante in seduta unica da 8 Gy in quanto equivalente a frazionamenti più prolungati. Questo dato è stato validato da numerosi studi randomizzati (21-23). Considerata però l'ampia variabilità dei quadri clinici e delle valutazioni prognostiche, anche altri frazionamenti possono essere erogati nella pratica clinica quotidiana. In casi estremamente selezionati potrebbe essere preso in considerazione l'impiego di campi ampi di irradiazione (*half-body irradiation/wide field*) (24) (Livello di evidenza 3).

7.5.1.2 Terapia Radiometabolica

La radioterapia metabolica è una valida opzione per il controllo del dolore in pazienti con metastasi ossee multiple, con indicazione specifica nel carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatizzato. Il Radium-223 cloruro potrebbe essere un'opzione di prima scelta terapeutica poiché uno studio di fase III, randomizzato (Livello di evidenza 1) e in doppio cieco (ALSYMPCA), ha recentemente dimostrato la sua capacità di ridurre il dolore osseo, di incrementare la sopravvivenza e di ritardare gli eventi scheletrici in gruppi di pazienti selezionati nel confronto con il placebo. Questo radiofarmaco, infine, sembra presentare profili di ridotta tossicità, specialmente ematologica (25-29), rispetto ad altri radiofarmaci.

7.5.2 Metastasi ossee complicate

Le opzioni terapeutiche con radiazioni ionizzanti sono:

- il trattamento radiante esterno (30) (Livello di evidenza 1);
- chirurgia e trattamento radiante (31) (Livello di evidenza 3).

Per le metastasi ossee complicate (*impending fracture, impending vertebral collapse, instabilità colonna*) il trattamento standard è la chirurgia + radioterapia o radioterapia

esclusiva nei casi più avanzati (30) (Livello di evidenza 1). Non esiste un frazionamento standard.

Nel caso di compressione midollare epidurale l'approccio "urgente" con radioterapia e corticosteroidi rappresenta uno standard generalmente accettato; non sembra, infatti, che la chirurgia prima dell'irradiazione migliori i risultati a fronte di una morbilità maggiore nei pazienti operati rispetto a quelli solo irradiati (31) (Livello di evidenza 3). Sulla scorta di un'attenta scelta clinica che includa, tra l'altro, una valutazione dell'aspettativa di vita, delle condizioni generali e della capacità deambulatoria, potrà essere scelto il frazionamento migliore da impiegare, tenendo conto che anche una dose singola da 8Gy si è dimostrata efficace (32-34) nel controllo del dolore con trend per maggior numero di ritrattamenti e complicanze quali fratture patologiche e compressioni midollari (35) (Livello di evidenza 1).

7.5.3 Malattia pelvica sintomatica

Nel caso di malattia pelvica estesa con presenza, ad esempio, di sintomatologia dolorosa, sanguinamento, compressione degli organi cavi, la radioterapia, preferibilmente se non precedentemente utilizzata, si è dimostrata efficace nel controllo clinico dei sintomi (Livello di evidenza 3). Non esiste un frazionamento standard anche se una dose totale più elevata sembra essere più efficace nei pazienti con aspettativa di vita più lunga (35).

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti con metastasi ossee dolenti non complicate la radioterapia a fasci esterni è un trattamento efficace	Positiva forte
A	Nei pazienti con metastasi ossee complicate la radioterapia a fasci esterni è un trattamento efficace. Può essere preceduta da intervento chirurgico in casi selezionati	Positiva forte
A	Nei pazienti con metastasi ossee dolenti non complicate diffuse la radioterapia metabolica con Radio 223 è un trattamento efficace	Positiva debole
C	Nei pazienti con malattia pelvica sintomatica la radioterapia è efficace. Non esiste un frazionamento standard	Positiva forte

Bibliografia

1. Wu JN, Fish KM, Evans CP, et al. No improvement noted in overall or cause specific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period. *Cancer* 2013;120(6):818-23.
2. Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G, Krahn MD, Fleshner N, Holowaty E, Naglie G. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. *J Natl Cancer Inst* 2005 Oct 19;97(20):1525-32.
3. Otnes B, Harvei S, Fossa S. The burden of prostate cancer from diagnosis until death. *Br J Urol* 1995;76:587-94.
4. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-9.
5. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. European Organisation for R, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966-70.
6. Temple LK, Hsieh L, Wong WD, et al. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3475-84.
7. Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S, et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell* 2009;139:1315-26.
8. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014;65:1058-66.
9. Fossati N, Trinh QD, Sammon J, et al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: a SEER-based study. *Eur Urol* 2015;67:3-6.
10. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. *Urology* 2001;58:233-9.
11. Verhagen PC, Schroder FH, Collette L, et al. Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review. *Eur Urol* 2010;58:26.
12. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
13. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
14. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012;62:213-9.
15. Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:2104-11.
16. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.
17. Demaria S, Ng B, Devitt ML, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:862-70.
18. Seung SK, Curti BD, Crittenden M, et al. Phase 1 study of stereotactic body radiotherapy and interleukin-2-tumor and immunological responses. *Sci Transl Med* 2012;4:137ra74.
19. Rubner Y, Wunderlich R, Rühle PF, et al. How does ionizing irradiation contribute to the induction of anti-tumor immunity? *Front Oncol* 2012;2:75.

20. Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1177-82.
21. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastases Study. *Radiother Oncol* 1999;52:101-09.
22. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Metanalysis of dose-fraction radiotherapy trias for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2003 Mar 1;55(3):594-605.
23. Chow E, Zeng L, Salvo N. Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases. *Clin Oncol* 2012;24:112-24.
24. Berg R, Yilmaz M, Hoyer M, Keldsen N, Nielsen O, Ewertz M. Half body irradiation of patients with multiple bone metastases: a phase II trial. *Acta Oncol* 2009;48:556-61.
25. Dafermou A. A multicentre observational study of radiouclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2001;28:788-98.
26. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994;31:33-40.
27. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, et al. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol* 2003;44:519-26.
28. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, et al. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:101-9.
29. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013 Jul;369(3):213-23.
30. Loblaw D, Perry J, Chambers A, Laperriere N. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2028-37.
31. Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2010;28:3597-3604.
32. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, De Angelis V, Frattegiani A, Bagnoli R, Mignogna M, Beneventi S, Lupattelli M, Ponticelli P, Biti GP, Latini P. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:3358-65.
33. Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol* 2009;93:174-9.
34. Holt T, Hoskin P, Maranzano E, Sahgal A, Schild SE, Ryu S, Loblaw A. Malignant epidural spinal cord compression: the role of external beam radiotherapy. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012;6:103-8.
35. Lutz S, Chow E, Hartsell W, Konski A. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer* 2007;109:1462-70.
36. Smith MR, Coleman RE, Klotz L, et al. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Ann Oncol* 2015 Feb;26(2):368-74.

8 - FOLLOW-UP NELLE NEOPLASIE MALIGNHE DELLA PROSTATA

8.1 Background

Negli ultimi anni si è registrato, in particolare nelle Paesi occidentali (1), un netto aumento della sopravvivenza dei pazienti con diagnosi di neoplasia maligna (2). Sempre più pressante è la necessità di elaborare programmi di follow-up standardizzati e condivisi tra i vari specialisti (Oncologi Radioterapisti, Oncologi Medici, Urologi, Medici di Medicina Generale) per evitare sprechi, garantire un corretto controllo della malattia e degli esiti dei trattamenti somministrati (3, 4). Un corretto follow-up in prima istanza ha l'obiettivo di individuare le recidive "curabili" ("sorveglianza") che possono presentarsi dopo diversi periodi di tempo liberi da malattia e deve tener conto sia delle varie opzioni terapeutiche disponibili che delle caratteristiche del paziente stesso (età, comorbidità, aspettativa di vita, PS). Il follow-up può consentire una precisa valutazione dell'incidenza delle tossicità acute/tardive ("vigilanza") per eventuali appropriate terapie di supporto. Ha inoltre lo scopo di diagnosticare neoplasie metacrone curabili sfruttando gli esami disponibili secondo procedure appropriate di screening.

8.2 Analisi della principale letteratura internazionale

8.2.1 Follow-up del paziente sottoposto a trattamento radicale

Una schedula tipo di follow-up di patologie neoplastiche (e non solo) prevede visite di controllo periodiche a 3, 6 e 12 mesi (solo nel primo anno), semestrali in seguito. Non è ancora chiaramente dimostrato se tale programma (definito da alcuni autori "intensivo") soddisfi da un lato le necessità del paziente, dall'altro quelle di un sistema sanitario sostenibile ed efficace nel raggiungimento dei propri obiettivi (miglioramento della sopravvivenza, della qualità della vita o favorire diagnosi precoci di recidive per terapie radicali). La maggior parte delle recidive insorge nei primi 5 anni dalla diagnosi e questa deve essere la minima durata di un regolare follow-up. A partire dal sesto anno è consigliabile un mantenimento di una *survivorship plan* caratterizzato da valutazione annuale del PSA tenendo conto dell'età, delle comorbidità e dell'aspettativa di vita del paziente, in particolar modo quando il valore del PSA plasmatico risulti indosabile (PSA < 0.01 ng/mL). Per quanto riguarda le modalità e la tipologia dei controlli in pazienti affetti da neoplasia prostatica, le principali Linee Guida internazionali concordano con l'affermare che il livello plasmatico di antigene prostatico e l'esame obiettivo siano gli unici indici da eseguire di routine (5-8). Un eventuale rialzo del PSA (recidiva biochimica) precede in circa il 95% dei casi (sia dopo chirurgia che dopo Radioterapia con intento radicale) una recidiva clinica loco-regionale e/o a distanza (9). Una recente *pooled-analysis* (10) ha confermato che il riscontro nel corso del follow-up di un valore di PSA maggiore di 8 ng/mL e un *doubling time* inferiore a 6 mesi, possano essere predittori di mortalità (Adjusted RR 4.4 e 5.9 rispettivamente) e di sviluppo di metastasi ossee (Adjusted RR rispettivamente 14.0 e 7.6) in pazienti non metastatici all'esordio e trattati con ADT. Il *doubling time* del PSA ha assunto negli ultimi anni un

sempre crescente valore nell'ambito della diagnosi precoce della recidiva sia biochimica che clinica. Numerosi studi retrospettivi su larga scala hanno evidenziato che un suo valore inferiore a 3 e 6 mesi è legato a un netto aumento delle morti cancro-correlate e a una sopravvivenza assolutamente insoddisfacente per pazienti ad alto rischio (11).

L'esplorazione rettale, nonostante la bassa sensibilità, è fortemente raccomandata a ogni visita di controllo, in particolare quando i valori di PSA non siano soppressi o stabili (7-13), o laddove vi sia un ragionevole dubbio di recidiva loco-regionale o biochimica/clinica. Per quanto riguarda il ruolo dell'imaging (ad esempio MRI, Scintigrafia ossea e PET-Colina) non vi è, al momento, alcun ruolo nell'anticipazione diagnostica di recidive loco-regionali o a distanza in pazienti asintomatici e/o con valori di PSA indosabili. Il loro utilizzo dovrebbe essere al momento limitato soltanto a pazienti clinicamente sintomatici, che presentino segni evidenti di recidiva/metastasi o un netto rialzo del PSA tale da far sospettare una ricaduta sistemica di malattia con comportamento aggressivo. Assai raramente la scintigrafia ossea è positiva per valori di PSA <10 ng/mL e tale esame dovrebbe essere limitato a casi selezionati o in pazienti con recidiva loco-regionale suscettibile di trattamento locale aggressivo (re-irradiazione, chirurgia ecc.) per escludere malattia a distanza sincrona (6, 14). Valori di PSA <7 ng/mL riducono la possibilità di avere una scintigrafia ossea positiva a meno del 5%, mentre un PSA *doubling time* <6 mesi e una PSA *velocity* >0.5 ng/mL/mese sono fattori predittivi di positività scintigrafica (15-17). L'utilizzo routinario di TC e RM addomino-pelviche, con o senza contrasto, non sono consigliabili per scarsa sensibilità e specificità, ma possono essere indicate in pazienti selezionati con netto rialzo del PSA dopo prostatectomia (9) o dopo RT con intento radicale, per individuare soggetti candidati a trattamenti di salvataggio (radioterapia esterna convenzionale o stereotassica, linfadenectomia) (6). A tutt'oggi, possiamo affermare che il ruolo della RM e della TC nel follow-up di pazienti asintomatici sottoposti a trattamenti radicali rimane ancora non chiaro soprattutto se i livelli di PSA rimangono azzerati (18). Alcuni studi hanno comunque evidenziato che la MRI multiparametrica presenta un'apparente maggior sensibilità nella diagnosi delle recidive locali (prostata, loggia prostatica) anche per valori di PSA <0.5 ng/mL, dimostrandosi più efficace dell'imaging metabolico (19, 20). A questo proposito negli ultimi anni è stata riscontrata una sempre maggiore diffusione dell'utilizzo di imaging radiometabolico (ad esempio PET F-Colina o se disponibile C-Colina) durante il follow-up di pazienti trattati con intento radicale per la diagnosi della recidiva locale. La PET-Colina presenta una sensibilità variabile tra il 64% e il 100%, una specificità del 100%, e un valore predittivo positivo tra il 53% e l'86% (21-23). Una recente review italiana (24) ha confermato la sua importanza nel diagnosticare recidive loco-regionali/distanza in presenza di un significativo rialzo del PSA (>1 ng/mL) con maggior accuratezza rispetto all'imaging tradizionale. Un recente studio ha evidenziato come pazienti con Gleason score elevato alla diagnosi (>7) e sottoposti a trattamento primario radicale, al momento della recidiva biochimica presentino una maggior possibilità ($p < 0.05$) di positività alla PET-Colina anche per valori di PSA <1 ng/mL (25). L'utilizzo routinario di imaging di ultima generazione (MRI multiparametrica, RM total body

o PROSTAScint), in corso di follow-up, non è indicato nella pratica clinica, ma può essere utile in pazienti selezionati se, in particolare, candidati a ritrattamenti loco-regionali o sistemici.

Allo stesso modo, molto controverso rimane ancora il ruolo di una nuova biopsia dopo trattamento radicale (chirurgia, radioterapia) perché di rado modifica l'iter terapeutico programmato. Potrebbero essere candidati a nuova biopsia pazienti selezionati (rialzo del PSA o non azzeramento dopo prostatectomia, sospetto clinico alla DRE o all'imaging) suscettibili di trattamento locale con intento curativo (chirurgia, radioterapia) (7).

Assai importante è identificare quelle neoplasie prostatiche che, dopo una prima ricaduta, siano caratterizzate da una più o meno spiccata ormonoresistenza. Se la maggior parte dei pazienti in terapia con LHRH analoghi raggiunge livelli di testosterone pari o inferiore alla cosiddetta "soglia di castrazione", in particolare nelle prime fasi di malattia, frequentemente si verifica una perdita di tale sensibilità. In pazienti sottoposti a multiple linee di ormonoterapia, con segni di progressione di malattia (biochimica o clinica), è quindi raccomandabile il dosaggio del testosterone prima di una nuova terapia per la refrattarietà alla deprivazione androgenica stessa (26).

8.2.2 Follow-up nel paziente resistente alla castrazione e/o con metastasi viscerali

Il follow-up dei pazienti affetti da neoplasia prostatica resistente alla castrazione e/o con metastasi viscerali non è a tutt'oggi definito. Il dosaggio del PSA rimane uno strumento utile per monitorare la risposta al trattamento sia ormonoterapico che chemioterapico e ha un ruolo essenziale nell'identificare i pazienti *castration resistant*. Una delle prime manifestazioni cliniche di malattia resistente alla castrazione è data da un netto rialzo del PSA in corso di castrazione (chirurgica o farmacologica) in assenza di lesioni metastatiche ossee, linfonodali o viscerali all'imaging. Il *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* definisce recidiva un rialzo del PSA di 2 ng/mL rispetto al nadir che deve essere confermato da un ulteriore prelievo dopo tre settimane (27), al quale si deve sommare la presenza di livelli di castrazione del testosterone plasmatico (<50 o ancor meglio 20 ng/mL).

Durante un trattamento sistemico, in un paziente con malattia disseminata è importante valutare la risposta oggettiva e/o soggettiva. Le metastasi ossee sono una caratteristica tipica di neoplasie avanzate (28) e la valutazione della risposta al trattamento rimane a tutt'oggi un compito difficile; la scintigrafia ossea (che rimane il gold standard) è caratterizzata da falsi positivi o da aumenti transitori di captazione senza un reale aumento del volume neoplastico (29), soprattutto nei primi tre mesi di trattamento con i nuovi farmaci che agiscono sul recettore dell'androgeno (abiraterone acetato ed enzalutamide). Un'alternativa alla scintigrafia ossea, nella diagnosi di ripetizioni ossee e nel loro follow-up, è rappresentata dalla PET con Colina che sembra in grado di identificare precocemente localizzazioni metastatiche rispetto all'imaging tradizionale (30). Tuttavia entrambe le metodiche presentano incertezze che devono essere confermate da un imaging mirato (preferibilmente TC con studio per osso e/o MRI). In pazienti con intensa sintomatologia dolorosa a livello dello scheletro

assile, la scintigrafia scheletrica e la PET-Colina possono non essere dirimenti e la RM può essere risolutiva (31).

L'utilizzo routinario di imaging di ultima generazione (MRI multiparametrica, MRI total body, PROSTAScint), durante il follow-up, non è attualmente indicato ed è proponibile solo in pazienti selezionati e preferibilmente seguiti all'interno di studi clinici (18). Per quanto riguarda invece la presenza di lesioni metastatiche viscerali, oltre che la PET-Colina (utile, sia nella diagnosi precoce se in presenza di netto rialzo del PSA, che nel follow-up in casi selezionati), la TC con mdc rappresenta l'esame di prima istanza per la valu-

tazione dell'interessamento extra-osseo di malattia, soprattutto linfonodale (32). I criteri più comunemente utilizzati a livello internazionale sono quelli del RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (33), che si basano prevalentemente sulla misura fisica delle lesioni metastatiche da tumore solido. Una rivalutazione strumentale con imaging tradizionale (TC torace addome, RM rachide) è comunque proponibile in caso di progressione dei sintomi (definito dalla necessità di iniziare/incrementare il consumo di farmaci antidolorifici) e/o progressivo aumento dei valori di PSA, secondo giudizio clinico.

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	I pazienti affetti da neoplasia prostatica necessitano di follow-up per diagnosticare una ricaduta che talvolta comporta un reale impatto sulla sopravvivenza globale del paziente	Positiva debole
D	In paziente asintomatico il regolare follow-up è costituito da valutazione clinica generale, anamnesi e DRE accompagnata al PSA ogni 3-6 mesi per il primo anno, ogni 6 mesi dal 2° al 5°, poi una volta all'anno (in funzione di età, comorbidità e aspettativa di vita)	Positiva forte
D	In paziente asintomatico sottoposto a trattamento radicale (RP e/o RT +/- ADT) con valori di PSA azzerato o <0.20 ng/mL (se sottoposto a RP) o inferiore al valore pretrattamento e stabile (se sottoposto a RT) non vi è indicazione a eseguire alcun imaging diagnostico né alcun approfondimento istopatologico	Negativa forte
D	In paziente con rialzo del PSA e/o segni clinici sospetti per ripresa di malattia in corso di terapia ormonale con analoghi è necessario il dosaggio della testosteronemia (oltre che del PSA) prima di procedere a modifiche della terapia stessa	Positiva forte
C	L'imaging radiologico o metabolico non dovrebbe essere usato di routine durante il follow-up se non in pazienti selezionati con elevati valori di PSA o con suo rapido incremento (<i>doubling time</i> <3-6 mesi) prima di intraprendere un trattamento loco-regionale e/o sistemico	Negativa debole
D	L'utilizzo routinario di imaging di ultima generazione (MRI multiparametrica, MRI total body, PROSTAScint) durante il follow-up non è attualmente indicato	Negativa forte

Bibliografia

- Coleman MP, Forman D, Bryant H, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Norway, Sweden, Denmark, and the UK, 1995-2007: (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* 2011;377:127-38.
- Bourke L, Boorjian SA, Briganti A, et al. Survivorship and Improving Quality of life in Men with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015 Sep;68(3):374-83.
- Skolarus TA, Zhang Y, Hollenbeck BK. Understanding fragmentation of prostate cancer survivorship care: implications for cost and quality. *Cancer* 2012;118:2837-45.
- AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2014. www.registri-tumori.it/cms/it/node/3412
- Linee Guida AIOM 2013. [www.aiom.it/Professionisti/Documenti scientifici/Linee Guida](http://www.aiom.it/Professionisti/Documenti%20scientifici/Linee%20Guida)
- NCCN Guidelines, 1.2015 Version. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines
- Mottet N. (chair), Bastian PJ, et al. European Urology Association Guidelines, 2014.
- Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6):i106-14.
- Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol* 2005;173:797-802.
- Nguyen-Nielsen M, Liede A, Maegbaek ML, et al. Survival and PSA-markers for mortality and metastasis in non-metastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Cancer Epidemiol* 2015 Aug;39(4):623-32.
- Zhou P, Chen M-H, McLeod D, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:6992-8.
- Obek C, Neulander E, Sadek S, Soloway MS. Is there a role for digital rectal examination in the follow-up of patients after

- radical prostatectomy? J Urol 1999;162(3 Pt 1):762-4.
13. Doneux A, Parker CC, Norman A, et al. The utility of digital rectal examination after radical radiotherapy for prostate cancer. Clin Oncol 2005;17:172-3.
 14. Freitas JE, Gilvydas R, Ferry JD, Gonzalez JA. The clinical utility of bone scintigraphy in prostate cancer follow up. J Nucl Med 1991;32:1387-90.
 15. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, et al. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010;22(1):46-55.
 16. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, et al. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? BJU Int 2004;94(3):299-302.
 17. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. Urology 2003;61(3):607-11.
 18. Wallace TJ, Torre T, Grob M, et al. Current Approaches, Challenges and Future Directions for Monitoring Treatment Response in Prostate Cancer. J Cancer 2014 Jan 1;5(1):3-24.
 19. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, et al. 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy. BJU Int 2007 Jun;99(6):1415-20.
 20. Arumainayagam N, Kumaar S, Ahmed HU, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in detecting recurrent prostate cancer after radiotherapy. BJU Int 2010 Oct;106(7):991-7.
 21. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, et al. Detection of lymph-nodemetastases with integrated (11C) choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retroperitoneal lymphadenectomy. Eur Urol 2007 Aug;52(2):423-9.
 22. Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, et al. (11C)Choline PET/CT for targeted salvage lymphnode dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. Urol Int 2008;81(2):191-7.
 23. Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, et al. Histological verification of 11C-choline-positronemission/computed tomography-positive lymphnodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. BJU Int 2008 Aug;102(4):446-51.
 24. Vagnoni V, Brunocilla E, et al. State of the PET/CT with 11-choline and 18F-Fluorocholine in the diagnosis and follow-up of localized and locally advanced prostate cancer. Arch Esp Urol 2015 Apr;68(3):354-70.
 25. Cimitan M, Evangelista L, Hodolič M, et al. Gleason score at diagnosis predicts the rate of detection of 18F-choline PET/CT performed when biochemical evidence indicates recurrence of prostate cancer: experience with 1,000 patients. J Nucl Med 2015 Feb;56(2):209-15.
 26. Morote J, Esquena S, Abascal JM, et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. Urol Int 2006;77(2):135-8.
 27. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials testosterone: recommendations of the prostate cancer clinical trials working group. J Clin Oncol 2008 Mar1;26(7):1148-59.
 28. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006;12 (Suppl):S6243-9.
 29. Messiou C, Cook G, de Souza NM. Imaging metastatic bone disease from carcinoma of the prostate. Br J Cancer 2009;101:1225-32.
 30. Martorana G, Schiavina R. The Promise of Choline-PET/CT in the Detection of Recurrent Prostate Cancer: What Are the Limits of Our Investigation? Eur Urol 2013;63:797-9.
 31. Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. J Clin Oncol 2007;25:3281-7.
 32. Scher HI, Morris MJ, Kelly WK, et al. Prostate cancer clinical trial endpoints: "RECIST"ing a step backwards. Clin Cancer Res 2005;11(14):5223-32.
 33. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
-
- ## 9 - PIANIFICAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO
- ### 9.1 Set-up
- Si raccomanda, per garantire una migliore riproducibilità del set-up:
- a) posizione supina con poggia gambe (tipo "pro-step", "combi-fix" o similari) con le braccia sul petto (1) (1-);
 - b) vescica piena e retto vuoto (ad esempio: far bere al paziente 500 mL di acqua circa 20 minuti prima della procedura, e suggerire microfleeet o idrossido di magnesio o similari per favorire lo svuotamento intestinale).
- ### 9.2 Individuazione dei volumi d'interesse
- #### 9.2.1 TC di simulazione
- a) Simulazione mediante TC senza mdc. Acquisizione con sezioni 3 mm, da L1 al terzo prossimale dei femori (2, 3) (2++);
 - b) la fusione delle immagini con RM può essere d'ausilio nella definizione del volume prostatico e degli organi a rischio, in particolare quelli deputati alla funzione erettile (bulbo penieno, corpi cavernosi) (4, 5) (2+).
- ### 9.3 Definizione dei volumi radioterapici
- #### 9.3.1 CTV
- a) Pazienti con neoplasia a basso rischio:
 - a1) il CTV tumor può essere rappresentato solo dall'intera prostata, essendo il rischio di invasione delle vescicole seminali <5% (6-9) (2++).
 - b) Pazienti con malattia a rischio intermedio e alto:
 - b1) è raccomandato includere nel CTV tumor almeno la porzione prossimale delle vescicole seminali (3,

6-10) (2+). Per entrambi i gruppi di rischio (intermedio ed elevato), il CTV deve includere la prostata con 5 mm di margine (con correzione per barriere anatomiche, in particolare per strutture ossee e retto) (3, 11-13) (1++);

b2) CTV linfonodale: linfonodi loco-regionali: iliaci interni ed esterni valutare l'irradiazione precauzionale dei linfonodi pelvici (CTV linfonodale), se formula di Roach >15% (14) (2+) sebbene l'impatto dell'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici rimanga controverso (2) (2++);

b3) pazienti sottoposti a prostatectomia radicale con indicazione a trattamento radiante a scopo post-operatorio o di salvataggio;

b4) CTV: loggia prostatica (15, 16);

in caso di paziente N+ il trattamento dei linfonodi loco-regionali (CTV linfonodale) è da valutare caso per caso (17, 18) (2+).

9.3.2 PTV

PTV: espansione di 8-10 mm in tutte le direzioni (3) (2++). I margini possono essere ridotti secondo l'esperienza e le tecnologie (ad esempio, IGRT) di ogni singolo Centro, ma non oltre i 5 mm isotropici, per tenere conto dell'*organ motion* e di un eventuale dell'errore residuo di set-up (15).

9.3.3 Organi a rischio (OR) (2):

- a - Retto
- b - Vescica
- c - Teste femorali
- d - Bulbo penieno.

9.4 Elaborazione del piano di trattamento, prescrizione e vincoli di dose

- È raccomandato un piano di trattamento con tecniche conformate, preferibilmente *image-guided* e IMRT, se previsti *escalation* di dose e ridotti margini tra CTV e PTV (19) (2++), (20) (2++).
- Nei pazienti con malattia a **basso rischio** è raccomandata una dose alla prostata ≥ 74 Gy in frazionamento convenzionale per un miglior controllo biochimico di malattia (21) (2+).
- Nei pazienti con malattia a **rischio intermedio-alto** è raccomandata una dose alla prostata tra 76 e 81 Gy in frazionamento convenzionale (22, 23) (2++).
- Nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, candidati a RT post-operatoria o di salvataggio, la dose raccomandata è di 66-72 Gy in frazionamento convenzionale sulla loggia prostatica (7), in funzione della presenza o meno di recidiva locale macroscopica. Per la RT di salvataggio è raccomandabile prescrivere e avviare la terapia radiante per valori di PSA ≤ 0.5 ng/mL.
- Dose precauzionale ai linfonodi: 50 Gy in frazionamento convenzionale.
- Per la valutazione dei vincoli di dose agli organi a rischio: il riferimento suggerito è rappresentato dalla monografia QUANTEC (24, 25) (2++).

TABELLA - Vincoli di dose per gli organi a rischio

Organo	Constraints	Endpoint	Rischio
Intestino tenue			
• singole anse	V15 <120cc	Tossicità acuta $\geq G3$	<10%
• intera cavità peritoneale	V45 <195cc		
Retto	V50 <50% V60 <35% V65 <25% V70 <20% V75 <15%	Tossicità tardiva $\geq G2$ Tossicità tardiva $\geq G3$	<15% <10%
Vescica	V65 <50% V70 <35% V75 <25% V80 <15%	Tossicità tardiva $\geq G3$	<6%
Pene, Bulbopenieno	<i>Mean dose</i> <50Gy (al 95% dell'organo)	Disfunzione erettile severa	<35%
Teste dei femori (25)	V52 <10% (70% della dose totale)	Osteonecrosi	<1%

Si consideri tuttavia che l'impatto della *dose escalation* (Vedi Capitolo 5, Paragrafo 5.1, alle pagine S18-S19) nelle categorie più favorevoli (basso rischio) e i *constraints* elencati nella Tabella hanno valori indicativi, dovendo essere riconsiderati nel singolo paziente sulla base della valutazione clinica complessiva.

9.5 Problemi relativi a specifici volumi di irradiazione

9.5.1 Vescichette seminali sì/no

- Kestin et al (6) (2++) riportano che solo l'1% dei pazienti con neoplasia a basso rischio presenta coinvolgimento delle vescicole seminali rispetto al 27% dei pazienti a rischio alto-intermedio. Pertanto nel setting dei pazienti a basso rischio non se ne raccomanda l'inclusione.

9.5.2 Pelvi sì/no

- Non vi è una franca evidenza che l'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici abbia un significativo impatto sulla sopravvivenza, dal momento che trial randomizzati non hanno dimostrato un beneficio nei pazienti ad alto rischio (11-13) (1++).
- Pertanto, l'irradiazione linfonodale a scopo precauzionale:
 - non è indicata in pazienti con malattia a basso rischio;
 - può essere presa in considerazione, se formula di Roach >15% (14) (2+), (pazienti a rischio intermedio-alto).

9.5.3 Linfonodi lomboaortici sì/no

- Il coinvolgimento di linfonodi a distanza (retroperitoneali lombo-aortici, iliaci comuni, inguinali superficiali e profondi) è classificato come malattia M1a (26). Il paziente con riscontro di tali adenopatie non è candidato a radioterapia con finalità radicali.

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Per i pazienti con neoplasia a basso rischio il CTV può essere rappresentato solo dall'intera prostata	Positiva forte
B	Per i pazienti a rischio intermedio e alto è raccomandato includere nel CTV almeno la porzione prossimale delle vescicole seminali	Positiva forte
B	Nei pazienti a rischio alto il ruolo dell'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici, per quanto controverso, potrebbe essere preso in considerazione	Positiva debole
C	Nei pazienti candidati a radioterapia adiuvante o di salvataggio valutare il trattamento dei linfonodi loco-regionali, se paziente N+	Positiva debole
B	È raccomandato un piano di trattamento con tecnica <i>image-guided</i> IMRT nei pazienti trattati con <i>dose escalation</i> e/o ipofrazionamento	Positiva debole
B	Nei pazienti con malattia a basso rischio è raccomandata una dose alla prostata ≥ 74 Gy in frazionamento convenzionale (o dose biologicamente equivalente) per un miglior controllo biochimico di malattia. Nei pazienti con malattia a rischio intermedio-alto è raccomandata una dose alla prostata tra 76 e 81 Gy in frazionamento convenzionale (o dose biologicamente equivalente)	Positiva forte
D	Per la valutazione dei vincoli di dose agli organi a rischio è proponibile il riferimento alla monografia QUANTEC	Positiva debole

Bibliografia

- Bayley AJ, Cattona CN, Haycocks T, et al. A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004;70:37-44.
- Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e353-62.
- Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, et al. EORTC radiation oncology group. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;79:259-69
- Dubois D, Prestidge B, Hotchkiss L, et al. Intraobserver and interobserver variability of MR imaging- and CT-derived prostate volumes after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. *Radiology* 1998;207:785-9.
- Fiorino C, Reni M, Bolognesi A, et al. Intra- and inter-observer variability in contouring prostate and seminal vesicles: implications for conformal treatment planning. *Radiother Oncol* 1998;47:285-92.
- Kestin L, Goldstein N, Vicini F, et al. Treatment of prostate cancer with radiotherapy: should the entire seminal vesicles be included in the clinical target volume? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:686-97.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on Prostate Cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent – update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124-37.
- Koh H, Kattan MW, Scardino PT, et al. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. *J Urol* 2003;170:1203-08.
- Gallina A, Chun FK, Briganti A, et al. Development and split-sample validation of a nomogram predicting the probability of seminal vesicle invasion at radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:98-105.
- Qi X, Gao XS, Asaumi J, et al. Optimal contouring of seminal vesicle for definitive radiotherapy of localized prostate cancer: comparison between EORTC prostate cancer radiotherapy guideline, RTG0815 protocol and actual anatomy. *Radiat Oncol* 2014;9:288.
- Lawton CA, De Silvio M, Roach M 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:646-55.
- Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25:5366-73.
- Braunstein LZ, Chen MH, Dosoretz DE, et al. Whole pelvis versus prostate-only radiotherapy with or without short-course androgen deprivation therapy and mortality risk. *Clin Genitourin Cancer* 2015 Dec;13(6):555-61.
- Roach M 3rd, Marquez C, Yuo HS, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:33-7.
- Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007;84:121-7.
- Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, et al. Development of RTOG Consensus Guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:361-8.
- Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009;55:1003-11.
- Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis *Eur Urol* 2011;59:832-40.
- Bauman G, Rumble RB, Chen J, et al. Members of the IMRT Indications Expert Panel. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin Oncol* 2012;24:461-73.

20. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1124-9.
21. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA, Klein EA. Radiation dose response in patients with favorable localized prostate cancer (Stage T1-T2, biopsy Gleason \leq 6, and pretreatment prostate-specific antigen \leq 10). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:621-5.
22. Krauss D, Kestin L, Ye H, et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Jul15;80(4):1064-71.
23. Kupelian PA, Ciezki J, Reddy Ca, et al. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;299:289-95.
24. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. The use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(Suppl 3):S10-19.
25. Bedford JL, Khoo VS, Webb S, Dearnaley DP. Optimization of coplanar six-field techniques for conformal radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:231-8.
26. AJCC Cancer Staging 7th ed. 2010. www.cancerstaging.org

9.6 Frazionamenti (convenzionali, ipofrazionamento, SIB)

9.6.1 Radioterapia esclusiva

9.6.1.1 Frazionamento convenzionale

Un crescente bisogno di *dose-escalation* e il contenimento della morbilità correlata al trattamento sono stati soddisfatti dai notevoli progressi tecnologici come la IMRT e l'IGRT, con la somministrazione di dosi superiori a 80 Gy, con bassi tassi di recidiva e profili di tossicità accettabili (1) (2+), (2) (1+), (3) (2+), (4) (2+).

Dosi tra 74 e 78 Gy sono state confrontate con 64-70 Gy in diversi studi randomizzati che mostrano miglioramenti significativi nei tassi di controllo biochimici e intervalli prolungati per la ripresa della terapia ormonale di salvataggio, confrontando la radioterapia da sola o in combinazione con la ormonoterapia adiuvante (5) (2+), (6) (2+), (7) (2+), (8) (1+), (9) (2+).

Pertanto, con i seguenti riferimenti e livelli di evidenza (1) (2+), (3) (1++), (5) (1++):

- I pazienti a basso rischio devono ricevere una dose \geq 74 Gy sulla prostata (con o senza vescicole seminali).
- I pazienti a rischio intermedio e alto devono ricevere \geq 76 Gy, associate rispettivamente a 4-6 mesi e a 2-3 anni di ormonoterapia. Tuttavia, nei pazienti a rischio intermedio, se trattati in protocolli di *dose escalation*, l'ormonoterapia potrebbe essere omessa (2, 10).

9.6.1.2 Ipofrazionamento/Radioterapia stereotassica

Modelli radiobiologici hanno documentato che il rapporto alfa beta (α/β) per la prostata è tra 1-3 Gy o 1.5 Gy come alcune recenti review mostrano; tale rapporto risulta essere anche più basso di quello degli organi adiacenti, quali retto e vescica, quindi favorevole all'impiego di frazioni giornaliere superiori allo standard. Pertanto, una radioterapia ipofrazionata, con frazioni $>$ 2.5 Gy/die, può teoricamente mantenere alte dosi biologiche al tumore senza aumentare le tossicità

acute e tardive, aumentando la *compliance* e riducendo costi e tempi (11) (2+), (12) (2+), (13) (2++).

Una recente meta-analisi ha dimostrato che un incremento della BED fino a 200 Gy, con un α/β di 1.5, è associato a un aumento del controllo locale; BED superiori a 200 Gy non determinano, tuttavia, un ulteriore beneficio clinico, ma un aumento della BED da 98 a 133 Gy, considerando un α/β 3 per il retto, è associato con un incremento della tossicità gastrointestinale (14) (2-).

Nell'ambito dell'ipofrazionamento possono essere considerate due grandi categorie, a seconda della dose per frazione:

- Ipofrazionamento moderato se tra 2.5-4 Gy.
- Ipofrazionamento estremo se tra 5-10 Gy.

Alcuni recenti trial randomizzati controllati che hanno utilizzato schemi di ipofrazionamento moderato (57-60 Gy/3 Gy; 70.2 Gy/2.7 Gy; 62 Gy/3.1 Gy; 75.3 Gy/2.7Gy), in particolare in pazienti a basso rischio e in misura minore a rischio intermedio, hanno evidenziato risultati paragonabili agli schemi tradizionali, relativamente alle tossicità attese, ma superiori o comparabili in relazione al controllo locale di malattia. Questi risultati sono stati confermati a 5 anni, ma è necessario attendere un più lungo follow-up per stabilire la loro adeguatezza per l'efficacia clinica (12) (2+), (13) (2++).

L'ipofrazionamento moderato eseguito con tecniche IMRT/VMAT-IGRT può essere considerato in alternativa ai frazionamenti convenzionali quando clinicamente indicati (1) (2++), (3) (2++). Alcuni trial in corso di fase III, RTOG 0415 e PROFIT, sembrano documentare una non inferiorità (12) (2+). I dati dello studio RTOG 0465 sono stati presentati ad ASTRO 2015 con un follow-up medio di 5,9 anni. I valori di DFS e di bRFS sono risultati, ma non significativamente, superiori nel braccio ipofrazionato, con un lieve aumento, non significativo, della tossicità. In pazienti con neoplasia della prostata a basso rischio si conclude per la non-inferiorità del gruppo trattato con 70 Gy in 28 frazioni e 5,6 settimane rispetto al gruppo trattato con 73.8 Gy con 41 frazioni in 8,2 settimane.

L'ipofrazionamento nei pazienti ad alto rischio, in cui spesso è associata l'irradiazione dei linfonodi di drenaggio pelvici, è stato valutato in alcuni trial prospettici e retrospettivi tramite irradiazione ipofrazionata della prostata e una simultanea irradiazione con frazionamento convenzionale a livello linfonodale. Questa tipologia di trattamento sembra fattibile con un tasso di tossicità accettabile, ma è necessario un follow-up prolungato per conclusioni definitive (12) (2+).

L'ipofrazionamento estremo in regime di *Image Guided* IMRT/SBRT in Centri di documentata esperienza consente di realizzare una conformazione estrema, erogando alla prostata una dose per frazione molto alta ($>$ 5 Gy) in poche sedute (fino a 6) (1) (2+).

Sono stati condotti alcuni studi prospettici di fase II che hanno coinvolto un maggior numero di pazienti a basso rischio e alcuni a rischio intermedio, con frazionamento maggiormente usato di 35-36.25 Gy in 5 frazioni. Tali studi hanno riportato un controllo locale pari al 90% a 2-5 anni di follow-up, con tassi di tossicità comparabili (12) (2+), (13) (2++), (15) (2+), anche se con evidenza di minor tossicità nel frazionamento con dose totale inferiore (16) (2+). Molto spesso però i dati sono mono-istituzionali e le tossicità comparate a studi pregressi che non utilizzavano le moderne tecniche di radioterapia. Sono stati anche intrapresi studi con regimi ipofrazionati e con *dose escalation*, ma sembrano avere una tossicità

gastro-intestinale superiore (15) (2+), (16) (2+).

Sono attivi tre trial di fase III sull'ipofrazionamento estremo, HYPO-RT-PC (42.7 Gy in 7 frazioni vs 78 Gy in 39 frazioni), il PACE (chirurgia robotica vs SBRT e ipofrazionamento moderato vs estremo) e il *Proton Cooperative Group* (38 Gy in 5 frazioni vs 79.2 Gy in 44) (12) (2+).

Un più lungo follow-up e studi multi-istituzionali prospettici sono comunque necessari per sancire risultati a lungo termine e i pazienti candidabili a tali trattamenti, date le scarse evidenze e le potenziali tossicità dei regimi ipofrazionati, devono essere, preferibilmente, arruolati in trial clinici (1) (2+).

9.6.1.3 Boost simultaneo integrato (SIB) su lesione intraprostatica (IPL) nella RT esclusiva

I dati di letteratura suggeriscono che la recidiva locale, che insorge nel 20% dei pazienti sottoposti a trattamento radicale primario, ha origine soprattutto nella sede della lesione intraprostatica dominante (17) (Livello di evidenza 3): ciò ha portato a ipotizzare un aumento del controllo locale somministrando alla IPL una dose maggiore mediante un *boost* simultaneo integrato (SIB) (18) (Livello di evidenza 3).

Studi di planning hanno dimostrato la fattibilità di un SIB-IMRT per l'IPL, con aumento della dose per l'IPL fino a 90-95 Gy (18) (Livello di evidenza 3), anche se vi sono possibilità teoriche fino a 150 Gy, con il retto come organo dose-limitante (19) (Livello di evidenza 3).

Pochi studi hanno riportato risultati a lungo termine (18) (Livello di evidenza 3), (20) (Livello di evidenza 3). Si è stimato un guadagno in tasso di sopravvivenza libera da recidiva biochimica del 2.2% per ogni Gy aggiunto sulla base di 8 anni di analisi dose-risposta. Ciò con una dose mediana erogata alla

prostata e l'IPL, rispettivamente, in uno studio di 78 Gy e 81 Gy, in 38 frazioni (19) (Livello di evidenza 3), o di 72 Gy e 80 Gy in un altro (20) (Livello di evidenza 3).

I risultati di questi studi di fattibilità SIB-IMRT mostrano incidenze di tossicità acute simili ai precedenti studi pubblicati che hanno utilizzato IMRT ad alto dosaggio (6) (2+). Finora, non sono stati pubblicati dati sulla tossicità a lungo termine dopo SIB.

9.6.1.4 Radioterapia post-operatoria (ART) e di salvataggio (SRT)

È comunemente assunto, seppur non dimostrato, che poiché il carico tumorale in fase post-operatoria è microscopico, sono necessarie dosi più basse rispetto a ciò che è necessario nell'impostazione esclusiva (3) (1++), (21) (1++).

La dose ottimale nel gruppo post-operatorio è meno chiara e non è mai stata testata in modo prospettico, ma si basa su dati retrospettivi, indicando che dosi superiori a 65 Gy possono essere somministrate in modo sicuro con un migliore controllo del tumore e con una riduzione delle percentuali di progressione biochimica di malattia (21) (2+).

Tra gli studi osservazionali, le dosi totali variano fra i 50 e i 78 Gy: molti autori somministrano dosi comprese tra i 60 e i 70 Gy, e gli studi di SRT prescrivono dosi a volte superiori rispetto agli studi di ART (dose media per ART 61 Gy, dose media per SRT 65 Gy). L'analisi dei modelli di recidiva dei trial EORTC, ARO e SWOG ha dimostrato che il fallimento del trattamento è prevalentemente locale e che, pertanto, una dose più elevata rispetto all'intervallo di 60-62 Gy utilizzato, potrebbe determinare un miglioramento del risultato (21) (1+).

Il range di dose raccomandato per i pazienti candidati ad ART o SRT sulla loggia prostatica è di 66-72 Gy (1) (1+) in frazionamento convenzionale.

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	IMRT è la tecnica raccomandata per la radioterapia esclusiva delle neoplasie della prostata	Positiva debole
A	I pazienti con neoplasia a basso rischio dovrebbero ricevere una dose ≥ 74 Gy in frazionamento standard alla prostata (con o senza vescicole seminali)	Positiva forte
A	I pazienti con neoplasia a rischio intermedio e alto dovrebbero ricevere una dose ≥ 76 Gy in frazionamento standard alla prostata (con o senza vescicole seminali)	Positiva forte
B	Schemi di ipofrazionamento moderato, in particolare in pazienti a basso rischio e in misura minore a rischio intermedio, hanno evidenziato risultati paragonabili agli schemi tradizionali, relativamente alle tossicità attese, e al controllo locale di malattia	Positiva debole
C	Schemi di ipofrazionamento estremo possono essere considerati in pazienti selezionati	Positiva debole
B	La dose sulla loggia prostatica dovrebbe essere pari a 66-70 Gy, nel setting adiuvante	Positiva forte
B	La dose sulla loggia prostatica dovrebbe essere pari a circa 66-72 Gy, nel gruppo di salvataggio	Positiva forte
B	La dose nei pazienti con recidiva clinica o radiologica dovrebbe essere ≥ 70 Gy	Positiva debole

Bibliografia

1. NCCN guidelines Version 1.2015 Prostate cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines
2. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1405-18.
3. European Association of Urology (EAU Guidelines on Prostate Cancer. Mottet N (Chair), Bellmunt J, Briers E, et al.; European Association of Urology 2015.
4. Trada Y, Plank A, Martin J. Defining a dose-response relationship for prostate external beam radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013;57:237-46.
5. Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015 Sep;26(Suppl 5):v69-77.
6. Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, et al. Long-term outcome following three-dimensional conformal/intensity-modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:1172-9.
7. Al-Mamgani A, van Putten WL, van der Wielen GJ, et al. Dose escalation and quality of life in patients with localized prostate cancer treated with radiotherapy: long-term results of the Dutch randomized dose-escalation trial (CKTO 96-10 trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1004-12.
8. Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized trial comparing conventional dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/American college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28:1106-11.
9. Xu N, Rossi PJ, Jani AB. Toxicity analysis of dose escalation from 75.6 Gy to 81 Gy in prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2011;34:11-5.
10. Lopez-Torrecilla J, Boladeras A, Cabeza MA, et al. Three Linked nomograms for predicting biochemical failure in prostate cancer treated with radiotherapy plus androgen deprivation therapy. *Strahlenther Onkol* 2015 Oct;191(10):792-800.
11. Miles EF, Lee WR. Hypofractionation for prostate cancer: a critical review. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(1):41-7.
12. Hegemann N-S, Guckenberger M, Belka C, et al. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:275.
13. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A. A systematic review of hypofractionation primary management of prostate cancer. *Eur Urol* 2015 Oct;68(4):683-91.
14. Zaorsky NG, Palmer JD, Hurwitz MD, et al. What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate cancer? A meta-analysis of biologically equivalent dose escalation. *Radiation Oncol* 2015 Jun;115(3):295-300.
15. Henderson DR, Tree AC, van As NJ. Stereotactic Body Radiotherapy for prostate cancer. *Clin Oncol* 2015;27:270-9.
16. Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol* 2013;8:118.
17. Cellini N, Morganti AG, Mattiucci GC, et al. Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: implications for conformal therapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:595-9.
18. Ost P, Speleers B, De Meerleer G, et al. Volumetric arc therapy and intensity-modulated radiotherapy for primary prostate radiotherapy with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion with 6 and 18 MV: a planning comparison study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:920-6.
19. Fonteyne V, Lumen N, Villeirs G, et al. Clinical results after high-dose intensity modulated radiotherapy for high-risk prostate cancer. *Adv Urol* 2012;2012:368528.
20. Ippolito E, Mantini G, Morganti AG, et al. Intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost to dominant intraprostatic lesion: preliminary report on toxicity. *Am J Clin Oncol* 2012;35:158-62.
21. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 2013 Aug;190(2):441-9.

10 - TOSSICITÀ DA TRATTAMENTO RADIOTERAPICO PER NEOPLASIA PROSTATICA

10.1 Introduzione

Il trattamento radiante delle neoplasie prostatiche può comportare effetti collaterali loco-regionali che si manifestano principalmente a carico degli apparati genito-urinario e gastro-intestinale.

Le manifestazioni cliniche degli effetti collaterali loco-regionali, riferiti al trattamento radioterapico, possono presentarsi nel corso della radioterapia o immediatamente al termine della stessa (effetti acuti) oppure dopo alcuni mesi o addirittura anni dal termine del trattamento (effetti tardivi).

È raccomandata la rilevazione di eventuali effetti collaterali acuti e tardivi utilizzando scale di valutazione e di classificazione della tossicità quali la scala RTOG, proposta dal *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) (1), il Sistema *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (2) o la scala SOMA/LENT (3). L'impiego di diverse scale di valutazione degli effetti indesiderati e la mancanza di dati in letteratura chiaramente riconducibili agli effetti indesiderati rende difficile riportarne la loro corretta incidenza. I dati riportati in questo Capitolo fanno riferimento a trattamenti radianti con finalità radicali che prevedono dosi totali e frazionamenti standard o schedule di ipofrazionamento moderato. Dati riassuntivi sono proposti alla fine del Capitolo facendo riferimento a un lavoro di revisione del 2012 (4). Non verranno affrontate nella trattazione le problematiche relative ai trattamenti che prevedono un ipofrazionamento spinto (dose per frazione >4 Gy/die) per le quali si rimanda a studi clinici già realizzati o in corso.

L'impiego della Radioterapia Conformazionale (3D-CRT), oggi requisito minimo indispensabile per il trattamento di ogni neoplasia prostatica, ha ridotto significativamente il profilo di tossicità anche nei pazienti trattati con dosi >70 Gy e l'utilizzo crescente della Radioterapia a Intensità Modulata (IMRT) può consentire una ulteriore riduzione degli effetti collaterali rispetto alle tecniche tradizionali (5, 6).

Determinate caratteristiche del paziente, quali l'età avanzata, il diabete mellito, le malattie vascolari, la presenza di noduli emorroidari, le malattie infiammatorie intestinali croniche, una pregressa chirurgia addomino-pelvica, l'uso concomitante di terapia anti-androgenica, possono aumentare il rischio di effetti collaterali gastro-intestinali, così come una pregressa TURP o una flogosi genito-urinaria acuta sembrano predisporre allo sviluppo di una maggiore tossicità genito-urinaria tardiva (4).

Di seguito verranno riportati i possibili effetti collaterali, legati alla radioterapia nel trattamento della neoplasia prostatica, a carico del distretto gastro-intestinale e genito-urinario, con i possibili interventi terapeutici che possono essere messi in atto per controllarli. È opportuno precisare che i livelli di

evidenza a riguardo rientrano nelle categorie più basse della classificazione SIGN; diventa quindi difficile poter formulare puntuali raccomandazioni cliniche.

10.2 Effetti collaterali gastro-intestinali (GI)

La tossicità gastro-intestinale (Tab. I) generalmente si manifesta con un'infiammazione del retto e in particolare della sua parete anteriore (proctite attinica). È l'effetto collaterale più frequente del trattamento radiante delle neoplasie prostatiche. La proctite attinica viene classificata in acuta e cronica: la forma acuta è un processo infiammatorio che insorge durante il trattamento radiante o entro 3 mesi dalla fine dello stesso e si risolve solitamente entro alcune settimane dalla fine della radioterapia (5).

La proctite cronica insorge dopo mesi o anni dalla fine della radioterapia. Il sintomo tipico è un sanguinamento rettale di entità variabile. Molto più raramente possono manifestarsi stenosi, perforazioni, fistole e ostruzioni intestinali che possono essere favoriti da interventi traumatizzanti della parete del retto come ripetute rettoscopie, biopsie o altre manovre invasive.

10.2.1 Patogenesi e sintomatologia

Il danno precoce a livello tissutale è caratterizzato dalla perdita delle cellule che compongono la mucosa dell'intestino crasso, da processi infiammatori acuti, da micro ascessi a livello delle cripte e dall'ispessimento endoteliale delle arteriole. L'alterazione endoteliale determina a sua volta sclerosi vascolare e fibrosi della parete vasale. Questo comporta una stenosi fino all'occlusione del vaso, trombosi delle piccole arterie e arteriole e conseguente neo-angiogenesi. Lo sviluppo del danno tardivo inizia a manifestarsi circa 6 mesi dopo il trattamento, può peggiorare gradualmente ed è legato a una compromissione della vascolarizzazione della parete rettale con ischemia a tutto spessore e fibrosi. La conseguenza dei processi ischemici è la formazione di teleangectasie che possono esitare in sanguinamenti per l'estrema fragilità dei capillari che le costituiscono. Quadri ischemici più gravi, assai rari, possono determinare ulcerazioni, formazione di fistole e ascessi (6). La proctite acuta si manifesta clinicamente con la comparsa di tenesmo, crampi addominali, alvo frequente con scariche mucose, diarrea, che rappresenta il sintomo più frequente (60-70% dei casi), e sanguinamento minore. La forma cronica, come già descritto, insorge dopo mesi o anni dalla fine del trattamento radioterapico e il sintomo tipico è la rettorragia.

10.2.2 Prevenzione e trattamento

La prevenzione degli effetti collaterali gastro-intestinali dovrebbe iniziare con la definizione accurata del profilo del singolo paziente prima di effettuare il trattamento radiante.

Molti medicinali (amifostina, sucralfato, acidi grassi) sono stati utilizzati nella prevenzione della proctite attinica ma con modesti risultati. Uno studio randomizzato di fase III non ha evidenziato un beneficio dall'uso di sucralfato topico (7).

10.2.3 Approcci terapeutici proposti

Per quanto riguarda il trattamento della proctite da radioterapia, non esistono studi clinici randomizzati a sostegno del miglior approccio terapeutico.

Nei pazienti con proctite acuta, il quadro clinico si risolve, nella quasi totalità dei casi, con trattamento sintomatico. Pur in assenza di evidenze forti, nella pratica clinica vengono comunemente utilizzati antidiarroici e preparati a base di aminosalicilati (mesalazina), salazopirina e cortisonici topici per favorire e accelerare il recupero della mucosa rettale; solo raramente si rende necessaria la sospensione della radioterapia per la risoluzione dei sintomi. Sono state proposte anche applicazioni topiche di preparati a base di acido ialuronico.

Il sucralfato topico, come dimostrato anche in recenti lavori, sembra migliorare i sintomi della proctite (8).

Per la proctite cronica post-attinica, il trattamento endoscopico, eseguito da endoscopisti esperti, pur in assenza di studi controllati, può essere considerato il trattamento di scelta specie in presenza di sanguinamenti non controllati dalla terapia medica (9).

È opportuno precisare comunque che in caso di comparsa di sanguinamenti rettali dopo radioterapia, prima di poter formulare una diagnosi di proctite attinica è opportuno escludere altre cause di sanguinamento quali neoplasie intestinali. Le tecniche endoscopiche più frequentemente utilizzate si basano sulla coagulazione con argon plasma e sull'uso di formalina. Le complicanze delle procedure con argon plasma sono rare, ma è importante inviare i pazienti in Centri di endoscopia con comprovata esperienza nella metodica soprattutto per la corretta selezione dei pazienti da trattare.

L'instillazione topica di formalina è stata testata nei pazienti con ripetuti e importanti sanguinamenti, e il suo razionale si basa sulla necrosi coagulativa da contatto sul tessuto interessato (10).

La terapia con ossigeno iperbarico può essere proposta nelle forme di proctite cronica grave e refrattarie a ogni altro trattamento ed esplica la sua azione attraverso l'induzione della neo-vascolarizzazione con conseguente riduzione dell'ipossia tissutale (11). Le Strutture che erogano questo tipo di terapia sono tuttavia poco numerose e di non facile accessibilità. Altro importante effetto indesiderato a carico del retto è rappresentato dall'incontinenza fecale (definita come perdita involontaria del contenuto del retto: gas, feci liquide o solide, muco) che può essere passiva (il paziente non è consapevole dell'imminente defecazione) o attiva caratterizzata da urgenza. Tale effetto indesiderato ha ricevuto, per la sua scarsa frequenza, meno attenzione rispetto ad altri anche se recentemente sta suscitando maggiore interesse. La sua incidenza, nei lavori che la riportano, è molto variabile a causa della mancanza di dati riconducibili a studi con numerosità adeguata e di classificazioni univoche (12). Non sono noti i meccanismi patogenetici che determinano tale effetto indesiderato anche se è stato ipotizzato che possa essere legato a danni del plesso nervoso dello strato muscolare della parete rettale (13).

La rarità di questo effetto indesiderato non ha consentito lo sviluppo di trattamenti standard.

10.3 Effetti collaterali genito-urinari (GU)

Gli effetti indesiderati a carico della vescica possono presentarsi sia in fase acuta (nei primi 90 giorni dall'inizio del trattamento) che tardiva (dopo 3 mesi dalla fine del trattamento).

Durante il trattamento radioterapico sintomi urinari quali pollachiuria, disuria, urgenza dovuti a cistite, uretrite o a entrambe (14) si manifestano mediamente nel 50% dei pazienti. Questi sintomi, solitamente di entità modesta, si risolvono entro 4 settimane dalla fine del trattamento.

Le complicanze urinarie tardive sono più rare e le più comuni sono rappresentate da: ematuria di vario grado, disuria persistente, dolore, stenosi uretrali, incontinenza urinaria, disfunzione erettile e vescica contratta. La comparsa di tali sintomi si presenta solitamente tra i 12 e i 20 mesi.

Con le attuali tecniche di irradiazione, e in particolare con tecniche a intensità modulata, meno del 5% dei pazienti va incontro a complicanze genito-urinarie tardive di grado 3 secondo la classificazione RTOG, le casistiche più numerose riportano in particolare valori intorno al 2-4% (4, 15).

10.3.1 Patogenesi e sintomatologia

Gli effetti diretti della radioterapia sulle cellule uroteliali sono rari in fase acuta; in questa fase si verificano soprattutto alterazioni di tipo vasoreattivo quali congestione della mucosa con possibili emorragie e/o ulcerazioni con depositi di fibrina e, più in profondità, alterazioni dello stroma mesenchimale causate da infiltrazione leucocitaria interstiziale.

Nelle forme croniche la mucosa vescicale va incontro a possibili ulcerazioni irregolari ed è facilmente sanguinante sia per presenza di aree teleangectasiche più o meno estese sia per la caduta delle escare formatesi in seguito a necrosi tissutale.

I sintomi più frequenti di tossicità in fase acuta sono: pollachiuria, stranguria, nicturia e, raramente dopo radioterapia a fasci esterni (EBRT), la ritenzione urinaria (più frequente nei pazienti sottoposti a brachiterapia rispetto a radioterapia a fasci esterni) (16).

Tali sintomi compaiono tipicamente dopo la seconda settimana di trattamento con frazionamento convenzionale, con completa risoluzione della sintomatologia in due, tre settimane dalla fine della radioterapia.

A un mese solo il 25% dei pazienti ha ancora sintomi e entro 4 mesi questi sintomi sono risolti in quasi tutti i pazienti.

Sono noti alcuni fattori predisponenti che aumentano il rischio di effetti collaterali genito-urinari dopo EBRT, che includono una cattiva funzionalità GU pretrattamento o la presenza di sintomi ostruttivi.

10.3.2 Prevenzione e trattamento

In presenza di lievi sintomi sin dall'inizio del trattamento, è possibile intraprendere una profilassi con preparati a base di derivati del mirtillo che svolgono una funzione protettiva per la mucosa dell'apparato urinario inibendo l'adesione dei batteri uropatogeni (tra cui *E. coli*) alla mucosa (17) oppure a base di D-Mannosio che favorisce il distacco dei batteri dalla mucosa, e che possono rappresentare un valido presidio limitando l'uso di farmaci antibiotici (18).

I pazienti che presentano disturbi acuti di grado lieve-

moderato possono essere trattati con anti-infiammatori.

L'uso di analgesici o cortisone per via sistemica può essere utile nelle fasi più acute.

In caso di urinocoltura positiva deve essere somministrata terapia antibiotica mirata sulla scorta dell'antibiogramma.

10.3.3 Ematuria

L'ematuria dopo irradiazione pelvica non è comune, ma può rappresentare un problema ricorrente che persiste per molti anni dopo il trattamento. Tutti i pazienti che presentano per la prima volta ematuria dopo radioterapia richiedono una cistoscopia per escludere neoformazioni vescicali.

I pazienti che presentano disturbi di grado lieve-moderato possono essere trattati in maniera sintomatica, mediante l'uso di anti-infiammatori e antispastici.

Altre opzioni terapeutiche sono rappresentate da trattamenti intravesicali. Le instillazioni di acido ialuronico hanno l'obiettivo di riparare il film di glicosaminoglicani sulla superficie della vescica e di riparare il tessuto connettivo facilitando il ripopolamento dello strato epiteliale. Le instillazioni vengono ripetute una volta a settimana per il primo mese e successivamente una volta al mese fino alla scomparsa dei sintomi. L'irrigazione con sali di alluminio ha azione astringente e aiuta a ridurre la permeabilità capillare, la contrazione dello spazio intercellulare, la vasocostrizione e la riduzione dell'edema (19).

In caso di ematuria grave è prevista irrigazione vescicale continua con soluzione fisiologica. Devono essere eseguiti dosaggi seriali dell'emoglobina e impostata un'idratazione salina, se necessario. Tutti gli antiaggreganti e gli anticoagulanti devono essere sospesi, e si devono monitorare i parametri di coagulazione come PT e PTT e il livello di piastrine. È consigliabile eseguire un'urinocoltura poiché le infezioni possono causare ematuria significativa.

La cistoscopia con diatermocoagulazione dovrebbe essere effettuata immediatamente se il sanguinamento non si risolve con il lavaggio o se è richiesta una trasfusione o la rimozione di coaguli.

10.3.4 Stenosi uretrale

La stenosi uretrale è una complicanza rara dopo EBRT e la sua gravità può variare moltissimo (20). Il quadro si presenta tardivamente dopo la terapia radiante con una lenta riduzione del flusso urinario, urgenza, frequenza o come episodio di ritenzione acuta. La cistoscopia e l'uretrografia retrograda sono entrambe molto accurate per la diagnosi e consentono di pianificare un trattamento basandosi sulla localizzazione, la profondità della spongiofibrosi e la lunghezza della stenosi.

10.3.5 Incontinenza urinaria (UI)

L'incontinenza urinaria è una complicanza possibile dopo radioterapia e a differenza di quella post-prostatectomia è di solito tardiva, potendo manifestarsi da mesi ad anni dopo la fine del trattamento radioterapico.

A differenza dell'incontinenza urinaria post-operatoria, che è primariamente da stress per danno dello sfintere, l'incontinenza dopo l'EBRT è da urgenza. Se è presente incontinenza dopo radioterapia radicale si devono escludere una

stenosi dell'uretra o altre forme di ostruzione con un'uroflussimetria e valutazione del residuo post-minzionale e una cistoscopia. Devono essere eseguite analisi delle urine e urocoltura per escludere presenza di IVU come causa d'incontinenza.

L'incontinenza urinaria da urgenza va trattata in modo graduale con l'iniziale modifica dello stile di vita (la gestione dei liquidi assunti, astensione da irritanti) e fisioterapia pelvica.

Sebbene non vi siano chiare evidenze in merito, è ragionevole iniziare il trattamento farmacologico con un antimuscarinico o anticolinergico-antispastico o inibitore selettivo della serotonina dopo avere escluso ogni causa infiammatoria. L'entità del problema dell'incontinenza urinaria è certamente maggiore nei pazienti che eseguono un trattamento radiante adiuvante o di salvataggio dopo prostatectomia radicale.

10.3.6 Disfunzione erettile (Vedi Appendice A: Note di approfondimento relative ai sintomi della deprivazione androgenica e loro gestione, a pag. S72)

La radioterapia può influenzare la funzione erettile, anche se in misura minore rispetto alla chirurgia e l'incidenza varia da casistica a casistica (21, 22). Per quanto la frequenza della disfunzione erettile dopo radioterapia sia assai meno frequente che dopo chirurgia, l'età media alla diagnosi, nei pazienti trattati con radioterapia comporta una frequenza non trascurabile di impotenza a più lunghi intervalli di tempo dopo la fine del trattamento.

Dati di letteratura sembrano evidenziare che il rischio di impotenza potrebbe essere ridotto se le strutture del pene (in particolare il bulbo penieno) fossero risparmiate (23) anche se questa osservazione necessita di conferma.

TABELLA I - Tossicità gastro-intestinale e urinaria dopo radioterapia a fasci esterni con tecnica 3D-CRT/IMRT e regimi di frazionamento convenzionale o moderatamente ipofrazionato (modificata da Budaus et al (4))

Studio (ref.) Nr di pazienti	Tecnica/Dose	Scala di valutazione	Follow- up mediano (mesi)	Tossicità Acuta GI, grado, %	Tossicità Acuta GU, grado, %	Tossicità Cronica GI, grado, %	Tossicità Cronica GU, grado, %
Zietmann (26): 393	3DCRT 70.2 vs 79.2 Gy	RTOG scale	60	2: 41 vs 57 ≥3: 0 vs 1	2: 42 vs 49 ≥3: 1	2: 8 vs 17 ≥3: 1	2: 18 vs 20 ≥3: 1 vs 2
Peeters (27): 669	3DCRT 68-78 Gy	RTOG/EORTC adopted	51	≥2: 41 vs 47 ≥3: 6 vs 4	≥2: 40 vs 42 ≥3: 13 vs 13	≥2: 23 vs 29 ≥3: 2 vs 5	≥2: 29 vs 30 ≥3: 5 vs 7
MRC RT01 (28): 843	3DCRT 64-74 Gy	RTOG scale	6	2: 30 vs 33 ≥3: 0	2: 38 vs 39 ≥3: 0	2: 24-33 ≥3: 6-10	2: 8-11 ≥3: 2-4
Kuban (29): 301	Initial conventional rather than 3DCRT 70 vs 78 Gy	RTOG/EORTC	100	-	-	≥2: 15 vs 28 ≥3: 2 vs 10	≥2: 7 vs 11 ≥3: 5 vs 7
Matzinger (30) (EORTC 22991): 791	3DCRT (n = 652) 70-78 Gy IMRT (n = 139) 74-78 Gy	CTCAE 2.0	-	2: 18 vs 7 ≥3: 1 vs 0	2: 35 vs 25 ≥3: 6 vs 11	-	-
Zapatero (31): 426	3DCRT 64.8-82.6 Gy	RTOG/EORTC	36	≥2: 14 ≥3: 1.3	≥2: 19 ≥3: 1.8	-	-
Zelefsky (32): 561	IMRT 81 Gy	NCI-CTC for adverse events	96	-	-	2: 1.6 ≥3: 0.1	2: 3 ≥3: 9
Vora (33): 145	IMRT 70-77Gy	RTOG scale	60	2: 49 ≥3: 1	2: 46 ≥3: 3	2: 23 ≥3: 6	2: 23 ≥3: 1
Kupelian (34): 770	IMRT Ipofrazionamento 70Gy	RTOG/EORTC	45	≥2: 9 ≥3: 0	≥2: 18 ≥3: 1	≥2: 3.1 ≥3: 1.3	≥2: 5.1 ≥3: 0.1
Sintesi dei vari studi				2: 9-57 ≥3: 0-6	2: 18-49 ≥3: 0-13	2: 1.6-29 ≥3: 0.1-10	2: 3-30 ≥3: 0.1-9

In questo contesto la terapia di prima linea può avvalersi dell'utilizzo di farmaci orali per la disfunzione erettile (sildenafil, tadalafil e vardenafil) che appartengono alla categoria degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5) e agiscono aumentando la disponibilità di ossido nitrico e quindi favorendo la vasodilatazione del pene (24). Questi farmaci non inducono una erezione diretta e passiva, ma consentono una amplificazione della risposta dei corpi cavernosi a uno stimolo erogeno naturale conferendo alla terapia orale una connotazione di "spontaneità" vantaggiosa anche dal punto di vista psicologico.

La terapia di seconda linea (terapia intracavernosa o endouretrale) è un approccio terapeutico che consiste nell'iniettare sostanze farmacologiche all'interno dei corpi cavernosi (prostaglandina, papaverina) o introdurre all'interno dell'uretra (prostaglandina) in modo che la vasodilatazione prodotta possa indurre l'erezione. Tale terapia è indicata in caso di fallimento della terapia orale o come prima linea nella riabilitazione della funzione erettile dopo prostatectomia radicale. La terapia di terza linea consiste in trattamenti chirurgici protesici (protesi idrauliche). Con l'avvento dei nuovi farmaci orali per il trattamento della disfunzione erettile, si è drasticamente ridimensionato il ruolo della terapia chirurgica (non scevra da rischi), che ha indicazione quando la terapia medica non abbia offerto risultati soddisfacenti (25).

10.4 Tumori metacroni

Una problematica ad oggi ancora aperta, con risultanze piuttosto controverse in letteratura, riguarda l'ipotizzata aumentata incidenza di tumori metacroni nei pazienti trattati con radioterapia per neoplasia prostatica.

Osservando tutti i pazienti affetti da tumore della prostata inseriti nel Database del SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) e trattati con radioterapia dal 1977 al 1993, e quindi con tecniche in gran parte abbandonate, è stato riscontrato un aumento dell'1% del rischio assoluto di incidenza di cancro a 10 anni o più dalla radioterapia (principalmente tumori del retto e della vescica) (34, 35).

Con le tecniche moderne altamente conformate il rischio è quasi certamente ridotto, ma probabilmente non azzerato e rimane sempre da considerare nella scelta della modalità di trattamento degli uomini più giovani. Programmi per diagnosticare e trattare precocemente eventuali neoplasie metacrone dovrebbero essere inclusi nei controlli di follow-up post-radioterapia pur non essendovi dati certi sulla loro reale utilità clinica.

Bibliografia

1. Cox JD, Stetz J and Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-6.
2. Trotti A, Colevas D, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:176-81.
3. Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, et al. Late effects working group. Overview of late effects normal tissues. (LENT) scoring system *Radiother Oncol* 1995;35:9-10.
4. Budäus L, Bolla M, Bossi A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012 Jan;61(1):112-27.
5. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, et al. Gastrointestinal radiation injury: symptoms, risk factor and mechanism. *World J Gastroenterol* 2013;19(2):185-98.
6. Henson C. Chronic radiation proctitis: issues surrounding delayed bowel dysfunction post-pelvic radiotherapy and an update on medical treatment. *Ther Adv Gastroenterol* 2010;3(6):359-65.
7. O'Brien PC, Franklin CI, Poulsen MG, et al. Acute symptoms, not rectally administered sucralfate, predict for late radiation proctitis: longer term follow-up of a phase III-trial Trans Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:442.
8. McElvanna KI, Wilson A, Irwin T. Sucralfate paste enema a new modified of topical Treatment for haemorrhagic radiation proctitis. *Colorectal Dis* 2014 Apr;16(4):281-4.
9. Hanson B, MacDonald R, Shaukat A. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2012;55:1081.
10. Tsujinaka S, Baig MK, Gornev R, et al. Formalin instillation for hemorrhagic radiation proctitis. *Surg Innov* 2005;12:123-8.
11. FeldmeierJJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea Hyperb Med* 2002;29:4-30.
12. Fiorino C, Rancati T, Fellin G, et al. Late Fecal Incontinence After High-Dose Radiotherapy for Prostate Cancer: Better Prediction Using Longitudinal Definitions. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;83(1):38e45.
13. Maeda Y, Høyer M, Lundby L, et al. Faecal incontinence following radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2011 Feb;98(2):145-53.
14. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233.
15. Spratt DE, Pei X, Yamada J, et al. Long-term Survival and Toxicity in Patients Treated With High-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013;85(3):686-92.
16. Ryu JK, Winter K, Michalski JM, et al. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1036.
17. Allan GM, Nicolle L. Cranberry for preventing urinary tract infection. *Can Fam Physician* 2013; 59 (4):367.
18. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014 Feb;32(1):79-84.
19. Martinez-Rodriguez R, Areal Calama J, Buisan Rueda O, et al. Practical treatment approach of radiation induced cystitis. *Actas Urol Esp* 2010;34(7):603-9.
20. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, et al. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *J Urol* 2007;178:529-34.
21. Alemozaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA* 2011;306:1205-14.
22. van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrossi L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and dose to the penile structures: a critical review. *Radiother Oncol* 2007 Aug;84(2):107-13

23. Rivin del Campo E, Thomas K, Weinberg V. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a model assessing the conflicting literature on dose-volume effects. *Int J Impot Res* 2013 Sep;25(5):161-5.
24. Incrocci L, Koper PC, Hop WC, Slob AK. Sildenafil citrate (Viagra) and erectile dysfunction following external beam radiotherapy for prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1190.
25. Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL, et al. The use of treatments for erectile dysfunction among survivors of prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Dec 1;95(11):2397-407.
26. Zietmann AL, DeSilvio ML, Slater JD et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005, Sett.14:1233-9.
27. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1019-34.
28. Dearnaley DP, Sydes MR, Langley RE, et al. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (IS-RCTN47772397). *Radiother Oncol* 2007;83:31-41.
29. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:67-74.
30. Matzinger O, Duclos F, van den Bergh A, et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer* 2009; 45:2825-34.
31. Zapatero A, Valcarcel F, Calvo FA, et al. Risk-adapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Does radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. *J Clin Oncol* 2005;23:6561-8.
32. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176:1415-9.
33. Vora SA, Wong WW, Schild SE, et al. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1053-8.
34. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1424-30.
35. Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert F-A, Venselaar J; PRO-BATE group of the GEC ESTRO. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: A systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol* 2014;110(2):213-28.

11 - TOSSICITÀ DELLA TERAPIA MEDICA

11.1 Introduzione

Gli effetti collaterali della terapia sistemica del carcinoma della prostata sono molteplici e si possono sommare con quelli del trattamento radioterapico, modificando in modo rilevante la qualità della vita (QoL, *quality of life*). Alcuni effetti

collaterali (cardiovascolari, neutropenia ecc.) possono poi essere gravi e talora addirittura fatali. La stessa terapia ormonale, talora giudicata relativamente “ben tollerata”, può alterare profondamente lo stile di vita di una popolazione che giunge alla diagnosi in media attorno ai 70 anni. Nel presente Capitolo saranno descritti in dettaglio gli effetti collaterali dei principali farmaci impiegati nel trattamento sistemico del cancro prostatico e le precauzioni da adottare per ridurre l'incidenza. Saranno a tal fine considerate separatamente le diverse categorie farmacologiche (antiandrogeni, chemioterapici, radiofarmaci).

In Appendice A, a pagina S71, sono riportate le modalità di valutazione della QoL più frequentemente usate per i pazienti affetti da carcinoma prostatico e a pagina S77 le Tabelle riassuntive delle reazioni avverse per categoria di farmaci.

11.2 Deprivazione androgenica (ADT): farmaci, meccanismi di azione e sintesi delle tossicità

11.2.1 Generalità

La deprivazione androgenica (ADT) rappresenta una delle opzioni terapeutiche per il trattamento integrato nei pazienti con malattia localizzata e in quelli non candidabili a chirurgia o radioterapia, come pure nei pazienti con recidiva di malattia o con malattia metastatica. Lo scopo di ADT è di ridurre il livello sierico del testosterone al di sotto di 50 ng/dL. La deprivazione androgenica può essere ottenuta sia con la castrazione chirurgica che medica tramite farmaci che agiscono a livello ipofisario o periferico.

Gli agenti più frequentemente utilizzati per l'ADT sono:

- a) a) gli analoghi agonisti di LHRH: buserelin, goserelin, leuprolide e triptorelina;
- b) b) gli antagonisti di LHRH: cetrorelix, ganirelix, abarelix, degarelix;
- c) c) gli antiandrogeni “periferici”;
- d) d) i nuovi farmaci recentemente utilizzati nel trattamento della malattia metastatica castrazione-resistente: abiraterone ed enzalutamide.

La terapia di deprivazione androgenica (ADT) nel tumore della prostata trova indicazioni sia in fase adiuvante che neoadiuvante in combinazione con la radioterapia (con finalità curativa) ed è inoltre utilizzata nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico (a scopo palliativo).

Negli ultimi anni si è assistito a un uso sempre più diffuso e prolungato della ADT, in tutte le età e stadi della malattia i pazienti sono oggi esposti agli effetti a lungo termine di questi farmaci.

11.2.2 Agonisti ed Antagonisti LHRH

Gli agonisti del GnRH, *Gonadotropin Releasing Hormone* (o LHRH, *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*) sono analoghi del neuroormone ipotalamico e interagiscono in maniera competitiva e reversibile con il recettore dell'ormone di rilascio delle gonadotropine ipofisarie.

Gli antagonisti del GnRH si legano ai recettori del GnRH a livello dell'ipofisi, bloccando il rilascio di LH (*Luteinizing Hormone*) e FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) da parte dell'i-

ipofisi, con conseguente rapida soppressione del rilascio di testosterone dai testicoli.

Se gli agonisti del GnRH causano una iniziale stimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, determinando un iniziale aumento dei livelli del testosterone, gli antagonisti del GnRH hanno un inizio immediato dell'azione con riduzione rapida del testosterone, senza il fenomeno del *flare up*, che può causare nei pazienti con malattia avanzata/metastatica un peggioramento dei sintomi quali dolore osseo, ostruzione urinaria e compressione del midollo spinale.

Gli analoghi GnRH determinano una stimolazione ipofisaria con rilascio di LH che a sua volta stimola la sintesi degli androgeni a livello del testicolo. Gli androgeni funzionano prevalentemente attraverso la loro azione sul recettore degli androgeni (AR) e hanno un ruolo fondamentale nella crescita del cancro della prostata.

Gli effetti indesiderati più frequenti sono l'astenia, le "vampate" (*hot flushes*), la compromissione della libido e l'insufficienza erettile, effetti cardiovascolari e metabolici.

11.2.3 Antiandrogeni periferici

Gli antiandrogeni periferici sono utilizzati in monoterapia e in combinazione con gli agonisti dell'LHRH per evitare il fenomeno del *flare up* del testosterone e il conseguente effetto favorente la proliferazione delle cellule androgeno-dipendenti.

Gli antiandrogeni periferici si dividono in due sottoclassi:

- antiandrogeni steroidei: ciproterone acetato;
- antiandrogeni non steroidei: bicalutamide, flutamide.

Gli steroidei agiscono legandosi in modo competitivo ai recettori androgenici, impedendo dunque l'azione del testosterone e del diidrotestosterone e causando in tal modo l'apoptosi delle cellule tumorali prostatiche; inoltre, inibiscono l'attività surrenalica e hanno infine azione anche a livello centrale. Gli eventi avversi più frequenti sono: diminuzione della libido, disfunzione erettile, ginecomastia e mastodinia, rialzo di transaminasi e bilirubina, epatomegalia. Gli antiandrogeni non steroidei agiscono invece soltanto a livello periferico attraverso il blocco del recettore androgenico. Gli antiandrogeni non steroidei, rispetto alla terapia con antiandrogeni steroidei e con LH-RH analoghi, sono caratterizzati da un minor impatto sulla libido e sulla funzione erettile.

11.2.4 Estramustina

L'estramustina è un farmaco classificato come antitumorale, caratterizzato da una struttura ibrida: si tratta di un estrogeno legato a una mostarda azotata.

L'estramustina ha proprietà farmacologiche differenti da quelle attese per i farmaci alchilanti o gli ormoni, in quanto sebbene sia metabolizzata a estrogeni sia *in vitro* che *in vivo*, è attivo anche in linee cellulari che non esprimono recettori estrogenici (1). Molti studi hanno infatti dimostrato che l'estramustina non possiede attività alchilante. Altri hanno invece suggerito che l'estramustina agisca promuovendo la depolimerizzazione dei microtubuli tramite interazione diretta con proteine associate al fuso mitotico e con la tubulina, con conseguente blocco dell'attività mitotica e arresto della replicazione cellulare in metafase.

È dimostrato che esiste un aumento del rischio di trombosi, con casi fatali e infarto miocardico, negli uomini trattati con estramustina; deve perciò essere usata cautela nei pazienti con una storia di tromboflebiti o disturbi tromboembolici.

Gli effetti indesiderati più comuni sono ginecomastia e impotenza erettile, nausea/vomito, diarrea, edema, tromboembolismo, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca congestizia e, meno frequentemente, anemia, leucopenia.

11.2.5 Abiraterone ed Enzalutamide

Abiraterone ed enzalutamide sono due molecole divenute recentemente disponibili per la terapia del carcinoma prostatico resistente alla castrazione.

Il meccanismo di azione di abiraterone si basa sull'inibizione selettiva dell'enzima 17 α -idrossilasi/C17,20-liasi (CYP17), necessario alla biosintesi degli ormoni androgenici nei tessuti testicolari, surrenalici e nei tessuti prostatici neoplastici; enzalutamide basa il suo funzionamento sull'inibizione competitiva del legame tra androgeni e recettori androgenici, l'inibizione della traslocazione nucleare dei recettori attivati e dell'interazione del recettore androgenico attivato con il DNA.

Il razionale biologico per l'impiego di tali agenti terapeutici si basa perciò sull'efficacia del blocco dello stimolo androgenico anche dopo il fallimento dell'ADT con antiandrogeni "convenzionali", nel paziente cosiddetto *castration resistant* (2).

Malgrado la funzione cruciale del recettore androgenico per innescare lo stimolo proliferativo dei tessuti tumorali prostatici, l'espressione di molti geni della *pathway* biomolecolare a valle del recettore influisce sulla effettiva attività proliferativa e subisce variazioni durante la storia naturale della patologia (progressione da basso ad alto grado o sviluppo di metastasi).

Malgrado l'efficacia delle nuove terapie ormonali (abiraterone ed enzalutamide), le cellule neoplastiche tendono comunque a sviluppare meccanismi di resistenza, basati su fenomeni quali l'attivazione del "recettore ligando indipendente", la sintesi intratumorale di androgeni, l'espressione di AR mRNA, l'attivazione di AR mediante *heat shock proteins* e le alterazioni strutturali di AR.

Abiraterone ed enzalutamide hanno profili di tossicità che presentano peculiarità rispetto a quelli più generalmente evidenti con gli altri antiandrogeni: in particolare effetti sull'apparato gastroenterico, sul cuore e (enzalutamide) sul sistema nervoso centrale, che sono dettagliati in Appendice A alle pagine S77 e S78.

11.3 La chemioterapia e la sua tossicità

11.3.1 Docetaxel

Il profilo della tossicità della chemioterapia con docetaxel è oggi ben conosciuto: i dati raccolti dal trial SWOG 9916 hanno evidenziato la maggiore frequenza di neutropenia febbrile G3 o G4 ($p=0.01$), nausea e vomito ($p<0.001$), eventi cardiovascolari ($p=0.001$) tra i pazienti trattati con docetaxel ed estramustina, rispetto ai soggetti trattati con mitoxantrone e prednisone.

In questo studio i risultati hanno evidenziato una tossicità G3 per eventi cardiovascolari, nausea e vomito, infezioni,

sintomi neurologici rispettivamente nel 37%, 61%, 36%, 21%. Il 47% dei soggetti arruolati hanno sviluppato tossicità ematologica di grado G4.

11.3.2 Cabazitaxel

L'effetto collaterale più rilevante, sia per docetaxel che cabazitaxel, è la neutropenia febbrile. L'8% dei pazienti arruolati nel trial TROPIC, nel braccio trattato con cabazitaxel, hanno sviluppato neutropenia febbrile, ma il disegno di questo studio non permetteva la profilassi primaria con il fattore stimolante la crescita dei granulociti (G-CSF) al primo ciclo; il suo utilizzo era autorizzato solo dopo un primo episodio di neutropenia associata a complicanze. In totale il G-CSF è stato somministrato nel 28% dei cicli.

I dettagli degli studi che trattano la tossicità di questo farmaco sono riportati in Appendice A, a pagina S77.

11.4 Terapia con radionuclidi osteotropi e sua tossicità

Il Radio-223 dicloruro è stato approvato recentemente dalla FDA nel trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPCa) sulla base di un miglioramento della OS di 2.8 mesi nel confronto con placebo; il suo utilizzo è inoltre riconosciuto da alcune Linee Guida insieme ad altri agenti sistemici, come abiraterone, enzalutamide e docetaxel, che hanno dimostrato un beneficio di sopravvivenza. Tuttavia, questo farmaco è indicato in assenza di metastasi viscerali e in caso di mancata risposta ad almeno una linea chemioterapica (3).

Nello studio registrativo ALSYMPCA sono state riportate le seguenti gravi tossicità midollari: 2% di neutropenia febbrile G3, 3% di piastrinopenia G3 e 11% di anemia G3. Non è stata riportata in nessuno studio la comparsa di sindrome mielodisplastica, leucemia, anemia aplastica con i limiti dello scarso follow-up finora disponibile (3).

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica per la tossicità tardiva da terapia ormonale

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Identificare pazienti a rischio per malattie cardiovascolari, ad esempio: <ul style="list-style-type: none"> - Storia di infarto miocardico - Storia di eventi cerebrovascolari - Scompenso cardiaco congestizio - Arteriopatia periferica - Ipertensione - BPCO - Insufficienza renale 	Positiva debole
D	Gestire i fattori di rischio individuali: <ul style="list-style-type: none"> - Cessazione dell'esposizione tabagica - Dieta ricca di frutta e verdura - Dieta povera di sale e grassi saturi - Minimizzare o evitare il consumo di alcol - Almeno 30 min di attività fisica di moderata intensità 5 volte a settimana - Mantenere il BMI <25 kg/m² - Pressione sanguigna <130/80 	Positiva debole
B	In caso di pazienti ad alto rischio cardiovascolare, considerare terapia ormonale con antagonisti LH RH	Negativa debole
C	Gestione metabolismo osseo: <ul style="list-style-type: none"> - Si consiglia di valutare il rischio di osteoporosi del paziente sottoposto a terapia ormonale e impostare conseguente terapia - Il rischio di frattura individuale può essere calcolato utilizzando l'indice FRAX, utilizzato dalla WHO - In pazienti ad alto rischio di frattura secondo l'indice FRAX si raccomanda una MOC basale - L'utilizzo dei markers di metabolismo osseo non è raccomandato - Si raccomanda di monitorare i livelli di Vit D per valutare l'eventuale somministrazione - In pazienti con rischio di frattura particolarmente elevato, valutare l'indicazione a terapia osteoprotettiva 	Positiva debole

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica per la tossicità da chemioterapia

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Il regime antiemetico consigliato per docetaxel e cabazitaxel IV è costituito da 5ht3 antagonisti orali o desametasone	Positiva forte
A	Cabazitaxel è classificato come farmaco con rischio di neutropenia febbrile compreso tra 10% e 20%, considerare la profilassi con fattori di crescita leucocitari	Positiva forte

TABELLA - Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica per la tossicità da Enzalutamide e Abiraterone

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Monitorare gli elettroliti ematici durante il trattamento con abiraterone	Positiva forte
A	Somministrare abiraterone concomitante a terapia steroidea con prednisone 10 mg/die	Positiva forte
A	Valutare comorbidità cardiovascolari nei pazienti da sottoporre a terapia con abiraterone	Positiva forte
A	Valutare preesistenza di rischio di convulsioni in pazienti da sottoporre a terapia con enzalutamide	Positiva forte

Bibliografia

1. Tew KD. The mechanism of action of estramustine. *Semin Oncol* 1983;10:21-6.
2. Scher HI, Buchanan G, Gerald W, Butler LM, Tilley WD. Targeting the androgen receptor: improving outcomes for castration-resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2004 Sep;11(3):459-76.
3. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014 Nov;15(12):1397-406.

12 - NUOVE TECNOLOGIE IN RADIOTERAPIA E PROSPETTIVE FUTURE

Il cancro della prostata per la peculiare sede anatomica (centrale pelvica a stretto contatto con organi a elevato rischio di tossicità) e la specifica storia naturale (spesso indolente con progressiva estensione loco-regionale) è stato nelle scorse decadi il modello di neoplasia maligna più utilizzato per validare il potenziale miglioramento dell'indice terapeutico (efficacia/tossicità) ottenibile dalle più moderne tecniche radioterapiche (1) La revisione delle procedure radioterapiche utilizzate per il cancro della prostata ha progressivamente visto negli ultimi 30 anni l'impiego assistenziale della radioterapia 2-D, della 3-D CRT, della IMRT guidata dalle immagini (IGRT) e, recentemente, la sperimentazione clinica della radioterapia stereotassica ipofrazionata o della adroterapia (2). Nello stesso tempo, si è affiancato negli anni l'impiego clinico della brachiterapia interstiziale LDR nei carcinomi a basso rischio e l'impiego della brachiterapia HDR come *boost* o esclusiva nei carcinomi anche a rischio elevato. Questa molteplicità di impiego delle diverse tecniche radioterapiche impone un'attenta e continua valutazione dell'appropriatezza delle varie modalità al fine di evitare false definizioni di *standard-of-care* non evinte dalla

EBM (*Evidence Based Medicine*). L'impiego di IMRT nel carcinoma prostatico si avvale di un livello di evidenza ancora moderato (Tab. I) non essendo stata dimostrata con sufficienza la sua superiorità in sopravvivenza globale rispetto ai trattamenti 3-D CRT (3). La IMRT, consentita dalle nuove tecnologie in dotazione alle moderne unità di terapia, ha permesso indubbiamente di erogare dosi totali più elevate (*dose-escalation* fino a 78-81 Gy) o dosi biologiche equivalenti a 74-76 Gy somministrate con un numero inferiore di sedute (ipofrazionamento moderato) e di migliorare la conformità al PTV riducendo ampiamente l'irradiazione *in primis* della vescica, del retto e dell'intestino tenue (4). La IMRT ipofrazionata (con dose 2.4-4 Gy per frazione) si è dimostrata in sei trial randomizzati isoefficace (controllo biochimico >0% a 5 anni) nei pazienti con rischio basso o intermedio con un'ottima tolleranza nei confronti della 3-D CRT (1, 4). Non sono tuttavia disponibili i risultati a lungo termine (10-15 anni) in termini di migliore outcome oncologico, contenuta tossicità tardiva e basso rischio di secondi tumori rispetto a quanto ottenuto con le tecniche 3-D CRT o IMRT normofrazionate. La IMRT, quando impiegata con modalità statica o rotazionale, dovrebbe avvalersi della IGRT basata sulla ricostruzione volumetrica 3-D (rilevatori a chilovoltaggio o megavoltaggio) con o senza marker intraprostatici radiopachi o elettromagnetici (2, 5). La IGRT consente di correggere in modalità intermittente o continua i movimenti traslazionali o rotazionali della prostata durante il trattamento. Non vi sono tuttavia studi clinici controllati che abbiano dimostrato outcome migliori se la IGRT è utilizzata sistematicamente (6).

Rispetto alla sola radioterapia esterna la brachiterapia interstiziale HDR in particolare come *boost* dopo radioterapia esterna ha dimostrato, in mani esperte, ottimi risultati con un elevato livello di evidenza EBM (Tab. I) (7, 8). La dose somministrata agli OARs è minima e minore può essere il potenziale rischio di secondi tumori (9, 10). Il limitato "expertise" e i costi relativi ne possono limitare l'impiego e lo sviluppo rispetto alle nuove metodiche radioterapiche transcutanee oggi disponibili in quasi tutti i Centri di radioterapia.

12.1 Prospettive future

La radioterapia stereotassica eseguita in combinazione a IGRT ha dimostrato, in studi prospettici di buona qualità, di ottenere bDFS tra il 94% e il 98% a 5 anni. La tossicità GU G3 è stata dell'1%-3%, quella GI G3 tra lo 0% e il 5% (11, 12). Si attendono i risultati di studi comparativi tra SBRT e IMRT ipofrazionata che possano meglio orientare il livello di evidenza EBM per ora limitato di questa metodica (13, 14). Non sembrano invece evidenziarsi differenze tra le varie tecnologie (Cyberknife, Tomotherapy, Rapidarc e VMAT) utilizzate per l'esecuzione della SBRT (5). L'impiego di *idro-gel spacers* al fine di ridurre la dose rettale con l'utilizzo della SBRT deve essere ancora validato per un impiego routinario (15).

L'adozione del *Simultaneous Integrated Boost* (SIB) su un volume macroscopico prostatico ben identificabile con MRI, spettroscopia o 18F-Colina potrebbe favorire lo sviluppo di nuovi trial che esplorino radioterapie IMRT o SBRT con diversi gradienti di dose intraprostatica (1, 14). Al momento il potenziale ruolo del SIB, in associazione o meno a ormonoterapia in pazienti a rischio intermedio, è oggetto di ricerca tecnologica avanzata (2).

Nonostante l'ampia esperienza come trattamento esclusivo, o come *boost* dopo radioterapia fotonica, la protonterapia pur essendo di grande potenzialità e con un minore rischio di tossicità pelvica e di secondi tumori, non ha chiaramente dimostrato un maggiore beneficio clinico in controllo locale e sopravvivenza globale nei pazienti con cancro della prostata (16). L'impiego di ioni carbonio deve considerarsi a tutt'oggi sperimentale (17).

Se i risultati clinici sosterranno il razionale radiobiologico e di ottimizzazione della distribuzione della dose radiante attesi con le emergenti tecnologie, si potrebbe prevedere per il prossimo quinquennio un consolidamento del livello di evidenza della IMRT ipofrazionata guidata dalla IGRT e l'individuazione di più maturi criteri di selezione per la SBRT (Tab. II) (3).

L'impiego della brachiterapia rimane standard, ma legato alla limitata diffusione di questa modalità (7, 10).

La protonterapia potrebbe iniziare a trovare criteri di appropriatezza solo in quadri oncologici complessi non suscettibili della migliore radioterapia fotonica. Studi clinici in tale direzione sono limitati e in ogni modo gravati dagli alti costi sanitari non controbilanciati dall'evidenza EBM di chiari benefici a lungo termine (16).

TABELLA I - Stato dell'arte della tecnologia in ambito oncologico radioterapico

Tecnica radioterapica	Note
3-D CRT	Riferimento standard
IMRT frazionamento standard	Tecnica RT esterna preferibile
IMRT ipofrazionata	Atteso follow-up a 10 anni
RT stereotassica	Atteso follow-up a 10 anni
IGRT	Tecnica per trattamenti molto selettivi
Brachiterapia LDR	Casi selezionati in centri con expertise
Brachiterapia HDR esclusiva	Casi selezionati in centri con expertise
Brachiterapia HDR <i>boost</i>	Casi selezionati in centri con expertise
Protonterapia	Non dovrebbe essere proposta

TABELLA II - Probabile trend dei livelli di evidenza delle tecniche radianti nel carcinoma prostatico

Tecnica radioterapica	Prospettive future per adeguati livelli EBM
IMRT ipofrazionata	Elevate
Radioterapia stereotassica SBRT	Elevate nel rischio intermedio
Brachiterapia HDR	Moderate Elevate come <i>boost</i>
Protonterapia	Moderate in casi selezionati

Bibliografia

- Biagioli MC, Hoffe SE. Emerging Technologies in Prostate Cancer Radiation Therapy. Improving the Therapeutic Window. *Cancer Control* 2010;17(4):223-32.
- Choi M, Hung AY. Technological Advances in Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Curr Urol Rep* 2010;11:172-9.
- Khadge M, Peiffert D, Supiot S. What is the level of evidence of new techniques in prostate cancer radiotherapy? *Cancer Radiothera* 2014;18:501-08.
- Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A. A Systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol* 2015 Oct;68(4):683-91.
- Palma D, Vollans E, James K, et al. Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:996-1001.
- Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, et al. Improved clinical outcomes image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:125-9.
- Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(4):789-99.
- Kittel JA, Reddy CA, Smith KL, et al. Long term Efficacy and Toxicity of Low-Dose (125) I Prostate Brachytherapy as monotherapy in Low-Intermediate and High- Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(4):884-93.
- Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, et al. Randomized trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103:217-22.
- Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localized prostate cancer: an update. *Radiother Oncol* 2013;107:325-32.
- Tan TJ, Siva S, Foroudi F, et al. Stereotactic radiotherapy for primary prostate cancer: a systematic review. *J Med Imag Radiat Oncol* 2014;58:601-11.
- Katz AJ, Kang J. Stereotactic radiotherapy as treatment for organ confined low and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study. *Front Oncol* 2014;4:1-6.
- Arcangeli S, De Bari B, Alongi F. Toxicity of stereotactic Body Radiation Therapy versus Intensity modulated Radiation Therapy for Prostate cancer: a potential comparison bias. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3457.
- Ward MC, Tendulkar RD, Ciezki JP, et al. Future Directions from past experience: a century of prostate radiotherapy. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(1):13-20.
- Mariados N, Sylvester J, Shah D, et al. Hydrogel Spacer Proximos Multicenter Randomized Controlled Pivotal trial: Do-

- simetric and Clinical Effects of perirectal spacer applicator in men undergoing prostate image guided Intensity Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):971-7.
16. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, et al: An evidence-based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol* 2012;103:8-11.
 17. Okada T, Tsuji H, Kamada T, et al; Working Group for Genitourinary Tumors. Carbon ion radiotherapy in advanced hypofractionated regimens for prostate cancer: from 20 to 16 fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:968-72.

12.2 Nuove tecnologie per opzioni terapeutiche diverse dalla Radioterapia

Rientrano in questo ambito modalità emergenti per i trattamenti delle neoplasie prostatiche localizzate quali la criochirurgia e l'*High Intensity Focused Ultrasound* (HIFU) ma anche la terapia fotodinamica, quella a radiofrequenza e l'elettroporazione (1).

Le basi teoriche per trattamenti di questo tipo sono datate, ma è solo recentemente che le tecnologie hanno consentito un loro maggior utilizzo per valutazioni in clinica.

Le informazioni maggiori sono disponibili per la criochirurgia e l'HIFU per le quali sono presenti ampie revisioni di letteratura e anche metanalisi ma la qualità degli studi è bassa e non vi sono adeguati trial controllati. Le indicazioni proposte sono limitate alle neoplasie prostatiche a rischio basso e intermedio, con volumi prostatici <40 mL e pazienti con aspettanza di vita bassa. I dati per le esperienze di criochirurgia con tecnologie di seconda e terza generazione hanno follow-up limitato e sono segnalate criticità in termini di complicanze associate con sopravvivenze bNED a 24 mesi variabili da 36% a 76% (2-4).

Le procedure con HIFU sono ritenute attualmente time-consuming (10 gr di tessuto trattati/ora) e il rischio di persistenza di malattia è elevato in particolare all'apice prostatico (2, 5, 6).

Dati ancora più limitati sono disponibili per le tecnologie che utilizzano radiofrequenza, procedure fotodinamiche ed elettroporazione, proposte in particolare come terapie focali ablative e da considerarsi in fase iniziale di valutazione (7-9).

Per tutte queste nuove tecnologie non radioterapiche lo spazio di utilizzo appare ad oggi limitato e sono necessari e da prevedersi studi clinici aggiuntivi per definirne indicazioni, limiti e prospettive future.

In base ai dati disponibili le Linee Guida EAU 2015 (1) propongono la criochirurgia e l'HIFU solo in casi molto selezionati e dopo discussione con i pazienti, ma con grado di raccomandazione C e su dati con Livello di evidenza 3. Secondo le Linee Guida NICE (febbraio 2014), HIFU e criochirurgia non devono essere proposti per il trattamento delle neoplasie prostatiche localizzate fuori da trial clinici controllati (10).

I trattamenti focali non sono da proporre al di fuori di trial clinici, con grado della raccomandazione A (EAU marzo 2015) (1).

Bibliografia

1. Guidelines 2015 on Prostate Cancer- European Association of Urology — Mottet N et al. <http://uroweb.org> 2015.
2. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer-a review. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):927-34.
3. Long JP, Bahn D, Lee F, et al. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 2001 Mar;57(3):518-23.
4. Thüroff S, Chaussy C, Vallancien G, et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol* 2003 Oct;17(8):673-7.
5. Boutier R, Girouin N, Cheikh AB, et al. Location of residual cancer after transrectal high-intensity focused ultrasound ablation for clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2011 Dec;108(11):1776-81.
6. Komura K, Inamoto T, Black PC, et al. Clinically significant urethral stricture and/or subclinical urethral stricture after high-intensity focused ultrasound correlates with disease-free survival in patients with localized prostate cancer. *Urol Int* 2011;87(3):276-81.
7. Marshall S, Taneja S. Focal Therapy for prostate cancer: the current status. *Prostate Int* 2015;3:35-41.
8. Bozzini G, Colin P, Betrouni N, et al. Photodynamic therapy in urology: what can we do now and where are we heading. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2012 Sep;9(3):261-73.
9. Bozzini G, Colin P, Nevoux P, et al. Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. *Urol Oncol* 2013;31(2):155-67.
10. NICE guidelines 2014. Prostate Cancer: diagnosis and treatment. www.nice.or.uk/guidance/cg175

Appendice A

Legenda delle abbreviazioni

3D-CRT	Conformal Radiation Therapy	IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
5-ARI	5-Alpha-Reductase-Inhibitors	ISUP	International Society of Urological Pathology
ABI	ABlratrone acetato	kV	kiloVolt
ADT	Androgen Deprivation Therapy	LC	Local Control
AJCC	American Joint Committee on Cancer	LDR	Low Dose-Rate
ALSYMPCA	ALpharadin in SYMptomatic Prostate CANcer	LET	Linear Energy Transfer
AR	Androgen receptor	LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der Deutschen	LR	Local Relapse
ART	Adjuvant Radiation Therapy	MCS	Mental Component Summary
ASTRO	American Society for Radiation Oncology	MFS	Metastases Free Survival
AUA	American Urological Association	mp-MRI	Risonanza Magnetica multiparametrica
BI-RADS	Breast Imaging - Reporting and Data System	MV	MegaVolt
BMI	Body Mass Index	NCCN	National Comprehensive Cancer Network
bPFS	biochemical Progression Free Survival	NNS	Number Needed to Screen
BPH	Benign Prostatic Hypertrophy	NNT	Number Needed to Treat
bR	biochemical Relapse	NNS	Non Nerve Sparing Surgery
brFS	biochemical Relapse Free Survival	NSS	Nerve Sparing Surgery
BRT	Brachithrapy	OMS (WHO)	Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization)
BS	Bone Scintigraphy	OR/OAR	Organ at risk
CBCT	Cone-Beam Computed Tomography	OS	Overall Survival
CI	Confidence Interval	OT	Hormonal Treatment
cPFS	clinical Progression Free Survival	PCA3	Prostate Cancer Antigen 3
cR	clinical Relapse	PCS	Physical Component Summary
CRPCa	Castration Resistant Prostate CANcer	PDE-5	Fosfodiesterasi 5
CSS	Cancer-Specific Survival	PET	Tomografia a Emissione di Positroni
CT	Computed Tomography	PFS	Progression Free Survival
CTV	Clinical Target Volume	PHI	Prostate Health Index
CYP17	17 α -idrossilasi/C17,20-liasi	PINATYP	Atipie ghiandolari contigue a focolai di PIN
DCE	Dynamic Contrast-Enhanced	PI-RADS	Prostate Imaging - Reporting And Data System
DP	Disease Progression	PR	Prostatectomia Radicale
DRE	Digital Rectal Examination	PRIAS	Prostate Cancer Research International Active Surveillance
DWI	Diffusion-Weighted Imaging	PS	Performance Status
EAU	European Association of Urology	PSA	Prostatic Specific Antigen
EBRT	External Beam Radiation Therapy	PSAD	Prostate Specific Antigen Density
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	PSADT	PSA doubling time
ENZA	Enzalutamide	PSAV	PSA velocity
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	PSMA PET	Prostate Specific Membrane Antigen PET
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer	PTV	Planning Target Volume
ESUR	European Symposium on Urogenital Radiology	QoL	Quality of Life
FACBC PET	Anti-1-Amino-3-18F-Fluorocyclobutane-1-Carboxylic Acid Emission Tomography	QUALYs	Quality-Adjusted Life YearS
Fr	Fraction	RADICALS	Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination After Local Surgery
GAP3	Global Action Plan 3	RAVES	Radiotherapy Adjuvant Versus Early Salvage
GETUG	Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Genitales	RCT	Randomized Controlled Trials
GPS	Gleason Prognostic Score	RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
GS	Gleason Score	ROC	Receiver Operating Characteristic
Gy	Gray	RT	Radiation Therapy
Gy/fr	Gray per Fraction	RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
HDR	High Dose-Rate	SA	Sorveglianza Attiva
HGPIIN	Neoplasia intraepiteliale di alto grado	SELECT	SELEnium and Vitamin E Cancer prevention Trial
HR	Hazard Ratio	SIB	Simultaneous Integrated Boost
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy	SRT	Salvage Radiation Therapy
IIEF	International Index of Erectile Function	SWOG	SouthWest Oncology Group
		TRUS	TransRectal Ultrasound
		TURP	TransUrethral Resection of the Prostate
		UCLA-PCI	University of California-Los Angeles - Prostate Cancer Index
		US	UltraSound
		α/β	Alpha/Beta

Note di approfondimento per la valutazione degli studi clinici

1 - Criteri di valutazione critica di uno studio clinico (RCT/metanalisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti

I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?

Cercare le informazioni nella sezione dei Materiali e Metodi

ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento

È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?

Cercare le informazioni nella sezione dei Materiali e Metodi. Cercare nella Tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei Risultati.

CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i contenuti sono stati uguali nei 2 o più gruppi?

Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.

Cercare le informazioni nella sezione dei Materiali e Metodi.

FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve

Pazienti persi al follow-up >20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pazienti sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati ≥ analisi per "intention to treat". Analisi *ad interim* chiusa precoce dello studio.

Cercare le informazioni nei Risultati, oppure nella flow-chart proposta dal consort.

MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pazienti e i valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?

Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pazienti?

Cercare le informazioni nella sezione dei Materiali e Metodi. **NB:** In oncologia spesso non viene applicato il *double/triple blind* perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia ecc.). Tuttavia queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.

Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi

QUALITÀ STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?

Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella Discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi.

Cercare le informazioni nella sezione dei Materiali e Metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei Risultati per ottenere un quadro generale (o nelle Tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della Discussione.

SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (Tabelle, forest plot ecc.)?

Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un *forest plot* (figura tipica delle meta-analisi).

Cercare le informazioni nella sezione dei Risultati in particolare nelle Figure.

ETEROGENEITÀ DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?

Idealmente i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili o omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata.

Cercare le informazioni nella sezione dei Risultati in particolare nelle Figure (Q-test, I²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-regressioni).

2 - Criteri di valutazione critica di uno studio clinico osservazionale (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei Materiali e Metodi.
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio).	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili. Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli.
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti. I soggetti invitati.	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili.
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio. Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio).	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione).
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento. Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato.	Identificazione dei possibili fattori di confondimento. Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato.
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità.	Probabile nesso di causalità.

Note di approfondimento relative alla Brachiterapia

1 - Brachiterapia (BRT) HDR

Attrezzatura

L'attrezzatura necessaria per impianto BRT temporaneo della prostata include:

- sala operatoria o sala di Brachiterapia adatta a procedure sterili e accesso a supporti anestesiológicos;
- HDR *afterloader*;
- ecografo trans-rettale in grado di acquisire immagini assiali e sagittali (longitudinali), con *template*;
- cateteri per impianto interstiziale compatibili con il *template* dell'ecografo; i cateteri devono essere TC o MRI compatibili se queste metodiche vengono utilizzate;
- possibilità di adeguato imaging post-impianto (TRUS, TC o MRI);
- software per importazione dell'imaging (TRUS, TC o MRI) post-impianto e per fusione d'immagini;
- *planning system* che consenta accurata ricostruzione dell'impianto e dosimetria volumetrica;
- sala di Brachiterapia adeguatamente schermata e conforme alle norme radioprotezionistiche nazionali, per l'esecuzione della seduta.

Il vantaggio di una pianificazione eco-guidata risiede nel fatto che l'intera procedura (impianto dei cateteri, pianificazione e *delivery* della dose) può essere eseguita in una sala di Brachiterapia schermata senza dover muovere il paziente; ogni movimento infatti può provocare lo sposizionamento dei cateteri e richiede una verifica prima dell'erogazione della terapia.

Operatori

La procedura di BRT HDR necessita di operatori esperti, perciò la decisione di offrire questo trattamento deve essere presa da un gruppo che abbia accesso a tutti i requisiti già menzionati. Gli operatori dovrebbero essere esperti in procedure interventistiche sulla prostata, in ecografia trans-rettale e procedure transperineali eco-guidate, in lettura di TC o MRI se utilizzate, in utilizzo del software di pianificazione e calcolo dosimetrico, utilizzo dell'*afterloader*, assistenza al paziente nel corso della procedura. Il team può includere, oltre a un radioterapista oncologo, un radiologo e un urologo. Le procedure di trattamento devono essere documentate in accordo agli standard nazionali. Quando una struttura decide di voler offrire al paziente questo trattamento, è utile visitare un Centro di esperienza ed essere affiancati per le prime 3-5 procedure da un radioterapista oncologo e da un fisico sanitario di esperienza.

Procedura di impianto

Per l'impianto vengono utilizzati cateteri metallici rigidi o plastici flessibili. Il paziente è posto in posizione litotomica, viene posizionato un catetere urinario. L'inserzione viene eseguita in anestesia spinale o generale, avviene per via perineale sotto guida ecografica, dopo aver attentamente valutato la posizione dell'uretra e, se di interesse, delle vescicole seminali, ed è predefinita in base alla valutazione iniziale del volume prostatico. Aghi di ancoraggio possono essere utilizzati per ridurre il movimento della prostata in corso di impianto (1). La posizione degli aghi stabilita nel piano di trattamento iniziale viene modificata in base alla posizione reale degli aghi registrata nel corso dell'impianto sotto guida ecografica.

Al termine dell'impianto devono essere acquisite immagini 3D (TRUS, TC o MRI) per il *treatment planning*.

Definizione dei volumi

Nonostante esistano diverse scuole di pensiero, per tutti i pazienti dovrebbero essere definiti i seguenti volumi di trattamento:

CTV (*Clinical Target Volume*):

- capsula prostatica;
- malattia macroscopica extracapsulare o vescicole seminali coinvolte da malattia più 3 mm per eventuale malattia microscopica (con la limitazione posteriormente della parete anteriore del retto e superiormente della base della vescica).

Il CTV può essere espanso a PTV (*Planning Target Volume*) se si ravvisano delle incertezze nella procedura, per esempio nella definizione dei cateteri o nella registrazione delle immagini; altrimenti il CTV corrisponde al PTV.

OAR:

- retto: la contornazione della parete esterna è considerata adeguata;
- uretra: utilizzare il catetere vescicale come punto di riferimento per la contornazione, estendendosi dalla base della vescica a 5-10 mm oltre l'apice prostatico. La visualizzazione del catetere all'ecografia può essere facilitata da contrasto con gel e aria.

Altri volumi di interesse che possono essere contornati:

- GTV (*Gross Tumor Volume*) o CTV subvolumes, basandosi sulle informazioni dell'imaging diagnostico, se considerati volumi significativi;
- bulbo penieno, collo vescicale, fascio neurovascolare.

Pianificazione e prescrizione della dose, erogazione della dose, *recording* e *reporting* da parte del radioterapista.

Lo scopo della pianificazione è l'erogazione di una certa dose a specifici volumi definiti prima della pianificazione. La dose di prescrizione è la dose accettata dopo l'ottimizzazione del piano, che può essere diversa dalla dose inizialmente prescritta, tenendo in considerazione le dosi al target e agli OAR.

Dopo il calcolo, da parte del fisico sanitario, del piano di trattamento con definizione di tempi e posizionamenti della sorgente mediante *conventional* o *inverse planning*, i dati vengono trasferiti all'*afterloader*.

Prima dell'erogazione della dose deve essere eseguita una verifica del posizionamento dell'impianto, in particolare per i trattamenti con multiple frazioni che utilizzino lo stesso impianto.

Nella registrazione e nei report devono essere inseriti tutti i dati da raccomandazioni ICRU 58 (2), riassunti nella seguente Tabella:

Dose RT a fasci esterni
Tecnica dell'impianto, numero di cateteri
<i>Total Reference Air Kerma</i> (TRAK), <i>Total Source Exposure</i>
Pattern dei tempi della sorgente per ogni applicatore
CTV: $D_{90'}$, $V_{100'}$, $V_{150'}$, V_{200}
PTV (se definito): $D_{90'}$, $V_{100'}$, $V_{150'}$, V_{200}
Retto: $D_{2cc'}$, $D_{0.1cc}$
Uretra: $D_{0.1cc'}$, $D_{10'}$, D_{30}

I parametri dosimetrici da considerare nel report post-impianto sono: per il CTVP e CTVPM la $D_{90'}$, V_{100} e V_{150} quali parametri primari e la $V_{200'}$, la $D_{100'}$, la NDR (*Natural Dose Rate*), l'indice di omogeneità (HI) e l'indice di conformazione (CI) benché non vi siano al momento, per questi parametri, correlazioni significative con l'outcome di malattia. Per il retto la D_{2cc} e la D_{10} sono i parametri principali di riferimento e in seconda istanza rispettivamente la $D_{0.1cc}$ e la V_{100} per il retto e la $D_{0.1cc'}$, D_{30} e D_5 per l'uretra (3).

HDR boost

I criteri di selezione dei pazienti per *boost* BRT HDR

Criteri di inclusione	Stadio T1b-T3b Qualunque Gleason score Qualunque livello di PSA
Criteri di esclusione	TUR Flusso urinario massimo (Qmax) <10 mL/s IPSS >20 Interferenza dell'arco pubico Impossibile posizione litotomica o anestesia Fistola rettale

Non c'è uniformità sul timing del *boost* BRT rispetto al trattamento a fasci esterni; in alcuni Centri viene eseguito prima della EBRT, in altri durante e in altri al termine della EBRT. Anche le schedule di trattamento riportate in letteratura sono numerose, e non ne viene raccomandata una in particolare.

- Le schedule pubblicate per la EBRT sono:
- 45 Gy in 25 frazioni in 5 settimane;
 - 46 Gy in 23 frazioni in 4, 5 settimane;
 - 35.7 Gy in 13 frazioni in 2, 5 settimane;
 - 37.5 Gy in 15 frazioni in 3 settimane.

Le schedule pubblicate per la BRT sono:

- 15 Gy in 3 frazioni;
- 11-22 Gy in 2 frazioni;
- 12-15 Gy in 1 frazione.

Le dosi prescritte non danno indicazioni sulla disomogeneità di dose all'interno del volume.

Non è possibile raccomandare una schedula più di un'altra; tuttavia è utile ricordare che uno studio randomizzato (Livello di evidenza 1) ha utilizzato lo schema dei 17 Gy in 2 frazioni dopo EBRT 35.7 Gy in 13 frazioni (4). Vi è inoltre evidenza, in un ampio studio di coorte, dell'efficacia della dose di 22 Gy in 2 frazioni dopo EBRT 45 Gy in 25 frazioni (5), e che la singola dose di 15 Gy sta ottenendo sempre maggior consenso (6, 7).

HDR monoterapia

La BRT HDR come monoterapia è associata a scarsa tossicità acuta e ad alti tassi di controllo biochimico di malattia nei lavori pubblicati (8-14).

Le schedule pubblicate sono:

- 34 Gy in 4 frazioni;
- 36-38 Gy in 4 frazioni;
- 31.5 Gy in 3 frazioni;
- 26 Gy in 2 frazioni;
- 19-20 Gy in 1 frazione.

Si attendono i risultati a lungo termine su tali esperienze e si raccomanda di eseguire tali trattamenti nell'ambito di studi clinici.

Risultati iniziali sono stati pubblicati anche sulla schedula monofrazione 19 Gy o 20 Gy: nei risultati preliminari si rileva peggioramento dei punteggi dell'IPSS per la monofrazione da 20 Gy nelle prime 12 settimane dopo trattamento, con significativo aumento nell'utilizzo del catetere; tuttavia dopo le 12 settimane la funzionalità urinaria rientra ai livelli pre-trattamento. Al momento per la monofrazione da 19 Gy o da 20 Gy non sono state riportate tossicità RTOG G3-G4 gastro-intestinali o genito-urinarie. Se i dati preliminari verranno confermati da un follow-up più lungo, la BRT HDR monofrazione potrebbe diventare il trattamento di scelta per molti uomini con tumore della prostata localizzato (14, 15).

HDR nella recidiva

Esistono scarse esperienze sull'utilizzo della BRT HDR come reirradiazione di una recidiva locale; tale utilizzo è raccomandato all'interno di studi clinici, particolare attenzione deve essere posta agli OAR.

Le schedule pubblicate sono:

- 36 Gy in 6 frazioni (16);
- 21 Gy in 3 frazioni (17);
- 30 Gy in 2 frazioni dopo 30-40 Gy di EBRT (3).

Dose agli OAR

L'eterogeneità delle schedule di trattamento per ERT e BRT rende difficile definire delle dosi per gli OAR, perciò si propongono *constraints* in EQD₂:

- Retto: $D_{2\text{ cc}} \leq 75 \text{ Gy EQD}_2$
- Uretra: $D_{0.1\text{ cc}} \leq 120 \text{ Gy EQD}_2$
 $D_{10\text{ cc}} \leq 120 \text{ Gy EQD}_2$
 $D_{30\text{ cc}} \leq 105 \text{ Gy EQD}_2$

Non esistono al momento dati sulla dose al bulbo penieno.

Dose al target

In corso di ottimizzazione si raggiungerà un equilibrio tra i *dose constraints* da rispettare per gli OAR e la dose al target. La D_{90} diventerà la dose prescritta, individualizzata per ciascun paziente, e dovrebbe essere > di quella pianificata inizialmente. La V_{100} dovrebbe essere almeno il 95% della dose prescritta.

Bibliografia

1. Pieters B, Van der Grient J, Blank L, Koedooder K, Hulshof M, Reijke T. Minimal displacement of novel self-anchoring catheters suitable for temporary prostate implants. *Radiother Oncol* 2006;80:69-72.
2. International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU). Dose and volume specification for reporting interstitial therapy. Report No 58 of ICRU. Bethesda (MD): ICRU Publications; 1997.
3. Niehoff P, Loch T, Nurnberg N, et al. Feasibility and preliminary outcome of salvage combined brachytherapy and external beam radiotherapy for local recurrences after radical prostatectomy. *Brachytherapy* 2005;4:141-5.
4. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103:217-22.
5. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H, et al. Dose escalation improves cancer related events at 10 years for intermediate and high risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high dose rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:363-70.
6. Morton G, Loblaw A, Cheung P, et al. Is single fraction 15 Gy the preferred high dose-rate brachytherapy boost dose for prostate cancer? *Radiother Oncol* 2011;100:463-7.
7. Morton GC, Loblaw DA, Sankrecha R, et al. Single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for men with intermediate risk prostate cancer: analysis of short- and medium-term toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:811-7.
8. Yoshioka Y, Komishi K, Somida Y, et al. Monotherapeutic high dose rate brachytherapy for prostate cancer: five year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:469-75.
9. Demanes DJ, Martinez A, Ghilzean M, et al. High dose rate monotherapy; safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1286-92.
10. Ghilzean M, Gustason G, Kraus D, et al. High dose rate brachytherapy delivered as two fractions within one day for favorable/intermediate risk prostate cancer. Preliminary toxicity data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:927-32.
11. Hoskin P, Rojas AM, Lowe G, et al. High dose rate brachytherapy alone for localized prostate cancer in patients at moderate or high risk of biochemical recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1376-84.

12. Roger CL, Alders AS, Rogers RL, et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer. *J Urol* 2012;187:109-16.
13. Barkati M, Williams S, Faroudi F, et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for favourable risk prostate cancer: a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1889-96.
14. Prada PJ, Jimenez I, Gonzales-Suarez H, et al. High dose rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favourable stage prostate cancer: treatment prescription and preliminary results. *Brachytherapy* 2012;11:105-10.
15. Hoskin P, Rojas A, Ostler P, et al. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: Acute toxicity. *Radiother Oncol* 2014;110:268-71.
16. Lee B, Shinohara K, Weinberg V, et al. Feasibility of high dose rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the University of San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1106-12.
17. Tharp M, Hardacre M, Bennett R, et al. Prostate high dose rate brachytherapy as salvage treatment of local failure after previous external or permanent seed irradiation for prostate cancer. *Brachytherapy* 2008;7:231-6.

2 - Brachiterapia (BRT) LDR

Procedura di impianto

In passato sono state usate differenti tecniche d'impianto: inizialmente veniva effettuato un *pre-planning* ecografico e successivamente un tempo chirurgico con l'impianto; successivamente si è passati a un *pre-planning* intraoperatorio e a un impianto in *real time*.

Non si riscontrano differenze in termini di controllo biochimico tra le diverse modalità d'impianto, ma è da osservare che con la tecnica *real time* mediamente si ottengono parametri fisico-dosimetrici migliori, con una minore caduta di dose all'analisi post-impianto, oltre a una minore migrazione di sorgenti e alla possibilità di realizzare una ottimizzazione durante lo stesso impianto. Ciò suggerisce una superiorità della tecnica interattiva rispetto alle altre (1).

Definizione dei volumi

Nella definizione dei volumi esiste in letteratura un'ampia variabilità, che talora ha reso difficile l'interpretazione dei dati e dei risultati clinici. Tuttavia l'attuale pratica clinica nella maggior parte dei Centri europei concorda nel non usare la definizione di GTV, mentre il CTV è definito dal *contouring* dell'intero volume ghiandolare prostatico, il PTV corrisponde al CTV più adeguati margini. Per i T1-T2 il CTV corrisponde al contorno della ghiandola prostatica visibile ecograficamente espanso di 3 mm in tutte le dimensioni, salvo verso la parete anteriore del retto e in direzione craniale (collo vescicale). In considerazione dell'uso ormai diffuso di metodiche d'impianto ecoguidate in *real-time* con una notevole riduzione di errori di posizionamento delle sorgenti, non è ritenuta necessaria l'espansione del CTV in PTV e pertanto il PTV = CTV.

Gli organi a rischio sono l'uretra prostatica, resa visibile

dal posizionamento di un catetere vescicale, definita dalla superficie uretrale a partire dalla base all'apice prostatico; il retto, definito dal *contouring* della superficie esterna e interna della parete rettale guardata dalla sonda: tale modalità si correla meglio agli effetti collaterali tardivi riportati in letteratura per la tossicità rettale, e appare pertanto la modalità più corretta. Altri organi considerati a rischio sono il bulbo penieno e i fasci neuro-vascolari, non ben evidenziabili, per cui i *constraints* per queste strutture rimangono ancora meritevoli di ulteriori indagini.

Pianificazione e prescrizione della dose

I parametri dosimetrici raccomandati per il CTV sono di seguito riportati:

- V_{100} (la percentuale di CTV che riceve la dose di prescrizione) che deve essere almeno il 95% ($V_{100} \geq 95\%$ del CTV).
- D_{90} (la dose che copre il 90% del CTV) che deve essere maggiore della dose di prescrizione ($D_{90} > 100\%$ della dose di prescrizione).
- V_{150} (la percentuale del CTV che riceve il 150% della dose di prescrizione) che dovrebbe essere uguale o minore del 50% ($V_{150} \leq$ del CTV).

I parametri dosimetrici raccomandati per gli organi a rischio sono:

retto:

- parametro primario: $D_{2cc} \leq$ alla dose di prescrizione di riferimento di 145 Gy;
- parametro secondario: $D_{0.1cc} (\sim D_{max}) < 200$ Gy. È consigliato, in accordo con altri documenti pubblicati (2) che la dose a un più piccolo volume (0.1 cm³) abbia un significato clinico maggiore della D_{max}

uretra prostatica:

- parametro primario: $D_{10} < 150\%$ della dose di prescrizione;
- parametro secondario: $D_{30} < 130\%$ della dose di prescrizione.

Il rispetto di questi parametri garantisce una buona qualità dell'impianto. Ci sono evidenze che provano che la probabilità di ottenere un buon controllo biochimico è correlata alla qualità dell'impianto. Questa può essere valutata con procedure di dosimetria post-impianto. Le Linee Guida ESTRO-EAU-EORTC per la valutazione post-impianto raccomandano l'uso di immagini TC (3). La RM consente una migliore definizione del CTV e riduce la variabilità tra operatori, ma la TC rimane comunque il sistema migliore per l'identificazione delle sorgenti. È raccomandabile l'acquisizione di una TC per la valutazione dosimetrica a 30 giorni dall'impianto. Una valutazione dosimetrica post-impianto più accurata è oggi disponibile grazie a programmi di fusione d'immagini TC-RM (4-15). Una più accurata definizione dei volumi e delle sorgenti si può ottenere con la fusione di immagini TC con RM in sequenza T1 pesata (FST1-WI) e T2 pesata (T2-WI) (16).

Nella valutazione dosimetrica post-impianto è raccomandata la definizione dei seguenti volumi: CTV-P (ghiandola prostatica) e il CTVPM (CTV P + margine di 3 mm in tutte le direzioni), e per gli organi a rischio: l'uretra prostatica ben visibile

alla TC dopo posizionamento di catetere trans-uretrale o gel, e retto del quale alla TC è identificabile la parete esterna, mentre occorrono immagini RM per una accurata definizione della parete interna, dei fasci vascolo-nervosi e del bulbo.

I parametri dosimetrici da considerare nel report post-impianto sono: per il CTVP e CTVPM la $D_{90'}$, V_{100} e V_{150} quali parametri primari e la $V_{200'}$, la $D_{100'}$ la NDR (*Natural Dose Rate*), l'indice di omogeneità (HI) e l'indice di conformazione (CI) benché non vi siano al momento, per questi parametri, correlazioni significative con l'outcome di malattia. Per il retto la D_{2cc} e la D_{10} sono i parametri principali di riferimento e in seconda istanza rispettivamente la $D_{0.1cc}$ e la V_{100} per il retto e la $D_{0.1cc}$, D_{30} e D_5 per l'uretra (17).

Bibliografia

- Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO workinggroup (II): concepts and terms in 3D image based treatment planning in cervix cancer brachytherapy – 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiations physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78:67-77.
- Ishiyama H, Satoh T, Sekiguchi A, et al. Comparison of three different techniques of low-dose-rate seed implantation for prostate cancer. *J Contemp Brachy Therapy* 2015; (1):3-9.
- Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315-21.
- Al-Qaisieh B, Ash D, Bottomley DM, et al. Impact of prostate volume evaluation by different observers on CT-based postimplant dosimetry. *Radiother Oncol* 2002;62:267-73.
- Crook J, Mc Lean M, Yeung I, et al. MRI-CT fusion to assess post-brachytherapy prostate volume and the effects of prolonged edema on dosimetry following transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2004;3:55-60.
- Crook J, Milosevic M, Catton P, et al. Interobserver variation in postimplant computed tomography contouring affects quality assessment of prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2002;1:66-73.
- Han BH, Wallner K, Merrick G, et al. Prostate brachytherapy seed identification on post-implant TRUS images. *Med Phys* 2003;30:898-900.
- Han BH, Wallner K, Merrick G, et al. The effect of interobserver differences in post-implant prostate CT image interpretation on dosimetric parameters. *Med Phys* 2003;30:1096-102.
- Lee WR, deGuzman AF, Bare RL, et al. Postimplant analysis of transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy: evidence for a learning curve in the first year at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:83-8.
- Lee WR, Roach M, Michalski J, et al. Interobserver variability leads to significant differences in quantifiers of prostate implant adequacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:457-61.
- Mangili P, Stea L, Cattani F, et al. Comparative study of permanent interstitial prostate brachytherapy post-implant evaluation among seven Italian institutes. *Radiother Oncol* 2004;71:13-21.
- Polo A, Cattani F, Vavassori A, et al. MR and CT image fusion for postimplant analysis in permanent prostate seed implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1572-9.
- Prestidge BR, Bice WS, Kiefer EJ, et al. Timing of computed tomography-based postimplant assessment following permanent transperineal prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol*

- Biol Phys* 1998;40:1111-5.
- Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol* 2002;41:434-9.
- Su Y, Davis BJ, Herman MG, et al. Examination of dosimetry accuracy as a function of seed detection rate in permanent prostate brachytherapy. *Med Phys*. 2005 Sep;32(9):3049-56.
- Kunogi H, Hojo H, Wakumoto Y, et al. A two step accurate CT-MRI fusion technique for post-implant prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2015;7(2):117-21.
- Salimier C, Lavagnini P, Nickers P, et al. on behalf of the PROBATE Group of GEC ESTRO: Guidelines prostate brachytherapy. Tumor and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007;83:3-10.

Note di approfondimento relative al follow-up

Il timing, le procedure e gli accertamenti proposti dalle principali Linee Guida sono riportati nei seguenti documenti:

- *AIOM Linee Guida (2013)* (1):

“Anche se non esiste un consenso unanime sulla tipologia e la periodicità degli esami da richiedere, la maggior parte dei medici e dei pazienti ritengono sia opportuno un monitoraggio dei valori del PSA e conseguentemente dello stato della malattia.”

“PSA ogni tre mesi per i primi due anni, poi ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno e successivamente una volta ogni 12 mesi.”

- *NCCN Guidelines (2016)* (2):

“After radical treatments PSA every 6-12 months for the first five years, then every year. DRE every year, but may be omitted if PSA undetectable.”

- *EAU GUIDELINES (2015)* (3):

“The PSA level, and eventually DRE, are the only tests that need to be carried out routinely.”

“These should be performed at 3, 6 and 12 months after treatment, then every 6 months until 3 years, and then annually.”

- *ESMO Guidelines (2013)* (4):

“DRE after local therapy is not required for asymptomatic patients while the PSA remains at baseline levels (II, B).”

Bibliografia

- Linee Guida AIOM 2013.
- NCCN Guidelines, 1.2016 Version.
- Mottet N. (chair), Bastian PJ, et al. European Urology Association Guidelines, 2014.
- Horwitsch A, Parker C, De Reijke T, et al. ESMO guidelines 2013, *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):i106-114.

Note di approfondimento relative al timing del follow-up

Trattamento primario	Terapie associate	Timing visite*	Scopo
<u>RT radicale</u>	Senza ormonoterapia adiuvante	<ul style="list-style-type: none"> • Primo anno: 1° controllo[#] 3 mesi, 2°-3° controllo 4-6 mesi ⁽¹⁾ • Secondo-quinto anno: ogni 6 mesi ⁽²⁾ • Anni successivi: 1 volta all'anno ^(2,3) 	Valutare tossicità acuta/subacuta della RTE, risposta al trattamento Valutare tossicità e risposta Valutare tossicità e risposta, diagnosi tumori metacroni
	Con ormonoterapia adiuvante	<ul style="list-style-type: none"> • Primo anno: 1° controllo 3-4 mesi, 2° controllo 6 mesi ⁽¹⁾ • Secondo-terzo anno: 6 mesi ⁽²⁾ • Terzo-quinto anno: 6-12 mesi • Anni successivi: 1 volta all'anno visita (ogni 6 mesi PSA) 	Valutare la tossicità acuta/subacuta della RTE e OT, valutare risposta Valutare tossicità della RTE+OT Valutare risposta e tossicità tardiva Valutare risposta, tossicità tardiva, diagnosi tumori metacroni
<u>RT post-operatoria</u>	Senza ormonoterapia adiuvante	<ul style="list-style-type: none"> • Primo anno: 1° controllo 3 mesi, poi ogni 4-6 mesi ⁽¹⁾ • Secondo-quinto anno: ogni 6 mesi ⁽²⁾ • Anni successivi: 1 volta all'anno visita ^(2,3) 	Valutare la tossicità acuta/subacuta della RTE Valutare tossicità e risposta tardiva Valutare tossicità e risposta tardiva, diagnosi tumori metacroni
	Con ormonoterapia adiuvante	<ul style="list-style-type: none"> • Primo anno: 1° controllo 3-4 mesi poi a 6 mesi ⁽¹⁾ • Secondo-terzo anno: ogni 6 mesi ⁽²⁾ • Terzo-Quinto anno: 6-12 mesi ⁽²⁾ • Anni successivi: 1 volta all'anno visita (PSA ogni 6-12 mesi) ^(2,3) 	Valutare la tossicità acuta/subacuta della RTE e OT Valutare tossicità della RTE+OT, risposta Valutare tossicità tardiva e risposta Valutare tossicità tardiva, risposta, diagnosi tumori metacroni
<u>RT salvataggio</u>		<ul style="list-style-type: none"> • Primo anno: 1° controllo a 3 mesi, poi ogni 4 mesi • Secondo-terzo anno: ogni 4- 6 mesi ⁽²⁾ • Terzo-quinto anno ogni 6 mesi • Anni successivi: 1 volta all'anno visita (PSA ogni 6-12 mesi) ⁽²⁾ 	Valutare la tossicità acuta/subacuta della RTE Valutare tossicità tardiva, risposta Valutare tossicità tardiva, risposta Valutare tossicità tardiva, risposta, diagnosi tumori metacroni
	Senza ormonoterapia		
	Con ormonoterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Primo anno: 1° controllo 3-4 mesi, poi ogni 6 mesi ⁽¹⁾ • Secondo-quinto anno: ogni 6 mesi ^(2,3) • Anni successivi: 1 volta all'anno visita (ogni 6 mesi PSA) 	Valutare la tossicità acuta/subacuta della RTE Valutare risposta, PSA e TH Valutare tossicità tardiva e risposta, diagnosi tumori metacroni
<u>RT metabolica</u>		Si consiglia pianificazione della sorveglianza presso Centri abilitati	

*Il timing del follow-up è correlato all'indicazione del trattamento effettuato. Il progetto di frequenza delle visite è consigliato come follow-up di singolo Centro (ad esempio solo radioterapico). In caso di diversi specialisti, la sequenza è da concordarsi singolarmente tra le varie istituzioni, considerando il numero complessivo dei controlli annuali e i relativi esami strumentali eventualmente richiesti.

[#]Per visita di controllo, in paziente asintomatico sottoposto a trattamento primario con intento radicale con valori indosabili di PSA e/o in assenza di sospetto di ricaduta si intende: Esame obiettivo +/- DRE, PSA, valutazione tossicità acuta/tardiva.

⁽¹⁾Da determinare in funzione del rischio di tossicità (ad esempio dosi, volumi ecc.) e del rischio di progressione (stadio, Gleason Score, PS ecc.).

⁽²⁾Salvo presenza di fattori di rischio (PSA o sintomatologia).

⁽³⁾Tenendo conto dell'età del paziente, delle sue comorbidità, del suo PS e dell'aspettativa di vita complessiva oltre che dei rischi reali di ricaduta di malattia.

Note di approfondimento relative agli accertamenti da eseguire durante il follow-up

PSA	Primo anno: 1° controllo 3 mesi, poi ogni 4-6 mesi in funzione della classe di rischio Secondo-quinto anno: ogni 6 mesi Anni successivi: ogni 6-12 mesi
PSA Doubling Time	In caso di rialzo del PSA in almeno due/tre valutazioni consecutive
Testosterone	Consigliabile ogni 6-12 mesi in corso di ormonoterapia o terminata da meno di 3 anni. Mandatorio in caso di sospetta recidiva biochimica/clinica
Emocromo, funzionalità epatica e renale	Consigliabile ogni 6-12 mesi in corso di ormonoterapia o terminata da meno di 3 anni. Annuale durante il successivo follow-up
Paratormone	Consigliabile annualmente in corso di terapia ormonale, poi ogni 2 anni se in range stabile con vitamina D sufficiente
MOC	Da valutare in funzione di età, valori di vit D, ALP, calcemia e Pth, familiarità, durata dell'OT
Vit D	Consigliabile annualmente se familiarità positiva per osteoporosi. Da valutare in corso di ormonoterapia

Note di approfondimento relative a imaging radiologico/metabolico/acertamento istopatologico

Trattamento primario	
Dopo EBRT +/- OT o PROSTATECTOMIA RADICALE	<p>Valutazione del rischio per recidiva locale, regionale, sistemica basandosi sul valore di PSA e PSA Doubling Time</p> <p>Sospetto locale</p> <ul style="list-style-type: none"> - PET TC con F-colina o, se disponibile, C-colina per escludere malattia sistemica se PSA >1 ng/mL con PSADT non superiore a 4-6 mesi e se influenza eventuale terapia di salvataggio - RM pelvica (standard) se possibile un ritrattamento con intento curativo (RT vs CHIR vs BRT) sulla regione prostatica o sui linfonodi pelvici - Biopsia prostatica se è possibile un ritrattamento con intento curativo (RT vs CHIR vs BRT) sulla regione prostatica - Scintigrafia ossea per escludere lesioni secondarie (PET con F-colina o, se disponibile, C-colina) - RM pelvica multiparametrica solo in pazienti selezionati preferibilmente all'interno di studi clinici <p>Sospetto regionale (linfonodale)</p> <ul style="list-style-type: none"> - PET con F-colina o, se disponibile, C-colina per escludere sistematicità se PSA >1 ng/mL con PSADT non superiore a 4-6 mesi - Scintigrafia ossea per escludere lesioni secondarie (se non eseguibile PET-CT con F-colina/C-colina) - TC <i>total body</i> con mdc se non eseguibile PET colina o in caso di dubbi alla PET colina <p>Sospetto sistemico osseo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Scintigrafia ossea o PET TC con F-colina/C-colina - TC <i>total body</i> e/o RM mirata solo in caso di positività metabolica in soggetti a rischio (frattura, coinvolgimento midollare ecc.) - RM <i>total body</i> /SPECT da riservare a pazienti all'interno di studi clinici <p>Sospetto sistemico viscerale</p> <ul style="list-style-type: none"> - PET TC con F-colina/C-colina - TC <i>TOTAL BODY</i> con mdc nel caso di lesioni di incerto significato - BIODPSIA in particolare nel caso di pazienti oligometastatici con quadro radiologico/metabolico incerto e in caso sia necessario escludere altra neoplasia

Note di approfondimento relative al follow-up per la valutazione della tossicità acuta/tardiva

Evento	Azione
Rapida ricrescita del PSA in pazienti non operati	Escludere prostatite acuta (infettiva e non). In caso di non risposta a terapie sintomatiche (antibiotici, fans o lenitivi) valutare l'utilità di una biopsia prima di impostare terapia radicale o palliativa
Proctorragia	Eseguire DRE. Se negativo effettuare ricerca del sangue occulto nelle feci. Se SOF positivo utile retto colonscopia (attenzione a biopsie su area rettale irradiata ad alta dose) per ricerca eventuale neoplasia. SE SOF negativo, terapia topica/specifica
Ematuria	Effettuare urinocoltura e ricerca CTM nelle urine. Se negative terapia topica. Se persistenza eseguire cistoscopia ed eventualmente ecografia vescicale e vie urinarie a eccezione di ematuria in corso di trattamento
Enterite cronica	Valutazione gastro-enterologica
Algie pelvico-perineali	PSA non indicativo di recidiva: verifica con eco pelvica per escludere altre patologie. Se PSA sospetto effettuare scintigrafia ossea ed ev RM pelvica

Raccomandazioni per la contornazione del GTV-CTV-PTV-OARs e Atlanti di riferimento

Oltre alle indicazioni contenute nelle seguenti raccomandazioni della letteratura (1, 10), si rimanda al contenuto delle immagini del file allegato (Atlante di contornazione – Appendice B consultabile online sul sito AIRO all'indirizzo www.radioterapiaitalia.it).

Bibliografia

1. Ausili Cèfaro G, Genovesi D, Perez CA. Delineating Organs at Risk in Radiation Therapy. DOI: 10.1007/978-88-470-5257-4_1, Springer-Verlag Italia 2013.
2. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, et al. EORTC radiation oncology group. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;79:259-69.
3. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e353-62.
4. Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I, et al. RTOG GU radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volume for high-risk prostate cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Jun 1;74(2):383-7.
5. Meijer HJ, Fortuin AS, van Lin EN, et al. Geographical distribution of lymph node metastases on MR lymphography in prostate cancer patients. *Radiother Oncol* 2013;106:59-63.
6. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, et al. Development of RTOG Consensus Guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:361-8.
7. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007;84:121-27.
8. Qi X, Gao XS, Asaumi J, et al. Optimal contouring of seminal vesicle for definitive radiotherapy of localized prostate cancer: comparison between EORTC prostate cancer radiotherapy guideline, RTOG815 protocol and actual anatomy. *Radiat Oncol* 2014 Dec 20;9:288.
9. Frank SJ, Dong L, Kudchadker RJ, et al. Quantification of prostate and seminal vesicle interfraction variation during IMRT. *Int*

- J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71(3):813-20.
10. Gill S, Isiah R, Adams R, et al. Conventional margin not sufficient for post-prostatectomy prostate bed coverage: an analysis of 477 cone-beam computed tomography scans. *Radiother Oncol* 2014;110:234-9.

Note di approfondimento relative alla misura della QoL in ambito di patologia neoplastica della prostata

Sono stati progettati e validati diversi questionari per valutare la qualità di vita dei pazienti trattati; per ottenere una valutazione efficace dovrebbero essere considerate almeno tre categorie di QoL: la funzionalità organo-specifica (urinaria e sessuale); la condizione fisica e psicologica nei pazienti oncologici in generale; lo stato di salute globale.

I principali questionari validati per misurare complessivamente lo stato di salute e la qualità della vita nei soggetti con carcinoma prostatico sono:

1. UCLA-PCI (University of California-Los Angeles – Prostate Cancer Index)

Il questionario UCLA-PCI (1) è molto accurato nel valutare tutti gli aspetti collegati alla QoL sia prima che dopo ogni tipologia di trattamento. Le domande che lo compongono esplorano sia la normale funzionalità sessuale, urinaria e intestinale, sia i disturbi che insorgono negli stessi ambiti funzionali; alla maggior parte delle domande è assegnato un punteggio da 0 a 100 (0=peggiore; 100=migliore). Il questionario è stato progettato per essere utilizzato sia da urologi che da oncologi radioterapisti; esiste una versione italiana (2).

2. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Cancer Generic): QLQ-C-30

Questo questionario valuta la QoL in soggetti affetti o trattati per qualsiasi tipo di neoplasia, consta di 30 elemen-

ti aggregati in scale con voci diversificate che nel complesso riflettono la multidimensionalità dell'espressione della QoL. Il questionario incorpora 5 scale funzionali (fisica, di ruolo, cognitiva, emotiva e sociale), 3 scale sintomatiche (fatigue, dolore e nausea/vomito), e un indice per la salute globale e la QoL. Il questionario e il manuale sono accessibili all'indirizzo:

<http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>
http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_qlq-c30_english.pdf

3. **Short Form-12 (SF-12)**

SF-12 è la versione ridotta del questionario SF-36 (3); si compone di 12 domande, per ognuna delle quali esistono dalle 3 alle 5 opzioni possibili. Consente di esplorare, invece delle 8 scale originali, solo 2 indici: il *Physical Component Summary* (PCS) e il *Mental Component Summary* (MCS). I punti di forza di questo strumento sono la sua brevità e la sua maneggevolezza sia da parte dei medici che dei pazienti. Il questionario e il manuale sono accessibili all'indirizzo:

http://opencourses.emu.edu.tr/pluginfile.php/8472/mod_resource/content/1/SF12v2%20Manual.pdf

4. **International Index of Erectile Function (IIEF)**

Lo IIEF è un questionario multidimensionale convalidato e autosomministrato, usato per valutare la funzionalità erettile e la risposta al trattamento. Per ogni domanda viene assegnato un punteggio da 0 a 5, vengono quindi presi in considerazione 4 ambiti della salute sessuale: desiderio sessuale, funzione erettile, la funzione dell'orgasmo e la soddisfazione per il rapporto sessuale. Recentemente è stata usata una forma ridotta della stessa (IIEF-5), basata su 5 domande invece delle originali 15. Il questionario e il manuale sono accessibili all'indirizzo:

<http://surgery.arizona.edu/sites/surgery.arizona.edu/files/pdf/SHIM%20score.pdf>

Tra le metodiche di valutazione citate, l'UCLA PCI sembra la più solida, in considerazione della sua maggiore completezza nel valutare tutti gli aspetti della qualità della vita del paziente sottoposto a terapia per carcinoma prostatico. È stato sviluppato sulla base di una precedente analisi trasversale della qualità di vita di pazienti trattati sia con prostatectomia che con radioterapia per carcinoma prostatico localizzato (4), e pertanto è stato validato per entrambe le categorie di pazienti.

Il questionario UCLA PCI è stato tradotto in varie lingue, fra cui l'italiano permettendo così una valutazione transculturale della QoL dei pazienti, e si è dimostrato di facile comprensione e maneggevole per il paziente.

Diverse esperienze internazionali ne hanno inoltre confermato la validità, dimostrando la scarsa dipendenza dalla lingua utilizzata (5).

Tuttavia la valutazione della qualità della vita nel paziente trattato per carcinoma prostatico presenta varie criticità, relative in primo luogo alla difficoltà di *compliance* nella compilazione dei questionari, soprattutto da parte di pazienti anziani.

Bisogna valutare, inoltre, che i vari *endpoints* considerati (disfunzione urinaria, sessuale, alterazioni nella funzionalità intestinale ecc.) possono avere una rilevanza diversa a seconda dell'età e delle caratteristiche del paziente, e a seconda della funzionalità pre-trattamento.

Infatti pazienti in età più giovane, o con una vita più attiva, risentiranno maggiormente di tutte le alterazioni funzionali potenzialmente derivate dal trattamento del carcinoma prostatico, mentre pazienti più anziani potrebbero soffrire maggiormente solo alcune delle disfunzioni riscontrate, anche in relazione alla precedente funzionalità nelle aree di interesse.

Questo rende difficile trovare uno strumento standardizzato per la valutazione della qualità della vita valido in tutta la popolazione in esame.

Bibliografia

1. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Med Care* 1998 Jul;36(7):1002-12.
2. Gacci M, Livi L, Paia F, et al. Quality of life after radical treatment of prostate cancer: validation of the Italian version of the University of California-Los Angeles Prostate Cancer Index. *Urology* 2005 Aug;66(2):338-43.
3. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 Jun;30(6):473-83.
4. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 1995;273:129-35.
5. Karakiewicz PI, Kattan MW, Tanguay S, et al. Cross-cultural validation of the UCLA prostate cancer index. *Urology* 2003 Feb; 61(2):302-7.

Note di approfondimento relative ai sintomi della deprivazione androgenica e loro gestione

1. **Effetti cardiovascolari e sindrome metabolica (SM)**

Oltre agli effetti collaterali più evidenti dei trattamenti di deprivazione androgenica (astenia, vampate, compromissione della libido e impotenza erettile, riduzione della massa muscolare e ossea), recentemente sono state descritte in letteratura malattie cardiovascolari e complicanze metaboliche, tra cui l'obesità, alterazioni della resistenza all'insulina e diabete (1-3). Secondo l'*Adult Treatment Panel III* del 2001 si definisce sindrome metabolica la presenza di 3 su 5 di questi elementi: glicemia a digiuno >110 mg/dL, trigliceridi ≥150 mg/dL, livelli sierici di lipoproteine ad alta densità <40 mg/dL, circonferenza vita >102 centimetri, pressione arteriosa ≥130/85 mmHg (4).

La prevalenza della sindrome metabolica aumenta gradualmente dai 20 ai 50 anni, colpendo circa il 40% della popolazione negli Stati Uniti e il 30% in Europa. Conseguentemente alla sindrome metabolica i soggetti hanno un rischio due volte maggiore di sviluppare una patologia cardiovascolare rispetto alla popolazione sana e un rischio aumentato di 5 volte di sviluppare diabete di tipo 2 (5). La resistenza insulinica e l'obesità sono considerate le principali alterazioni caratterizzanti la fisiopatologia della sindrome metabolica, tuttavia numerosi altri fattori possono essere coinvolti nella sua patogenesi. La sindrome metabolica è associata a elevata morbilità e mortalità secondaria a malattie cardiovascolari, insulino-resistenza e disfunzione epatica ed è un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari (4).

La soppressione androgenica negli uomini con carcinoma della prostata è associata a dislipidemia, aumento del rischio

di malattie cardiovascolari e insulino-resistenza. La terapia con analoghi LHRH è correlata a una tendenza alla riduzione della massa muscolare con aumento della massa adiposa e incremento di peso, eventi che si verificano già dopo pochi mesi di assunzione della terapia ormonale. La tossicità cardiovascolare indotta dalla terapia ormonale ha probabilmente una doppia origine:

- *un meccanismo diretto*: possibile presenza di recettori GnRH nel cuore; si pensa infatti che GnRH agonisti potrebbero regolare la contrattilità cardiaca e il calcio intracellulare;
- *un meccanismo indiretto*: l'ipogonadismo induce un aumento del peso corporeo, la comparsa di insulino-resistenza e dislipidemia; gli androgeni infatti favoriscono l'aumento della massa muscolare e la riduzione della massa grassa, regolando quindi la composizione corporea. L'aumento della massa grassa durante ADT correla positivamente con l'innalzamento dei livelli d'insulina e con la produzione di citochine infiammatorie, con il conseguente aumento di insulina plasmatica e comparsa di resistenza all'insulina, aumento di colesterolo LDL e trigliceridi, tutti noti fattori di rischio cardiovascolare.

Nel 2004 Lu-Yao ha riportato che la mortalità cardiovascolare è pari alla mortalità tumore-specifica (1) (Livello di evidenza 2-). Inoltre, un recente rapporto ha mostrato che gli uomini che ricevono ADT hanno un rischio maggiore del 25% di malattia coronarica, rispetto ai controlli (2) (Livello di evidenza 2+).

Gli effetti della terapia ormonale si manifestano soprattutto dopo un lungo periodo di somministrazione (almeno 12 mesi) e il rapporto rischio/beneficio dovrebbe essere attentamente valutato in particolare nei pazienti con malattia in stadio non avanzato o con recidiva biochimica. ADT probabilmente potenzia pre-esistenti fattori di rischio cardiovascolare da tenere presenti in pazienti che effettuano terapia ormonale a lungo termine (alert del 2010 della FDA e della Società americana di Cardiologia, in merito alla potenziale tossicità cardiovascolare della terapia di deprivazione androgenica). Non esistono studi specifici randomizzati e controllati per guidare le raccomandazioni in merito ai rischi del trattamento. La Società americana di Cardiologia ha pubblicato una nota tecnica per i medici che si occupano di pazienti in trattamento con ADT (3). Si suggerisce la valutazione della pressione arteriosa, dell'assetto lipidico e glicidico entro 3-6 mesi dall'inizio della terapia, ma non si prevede un programma di follow-up. Linee Guida per la gestione di ipertensione e iperlipidemia si basano sul rischio assoluto di malattia cardiovascolare, determinate con uno dei diversi calcolatori di rischio disponibili come ad esempio quello della *National Vascular Disease Prevention Alliance* (NVDPA), disponibile sul sito: <http://www.cvdcheck.org.au>

Una limitazione significativa dei calcolatori di rischio è che il contributo di ADT al rischio complessivo è sconosciuto, e quindi l'applicabilità di queste Linee Guida è incerta. Si raccomanda pertanto di valutare accuratamente, nei pazienti con pregresso evento cardiovascolare grave o con alto rischio di evento cardiovascolare, i reali benefici della terapia di deprivazione androgenica in termini di sopravvivenza.

2. Effetti sul metabolismo osseo

Gli ormoni androgeni sono essenziali per mantenere la massa ossea negli uomini, ne consegue il rischio di osteopo-

rosi e di osteopenia nei pazienti con tumore prostatico che assumono terapia di deprivazione androgenica, soprattutto per lunghi periodi. Questi pazienti sono a rischio aumentato di frattura dell'anca su base osteoporotica rispetto ai loro coetanei sani (6) (Livello di evidenza 2+).

Un recente studio su circa 200 pazienti ha rilevato che le fratture scheletriche, su base osteoporotica, hanno un impatto negativo sulla sopravvivenza (7).

In pazienti selezionati a elevato rischio di complicanze da osteopenia può pertanto essere presa in considerazione una terapia preventiva con bifosfonati.

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, in circa 100 pazienti con tumore prostatico non metastatico, in ormonoterapia, ha dimostrato che la somministrazione di acido zoledronico determina un aumento statisticamente significativo della densità ossea, con una riduzione della incidenza di eventi scheletrici rispetto al gruppo placebo (38% vs 49%, rispettivamente; $p=0.028$) (8).

Oltre ai bifosfonati, un altro farmaco utilizzato per la prevenzione delle complicanze ossee della terapia di deprivazione androgenica è il denosumab, un anticorpo monoclonale (AMG162). Denosumab blocca RANK (*Receptor Activator of Nuclearfactor- κ B*) sulla superficie dei precursori degli osteoclasti e quindi impedisce che il suo ligando, prodotto dagli osteoblasti (RANK-L), vi si leghi, attivandoli.

Ulteriori trattamenti dell'osteoporosi sono i modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERM) - raloxifene e toremifene, che determinano un aumento della densità ossea e quindi una riduzione dell'incidenza di fratture non patologiche.

Bibliografia

1. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol*. 2004;171:2285-90.
2. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-56.
3. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 2010; 121(6):833-40.
4. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
6. Chen Z, Maricic M, Nguyen P, Ahmann FR, Bruhn R, Dalkin BL. Low bone density and high percentage of body fat among men who were treated with androgen deprivation therapy for prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:2136-44.
7. Drake MT. Osteoporosis and Cancer. *Curr Osteoporosis Rep* 2013;11(3), 163-70.
8. Kachnic LA, Pugh SL, Tai P, et al. RTOG 0518: randomized phase III trial to evaluate zoledronic acid for prevention of osteoporosis and associated fractures in prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013 Dec;16(4):382-6.

3. Disturbi vasomotori

I disturbi vasomotori sono un ben noto effetto collaterale della terapia ormonale, si manifestano con improvvisa sensazione di calore al volto, al collo, alla regione toracica, talvolta diffusa a tutto il corpo con rossore al volto. Durano da pochi secondi a molti minuti e possono alterare significativamente la qualità della vita. Hanno un'incidenza elevata, anche fino all'80% dei pazienti e possono essere alleviati con l'uso di estrogeni e progestinici.

4. Effetti cognitivi

La letteratura in merito agli effetti cognitivi della terapia ormonale è scarsa, e in genere si riconosce una genesi multifattoriale, ma non sono stati pubblicati, a nostra conoscenza, studi prospettici che chiariscano il ruolo della deprivazione androgenica sulle funzioni cognitive. Possibili strategie di gestione di questi effetti includono l'uso di antidepressivi.

5. Disfunzione sessuale

La perdita della libido e la disfunzione erettile sono generalmente attribuiti alla diminuzione del testosterone (1). Recenti studi su animali hanno dimostrato che i meccanismi attraverso i quali la diminuzione del testosterone altera la funzione sessuale sono complessi:

- a livello centrale con riduzione della dopamina nella zona pre-ottica mediale;
- a livello dei circuiti neuronali del midollo spinale lombare (L3-4) con compromissione del rilascio di mediatori chimici, quali il peptide rilasciante la gastrina (GRP), che intervengono nei meccanismi di erezione ed eiaculazione;
- a livello penieno gli androgeni hanno un ruolo fondamentale nel mantenere l'integrità della muscolatura liscia, dell'endotelio e nell'assicurare l'ossigenazione dei corpi cavernosi, attraverso la prevenzione della fibrosi.

Le disfunzioni sessuali rappresentano uno dei più rilevanti effetti collaterali della ADT e possono influenzare molto negativamente la qualità della vita dei pazienti.

Cambiamenti della sfera sessuale ADT-correlati possono includere disfunzioni erettile, perdita della libido, iporgasmia, atrofia dei genitali. Nei pazienti già sottoposti a terapia chirurgica o radioterapica, le funzioni sessuali possono essere ulteriormente ridotte dalla ADT.

6. Confronto tra differenti metodiche di trattamento in relazione alla disfunzione sessuale

Il dato più recente in termini di confronto tra diverse metodiche di trattamento viene dallo studio ProCasp, nel quale 529 pazienti sono stati inclusi in un protocollo osservazionale per valutare l'outcome in termini di qualità della vita e in termini di funzionalità sessuale misurata tramite IIEF (Tab. I).

I risultati dello studio hanno dimostrato come i pazienti sottoposti a RT, sebbene con età media più elevata e funzionalità erettile minore, abbiano presentato valori di IIEF stabili in tutto l'intervallo osservato (24 mesi di follow-up), mentre i pazienti sottoposti a prostatectomia non *nerve sparing* e a prostatectomia *nerve sparing* hanno avuto una riduzione dei valori di IIEF di 20 punti o maggiore, rispettivamente, malgrado un IIEF basale più alto e un'età media minore, terminando con valori di IIEF vicini ai basali del gruppo sottoposto a RT.

Questi dati sono corroborati dalla letteratura anteriore (Tab. I), nella quale si conferma in generale un peggiore outcome in termini di funzione sessuale dopo chirurgia (2-7).

In merito alla terapia ormonale, alcuni dati suggeriscono come la monoterapia con bicalutamide tenda ad avere migliore outcome in termini di funzionalità sessuale rispetto al blocco androgenico totale (Tab. I).

In considerazione della riduzione della funzionalità sessuale in pazienti sottoposti a trattamento locale o a terapia ormonale per carcinoma prostatico, può essere utile valutare la terapia con inibitori della PDE5 in pazienti in cui questo aspetto peggiori significativamente la qualità della vita.

TABELLA I - Funzione sessuale dopo diversi tipi di trattamento

Autore, anno, rivista	Nr. pazienti	Trattamenti	Outcome nell'intervallo osservato
Hashine et al, 2008 (2)	213	RP (131) vs Brachiterapia interstiziale (82)	Peggiori score UCLA PCI a 1-6 e 12 mesi nel gruppo sottoposto a prostatectomia
Dubbelman et al, 2009 (3)	1021	RT +/- ADT vs NNS RP vs NSS RP	Minor rateo di erezioni spontanee e minor percentuale di pazienti sessualmente attivi nel gruppo NNS
Miwa et al, 2013 (4)	96	ADT vs RP vs HDR BRT+/- EBRT vs LDR	Riduzione significativa dell'IIEF nei pazienti sottoposti a prostatectomia, senza recupero. Miglior funzionalità sessuale dopo il trattamento nei gruppi RT
Van tol Geerdink, et al 2013 (5)	240	RP vs EBRT/ BRT	Funzionalità sessuale peggiore nel gruppo RP (p<0.001), con maggiore riduzione rispetto al baseline rispetto a RT
Eisemann et al, 2015 (6)	529	RT +/- ADT vs NNS RP vs NSS RP	RT: IIEF stabile NNS RP: IIEF riduzione 20 punti NSS RP: IIEF riduzione >20 punti
Kang et al, 2013 (7)	74	Bicalutamide monoterapia vs CAB	Miglior funzionalità sessuale in pazienti trattati con bicalutamide in monoterapia

NNS: Non Nerve Sparing Surgery; NSS: Nerve Sparing Surgery

Bibliografia relativa ai Paragrafi 5 e 6

1. Traish AM, Goldstein I, Kim NN. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007;52:54-70.
2. Hashine K, Kusushara Y, Miura N, et al. A prospective longitudinal study comparing a radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy regarding the health-related quality of life localized prostate cancer. *JCO* 2008;38:480-5.
3. Dubbelman Y, Wildhagen M, Schroder F, et al. Organismic dysfunction after open radical prostatectomy: clinical correlates and prognostic factors. *J sex med* 2010;Mar 7:1216-23.
4. Miwa S, Mizokami A, Konaka H, et al. Prospective longitudinal comparative study of health-related quality of life and treatment satisfaction in patients treated with hormone therapy, radical retropubic prostatectomy, and high or low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer. *Prostate Int* 2013;1:117-24.
5. Van tol Geerdink JJ, Leer JW, Van Oort Im, et al. Quality of life after prostate cancer treatments in patients comparable at baseline. *Br J Cancer* 2013, May;108:1784-9.
6. Eisemann N, Nolte S, Schnoor M, et al. The ProCaSP study: quality of life outcomes of prostate cancer patients after radiotherapy or radical prostatectomy in a cohort study. *BMC Urol*. 2015 A 15-apr 10;15:28.
7. Kang YJ, Kim KH, Lee KS. Efficacy of bicalutamide 150 mg monotherapy compared with combined androgen blockade in patients with locally advanced prostate cancer. *Korean J Urol* 2014 May;55:315-20.

7. Tossicità delle nuove molecole ad attività antiandrogena

Sebbene abiraterone ed enzalutamide siano nell'insieme più maneggevoli rispetto alla chemioterapia con taxani, il loro profilo di tossicità non è sovrapponibile a quello degli altri antiandrogeni e deve essere conosciuto, per una corretta gestione del paziente.

Per quanto riguarda abiraterone nello studio COU AA 301 (1) 1195 pazienti, affetti da mCRPC precedentemente trattati con docetaxel, sono stati randomizzati 2:1 a ricevere deltaxortene 10 mg/die associato ad abiraterone 1000 mg/die o placebo. Nel braccio con abiraterone si è dimostrata una maggiore incidenza di eventi avversi dovuti ai livelli elevati di mineralcorticoidi conseguenti al blocco del CYP17 (ritenzione di liquidi, edema e ipertensione), e di alterazioni cardiache (tachicardia (3%) e fibrillazione atriale (2%) e di funzionalità epatica (55% vs 43%, $p<0.001$). Più in dettaglio, il 31% dei pazienti sottoposti a trattamento con abiraterone ha presentato edema o ritenzione idrica ($p=0.04$), contro il 22% dei pazienti del gruppo placebo; è stata notata ipocalcemia nel 17% contro l'8% dei pazienti nel gruppo placebo ($p<0.001$).

Un'analisi successiva della stessa coorte ha confermato che anche con un follow-up più lungo le alterazioni di laboratorio e gli eventi avversi di grado 3 e 4 avvenivano in proporzioni simili tra i due gruppi, con una maggiore incidenza di effetti collaterali dovuti alle alterazioni dei mineralcorticoidi nel braccio sperimentale (edema e ritenzione idrica 33% vs 24%, ipocalcemia 18% vs 9%).

Per ciò che riguarda l'utilizzo di abiraterone in pazienti non ancora sottoposti a chemioterapia con docetaxel, i dati dello studio COU AA 302, relativi a 1088 pazienti *chemo-naive* trattati con abiraterone acetato e prednisone, hanno riporta-

to eventi avversi nel 48% dei pazienti, eventi avversi gravi nel 33% ed eventi fatali nel 4%.

Complessivamente, sebbene un confronto diretto sia difficile a causa delle differenti coorti di pazienti analizzate, l'utilizzo di abiraterone prima o dopo docetaxel non sembra influenzare la sua sicurezza e la sua tollerabilità.

I dati di tollerabilità dell'enzalutamide in pazienti già sottoposti a chemioterapia possono essere estrapolati dallo studio registrativo, AFFIRM (2), nel quale 1199 pazienti con carcinoma della prostata castrazione resistente già sottoposti a docetaxel venivano sottoposti a enzalutamide o placebo.

I risultati hanno mostrato come il rateo di eventi avversi fosse simile nei pazienti sottoposti a enzalutamide o a placebo, sebbene l'incidenza di fatigue, diarrea, vampate, dolori osteomuscolari e cefalea fosse maggiore nel gruppo sperimentale (34, 21, 20, 14, 12% contro 29, 18, 10, 10.6%, rispettivamente).

Il rateo di eventi avversi cardiovascolari non era maggiore nel gruppo sottoposto a enzalutamide (6% vs 8% nel gruppo placebo), mentre il 6.6% dei pazienti nel gruppo sperimentale, contro il 3.3% dei pazienti nel gruppo placebo, ha avuto un rialzo dei valori pressori.

Una valutazione elettrocardiografica completa dei pazienti non ha rilevato alterazioni della frequenza cardiaca, dell'intervallo QT, della conduzione atrio-ventricolare, della depolarizzazione o ripolarizzazione ventricolare. Non differenze fra i gruppi in termini di iperglicemia, aumento di peso e iperlipidemia. L'analisi della funzionalità epatica ha rilevato che l'1% dei pazienti ha sviluppato un rialzo delle transaminasi. Lo 0.6% dei pazienti sottoposti a enzalutamide è andato incontro a convulsioni, che non sono state riportate nel gruppo placebo, e tuttavia alcuni di questi pazienti (5/800) avevano fattori predisponenti come metastasi cerebrali o abuso di alcol.

Nello studio PREVAIL, 1717 pazienti *chemo-naive* sono stati randomizzati a ricevere placebo o enzalutamide: gli effetti collaterali a frequenza maggiore nel gruppo enzalutamide, aggiustati per durata di esposizione, erano vampate (14 vs 12 eventi per 100 pazienti-anno) e ipertensione (11 vs 7 eventi per 100 pazienti-anno), che era anche il più comune evento di grado 3 o superiore nel gruppo sperimentale (7%). Il 2% dei pazienti in terapia con enzalutamide ha riportato fibrillazione atriale (il più comune effetto collaterale cardiaco). In merito alle convulsioni, riportate nello studio registrativo, sono state osservate in un paziente per gruppo. Gli autori non hanno osservato rialzi delle transaminasi o segni di epatotossicità in pazienti sottoposti a enzalutamide. Da notare che non è richiesta la somministrazione concomitante di prednisone con enzalutamide, con riduzione degli effetti collaterali relativi alla somministrazione dello steroide.

8. Tossicità da Docetaxel

Il profilo di tossicità dello studio TAX 327 ha evidenziato neutropenia G3-4, neutropenia febbrile nel 3% dei casi e compromissione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro nel 10%. Nel 65% dei casi si è manifestata alopecia, il 42% dei pazienti riferiva nausea e vomito e onicopatia e neuropatia sensoriale nel 30% dei casi trattati. Nessun trend a favore di una minore tossicità della schedula settimanale rispetto alla classica 1-21 (3).

Nel Venice trial, i pazienti inclusi nel braccio docetaxel in monoterapia hanno riportato complicanze legate alla neutropenia nel 7% dei casi, nausea e vomito in meno dell'1%, neuropatie periferiche nel 3%, e onicopatia in meno dell'1%; non è stato documentato alcun caso di alopecia.

9. Tossicità da cabazitaxel

L'effetto collaterale più rilevante, sia per docetaxel che cabazitaxel, è la neutropenia febbrile. L'8% dei pazienti arruolati nel trial TROPIC, nel braccio trattato con cabazitaxel, ha sviluppato neutropenia febbrile, ma il disegno di questo studio non permetteva la profilassi primaria con il fattore stimolante la crescita dei granulociti (G-CSF). Al primo ciclo l'utilizzo dei fattori di crescita era autorizzato solo dopo un primo episodio di neutropenia associata a complicanze. In totale il G-CSF è stato somministrato nel 28% dei cicli.

Una successiva analisi retrospettiva ha mostrato che la profilassi con G-CSF riduceva l'incidenza e la gravità della neutropenia. Inoltre, il cabazitaxel ha mostrato una incidenza di neutropenia febbrile significativamente inferiore in diversi protocolli, con un range variabile da 1.8% a 4.2%; perciò possiamo ipotizzare che, nella pratica clinica, l'incidenza della neutropenia febbrile indotta dal cabazitaxel potrebbe essere inferiore a quella evidenziata dallo studio di fase III TROPIC.

Attualmente, non sono disponibili modelli predittivi di neutropenia febbrile relativi al cancro della prostata, e pertanto vengono presi in considerazione i comuni fattori di rischio, quali età >65 anni, storia di precedente neutropenia, stadio avanzato o presenza di comorbidità.

La prevenzione della neutropenia febbrile nei pazienti trattati con docetaxel o cabazitaxel dovrebbe seguire le Linee Guida specifiche presenti in letteratura, ad esempio quella della ESMO: *Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines* (http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v252.full.pdf+html).

Per quanto riguarda la tossicità non ematologica, gli effetti collaterali gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea) sono relativamente comuni nel trattamento con docetaxel. Per cabazitaxel ci sono raccomandazioni della casa produttrice per la riduzione della dose nei pazienti con diarrea grave e persistente. In ogni caso i pazienti affetti da diarrea comparsa dopo terapia con docetaxel o cabazitaxel, dovrebbero essere trattati con consistente idratazione intravenosa, se la sintomatologia non si dovesse risolvere con antidiarroidici orali e fluidi, per evitare un peggioramento delle condizioni cliniche.

Alcuni effetti avversi di grado 3 o maggiore comparsi con docetaxel sono stati riscontrati in meno dell'1% dei pazienti trattati con cabazitaxel: ad esempio, l'onicopatia, la neuropatia sensoriale e l'epifora sono state registrate rispettivamente nel 30%, 30% e 10% dei pazienti arruolati nello studio Tax 327, mentre se trattati in seconda linea con cabazitaxel solo l'1% dei pazienti mostrava neuropatia sensoriale di grado 3. Dobbiamo considerare che alcuni soggetti potrebbero aver avuto una neuropatia residua dovuta al precedente trattamento con docetaxel.

Lo studio Tax 327 ha evidenziato, inoltre, una ritenzione di fluidi nel 19% dei pazienti trattati con docetaxel rispetto all'1% dei soggetti trattati con mitoxantrone; diversamente,

nello studio TROPIC, l'edema periferico è stato evidenziato nel 9% dei pazienti in entrambi i bracci del trial, suggerendo che la somministrazione di cabazitaxel potrebbe non essere associata alla ritenzione di fluidi.

10. Tossicità della terapia con radionuclidi osteotropi

Il Radio-223 dicloruro è stato approvato recentemente dalla FDA nel trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione (mCRPC) sulla base di un miglioramento della OS di 2, 8 mesi nel confronto con placebo; il suo utilizzo è inoltre riconosciuto da alcune Linee Guida insieme ad altri agenti sistemici, come abiraterone, enzalutamide e docetaxel, che hanno dimostrato un beneficio di sopravvivenza. Tuttavia, questo farmaco è indicato in assenza di metastasi viscerali e in caso di mancata risposta ad almeno una linea chemioterapica (4).

È un radiofarmaco α emittente, con un tropismo osseo ed esposizione selettiva alla radiazione alfa (il cui potere di penetrazione nei tessuti è limitatissimo) delle zone caratterizzate da un elevato *turnover* osseo, come quelle sede di metastasi ossee.

Altri radiofarmaci esistenti sono β emittenti come lo Stronzio-89 dicloruro e il Samario-153; quest'ultimi sono stati utilizzati per la palliazione delle metastasi osteoblastiche e della sintomatologia algica associata.

La principale differenza tra emissione di particelle α e β è dovuta alle loro rispettive proprietà fisiche intrinseche. In generale, le particelle alfa sono particelle caratterizzate da ridotta penetrazione (50-80 μm) e maggiore densità di ionizzazioni lungo il loro tragitto, ovvero maggiore LET (*Linear Energy Transfer*), a differenza delle particelle beta, caratterizzate da un minor LET, che producono lo stesso numero di ionizzazioni in un tragitto più lungo. La maggiore densità di ionizzazioni lungo il tragitto conferisce alle particelle alfa una citotossicità maggiore rispetto alle particelle beta.

Per quanto il ridotto potere di penetrazione delle particelle alfa ne limiti l'azione in un range limitato e quindi favorisca il danno selettivo delle cellule neoplastiche rispetto alle cellule dell'osso e del midollo osseo, la mielosoppressione può essere osservata, anche se infrequente e reversibile. Nello studio registrativo ALSYMPCA sono state riportate le seguenti gravi tossicità midollari: 2% di neutropenia febbrile G3, 3% di piastrinopenia G3 e 11% di anemia G3. Non è stata riportata in nessuno studio la comparsa di sindrome mielodisplastica, leucemia, anemia aplastica con i limiti dello scarso follow-up finora disponibile (5).

Per quello che concerne le particelle beta, il maggiore potere di penetrazione nei tessuti, che aumenta la possibilità di danneggiare le cellule dell'osso e del midollo emopoietico, rappresenta un potenziale limite. Con lo Stronzio 89 e con il Samario 153, l'incidenza di neutropenia G3 è risultata essere del 10% e del 15-20% rispettivamente per lo Stronzio 89 e per il Samario 153, l'anemia G3 pari al 5% e la piastrinopenia G3 pari al 10% e 20%, rispettivamente (5).

Bibliografia relativa ai Paragrafi 7-10

- De Bono JC, Logothetis CJ, Molina A, et al; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2011 May 26;364(21):1995-2005.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al; AFFIRM Investigators. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med* 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 Oct 7; 351(15):1502-12.
- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
- Abi-Ghanem AS, McGrath M, Jacene HA. Radionuclide Therapy for Osseous Metastases in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med* 2015; 45:66-80.

Tablee riassuntive delle reazioni avverse alla Terapia medica
TABELLA delle reazioni avverse per DOCETAXEL TRISETTIMANALE (1)

	Tannock et al, 2004	Tannock et al, 2013
Neutropenia G1-2/G3-4	-/ 32%	42% / 10%
Anemia G1-2/G3-4	-/ 5%	24% / 2%
Eventi avversi cardiovascolari	10%	24%
Fatigue G1-2/G3-4	53% / 5%	58% / 8%
Nausea e Vomito G1-2/G3-4	42% (all grades)	32% / <1%
Neurotossicità G1-2/G3-4	30% (all grades)	54% / 9%
Alopecia	65%	45%

TABELLA delle reazioni avverse per CABAZITAXEL (2)

	De Bono et al, 2010	Bracarda et al, 2014 (2)
Neutropenia all grades/G3-4	94% / 82%	-/ 33.9%
Anemia all grades/G3-4	97% / 11%	-/ 6.0%
Trombocitopenia all grades /G3-4	47% / 4%	-/ -
Eventi avversi cardiovascolari	1%	-/ -
Fatigue all grades/G3-4	37% / 15%	-/ 6%
Nausea e vomito all grades/G3-4	57% / 4%	-/ -
Diarrea all grades/G3-4	47% / 6%	-/ 2.8%
Dolore vertebrale all grades/ G3-4	27% / 5%	-/ -

TABELLA delle reazioni avverse per ENZALUTAMIDE (3-5)

	Scher et al, 2012	Beer et al, 2014	Sternberg et al, 2014
Cefalea all grades/G3-4	16 % / <1%	10% / <1%	-/ -
Crisi epilettiche all grades/G3-4	<1% / <1%	<1% / <1%	3% / -
Eventi avversi cardiovascolari	6%	10%	1%
Fatigue all grades/G3-4	34% / 6%	36% / 2%	31.6% / 5.2%
Dolore muscoloscheletrico all grades/G3-4	14% / 1%	27% / 3%	25.8% / 5%
Diarrea all grades/G3-4	21% / 1%	16% / <1%	19.6% / 1%
Nausea e vomito all grades/ G3-4	-/ -	18% / <1%	49% / 3%
Stipsi all grades/G3-4	-/ -	22% / <1%	24.3% / 0.8%
Vampate di calore	20%	18%	21.8%

TABELLA delle reazioni avverse per ABIRATERONE (6-8)

	De Bono et al, 2011	Fizazi et al, 2012	Ryan et al, 2013
Anemia all grades/G3-4	23% / 7%	25% / 8%	- / 2%
Eventi avversi cardiovascolari	4%	16%	19%
Ipokaliemia all grades/G3-4	- / <4%	18% / 5%	17% / -
Ipertensione all grades/G3-4	-	11% / 1%	22% / -
Edema all grades/G3-4	31% / <3%	33% / 2%	28% / -
Fatigue all grades /G3-4	44% / <9%	47% / 10%	39% / 2%
Astenia all grades/ G3-4	- / 2%	15% / 3%	-
Nausea e vomito all grades /G3-4	51% / <6%	57% / 5%	22% / -
Stipsi all grades /G3-4	26% / -	20% / 2%	23% /-
Dolore vertebrale all grades/G3-4	30% / <7%	33% / 8%	32% / 3%
Artralgia all grades/G3-4	27% / 4%	30% / 5%	28% / 2%
Vampate di calore all grades/G3-4	-	-	22% /-
Epatotossicità all grades/G3-4	-	-	18% / -

TABELLA delle reazioni avverse per gli Agonisti LHRH (triptorelina, leuprorelina, buserelin e goserelin) (9-11)

	Tunn et al, 2009	Lundström et al, 2009	Heyns et al, 2003
Fatigue	11.7%	-	-
Vampate di calore	34.2%	71.7%	56%
Ginecomastia	3.6%	-	-
Disfunzione erettile	-	10%	-
Reazione sito di iniezione	11.8%	6.7%	7.2%
Dolore scheletrico	-	-	18%
Cefalea	-	-	15.8%
Stipsi	-	-	15%

TABELLA delle reazioni avverse per gli Antagonisti LHRH (Degarelix) (12-14)

	Crowford et al, 2014	Ozono et al, 2012	Carter et al, 2014
Vampate di calore	29%	33.1%	26%
Aumento ponderale	10%	18.4%	10%
Febbre e brividi	14%	7.4%	4%
Reazione locale	33%	46.3%	40%
Aumento Transaminasi	13%	-	12%
Fatigue	3%	3.7%	4%
Disfunzione erettile	2%	-	-
Iperidrosi	2%	4.4%	-
Ipertensione	-	7.4%	7%
Stipsi	-	6.2%	4%
Diarrea	-	5.9%	-

TABELLA delle reazioni avverse per il Radium-223 (15)

	Studio Alsympca precedente terapia docetaxel	No precedente terapia docetaxel
Anmia all grades/G3-4	35% / 24%	27% / 11%
Neuropenia all grades/G3-4	7% / 3%	2% / <1%
Trombocitopenia all grades/G3-4	15% / 9%	6% / 3%
Stipsi all grades/G3-4	18% / 1%	18% / 1%
Diarrea all grades/G3-4	25% / 1%	26% / 3%
Nausea all grades/G3-4	40% / 2%	30% / 1%
Fatigue all grades/G3-4	25% / 5%	24% / 4%
Dolore osseo all grades/G3-4	53% / 22%	46% / 21%

Bibliografia relativa alle Tabelle delle Reazioni avverse

1. Tannock IF, Fizazi K, Ivanov S, et al. Aflibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase 3, double-blind randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jul;14(8):760-8.
2. Bracarda S, Gernone A, Gasparro D, et al. Real-world cabazitaxel safety: the Italian early-access program in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol.* 2014 May;10(6):975-83.
3. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
4. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424-33.
5. Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol.* 2014 Feb;25(2):429-34.
6. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 26;364(21):1995-2005.
7. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):983-92.
8. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10;368(2):138-48.
9. Tunn UW, Wiedey K. Safety and clinical efficacy of a new 6-month depot formulation of leuprorelin acetate in patients with prostate cancer in Europe. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12(1):83-7.
10. Lundström EA, Rencken RK, van Wyk JH, et al. Triptorelin 6-month formulation in the management of patients with locally advanced and metastatic prostate cancer: an open-label, non-comparative, multicentre, phase III study. *Clin Drug Investig.* 2009;29(12):757-65.
11. Heyns CF, Simonin MP, Groscurin P, et al. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2003 Aug;92(3):226-31.
12. Crawford ED, Shore ND, Moul JW, et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology.* 2014 May;83(5):1122-8.
13. Ozono S, Ueda T, Hoshi S, et al. The efficacy and safety of degarelix, a GnRH antagonist: a 12-month, multicentre, randomized, maintenance dose-finding phase II study in Japanese patients with prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Jun;42(6):477-84.
14. Carter NJ, Keam SJ. Degarelix: a review of its use in patients with prostate cancer. *Drugs.* 2014 Apr;74(6):699-712.
15. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1397-406

Appendice B
Atlante per la contornazione del GTV-CTV-PTV-OARs.

Le immagini dell'Atlante per la contornazione sono disponibili online sul sito AIRO all'indirizzo www.radioterapiaitalia.it