

XXII CONGRESSO
AIRO

ROMA 2012

17-20 novembre
Ergife Palace Hotel



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica



Controversie nel carcinoma prostatico a basso rischio

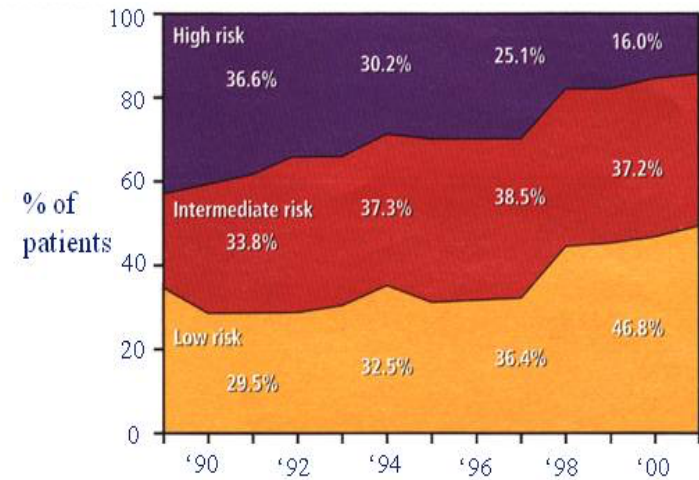
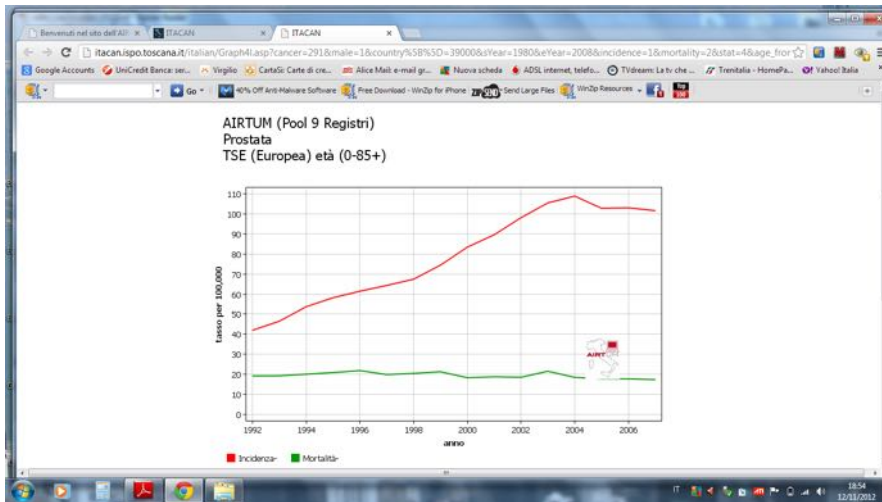
Sorveglianza attiva: pro

Luigi Tomio

UO Radioterapia oncologica - Trento



Epidemiologia 1



Cooperberg et al, J Urol, 2003

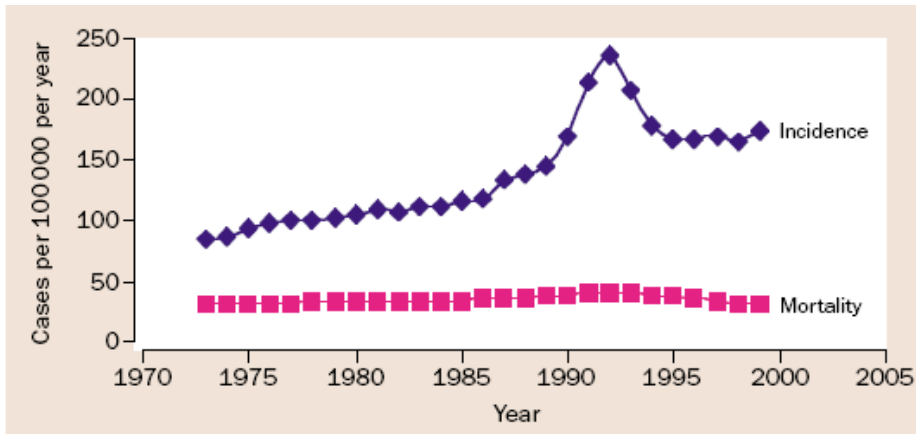


Figure 2. Temporal trends in prostate-cancer incidence and mortality in the USA.

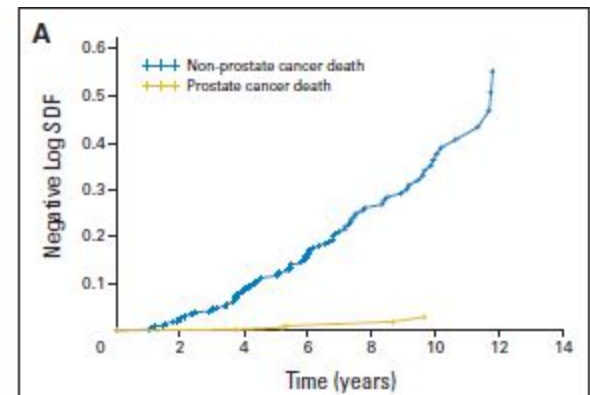


Epidemiologia 2

Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study.
N Engl J Med 360:1320-1328, 2009

20% reduction in prostate cancer mortality
in the screened arm.

The most common cause of death in men
diagnosed with prostate cancer is
cardiovascular disease



**The number needed to
treat for each death
avoided was 48**



Vigile attesa (Watchful Waiting)

Iniziare i trattamenti solo quando i pazienti diventano sintomatici

*Pz con aspettativa di vita < 10 anni
e/o tumori con bassa probabilità di
progressione*



studi in corso su efficacia del trattamento
chirurgico rispetto al Watchful Waiting

**A randomized trial comparing Radical Prostatectomy with watchful
waiting in early prostate cancer**

Bill-Axelsson A et al NEJM 2011

1989- 1999

695 soggetti (T1b, T1c,T2) randomizzati a
Prostatectomia Radicale (RP) o Watchful Waiting (WW)
Follow up mediano 12,8 aa

166 morti totali nel gruppo in studio (RP)
201 morti totali nel gruppo di controllo (WW):
OR =0.75 (95%CI 0.61-0.92) p<0.01

**Pochi pz. a basso
rischio**

55 morti per Ca prostata gruppo in studio
81 morti per Ca prostata gruppo controllo
OR= 0.62 (95%CI 0.44-0.87) p= 0.01

**Beneficio solo per
< 65 anni**

OR per metastasi a distanza = 0.59 (95%CI 0.45-0.79) p<0.01



Sorveglianza attiva (trattamento dilazionato)

Sorvegliare il tumore localizzato e a bassa probabilità di progressione e trattarlo con finalità radicali solo quando diventa aggressivo

- Implica una forte compliance da parte del pz e la ripetizione periodica della biopsia prostatica
- Pazienti con aspettativa di vita >10 anni



Sorveglianza Attiva (AS)

Sorvegliare il tumore localizzato e a bassa probabilità di progressione e trattarlo con finalità radicali solo quando diventa aggressivo.

Criteri di eleggibilità ed uscita e metodologia di osservazione relativi al programma di AS

Criteri di eleggibilità	Metodo di osservazione e timing	Criteri di uscita
<ul style="list-style-type: none">• Stadio clinico T2^a• PSA \leq 15 ng/ml• Gleason Pattern Score \leq 3+3 (non GP \geq 4)• n.° biopsie positive per sede $<$ 3• estensione max di interessamento del singolo frustolo \leq 50%• motivazione del paziente	<ul style="list-style-type: none">• PSA ogni 3-6 mesi• Re-biopsia a 12-18 mesi	<ul style="list-style-type: none">• PSA doubling time $<$ 3 anni• GP \geq 4• n.° biopsie positive per sede \geq 3• estensione max di interessamento del singolo frustolo $>$ 50%• volontà del paziente



Potenenziali vantaggi SA

- Esiti clinici equivalenti
- Riduzione di trattamenti non necessari
- Risparmio di effetti collaterali importanti (> QoL)
- Risparmio di costi



ESITI CLINICI EQUIVALENTI



Platinum Priority – Collaborative Review – Prostate Cancer

Editorial by XXX on pp. x–y of this issue

Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature

Marc A. Dall’Era^{a,*}, Peter C. Albertsen^b, Christopher Bangma^c, Peter R. Carroll^d,
 H. Ballentine Carter^e, Matthew R. Cooperberg^d, Stephen J. Freedland^{f,g},
 Laurence H. Klotz^h, Christopher Parkerⁱ, Mark S. Soloway^j

Table 1 – Inclusion criteria for active surveillance by institution^{*}

Institution	Clinical stage	PSA	Gleason grade	Total positive cores	Single core positivity	Other
Johns Hopkins [7,8]	≤T2a	-	≤3+3	≤2	≤50%	PSA DT ≤0.15
University of Toronto [9]	NS	≤10	≤3+3 [*]	NR	NR	-
UCSF [10]	≤T2a	≤10	≤3+3	≤33%	≤50%	-
ERSPC (PRIAS criteria) [11]	≤T2a	≤10	≤3+3	≤2	NR	PSA DT ≤0.2
Royal Marsden Hospital [12]	≤T2a	≤15	≤3+4	≤50%	NR	-
MSKCC [13]	≤T2a	≤10	≤3+3	≤3	≤50%	-
University of Miami [14,15]	≤T2a	≤10	≤3+3	≤2	≤20%	-

PSA = prostate-specific antigen; PSA DT = prostate-specific antigen doubling time; NS = not stated; NR = not recorded; UCSF = University of California, San Francisco; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

^{*} Prior to 2000, men >70 yr of age with a PSA ≤15 and Gleason score ≤3+4 were included.



Mortalità e sopravvivenza

Istituto	Anno	Età med.	n	FU med. (anni)	PCSM (%)	ACM (%)	OS (%)	DSS 5 anni (%)	DSS 10 anni (%)
Johns Hopkins	2011	67	69	2.0	0	2	98		100
Toronto	2011	70.7	152	6.9	1	27.4	89	99.7	97.2
UCSF	2011	61.9	649	3.9	0	3	98		100
EPIC/DC	2009	66	88	2.9	0	11.2	99.6		100.0
RMH	2008	67	326	1.8	0	2	98		100
MSKCC	2011	66	38	2.8	NR	NR			
Miami	2011	64	272	2.9	0	2	100		100

Gli effetti benefici di una terapia radicale nel CaP a basso rischio possono essere limitati



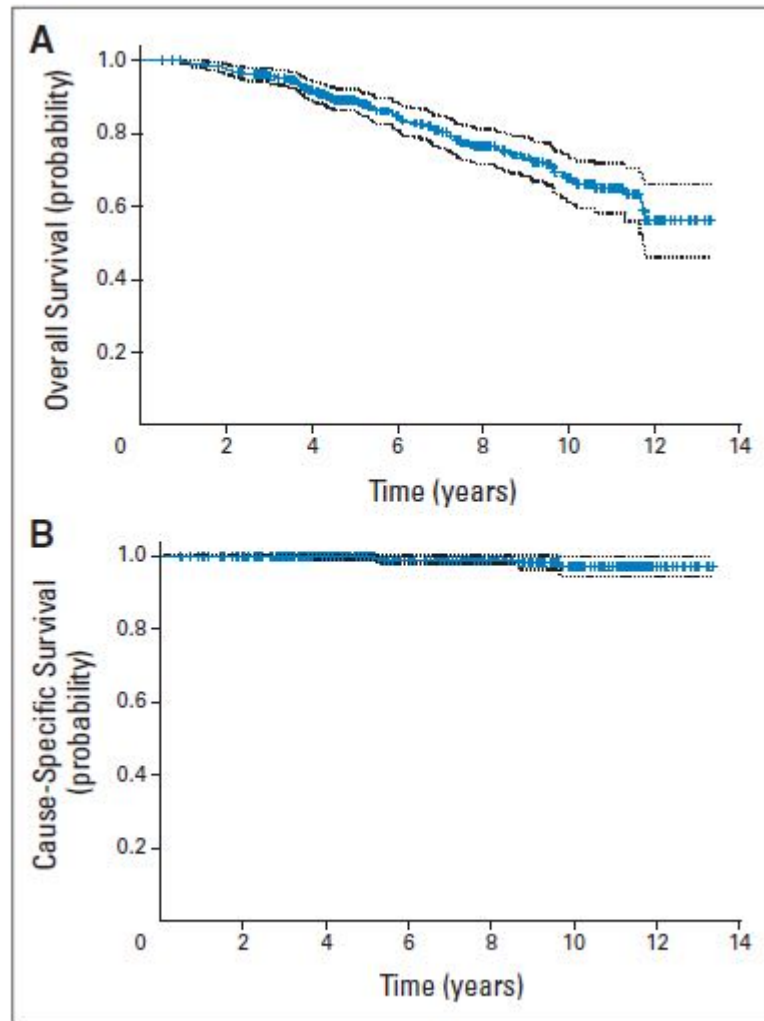
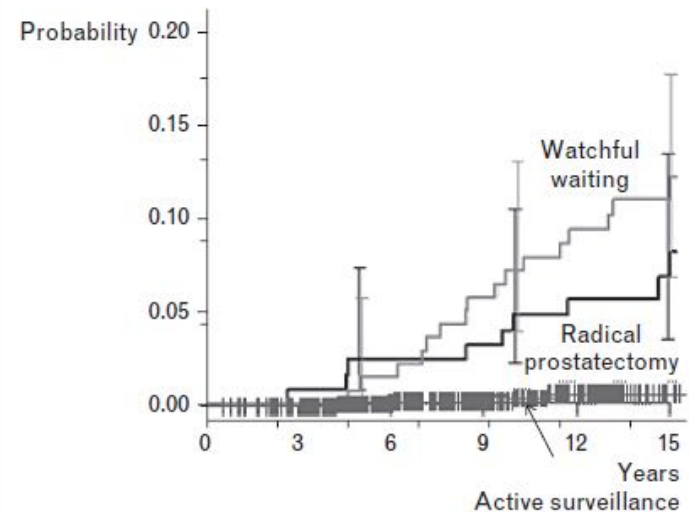


Fig 1. (A) Overall and (B) cause-specific survivals.

Nessuna differenza in OS fra pz. rimasti in sorveglianza attiva e pz. riclassificati e sottoposti a trattamento attivo

Un solo paziente ha sperimentato progressione a distanza dopo trattamento attivo

5 pazienti deceduti per malattia avevano un PSA- DT < 2 aa (2 pz.hanno rifiutato terapia)



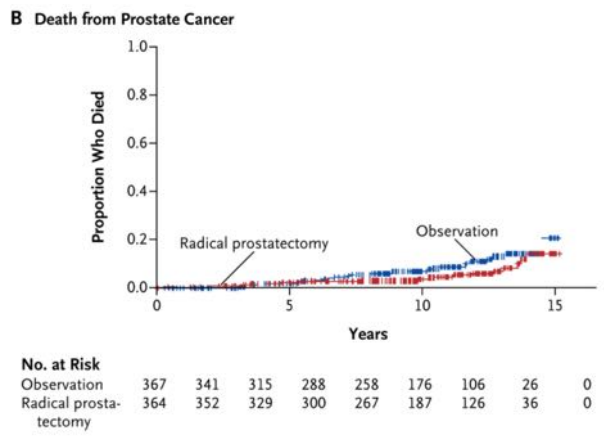
Clinical Results of Long-Term Follow-Up of a Large, Active Surveillance Cohort With Localized Prostate Cancer
 Laurence Klotz, Liying Zhang, Adam Lam, Robert Nam, Alexandre Mamedov, and Andrew Loblaw
 J Clin Oncol 28:126-131, 2010

Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer T. J. Wilt, M. K. Brawer, K M. Jones et al for the Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study N Engl J Med. 2012 July 19; 367(3): 203–213

- 731 PZ CON MALATTIA INIZIALE (STADIO CLINICO T1-T2NxM0)
- OGNI GRADO
- PSA ≤ 50 NG/DL
- Bone Scan NEGATIVO
- 10 ANNI SPETTANZA DI VITA
- 364 PROSTATECTOMIA
- 367 OSSERVAZIONE

1994-2002

CONCLUSIONS—Among men with localized prostate cancer detected during the early era of PSA testing, radical prostatectomy did not significantly reduce all-cause or prostate-cancer mortality, as compared with observation, through at least 12 years of follow-up. Absolute differences were less than 3 percentage points.



Radical prostatectomy (RP) vs watchful waiting (WW): long-term results from PIVOT trial¹

» Secondary endpoint (intention-to-treat analysis):

Patient group	PCa-specific mortality (%)		HR	95% CI	P
	WW	RP			
Overall	31/367 (8.4%)	21/364 (5.8%)	0.63	0.36-1.09	0.09
Low-risk*	4/148 (2.7%)	6/148 (4.1%)	1.48	0.42-5.42	0.54
Intermediate risk*	13/120 (10.8%)	8/129 (6.2%)			
High-risk*	14/80 (17.5%)	7/77 (9.1%)	0.40	1.16-1.00	0.04
PSA ≤10 ng/ml	15/241 (6.2%)	14/238 (5.9%)	0.92	0.44-1.91	0.82
PSA >10 ng/ml	16/125 (12.8%)	7/126 (5.6%)	0.36	0.15-0.89	0.03

*d'Amico risk criteria

RP reduces PCa-specific mortality compared with WW in men with high-risk PCa or PSA >10 ng/ml

RIDUZIONE DEI TRATTAMENTI



Istituto	Anno	Età med.	n	FU med. (anni)	Trattati (%)	Tempo med. al trattam.	Motivo
John Hopkins	2011	66	769	2.7	33	2.2	Istol
Toronto	2010	70.3	450	6.8	30	NR	PSA
UCSF	2011	61.9	649	3.9	30	3.5	Istol
ERSPC	2009	66	988	3.9	32	2.6	NR
RMU	2008	67	320	1.8	20	4.1	PSA
MSKCC	2011	62	238	1.8	11	NR	Istol
Miami	2011	67	27	2.9	25	2.6	Istol

Sopravvivenza libera da

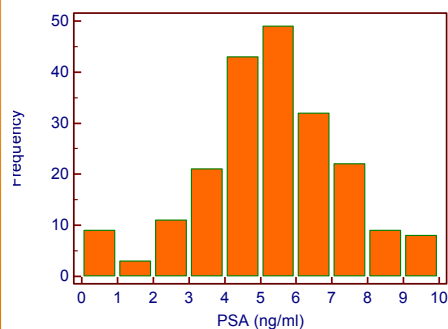
trattamento 70%



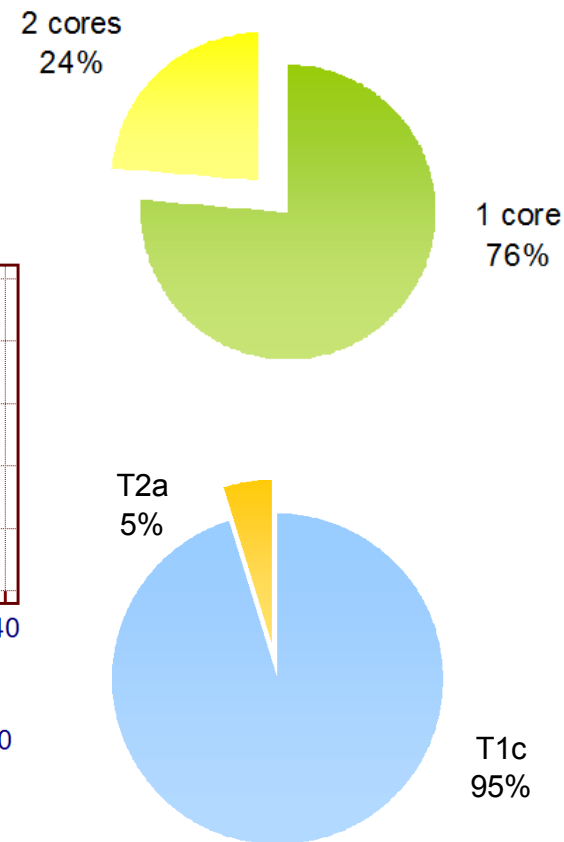
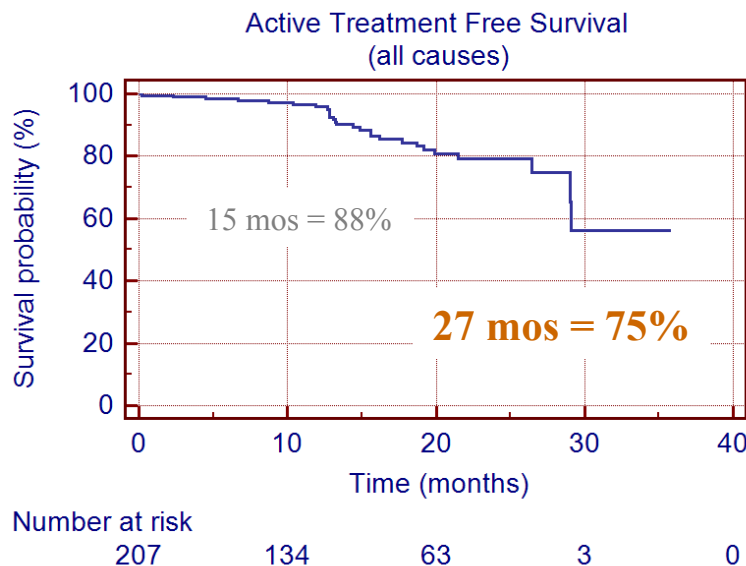
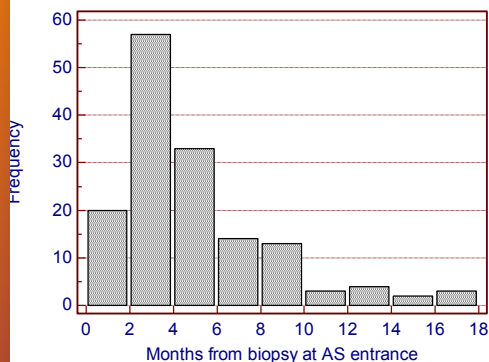
Protocollo SIUrO PRIAS ITA – Novembre 2011

PRIAS

207 patients da 7 centri italiani
 Età media 66 anni (range 50-77)
 Follow-up medio 20 mesi (range 0.2-35.7)



PSA alla diagnosi



Società Italiana di Urologia Oncologica



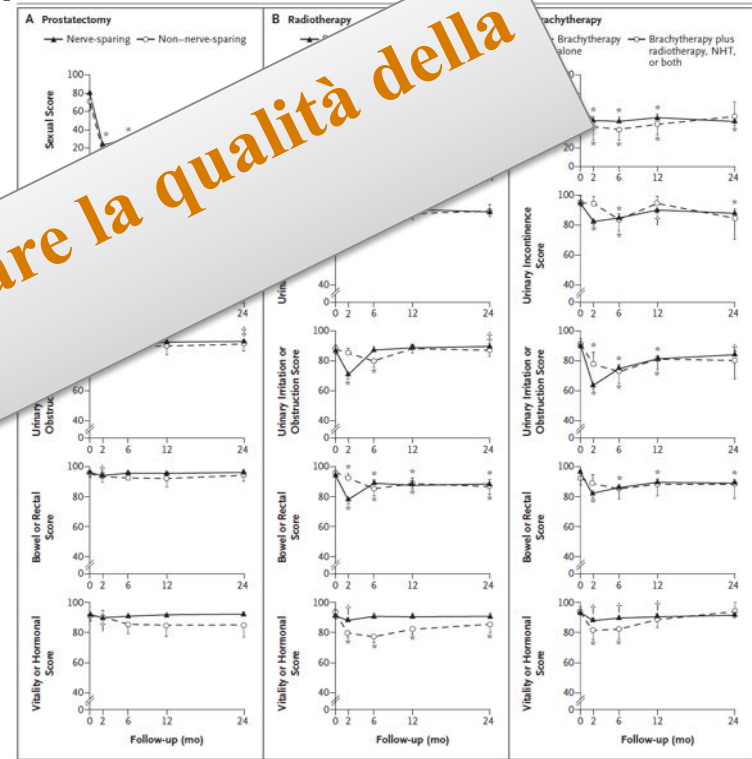
RISPARMIO DI
EFFETTI
COLLATERALI
IMPORTANTI



Effetti collaterali

- ❖ Disfunzione erettile e compromissione dell'attività sessuale
- ❖ Incontinenza urinaria
- ❖ Disuria & Obstruzione
- ❖ Diarrea e Stitichezza Intestinali

OGNI trattamento può alterare la qualità della vita !!



Comorbidity and Competing Risks for Mortality in Men With Prostate Cancer

Timothy J. Daskivich, MD¹; Karim Chamie, MD¹; Lorna Kwan, MPH²; Jessica Labo, BA¹; Atreya Dash, MD^{3,4}; Sheldon Greenfield, MD^{4,5}; and Mark S. Litwin, MD, MPH^{1,2,6}

California Cancer Registry

1997 – 2004

1482 pz.

Charlson Comorbidity index: 0, 1, 2, 3+

Nei pazienti con 3+ il rischio di morire per altre cause è 8,5x

“There also is a growing body of evidence to suggest that treatment itself can increase noncancer mortality among patients with pre-existing comorbid conditions. For example, androgen-deprivation therapy has been associated with cardiovascular disease mortality among men with prevalent cardiovascular disease”.

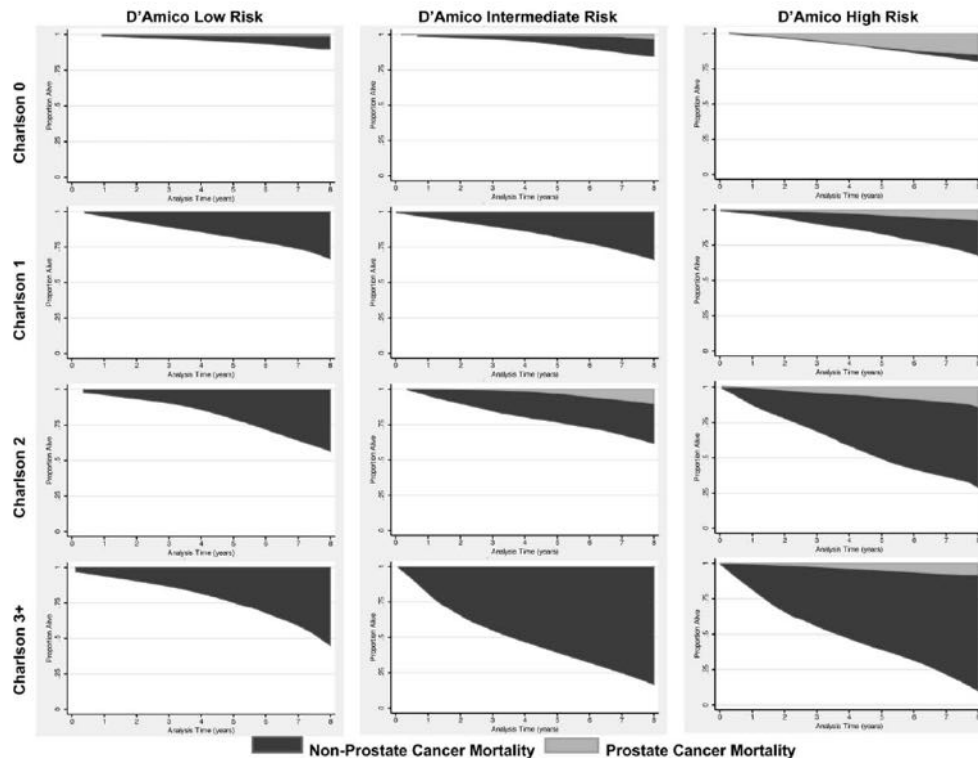


Figure 2. Competing risks for mortality are shown by Charlson score and D'Amico tumor risk.



Aspetti economici



Un'analisi economica della SA nel carcinoma della prostata a basso rischio è difficile e complessa principalmente per il lungo decorso naturale della malattia

Costi diretti

Wilson LS et al. Cancer 2007; 109: 518-527

Registro CaPSURE. 1995-2004: 4500 pazienti

Prostate Cancer-Related Treatment Costs by Type of Treatment, Risk Group, Age Group, and Ethnicity

	No.	1st 6-month average \$/patient	Average continuing cost, \$/6 months	Average annual cost, MCF\$/period	MCF, \$	Statistical z score	Significance with Bonferroni correction
Initial treatment							
Radical prostatectomy	2496	12,184	2418	6707	36,888		
Cryotherapy	135	7574	3270	7838	43,108		
Brachytherapy	668	7588	2635	6390	35,143		
External beam radiation	409	24,204	3222	10,810	59,455		
Androgen deprivation	607	8760	6019	12,590	69,244		
Watchful waiting	238	2586	2947	5843	32,135	2.9281	<.05*



Costi diretti

Snyder CF. Cancer 2010; 116: 5391 - 5399

SEER, Medicare-database. 2000 - 2005: 13769 pazienti
CaP confrontati con 13769 non CaP

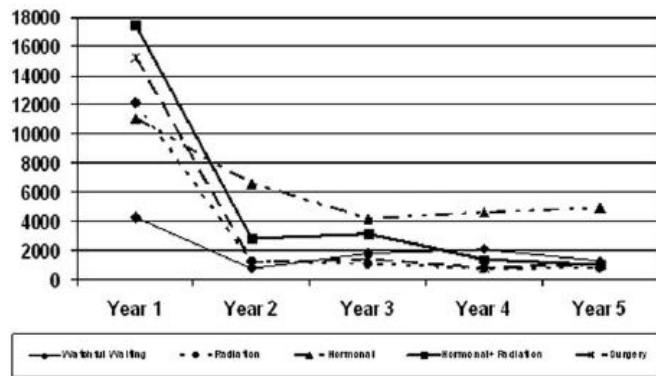


Figure 1. Overall incremental costs of prostate cancer by treatment group is shown for Years 1 through 5.

Table 5. Propensity Score Adjusted Mean Incremental Initial Treatment and 5-Year Total Costs by Treatment Group

Group	Initial Treatment (Months -1 to 12)	Five-Year Total (Months -1 to 60)
Watchful waiting	3936 (3078-4794)	8535 (6223-10,847)
RT	12,319 (11,419-13,219)	16,653 (14,228-19,078)
Hormonal therapy	11,710 (10,857-12,563)	26,643 (24,345-28,941)
Hormonal + RT	17,021 (16,121-17,921)	24,767 (22,344-27,190)
Surgery	15,556 (14,835-16,277)	19,481 (17,538-21,424)

RT indicates radiotherapy.



Modelli di costo ipotetici

Keegan KA. Cancer July 15, 2012; 3512 - 3518

Markow model. Coorte ipotetica di 120000 pazienti

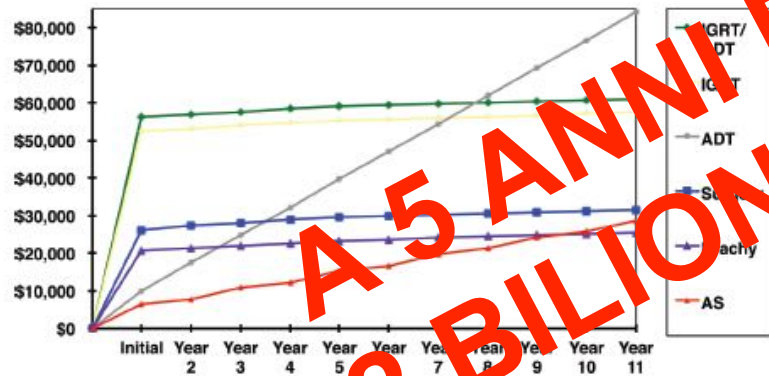


Figure 1. Costs of primary treatment and active surveillance (AS) are shown, with follow-up costs at every other year biopsy. ADT, androgen deprivation therapy; Brachy, brachytherapy; IGRT, image-guided radiotherapy.

Table 2. Costs of Primary Treatment and Active Surveillance, With Follow-up Costs and Every Other Year Biopsy

Treatment	Initial Cost	Cost at 5 Years of Follow-up	Cost at 10 years of Follow-up
Active surveillance	\$6309	\$16,699	\$28,784
Radical prostatectomy	\$26,012	\$29,862	\$31,612
IGRT	\$52,531	\$55,681	\$57,431
IGRT/androgen deprivation	\$56,231	\$59,381	\$61,131
Brachytherapy	\$20,567	\$23,717	\$25,467
Primary androgen deprivation	\$10,055	\$47,055	\$84,055

Abbreviation: IGRT, image-guided radiotherapy.

A 5 ANNI RISPARMIO DI 2 BILIONI DI DOLLARI



Qualità di vita

Il paziente con CaP a basso rischio, reclutabile per un programma di SORVEGLIANZA ATTIVA:

♥ È SPINTO PRINCIPALMENTE DAL DESIDERIO DI EVITARE GLI EFFETTI COLLATERALI

☺ TUTTAVIA TEME LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA E, SOPRATTUTTO, IL RISCHIO DI PERDERE UNA POSSIBILITA' DI GUARIGIONE



ANSIA, INCERTEZZA E ANGOSCIA



Qualità di vita - 2



Psychological aspects of active surveillance

Roderick C.N. van den Bergh^{a,b}, Ida J. Korfage^c, and Chris H. Bangma^a

^aDepartment of Urology, Erasmus University Medical Centre Rotterdam, Rotterdam, ^bDepartment of Urology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht and ^cDepartment of Public Health, Erasmus University Medical Centre Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

Curr Opin Urol 2012, 22:237–242

Autore	Materiale e metodi	Conclusioni
van den Bergh, J Urol 2010	129 pz. Danesi in PRIAS- questionari QoL	Ansia e angoscia bassi (FU breve): no pz. nevrotici !!!
Vasarainen, BJU 2011	124 pz. Finlandesi PRIAS – q. QoL vs. popolazione normale	Soprendentemente punteggio mentale e fisico SA >> popolazione BIAS?
Latini, J Urol 2007	CaPSURE	La maggior parte dei pz. in SA soddisfatti
Kasperzyk, J Urol 2011		QoL nei pz. sottoposti a trattamento dilazionato = trattamento immediato
Burnet, BJU 2007	329 pz. SA versus RT +/- AD	Nessuna differenza in termini di ansietà al momento della scelta
Wallace, Oncol Nurs Forum, 2003		Incertezza e pericolo incipiente motivi di ridotta QoL nei pz. in SA
Hayes, JAMA 2010	Simulazione Monte Carlo coorte di uomini di 65 anni basso rischio	SA è associata con la più alta QALE



Multidisciplinarietà

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

published online ahead of print at www.jco.org on July 30, 2012.

Multidisciplinary Care and Pursuit of Active Surveillance in Low-Risk Prostate Cancer

Ayal A. Aizer, Jonathan J. Paly, Anthony L. Zietman, Paul L. Nguyen, Clair J. Beard, Sandhya K. Rao, Irving D. Kaplan, Andrzej Niemierko, Michelle S. Hirsch, Chin-Lee Wu, Aria F. Olumi, M. Dror Michaelson, Anthony V. D'Amico, and Jason A. Efstathiou

The study population comprised 701 consecutive, retrospectively obtained patients with low-risk prostate adenocarcinoma (Gleason score, ≤ 6 ; pretreatment PSA, ≤ 10 ng/mL; clinical stage, T1c or T2a) managed at one of three academic institutions affiliated with Harvard Medical School in the year 2009: Massachusetts General Hospital, Brigham and Women's Hospital, and Beth Israel Deaconess Medical Center (all located in Boston, MA). All physi-

Table 2. Treatment Chosen in Patients Seen in a Multidisciplinary Clinic or by Individual Practitioners

Treatment	Multidisciplinary Clinic (n = 239)		Individual Practitioners (n = 462)*		P
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	
Treatment modality					< .001
Prostatectomy	103	43	261	56	
External-beam radiation	16	7	52	11	
Brachytherapy	17	7	47	10	
Active surveillance	103	43	102	22	

*Percentages may not add up to 100 as a result of rounding.





The requirements of a specialist Prostate Cancer Unit: a discussion paper from the European School of Oncology

R. Valdagni et al. European Journal of Cancer 47 (2011), 1–7

»At least 90% of all cases referring to the Prostate Cancer Unit must be discussed:

- cases in which the diagnosis is as yet uncertain;
- cases in whom the diagnosis of cancer is confirmed and who may be considered for radical therapy or **observational strategies**;
- all cases following surgery on receipt of the histopathology for discussion of further care;
- and cases in follow-up after radical treatment or in the observational setting or who recently have undergone diagnostic investigations for possible symptoms/signs of recurrent or advanced disease.



CONCLUSIONI

La Sorveglianza attiva come **trattamento** per il carcinoma prostatico è una strategia affascinante da:

1. Punto di vista oncologico
 - Trattare «chi serve, se serve, quando serve»
2. Punto di vista economico
 - Spending review
3. Punto di vista del paziente
 - Coinvolto come persona attiva nella scelta
 - «Primum non nocere»
4. Punto di vista scientifico
 - Come capire quando la malattia è aggressiva
 - È possibile evitare il sovratrattamento ?
 - È possibile ridurre il sovratrattamento in maniera sicura ?



Scegliere un trattamento è come scegliere il proprio partito politico al momento delle elezioni. Per molti la scelta migliore non esiste; tutte le opzioni hanno vantaggi e svantaggi. Ma ciascuno dovrebbe essere ben informato sulle opzioni disponibili e le loro conseguenze!

