

# Strategia osservazionale nel carcinoma prostatico: Sorveglianza Attiva

Dr. NICOLA NICOLAI  
S.C Urologia

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori  
Milano



FONDAZIONE IRCCS  
ISTITUTO NAZIONALE  
DEI TUMORI



PROGRAMMA PROSTATE

# effettuare una terapia è un bilancio tra:

- le conseguenze avverse del trattamento che sono immediate e durature
- i benefici che sono ritardati e forse di breve durata poiché il paziente potrebbe morire di altre cause



# Come nasce l'idea di non trattare il tumore prostatico

- Già a partire dagli anni '90 del secolo scorso, erano disponibili dati su serie di pazienti con carcinoma prostatico non sottoposti a terapia.
- La sopravvivenza cancro-specifica era compresa tra il 60 e il 90% con follow-up tra i 5 e i 14 anni.
- C'era già la percezione di un enorme serbatoio di malattia relativamente quiescente non in grado di danneggiare il paziente nell'arco della sua vita.
- La politica di non trattare fino a comparsa dei sintomi era nota come vigile attesa



# La vigile attesa (*watchful waiting*)

- ***La vigile attesa (watchful waiting –WW), intesa come programma di sorveglianza del paziente con Carcinoma prostatico fino alla comparsa o all'incipienza dei sintomi***



# Esperienza USA

- *Albertsen et al JAMA 274:626, 1995*
- 451 pz (Connecticut) età 65-75 anni sottoposti a WW

## Sopravvivenza

	10 anni	15 anni
• GPS 2-4	91%	91%
• GPS 5-7	76%	72%
• GPS 8-10	58%	48%



# La “conversione” scandinava

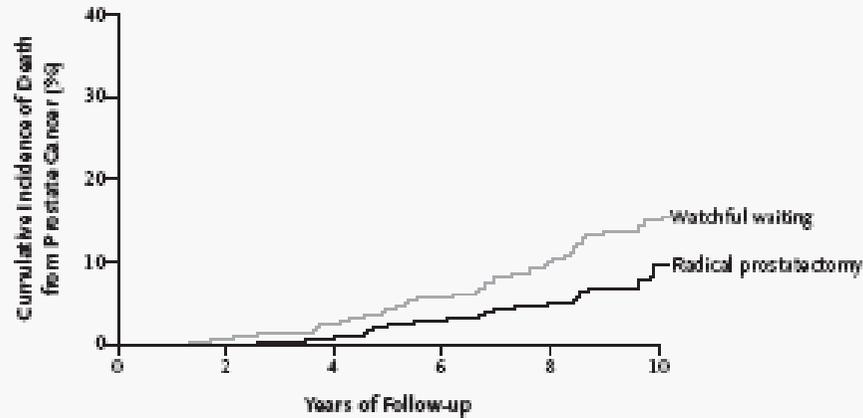
- *Johansson et Al, JAMA, 291:2713, 2004*
- 223 pts stage T0-T2 Nx M0
- 39 (17%) distant PD; 80 (36%) local PD; both 89 (40%)

Survivals	PF	MF	DS
<i>15 anni*</i>	45%	76.9%	<b>78.7%</b>
<i>20 anni*</i>	36%	51.2%	<b>54.4%</b>

\* *cancer mortality from 18 to 44 x1000*

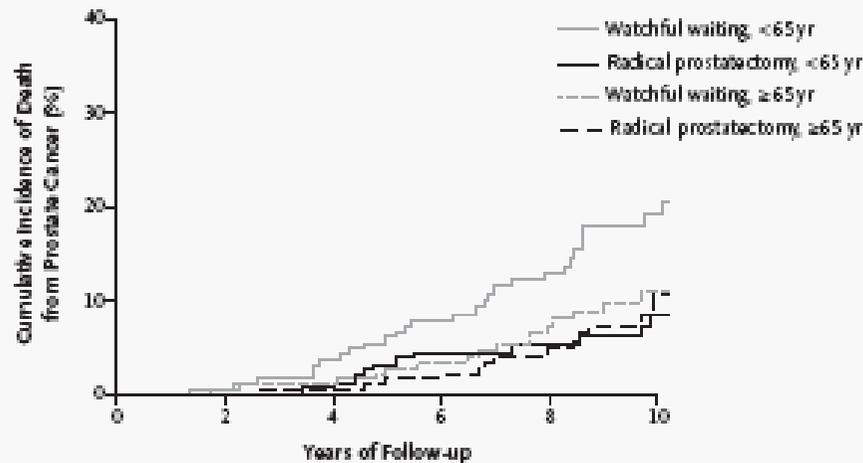


A



No. at Risk	0	2	4	6	8	10
Radical prostatectomy	347	343	332	284	210	118
Watchful waiting	348	341	326	279	198	104

B



No. at Risk	0	2	4	6	8	10
Radical prostatectomy, <65 yr	157	156	151	135	110	66
Watchful waiting, <65 yr	166	161	153	128	96	56
Radical prostatectomy, ≥65 yr	190	187	181	149	100	52
Watchful waiting, ≥65 yr	182	180	173	151	102	48

**Figure 1.** Cumulative Incidence of Death from Prostate Cancer in the Two Study Groups Overall (Panel A) and According to Age (Panel B).

*Bill-Axelsson et Al,  
NEJM,  
352:1977, 2005*

*Prostatectomia radicale (RP)  
Vs WW: 695 → ® WW 348 Vs  
RP 347 (grado basso  
intermedio, T1b-T2 M0, PSA  
< 50 ng/ml, aspettativa > 10  
anni)*

Riduzione del rischio di:  
Morte da ca.p 44%  
Metastasi a distanza 40%  
Progressione locale di  
malattia 67%

ma...

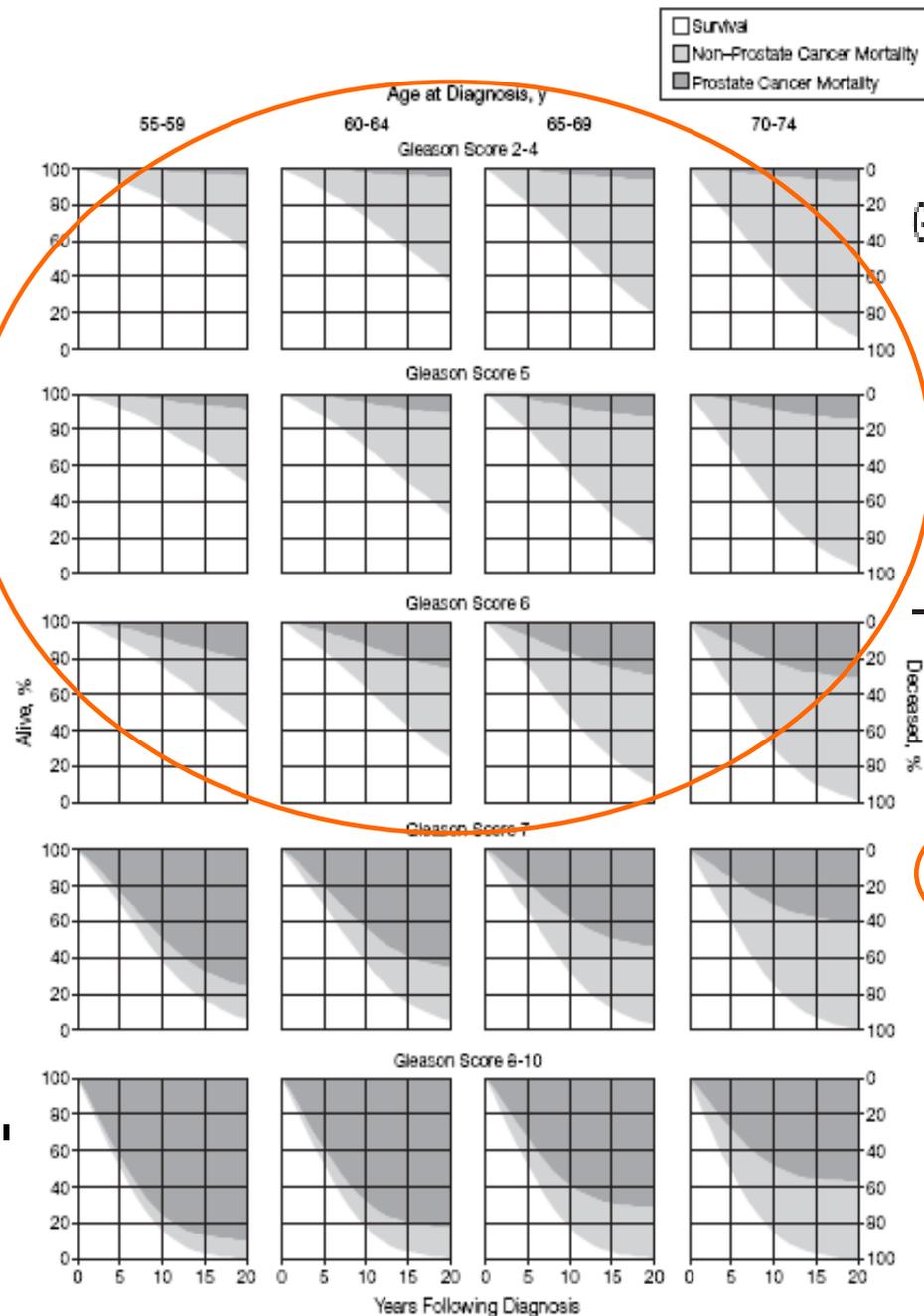
## RP Vs WW (*Bill-Axelsson et Al, NEJM, 352:1977, 2005*)

	RP	WW
• #	347-	348-
• DOD	30-	50-
• DWMet	1-	8-
• Dwlocalpro	6=	13=
• <b>Non eventi</b>	<b>310 (89%)</b>	<b>277 (79.6%)</b>

... che significa che per guarire 10 pazienti ne devono essere operati 100

	RP	WW
• Incontinenza	49%	21%
• Impotenza	80%	45%

**Figure.** Survival and Cumulative Mortality From Prostate Cancer and Other Causes Up to 20 Years After Diagnosis, Stratified by Age at Diagnosis and Gleason Score



Gleason score†	No. of Person-Years	No. of Prostate Cancer Deaths*	Mortality Rate (95% CI)†
2-4	1784.9	10.7	6 (2-11)
5	1413.7	16.6	12 (6-19)
6	2803.2	83.4	30 (23-37)
7	976.3	63.4	65 (49-83)
8-10	451.2	54.4	121 (90-156)

**767 pts (55-74 yrs old) recruited btw 1971-84.**

**< 20% dei soggetti con GPS ≤ 6 non muore di CaP**

**Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA. 2005 May 4;293(17):2095-101**

# Le domande

- Esiste la malattia indolente?
- Quanto è incidente?
- È possibile identificarla?
- Omissione della terapia: è possibile? è d'aiuto nella selezione dei pazienti verso un trattamento attivo?



## Relazione incidenza e mortalità

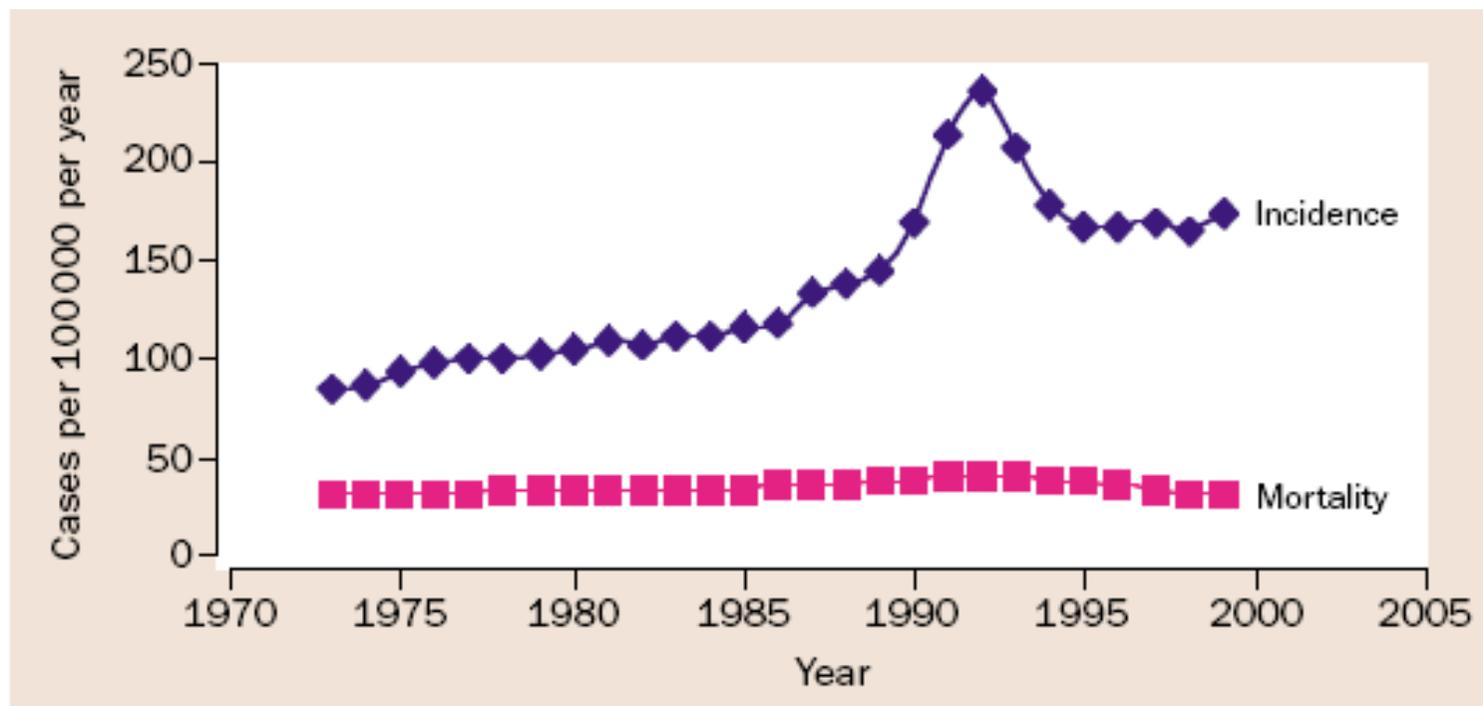


Figure 2. Temporal trends in prostate-cancer incidence and mortality in the USA.

Estrapolato da Parker C. Lancet Oncol 2004; 5: 101–06

Rif

SEER Cancer Statistics Review 1973–1999.

[http://seer.cancer.gov/csr/1973\\_1999/prostate.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/prostate.pdf), accessed Jan, 2004.

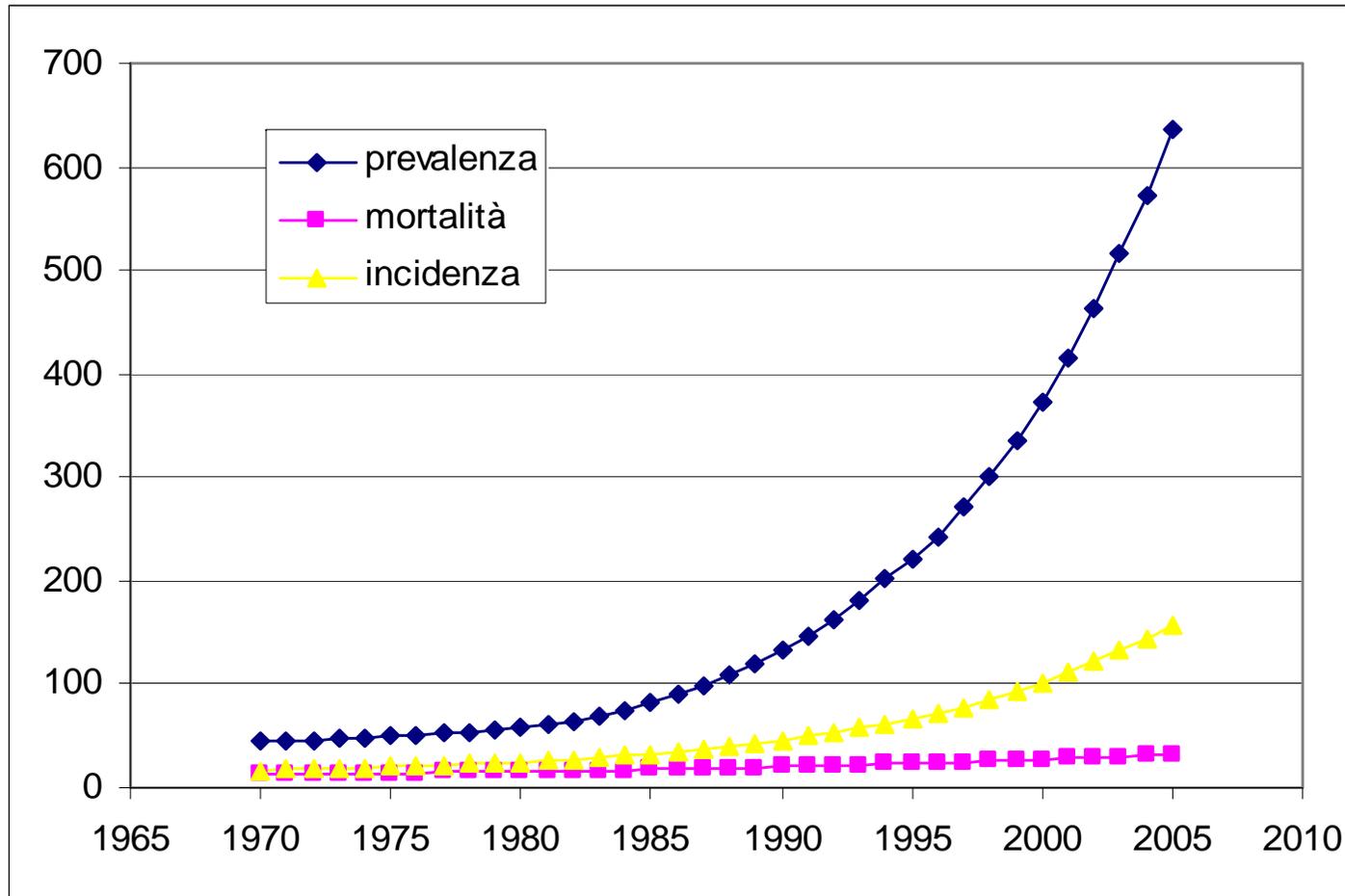


FONDAZIONE IRCCS  
ISTITUTO NAZIONALE  
DEI TUMORI



PROGRAMMA PROSTATE

# Carcinoma della prostata in Italia, *stime casi per 100,000*



Fonte: stime MIAMOD, ISS, Roma

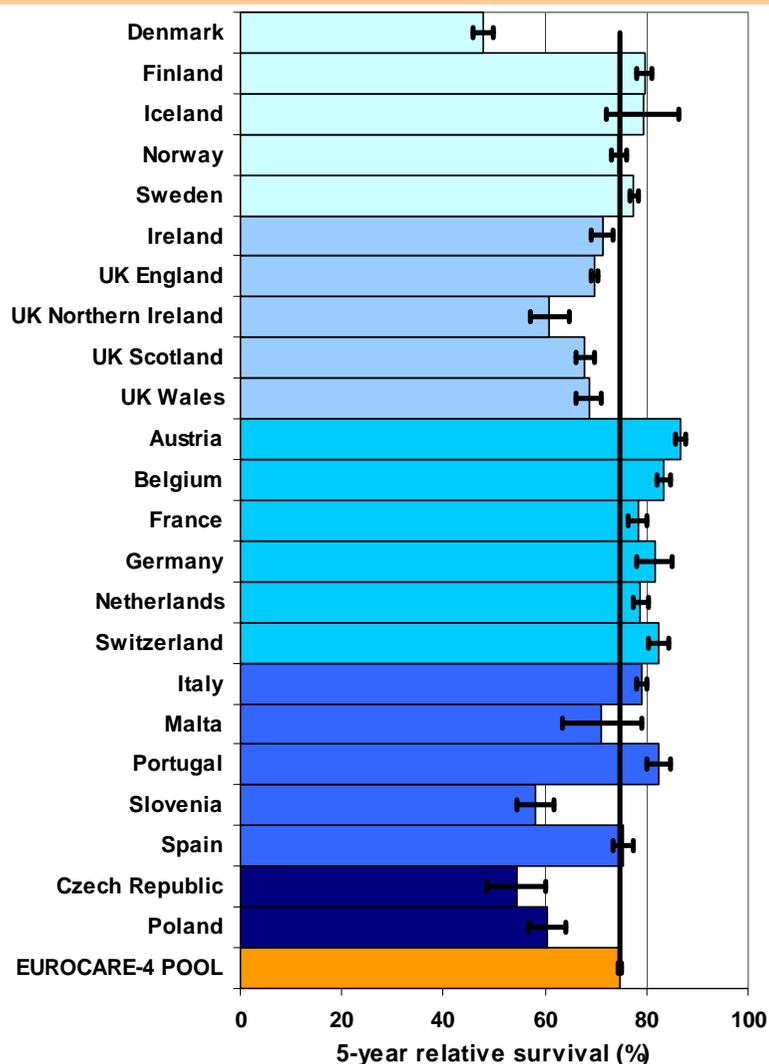


FONDAZIONE IRCCS  
ISTITUTO NAZIONALE  
DEI TUMORI



PROGRAMMA PROSTATE

# Neoplasia della prostata



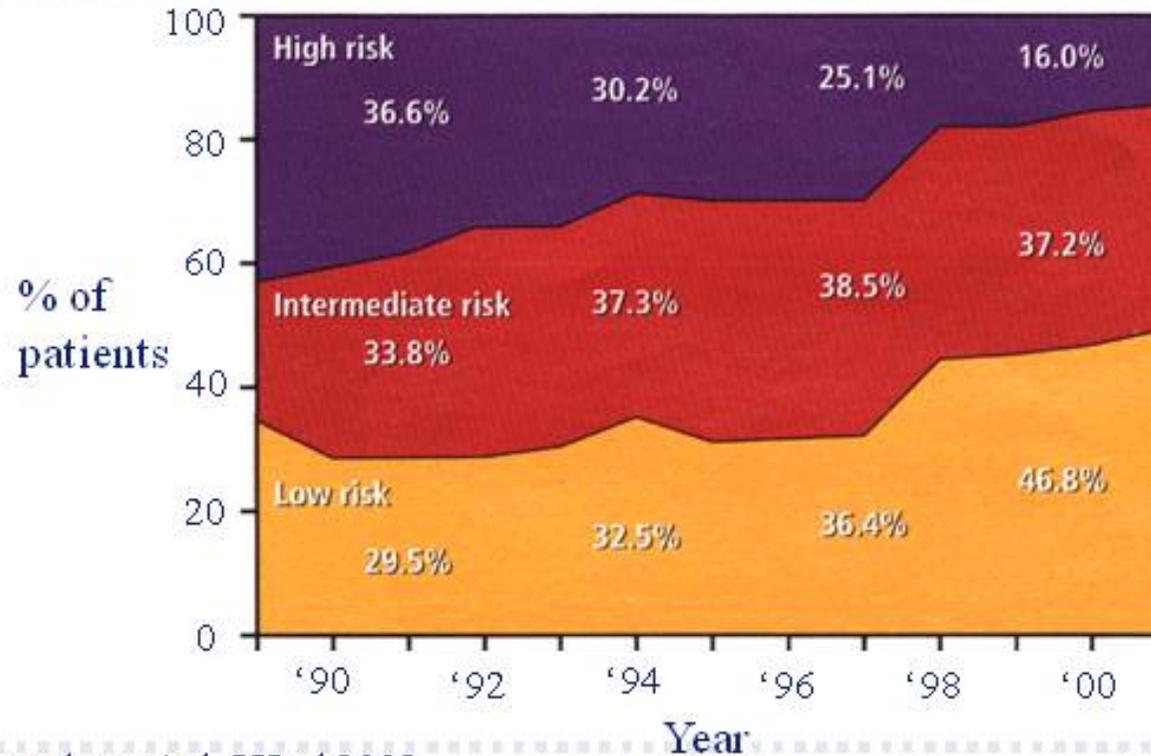
- Presenta una delle maggiori differenze di sopravvivenza inter-nazione
- Incidenza e sopravvivenza aumentate
- Sopravvivenza a 5 anni (standardizzata per area ed età) migliorata **dal 65%** (EUROCORE-3, 1990-94) **al 76%**
- Mortalità in lieve diminuzione



FONDAZIONE IRCCS  
ISTITUTO NAZIONALE  
DEI TUMORI



# The diagnosis of low risk prostate cancer is increasing



Cooperberg et al, J Urol 2003

14

From C. Bangma, ESO Grand Round, Sept 2009



FONDAZIONE IRCCS  
ISTITUTO NAZIONALE  
DEI TUMORI



PROGRAMMA PROSTATE

# Screening sistematico

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study

Fritz H. Schröder, M.D., Jonas Hugosson, M.D., Monique J. Roobol, Ph.D.,  
Teuvo L.J. Tammela, M.D., Stefano Ciatto, M.D., Vera Nelen, M.D.,  
Maciej Kwiatkowski, M.D., Marcos Lujan, M.D., Hans Lilja, M.D.,  
Marco Zappa, Ph.D., Louis J. Denis, M.D., Franz Recker, M.D.,  
Antonio Berenguer, M.D., Liisa Mänttinen, Ph.D., Chris H. Bangma, M.D.,  
Gunnar Aus, M.D., Arnauld Villers, M.D., Xavier Rebillard, M.D.,  
Theodorus van der Kwast, M.D., Bert G. Blijenberg, Ph.D., Sue M. Moss, Ph.D.,  
Harry J. de Koning, M.D., and Anssi Auvinen, M.D., for the ERSPC Investigators\*



FONDAZIONE IRCCS  
ISTITUTO NAZIONALE  
DEI TUMORI

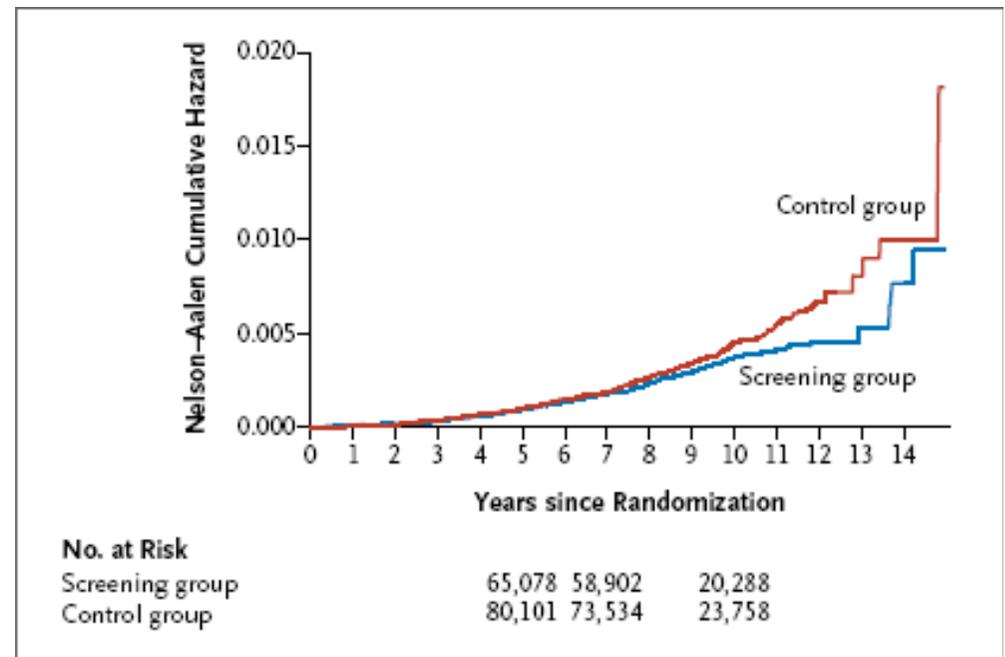


PROGRAMMA PROSTATE

Variable	Total June 1991– December 2003
Total no. of subjects	162,243
Screening group— no. (%)	72,890 (44.9)
Control group — no. (%)	89,353 (55.1)
Age at randomization — yr	
All subjects	
Mean	60.8
Median	60.1
Screening group	
Mean	60.9
Median	60.3
Control group	
Mean	60.7
Median	59.9
First round of screening — no. (%)	55,480 (76.1)
Screening interval — yr	NA
Screened at least once — no. (%)	59,923 (82.2)
No. of screening tests performed	126,462
Positive PSA tests — no. (%)	20,437 (16.2)
Biopsies — no. (%)	17,543 (85.8)
Prostate cancers	
Total detected in screening group — no. (%)	5,990 (8.2)
Detected during screening — no.	4,235
Detected outside of screening protocol — no.	1,755
Positive predictive value of screening — %†	24.1
Total detected in control group — no. (%)	4,307 (4.8)

# ERSPC: NEJM

## march 2009



**Figure 2. Cumulative Risk of Death from Prostate Cancer.**

As of December 31, 2006, with an average follow-up time of 8.8 years, there were 214 prostate-cancer deaths in the screening group and 326 in the control group. Deaths that were associated with interventions were categorized as being due to prostate cancer. The adjusted rate ratio for death from prostate cancer in the screening group was 0.80 (95% CI, 0.65 to 0.98; P=0.04). The Nelson-Aalen method was used for the calculation of cumulative hazard.

- **ERSPC**
- *182,000 soggetti*
- *PSA screening ogni 4 anni Vs controllo*
- *Compliance: 82% hanno accettato*
- *FU mediano : 9 anni*
- Incidenza cumulativa di CaP: 8,2% nel braccio di screening e 4,8% nel braccio controllo
- RR per morte da CaP nel braccio screening : 0.80 (95% CI, 0.65 to 0.98)
- **1410 devono essere sottoposti a screening e 48 avranno una diagnosi di CaP (e magari un trattamento) per prevenire una morte da CaP**
- Questo modello di screening basato sul PSA riduce la mortalità di circa il 20% ma si associa ad un elevato rischio di **sovradiagnosi**



# Incidenza della malattia indolente

- *Da un riesame dei dati dello studio ERSPC, circa il 50% dei riscontri sono sovradiagnosi*

*The* NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study

Fritz H. Schröder, M.D., Jonas Hugosson, M.D., Monique J. Roobol, Ph.D.,  
Teuvo L.J. Tammela, M.D., Stefano Ciatto, M.D., Vera Nelen, M.D.,  
Maciej Kwiatkowski, M.D., Marcos Lujan, M.D., Hans Lilja, M.D.,  
Marco Zappa, Ph.D., Louis J. Denis, M.D., Franz Recker, M.D.,  
Antonio Berenguer, M.D., Liisa Mänttinen, Ph.D., Chris H. Bangma, M.D.,  
Gunnar Aus, M.D., Arnaud Villers, M.D., Xavier Rebillard, M.D.,  
Theodorus van der Kwast, M.D., Bert G. Blijenberg, Ph.D., Sue M. Moss, Ph.D.,  
Harry J. de Koning, M.D., and Anssi Auvinen, M.D., for the ERSPC Investigators\*



FONDAZIONE IRCCS  
ISTITUTO NAZIONALE  
DEI TUMORI



PROGRAMMA PROSTATE

# Le domande

- Esiste la malattia indolente?
- Quanto è incidente?
- **È possibile identificarla?**
- Omissione della terapia: è possibile? è d'aiuto nella selezione dei pazienti verso un trattamento attivo?



# Malattia indolente: *misleadings*

- Malattia indolente: malattia che rimane asintomatica se non trattata
- Malattia a basso rischio: malattia con un rischio basso di progressione (indip dal trattamento)
- *Minimal cancer* (criterio di Stamey) **reperto autoptico**: CaP GPS  $\leq 6$  di volume  $\leq 0,5$  cc
- *Minimal cancer* (criteri di Epstein) **pre-Rx**: CaP GPS  $\leq 6$ , PSA  $< 10$  ng/ml, n° bx +  $< 3$ , % di interessamento  $< 50\%$ , PSAD  $< 0,15$

**DEFINIZIONI DI SITUAZIONI CHE HANNO BUONA  
PROBABILITA' DI COINCIDERE MA CHE NON SONO SINONIMI**



## Rilievi anatomopatologici a prostatectomia radicale dopo uscita da SA Duffield AS – J. Urol. 2009

- 470 paz. in S.A.(Biopsia Prostatica annuale)
- 51 pz –PR per modifica dei parametri durante i controlli
- Intervallo inizio SA – PR 29.5 mesi (13-70)
- Maggioranza delle PR entro 2 anni
- 27% con istologia corrispondente a malattia non significativa
- 15% rilievo di malattia metastatica ai linfonodi o margini chirurgici positivi



# Rilievi anatomopatologici a Prostatectomia Radicale in pazienti candidabili a SA

(Carroll PR – J. Urol. 2009)

- # pz 1097 sottoposti a R.P. dal 1996 al 2007
- Passibili di SA considerando i 5 principali studi di S.A. in corso
- Risultati: *upgrading* dal 23 fino al 25%  
estensione extracapsulare dal 7 fino al 19%  
interessamento delle vescicole seminali dal 2 fino al 9%
- Probabilità differenti in relazione a schemi differenti



# L'osservazione come modello per identificare il rischio dei pazienti

- Come devono essere le caratteristiche dei pazienti alla diagnosi
- Quali sono i cambiamenti che devono essere monitorati durante il *follow-up*
- Come deve essere strutturato il *follow-up* per cogliere modificazioni cliniche significative





# Identificazione di parametri dinamici predittivi di progressione

- **Cinetica del PSA.**
- *PSA velocity* e *PSA doubling time (DT)*
- Un PSA DT < 3 anni è associato alla presenza di malattia più aggressiva
- **Ripetizione della biopsia (dopo 1 e 2 anni).**
- Variazione del parametro biologico: aumento del *Gleason pattern*
- Variazione del parametro di stima del volume di malattia :  $\geq 2$  prelievi positivi,  $\geq 50\%$  dell'interessamento del campione biptico
- **Modificazioni del parametro T**
- Esplorazione rettale



# Principali differenze tra sorveglianza attiva e vigile attesa

	Sorveglianza attiva (SA)	Vigile attesa (WW)
<b>Scopo</b>	Individualizzare il trattamento	Evitare il trattamento
<b>Caratteristiche del tumore</b>	cT1-2; GPS $\leq$ 3+3; PSA $\leq$ 10 (15) ng/ml	Qualsiasi cT e PSA; GPS $\leq$ 7
<b>Monitoraggio</b>	PSA frequente Ripetizione biopsie	PSA non fondamentale No re-biopsia
<b>Indicazione al trattamento</b>	PSA DT breve Upgrading/upsizing della malattia a bx	Comparsa o incipienza dei sintomi
<b>Timing della terapia</b>	Precoce	Ritardata
<b>Obiettivo della terapia</b>	Radicale	Palliativo



# Rilievi AP in pz con caratteristiche per SA

- Al momento della diagnosi (*Carroll PR – J. Urol. 2009*)  
*upgrading* 23-25%  
estensione extracapsulare 7-19%  
interessamento vescicole seminali 2-9%
- Dopo uscita dalla SA (*Duffield AS – J. Urol. 2009*)  
intervallo SA – PR 29.5 mesi (13-70)  
Maggioranza entro 2 anni  
27% malattia di basso rischio  
15% malattia pN+ o margini chirurgici positivi



# Ritardo terapeutico

- *Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB, J Nat Cancer Inst 98:355, 2006*
- 1995-2005: 320 low risk pts → expectant management
- 98 (31%) local therapy after observation of 12 mos at least; **38 RP** after 26.5 mos median interval (delayed cohort)
- 1975-2004: 420 pts submitted to RP but suitable for WW; **150** were randomly selected and age & PSA matched with delayed cohort
- Adverse pathology as surrogate endpoint (< 75% chance of remaining DF after 10 yrs)
- 9/38 (23%) Vs 24/150 (16%) had adverse pathology
- **RR adjusted 1.08 (0.55-2.12; p=.82)**



# #1682: Toronto Active Surveillance Protocol

- **Entry Criteria:** Gleason  $\leq 6$ , PSA  $< 10$
- **Stop criteria:** PSA doubling  $< 3$  yr, grade progression to 4+3, clinical progression
- **Results:** 453 pts (age 45-86), median f/u 7.2 yrs
- 88% survival, 99% prostate cancer survival
- 35% progression—PSA doubling time most common reason
- **137 patients treated (30%)**
  - **52% PSA failure rate (~15% overall population)**
- Question: would earlier treatment alter failure rate in the high-risk group?

Take Home Messages, AUA, Chicago 2009

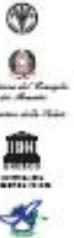


# Terapia osservazionale: altre serie

Autori	# pz e tipo di studio	Caratteristiche di malattia	# pts → terapia locale	Overall survival	DS survival
Zietman et Al J Urol 2001	199 retrospettivo WW/AS	PSA < 20 ng/ml T 1-2 GPS ≤ 6 nell'80%	48 (24,1%)	5 yrs: 77% 7 yrs: 63%	5 yrs: 98% 7 yrs: 98%
El-Geneidy et Al BJU 2003	175 retrospettivo AS	T1-2	38 (22%) 15 RP → 12 OC	Age (< 65) e PSA DT si associano alla probabilità di trattamento	
Hardie et Al BJU 2004	80 SA prosp 32 WW	PSA < 20 ng/ml T1-2 GPS ≤ 7	AS 11 (14%) WW 9 (32%) OT	94% 88%	100% 97%
Carter et Al JCO 2003	313 AS retrospettivo	PSA < 20 ng/ml T 1-2 GPS ≤ 6 ≤ 3 Bx +	215 (69%)	83%	98%
Roemeling et Al Eur Urol 2007	278 AS (from ERSPC)	T 1-2 PSA < 15 ng/ml GPS < 8	82 (29%)	8 yrs: 84% (26 deceduti per altre cause)	8 yrs: 100%



CON IL PATROCINIO DI



**IL TUMORE DELLA PROSTATA SA CHE SEI UN UOMO. FAGLI VEDERE CHE E' VERO.**

**La tua forza è la Prevenzione. Proteggi la tua prostata con alimentazione corretta e diagnosi precoce una volta l'anno.**

In Italia il tumore della prostata è il primo che colpisce l'uomo e l'incidenza è destinata ad aumentare. L'alimentazione, la diagnosi tardiva e l'età sono i principali fattori di rischio. La World Foundation of Urology promuove anche quest'anno la Settimana di Prevenzione del Tumore della Prostata per informare e accrescere la consapevolezza su questo tumore. E' l'occasione per conoscerci meglio e vivere più sereni.

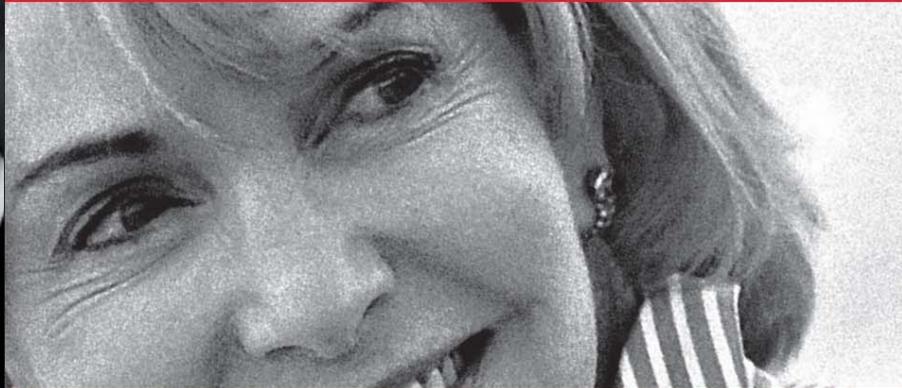
[www.prevenzionetumoreprostata.it](http://www.prevenzionetumoreprostata.it)  
[www.wfuurology.org](http://www.wfuurology.org)



**ISTITUTO NAZIONALE  
DEI TUMORI**

**FACCIAMO UN CONTROLLO, CARO?**

conoscenza



informazione

In Italia ogni anno 43 mila uomini ricevono una diagnosi di **tumore della prostata**.

E' la prima neoplasia nei maschi occidentali e coinvolge un'ampia fascia di popolazione.

Una diagnosi precoce e tempestiva consente cure che aumentano fortemente la possibilità di guarigione completa e migliorano la qualità di vita del paziente.

**Dai 40 anni in poi, se presenti fattori di rischio (casi in famiglia di tumore della prostata) e in generale dai 50 anni in poi, non esitare a rivolgerti al tuo medico curante!**

Ti suggerirà gli esami idonei e ti consiglierà un'eventuale visita specialistica per una valutazione approfondita.

Diagnosi



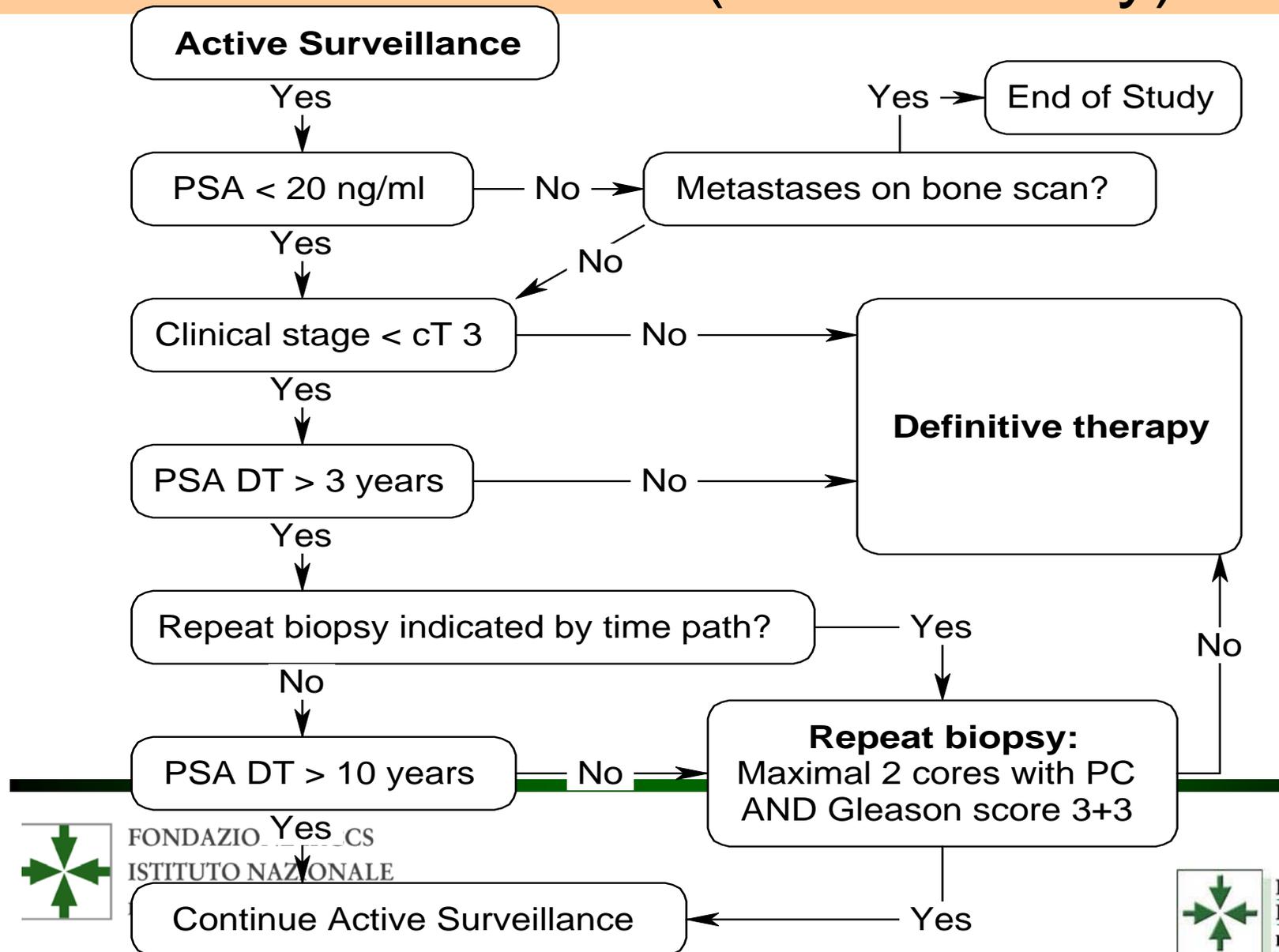
PROGRAMMA PROSTATA

# La Sorveglianza Attiva in INT

- Criteri di selezione clinica e psicologica
- Chiara illustrazione del protocollo e delle alternative terapeutiche (chirurgia e radioterapia) nel contesto della Visita MultiDisciplinare
- Tempo di riflessione
- Ingresso nel protocollo
- Assistenza psicologica continua



# Flow-chart for follow-up Active Surveillance (PRIAS study)



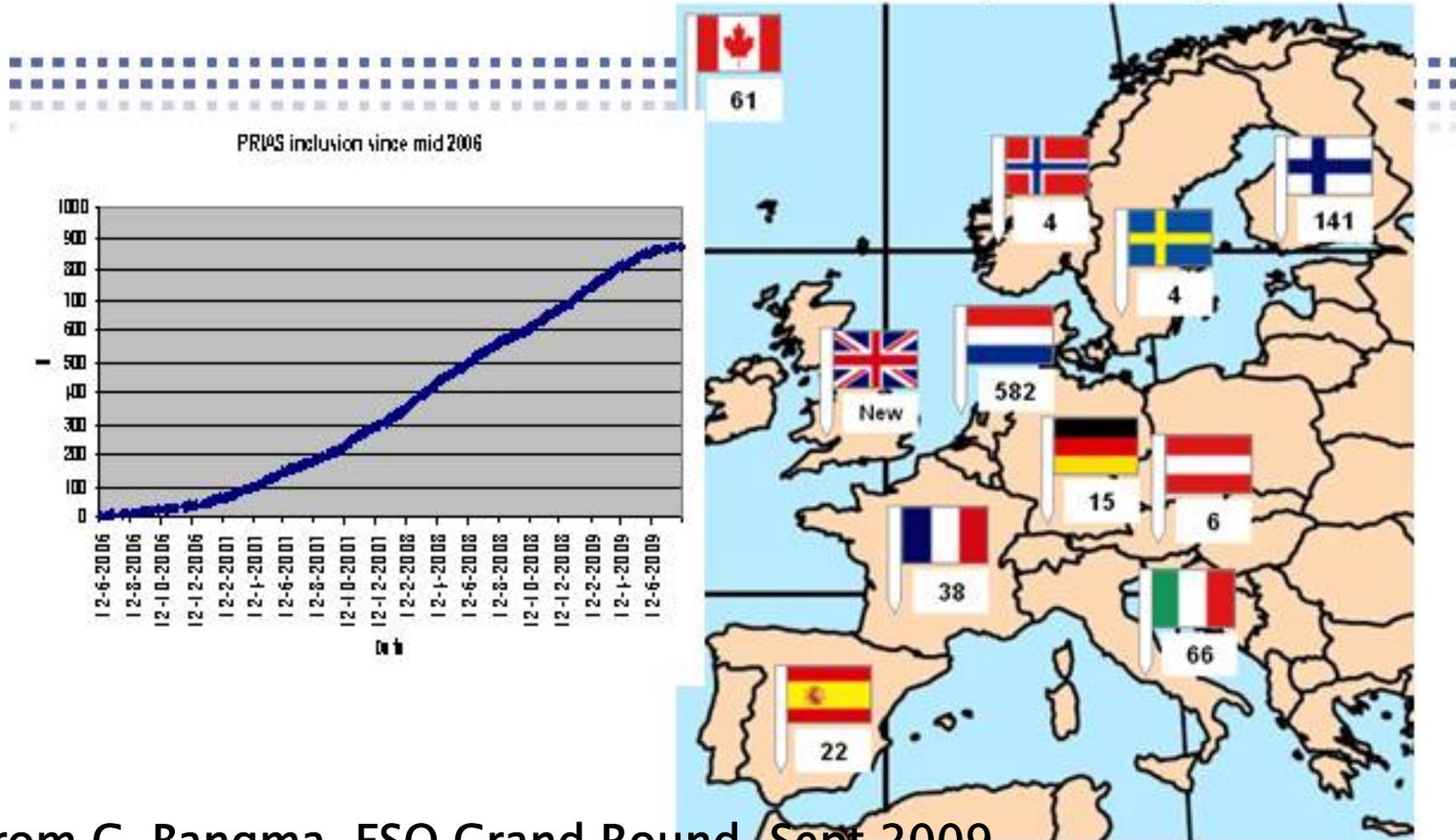
PROGRAMMAPROSTATA

FONDAZIONE IRCCS  
ISTITUTO NAZIONALE  
DEI TUMORI



FONDAZIONE IRCCS  
ISTITUTO NAZIONALE  
DEI TUMORI

# PRIAS Study inclusion by 19-8-2009



From C. Bangma, ESO Grand Round, Sept 2009



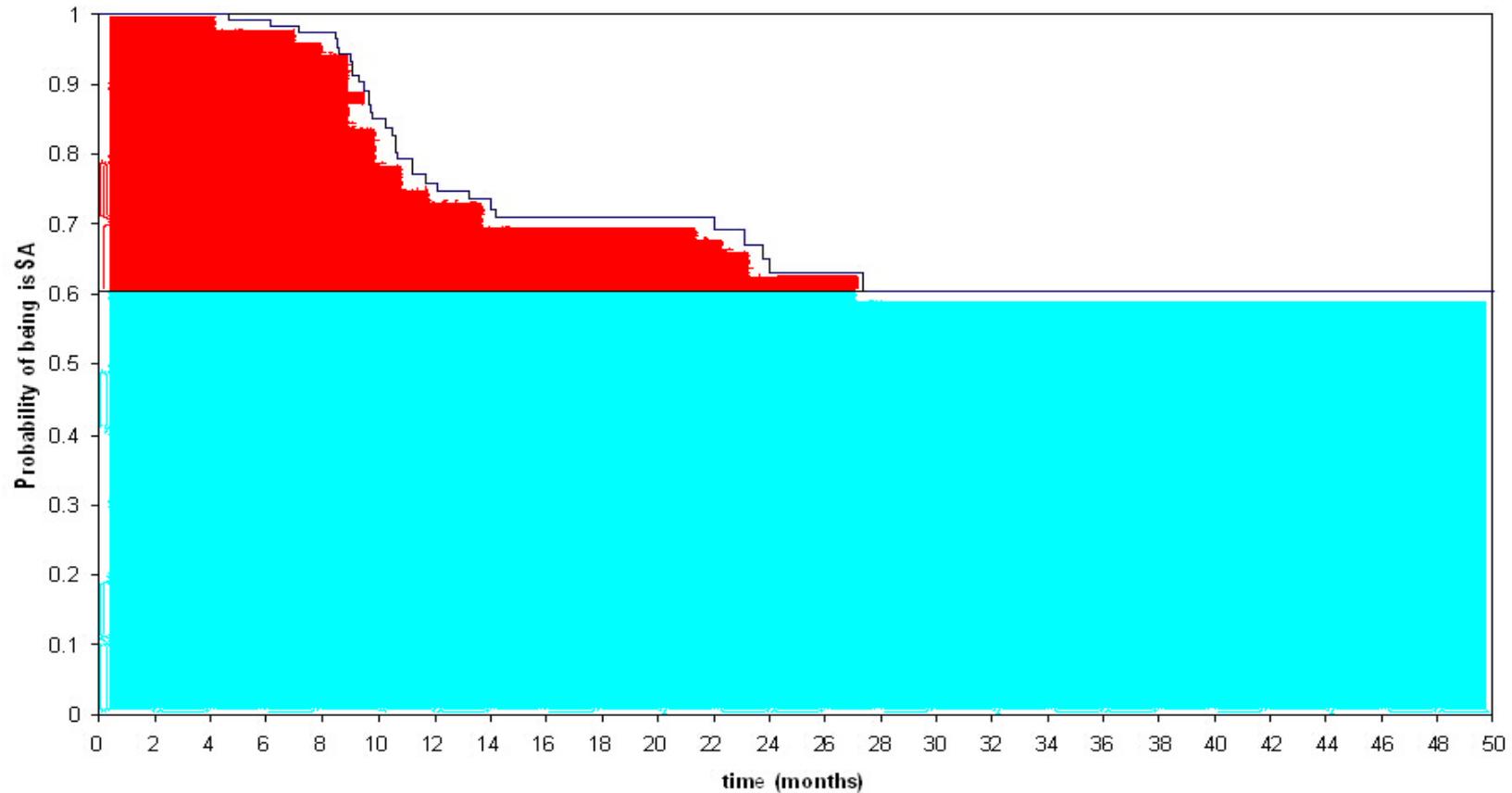
FONDAZIONE IRCCS  
ISTITUTO NAZIONALE  
DEI TUMORI



PROGRAMMA PROSTATE

# Sorveglianza Attiva (SA) in INT

Patients in AS



**2005-2009: 128 pazienti a 2 anni: > 60% no terapia**  
*dati elaborati da Dr. T. Rancati*



FONDAZIONE IRCCS  
ISTITUTO NAZIONALE  
DEI TUMORI



PROGRAMMA PROSTATE

# Conclusioni

- La malattia indolente **esiste**.
- C'è da attendersi che con la sempre più ampia diffusione dello screening opportunistico, un **numero crescente** di casi appartengano a questa categoria.
- L'identificazione puntuale **non è accurata**, poiché gli strumenti di diagnosi presentano dei limiti e anche i modelli predittivi lasciano un margine di incertezza.
- I programmi di sorveglianza attiva stanno dimostrando di poter **selezionare** i pazienti meritevoli di trattamento attivo dai pazienti con malattia poco aggressiva, ai quali è possibile risparmiare gli effetti collaterali dei trattamenti.





**L'aumento delle diagnosi comporta e comporterà un aumento delle sovradiagnosi (malattia indolente)**



**I programmi di SA sono volti ad evitare che le sovradiagnosi diventino sovratrattamenti**



**Una maggiore conoscenza dei limiti dello screening basato sul PSA, della storia naturale della malattia può contribuire a contenere i costi del fenomeno carcinoma prostatico (malattie indolenti ma alcuni medici no)**

# Ritardo terapeutico

- *Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, Aronson WJ, Presti JC, Terris MT (the SEARCH Database Study Group). J Urol 175:1298-303; 2006*
- 1988-2004: 895 low risk pts → Radical Prostatectomy at:
- 672 (75%) < 90 days; 175 (20%), 91-180 days; 48 (5%) > 180 days
- OR for pGPS  $\geq 7$ , +ve surgical margins, ECE: **NS**
- RR of time to biochemical recurrence:  $\approx 2.6$   
**greater for > 180 days (small numbers)**
- **Immediate Rx is not necessary for pts at low risk**

