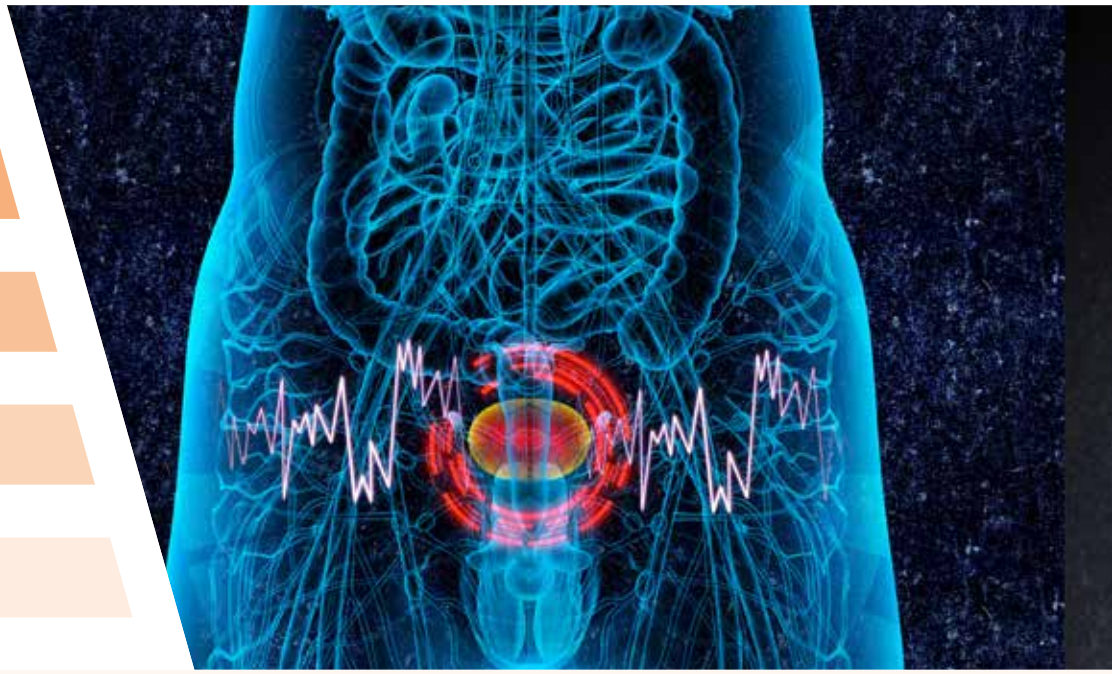
LINEA EDUCAZIONALE

Società Italiana di Urologia dal 1908

European Association of Urology

Linee Guida EAU
sul Tumore della Prostata Metastatico e resistente alla castrazione



A cura del comitato SIU Linee Guida

COLLANE LINEE GUIDA - Edizione 2019

Il Comitato Linee Guida SIU

Responsabile Ufficio Scientifico
G. Morgia

Coordinatore e Supervisore
F. Porpiglia

Linee Guida Oncologiche Vice Coordinatore
G. Novara

Linee Guida Non Oncologiche Vice Coordinatore
A. Salonia

Panel
T. Cai
M. A. Cerruto
L. Cormio
M. Madonia
P. Verze
A. Volpe

Linee Guida EAU
sul Tumore della Prostata Metastatico e resistente alla castrazione

Traduzione a cura di:

Coordinatore:
L. Cindolo

Hanno collaborato:
L. Schips
M. Marchioni

PREFAZIONE

Caro Socio,
con grande piacere presentiamo le nuove Linee Guida (LG) della nostra Società, traduzione integrale autorizzata delle European Association of Urology (EAU) Guidelines 2018.

Come sai le LG sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche. Esse permettono pertanto di "trasferire" nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca scientifica e aiutare il clinico nel processo decisionale. Disporre di sintetiche informazioni sul razionale delle varie opzioni disponibili fornisce al medico raccomandazioni di comportamento basate sulle migliori prove di efficacia scientifica disponibili in letteratura garantendo l'appropriatezza della propria pratica clinica pur nell'individualità delle scelte personali. Inoltre, poiché conoscere quali siano le prestazioni più appropriate atte a risolvere i problemi è base irrinunciabile su cui fondare la pratica clinica, l'efficacia diventa propedeutica all'efficienza. Ciò significa porre le basi razionali per un'obiettiva valutazione dei costi e dei benefici delle singole prestazioni che sia riferita alla cura del paziente e non al semplice risparmio in termini di denaro.

L'argomento "Linee Guida" ha inoltre acquisito maggiore importanza alla luce dei recenti cambiamenti legislativi introdotti dalla Legge Bianco-Gelli (8 marzo 2017, n. 24 - G.U. 17 marzo 2017, n.64), che proprio alle LG attribuisce un ruolo strategico nell'ambito della "*responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie*". Sinteticamente, la legge impone agli esercenti le professioni sanitarie di "*attenersi alle raccomandazioni previste dalle Linee Guida (LG) pubblicate da enti/istituzioni pubblici o privati o società scientifiche iscritte in apposito elenco del Ministero*".
Anche alla luce di questo nuovo scenario legislativo è nata l'esigenza, all'interno della Società Italiana di Urologia, di redigere nuove Linee Guida e inserire le stesse nel Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), in accordo con quanto indicato nella Legge Gelli.
In quest'ottica, il Comitato Esecutivo SIU ha istituito un Comitato Linee Guida (coordinato dal prof. Francesco Porpiglia), emanazione dell'Ufficio Scientifico (diretto dal prof. Giuseppe Morgia).
È apparsa subito logica e razionale la decisione di optare per la traduzione in lingua italiana -peraltro condizione indispensabile per l'inserimento delle stesse nel SNLG- delle LG EAU, edizione 2018.
La scelta è caduta sulle LG EAU per diversi motivi: in primo luogo queste LG sono il frutto di un processo metodologico sistematico, rigoroso, codificato e accettato dalla comunità scientifica. In secondo luogo le LG EAU sono già oggi uno degli strumenti più utilizzati dagli Urologi di tutta Europa, adottate da vari paesi come LG ufficiali nazionali.
Dal punto di vista metodologico, la forza di raccomandazione ("forte" o "debole") è stata ottenuta valutando alcuni elementi chiave fra cui la qualità complessiva delle evidenze esistenti, l'importanza dell'effetto derivante dalla raccomandazione e la certezza dei risultati.

Il comitato LG ha identificato una serie di esperti responsabili della traduzione di ogni singolo capitolo, suddiviso per patologia in argomenti "oncologici" e "non oncologici". Ciascun referente ha creato un gruppo di lavoro che si è occupato della traduzione del capitolo assegnato, evidenziando le possibili criticità dell'applicazione delle linee guida europee all'interno del nostro sistema sanitario.

Ciascun capitolo è stato poi rivisto, per competenza, dai vice-coordinatori (i proff. Andrea Salonia e Giacomo Novara) e dal coordinatore.

Il processo di traduzione è stato completato puntualmente e con elevati livelli qualitativi. D'altro canto l'inserimento di queste LG SIU nel Sistema Nazionale Linee Guida si è rivelato molto più complesso di quanto immaginato all'inizio del "percorso". Nel frattempo in fatti l'Istituto Superiore di Sanità ha pubblicato il "*Manuale Metodologico per la produzione di Linee Guida di Pratica clinica*" e il "*Manuale operativo per l'inserimento di Linee Guida nel SNLG*". Tali pubblicazioni hanno messo in luce alcune criticità delle LG SIU che, pur eccellenti sul piano metodologico, non sono del tutto aderenti ai requisiti indicati dall'Istituto Superiore di Sanità. L'adeguamento delle LG SIU a questi requisiti è possibile, come previsto dallo stesso *Manuale*, utilizzando alcuni sistemi come il *Grade*, ma richiede uno sforzo notevole e il coinvolgimento di metodologi, medici legali, altre figure professionali (radioterapisti, oncologi) nonché di pazienti e caregivers. Inoltre le LG dovrebbero essere adattate alla realtà Italiana che, come noto, in ambito sanitario è molto variegata tanto da rendere difficile una standardizzazione delle indicazioni per la pratica clinica.
Il comitato LG pertanto, in accordo con il Comitato Esecutivo, ha optato per una richiesta di inserimento nel SNLG dilazionata nel tempo, più "ragionata" e certamente più limitata rispetto al corpus completo delle LG.
La SIU inoltre si è fatta carico (sono già programmati i primi incontri) di concordare una strategia "comune" con le altre Società Scientifiche urologiche e di altre discipline accreditate dal SNLG, in modo da evitare inutili e controproducenti duplicazioni di iniziative.

A rigore quindi le LG SIU non rispettano i requisiti indicati nell'art. 5 comma 3 della legge Gelli [*...le LG sono integrate nel SNLG…*] e non hanno, ad oggi, quindi quel "valore medico-legale" auspicato dal legislatore e dal Comitato all'inizio di questo percorso.
Tuttavia, la legge prescrive che in assenza di LG pubblicate nell'SNLG (e ad oggi nessuna LG urologica è inserita nel SNLG) si faccia riferimento alle "*buone pratiche clinico-assistenziali*", senza ulteriori chiarimenti. Se le LG qui presentate possano essere considerate "buone pratiche" sarà oggetto di studio da parte di un pool di medici legali che collaborano con SIU.
Nel frattempo, riteniamo che le LG SIU, frutto del lavoro di decine di professionisti della nostra Società, e il cui livello Scientifico è garantito da EAU, possano rappresentare un utile strumento nella "vita quotidiana" del clinico. Le abbiamo pertanto rese fruibili, consultabili e scaricabili dal sito web SIU in attesa che il loro "cammino" formale sia completato.

Buon lavoro!

Comitato Linee Guida – Prof Francesco Porpiglia
Ufficio Scientifico – Prof Giuseppe Morgia
Segretario Generale – Prof Walter Artibani
a nome del Comitato Esecutivo SIU

INDICE

1. CARCINOMA DELLA PROSTATA METASTATICO E RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE 07

1.1 **Trattamento: carcinoma della prostata metastatico** 07

1.1.1 **Introduzione** 07

1.1.2 **Fattori prognostici** 07

1.1.3 **Trattamento ormonale di prima linea** 07

1.1.4 **Terapie combinate** 08

1.1.4.1 Blocco completo degli androgeni 08

1.1.4.2 Monoterapia con anti-androgeni non steroidei 08

1.1.4.3 Terapia di deprivazione androgenica intermittente contro continua 08

1.1.4.4 Terapia della deprivazione androgenica immediata rispetto a quella differita 09

1.1.5 **Privazione degli androgeni combinata con altri agenti** 09

1.1.5.1 Combinazione con abiraterone acetato 09

1.1.5.2 ADT in combinazione con chemioterapia 11

1.1.5.3 Selezione del trattamento e del paziente 12

1.1.6 **Trattamento posticipato per PCa metastatico (stadio M1)** 12

1.1.7 **Trattamento del tumore primitivo nella malattia metastatica di nuova diagnosi** 12

1.1.8 **Terapia orientata alla metastasi** 13

1.1.9 **Linee guida per il trattamento di prima linea della malattia metastatica** 13

1.2 **Trattamento: PCa resistente alla castrazione (CRPC)** 14

1.2.1 **Definizione di PCa resistente alla castrazione** 14

1.2.2 **PCa non metastatico resistente alla castrazione** 14

1.2.3 **PCa metastatico resistente alla castrazione** 15

1.2.3.1 Privazione convenzionale degli androgeni in PCa resistente alla castrazione 15

1.2.4 **Trattamento di prima linea per PCa metastatico resistente alla castrazione** 16

1.2.4.1 Abiraterone 16

1.2.4.2 Enzalutamide 17

1.2.4.3 Docetaxel 17

1.2.4.4 Sipuleucel-T 17

1.2.5 **Trattamento di seconda linea per mcrpc** 19

1.2.5.1 Cabazitaxel 19

1.2.5.2 Abiraterone acetato dopo Docetaxel 19

1.2.5.3 Enzalutamide dopo Docetaxel 20

1.2.5.4 Radium-223 20

1.2.6 **Terapia dopo docetaxel e la prima linea di trattamento ormonale in mCRPC** 20

1.2.7 Monitoraggio della terapia 21
1.2.8 Quando cambiare trattamento 21
1.2.9 Trattamento dei sintomi nel tumore prostatico ormono-refrattario metastatico 21
1.2.9.1 Complicanze comuni dovute alle metastasi ossee 22
1.2.10 Prevenzione degli eventi scheletrici 22
1.2.10.1 Bifosfonati 22
1.2.10.1.1 Inibitori dei ligandi RANK 22
1.2.11 Riassunto delle evidenze e delle linee guida per le terapie di allungamento di sopravvivenza nella malattia resistente a castrazione 23
1.2.12 Linee guida per le terapie citotossiche per il tumore resistente alla castrazione 23
1.2.13 Linee guida su terapie di supporto nella malattia ormono resistente 24
1.3 RIASSUNTO DELLE LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO 24
1.3.1 Linee guida generali nelle raccomandazioni per trattamento attivo 25
1.3.2 Linee guida per le raccomandazioni per i vari stadi di malattia – prima linea di trattamento 26
1.3.3 Linee guida per la seconda linea di trattamento e per le cure palliative 31
2. FOLLOW-UP 34
2.1 Follow-up: Dopo la terapia locale 34
2.1.1 Definizione 34
2.1.2 Perché effettuare il Follow-up? 34
2.1.3 Come effettuare il Follow-up? 34
2.1.3.1 Monitoraggio del PSA 34
2.1.3.2 Definizione della progressione del PSA 34
2.1.3.3 Monitoraggio del PSA dopo Prostatectomia Radicale 35
2.1.3.4 Monitoraggio del PSA dopo Radioterapia 35
2.1.3.5 Esplorazione rettale 35
2.1.3.6 Ecografia transrettale, Scintigrafia ossea, Tomografia computerizzata, Risonanza magnetica e PET-TC con C-Colina 36
2.1.3.6.1 Biopsia transrettale ecoguidata/risonanza magnetica guidata 36
2.1.4 Quando eseguire il follow-up? 36
2.2 Follow-up: durante la prima linea di trattamento ormonale (periodo androgeno sensibile) 37
2.2.1 Introduzione 37
2.2.2 Scopo del follow-up 37
2.2.3 Metodi di follow-up 37
2.2.3.1 Follow-up clinico 37
2.2.3.1.1 Monitoraggio del PSA 37
2.2.3.1.2 Monitoraggio della creatinina, dell'emoglobina e della funzionalità epatica 37

2.2.3.1.3 Scintigrafia ossea, ecografia e radiografia del torace 38
2.2.3.1.4 Monitoraggio del testosterone 38
2.2.3.1.5 Monitoraggio delle complicanze metaboliche 38
2.2.4 Quando effettuare il follow-up 39
2.2.4.1 Pazienti allo Stadio Mo-M1 39
2.2.5 Imaging come indicatore di risposta nel cancro prostatico metastatico 39

3. QUALITÀ DELLA VITA E CARCINOMA DELLA PROSTATA 41

3.1 Introduzione 41

3.2 Effetti avversi dei trattamenti per il carcinoma prostatico 41
3.2.1 Chirurgia 41
3.2.2 Radioterapia 42
3.2.2.1 Effetti collaterali della terapia a fasci esterni 42
3.2.2.2 Effetti avversi della brachiterapia 42
3.2.3 Trattamenti locali per la prostata diversi dalla chirurgia o dalla radioterapia 43
3.2.3.1 Criochirurgia 43
3.2.3.2 High-intensity focused ultrasound 43
3.2.4 Terapia ormonale 43
3.2.4.1 Funzione sessuale 43
3.2.4.2 Vampate di calore 43
3.2.4.3 Fratture ossee non metastatiche 44
3.2.4.3.1 Modalità di trattamento ormonale 44
3.2.4.3.2 Bifosfonati 44
3.2.4.3.3 Denosumab 44
3.2.4.4 Effetti metabolici 45
3.2.4.5 Morbilità cardiovascolare 45
3.2.4.6 Affaticabilità 46
3.2.4.7 Effetti avversi neurologici 46

3.3 Qualità globale della vita nei pazienti con carcinoma prostatico 46
3.3.1 Qualità della vita a lungo termine (≥ 12 mesi) negli uomini con malattia localizzata 47
3.3.1.1 Uomini sottoposti a trattamenti locali 47
3.3.1.2 Linee guida per la qualità di vita degli uomini sottoposti a trattamento locale 48
3.3.2 Miglioramento della qualità della vita negli uomini che sono stati diagnosticati con carcinoma della prostata 48
3.3.2.1 Linee guida per la qualità della vita negli uomini sottoposti a trattamenti sistemici 49

REFERENZE 50

1. CARCINOMA DELLA PROSTATA METASTATICO E RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE

1.1 – Trattamento: carcinoma della prostata metastatico

1.1.1 – Introduzione

E' stata pubblicata una revisione sistematica (SR) sull'ADT nel PCa [457].

1.1.2 – Fattori prognostici

La sopravvivenza mediana dei pazienti con metastasi di nuova diagnosi è di circa 42 mesi [714]. Tuttavia, la popolazione degli M1 è eterogenea. Sono stati proposti diversi fattori prognostici per la sopravvivenza tra cui il

numero e localizzazione delle metastasi ossee, viscerali, il Gleason Score (GS), il Performance Status (PS), il PSA iniziale [715] e la fosfatasi alcalina [716] sebbene nessuno di questi è stato confrontato direttamente e solo pochi sono stati validati [717]. Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati utilizzati il numero e la localizzazione delle metastasi ossee e la presenza di lesioni viscerali [718]. Fattori prognostici indipendenti di ridotta sopravvivenza sono presenza di metastasi viscerali, presenza alla scintigrafia ossea di più di cinque siti metastatici, la localizzazione alle estremità e i gruppi ISUP > 3.

Sulla base dei risultati del trial clinico SWOG 9346 basati su un'ampia coorte di pazienti, sono stati creati tre gruppi prognostici sulla base dei livelli di PSA dopo sette mesi di ADT (vedi Tabella 6.4.1) [719]. Tuttavia questi tre gruppi prognostici hanno bisogno di una validazione esterna.

Tabella 6.4.1: Fattori prognostici basati sui risultati del trial clinico SWOG 9346

PSA dopo 7 mesi dalla castrazione	Sopravvivenza mediana
PSA <0.2 ng/mL	75 mesi
0.2 <PSA<4 ng/mL	44 mesi
PSA> 4 ng/mL	13 mesi

1.1.3 – Trattamento ormonale di prima linea

La terapia standard di prima linea è stata L'ADT per oltre 50 anni [457]. Non ci sono evidenze di livello 1 a favore di un tipo specifico di ADT rispetto ad un altro, né a favore dell'orchiectomia né degli analoghi o antagonisti dell' LHRH. L'eccezione sono pazienti con pericolo di compressione del midollo spinale, nei quali l'orchiectomia bilaterale o gli antagonisti dell' LHRH sono le opzioni preferite.

1.1.4 – Terapie combinate

1.1.4.1 – Blocco completo degli androgeni

Non sono state riscontrate differenze tra la castrazione chirurgica con o senza flutamide nel più grande RCT in cui sono stati inclusi 1.286 pazienti con stadio M1b [720]. Tuttavia, differenti risultati sono stati ottenuti con altri anti-androgeni o con differenti modalità di castrazione. Una RS ha mostrato che il blocco androgenico completo (BAC) ottenuto utilizzando un anti-androgeno non steroideo (NSAA) potrebbe fornire un piccolo vantaggio di sopravvivenza (<5%) rispetto alla monoterapia (castrazione chirurgica o agonisti dell'LHRH) [721, 722] con più alti tassi di sopravvivenza a cinque anni [723]. Questo minimo vantaggio, in un piccolo sottogruppo di pazienti, deve essere valutato in rapporto all'aumento degli effetti collaterali che si associa all'uso a lungo termine di NSAA.

1.1.4.2 – Monoterapia con anti-androgeni non steroidei

Sulla base di una RS Cochrane [724] che confronta la monoterapia NSAA con la castrazione (sia medica che chirurgica), l'utilizzo di NSAA era considerato meno efficace in termini di OS, progressione clinica, fallimento del trattamento e interruzione del trattamento a causa di eventi avversi. La qualità delle evidenze degli studi inclusi in questa SR è stata valutata come moderata.

1.1.4.3 – Terapia di deprivazione androgenica intermittente contro continua

Tre revisioni indipendenti [725-727] e due meta-analisi [728, 729], hanno esaminato l'efficacia clinica della terapia di deprivazione androgenica intermittente (IAD). Tutte queste revisioni includevano otto RCT di cui solo tre sono stati condotti in pazienti con malattia esclusivamente M1. Gli altri cinque RCT includevano differenti gruppi di pazienti, principalmente pazienti con malattia localmente avanzata e pazienti che avevano recidivato presentando metastasi.

Fino ad ora, il SWOG 9346 [730] è il più grande trial che abbia investigato la IAD nei pazienti M1b. Su 3.040 pazienti sottoposti a screening, solo 1.535 pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Ciò evidenzia che, nel migliore dei casi, solo il 50% dei pazienti M1b possono essere candidati per la IAD, ovvero i pazienti con miglior risposta del PSA. Questo è stato uno studio di non inferiorità che ha portato a risultati inconcludenti: l'ipotesi che l'Hazard Ratio (HR) per la morte sarebbe dovuto essere inferiore a 1,20 non era stata rifiutata perché il limite superiore del 90% dell'intervallo di confidenza (CI) effettivo era 1,23 (HR: 1,1; CI:0.99-1.23). Ciò nonostante il limite di non inferiorità pre-specificato non è stato raggiunto, perciò i risultati del trial non hanno mostrato una significativa inferiorità per l'uno o l'altro braccio di trattamento. Tuttavia, sulla base di questo studio, la sopravvivenza inferiore con IAD non può essere completamente esclusa.

Altri studi non hanno mostrato alcuna differenza di sopravvivenza con un HR per l'OS di 1,02 (0,94-1,11) [725]. Queste revisioni e meta-analisi sono giunte alla conclusione che una differenza di OS o CSS tra IAD e l'ADT continuo è improbabile. Una recente revisione degli studi di fase III disponibili ha evidenziato i limiti della maggior parte degli studi e ha suggerito una cauta interpretazione dei risultati di non-inferiorità [731]. Nessuna delle prove che confrontato IAD e ADT continua solo in pazienti M1 hanno mostrato un beneficio di sopravvivenza a favore di quest'ultima, sebbene ci fosse una tendenza verso una migliore OS e PFS con ADT continua. La maggior parte di questi studi, tuttavia, erano studi di non-inferiorità. C'è una tendenza che favorisce lo IAD in termini di QoL, specialmente per quanto riguarda gli effetti avversi legati al trattamento, come le vampate di calore. In alcune coorti l'impatto negativo sulla funzione sessuale era meno pronunciato con la IAD. Due studi prospettici hanno raggiunto le stesse conclusioni [732, 733].

Altri possibili benefici a lungo termine dello IAD derivanti da un non-RCT includono un effetto protettivo contro la perdita ossea, sindrome metabolica e problemi cardiovascolari [734]. Questo possibile effetto protettivo

è stato recentemente contestato dai risultati di un'analisi dettagliata dello studio SWOG 9346 [735]. Questi risultati hanno mostrato un aumento del rischio di eventi trombotici e ischemici, mentre non vi era alcun beneficio con IAD per quanto riguarda effetti collaterali endocrinologici, psichiatrici, sessuali e neurologici. Nella maggior parte degli studi è stato osservato il recupero del testosterone [736] portando solo ad una castrazione intermittente. Questi risultati, così come la mancanza di qualsiasi beneficio di sopravvivenza in pazienti M1, suggeriscono che questa modalità di trattamento dovrebbe essere considerata solo come un'opzione in un paziente ben informato che presenta effetti collaterali significativi.

Deve ancora essere definita in studi prospettici la soglia del valore di PSA alla quale la ADT deve essere sospesa o ripristinata in favore della IAD [726, 736]. Tuttavia, vi è consenso tra molti autori sulle seguenti dichiarazioni:

- IAD si basa sulla castrazione intermittente; quindi sono adatti solo i farmaci che portano alla castrazione.
- L'antagonista dell'ormone LH-RH potrebbe essere una valida alternativa a un agonista.
- Il ciclo di induzione non dovrebbe essere più lungo di nove mesi, altrimenti il recupero del testosterone è improbabile.
- La terapia di privazione degli androgeni deve essere interrotta solo se sono soddisfatti tutti i seguenti criteri:
  - paziente ben informato e compliante;
  - nessuna progressione clinica;
  - una chiara risposta del PSA, definita empiricamente come un PSA <4 ng / ml nella malattia metastatica.
- Il follow-up rigoroso è obbligatorio e dovrebbe includere un esame clinico ogni 3-6 mesi. Più avanzata è la malattia, più precoce dovrebbe essere il follow-up.
- Il PSA deve sempre essere misurato dallo stesso laboratorio.
- Il trattamento riprende quando il paziente progredisce clinicamente o ha un PSA in aumento rispetto a un valore predeterminato (impostato empiricamente) soglia: di solito 10-20 ng / mL in pazienti metastatici.
- Lo stesso trattamento è utilizzato almeno dai tre ai sei mesi.
- I successivi cicli di trattamento si basano sugli stessi principi fino a che il primo segno di resistenza alla castrazione diventa evidente.
- Il gruppo di pazienti che trarranno maggior beneficio dallo IAD deve ancora essere definito, ma il fattore più importante sembra essere la risposta del paziente al primo ciclo di IAD, ad es. la risposta del livello di PSA [726].

1.1.4.4 – Terapia della deprivazione androgenica immediata rispetto a quella differita

Nei pazienti sintomatici, il trattamento immediato è obbligatorio. Tuttavia, esistono ancora controversie per i pazienti metastatici asintomatici a causa della mancanza di studi di qualità. Una revisione Cochrane ha messo in evidenza quattro RCT di buona qualità: gli studi VACURG I e II, lo studio MRC e lo studio ECOG 7887 [724]. Tali studi sono stati condotti nell'era pre-PSA e includono pazienti con PCa avanzato, che avevano ricevuto un'ADT precoce rispetto a quelli che avevano ricevuto un'ADT differita come terapia primaria o terapia adiuvante dopo RP [737]. Nessun miglioramento dell'OS è stato osservato nella popolazione M1a / b, sebbene l'ADT precoce abbia ridotto significativamente la progressione della malattia e le complicanze associate.

1.1.5 – Privazione degli androgeni combinata con altri agenti

1.1.5.1 – Combinazione con abiraterone acetato

In due grandi RCT (STAMPEDE, LATITUDE) è stato studiato l'aggiunta di abiraterone acetato (1000 mg al giorno) più Prednisone (5 mg al giorno) (AA più P) nell'ADT negli uomini con carcinoma della prostata metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC) [738, 739]. L'obiettivo principale di entrambi gli studi era un miglioramento

dell' OS. Entrambi gli studi hanno mostrato un miglioramento significativo dell'OS del 38% a tre anni [HR: 0,62 (0,53-0,71) [740]. I criteri di inclusione nei due studi differivano rispetto alla definizione del rischio, ma entrambi gli studi hanno mostrato un miglioramento dell'OS. Questo suggerisce che il trattamento con ADT più AA più P dovrebbe essere uno standard per tutti i pazienti e non essere limitato a un gruppo specifico ad alto rischio, come ad esempio definito nello studio LATITUDE [738].

Tutti gli obiettivi secondari come la sopravvivenza libera da progressione, il tempo libero da progressione radiografica, il tempo libero dalla comparsa del dolore o il tempo dall'inizio della chemioterapia erano positivi e favorevoli alla terapia di combinazione. I risultati principali sono riassunti nella Tabella 6.4.2. Non è stata osservata nessuna differenza nei decessi correlati al trattamento con la combinazione di ADT più AA più P rispetto alla monoterapia con ADT [HR: 1,37 (0,82-2,29]. Tuttavia, nello studio STAMPEDE, rispetto al LATITUDE il doppio dei pazienti in terapia di combinazione ha interrotto il trattamento a causa della tossicità (20% vs 12%).

Sulla base di questi dati, anticipare la terapia con docetaxel in combinazione con l'ADT dovrebbe essere considerato lo standard negli uomini che si presentano con metastasi alla diagnosi, a condizione che siano abbastanza in forma per ricevere il farmaco [741].

I pazienti recidivanti M0 e M1 sono stati inclusi nello studio STAMPEDE, ma non in LATITUDE [738, 739]. Nel sottogruppo di pazienti M0, non c'era alcun miglioramento nell'OS. Questa mancanza di beneficio potrebbe essere correlata al periodo di follow-up relativamente breve e alla scarsità degli eventi. Pertanto, il trattamento di combinazione non dovrebbe essere considerato come lo standard nei pazienti con HSPC M0. Per quanto riguarda i pazienti che hanno una ricorrenza dopo un trattamento locale [20], c'è qualche incertezza dal momento che solo un piccolo gruppo di tali pazienti è stato incluso in STAMPEDE [740]. Perciò, il trattamento di associazione in tali pazienti dovrebbe essere basato su una discussione individuale con il paziente ma non può essere considerato come lo standard di cura.

Tabella 6.4.2: Risultati degli studi STAMPEDE braccio G e LATITUDE

	STAMPEDE [James] [739]		**LATITUDE [Fizazi][738]**	
	ADT	ADT + AA + P	ADT + placebo	ADT + AA + P
n	957	960	597	602
Nuova diagnosi N+	20%	19%	0	0
Nuova diagnosi M+	50%	48%	100%	100%
Criteri di inclusione principali	Pazienti programmati per l'ADT a lungo termine - pazienti con nuova diagnosi di M1 o N + - pazienti con tumore localmente avanzato (almeno due tra: cT3 cT4, GS ≥ 8, PSA ≥ 40 ng / mL) - recidiva della malattia localmente trattata con un PSA> 4 ng / mL e un PSA-DT <6 mesi. Oppure PSA> 20 ng / mL, oppure recidiva linfonodale o metastasi		Malattia M1 appena diagnosticata e 2 fra i seguenti 3 fattori di rischio: GS ≥ 8, ≥ 3 lesioni ossee, metastasi viscerali	

Obiettivo primario	Overall survival	Overall survival Sopravvivenza libera da progressione radiologica
Follow-up medio (mesi)	40	30.4
Overall survival a 3 anni	83% (ADT + AA + P) 76% (ADT)	66% (ADT + AA + P) 49% (ADT + placebo)
HR (95% CI)	0.63 (0.52 – 0.76)	0.62 (0.51 – 0.76)
M1 solamente		
n =	1002	1199
Overall survival a 3 anni	NA	66% (ADT + AA + P) 49% (ADT + placebo)
HR (95% CI)	0.61 (0.49 – 0.75)	0.62 (0.51 – 0.76)
HR	Sopravvivenza senza fallimento (biologico, radiologico, clinico o morte): 0.29 (0.25 – 0.74)	Sopravvivenza libera da progressione radiologica: 0.49 (0.39 – 0.53)

AA = abiraterone acetato; ADT = tearapia di deprivazione androgenica; CI = intervallo di confidenza; GS = Gleason score; HR = hazard ratio; n = numero di pazienti; NA = non disponibile; P = prednisone.

1.1.5.2 – ADT in combinazione con chemioterapia

sono stati condotti tre grandi RCT [718, 742, 743]. Tutti gli studi comparavano lo standard terapeutico dell'ADT da solo con l'ADT in combinazione con terapia immediata con docetaxel (75 mg/sqm ogni tre settimane) (entro tre mesi dall'inizio della terapia con ADT). L'obiettivo primario di tutti e tre gli studi era l'OS. I principali risultati sono riassunti nella tabella 6.4.3.

Tabella 6.4.3: Principali risultati – Terapia ormonale in combinazion con chemioterapia

Study	Population	n	Median FU (mo)	Median OS		HR	p-value
				ADT + D	ADT		
Gravis et al. [743]	M1	385	50	58.9	54.2	1.01 (0.75-1.36)	0.955
ASCO GU 2015 [744]	HV: 47%		82.9	60.9	46.5	0.9 (0.7-1.2)	0.44
Sweeney et al. [718]	M1 HV: 65%	790	28.9	57.6	44	0.61 (0.74-0.8)	<0.001
STAMPEDE [742]	M1 [61%]/ N+[15%]/ relapse	1184/ 593 (D) 593 (D+ZA)		81 76	71 n.r	0.78 (0.66-0.93) 0.82 (0.69-0.97)	0.006 0.022
	M1 only	725 + 362 (D)		60	45	0.76 (0.62-0.92)	0.005

D = docetaxel; FU = follow-up; HR = hazard ratio; HV = high volume: sia metastasi viscerali che più di Quattro metastasi osee, con almeno una al di fuori della colonna vertebrale e della pevi; n = numero di pazienti; n.r. = non riportato; ZA = acido zoledronico.

Nello studio GETUG 15, tutti i pazienti avevano una nuova diagnosi di carcinoma prostatico M1, sia de novo che dopo trattamento primario [743]. Sono stati stratificati sulla base dei trattamenti precendeti ed ai fattori di rischio Glass [715]. Nello studio "Chemo-hormonal therapy vs. Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer" (CHAARTED), sono stati utilizzati gli stessi criteri di invlusione ed I pazienti sono stati stratificati in base al volume di malattia; alto volume è stato definite come la presenza di metastasi viscerali o quattro, o più, metastasi ossee con almeno una al di fuori della colonna vertebrale e della pelvi [718].

STAMPEDE è uno studio multi-braccio multi-stadio in cui il braccio di riferimento (ADT in ionoterapia) includeva 1184 pazienti. Una dei bracci sperimentali era docetaxel in combinazione con ADT (n=593), un altro era docetaxel in combinazione con acido zoledronico (n=593). I pazienti erano inclusi sia con malattia M1, N1 o con almeno due dei seguenti criteri: T3/4, PSA ≥ 40 ng/mL, o Gleason score 8-10. Anche i pazienti con recidiva dopo trattamento primario sono stati inclusi se avevano almeno uno dei seguenti criteri: PSA ≥ 4 ng/mL con un PSA-DT < 6 mesi o un PSA ≥ 20 ng/mL, N1 o M1. Nessuna stratificazione è stata usata per quanto riguarda il volume della malattia metastatica (alto/basso volume) [742].

In tutti e tre gli studi la principale tossicità era ematologica con circa il 12-15% di neutropenia di grado 3-4, e circa il 6-12% di neutropenia febbrile di grado 3-4. L'uso del fattore stimolante le colonie granulocitarie (granulocyte colony-stimulating factor – GCSF) si è dimostrato benefico nel ridurre la neutropenia febbrile. La profilassi primaria e secondaria con GCSF dovrebbe essere basata sulle linee guida disponibili [741, 745].

Sulla base di questi dati, anticipare la terapia con docetaxel in combinazione con l'ADT dovrebbe essere considerato lo standard negli uomini che si presentano con metastasi alla diagnosi, a condizione che siano abbastanza in forma per ricevere il farmaco [741]. Docetaxel è utilizzato ad un dosaggio standard di 75 mg/sqm in combinazione con steroidi come premedicazione. La terapia prolungata con corticosteroidi non è mandatoria.

1.1.5.3 – Selezione del trattamento e del paziente

Rimane aperta la scelta tra sei cicli di docetaxel e l'uso a lungo termine di AA + P nei pazienti con nuova diagnosi di mHSPC. Entrambe le modalità hanno effetti collaterali diversi e specifici per l'agente. Neutropenia principalmente febbrile con docetaxel e eventi cardiovascolari potenzialmente correlati anche agli effetti collaterali associati a mineralcorticoidi, come disturbi epatici con AA più P. Entrambi i trattamenti richiedono una rigorosa politica di follow-up. Pertanto, la scelta sarà molto probabilmente guidata dalle preferenze del paziente, dagli effetti collaterali specifici, dalla disponibilità e dai costi.

1.1.6 – Trattamento posticipato per PCa metastatico (stadio M1)

Gli unici candidati con malattia metastatica che possono eventualmente essere considerati per il trattamento differito sono pazienti asintomatici con un forte desiderio di evitare effetti collaterali correlati al trattamento. Tuttavia, dal momento che la mediana di sopravvivenza è di soli 42 mesi, il tempo senza trattamento (prima dei sintomi) è breve nella maggior parte dei casi. Il rischio di sviluppare sintomi e persino la morte da PCa, senza ricevere alcun beneficio dal trattamento ormonale stato evidenziato [525, 531]. I pazienti con trattamento differito per PCa avanzato devono essere disposti a sottoporsi ad un follow-up stretto.

1.1.7 – Trattamento del tumore primitivo nella malattia metastatica di nuova diagnosi

Diversi studi di coorte suggeriscono un vantaggio per quanto riguarda l'OS e la CSS quando la RP o la brachiterapia sono eseguite in aggiunta all'ADT nei pazienti con malattia metastatica di nuova diagnosi [746]. La mancanza di chiari criteri di selezione per i pazienti candidati al trattamento è il maggior limite di queste evidenze.

Sono in corso studi prospettici che affrontano questa importante questione, ma fino a quando non saranno disponibili i risultati, tali interventi dovrebbe ancora essere considerato sperimentale.

1.1.8 – Terapia orientata alla metastasi

Nei pazienti che recidivano dopo un trattamento locale, è stata proposta una terapia mirata alle metastasi, con l'obiettivo di ritardare il trattamento sistemico. Una recente SR ha chiaramente evidenziato che in questo momento questo approccio deve, ancora, essere considerato come sperimentale [705].

1.1.9 – Linee guida per il trattamento di prima linea della malattia metastatica

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Nei pazienti sintomatici M1, offrire un trattamento sistemico immediato per alleviare i sintomi e ridurre il rischio di sequele potenzialmente gravi di malattia avanzata (compressione del midollo spinale, fratture patologiche, ostruzione ureterale, metastasi extra-scheletriche).	Forte
Offrire antagonisti dell' LHRH, specialmente per i pazienti con una compressione imminente del midollo spinale o un'ostruzione dello sbocco della vescica.	Debole
Nei pazienti asintomatici M1, offrire un trattamento sistemico immediato per migliorare la sopravvivenza, rinviare la progressione ad uno stadio sintomatico e prevenire una grave complicanze correlate alla progressione della malattia.	Forte
Nei pazienti asintomatici M1, discutere la castrazione posticipata con un paziente ben informato poiché abbassa gli effetti collaterali del trattamento, a condizione che il paziente sia strettamente monitorato.	Debole
In pazienti M1 trattati con un agonista LHRH, offrire una somministrazione a breve termine di androgeni per ridurre il rischio del fenomeno "flare-up".	Debole
Non offrire la monoterapia con anti-androgeno per la malattia M1.	Forte
Offrire la castrazione combinata con la chemioterapia (docetaxel) a tutti i pazienti la cui prima la presentazione è la malattia M1 e chi è abbastanza in forma per docetaxel.	Forte
Offrire la castrazione combinata con abiraterone acetato e prednisone a tutti i pazienti di cui la prima presentazione è la malattia M1 e chi è abbastanza in forma per il regime.	Forte
Offrire la castrazione da sola, con o senza un anti-androgeno, a pazienti non idonei o riluttanti a considerare, la castrazione combinata con docetaxel o abiraterone acetato più prednisone.	Forte
Trattamento intermittente	
Nei pazienti M1 asintomatici, offrire un trattamento intermittente solo a uomini altamente motivati, con una risposta importante antigene prostatico specifico (PSA) dopo il periodo di induzione.	Forte

• In pazienti M1, seguire gli schemi usati negli studi clinici pubblicati che hanno valutato i tempi di trattamento intermittente. • Interrompere il trattamento quando il livello di PSA è <4 ng / ml dopo 6-7 mesi di trattamento. • Riprendere il trattamento quando il livello di PSA è> 10-20 ng / mL (o riportato al livello iniziale di <20 ng / mL).	Debole
Non usare la castrazione combinata con nessun trattamento locale (radioterapia / chirurgia) al di fuori di studi clinici sperimentali fatta eccezione per il controllo dei sintomi.	Forte

1.2 – Trattamento: PCa resistente alla castrazione (CRPC)

1.2.1 – Definizione di PCa resistente alla castrazione

Testosterone sierico castrato <50 ng / dL o 1,7 nmol / L più uno tra;

a. Progressione biochimica: tre aumenti consecutivi in PSA a una settimana di distanza con conseguente aumento del 50% oltre il nadir e un PSA> 2 ng / mL o,

b. Progressione radiologica: comparsa di nuove lesioni: due o più nuove lesioni ossee alla scintigrafia ossea o una lesione dei tessuti molli utilizzando RECIST (Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi) [747].

La progressione sintomatica da sola deve essere messa in discussione e sottoposta a ulteriori indagini. Non è

sufficiente per diagnosticare CRPC.

1.2.2 – PCa non metastatico resistente alla castrazione

I frequenti test del PSA per gli uomini in trattamento con ADT hanno portato a una precoce diagnosi di progressione biochimica. Di questi uomini circa un terzo svilupperà metastasi ossee rilevabili alla scintigrafia ossea

entro due anni [748], tuttavia, non sono disponibili studi che suggeriscano un beneficio per il trattamento immediato.

Nello studio STRIVE (a) Enzalutamide è stata confrontata con bicalutamide incluso un sottogruppo di uomini con nessuna evidenza apparente di malattia metastatica ossea e ha mostrato una diminuzione in rPFS ma l'OS non è stata valutata e attualmente non vi sono prove sufficienti per consentire la presentazione di una raccomandazione [749].

Negli uomini con CRPC e metastasi cliniche non rilevabili che utilizzano la scintigrafia ossea e la TC, il dosaggio del PSA iniziale, la velocità del PSA e il PSA-DT sono stati associati al tempo di metastasi ossee, sopravvivenza libera da metastasi ossee e OS [748, 750]. Questi fattori possono essere utilizzati al momento di decidere quali pazienti devono essere valutati per la malattia metastatica. Una dichiarazione di consenso da parte del gruppo del "PCa Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR)" [751] ha suggerito di eseguire una scintigrafia ossea e una TC quando il PSA ha raggiunto 2 ng / mL e se questo era negativo dovrebbe essere ripetuto quando il PSA ha raggiunto 5 ng / mL, e di nuovo dopo ogni raddoppio del PSA basato su test PSA ogni tre mesi per uomini asintomatici. I pazienti sintomatici dovrebbero essere sottoposti a indagine pertinente indipendentemente dal livello di PSA.

1.2.3 – PCa metastatico resistente alla castrazione

Il resto di questa sezione si concentra sulla gestione degli uomini con provato CRPC metastatico (mCRPC).

1.2.3.1 – Privazione convenzionale degli androgeni in PCa resistente alla castrazione

Alla fine gli uomini con PCa mostreranno evidenza di progressione della malattia nonostante la castrazione. Due studi hanno mostrato solo un beneficio marginale di sopravvivenza per i pazienti che rimangono sugli analoghi di LHRH durante la seconda e la terza linea terapeutica [752, 753]. Tuttavia, in assenza di dati prospettici, i modesti benefici potenziali di una castrazione continua supera il minimo rischio di trattamento. Inoltre, sono stati studiati tutti i trattamenti successivi negli uomini con una continua soppressione androgena e pertanto dovrebbe essere continuato in questi pazienti.

Tabella 6.5.1: Studi controllati di fase III randomizzati - trattamento di prima linea in pazienti con PCa metastatico resistente alla castrazione

Autore	Intervento	Controllo	Criteri di selezione	Outcome principali
DOCETAXEL				
SWOG 99-16 Petrylak, DP, et al. 2004 [754]	docetaxel/EMP, ogni tre settimane, 60 mg/m2 , EMP 3 x 280 mg/die	mitoxantrone, ogni tre settimane, 12 mg/m2 prednisone 5 mg BID		OS: 17.52 vs. 15.6 mesi (p = 0.02, HR: 0.80; 95% CI: 0.67-0.97) PFS: 6.3 vs. 3.2 mesi (p < 0.001)
TAX 327 2008 [755, 756]	docetaxel, ogni tre settimane, 75 mg/m2 prednisone 5 mg BID O docetaxel, settimanalmente, 30 mg/m2 prednisone 5 mg BID	mitoxantrone, ogni tre settimane, 12 mg/m2, Prednisone 5 mg BID		OS: 19.2 per il gruppo ogni tre settimane vs. 17.8 per il gruppo settimanale and 16.3 mesi nel gruppo di controllo. (p = 0.004, HR: 0.79 95% CI: 0.67-0.93)
ABIRATERONE				
COU-AA-302 Ryan CJ, et al. 2013 [757-759]	abiraterone + prednisone	placebo + prednisone	- Nessuna precedente terapia con docetaxel. - ECOG 0-1. - Progressione biochimica o radiografica. -Assenza di sintomi o sintomi lievi. - Nessuna metastasi viscerale.	OS: 34,7 vs 30,3 mesi. (HR: 0,81 p=0,0033). FU: 49.2 mesi. rPFS: 16,5 vs 8,3 mesi. p <0,0001

ENZALUTAMIDE				
PREVAIL Beer TM, et al.2014 [760]	enzalutamide	placebo	- Nessuna precedente terapia con docetaxel. - ECOG 0-1. - Progressione biochimica o radiografica. -Assenza di sintomi o sintomi lievi. -Il 10% aveva metastasi viscerali	OS: 32.4 vs. 30.2 mesi. (p <.001). FU: 22 mesi (p < 0.001 HR: 0.71, 95% CI: 0.60-0.84) rPFS: 20.0 vs. 5.4 mesi. HR: 0.186 (95% CI: 0.15-0.23; p < 0.0001)
SIPULEUCEL-T				
Kantoff PW, et al. 2010 [761]	sipuleucel-T [762]	placebo [762]	- Alcuni con precedente docetaxel. - ECOG 0-1. - Asintomatico o minimamente sintomatico.	OS: 25.8 vs. 21.7 mesi (p = 0.03 HR: 0.78, 95% CI: 0.61-0.98). FU: 34.1 mesi PFS: 3.7 vs. 3.6 mo. (nessuna differenza)
Small EJ, et al. 2006 [763]	sipuleucel-T [763]	Placebo [763]	- ECOG 0-1. - Nessuna metastasi viscerale. - Nessun dolore osseo o oncologico. - Nessun corticosteroide.	OS: 25.9 vs. 21.4 mesi (p. 01). FU: 36 mesi. PFS: 11.7 vs. 10.0 settimane

BID = due volte al giorno; CI = intervallo di confidenza; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EMP = estramustine; FU = follow-up; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; rPFS = radiographic progression-free survival; OS = overall survival

1.2.4 – Trattamento di prima linea per PCa metastatico resistente alla castrazione

1.2.4.1 – Abiraterone

Abiraterone è stato valutato in 1.088 pazienti mCRPC chemio-naïve, asintomatici o lievemente sintomatici nello studio clinico di fase III COU-AA-302. I pazienti sono stati randomizzati ad abiraterone acetato o placebo, entrambi combinati con prednisone [757]. I pazienti con metastasi viscerali sono stati esclusi. I principali fattori di stratificazione erano Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 0 o 1 e malattia asintomatica o lievemente sintomatica. Complessivamente la OS e PFS radiologica (rPFS) erano gli endpoint co-primari. Dopo un follow-up mediano di 22.2 mesi, c'è stato un miglioramento significativo di rPFS (mediana 16,5 vs 8,2 mesi, HR: 0,52, p <0,001), per cui il cieco è stato interrotto. All'analisi finale con un follow-up mediano di 49,2 mesi, l'endpoint dell'OS era significativamente migliore (34,7 vs 30,3 mesi, HR: 0,81, 95% CI: 0,70-0,93, p = 0,0033) [759]. Eventi avversi (AEs) correlati all'eccesso di mineralcorticoidi e le alterazioni della funzione epatica erano più frequenti con abiraterone, ma erano soprattutto eventi di Grado 1-2. L'analisi dei sottogruppi di questo studio ha mostrato che il farmaco è ugualmente efficace nella popolazione anziana (> 75 anni) [764].

1.2.4.2 – Enzalutamide

Uno studio randomizzato di fase III (PREVAIL) [760] ha incluso una popolazione di pazienti simile e ha confrontato l'enzalutamide e placebo. Gli uomini con metastasi viscerali erano eleggibili, ma i numeri inclusi erano piccoli. I corticosteroidi erano ammessi ma non obbligatori. PREVAIL è stato condotto in una popolazione di mCRPC chemio-naïve di 1.717 uomini e ha mostrato un miglioramento significativo in entrambi gli endpoint co-primari, rPFS (HR: 0,186; CI: 0,15-0,23, p <0.0001) e OS (HR: 0.706; CI: 0.6-0.84, p <0.001). Nel 78% di pazienti è stata osservata una diminuzione ≥ 50% del PSA. Gli eventi avversi clinicamente rilevanti più comuni erano affaticamento e ipertensione. Enzalutamide era ugualmente efficace e ben tollerato negli uomini> 75 anni [765] e in quelli con o senza metastasi viscerali [766]. Tuttavia, per gli uomini con metastasi epatiche, sembra non esserci alcun beneficio visibile [766, 767]. L'enzalutamide è stata anche confrontata con bicalutamide in uno studio di fase II [768] rivelando un significativo miglioramento della PFS (15,7 mesi vs. 5,8 mesi, HR 0,44, p <0,0001).

1.2.4.3 – Docetaxel

La chemioterapia a base di docetaxel è associata ad un significativo miglioramento della sopravvivenza mediana di 2-2,9 mesi rispetto alla terapia con mitoxantrone più prednisone [756, 769]. La chemioterapia standard di prima linea è docetaxel 75 mg / m2 in dosi settimanali combinate con prednisone 5 mg BID, fino a dieci cicli. Il prednisone può essere omesso se ci sono controindicazioni o nessun sintomo maggiore. I seguenti fattori prognostici indipendenti possono aiutare a stratificare la risposta a docetaxel: metastasi viscerali, dolore, anemia (Hb <13 g / dL), progressione alla scintigrafia ossea e precedente trattamento con estramustina. I pazienti possono essere classificati in tre gruppi di rischio: basso rischio (0 o 1 fattore), intermedio (2 fattori) e alto rischio (3 o 4 fattori), mostrando tre OS mediane significativamente differenti di 25,7, 18,7 e 12,8 mesi, rispettivamente [770]. L'età da sola non è una controindicazione al docetaxel [771], ma dovrebbe esssere prestata attenzione ad un attento monitoraggio ed alle comorbidità come discusso nella sezione 5.4 [772]. Negli uomini con mCRPC che potrebbero essere incapaci di tollerare la dose standard sembra essere ben tollerato il programma che prevede docetaxel 50 mg / m2 ogni due settimane con meno AE di grado 3-4 e un tempo prolungato fino al fallimento del trattamento [773].

1.2.4.4 – Sipuleucel-T

Nel 2010, uno studio di fase III di sipuleucel-T ha mostrato un beneficio di sopravvivenza in 512 pazienti con mCRPC asintomatici o minimamente sintomatici [750]. Dopo un follow-up mediano di 34 mesi, la sopravvivenza mediana è stata di 25,8 mesi nel gruppo sipuleucel-T rispetto a 21,7 mesi nel gruppo placebo, con una HR di 0,78 (p = 0,03).

Non è stato osservato alcun calo del PSA e la PFS era simile in entrambe le braccia. La tolleranza generale è stata molto buona, con gli eventi avversi correlati alle citochine maggiormente di Grado 1-2 nel gruppo sipuleucel-T, ma con lo stesso numero di AEs di grado 3-4 in entrambe le braccia. Sipuleucel-T non è disponibile in Europa.

Tabella 6.5.2: Studi di Fase III randomizzati controllati – di seconda linea nel PCa metastatico resistente alla castrazione

Autore	Intervento	Controllo	Criteri di selezione	Outcome principali
ABIRATERONE				
Fizazi, et al. 2012 [774]	abiraterone + prednisone HR	placebo + prednisone	Precedente terapia con docetaxel. ECOG 0-2. Progressione biochimica o radiografica.	OS: 15.8 vs. 11.2 mesi (p < 0.0001). FU: 20.2 mesi. PFS Radiologico: no cambiamenti
de Bono, et al. 2011 [775]				OS: 14.8 vs. 10.9 mesi. (p < 0.001 HR: 0.65; 95% CI: 0.54-0.77). FU: 12.8 mesi. PFS Radiologica: 5.6 vs. 3.6 mesi.
Radium-223				
Parker, et al. 2013 [776]	radium-223	Placebo	Precedente terapia con o senza docetaxel. ECOG 0-2. Due o più metastasi ossee sintomatiche. No metastasi viscerali.	OS: 14.9 vs. 11.3 mesi. (p = 0.002, HR: 0.61; 95% CI: 0.46-0.81). Tutti gli endpoint secondari mostrano un beneficio oltre lo standard migliore di cura
CABAZITAXEL				
Bahl, et al. 2013 [777]	cabazitaxel + prednisone	mitoxantrone + prednisone	Precedente terapia con docetaxel. ECOG 0-2.	OS: 318/378 vs. 346/377 eventi (odds ratio 2.11; 95% CI: 1.33-3.33). FU: 25.5 mesi OS > 2y 27% vs. 16% PFS: -
deBono, et al. 2010 [778]				OS: 15.1 vs. 12.7 mesi. (p < 0.0001, HR: 0.70; 95% CI: 0.59-0.83). FU:12.8 mesi. PFS: 2.8 vs. 1.4 mesi. (p < 0.0001, HR: 0.74; 95% CI: 0.64-0.86)

ENZALUTAMIDE				
Scher, et al. 2012 [779]	enzalutamide	Placebo	Precedente terapia con docetaxel. ECOG 0-2.	OS: 18.4 vs. 13.6 mesi. (p < 0.001 HR: 0.63; 95% CI: 0.53-0.75). FU: 14.4 mesi. PFS: Radiologica 8.3 vs. 2.9 mesi. HR: 0.40; 95% CI: 0.35-0.47 p < 0.0001)

** Sono stati inclusi solo gli studi che riportano i risultati di sopravvivenza come endpoint primari.*
CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FU = follow-up; HR = hazard ratio; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

1.2.5 – Trattamento di seconda linea per mcrpc

Tutti i pazienti che ricevono un trattamento per un mCRPC alla fine avranno una progressione di malattia. Tutte le opzioni terapeutiche in questa fase sono riassunte nella tabella 6.5.2.

1.2.5.1 – Cabazitaxel

Il cabazitaxel è un nuovo taxano utile nei tumori resistenti al docetaxel. E' stato studiato in un importante trial di fase III, randomizzato, prospettico (TROPIC), che mette a confronto il cabazitaxel + prednisone con mitoxantrone + prednisone in 755 pazienti con mCRPC, che avevano avuto una progressione di malattia dopo o durante l' utilizzo di docetaxel [778]. In questo studio i gruppi di pazienti sono stati sottoposti a un massimo di dieci cicli di cabazitaxel (25 mg/m2) o di mitoxantrone (12 mg/m2) piu' prednisone (10 mg al giorno). La sopravvivenza globale che rappresentava l' endpoint primario, è risultata essere significativamente maggiore nel gruppo in cui veniva somministrato il cabazitaxel (mediana: 15.1 vs. 12.7 mesi p < 0.0001). Inoltre c'è stato anche un significativo incremento della sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) (mediana: 2.8 vs. 1.4 mesi, p < 0.0001), della risposta del tumore alla terapia, saggiata con i criteri RECIST, (14.4% vs. 4.4%, p < 0.005) e della diminuzione del PSA (39.2% vs. 17.8%, p < 0.0002). Gli eventi avversi di grado 3 e 4 WHO associati al trattamento si sono verificati significaticamente piu' spesso nel gruppo del cabazitaxel con una tossicità soprattutto ematologica (68.2% vs. 47.3%, p < 0.0002), ma anche non-ematologica (57.4 vs. 39.8%, p < 0.0002) [780]. In due trials randomizzati di fase 3 dopo la commercializzazione del farmaco, per prima cosa il cabazitaxel non si è dimostrato piu' efficace del docetaxel nel trattamento di prima linea, e inoltre la dose di 20 mg/m2 di cabazitaxel non si è rivelata meno efficace della dose di 25 mg/m2 nel trattamento di seconda linea in termini di sopravvivenza; la dose di 20 mg/m2 è pero' meno tossica. Per questo motivo la dose piu' bassa è preferibile [781, 782]. In ogni caso il cabazitaxel dovrebbe essere somministrato da medici esperti nella gestione della neutropenia e della sepsi, e in associazione a una terapia di profilassi con dei fattori stimolanti la produzione di granulociti [783].

1.2.5.2 – Abiraterone acetato dopo Docetaxel

L' importantissimo trial di fase III COU-AA-301 ha messo in luce risultati positivi nell' utilizzo di abiraterone dopo un follow-up medio di 12.8 mesi [775], risultati confermati anche nelle ultime analisi [774]. Un totale di 1.195 pazienti con mCRPC sono stati randomizzati 2 a 1 nel gruppo abiraterone acetato piu' prednisone e nel gruppo placebo piu' prednisone. Tutti i pazienti avevano avuto una progressione di malattia dopo terapia con

docetaxel secondo i criteri del Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) (con un massimo di due precedenti cicli ti chemioterapia). L' endpoint primario era la sopravvivenza globale con un HR stabilito di 0.8 in favore dell' abiraterone. Dopo un follow up medio di 20.2 mesi, la sopravvivenza mediana nel gruppo abiraterone era di 15.8 mesi rispetto agli 11.2 mesi del gruppo placebo (HR: 0.74, p < 0.0001). I benefici sono stati osservati in tutti i sottogruppi e tutti gli obiettivi secondari sono stati raggiunti dalla terapia con abiraterone (PSA, regressione delle lesioni radiologiche, tempo di aumento del PSA o di progressione clinica). L' incidenza di eventi avversi di grado 3 e 4 non differiva significativamente tra i due gruppi, ma eventi avversi dipendenti dall' asse mineral-corticoide sono stati osservati maggiormente nel gruppo abiraterone, soprattutto grado 1 e 2 (ritenzione di liquidi, edema e ipokaliemia).

1.2.5.3 – Enzalutamide dopo Docetaxel

L' analisi provvisoria dei risultati dello studio AFFIRM è stata pubblicata nel 2012 [779]. In questo studio 1.199 pazienti con mCRPC sono stati randomizzati 2 a 1 con enzalutamide e placebo. Questi pazienti erano progrediti dopo terapia con docetaxel secondo i criteri del Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2). La prescrizione di corticosteroidi non era obbligatoria, ma poteva essere consigliata, ed è stata eseguita nel 30% dei pazienti. L' endpoint primario era la sopravvivenza globale con un HR atteso di 0,76 a favore di enzalutamide. Dopo un follow-up medio di 14.4 mesi, la mediana di sopravvivenza nel gruppo enzalutamide era di 18.4 mesi in confronto ai 13.6 mesi del gruppo placebo (HR: 0.63, p < 0.001). Ciò ha portato alla raccomandazione di fermare e rimuovere il cieco allo studio. Il beneficio della terapia è stato osservato indipendentemente dall'età, dall'intensità del dolore e dal tipo di progressione. Nell' analisi finale che considerava un follow-up piu' lungo, i risultati sulla sopravvivenza globale sono stati confermati, nonostante le terapie incrociate e post-progressione [784]. Tutti i risultati degli obiettivi secondari sono stati in favore di enzalutamide (PSA, regressione di lesioni viscerali, qualità di vita, tempo di diminuzione del PSA o di progressione clinica). Non ci sono state differenze significative in relazione agli eventi avversi nei due gruppi, con un'incidenza minore di eventi avversi si grado 3 e 4 nel gruppo enzalutamide. Nel gruppo enzalutamide c'è stata un' incidenza di convulsioni dello 0.6%, evento avverso non riportato in nessun caso nel gruppo placebo.

1.2.5.4 – Radium-223

L' unico farmaco osso-specifico che è associato a un beneficio nella sopravvivenza è il radio-223 che appartiene alla categoria degli alfa-emittenti. In un grande trial di fase III (ALSYMPCA), 921 pazienti con mCRPC sintomatico che avevano fallito o non erano adatti per docetaxel, sono stati randomizzati o a sei iniezioni di radio-223 nella dose di 50 kBq/kg o a placebo, ovviamente assieme alla terapia standard. L' endpoint primario era la sopravvienza globale. Il radio-223 aumentava significativamente la sopravvivenza mediana di 3.6 mesi (HR: 0.70; p < 0.001) [776]. Inoltre esso ha determinato un aumento del tempo verso il primo evento scheletrico, un miglioramento del dolore e un miglioramento della qualità di vita. La tossicità associata è stata trascurabile e, a parte un lieve aumento di eventi avversi ematologici e di diarrea nel gruppo del radio-223, non ci sono state differenze significative tra i due gruppi [776]. Il radio-223 si è dimostrato efficace e sicuro indipendentemente se il paziente era stato trattato in precedenza con docetaxel o no [785].

1.2.6 – Terapia dopo docetaxel e la prima linea di trattamento ormonale in mCRPC

La scelta della terapia dopo docetaxel e una prima linea di trattamento ormonale nel mCRPC è una questione aperta [786]. Sia il radio-223 che una seconda linea di chemioterapia (cabazitaxel) sono scelte ragionevoli. In generale sembrerebbe che in pazienti non selezionati, i trattamenti successivi abbiano un beneficio minore rispetto ai trattamenti piu' precoci [787, 788], e che inoltre ci sia una resistenza crociata tra enzalutamide e abiraterone [789]. Gli inibitori della PARP (poli adp-ribosio polimerasi) hanno dimostrato in studi iniziali una buona risposta in uomini con carenza di ricombinazione omologa somatica (HRD). I pazienti trattati in pre-

cedenza sia con docetaxel che con almeno un nuovo agente ormonale, e il cui tumore presentava delezioni omozigoti o mutazioni deleterie nei geni di riparazione del DNA, hanno mostrato una percentuale di risposta dell' 88% [790]. I pazienti senza HRD invece non hanno presentato un chiaro beneficio con l' utilizzo dell' olaparib. Gli inibitori della PARP quindi, anche se non ancora disponibili, offrono una nuova eccitante opportunità terapeutica per una terapia target, basata sulle mutazioni possibili presenti nel tumore.

1.2.7 – Monitoraggio della terapia

Le valutazioni di base includono l' anamnesi del paziente e l' esame clinico, così come gli esami ematici standard (PSA, emorcomo, funzionalità renale, funzionalità epatica, ALP), esami radiologici dell' osso e TC di torace, addome e pelvi [791]. Il PSA da solo non è abbastanza affidabile [792] nel monitoraggio del comportamento del tumore negli stadi avanzati di CRPC, in quanto le metastasi viscerali possono svilupparsi senza determinare un incremento del PSA [793]. Infatti il Prostate Cancer Group 2 (PCWG2) raccomanda l' utilizzo di una combinazione di scintigrafia ossea e esami TC, dosaggi del PSA e valutazioni cliniche, nel monitorare i pazienti con CRPC [769]. In un recente incontro la maggioranza degli esperti ha suggerito di eseguire una regolare valutazione dei pazienti con esami ematici ogni 2-3 mesi e scintigrafie ossee e TC ogni 6 mesi almeno, anche in assenza di una indicazione clinica [791]. Questo dimostra che tutti i nuovi agenti che hanno dimostrato aumento di sopravvivenza, sono potenzialmente tossici e molto costosi, e che quindi i pazienti che non ricevono un beneficio importante dovrebbero andare incontro a un cambio di terapia. Questo gruppo di esperti hanno sottolineato che il trattamento non deve essere sospeso solo se c'è un aumento del PSA. Il trattamento deve essere interrotto invece se si presentano almeno due dei tre criteri principali (progressione del PSA, progressione delle lesioni radiologiche e peggioramento clinico). Nei trials, il nuovo gruppo PCWG3 ha dato piu' risalto all' importanza di documentare la progressione di lesioni esistenti, e ha introdotto il concetto del "beneficio clinico non piu' presente" per sottolineare la distinzione tra la prima evidenza di progressione e il bisogno clinico di terminare o cambiare trattamento [794]. Queste raccomandazioni sembrano essere valide anche al di fuori dei trials nella pratica clinica.

1.2.8 – Quando cambiare trattamento

Il momento esatto di cambiare terapia nel mCRPC rimane un argomento di dibattito aperto anche se è vivamente consigliato di iniziare o di cambiare trattamento immediatamente nel momento in cui c'è una progressione sintomatica della malattia metastatica. Sebbene l' uso di queste terapie stia crescendo, i confronti diretti mancano ancora in letteratura, cosi' come i dati relativi alle sequenze da utilizzare. Quindi non è ancora chiaro come scegliere nel migliore dei modi la seconda linea di terapia. In assenza di altri dati quindi sono stati utilizzati i criteri di inclusione dei trials esistenti per dare le varie priorità alla sequenza delle terapie.

Il Performance status (PS) dell' "Eastern oncology group" è stato utilizzato per stratificare i pazienti. In generale, pazienti con un PS di 0 o 1 possono trarre beneficio dalle terapie a differenza dei pazienti con un PS maggiore o uguale a 2. Comunque è fondamentale che la scelta terapeutica venga individualizzata. Questo soprattutto nel caso in cui i sintomi correlati alla malattia determinano il PS. In questi casi può essere opportuno utilizzare farmaci che allungano la vita per stabilire se la terapia realmente migliora il PS. La sequenza viene discussa ed è stata pubblicata in un articolo riassuntivo che segue la conferenza "St. Gallen advanced prostate cancer consensus" del 2017 [791, 795].

1.2.9 – Trattamento dei sintomi nel tumore prostatico ormono-refrattario metastatico

Il tumore prostatico ormono-resistente metastatico spesso è una malattia debilitante che colpisce il paziente anziano. E' necessario un approccio multidisciplinare che coinvolge gli urologi, gli oncologi, i radioterapisti, gli

infermieri, gli psicologi e gli assistenti sociali [796]. Il prblema critico della terapia palliativa deve essere preso in considerazione quando si aggiunge un trattamento sistemico, come il trattamento del dolore, della costipazione, anoressia, nausea, stanchezza e depressione.

1.2.9.1 – Complicanze comuni dovute alle metastasi ossee

Molti pazienti con CRPC hanno metastasi ossee doloranti. La radioterapia esterna è molto efficace [797], anche utilizzando una singola seduta [798]. Una singola somministrazione di un bifosfonato di terza generazione può essere considerata se la radioterapia non è consigliata [799]. Le complicanze piu' comuni dovute alle metastasi ossee includono crolli o deformità vertebrali, fratture patologiche, compressioni del midollo. Interventi di cementazione vertebrale possono rappresentare un trattamento efficace per fratture sintomatiche vertebrali, qualsiasi siano le cause, con un ottimo impatto sulla qualità di vita e sul dolore [800]. Comunque è ancora importante consigliare la terapia chirurgica palliativa standard, che può essere efficace nella gestione delle metastasi osteoblastiche [801, 802]. L' imminente compressione spinale è un' emergenza. Deve essere diagnosticata subito e i pazienti devono essere istruiti a riconoscerne i sintomi. Una volta che c'è il sospetto, devono essere somministrati subito corticosteroidi in alte dosi e deve essere eseguita una risonanza magnetica il prima possibile. Deve essere inooltre pianificata una consulenza neurochirurgica o ortopedica, per discutere un eventuale intervento di decompressione, seguito poi da radioterapia esterna [803]. Altrimenti la terapia di scelta, con o senza terapia sistemica, è la radioterapia esterna.

1.2.10 – Prevenzione degli eventi scheletrici

1.2.10.1 – Bifosfonati

L' acido zoledronico si è dimostrato efficace nel ridurre gli eventi scheletrici ("skeletal-related events, SRE) nel mCRPC. Questo studio è stato condotto quando non erano presenti trattamenti antitumorali di nuova generazione, ma solo il docetaxel. 643 pazienti con CRPC [804] con metastasi ossee sono stati randomizzati in due gruppi: un gruppo riceveva acido zoledronico 4 mg o 8 mg ogni tre settimane per 15 mesi consecutivi, l' altro gruppo riceveva il placebo. La dose di 8 mg è stata poco tollerata e quindi è stata ridotta a 4 mg, ma comunque non ha dimostrato un reale beneficio. Comunque a un follow up di 15 e poi di 24 mesi, nei pazienti trattati con acido zoledronico 4 mg c'è stata una diminuzione degli eventi scheletrici rispetto al gruppo placebo (44 vs. 33%, p = 0.021), e in particolare una riduzione significativa di fratture patologiche (13.1 vs. 22.1%, p = 0.015). Inoltre il tempo di comparsa del primo evento scheletrico è stato piu' lungo nel gruppo trattato con acido zoledronico. Non si è verificato nessun beneficio sulla sopravvivenza globale in nessuno studio prospettico nel quale si somministravano bifosfonati.

1.2.10.1.1 – Inibitori dei ligandi RANK

Il denosumab è un anticorpo monoclonale completamente umano diretto contro il ligando RANK (RANKL: ligando che attiva il recettore del fattore nucleare κB), un mediatore fondamentale nella formazione, funzione e sopravvivenza degli osteoclasti. Nei paziente M0 CRPC, il denosumab si è rivelato efficace nell' aumentare la sopravvivenza in pazienti senza metastasi ossee rispetto al gruppo placebo (beneficio medio: 4.2 months, HR: 0.85, p = 0.028) [803]. Questo beneficio però non si è tradotto in una differenza sulla sopravvivenza tra i due gruppi (43.9 mesi rispetto a 44.8 , rispettivamente), e infatti né l' FDA né l'EMA ha approvato l' indicazione del denosumab in questa fase di malattia [805].

L' efficacia e la sicurezza del denosumab (950 pazienti) rispetto all' acido zoledronico (951 pazienti) sono state dimostrate nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico ormono resistente in un trial di fase III. Il denosumab si è rivelato efficace rispetto all' acido zoledronico nel prevenire o ritardare gli eventi scheletrici (fratture patologiche, radioterapia o chirurgia ossea, compressione del midollo spinale), come dimostrato in questo studio dall' intervallo di tempo fino al primo evento scheletrico : 20.7 mesi nel gruppo denosumab rispetto ai 17.1 del gruppo acido zoledronico (HR: 0.82; p = 0.008). Sia il telopeptide urinario N (NTX) che la fosfatasi

alcalina ossea specifica (BAP) erano significamente ridotte nel gruppo denozumab rispetto al gruppo acido zoledronico (p<0.0001 per entrambi). Comunque questi benefici non si associano a un reale beneficio di sopravvivenza e in una recente rivalutazione e rianalisi degli endpoint, il denosumab ha mostrato risultati identici quando si considerano gli eventi scheletrici, anche sintomatici [806]. La potenziale tossicità (per esempio l' osteonecrosi della mandibola) non deve mai essere trascurata [797, 803]. I pazienti che iniziano una terapia con questi farmaci devono sottoporsi a una visita odontoiatrica, in quanto il rischio di necrosi della mandibola aumenta se presente una storia di traumi, infezioni o chirurgia dentale [807].

1.2.11 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per le terapie di allungamento di sopravvivenza nella malattia resistente a castrazione

Riassunto delle evidenze	LE
La prima linea di trattamento nel tumore metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) è influenzata da quale trattamento è stato messo in atto al momento della diagnosi	4
Non ci sono chiare raccomandazioni nella scelta del farmaco piu' efficace nella prima linea del CRPC (ormono terapia, chemioterapia o radio-223), in quanto non esistono fattori predittivi validati.	3

(LE: livello di evidenza)

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Assicurarsi che il livello di testosterone sia inferiore a 50 ng/ml prima di stabilire la diagnosi di tumore resistente alla castrazione (CRPC).	Forte
Non trattare pazienti con CRPC non metastatico al di fuori di un trial clinico.	Forte
I pazienti con mCRPC vanno discussi, gestiti e trattati in un team multidisciplinare.	Forte
Trattare i pazienti con mCRPC terapie che allungano la sopravvivenza. Scegliere la prima linea di trattamento basandosi sul performance status, sui sintomi, comorbidità, localizzazione e estensione di malattia, preferenze del paziente e sul trattamento precedente del tumore ormono sensibile (in ordine alfabetico: abiraterone, docetaxel, enzalutamide, radium-223, sipuleucel-T).	Forte

1.2.12 – Linee guida per le terapie citotossiche per il tumore resistente alla castrazione

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
I pazienti con mCRPC vanno discussi, gestiti e trattati in un team multidisciplinare.	Forte
Consigliare Docetaxel 75 mg/m2 ogni 3 settimane al paziente con mCRPC candidabile a terapia citotossica.	Forte

Nei pazienti con mCRPC e progressione dopo docetaxel, consigliare un trattamento successivo che allunga la sopravvivenza ovvero abiraterone, cabazitaxel, enzalutamide e radio-223.	Forte
La decisione per la seconda linea di trattamento nel mCRPC deve essere basata sul performance status prima del trattamento, sintomi, preferenza del paziente, comorbidità e estensione di malattia.	Forte

1.2.13 – Linee guida su terapie di supporto nella malattia ormono resistente

Queste raccomandazioni si aggiungono all' appropriata terapia sistemica

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Consigliare i farmaci che proteggono l' osso ai pazienti con tumore resistente alla castrazione (mCRPC) e metastasi ossee, in modo da prevenire le complicanze ossee.	Forte
Consigliare l' assunzione di calcio e vitamina D quando si prescrivono sia denosumab che bifosfonati.	Forte
Trattare le metastasi ossee sintomatiche subito con terapie palliative come radioterapia esterna e uso adeguato di analgesici.	Forte
Nei pazienti con compressione del midollo spinale iniziare subito cortisone ad alte dosi e programmare una consulenza per eventuale chirurgia seguita da radioterapia. Consigliare solo la radioterapia se la chirurgia non è indicata.	Forte

1.3 – RIASSUNTO DELLE LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO

Tabella 6.6.1: Gruppi di rischio EAU per la recidiva biochimica nel tumore prostatico localizzato o localmente avanzato

Definizione			
Basso rischio	**Rischio intermedio**	**Alto rischio**	
-PSA<10 ng/ml -GS<7 (ISUP grado1)- T1c- T2a	PSA 10-20 ng/ml - o GS 7(ISUP grado 2/3) - o T2b	- PSA >20 ng/ml o GS>7(ISUPgrado 4/5) - o T2c	-qualsiasi PSA -qualsiasi GS e ISUP -T3-4c o cN+
Localizzata			**Localmente avanzata**

GS= Gleason Score; ISUP= International Society for Urological Pathology; PSA=Prostate specific antigen

1.3.1 – Linee guida generali nelle raccomandazioni per trattamento attivo

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Informare i pazienti che nessuna modalità di trattamento attiva ha mostrato superiorità rispetto a qualsiasi altra opzione di gestione attiva in termini di sopravvivenza.	Forte
Informare il paziente che tutti i trattamenti attivi presentano effetti collaterali.	Forte
Terapia chirurgica	
Informare il paziente che nessun trattamento chirurgico (prostatectomia a cielo aperto, laparoscopica o robotica) ha dimostrato chiaramente una superiorità in termini di risultati funzionali e oncologici.	Forte
Quando la linfadenectomia è consigliata, eseguire una linfadenectomia estesa (ePNLD).	Forte
Non eseguire la tecnica nerve-sparing se c'è un rischio di estensione extracapsulare (basandosi sullo stadio T, sul Gleason, sui nonogrammi, sulla risonanza magnetica multiparametrica).	Forte
Non consigliare la terapia ormonale neoadiuvante prima della terapia chirurgica.	Forte
Radioterapia	
In caso di radioterapia, consigliare la radioterapia a intensità modulata (IMRT) o la radioterapia esterna a arco volumetrico (VMAT) per il trattamento definitivo del carcinoma prostatico.	Forte
Consigliare la radioterapia ipofrazionata (HFX) con IMRT e VMAT, includendo la radioterapia prostatica guidata da immagini (IGRT), solamente a pazienti selezionati scrupolosamente con malattia localizzata.	Forte
Assicurarsi che la HFX moderata aderisca ai protocolli radioterapici dei vari trials con stessi obiettivi e stessa tossicità, per esempio 60 Gy/20 frazioni in 4 settimane o 70 Gy/28 frazioni in 6 settimane.	Forte
Opzioni terapeutiche di trattamento attivo oltre la chirurgia e la radioterapia	
Consigliare la crioterapia e la terapia a ultrasuoni focalizzata ad alta intensità solo in un trial clinico.	Forte
Consigliare la terapia focale solo in un trial clinico.	Forte

1.3.2 – Linee guida per le raccomandazioni per i vari stadi di malattia – prima linea di trattamento

Raccomandazioni		Forza della raccomandazione
Malattia a basso rischio		
Vigile attesa (WW)	Consigliare la vigile attesa a pazienti asintomatici con un'aspettativa di vita inferiore a 10 anni (basandosi sulle comorbidità).	Forte
Sorveglianza attiva (AS)	Consigliare la sorveglianza attiva ai pazienti eleggibili a trattamento attivo ma con malattia a basso rischio.	Forte
	Eseguire una risonanza magnetica multiparametrica prima di una biopsia prostatica di conferma.	Forte
	Nella biopsia di conferma eseguire sia prelievi random che prelievi mirati.	Forte
	Basare il follow-up sulla esplorazione rettale, sul PSA e sulle biopsie da ripetere.	Forte
	Avvertire il paziente circa la possibilità che in futuro ci potrà essere la necessità di un trattamento.	Forte
Terapia attiva	Consigliare la radioterapia o la chirurgia come alternativa alla sorveglianza attiva ai pazienti eleggibili per questi trattamenti, e che capiscono che c'è da considerare un bilancio tra tossicità e prevenzione di progressione di malattia.	Debole
Linfadenectomia pelvica (PLND)	Non eseguire una linfadenectomia pelvica (PLND) (rischio stimato di N+ <5%).	Forte
Radioterapia (RT)	Consigliare la brachiterapia a basse dosi (LDR) a pazienti con carcinoma prostatico di basso grado, che non sono stati sottoposti a TURP e con un buon IPSS e un volume prostatico <50ml.	Forte
	Utilizzare la radioterapia a intensità modulata con una dose totale di 74-80 Gy senza terapia ormonale.	Forte
	Consigliare la radioterapia ipofrazionata (68 Gy/20 frazioni in 4 settimane o 70 Gy/28 frazioni in 28 settimane) come un trattamento alternativo.	Forte
Altre opzioni	Consigliare un trattamento per tutta la ghiandola (crioterapia, HIFU etc) o un trattamento focale solamente in un trial clinico.	Forte

Malattia a rischio intermedio		
Sorveglianza attiva (AS)	Consigliare la sorveglianza attiva a pazienti altamente selezionati (il pattern di Gleason 4 deve essere < 10%) che accettano i potenziali rischi di metastasi successive.	Debole
Prostatectomia radicale (RP)	Consigliare la prostatectomia radicale a pazienti con malattia di rischio intermedio e con un' aspettativa di vita maggiore di 10 anni.	Forte
	Consigliare la tecnica nerve-sparing a pazienti con basso rischio di estensione extracapsulare di malattia (basandosi sui nomogrammi).	Forte
Linfadenectomia pelvica estesa (ePLND)	Eseguire una linfadenectomia pelvica estesa nei pazienti a rischio intermedio se il rischio di positività dei linfonodi supera il 5%.	Forte
Radioterapia (RT)	Consigliare la brachiterapia a basse dosi (LDR) a pazienti selezionati; pazienti non sottoposti precedentemente a TURP, con un buon IPSS e un volume prostatico <50ml.	Forte
	In caso di radioterapia esterna, utilizzare una dose totale di 76-78 Gy in combinazione con una breve terapia di deprivazione androgenica sia neoadiuvante che concomitante (da 4 a 6 mesi).	Forte
	Per i pazienti che non sono propensi alla terapia di deprivazione androgenica (ADT) consigliare una dose intensificata di radioterapia esterna o una combinazione con la brachiterapia.	Debole
Altre opzioni	Consigliare un trattamento per tutta la ghiandola (crioterapia, HIFU etc) o un trattamento focale solamente in un trial clinico.	Forte
Malattia ad alto rischio localizzata		
Prostatectomia radicale (RP)	Consigliare la prostatectomia radicale a pazienti con malattia ad alto rischio e con un' aspettativa di vita maggiore di 10 anni, solo come parte di un trattamento multimodale.	Forte
Linfadenectomia pelvica estesa (ePLND)	Nei pazienti ad alto rischio eseguire una linfadenectomia pelvica estesa.	Forte
	Non eseguire un esame istologico estemporaneo dei linfonodi durante la prostatectomia radicale per decidere se proseguire o abbandonare la procedura.	Forte

Radioterapia	Nei pazienti con malattia localizzata ad alto rischio utlizzare la radioterapia esterna di 76-78 Gy in combinazione con ADT a lungo termine (da 2 a 3 anni).	Forte
	Nei pazienti con malattia localizzata ad alto rischio utlizzare la radioterapia esterna con l' aggiunta di brachiterapia (HDR o LDR) in combinazione con ADT a lungo termine (da 2 a 3 anni)	Debole
Altre opzioni	Non consigliare né trattamenti focali né trattamenti per tutta la ghiandola prostatica in pazienti ad alto rischio	Forte
	Non utilizzare solo la terapia di deprivazione androgenica in pazienti asintomatici	Forte
Malattia localmente avanzata		
Prostatectomia radicale (RP)	Consigliare la prostatectomia radicale solamente a pazienti altamente selezionati (T3b-T4 N0 o qualsiasi T N1) e solo come parte di un trattamento multimodale.	Forte
Linfadenectomia pelvica estesa (ePLND)	Eseguire una linfadenectomia pelvica estesa nei pazienti ad alto rischio.	Forte
	Non eseguire un esame istologico estemporaneo dei linfonodi durante la prostatectomia radicale per decidere se proseguire o abbandonare la procedura.	Forte
Radioterapia	In pazienti con malattia localmente avanzata cN0, consigliare la radioterapia in combinazione con ADT a lungo termine	Forte
	Consigliare l' ADT a lungo termine per due-tre anni	Forte
Altre opzioni	Non consigliare trattamenti focali di nessun tipo in pazienti ad alto rischio.	Forte
	Consigliare l' ADT come monoterapia nei pazienti che non vogliono o non possono essere sottoposti ad alcun trattamento locale sia sintomatici che asintomatici, ma con un doubling-time del PSA <12 mesi o un PSA > 50 ng/ml o un tumore scarsamente differenziato.	Forte

Trattamento adiuvante dopo la prostatectomia radicale		
	In uomini con PSA post operatorio < 0.1 ng/ml, discutere solamente di un possibile trattamento adiuvante.	Forte
	Non consigliare l' ADT in pazienti pN0	Forte
	Consigliare la radioterapia esterna sulla loggia prostatica a pazienti con alto rischio di recidiva locale: pT3 pN0 con margini positivi (alto impatto) e/o invasione delle vescichette seminali.	Forte
	Discutere le tre opzioni di trattamento con pazienti N+ dopo linfadenectomia pelvica estesa, in base alle caratteristiche di coinvolgimento dei linfonodi: **1.** Consigliare l' ADT adiuvante a pazienti con linfonodi positivi (pN+). **2.** Consigliare l' ADT adiuvante con radioterapia addizionale. **3.** Consigliare la sorveglianza (trattamento di attesa) a un paziente sottoposto a linfadenectomia estesa e con interessamento linfonodale microscopico in 2 linfonodi o meno, un PSA minore di 0.1 ng/ml e assenza di estensione extranodale.	Debole
Terapia non-curativa o terapia palliativa		
Malattia localizzata		
Vigile attesa (WW)	Consigliare la vigile attesa a pazienti asintomatici non eleggibili a un trattamento locale e a quelli con una breve aspettativa di vita.	Forte
	Durante la vigile attesa, decidere se intraprendere una terapia non-curativa basandosi sui sintomi e sulla progressione di malattia.	Forte
Malattia localmente avanzata		
Vigile attesa (WW)	Ai pazienti con malattia M0, asintomatici, con doubling time del PSA maggiore di 12 mesi e con PSA minore di 50 ng/ml, che non vogliono o non possono essere sottoposti a nessun tipo di trattamento locale, consigliare un atteggiamento di attesa utilizzando la terapia di deprivazione androgenica come monoterapia.	Forte

Malattia metastatica – prima linea		
Pazienti sintomatici	In pazienti M1 sintomatici, consigliare un trattamento palliativo sistemico immediato e ridurre i rischi di potenziali rischiose sequele di malattia avanzata (compressione del midollo spinale, fratture patologiche, ostruzioni ureterali, metastasi extra-scheletriche).	Forte
Pazienti asintomatici	Nei pazienti M1 asintomatici, consigliare un trattamento sistemico immediato per aumentare la sopravvivenza, differire la progressione a uno stadio sintomatico e prevenire potenziali rischi correlati alle complicanze della progressione di malattia.	Forte
	Discutere la castrazione con deprivazione androgenica differita con il paziente M1 asintomatico ben informato in quanto si evitano gli effetti collaterali, a patto che sia strettamente monitorizzato.	Debole
Tutti i pazienti M1	Consigliare gli antagonisti LHRH specialmente a pazienti con un'imminente compressione del midollo spinale o a pazienti ostruiti.	Debole
	Nei pazienti M1 trattati con analoghi LHRH consigliare l' assunzione a breve termine di anti-androgeni per ridurre il rischio del "flare-up".	Debole
	Non consigliare a pazienti M1 solamente la terapia antiandrogenica.	Forte
	Consigliare la terapia di deprivazione androgenica assieme alla chemioterapia (docetaxel) a tutti i pazienti con diagnosi iniziale di malatia metastatica e che sono idonei per docetaxel.	Forte
	Consigliare la terapia di deprivazione androgenica assieme ad abiraterone acetato +prednisone a tutti i pazienti con diagnosi iniziale di malatia metastatica e che sono idonei per questa terapia.	Forte
	Consigliare solamente la terapia di deprivazione androgenica, da sola o con anti-androgeni, a pazienti che non sono idonei o che non vogliono intraprendere una terapia di deprivazione androgenica in associazione con docetaxel o abiraterone acetato +prednisone.	Forte

Pazienti M1 sottoposti a terapia intermittente	Consigliare la terapia intermittente solamente a pazienti M1 asintomatici, fortemente motivati e con un' importante riduzione del PSA dopo la terapia di induzione.	Forte
	• Nei pazienti M1 seguire sempre gli schemi utilizzati nei trial per regolarizzare le tempistiche di intermittenza della terapia • Interrompere il trattamento quando il PSA è minore di 4 ng/ml dopo 6-7 mesi di trattamento • Riiniziare il trattamento quando il PSA è maggiore di 10-20 ng/ml (o ritorna ai livelli iniziali < 20 ng/ml).	Debole
	Non consigliare la deprivazione androgenica in combinazione con qualsiasi trattamento locale (chirurgia/radioterapia) al di fuori di un' impostazione investigativa a eccezione del controllo dei sintomi	Forte

1.3.3 – Linee guida per la seconda linea di trattamento e per le cure palliative

Recidiva biochimica dopo terapia a intento curativo		
Recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale (RP)	Consigliare la sorveglianza attiva e una possibile radioterapia di salvataggio differita ai pazienti con recidiva biochimica (BCR) che non possono ricevere beneficio da un trattamento e con fattori prognostici favorevoli (≤pT3a, tempo di presentazione della recidiva maggiore di 3 anni, PSA- doubling time maggiore di 12 mesi, Gleason Score ≤7).	Forte
	Trattare con radioterapia di salvataggio i pazienti con un rialzo del PSA sopra la soglia di non rilevabilità. La dose totale di radioterapia dovrebbe essere almeno di 66 Gy e dovrebbe essere eseguita presto (PSA<0.5 ng/ml).	Forte

Recidiva biochimica dopo radioterapia (RT)	Consigliare la prostatectomia radicale di salvataggio (SRP) solamente a pazienti altamente selezionati con tumore localizzato e diagnosi istologica di recidiva locale.	Debole
	La prostatectomia di salvataggio dovrebbe essere eseguita solo in centri di riferimento.	Forte
	Non consigliare la HIFU, la crioablazione e la brachiterapia di salvataggio ai pazienti con diagnosi istologica di recidiva locale, in quanto queste terapie sono ancora sperimentali.	Forte
Terapia di salvataggio sistemica	Non consigliare la terapia di deprivazione androgenica a pazienti M0 con un doubling time del PSA maggiore di 12 mesi.	Forte
Terapia di allungamento della sopravvivenza nella malattia resistente alla castrazione		
	Assicurarsi che il livello di testosterone sia inferiore a 50 ng/ml prima di porre diagnosi di carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC).	Forte
	Non trattare un paziente con carcinoma prostatico resistente alla castrazione M0 al di fuori di uno studio clinico.	Forte
	Discutere, gestire e trattare un paziente con carcinoma resistente alla castrazione metastatico in un team multidisciplinare.	Forte
	Trattare con farmaci che allungano la sopravvivenza i pazienti con mCRPC. Basare la scelta della prima linea sul performance status (PS), sintomi, comorbidità, localizzazione ed estensione di malattia, preferenza del paziente e sui trattamenti precedenti nella fase ormono-sensibile (in ordine alfabetico: abiraterone, docetaxel, enzalutamide, radium-223, sipuleucel-T).	Forte

Terapia citotossica nella malattia resistente alla castrazione		
	Discutere, gestire e trattare un paziente con carcinoma resistente alla castrazione metastatico (mCRPC) in un team multidisciplinare.	Forte
	Consigliare Docetaxel nella dose di 75 mg/ m2 ogni 3 settimane ai pazienti con mCRPC candidabili alla terapia citotossica.	Forte
	Consigliare ai pazienti mCRPC che vanno incontro a progressione durante docetaxel, altre terapie che allungano la sopravvivenza come abiraterone, cabazitaxel, enzalutamide e radio-223.	Forte
	Basare la scelta della seconda linea nei pazienti con mCRPC sul performance status prima del tratamento, sintomi, preferenza del paziente, comorbidità, l ed estensione di malattia.	Forte
Terapia di supporto nella malattia resistente alla castrazione		
	Consigliare terapie di protezione dell' osso a pazienti con carcinoma resistente alla castrazione metastatico (mCRPC) e metastasi ossee, pre prevenire le complicanze ossee.	Forte
	Consigliare l' assunzione di calcio e vitamina D quando si prescrivono sia denosumab che bifosfonati.	Forte
	Le metastasi ossee dolorose vanno trattate subito con cure palliative come la radioterapia esterna e un uso adeguato di analgesici.	Forte
	Nei pazienti con compressione del midollo spinale iniziare subito cortisone ad alte dosi e programmare una consulenza per eventuale chirurgia seguita da radioterapia. Consigliare solo la radioterapia se la chirurgia non è indicata.	Forte

ADT= terapia di deprivazione androgenica; AS= sorveglianza attiva; BCR= recidiva biochimica; CRPC: carcinoma prostatico resistente alla castrazione; EBRT: radioterapia esterna; GS= Gleason score; HDR= alta dose; HFX= ipofrazionata; HIFU= ultrasuoni focalizzati ad alta intensità; IGRT= radioterapia guidata da immagini; IMRT= radioterapia a intensità modulata; IPSS= international prostate symptom score; LDR= basse dosi; LHRH= ormone stimolante la produzione di ormone luteinizzante; mCRPC= tumore prostatico metastatico resistente alla castrazione; mpMRI= risonanza magnetica multiparamterica; pCa= tumore prostatico; (e)PLND= linfadenectomia pelvica estesa; PS= performance score; PSA= antigene prostatico specifico; RP= prostatectomia radicale; RT= radioterapia; SRP= prostatectomia di salvataggio; TURP= resezione transuretrale di prostata; VMAT: radioterapia esterna volumetrica; WW= vigile attesa

2. FOLLOW-UP

Il razionale per eseguire un attento follow-up sui pazienti, risiede nel valutare risultati oncologici immediati e a lungo termine, nello stabilire complicanze ed effetti collaterali della terapia ed outcomes funzionali, e nell'offrire supporto psicologico ai pazienti affetti da neoplasia prostatica. A seguire verranno analizzati soltanto gli aspetti oncologici; gli outcomes funzionali e gli effetti collaterali saranno trattati nel Capitolo 8.

2.1 – Follow-up: Dopo la terapia locale

2.1.1 – Definizione

Il trattamento locale viene definito sia come Prostatectomia radicale o radioterapia, sia come EBRT o LDR o HDR-brachiterapia, sia come una combinazione dei suddetti trattamenti. Trattamenti alternativi, come HIFU o crioterapia, non hanno un valore di PSA ben definito e validato, per identificare la BCF; tuttavia seguono i principi generali che verranno presentati in questa sessione.

2.1.2 – Perché effettuare il Follow-up?

Molti pazienti trattati inizialmente con un intento curativo, spesso vanno incontro a recidive dopo il trattamento primario.

I pazienti che ricevono un terapia curativa, vengono seguiti nel tempo per discutere la necessità e la possibilità di un trattamento di seconda linea, sia con intento curativo che palliativo. Il follow-up si basa sul trattamento iniziale, l'età del paziente, le sue comorbidità e la volontà del paziente stesso.

2.1.3 – Come effettuare il Follow-up?

Le procedure da effettuare alle visite di Follow-Up variano in base alla situazione clinica. Gli esami trattati nei paragrafi successivi, sono abitualmente utilizzati per stabilire la progressione della neoplasia prostatica o la persistenza della malattia. I livelli di PSA e la DRE, sono gli unici esami che possono essere effettuati di routine. E' d'obbligo effettuare un'accurata anamnesi relativa alla neoplasia ad ogni visita di follow-up, includendo quindi aspetti psicologici, segni di progressione della malattia, complicanze legate al trattamento effettuato. La valutazione di quest'ultime deve essere individualizzata, il che esula dallo scopo di queste linee guida. Successivamente saranno discussi gli esami per effettuare il follow-up relativo alla neoplasia prostatica, dopo chirurgia curativa o RT.

2.1.3.1 – Monitoraggio del PSA

Il dosaggio del PSA è la pietra miliare del follow-up dopo trattamento locale. I valori attesi di PSA variano dopo RP e RT, tuttavia la risalita dei valori di PSA spesso precede una recidiva clinica [585, 808]. Un singolo riscontro di elevati livelli sierici di PSA dovrebbe essere sempre confermato prima di iniziare una terapia di seconda linea, basata soltanto sul rialzo del PSA.

2.1.3.2 – Definizione della progressione del PSA

Per definire il fallimento della terapia, bisogna considerare che i valori del PSA variano tra RP e RT. Non vi è una formale convergenza circa la miglior definizione di recidiva del PSA dopo RP. La recidiva di tumore dopo RP viene generalmente definita come due misurazioni consecutive in cui il PSA salga a valori ≥ 0.2 ng/mL [809].

Tuttavia, altri Autori hanno visto nel più alto cut-off di 0.4 ng/mL, il valore migliore per evidenziare il rischio di successive metastasi (Vedi la Sessione 6.3.2) [585].

L'analisi dell'Ultrasensitive PSA, per un follow-up routinario dopo RP, resta controverso. Uomini con Ultrasensitive PSA nadir < 0.01 ng/mL hanno il 4% di probabilità di una recidiva biochimica precoce [810]. L'ultrasensitive PSA rilevabile dopo l'intervento, non predice BCR in tutti i casi, sebbene aggiunga un valore prognostico. Il 68.8% degli uomini che presentano Ultrasensitive PSA > 0.05 ng/mL, è libero da malattia a livello biochimico a 5 anni [811]. Se la sopravvivenza è incrementata da un precoce trattamento adiuvante dopo RP (prima che il PSA raggiunga un valore > 0.2 ng/mL), livelli inferiori di nadir del PSA potrebbero aiutare ad identificare candidati adeguati, così come un minor tempo di raddoppiamento del PSA, calcolato utilizzando il primo PSA dosabile fino a 0.2 ng/mL [592].

Alla Consensus Conference RTOG-ASTRO del 2006, è stata proposta una nuova definizione di fallimento della radioterapia, per stabilire una miglior correlazione tra la definizione stessa e gli outcomes clinici; è stata quindi definita come l'aumento di 2 ng/mL rispetto al nadir del PSA, raggiunto dopo il trattamento. [586]. Questa definizione è valida per pazienti che effettuano o meno HT.

Dopo HIFU o crioterapia, nessun endpoint è stato validato per definire la progressione clinica o la sopravvivenza; pertanto, non è possibile fornire un'indicazione certa in merito alla BCF dopo questi trattamenti locali alternativi.

2.1.3.3 – Monitoraggio del PSA dopo Prostatectomia Radicale

Ci si aspetta che il PSA risulti indosabile entro sei settimane da un intervento di prostatectomia radicale riuscito. La persistenza di livelli elevati di PSA in pazienti sottoposti a PR, si pensa essere correlata a malattia residua, o a micrometastasi o malattia residua a livello pelvico.

Un rapido incremento dei livelli di PSA suggerisce la presenza di metastasi a distanza; al contrario un tardivo e lento incremento dei livelli del PSA è estremamente probabile essere indice di una recidiva locale. Il tempo di ripresa del PSA e la differenziazione del tumore, rappresentano importanti fattori predittivi per distinguere la recidiva locale o sistemica [813]. Il fallimento del trattamento locale e le metastasi a distanza, possono verificarsi anche con valori di PSA indosabili. Tale evenienza è rara e si verifica per lo più in pazienti con tumori indifferenziati [814]. Perciò, in pazienti con malattia non aggressiva (< pT3, pNO, GS < 8), il dosaggio del PSA ed un'attenta ricostruzione della storia della malattia, possono essere l'unica analisi del follow-up dopo RP.

2.1.3.4 – Monitoraggio del PSA dopo Radioterapia

Il valore del PSA diminuisce lentamente dopo RT, se paragonato alla PR. Un valore di PSA < 0.5 ng/mL, dopo RT, è associato ad un outcome favorevole [815], sebbene il valore ottimale sia controverso. L'intervallo di tempo impiegato per raggiungere il nadir può essere fino a tre o più anni. Dopo RT, il PSA-DT è correlato al sito di recidiva: pazienti con recidiva locale hanno un PSA-DT di tredici mesi, rispetto ad un PSA-DT di tre mesi di pazienti con malattia a distanza [816].

2.1.3.5 – Esplorazione rettale

Dopo un trattamento con intento curativo, si può assistere ad una recidiva locale senza incremento dei valori di PSA [814]. Tuttavia, ciò è stato dimostrato soltanto in pazienti con malattia aggressiva, cioè tumori indifferenziati. Il dosaggio del PSA e la DRE, costituiscono la più utile combinazione per la visita di prima linea nel follow-up dopo RT o RP, sebbene il dosaggio del PSA può essere l'unico esame necessario nei pazienti con malattia non aggressiva (< pT3, pNO, GS < 8), dopo RP [817].

2.1.3.6 – Ecografia transrettale, Scintigrafia ossea, Tomografia computerizzata, Risonanza magnetica e PET-TC con C-Colina

Nel follow-up eseguito di routine per neoplasia prostatica localizzata, le tecniche di imaging non trovano spazio. Il loro utilizzo è giustificato esclusivamente in pazienti per cui i referti di tali tecniche possono condizionare le decisioni terapeutiche, o in pazienti con BCF o sintomi. (Vedi la Sessione 6.3.4.2.1 per una trattazione più dettagliata).

2.1.3.6.1 – Biopsia transrettale ecoguidata/risonanza magnetica guidata

La biopsia della loggia prostatica o dell'anastomosi uretrovescicale o della prostata residua dopo radioterapia, è indicata solo se la recidiva locale può condizionare le decisioni terapeutiche.

2.1.4 – Quando eseguire il follow-up?

Il fallimento del trattamento per neoplasia prostatica, nella maggior parte dei pazienti avviene precocemente, sebbene diventi clinicamente evidente solo dopo anni. I pazienti dovrebbero essere seguiti più attentamente durante il periodo iniziale post-trattamento, poiché rappresenta il periodo in cui il rischio di fallimento è maggiore. E' consigliabile eseguire il dosaggio del PSA, la ricostruzione della storia di malattia e la DRE, a tre, sei e 12 mesi dopo l'intervento, successivamente ogni sei mesi fino a tre anni, poi annualmente.

La prima visita clinica dopo il trattamento primario, dovrebbe essere volta a evidenziare le complicanze legate al trattamento e ad aiutare i pazienti a fronteggiare questa loro nuova situazione di malattia. Le caratteristiche del paziente o del tumore possono consentire variazioni di queste indicazioni. Pazienti con malattia scarsamente differenziata e tumore localmente avanzato o con margini positivi, devono essere seguiti più attentamente di pazienti con tumori ben differenziati, intracapsulari o organo-confinati. Un ulteriore follow-up, in pazienti di età avanzata o con comorbidità associate, asintomatici, può essere superfluo.

7.5.5 Riassunto delle evidenze e delle linee guida per il follow-up dopo trattamento con finalità curativa

Riassunto delle evidenze	LE
Il valore sierico dell'antigene prostatico specifico (PSA) > 0.2 ng/mL, dopo prostatectomia radicale, è associato a malattia residua o a recidiva di malattia.	2 a
Dopo radioterapia, un incremento del PSA > 2 ng/mL rispetto al nadir, piuttosto che rispetto ad uno specifico valore soglia, è il segno più affidabile di recidiva.	2 a
Noduli palpabili o incremento sierico del PSA sono segni di recidiva locale.	2 a

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Eseguire routinariamente il follow-up in pazienti asintomatici, utilizzando la storia della malattia del paziente ed il dosaggio sierico dell'antigene prostatico specifico (PSA). Dovrebbe essere eseguito a tre, sei e dodici mesi dopo il trattamento, successivamente ogni sei mesi fino a tre anni e poi annualmente.	Forte
Durante il follow-up, eseguire sistematicamente DRE dopo la chirurgia in caso di patologia aggressiva (< pT3, pNO, GS < 8).	Debole
Durante il follow-up, eseguire sistematicamente DRE dopo radioterapia.	Forte
In caso di recidiva, utilizzare tecniche di imaging per rilevare recidiva di malattia locale, solo se essa può condizionare le decisioni terapeutiche.	Forte

Non eseguire routinariamente scintigrafia ossea ed altre tecniche di imaging in pazienti asintomatici, se non ci sono segni di recidiva biochimica. Nel caso in cui i pazienti presentino dolore osseo o altri sintomi di possibile progressione di malattia, considerare una ristadiazione, indipendentemente dai valori sierici di PSA.	Forte

2.2 – Follow-up: durante la prima linea di trattamento ormonale (periodo androgeno sensibile)

2.2.1 – Introduzione

Il follow-up deve essere individualizzato, dato che BCF può essere associata ad una rapida e sintomatica progressione o evolvere senza progressione all'imaging ed in modo asintomatico nel corso degli anni. Il follow-up per mCRPC viene trattato nella Sezione 6.10.4, dato che la gestione di prima linea del mCRPC ed il follow-up sono strettamente collegati.

2.2.2 – Scopo del follow-up

L'obiettivo principale del follow-up in questi pazienti, è quello di assicurare il trattamento delle complicanze, monitorizzare la risposta al trattamento e gli effetti collaterali e portare il trattamento fino al momento della CRPC.

Le indagini complementari devono essere limitate a quelle che sono clinicamente utili per evitare inutili esami e costi.

2.2.3 – Metodi di follow-up

2.2.3.1 – Follow-up clinico

Il follow-up clinico è di norma obbligatorio e non può essere sostituito, nemmeno da tests di laboratorio o tecniche di imaging. E' della massima importanza, in caso di malattia metastatica, avvisare i pazienti di precoci sintomi di compressione del midollo spinale, controllare se è presente una compressione midollare occulta, individuare complicanze del sistema urinario (ostruzione ureterale, ostruzioni a livello del collo vescicale) o lesioni ossee, che rappresentano un fattore di rischio per le fratture.

2.2.3.1.1 – Monitoraggio del PSA

Il PSA rappresenta un marker fondamentale per seguire il corso della neoplasia prostatica androgeno sensibile. La risposta al trattamento può essere valutata utilizzando i cambiamenti nei livelli sierici del PSA, che viene considerato come un endpoint per la sopravvivenza nei pazienti con nuova diagnosi di neoplasia prostatica metastatica [719].

Un incremento dei valori di PSA generalmente precede di diversi mesi l'insorgenza di sintomi clinici. E' inoltre importante sottolineare, che tenere conto esclusivamente dei valori di PSA non è sufficiente per definire la progressione di malattia, poiché sono stati riportati casi in cui la progressione clinica (generalmente manifestatasi come dolore osseo) è stata evidenziata con valori stabili di PSA.

2.2.3.1.2 – Monitoraggio della creatinina, dell'emoglobina e della funzionalità epatica

Monitorare la creatinina è una buona pratica clinica, poiché il suo incremento potrebbe essere collegato ad un'ostruzione ureterale bilaterale o a ritenzione urinaria. I dosaggi della funzionalità epatica possono essere

indice della tossicità della terapia (in particolare NSAA), ma raramente della progressione di malattia. Una diminuzione dell'emoglobina, dopo tre mesi di ADT, è indipendentemente associata ad un minor tempo di progressione di malattia e ad un minor tasso di OS [818] e può spiegare l'importante astenia. Inoltre la fosfatasi alcalina può aumentare in seguito alla presenza di metastasi ossee ed all'osteoporosi indotta dagli androgeni [819]. Di conseguenza, può essere utile determinare gli isoenzimi osseo specifici, poiché nessuno è direttamente influenzato dalla HT.

2.2.3.1.3 – Scintigrafia ossea, ecografia e radiografia del torace

I pazienti asintomatici, con valori stabili di PSA, non dovrebbero eseguire tecniche di imaging ad intervalli regolari [820]. E' necessario effettuare una scintigrafia ossea, in caso di nuove lesioni ossee sintomatiche ed in caso la progressione dei valori di PSA suggerisca uno stadio di CRPC che richiede modifiche terapeutiche. Il PCWG ha chiarito la definizione di progressione alla scintigrafia ossea, come la comparsa di almeno due nuove lesioni [769].

Il sospetto di progressione di malattia pone il bisogno di utilizzare ulteriori tecniche diagnostiche, facendoci guidare dai sintomi del paziente e dalla possibilità di effettuare ulteriori trattamenti. Nel CRPC, le tecniche diagnostiche vanno individualizzate, con lo scopo di mantenere adeguata la qualità di vita del paziente.

2.2.3.1.4 – Monitoraggio del testosterone

Deve essere considerato parte integrante della pratica clinica negli uomini che effettuano terapia con LHRH. Molti uomini sottoposti a castrazione chimica, raggiungono livelli di testosterone (< 20 ng/dL), mentre la maggior parte raggiunge livelli di testosterone < 50 ng/dL. Tuttavia, il 13-38% circa dei pazienti non raggiunge questo obiettivo e fino al 24% dei pazienti può andare incontro, durante un trattamento di lunga durata, ad un rialzo temporaneo del testosterone (>50 ng/dL) [459], noto come "effetto acuto in cronico" o "breakthrough response".

Non è del tutto definita la tempistica dei dosaggi del testosterone. E' ritenuto opportuno un dosaggio dei livelli di testosterone di tre sei mesi per assicurarsi che venga raggiunta e mantenuta la castrazione. Se questo non avviene, possiamo pensare di ricorrere ad un altro agonista o antagonista o all'orchiectomia. Nei pazienti con un PSA in aumento e/o progressione clinica, va in tutti i casi dosato il testosterone sierico, per confermare lo stadio di PCa resistente alla castrazione.

2.2.3.1.5 – Monitoraggio delle complicanze metaboliche

La terapia di deprivazione androgenica presenta un maggior tasso di complicanze di quanto ci si possa aspettare. Le più gravi sono la sindrome metabolica, le affezioni cardiovascolari ed i problemi ossei (Vedere Sezione 8.2.4.5). I medici di medicina generale di questi pazienti dovrebbero probabilmente essere maggiormente coinvolti in questa fase.

A tutti i pazienti dovrebbe essere effettuato un controllo per il diabete, misurando il glucosio a digiuno e l'emoglobina glicata (sia come valore basale che come controllo periodico) e un controllo del valore dei lipidi del sangue. Uomini con un'alterata tolleranza al glucosio e/o diabete dovrebbero essere indirizzati ad una visita specialistica endocrinologica. Dobbiamo pensare ad una visita specialistica cardiologica, prima di iniziare una ADT, per quei pazienti con storia di malattia cardiovascolare o uomini con età superiore ai 65 anni. Importante è anche il monitoraggio dei livelli sierici di Vitamina D e Calcio. E' consigliato eseguire un monitoraggio osseo di routine ogni due anni, durante la castrazione [821], o annualmente se sono presenti altri fattori di rischio [822, 823]. Tuttavia, non c'è nessuna evidenza che ciò abbia un impatto favorevole sulle complicanze ossee dovuta ad ADT. Sono necessari studi prospettici.

I pazienti sotto ADT, dovrebbero ricevere consigli volti a modificare il loro stile di vita (p. es. dieta, esercizio fisico, cessazione del fumo) e dovrebbero essere trattate adeguatamente le loro comorbidità, come il diabete, l'iperlipidemia, e/o l'ipertensione [818, 819]. Inoltre dovrebbe essere considerato il bilancio rischio-beneficio dell'ADT, in pazienti con un elevato rischio di complicanze cardiovascolari, in particolare se è possibile posporre l'inizio dell'ADT.

2.2.4 – Quando effettuare il follow-up

Dopo l'inizio dell'ADT, si raccomanda di controllare i pazienti ad intervalli di tre sei mesi. Questo periodo di tempo deve però essere individualizzato per ogni paziente, il quale deve essere avvisato di contattare il proprio medico nel caso in cui si presentino sintomi fastidiosi.

2.2.4.1 – Pazienti allo Stadio Mo-M1

In caso ci sia una risposta favorevole al trattamento, cioè una diminuzione del PSA (<4ng/mL), un miglioramento dei sintomi, una buona ripresa psicologica, una buona compliance alla terapia, le visite di follow-up dovrebbero essere programmate ogni tre-6 mesi.

2.2.5 – Imaging come indicatore di risposta nel cancro prostatico metastatico

La risposta al trattamento, per quanto riguarda le metastasi ai tessuti molli, può essere valutata tramite metodi morfologici di imaging (TC o RMI), utilizzando i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Tuttavia, questi criteri non possono essere utilizzati per l'osso, dove è difficile valutare la risposta [824, 825].

La stima quantitativa dell'uptake del tracciante alla Scintigrafia Ossea può essere ottenuta tramite metodi automatici, quali il Bone Scan Index [826]. Comunque, la Scintigrafia ossea è limitata dal cosiddetto effetto Flare, definito come lo sviluppo di nuove immagini, indotto dal trattamento, al primo controllo di imaging al follow-up, che allo stato attuale rappresenta, alla lunga, una risposta favorevole. L'effetto Flare si manifesta entro otto-dodici settimane dall'inizio del trattamento, e può portare ad una diagnosi di falso positivo sulla progressione della malattia. Di conseguenza, il PCWG ha suggerito che tutti i pazienti, con almeno due nuove lesioni alla prima Scintigrafia Ossea al follow-up, debbano effettuare una Scintigrafia Ossea di conferma almeno sei settimane dopo, continuando il trattamento [769]. Ciò significa che una variazione della terapia, per una resistenza alla terapia di prima linea, non possa essere effettuata prima di almeno 14 settimane di trattamento. La Tomografia Computerizzata non può essere impiegata per monitorizzare lesioni sclerotiche dell'osso, poiché la sclerosi dell'osso può verificarsi durante un trattamento efficacie e riflettere la salute dell'osso. La capacità di valutare una risposta alla terapia della PET/TC con Colina, è stata analizzata in alcuni studi, che hanno evidenziato cambiamenti nell'estensione della malattia e specifici valori di uptake. Fino ad ora essa non viene utilizzata. Non è noto se l'effetto Flare può essere osservato anche con la PET/TC con Colina. La Risonanza Magnetica può analizzare direttamente il midollo osseo, e dimostrare la progressione di malattia, basandosi su criteri morfologici o su variazioni del coefficiente di diffusione apparente. E' disponibile un report con una standardizzazione, che potrebbe essere d'aiuto nell'utilizzare queste modalità di imaging [827].

In pratica, l'utilizzo della Diagnostica per Immagini per valutare la progressione di malattia, che porta ad una modifica della terapia, deve essere limitata a chiari segni di progressione: i criteri RECIST per lesioni non ossee; per lesioni ossee, esclusivamente la progressione valutata tramite Scintigrafia Ossea (comparsa di due nuovi hot spots, confermati in seguito). L'impatto della Risonanza Magnetica nella pratica clinica per stabilire la progressione ossea non è ancora chiara.

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Valutare i pazienti dai tre ai sei mesi dall'inizio del trattamento.	Forte
La strategia del Follow-up deve essere individualizzata, basandosi sullo stadio di malattia, sui precedenti sintomi, sui fattori prognostici e sul trattamento proposto.	Forte
Nei pazienti allo stadio di malattia MO, pianificare il follow-up ogni sei mesi. Includere nel work-up diagnostico, almeno la storia della malattia, la DRE e la determinazione dei valori sierici di PSA.	Forte
Nei pazienti allo stadio di malattia M1, pianificare il follow-up ogni tre sei mesi. Includere nel work-up diagnostico, almeno la storia della malattia, la DRE, i dosaggi del PSA sierico, dell'emoglobina, della creatinina sierica e della fosfatasi alcalina. Devono essere controllati i livelli di testosterone, in particolare durante il primo anno.	Forte
Informare i pazienti (in particolare allo stadio M1b) riguardo i segni clinici suggestivi per compressione midollare.	Forte
Adattare/individualizzare il follow-up quando si sospetta una progressione di malattia.	Forte
Valutare i livelli di testosterone nei pazienti in cui si sospetta una progressione di malattia. Per definizione, il cancro prostatico resistente alla castrazione (CRPC) richiede valori di testosterone < 50 ng/dL (<1mL/L).	Forte
Non proporre di routine tecniche di imaging a pazienti stabili ed asintomatici.	Forte

3. QUALITÀ DELLA VITA E CARCINOMA DELLA PROSTATA

Questo capitolo è diviso in due parti. La prima (8.2) riassumerà le conseguenze a lungo termine (≥ 12 mesi) delle diverse terapie per PCa. Nella seconda parte (8.3), sulla base di due SRs, verranno formulate le raccomandazioni basate sull'evidenza necessarie a sostenere i pazienti nella scelta delle opzioni di trattamento primario per la malattia localizzata e gli interventi di supporto volti a migliorare la qualità della vita per ogni stadio di malattia.

3.1 – Introduzione

Qualità della vita e cura personalizzata vanno di pari passo. Le terapie per il PCa possono impattare sul paziente sia fisicamente che mentalmente, allo stesso modo possono influenzare anche la sua vita relazionale oltre che la vita lavorativa e professionale. Tutti questi aspetti hanno un impatto sulla percezione della QoL [828]. Affrontare le cure da un punto di vista olistico richiede l'intervento di un gruppo multidisciplinare che comprende urologi, oncologi medici, radioterapisti, infermieri di oncologia, esperti comportamentali e molti altri. L'attenzione alle preoccupazioni psicosociali degli uomini con PCa è parte integrante dell'assistenza clinica, e ciò può includere le esigenze dei partner e delle persone che li assistono [783]. La cura del carcinoma prostatico non si dovrebbe ridurre alla cura dell'organo: gli effetti collaterale precoci o tardivi dei trattamenti possono manifestarsi anche in maniera sistemica ed avere un'ampia influenza sulla qualità di vita del paziente. Prendere in considerazione la QoL del paziente vuol dire capire le preferenze ed i valori del paziente per formulare la miglior proposta di trattamento che andrà discussa con il paziente.

3.2 – Effetti avversi dei trattamenti per il carcinoma prostatico

3.2.1 – Chirurgia

L'assenza di standardizzazione nel riportare le complicanze chirurgiche dopo RP e l'introduzione di differenti tecniche hanno portato ad una pletora di differenti tipi di complicanze segnalate con ampia variabilità nell'incidenza complessiva di queste complicanze [829-832]. La principale complicanza post-operatoria è la ED ma altre complicanze includono i disturbi dell'eiaculazione ("dry ejaculation") che si verifica con la rimozione della prostata, il cambiamento della qualità dell'orgasmo ed il dolore associato all'orgasmo. Inoltre alcuni lamentano anche la perdita di lunghezza del pene (3,73%, 19/510 uomini) [833].

La seconda complicanza più comune è l'incontinenza urinaria a lungo termine [829-832], ma le difficoltà di svuotamento possono verificarsi in associazione alla sclerosi del collo vescicale (e.g. 1.1% after RALP) [834].

Per gli uomini che si sottopongono a procedure mini-invasive i laparoceli nel punto di posizionamento degli accessi chirurgici sono riportate nello 0.66% dei pazienti dopo inserimento di trocar senza lame di 12 mm [835] e possono verificarsi più raramente con trocars di 8 e 5 mm [836]. Una considerazione chiave per i pazienti è capire se le conseguenze a lungo termine della chirurgia sono ridotte dall'utilizzo di tecniche come la RALP.

Revisioni sistematiche della letteratura hanno riportato tassi di complicanza dopo RALP [364-368], paragonabili ai tassi di complicanze dopo RRP dei report più recenti [369]. Da questi studi, i tassi di continenza a 12 mesi sono in media dell' 89-100 % per i pazienti trattati con RALP e dell' 80-97 % per i pazienti trattati con RRP. Non c'è al momento evidenza dagli studi retrospettivi di differenze in termini di incontinenza urinaria a dodici mesi e le evidenze sono insufficienti per trarre conclusioni su differenze in termini di risultati legati alla cura del cancro, alla vita del paziente o sulla disfunzione erettile. Le principali limitazioni degli studi inclusi era il loro disegno retrospettivo e l'utilizzo di differenti strumenti per definire i risultati, che hanno impedito il confronto delle tecniche e delle diverse serie. Più di recente, uno studio prospettico, controllato, non randomizzato ha confrontato pazienti sottoposti a RALP o RRP in quattordici centri. A dodici mesi dopo RALP, 21.3% era incontinente, mentre il 20.2 % era incontinente dopo RRP. Nell'analisi multivariata l'OR era 1.08 (95% CI: 0.87-1.34). La disfunzione erettile era stata riportata nel 70.4 % dei pazienti dopo RALP e nel 74.7% dopo RRP. Nell'analisi multivariata l'OR era 0.81 (95% CI: 0.66-0.98) [370].

3.2.2 – Radioterapia

3.2.2.1 – Effetti collaterali della terapia a fasci esterni

L'introduzione dell'IMRT nella trattamento radioterapico ha determinato una minore tossicità a lungo termine. Il Memorial Sloan-Kattering Cancer Center ha riportato i dati sulla tossicità a lungo termine in 1571 pazienti con carcinoma prostatico T1-T3 trattati sia con 3D-CRT o IMRT ad un dosaggio compreso tra 66 e 81 Gy, con un follow-up mediano di 10 anni [837]. Sia la tossicità gastrointestinale che genitourinaria acuta sembrano essere predittori delle corrispettive tossicità a lungo termine. Il tasso complessivo di tossicità gastrointestinale di grado 2 o maggiore in accordo ai NCIC/Common Toxicity Criteria (CTC) era 5% con IMRT rispetto al 13% dopo 3D-CRT. L'incidenza di tossicità genitourinaria a lungo termine di grado 2 o maggiore era del 20% nei pazienti trattati con 81 Gy rispetto al 12% nei pazienti trattati con dosaggi minori. L'incidenza complessiva di tossicità di grado 3 era dell'1% per la tossicità gastrointestinale e del 3% per la tossicità genitourinaria. Questi dati suggeriscono che l'IMRT potrebbe offrire miglior risultati per quanto concerne la tossicità gastrointestinale a lungo termine. In ogni caso data la natura monocentrica ed osservazionale di questi dati, i risultati dovrebbero essere interpretati con cautela. È interessante notare che con l'aumento della dose la tossicità genitourinaria diviene il tipo di morbilità predominante [837].

La radioterapia ha un minor effetto sulla funzione erettile rispetto alla chirurgia sulla base di indagini retrospettive condotte tra i pazienti [838]. Una meta-analisi ha mostrato che la probabilità ad 1 anno di mantenere la funzione erettile erano dello 0.76 dopo brachiterapia, 0.60 dopo brachiterapia più radioterapia esterna, 0.55 dopo radioterapia esterna, 0.34 dopo RP con nerve-sparing e dello 0.25 dopo RP standard. Quando studi con più di 2 anni di follow-up venivano selezionati (escludendo la brachiterapia), i tassi divenivano 0.60, 0.52, 0.25 e 0.25, rispettivamente, con una maggiore differenza tra le tecniche di radioterapia e chirurgia [839].

Una SR con meta-analisi di studi osservazionali che confrontavano pazienti esposti e non esposti a radioterapia nel corso del trattamento per carcinoma prostatico ha dimostrato un aumento del rischio di sviluppare tumori secondari alla vescica (OR: 1.39), al colon-retto (OR: 1.62) con rischi simili a 5 e 10 anni di distanza. Il rischio assoluto a 10 anni è piccolo (1-4%) ma dovrebbe essere discusso con i pazienti più giovani in particolare [840].

3.2.2.2 – Effetti avversi della brachiterapia

Alcuni pazienti riportano importanti complicanze urinarie dopo l'impianto, quali ritenzione urinaria (1.5-22%), con necessità di TURP post-impianto necessaria fin nell'8.7% dei casi, ed incontinenza (0-19%) [841]. Le morbilità urinarie croniche possono verificarsi fin nel 20% dei pazienti, in base alla severità dei sintomi prima della brachiterapia. Precedenti TURP per BPH aumentano il rischio di incontinenza e mobilità urinaria post-im-

pianto. La prevenzione delle morbilità dipende dalla selezione accurata dei pazienti, dalla somministrazione dell'IPSS score da parte di un esperto, sostenuto da uno studio urodinamico.

3.2.3 – Trattamenti locali per la prostata diversi dalla chirurgia o dalla radioterapia

3.2.3.1 – Criochirurgia

Nella SR con meta-analisi di Ramsay et al. [486] è stato dimostrato che il tasso di incontinenza urinaria ad un anno era inferiore dopo CSAP che dopo RP, sebbene le differenze si riducevano con follow-up più lunghi. Non c'erano significative differenze tra CSAP ed EBRT in termini di incontinenza urinaria ad un anno (<1%); la CSAP aveva tassi di ED (0-40%) alla RP ad un anno. Non c'erano dati sufficienti per confrontare CASP ed EBRT in termini di ED.

3.2.3.2 – High-intensity focused ultrasound

Non ci sono sufficienti dati per trarre conclusioni sulla tossicità in termini di incontinenza urinaria, ED o disfunzioni intestinali, sebbene ad un anno sono stati riportati minori tassi di incontinenza dopo HIFU rispetto alla RP (OR: 0.06, 95% CI: 0.01-0.48) [486].

3.2.4 – Terapia ormonale

Una sintesi sull'impatto dell'uso dell'ADT su diversi fattori psicologici come la funzione sessuale, l'umore, la depressione, la funzione cognitiva e l'impatto sui partner dei pazienti sono riassunti in due studi clinici [842, 843]. Un piccolo RCT ha paragonato la qualità della vita dopo un anno di follow-up nei pazienti con Pca non localizzato, dopo utilizzo di diversi trattamenti o senza trattamento. I pazienti in ADT avevano un declino significativo della coordinazione motoria, del senso degli spazi e della memoria di lavoro così come riportavano un aumento di depressione, tensione, ansia, affaticabilità ed irritabilità durante il trattamento [844]. Uno studio prospettico osservazionale sul PCa non metastatico, ha mostrato che l'ADT immediata era associata con livelli complessivamente più bassi di QoL rispetto al trattamento differito [845]. Un altro studio retrospettivo non randomizzato ha suggerito che gli uomini trattati con agonisti dell'LHRH riferivano più preoccupazione e disagio fisico ed un peggioramento generale della salute, inoltre erano meno propensi a considerarsi liberi dal cancro rispetto ai pazienti sottoposti ad orchiectomia. Lo stadio alla diagnosi non ha avuto alcun effetto sugli outcomes di salute studiati [846].

Utilizzando un questionario specifico non validato, la monoterapia con bicalutamide si è dimostrata più vantaggiosa rispetto alla castrazione in termini di capacità fisica e desiderio sessuale (ma non della funzione sessuale) dopo dodici mesi [847]. Un'analisi post-hoc, ha incluso solo pazienti con desiderio sessuale ed ha mostrato che il trattamento con bicalutamide era associato ad un migliore preservazione della sessualità, compreso il mantenimento dell'interesse sessuale, del sentimento di sentirsi sessualmente attraenti [848], ad una migliore preservazione della libido e della funzione erettile [849]. La deprivazione androgenica intermittente è stata discussa in precedenza (vedi sessione 6.4.4.3).

3.2.4.1 – Funzione sessuale

La cessazione dell'attività sessuale è molto comune negli uomini trattati con ADT, potendo riguardare fino al 93% degli uomini [850]. La gestione dell'ED acquisita è per lo più non specifico [851].

3.2.4.2 – Vampate di calore

Le vampate di calore sono un effetto avverso comune dell'ADT (la prevalenza è stimata tra il 44-80% degli uomini in trattamento con ADT) [850]. Le vampate di calore compaiono tre mesi dopo l'inizio della terapia con ADT, solitamente persistono per un lungo periodo ed hanno un impatto significativo sulla QoL. I modulatori

dei recettori per gli estrogeni o le terapie con basse dosi di estrogeni, ad esempio DES 0.5-1 ng/die, riducono la frequenza e la gravità delle vampate di calore. Entrambi i trattamenti son caratterizzati da un certo rischio di complicanze cardiovascolari [852].

Gli inibitori del re-uptake della serotonina (ad esempio venlafaxina o sertralina) sembrano essere efficaci negli uomini, ma meno delle terapie ormonali. Un RCT prospettico ha paragonato venlafexine, 75 mg/die, con medroxyprogesterone, 20 mg/die, o ciproterone acetato, 100 mg/die [853]. Dopo sei mesi di LHRH (n= 919), 311 uomini avevano significative vampate di calore e sono stati randomizzati in uno dei trattamenti. In base alla mediana dello score quotidiano delle vampate di calore (daily hot-flush score), Venlafaxina era associata ad uno score inferiore -47.2%(IQR da -74.3 a -2.5) rispetto al -94.5% (-100.0 a -74.5) nel gruppo del ciproterone e -83.7% (-98.9 a -64.3) del gruppo trattato con medroxyprogesterone. Con un effetto placebo che influenza fino al 30% dei pazienti [854], l'efficacia della clonidina, veralipride, gabapentin [855] e dell'agopuntura [856] dovrebbero essere paragonati in studi RCT prospettici.

3.2.4.3 – Fratture ossee non metastatiche

L'uso di ADT è associata, a causa di un aumento del turnover osseo e della diminuzione della densità minerale ossea (BMD), in modo tempo-dipendente, ad un aumento del rischio di fratture ossee (fino al 45% RR con ADT a lungo termine) [857]. Le fratture dell'anca negli uomini sono associate ad un aumento significativo del rischio di more [858]. Una valutazione precisa della BMD dovrebbe essere eseguita prima di iniziare ADT a lungo termine utilizzando la dual emission X-ray absorptiometry (DEXA). Una BMD iniziale bassa (T-score < -2.5 o < -1 con altri fattori di rischio) indica un alto rischio di successiva frattura. Il WHO FRAX (http://www.shef.ac.uk/FRAX) dovrebbe essere utilizzato per valutare il rischio individuale. L'obesità (aumento della massa grassa del corpo di fino al 10%) e la sarcopenia (diminuzione della massa magra fino al 3%) sono comuni e si verificano durante il primo anno di ADT [859]. Entrambe le modifiche aumentano il rischio di fratture.

3.2.4.3.1 – Modalità di trattamento ormonale

La monoterapia con bicalutamide potrebbe essere un trattamento abbastanza protettivo per l'osso [860,861], ma è limitato dall'efficacia sub-ottimale (vedi sezione 6.1.4.1.1.5.2.3 – Carcinoma prostatico metastatico – terapia ormonale). L'uso intermittente di agonisti dell'LHRH potrebbe essere associato ad un minor impatto sull'osso [862]

3.2.4.3.2 – Bifosfonati

I bifosfonati aumentano la BMD nell'anca e nella colonna vertebrale fino al 7% in 1 anno. Il regime ottimale di acido zoledronico rimane non chiaro: iniezioni trimestrali [863] o annuali [864]. La questione è rilevante poiché il rischio di necrosi della mascella è sia dose che tempo dipendente [865]. Un regime trimestrale potrebbe essere considerato con una BMD ≤2.5 poiché un'iniezione annuale è improbabile garantisca una sufficiente protezione [866].

3.2.4.3.3 – Denosumab

Nei pazienti M0, denosumab ha mostrato, dopo due anni di trattamento con un regime da 60 mg sottocute ogni sei mesi, un aumento della BMD lombare del 5.6% rispetto all'1% di decremento in braccio trattato con placebo [867]. Questo era associato con un significativo decremento del rischio di fratture vertebrali (1.5 vs, 3.9%, p = 0.006). I benefici erano simili indipendentemente dall'età (< o > di 70 anni), della durata o del tipo di ADT, della BMD iniziale, del peso del paziente o del BMI iniziale. Il beneficio non era associato a nessuna tossicità significativa, come ad esempio l'osteonecrosi della mascella o la guarigione tardiva delle fratture vertebrali. Nei pazienti M0, con l'uso di dosaggi più alti (120 mg ogni quattro settimane), un ritardo nella comparsa di metastasi ossee di 4.3 mesi è stato osservato [806] senza alcun impatto sull'OS, ma con un aumento degli effetti avversi. Per questo quest'ultimo regime non può essere raccomandato.

3.2.4.4 – Effetti metabolici

L'alterazione dei lipidi è comune e può essere presente precocemente già nei primi tre mesi di trattamento [859]. L'ADT riduce sempre la sensibilità all'insulina ed aumenta i livelli di insulina plasmatica a digiuno, che è un marker di insulino-resistenza. Nei pazienti diabetici, la metformina sembra essere un'opzione attraente per la protezione contro gli effetti metabolici, secondo un'analisi retrospettiva [868], ma non ci sono dati sufficienti per raccomandarne l'uso nei non diabetici.

La sindrome metabolica è un'associazione di fattori di rischio cardiovascolari indipendenti, spesso associati all'insulino-resistenza. La definizione richiede almeno tre dei seguenti criteri [869]:

- Circonferenza vita > 102 cm;
- Trigliceridi sierici > 1.7 mmol/L;
- Pressione arteriosa > 130/80 o uso di terapia anti-ipertensiva;
- Colesterolo HDL < 1 mmol/L;
- Glicemia > 5.6 mmol/L o uso di farmaci per il trattamento dell'iperglicemia.

La prevalenza della sindrome metabolica è maggiore negli uomini sotto ADT che in quelli che non ricevono ADT [870].

La massa muscolare influenza pesantemente il metabolismo basale e di conseguenza influenza significativamente le diverse vie endocrine [871]. La terapia con deprivazione degli androgeni induce ipogonadismo che risulta in un effetto negativo sulla salute dei muscoli scheletrici. Uno studio longitudinale prospettivo ha coinvolto 252 uomini in ADT per una mediana di 20.4 mesi riportando una riduzione progressiva della massa corporea magra nei tre anni; l'1% ad un anno, il 2.1% a due anni ed il 2.4% a tre anni. Tale riduzione della massa corporea magra sembrerebbe essere più pronunciata negli uomini ≥ 70 anni di età [872]

3.2.4.5 – Morbilità cardiovascolare

La mortalità cardiovascolare è ora la causa più comune di morte nei pazienti affetti da PCa, superiore alla mortalità per PCa stesso [713,873,874]. Diversi studi hanno dimostrato che l'ADT, dopo solo sei mesi era associata ad un aumento del rischio di diabete mellito, malattie cardiovascolari, ed infarto miocardico [875]. Gli studi RTOG 92-02 [876] e 94-08 [381] hanno confermato un aumento del rischio cardiovascolare, indipendente dalla durata dell'ADT e non associato ad un aumento della mortalità cardiovascolare. Nessun aumento della mortalità cardiovascolare è stato riportato in una meta-analisi degli studi RTOG 8531, 8610, 9202, EORTC 30891 o EORTC 22863 [877]. Tuttavia sono state sollevati dubbi sulle conclusioni raggiunte da questa meta-analisi data la scarsa considerazione dei bias presenti negli studi inclusi [878, 879]. Meta-analisi di studi osservazionali hanno riportato una correlazione significativa tra ADT e rischio di CVD negli uomini trattati per PCa, in particolare è stata riportata un'associazione tra GnRH agonisti ed infarto miocardico non fatale, fatale o ictus RR 1.57 (CI: 95%, 1.26-1.94) e RR: 1.51 (95% CI: 1.24-1.84), rispettivamente [880]. Un aumento della mortalità cardiovascolare è stato riportato nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia o infarto del miocardio in un'analisi retrospettiva [881] o che presentavano sindrome metabolica [882].

È stato suggerito che gli antagonisti dell'LHRH potrebbero essere associati con minor morbilità cardiovascolare rispetto agli agonisti [883]. Tuttavia, la metodologia utilizzata in questi studi non fornisce evidenze convincenti che mostrino una chiara superiorità di queste molecole.

Questi dubbi hanno determinato un avviso dell'FDA e una dichiarazione da parte della American Heart, Cancer Society and Urological Association [712]. Le raccomandazioni di prevenzione includono misure non specifiche come la perdita di peso, l'aumento dell'esercizio fisico, il miglioramento della dieta e la cessazione del fumo [884].

3.2.4.6 – Affaticabilità

L'affaticabilità spesso si sviluppa come effetto avverso dell'ADT. L'esercizio fisico regolare sembra essere la miglior misura protettiva. L'anemia può essere causa di facile affaticabilità [850, 885]. L'anemia richiede una diagnosi eziologica (invasione midollare, prevalentemente infiammatoria, insufficienza renale, sideropenia, sanguinamento cronico) ed individualizzare il trattamento. Le trasfusioni sanguigne regolari sono necessarie quando l'anemia è severa. Gli agenti stimolanti l'eritropoiesi potrebbero essere considerati in casi specifici, tenendo presente il possibile rischio di eventi trombovascolari [886].

3.2.4.7 – Effetti avversi neurologici

La castrazione sembra essere anche associata ad un aumento del rischio di ictus [887], ed è sospettata un'associazione con l'aumento del rischio di depressioni e declino cognitivo come nel morbo di Alzheimer [888].

3.3 – Qualità globale della vita nei pazienti con carcinoma prostatico

Vivere più a lungo con il PCa non vuol necessariamente dire vivere bene [783, 828]. C'è una chiara evidenza di bisogni non soddisfatti e bisogno di supporto per alcuni uomini dopo la diagnosi ed il trattamento per il PCa [889]. Il trattamento radicale per PCa può avere effetti negativi a lungo termine sulla QoL (ad esempio disfunzioni sessuali, urinarie ed intestinali), così come l'ADT usata nel breve o lungo termine (ad esempio problemi sessuali, affaticabilità, morbilità psicologica, sequele metaboliche negative, aumento del rischio cardiovascolare e di fratture ossee) [842, 890]. I sintomi diretti del carcinoma avanzato o metastatico come il dolore, l'ipercalcemia, la compressione del midollo spinale, le fratture patologiche possono anche avere effetti avversi sulla salute [891, 892]. La QoL degli uomini include diversi domini, come la funzione sessuale, urinaria ed intestinale che sono peggiori dopo il trattamento per PCa rispetto ai controlli senza cancro [893, 894]

Il concetto di "qualità di vita" è soggettivo e può significare cose diverse per uomini differenti, ma ci sono delle caratteristiche generali comuni a tutti i pazienti. Volendo individuare queste caratteristiche comuni, specifici strumenti definiti "misure degli outcome riportate dai pazienti" (patient-reported outcome measures o PROMs) sono stati sviluppati e validati negli uomini con PCa. Questi strumenti investigano delle problematiche comuni che coinvolgono gli uomini dopo diagnosi e trattamento del PCa e generano dei punteggi che riflettono l'impatto sulla percezione dell HRQoL. Due SRs sui risultati relativi alla QoL cancro specifica negli uomini con PCa sono state prese come fondamento delle raccomandazioni di queste linee guida, i seguenti PROMs validati sono stati trovati con la nostra ricerca (guarda tabella 8.3.1).

Tabella 8.3.1: PROMs che investigano la qualità di vita cancro-specifica

Questionario	Domini/voci
Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) [895]	Benessere fisico, benessere sociale/familiare, benessere emozionale, benessere funzionale
Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) [896]	12 voci specifiche per il sito del cancro per definire i sintomi relativi alla prostata. Può essere combinato con il FACT-G o somministrato separatamente
European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) [897]	5 scale funzionali (fisica, ruolo, cognitive, emozionale e sociale); tre scale dei sintomi (affaticabilità, dolore, nausea e vomito); stato di salute globale/scale sulla QoL; ed un numero di singole voci investiganti altri sintomi comunemente riportati dai pazienti oncologici (dispnea, perdita di appetito, insonnia, costipazione e diarrea) e percezione dell' impatto finanziario della malattia

European Organisation for Research and reatment of Cancer QLQ-PR 25 (EORTC QLQ-PR 25) [898]	Sintomi, urinary, intestinali e relative al tratamento, così come attività sessuale e funzione sessuale
Expanded prostate cancer index composite (EPIC) [899]	Sintomi urinari, intestinali, sessuali ed ormonali
Expanded prostate cancer index composite short form 26 (EPIC 26) [900]	Domini urinari, sessuali, intestinali ed ormonali
UCLA Prostate Cancer Index (UCLA PCI) [901]	Domini urinari, sessuali, intestinali ed ormonali
Prostate Cancer Quality of Life Instrument (PCQoL) [902]	Domini urinari, sessuali ed intestinali integrati da una scala che investiga l'ansia
Prostate Cancer Outcome Study Instrument [903]	Domini urinary, intestinali e sessuali

3.3.1 – Qualità della vita a lungo termine (≥ 12 mesi) negli uomini con malattia localizzata

3.3.1.1 – Uomini sottoposti a trattamenti locali

I risultati del Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtectT) trial (n = 1,643 uomini) [904] ha riportato nessuna differenza in termini di QoL globale definita con l'EORTC QLQ-C30, a cinque anni di follow-up negli uomini tra i 50-69 anni con patologia allo stadio T1-T2 randomizzati per trattamento con AM, RP o RT [904]. Comunque, i punteggi EPIC per il dominio urinario (a 6 anni) erano peggiori negli uomini trattati con RP rispetto a quelli con AM o RT (88.7 vs. 89.0 vs. 91.4, rispettivamente) come lo erano quelli per l'incontinenza (80.9 vs. 85.8 vs. 89.4, rispettivamente) ed i punteggi riassuntivi, funzionali e di disturbo dell'attività sessuale (32.3 vs. 40.6 vs. 41.3 per i punteggi sessuali riassuntivi, 23.7 vs. 32.5 vs. 32.7 per la funzione sessuale e 51.4 vs. 57.9 vs. 60.1 per i fastidi sessuali rispettivamente) a sei anni di follow-up. Minime differenze clinicamente importanti per le 50 voci del questionario EPIC non sono disponibili. Negli uomini che ricevono RT, il punteggio EPIC per la voce intestinale sono peggiori rispetto ad AM ed RP in tutti i domini: funzionale (90.8 vs. 92.3 vs. 92.3, rispettivamente), fastidio (91.7 vs. 94.2 vs. 93.7, rispettivamente) e riassuntivi (91.2 vs. 93.2 vs. 93.0, rispettivamente) dopo 6 anni di follow-up nel ProtecT trial.

I risultati riguardanti RP e RT sono supportati da altri studi osservazionali, il più importante dei quali è il The Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS) [832] che ha studiato una corte di 1,655 uomini, in cui 1,164 erano stati sottoposti a RP e 491 a RT. Lo studio riportava che a cinque anni di follow-up, gli uomini sottoposti a RP avevano una maggiore prevalenza di incontinenza e ED, mentre gli uomini trattati con RT avevano maggiore prevalenza di disturbi intestinali. Tuttavia, nonostante queste differenze identificate a cinque anni, dopo aggiustamento non c'erano significative differenze nel rischio a quindici anni di incontinenza urinaria, disfunzioni intestinali o ED tra RP e RT. Più di recente, alcuni investigatori hanno riportato che nonostante l'EBRT era associata con un effetto negativo sulla funzionalità intestinale, le differenze nei punteggi dei domini intestinali era inferiore al limite di significatività clinica 12 mesi dopo il trattamento [905]. Poiché l'81% dei pazienti nel braccio EBRT ha ricevuto IMRT, questi dati suggeriscono che il rischio di effetti avversi con i trattamenti moderni potrebbe essere leggermente inferiore.

Per quanto riguarda la brachiterapia i risultati di QoL cancro specifica, le migliori evidenze disponibili derivano da un piccolo RCT (n = 200) che valutava la RP nerve sparing bilaterale e la brachiterapia negli uomini con malattia localizzata (fino a T2a). Veniva riportato un peggioramento della funzionalità fisica così come della sintomatologia urinaria irritativa nel 20% dei pazienti sottoposti a brachiterapia ad un anno di follow-up. Comunque, non c'erano differenze significative nei punteggi EORTC QLQ-C30/PR-25 a cinque anni di follow-up quando paragonati ai valori pre-trattamento [906]. Dovrebbe essere notato che in questo studio sono state riportate le differenze solo all'interno dei gruppi di trattamento. Questi dati e la sintesi presente in una SR di 18 studi, randomizzati e non, che includevano 13,604 pazienti, sono la base di queste raccomandazioni [907].

3.3.1.2 – Linee guida per la qualità di vita degli uomini sottoposti a trattamento locale

Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Avvisare i pazienti eleggibili per sorveglianza attiva che globalmente la qualità di vita è equivalente a cinque anni a quella della prostatectomia radicale o della radioterapia a fasci esterni	Forte
Discutere con il paziente dell'impatto negativo della chirurgia sulla funzione sessuale ed urinaria, cosi come dell'impatto negativo della radioterapia sulla funzione intestinale	Forte
Avvisare i pazienti trattati con brachiterapia del negativo impatto della terapia sui sintomi urinari irritativi ad un anno ma non a cinque anni	Debole

3.3.2 – Miglioramento della qualità della vita negli uomini che sono stati diagnosticati con carcinoma della prostata

Uomini sottoposti a trattamento locale
Negli uomini con malattia localizzata, la riabilitazione multi-disciplinare a guida infermieristica (dedicata alla funzionalità sessuale, alla preoccupazione per il cancro, aggiustamento della coppia, depressione, gestione dei problemi funzionali intestinali ed urinari) garantiscono effetti positivi nel breve termine (quattro mesi) sulla funzione sessuale (grandezza dell'effetto 0.45) ed a lungo termine (dodici mesi) effetti positivi sulle limitazioni sessuali (grandezza dell'effetto 0.5) e paura del cancro (grandezza dell'effetto 0.51) [908].

L'uso degli inibitori della PDE5 nella riabilitazione peniena è stato dibattuto. In un RCT monocentrico in doppio cieco su 100 uomini sottoposti a chirurgia nerve-sparing è stato riportato nessun beneficio nell'utilizzo di sildenafil ogni notte (50 mg) rispetto all'uso al bisogno [909]. Comunque, un RCT multicentrico in doppio cieco (n = 423) in uomini più giovani di 68 anni, con normale funzione erettile pre-trattamento sottoposti a RP nerve-sparing sia open, laparoscopica o robotica, Tadalafil (5 mg) una volta al giorno aumentava i punteggi EPIC nel dominio sessuale (differenza media dei minimi quadrati +9.6: 95% CI: 3.1-16.0) quando paragonato al 20 mg al bisogno o al placebo a nove mesi di follow-up [401]. Quindi, in base ai risultati contrastanti, non è possibile dare delle chiare raccomandazione, sebbene un trend esista per l'uso precoce degli inibitori della PDE5 dopo RP per la riabilitazione peniena. Una discussione dettagliata può essere trovata nelle Linee Guida EAU per le Disfunzioni Sessuali Maschili [910].

Uomini sottoposti a trattamenti sistemici
Come per gli uomini trattati con approccio radicale (vedi sopra) gli uomini con malattiaT1-T3 sottoposti a RT e ADT una combinazione di supporto psicologico a conduzione infermieristica e una riabilitazione multi-disciplinare condotta da uno psicoterapeuta sono associati a miglioramenti della QoL. Nello specifico questi interventi prevedono un piano d'azione incentrato attorno ai bisogni dei pazienti rispetto al cambiamento degli stili di vita, controllo del peso, abitudini d'igiene, sessualità e problemi psicologici. Questo era completato con la terapia dei muscoli del pavimento pelvico. A 22 settimane di follow-up sono stati riscontrati miglioramenti nei domini EPIC urinari (media aggiustata 4.5: 95% CI: 0.6-8.4), irritativi (media aggiustata 5.8: 95% CI: 1.4-10.3) ed ormonale (media aggiustata 4.8: 95% CI: 0.8-8.8) [911].

Fornendo esercizi aerobi e di resistenza di moderata intensità si migliorano i risultati dell'EORTC QLQ-C30 nei domini di ruolo (media aggiustata 15.8: 95% CI: 6.6-24.9) e cognitivi (media aggiustata 11.4: 95% CI: 3.3-19.6) cosi come nella scala dei sintomi per affaticabilità (media aggiustata -11.0: 95% CI: -20.2,-1.7), nausea (media aggiustata -4.0: 95% CI: -7.4,-0.25) e dispnea (media aggiustata -12.4: 95% CI: -22.5, -2.3) a tre mesi in uomini

trattati con ADT [912]. Questi interventi hanno anche riportato miglioramenti clinicamente rilevanti nel FACT-P (differenza media 8.9: 95% CI: 3.7-14.2) negli uomini in ADT a lungo termine [913, 914]. Questi risultati sono supportati da una SR che ha riportato miglioramenti fino a dodici settimane nella QoL cancro-specifica in una meta-analisi di studi di alta qualità (SMD 0.33: 95%, CI: 0.08-0.58) [885].

3.3.2.1 – Linee guida per la qualità della vita negli uomini sottoposti a trattamenti sistemici

Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Offrire agli uomini in terapia di deprivazione androgenica, dodici settimane di esercizio aerobico e di resistenza supervisionato (da un allenatore specializzato)	Forte
Offrire agli uomini con patologia T1-T3 una riabilitazione multi-disciplinare a conduzione infermieristica basata sugli obiettivi personali del paziente dedicato all'incontinenza, sessualità, depressione e paura della ricorrenza, supporto sociale e cambiamento positivo degli stili di vita dopo ogni trattamento radicale	Forte

REFERENZE

710. Siddiqui, S.A., et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. J Urol, 2008. 179: 1830.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353378

711. Crook, J.M., et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. N Engl J Med, 2012. 367: 895.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22931259

712. Levine, G.N., 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: 833.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124128

713. O'Farrell, S., et al. Risk and Timing of Cardiovascular Disease After Androgen-Deprivation Therapy in Men With Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 1243.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2014.59.1792

714. James, N.D., et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). Eur Urol, 2015. 67: 1028.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301760

715. Glass, T.R., et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. J Urol, 2003. 169: 164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478127

716. Gravis, G., et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. Eur Urol, 2015. 68: 196.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25277272

717. Gravis, G., et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. Eur Urol, 2016. 70: 256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26610858

718. Sweeney, C.J., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2015. 373: 737.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877

719. Hussain, M., et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol, 2006. 24: 3984.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/flutamide

720. Eisenberger, M.A., et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 1998. 339: 1036.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9761805

721. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet, 2000. 355: 1491.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801170

722. Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2000: Cd001526.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796804

723. Akaza, H., et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. Cancer, 2009. 115: 3437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536889

724. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 6: CD009266.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979481

725. Niraula, S., et al. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. J Clin Oncol, 2013. 31: 2029.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216

726. Sciarra, A., et al. A novel therapeutic option for castration-resistant prostate cancer: after or before chemotherapy? Eur Urol, 2014. 65: 905.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838638

727. Botrel, T.E., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol, 2014. 14: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460605

728. Brungs, D., et al. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2014. 17: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686773

729. Magnan, S., et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol, 2015. 1: 1261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378418

730. Hussain, M., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 368: 1314.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669

731. Hussain, M., et al. Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. J Clin Oncol, 2016. 34: 280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552421

732. Verhagen, P.C., et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. World J Urol, 2014. 32: 1287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258313

733. Calais da Silva, F., et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Uroncological Group. Eur Urol, 2014. 66: 232.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582949

734. Tsai, H.T., et al. Risks of Serious Toxicities from Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation Therapy for Advanced Prostate Cancer: A Population Based Study. J Urol, 2017. 197: 1251. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993663*

735. Hershman, D.L., et al. Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Patients With Metastatic Prostate Cancer. JAMA Oncol, 2015: 1. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720308*

736. Abrahamsson, P.A. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2010. 57: 49. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683858*

737. Nair, B., et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2002: Cd003506. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665*

738. Fizazi, K., et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2017. 377: 352. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578607*

739. James, N.D., et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med, 2017. 377: 338. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578639*

740. Rydzewska, L.H.M., et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer, 2017. 84: 88. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28800492*

741. Vale, C.L., et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol, 2016. 17: 243. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718929*

742. James, N.D., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet, 2016. 387: 1163. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232*

743. Gravis, G., et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 149. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100*

744. Gravis G., et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. Eur Urol, 2016. 70 :256. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26610858*

745. Smith, T.J., et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol, 2015. 33: 3199. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169616*

746. Tosoian, J.J., et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. Nat Rev Urol, 2017. 14: 15. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27725639*

747. Eisenhauer, E.A., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer, 2009. 45: 228.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774

748. Smith, M.R., et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol, 2005. 23: 2918.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860850

749. Penson, D.F., et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. J Clin Oncol, 2016. 34: 2098.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811535

750. Smith, M.R., et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. Cancer, 2011. 117: 2077.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523719

751. Crawford, E.D., et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. Urology, 2014. 83: 664.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411213

752. Hussain, M., et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. J Clin Oncol, 1994. 12: 1868.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083710

753. Taylor, C.D., et al. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol, 1993. 11: 2167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229130

754. Petrylak, D.P., et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med, 2004. 351: 1513.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470214

755. Berthold, D.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol, 2008. 26: 242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665

756. Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med, 2004. 351: 1502.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213

757. Ryan, C.J., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med, 2013. 368: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172

758. Rathkopf, D.E., et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol, 2014. 66: 815.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647231

759. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive 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. 16: 152.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172

760. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med, 2014. 371: 424.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730

761. Kantoff, P.W., et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol, 2010. 28: 1099.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100959

762. Kantoff, P.W., et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med, 2010. 363: 411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862

763. Small, E.J., et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol, 2006. 24: 3089.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809734

764. Roviello, G., et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e4636.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27787354

765. Graff, J.N., et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. Ann Oncol, 2016. 27: 286.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578735

766. Evans, C.P., et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol, 2016. 70: 675.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006332

767. Alumkal, J.J., et al. Effect of Visceral Disease Site on Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide in the PREVAIL Trial. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: 610.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28344102

768. Shore, N.D., et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. Lancet Oncol, 2016. 17: 153.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26774508

769. Scher, H.I., et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol, 2016. 34: 1402.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903579

770. Armstrong, A.J., et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. Clin Cancer Res, 2010. 16: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008841

771. Italiano, A., et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. Eur Urol, 2009. 55: 1368.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706755

772. Horgan, A.M., et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. J Geriatr Oncol, 2014. 5: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495703

773. Kellokumpu-Lehtinen, P.L., et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294853

774. Fizazi, K., 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. 13: 983.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653

775. de Bono, J.S., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2011. 364: 1995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468

776. Parker, C., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 369: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050

777. Bahl, A., et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. Ann Oncol, 2013. 24: 2402.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723295

778. de Bono, J.S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet, 2010. 376: 1147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992

779. Scher, H.I., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med, 2012. 367: 1187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553

780. Scher, H.I., et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. J Natl Cancer Inst, 1996. 88: 1623.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931606

781. Sartor, A., et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naive (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). J Clin Oncol 2016. 34: Abstract 5006.
https://meetinglibrary.asco.org/record/135749/abstract

782. de Bono, JS., et al. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel (C) 20 mg/m2 (C20) versus 25 mg/m2 (C25) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (D). J Clin Oncol 2016. 34: abstr 5008.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5008

783. Resnick, M.J., et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. J Clin Oncol, 2015. 33: 1078.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667275

784. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol, 2017. 71: 151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477525

785. Hoskin, P., 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. 15: 1397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439694

786. de Bono, J.S., et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. Eur Urol, 2017. 71: 656.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27402060

787. Badrising, S., et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. Cancer, 2014. 120: 968.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382803

788. Zhang, T., et al. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Expert Opin Pharmacother, 2015. 16: 473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534660

789. Antonarakis, E.S., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. N Engl J Med, 2014. 371: 1028.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184630

790. Mateo, J., et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2015. 373: 1697.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510020

791. Gillessen, S., et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. Ann Oncol, 2015. 26: 1589.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141017

792. Payne, H., et al. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer. Urol Oncol, 2011. 29: 593.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060331

793. Pezaro, C.J., et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. Eur Urol, 2014. 65: 270.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295792

794. Ohlmann C, et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. Eur Urol Suppl 2006. 5: abstract #289.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4682

795. Gillessen, S., et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. Eur Urol, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28655541

796. Esper, P.S., et al. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. Semin Urol Oncol, 1997. 15: 56.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050140

797. Dy, S.M., et al. Evidence-based standards for cancer pain management. J Clin Oncol, 2008. 26: 3879.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688056

798. Hartsell, W.F., et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst, 2005. 97: 798.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300

799. Hoskin, P., et al. A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst, 2015. 107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26242893

800. Frankel, B.M., et al. Percutaneous vertebral augmentation: an elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty. Spine J, 2007. 7: 575.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905320

801. Dutka, J., et al. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. Ortop Traumatol Rehabil, 2003. 5: 276.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034018

802. Frankel, B.M., et al. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. Neurosurgery, 2007. 61: 531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881965

803. Marco, R.A., et al. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. J Bone Joint Surg Am, 2000. 82: 642.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819275

804. Saad, F., et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst, 2002. 94: 1458.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855

805. Fizazi, K., et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet, 2011. 377: 813.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695

806. Smith, M.R., et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet, 2012. 379: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093187

807. Aapro, M., et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol, 2008. 19: 420.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299

808. Horwitz, E.M., 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711272

809. Boccon-Gibod, L., et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. Int J Clin Pract, 2004. 58: 382.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161124

810. Shen, S., et al. Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. J Urol, 2005. 173: 777.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711268

811. Eisenberg, M.L., et al. Prognostic implications of an undetectable ultrasensitive prostate-specific antigen level after radical prostatectomy. Eur Urol, 2010. 57: 622.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375843

812. Stamey, T.A., et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol, 1989. 141: 1076.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2468795

813. Partin, A.W., et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. Urology, 1994. 43: 649.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513108

814. Oefelein, M.G., et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. J Urol, 1995. 154: 2128.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500474

815. Ray, M.E., et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 64: 1140.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198506

816. Hancock, S.L., et al. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. J Urol, 1995. 154: 1412.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544843

817. Chaplin, B.J., et al. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. Eur Urol, 2005. 48: 906.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126322

818. Beer, T.M., et al. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. Cancer, 2006. 107: 489.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804926

819. Daniell, H.W. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. Urology, 2001. 58: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502461

820. Miller, P.D., et al. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. Br J Urol, 1992. 70: 295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384920

821. Conde, F.A., et al. Risk factors for male osteoporosis. Urol Oncol, 2003. 21: 380.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670549

822. Hamdy, R.C., et al. Algorithm for the management of osteoporosis. South Med J, 2010. 103: 1009. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818296*

823. Higano, C.S. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. Urol Oncol, 2003. 21: 392. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670551*

824. Padhani, A.R., et al. Rationale for Modernising Imaging in Advanced Prostate Cancer. Eur Urol Focus, 2017. 3: 223. *http://www.eu-focus.europeanurology.com/article/S2405*-4569(16)30097-9/fulltext

825. Lecouvet, F.E., et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. Eur J Cancer, 2014. 50: 2519. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139492*

826. Ulmert, D., et al. A novel automated platform for quantifying the extent of skeletal tumour involvement in prostate cancer patients using the Bone Scan Index. Eur Urol, 2012. 62: 78. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22306323*

827. Padhani, A.R., et al. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 81. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317091*

828. Bourke, L., et al. Survivorship and Improving Quality of Life in Men with Prostate Cancer. Eur Urol, 2015. 68: 374. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25941049*

829. Carlsson, S., et al. Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. Urology, 2010. 75: 1092. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022085*

830. Ficarra, V., et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol, 2009. 55: 1037. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185977*

831. Rabbani, F., et al. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol, 2010. 57: 371. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945779*

832. Resnick, M.J., et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 368: 436. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23363497*

833. Parekh, A., et al. Reduced penile size and treatment regret in men with recurrent prostate cancer after surgery, radiotherapy plus androgen deprivation, or radiotherapy alone. Urology, 2013. 81: 130. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23273077*

834. Msezane, L.P., et al. Bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: evaluation of incidence and risk factors and impact on urinary function. J Endourol, 2008. 22: 377. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18095861*

835. Chiong, E., et al. Port-site hernias occurring after the use of bladeless radially expanding trocars. Urology, 2010. 75: 574.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854489

836. Tonouchi, H., et al. Trocar site hernia. Arch Surg, 2004. 139: 1248.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545574

837. Zelefsky, M.J., 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 70: 1124.

838. Fowler, F.J., Jr., 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708715

839. Robinson, J.W., et al. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. 54: 1063.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419432

840. Wallis, C.J., et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2016. 352: i851.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936410

841. Budaus, L., et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol, 2012. 61: 112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001105

842. Nguyen, P.L., et al. Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them. Eur Urol, 2014: 67(5):825.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25097095

843. Donovan, K.A., et al. Psychological effects of androgen-deprivation therapy on men with prostate cancer and their partners. Cancer, 2015. 121: 4286.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26372364

844. Cherrier, M.M., et al. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. Psychooncology, 2009. 18: 237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636420

845. Herr, H.W., et al. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. J Urol, 2000. 163: 1743.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173

846. Potosky, A.L., et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. J Clin Oncol, 2001. 19: 3750.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533098

847. Iversen, P., et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. J Urol, 2000. 164: 1579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025708

848. Iversen, P., et al. Nonsteroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. BJU Int, 2001. 87: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121992

849. Boccardo, F., et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. J Clin Oncol, 1999. 17: 2027.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561254

850. Walker, L.M., et al. Luteinizing hormone--releasing hormone agonists: a quick reference for prevalence rates of potential adverse effects. Clin Genitourin Cancer, 2013. 11: 375.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891497

851. Elliott, S., et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: recommendations to improve patient and partner quality of life. J Sex Med, 2010. 7: 2996.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626600

852. de Voogt, H.J., et al. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. J Urol, 1986. 135: 303.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2935644

853. Irani, J., et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. Lancet Oncol, 2010. 11: 147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963436

854. Sloan, J.A., et al. Methodologic lessons learned from hot flash studies. J Clin Oncol, 2001. 19: 4280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731510

855. Moraska, A.R., et al. Gabapentin for the management of hot flashes in prostate cancer survivors: a longitudinal continuation Study-NCCTG Trial N00CB. J Support Oncol, 2010. 8: 128.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552926

856. Frisk, J., et al. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flushes in men with prostate cancer--a prospective multicenter study with long-term follow-up. Eur Urol, 2009. 55: 156.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294761

857. Smith, M.R., et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. J Urol, 2006. 175: 136.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406890

858. Cree, M., et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. J Am Geriatr Soc, 2000. 48: 283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733054

859. Saylor, P.J., et al. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol, 2009. 181: 1998.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286225

860. Sieber, P.R., et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. J Urol, 2004. 171: 2272.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126801

861. Wadhwa, V.K., et al. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. BJU Int, 2011. 107: 1923.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950306

862. Higano, C., et al. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. Urology, 2004. 64: 1182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596194

863. Smith, M.R., et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. J Urol, 2003. 169: 2008.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771706

864. Michaelson, M.D., et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. J Clin Oncol, 2007. 25: 1038.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369566

865. Migliorati, C.A., et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. Lancet Oncol, 2006. 7: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750501

866. Wadhwa, V.K., et al. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. BJU Int, 2010. 105: 1082.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912210

867. Smith, M.R., et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med, 2009. 361: 745.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671656

868. Nobes, J.P., et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. BJU Int, 2012. 109: 1495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933330

869. Grundy, S.M., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation, 2005. 112: 2735.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157765

870. Braga-Basaria, M., et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. J Clin Oncol, 2006. 24: 3979.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921050

871. Cheung, A.S., et al. Muscle and bone effects of androgen deprivation therapy: current and emerging therapies. Endocr Relat Cancer, 2014. 21: R371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25056176

872. Smith, M.R., et al. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol, 2012. 30: 3271.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22649143

873. Saigal, C.S., et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. Cancer, 2007. 110: 1493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657815

874. Lu-Yao, G., et al. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. J Urol, 2004. 171: 2285.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126804

875. Keating, N.L., et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 2010. 102: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19996060

876. Efstathiou, J.A., et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. Eur Urol, 2008. 54: 816.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243498

877. Nguyen, P.L., et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. Jama, 2011. 306: 2359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147380

878. Bourke, L., et al. Endocrine therapy in prostate cancer: time for reappraisal of risks, benefits and cost-effectiveness? Br J Cancer, 2013. 108: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321508

879. Blankfield, R.P. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and cardiovascular death. JAMA, 2012. 307: 1252; author reply 1252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22453560

880. Bosco, C., et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. Eur Urol, 2015. 68: 386.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25484142

881. Nguyen, P.L., et al. Influence of androgen deprivation therapy on all-cause mortality in men with high-risk prostate cancer and a history of congestive heart failure or myocardial infarction. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82: 1411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708431

882. Tsai, H.K., et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. J Natl Cancer Inst, 2007. 99: 1516.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925537

883. Albertsen, P.C., et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. Eur Urol, 2014. 65: 565.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210090

884. Gilbert, S.E., et al. Effects of a lifestyle intervention on endothelial function in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. Br J Cancer, 2016. 114: 401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26766737

885. Bourke, L., et al. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2015: 69(4):693.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26632144

886. Ahmadi, H., et al. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. BJU Int, 2013. 111: 543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351025

887. Meng, F., et al. Stroke related to androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis and systematic review. BMC Cancer, 2016. 16: 180.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940836

888. Nead, K.T., et al. Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. J Clin Oncol, 2016. 34: 566.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644522

889. King, A.J., et al. Prostate cancer and supportive care: a systematic review and qualitative synthesis of men's experiences and unmet needs. Eur J Cancer Care (Engl), 2015. 24: 618.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25630851

890. Bourke, L., et al. A qualitative study evaluating experiences of a lifestyle intervention in men with prostate cancer undergoing androgen suppression therapy. Trials, 2012. 13: 208.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23151126

891. Berruti, A., et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. J Urol, 2000. 164: 1248.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992374

892. Carlin, B.I., et al. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer, 2000. 88: 2989.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898342

893. Smith, D.P., et al. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. BMJ, 2009. 339: b4817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945997

894. Taylor, K.L., et al. Long-term disease-specific functioning among prostate cancer survivors and noncancer controls in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. J Clin Oncol, 2012. 30: 2768.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734029

895. Cella, D.F., et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol, 1993. 11: 570.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445433

896. Esper, P., et al. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Urology, 1997. 50: 920.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9426724

897. Groenvold, M., et al. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. J Clin Epidemiol, 1997. 50: 441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179103

898. van Andel, G., et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. Eur J Cancer, 2008. 44: 2418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774706

899. Wei, J.T., et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. Urology, 2000. 56: 899.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113727

900. Szymanski, K.M., et al. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. Urology, 2010. 76: 1245.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20350762

901. Litwin, M.S., et al. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. Med Care, 1998. 36: 1002.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9674618

902. Giesler, R.B., et al. Assessing quality of life in men with clinically localized prostate cancer: development of a new instrument for use in multiple settings. Qual Life Res, 2000. 9: 645.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236855

903. Potosky, A.L., et al. Prostate cancer practice patterns and quality of life: the Prostate Cancer Outcomes Study. J Natl Cancer Inst, 1999. 91: 1719.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528021

904. Donovan, J.L., et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 1425.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626365

905. Barocas, D.A., et al. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. JAMA, 2017. 317: 1126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28324093

906. Giberti, C., et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. World J Urol, 2009. 27: 607.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19455340

907. Lardas, M., et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 869.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28757301

908. Giesler, R.B., et al. Improving the quality of life of patients with prostate carcinoma: a randomized trial testing the efficacy of a nurse-driven intervention. Cancer, 2005. 104: 752.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15986401

909. Pavlovich, C.P., et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo. BJU Int, 2013. 112: 844.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23937708

910. Hatzimouratidis K, et al., EAU Guidelines on Male Sexual Dysfunction, in EAU Guidelines, E.G. Office, Editor. 2018.
http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/

911. Dieperink, K.B., et al. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCa-a randomised study among primary prostate cancer patients. Br J Cancer, 2013. 109: 3005.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3859951

912. Galvao, D.A., et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. J Clin Oncol, 2010. 28: 340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949016

913. Bourke, L., et al. Lifestyle changes for improving disease-specific quality of life in sedentary men on long-term androgen-deprivation therapy for advanced prostate cancer: a randomised controlled trial. Eur Urol, 2014. 65: 865.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119318

914. Cella, D., et al. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Value Health, 2009. 12: 124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647260