

Recidiva locale dopo radioterapia o prostatectomia radicale nel carcinoma prostatico: possibili indicazioni al trattamento HIFU

M. TASSO, F. VARVELLO*, U. FERRANDO

SC Urologia 3, ASO San Giovanni Battista Molinette, Torino

*Clinica Urologica, Ospedale Maggiore della Carità, Novara

Prostate cancer: transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of local recurrence after radical prostatectomy or radiotherapy

ABSTRACT: OBJECTIVES. To evaluate the efficacy and safety of transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) as salvage therapy for locally recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy or recurrences located in the region of vesicourethral anastomosis after radical prostatectomy. METHODS. Transrectal biopsy of the prostate (recurrence after radiotherapy) or in the region of vesicourethral anastomosis (recurrence after prostatectomy) was performed in all cases at the time of biochemical relapse. Only patients with positive biopsy were treated. Systemic disease was excluded by PET-CT and bone scan. All treatments were carried out under spinal anesthesia. The device used was Ablatherm (EDAP, Lion, France). The patients were followed with PSA measurement every 3 months and clinical examination every 6 months. In case of biochemical relapse we performed re-biopsy. RESULTS. From 2002 to 2008 we treated 19 patients with local recurrence after radiotherapy. The mean follow-up was 30 months for each patient (range 6-72 months). 9 patients (47%) are disease-free at last follow-up, with PSA < 1 ng/mL. 9 patients experienced biochemical failure: 8 were treated with androgen deprivation, 1 with salvage prostatectomy. 2 patients died of the disease. Adverse events related to HIFU included 1 rectourethral fistula (observed before the use of specific parameters dedicated to this patient population) and mild incontinence (2-3 pads/die) in 4 patients. From 2002 to 2008 we treated 27 patients with a local recurrence after radical prostatectomy. Mean pre-HIFU PSA was 2.17 ng/mL (range 0.5-8 ng/ml); the Gleason score ranged from 5 to 8. All patients reached a minimum follow-up of 20 months (range 20-80 months). Median PSA nadir was 0.2 ng/ml. The disease-free rate was 51% (14/27); these patients have a median PSA of 0.2 ng/ml at last follow-up. 81% (22/27) of control biopsies were negative. There were no intra-operative or post-operative complications. CONCLUSIONS. The small number of patients in our series limits our ability to draw any definitive conclusions. We believe that HIFU may be a potentially useful treatment option for patients who develop prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy or in the region of vesicourethral anastomosis after radical prostatectomy. The procedure is safe, side effects are acceptable and do not add significant morbidity to the previous radical treatment. HIFU lesions are targeted only to the area of recurrence. It is important to remember that, in case of failure, the patient can undertake any other therapies. (Urologia 2009; 76: 73-6)

KEY WORDS. Prostate cancer, High-intensity focused ultrasound, Local relapse, Salvage therapy

PAROLE CHIAVE: Carcinoma prostatico, HIFU, Recidiva locale

Introduzione

La ripresa biologica nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale o a radioterapia esterna può significare la persistenza, la recidiva locale o la diffusione sistemica della malattia tumorale. In questa situazione alla maggior parte dei pazienti viene proposta la terapia ormonale che, seppur in grado di ritardare la comparsa di metastasi, non offre un'opportunità di cura. Nei casi in cui la biopsia dimostra la persistenza di malattia in loggia prostatica o la recidiva locale, in assenza di coinvolgimento sistemico, è possibile ricorrere alle cosiddette "terapie di salvataggio". La prostatectomia di salvataggio è una procedura impegnativa, riservata a chirurghi esperti, gravata da importanti effetti collaterali e con scarsi risultati a lungo termine (1, 2). La crioterapia e la brachiterapia sono state proposte nell'ambito dei trattamenti locali di salvataggio ma con scarsi risultati e non trascurabili effetti collaterali (3-5). La terapia con ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU), già utilizzata come trattamento mini invasivo del carcinoma prostatico localizzato, si propone come alternativa alle tecniche sopra menzionate.

Persistenza di malattia o recidiva locale dopo radioterapia

In letteratura sono già descritte alcune casistiche di pazienti sottoposti a trattamento HIFU in caso di recidiva locale dopo radioterapia esterna (6-8). La più ampia casistica è stata presentata da Murat F.J. in uno studio retrospettivo che comprende 167 pazienti. Questi, sottoposti ad indagini quali TC o RM, scintigrafia ossea, TC-PET, risultavano negativi per secondarietà (7). Ad un follow up medio di 18,1 mesi (3-121) le biopsie di controllo sono risultate negative nel 73% dei casi, la mediana del PSA nadir è stata di 0,19 ng/ml, sottoponendo i pazienti ad una media di 1.14 sessioni HIFU. 74 pazienti non hanno necessitato della terapia ormonale. Considerando fallimento della terapia di salvataggio una recidiva biochimica (PSA nadir + 2 ng/mL, ASTRO 2005) o una biopsia positiva, la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è del 51% per il basso rischio, 30% per il rischio intermedio e 9% per l'alto rischio. Le complicanze riportate sono: lesione rettale, incontinenza urinaria, ostruzione urinaria. C'è da segnalare però che con l'introduzione di parametri dedicati per il trattamento di pazienti già sottoposti a RT le lesioni del retto non sono state più riportate, mentre l'incontinenza è scesa ad un tasso globale del 43%, di grado II o III nel 23% dei casi. Anche le stenosi dell'uretra prostatica o del collo vescicale sono scese dal 35% al 6%. La funzione erettile non è stata presa in considerazione in quanto la maggior parte dei pazienti si presen-

tava impotente già prima del trattamento HIFU.

Nella nostra esperienza i criteri di inclusione sono stati: paziente già sottoposto a radioterapia ad intento radicale, PSA alla recidiva <15 ng/mL, esclusione di malattia sistemica accertata tramite TC-PET o scintigrafia ossea total body, recidiva locale confermata tramite biopsia transrettale ecoguidata. I pazienti sono stati sottoposti ad anestesia spinale. Non sono stati eseguiti TURP e inserimento di catetere cistostomico sovrapubico come di solito avviene nei trattamenti HIFU tradizionali. Il trattamento è stato eseguito su tutta la loggia prostatica precedentemente irradiata con una media di 501 lesioni HIFU. I pazienti sono stati dimessi in prima giornata mentre il catetere vescicale inserito prima dell'intervento è stato rimosso in media dopo 5 giorni.

Dal 2002 sono stati trattati 19 pazienti, il follow-up medio è di 30 mesi (range 72-6 mesi). 9 pazienti (47%) sono tuttora liberi da malattia con PSA di controllo inferiore a 1 ng/mL. 8 pazienti in seguito a ripresa biochimica di malattia hanno ricevuto una terapia ormonale, uno è stato sottoposto a chirurgia di salvataggio. Due pazienti sono deceduti. Si registrano 4 pazienti con incontinenza moderata (2-3 pads/die). Un paziente, quando ancora non si utilizzava il software con parametri dedicati a pazienti irradiati, ha sviluppato una fistola uretro-rettale e ha subito una derivazione urinaria definitiva.

Secondo gli studi pubblicati e la nostra iniziale esperienza, i migliori candidati per un trattamento HIFU di salvataggio dopo radioterapia sarebbero i pazienti a rischio basso e intermedio. Non sarebbero invece i candidati ideali ad un trattamento locale i pazienti con stadio T3 o Gleason ≥ 8 o PSA ≥ 20 per l'alta probabilità che la ripresa biologica sia collegata a micrometastasi non diagnosticabili con gli esami standard. Le condizioni necessarie per poter offrire questo trattamento di salvataggio sono quindi: una recidiva locale dimostrata istologicamente e l'assenza di secondarietà. La tecnica HIFU offre senza dubbio un buon controllo locale della malattia con tassi di morbilità accettabili. I risultati del trattamento sono influenzati dal livello di rischio della malattia alla diagnosi (pre-RT). Probabilmente gli scarsi risultati ottenuti in pazienti ad alto rischio sono correlabili a micrometastasi non diagnosticabili al momento della ripresa biologica di malattia.

Persistenza di malattia o recidiva locale dopo prostatectomia

Il trattamento HIFU può inoltre essere proposto come alternativa alla radioterapia esterna e alla ormonoterapia nella gestione terapeutica della recidiva locale su anastomosi dopo prostatectomia radicale. In letteratu-

ra, a parte la nostra casistica (9), non sono ancora comparsi studi su questa specifica indicazione, se si esclude un case report di Hayashi M. su quattro pazienti sottoposti a trattamento HIFU sulla anastomosi uretrovescicale (10). In questo caso però la recidiva locale veniva solo sospettata in quanto, esclusa la diffusione metastatica della malattia, non sono state fatte biopsie della zona anastomotica.

Secondo gli autori la documentazione istologica della recidiva e dell'assenza di metastasi accertabili sono le condizioni indispensabili per candidare un paziente a questo trattamento. Nella nostra casistica dal 2002 sono stati trattati 27 pazienti. Il PSA medio pre-HIFU era di 2.17 ng/mL (0.5-8 ng/mL). Tutti hanno raggiunto un follow up minimo di 12 mesi (range 12-72). Le lesioni HIFU indirizzate sul tessuto bersaglio sono state 208 (media), molto inferiori a quelle eseguite nei trattamenti standard dove il trattamento di tutta la ghiandola ne richiede in media 600. Il nadir mediano del PSA è stato 0.2 ng/mL. Le biopsie di controllo sono risultate negative nel 81% dei casi (22/27). Dei pazienti con biopsia positiva 2 sono stati sottoposti a RT e 3 a ormonoterapia. 5/27 pazienti (18%) sono stati sottoposti a ormonoterapia per incremento dei valori di PSA e 1/27 a RT. 15/27 pazienti sono liberi da malattia e i controlli trimestrali del PSA hanno come valore mediano 0.2 ng/mL (1 paziente ha eseguito 2 sessioni HIFU). 1 paziente è deceduto per altri motivi. Non è stata evidenziata alcuna complicanza intra o post-operatoria.

La nostra esperienza, nonostante il piccolo numero di trattamenti effettuati, dimostra che la termoablazione con HIFU è una metodica efficace e sicura per la gestione dei pazienti con recidiva locale di carcinoma prostatico dopo prostatectomia radicale. Grazie alla possibilità di focalizzare gli ultrasuoni in specifiche aree di tessuto, il trattamento con HIFU può rappresentare una valida opzione terapeutica nel caso di recidive ben localizzabili ecograficamente.

In questo contesto il trattamento con HIFU presenta numerosi vantaggi rispetto alla radioterapia esterna: permette il trattamento mirato della zona sede della recidiva, non comporta gli effetti collaterali conseguenti all'irradiazione pelvica, non comporta al paziente di effettuare plurime sedute di trattamento, i costi sono più contenuti. È necessario ricordare inoltre che l'insuccesso della terapia consente al paziente di effettuare in seguito una radioterapia o un blocco ormonale.

Riassunto

La terapia con ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU) si propone come trattamento di salvataggio nei

pazienti con carcinoma prostatico, trattati con radioterapia, che sviluppano una ripresa biologica di malattia associata ad una recidiva locale. Secondo studi recenti, i migliori candidati per un trattamento HIFU di salvataggio sarebbero i pazienti a rischio basso e intermedio. Le condizioni necessarie perché questo trattamento possa avere finalità curativa sono: una recidiva locale dimostrata istologicamente e l'assenza di secondarietà. Nel nostro centro sono stati trattati 19 pazienti, il follow up medio raggiunto è di 30 mesi. 9 pazienti (47%) sono tuttora liberi da malattia con PSA di controllo inferiore a 1 ng/mL. 8 pazienti in seguito a ripresa biochimica di malattia hanno ricevuto una terapia ormonale, uno è stato sottoposto a chirurgia di salvataggio. Due pazienti sono deceduti. Le complicanze riportate sono: lesione rettale, incontinenza urinaria, ostruzione urinaria. La tecnica HIFU offre senza dubbio un buon controllo locale della malattia con tassi di morbilità accettabili anche se i risultati del trattamento sono influenzati dal livello di rischio della malattia alla diagnosi (pre-RT).

Inoltre il trattamento con HIFU, grazie alla possibilità di focalizzare gli ultrasuoni in specifiche aree di tessuto, può rappresentare una valida opzione terapeutica per i pazienti che sviluppano una recidiva locale su anastomosi dopo prostatectomia radicale. Nel nostro centro sono stati trattati 27 pazienti, tutti hanno raggiunto un follow-up minimo di 12 mesi, le biopsie di controllo sono risultate negative nel 81% dei casi e il 55% dei pazienti sono liberi da malattia. Non è stata registrata alcuna complicanza intra o post-operatoria.

Indirizzo degli Autori
Mauro Tasso, M.D.
SC Urologia 3
ASO San Giovanni Battista (Molinette)
C.so Bramante 88/90
10126 Torino
maurotas@alice.it

Bibliografia

1. Amling CL, Lerner SE, Martin SK, Slezak JM, Blute ML, Zincke H. Deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen predict outcome following salvage prostatectomy for radiation refractory prostate cancer. *J Urol.* 1999 Mar; 161: 857-62; discussion 862-3.
2. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Stephenson AJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jun 1; 62: 448-53.
3. Miller RJ Jr, Cohen JK, Shuman B, Merlotti LA. Percutaneous, transperineal cryosurgery of the prostate as salvage therapy for post radiation recurrence of adenocarcinoma.

- Cancer. 1996; 77: 1510-4.
4. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CP, Pettaway CA, Babaian RJ. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol.* 1997; 157: 921-5.
 5. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swanson GP, Larson TR, Wilkes MM, Navickis RJ. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology.* 1999; 53: 2-10.
 6. Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology.* 2004; 63: 625-9.
 7. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Mid-term Results Demonstrate Salvage High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) as an Effective and Acceptably Morbid Salvage Treatment Option for Locally Radiorecurrent Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2008; 9. [Epub ahead of print]
 8. Zacharakis E, Uddin Ahmed H, Ishaq A, Scott R, Illing R, Freeman A, Allen C, Emberton M. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. *BJU Int.* 2008 Jun 17. [Epub ahead of print]
 9. Tasso M, Volpe A, Varvello F, Ferrando U. Carcinoma prostatico: trattamento con ultrasuoni focalizzati ad alta frequenza della recidiva locale su anastomosi dopo prostatectomia. *Urologia.* 2006; 73: 147-9.
 10. Mutsuo Hayashi, Shunsuke Shinmei and Kosuke Asano. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment for patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2007; 14: 1048-50.