

White Paper AIRO a cura del gruppo di studio “biologia e trattamento delle oligometastasi”

La malattia oligometastatica

Nel 1995 Hellman e Weichselbaum hanno introdotto il concetto di malattia oligometastatica (OMD), definito come uno stadio intermedio tra la malattia localizzata e quella metastatica estesa, caratterizzato da un basso carico di metastasi (1). Il razionale del trattamento della OMD si basa sul concetto che l'utilizzo di trattamenti locali ablativi sui siti metastatici (metastases directed therapy: MDT) sia in grado di ritardare la progressione di malattia o anche evitare la comparsa di nuove localizzazioni di malattia (2-4). Le opzioni terapeutiche più frequentemente utilizzate nel trattamento della OMD sono la radioterapia stereotassica ablativa (SABR) e la chirurgia. Negli ultimi 5 anni, accanto ad un grande quantità di studi retrospettivi sulla malattia oligometastatica, sono stati pubblicati anche alcuni studi randomizzati che hanno evidenziato un significativo vantaggio di sopravvivenza con l'utilizzo della MDT.

Nello studio randomizzato di fase II SABR-COMET (5) pazienti con OMD (1-5 metastasi) da diversi tumori primitivi venivano randomizzati a ricevere il trattamento standard (standard of care; SOC) per la loro patologia oppure lo SOC in associazione alla SABR su tutti i siti di malattia oligometastatica. Sebbene caratterizzato dall'inclusione di istologie diverse, lo studio ha comunque dimostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale (OS) a 5 anni del braccio sperimentale (42.3% versus 17.7%; HR 0.57, p=0.006). In modo simile lo studio di fase II di Ost P et al. (6), ha randomizzato 62 pazienti con recidiva oligometastatica di adenocarcinoma della prostata a ricevere MDT o sola osservazione. Dai risultati è emerso che la MDT sia in grado di dilazionare di 8 mesi l'inizio della terapia di deprivazione androgenica (ADT), rispetto alla sola sorveglianza (21 mesi versus 13 mesi; HR 0.60, p=0.11). Questo dato acquisisce una rilevanza clinica notevole nel trattamento della neoplasia prostatica, sia in termini di risparmio sugli effetti collaterali della terapia sistemica che di outcome clinici, soprattutto considerando che l'ADT ha una durata d'efficacia media di 24-36 mesi prima che la malattia diventi resistente alla castrazione (7).

Un setting clinico interessante è rappresentato dalla malattia oligoresidua, caratterizzata da un residuo di malattia (fino a 3-5 lesioni) dopo un trattamento sistemico. Il razionale della MDT in questo quadro è rappresentato dall'eliminazione dei cloni di malattia residuali, selezionati dalla terapia sistemica, prima che questi possano progredire e sviluppare nuovi foci di malattia resistenti alle terapie. In uno studio multicentrico di fase II, Gomez D et al. hanno

randomizzato 49 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) con residuo di malattia (massimo 3 lesioni) dopo terapia di prima linea standard ad osservazione o terapia di consolidamento con SABR o chirurgia (8). Ad un follow-up mediano di 38 mesi il braccio sperimentale di consolidamento ha riportato un'OS significativamente superiore rispetto al braccio osservazionale (41.2 mesi versus 17 mesi; $p=0.017$). In maniera analoga, nel trial di fase II di Iyengar et al. (9), 29 pazienti affetti da NSCLC oligometastatico alla diagnosi, trattati con terapia sistemica, venivano randomizzati a ricevere chemioterapia di mantenimento più SABR (braccio sperimentale) oppure chemioterapia di mantenimento da sola (braccio di controllo). Il braccio sperimentale sottoposto a SABR ha riportato un significativo miglioramento del tempo libero da progressione, rispetto al braccio di controllo (9.7 mesi versus 3.5 mesi; $p=0.01$), con tossicità sovrapponibile tra i due gruppi.

Da un punto di vista della tollerabilità, una recente meta-analisi di 21 studi su 943 pazienti e 1290 oligometastasi trattate con SABR ha riportato una tossicità acuta di grado 3 o superiore pari all'1.2% ed una tossicità tardiva di grado 3 o superiore pari all'1.7% (10).

Nel 2015 inoltre, è stato realizzato un database prospettico, multicentrico, nazionale volto a valutare l'efficacia della SABR in pazienti affetti da oligometastasi extracraniche da tumori solidi. I risultati dello studio, pubblicati recentemente su *Lancet Oncology* (11) su un campione di 1422 pazienti hanno evidenziato un tasso di OS a 1 e 2 anni del 92.3% e 79.2% rispettivamente. Tale dato è risultato significativamente superiore rispetto all'OS a 1 e 2 anni del 70% e 50%, derivato da una review sistematica condotta dallo stesso gruppo nel 2015. Da sottolineare come il sistema sanitario inglese (NHS) dal marzo 2020, sulla scorta dei risultati di tale trial, abbia reso rimborsabile il trattamento stereotassico per i Centri partecipanti, riconoscendone l'appropriatezza in caso di malattia oligometastatica, con l'obiettivo di estendere l'indicazione a livello nazionale entro 2 anni. In ambito nazionale inoltre, la radioterapia stereotassica è già inserita tra i livelli essenziali di assistenza ed è rimborsata dal Sistema Sanitario Nazionale (Gazzetta ufficiale del 18 Marzo 2017, allegato 4D, nota 101) (12).

Sulla base delle evidenze al momento disponibili, del vantaggio di sopravvivenza, della buona tollerabilità e del favorevole rapporto costo/beneficio, la SABR nel trattamento delle oligometastasi da tumori solidi non sarebbe più da considerarsi una procedura sperimentale, ma dovrebbe essere considerata ed offerta ai pazienti oligometastatici ed inclusa nella valutazione multidisciplinare.

L'AIRO invita pertanto tutti i soci ad aderire alle iniziative e agli studi nazionali ed internazionali relativi alla OMD che permetteranno nel prossimo futuro di definire meglio i pazienti che possano trarre il maggior beneficio dalla MDT.

Documento approvato dalla CS/CD AIRO (Nr. 9/2021)

Autori:

Filippo Alongi^{1,2}, Luca Nicosia¹, Stefano Arcangeli³, Rosario Mazzola¹, Luca Triggiani⁴, Silvia Chiesa⁵, Ivan Fazio⁶, Davide Franceschini⁷, Pier Carlo Gentile⁸, Andrea Lancia⁹, Stefano Maria Magrini⁴, Mattia Falchetto Osti¹⁰, Stefano Pergolizzi¹¹, Vieri Scotti¹², Annamaria Cerrotta¹³, Pierfrancesco Franco¹⁴, Icro Meattini¹⁵, Stefano Vagge¹⁶, Nadia Gisella Di Muzio¹⁷, Renzo Corvò¹⁶, Barbara Alicja Jereczek-Fossa¹⁸

1 Advanced Radiation Oncology Department, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Cancer Care Center

2 University of Brescia, Brescia

3 UOC Radioterapia ASST Monza, Università di Milano, Bicocca, Italy

4 Radiation Oncology Department, ASST Spedali Civili di Brescia - Brescia University, Brescia, Italy

5 Radiation Oncology, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, 00168 Rome, Italy

6 Radiotherapy Unit, Casa di Cura Macchiarella, Palermo, Italy

7 Radiotherapy and Radiosurgery Department, Humanitas Clinical and Research Hospital - IRCCS, Via Manzoni 56, Rozzano, MI, Italy

8 Radiation Oncology Unit, UPMC Hillman Cancer Center, San Pietro Hospital FBF, Rome, Italy

9 Radiation Oncology Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

10 Department of Radiation Oncology, "Sapienza" University, Sant'Andrea Hospital, Via di Grottarossa 1035-1039, 00189, Rome, Italy

11 Radiation Oncology Unit - Department of Biomedical, Dental Science and Morphological and Functional Images, University of Messina, Messina, Italy

12 Radiation Oncology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, University of Florence, Florence, Italy

13 Radiotherapy Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy

14 Department of Oncology, Radiation Oncology, School of Medicine, University of Turin, Turin, Italy

15 Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences "M. Serio", University of Florence, Florence, Italy; Radiation Oncology Unit - Oncology Department, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Florence, Italy

16 Radiation Oncology Department, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, 16132 Genoa, Italy

17 Radiotherapy, San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy

18 Division of Radiation Oncology, IEO, European Institute of Oncology IRCCS, Via Ripamonti 435, I 20132 Milan, Italy; Department of Oncology and Hemato-oncology, University of Milan, Via Festa del Perdono, 7, 20122 Milan, Italy

Bibliografia

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995 Jan;13(1):8-10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
2. Macdermed DM, Weichselbaum RR, Salama JK. A rationale for the targeted treatment of oligometastases with radiotherapy. *J Surg Oncol*. 2008 Sep 1;98(3):202-6. doi: 10.1002/jso.21102.
3. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, Alexandrov LB, Tubio JMC, Papaemmanuil E, Brewer DS, Kallio HML, Högnäs G, Annala M, Kivinummi K, Goody V, Latimer C, O'Meara S, Dawson KJ, Isaacs W, Emmert-Buck MR, Nykter M, Foster C, Kote-Jarai Z, Easton D, Whitaker HC; ICGC Prostate Group, Neal DE, Cooper CS, Eeles RA, Visakorpi T, Campbell PJ, McDermott U, Wedge DC, Bova GS. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature*. 2015 Apr 16;520(7547):353-357. doi: 10.1038/nature14347.
4. Greco C, Pares O, Pimentel N, Louro V, Morales J, Nunes B, Castanheira J, Oliveira C, Silva A, Vaz S, Costa D, Zelefsky M, Kolesnick R, Fuks Z. Phenotype-Oriented Ablation of Oligometastatic Cancer with Single Dose Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jul 1;104(3):593-603. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.02.033.
5. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Senthil S, Swaminath A, Kopeck N, Liu M, Moore K, Currie S, Schlijper R, Bauman GS, Laba J, Qu XM, Warner A, Senan S. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive

Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 1;38(25):2830-2838. doi: 10.1200/JCO.20.00818.

6. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, Lambert B, Delrue L, Bultijnck R, Claeys T, Goetghebeur E, Villeirs G, De Man K, Ameye F, Billiet I, Joniau S, Vanhaverbeke F, De Meerleer G. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Feb 10;36(5):446-453. doi: 10.1200/JCO.2017.75.4853.
7. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol.* 2009 Feb;6(2):76-85. doi: 10.1038/ncpuro1296. Erratum in: *Nat Clin Pract Urol.* 2009 Mar;6(3):173.
8. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR Jr, Hernandez M, Lee JJ, Ye R, Palma DA, Louie AV, Camidge DR, Doebele RC, Skoulidis F, Gaspar LE, Welsh JW, Gibbons DL, Karam JA, Kavanagh BD, Tsao AS, Sepesi B, Swisher SG, Heymach JV. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019 Jun 20;37(18):1558-1565. doi: 10.1200/JCO.19.00201.
9. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, Dowell JE, Cheedella N, Nedzi L, Westover KD, Pulipparacharuvil S, Choy H, Timmerman RD. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Jan 11;4(1):e173501. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3501.
10. Lehrer EJ, Singh R, Wang M, Chinchilli VM, Trifiletti DM, Ost P, Siva S, Meng MB, Tchelebi L, Zaorsky NG. Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020 Nov 25:e206146. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6146.
11. Chalkidou A, Macmillan T, Grzeda MT, Peacock J, Summers J, Eddy S, Coker B, Patrick H, Powell H, Berry L, Webster G, Ostler P, Dickinson PD, Hatton MQ, Henry A, Keevil S, Hawkins MA, Slevin N, van As N. Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with oligometastatic cancers: a prospective, registry-based,

single-arm, observational, evaluation study. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):98-106.
doi: 10.1016/S1470-2045(20)30537-4.

12. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/03/18/65/so/15/sg/pdf>. Consultato online in data 18 Gennaio 2021