

White paper AIRO a cura del gruppo di studio “biologia e trattamento delle oligometastasi” e del “gruppo di studio uro-oncologico”

Irradiazione del tumore primitivo prostatico nel paziente oligometastatico

I pazienti con carcinoma prostatico metastatico (mPC) de-novo hanno un alto rischio di mortalità e progressione (1). Storicamente, i pazienti affetti da mPC de-novo sono stati trattati con terapia palliativa di deprivazione androgenica (ADT) con scarso beneficio a lungo termine in termini di controllo della malattia e, globalmente, sopravvivenza globale (2). Recentemente, nuove strategie terapeutiche hanno dimostrato di modificare favorevolmente la storia naturale della mPC di nuova diagnosi. L'aggiunta di enzalutamide, abiraterone o 6 cicli di docetaxel all'ADT di I generazione sembrerebbero migliorare significativamente la sopravvivenza libera da progressione a distanza e la sopravvivenza globale in una porzione significativa di pazienti con mPC de-novo (3-8). Recentemente anche apalutamide (16) ha dimostrato risultati incoraggianti in termini di sopravvivenza globale (OS) e progressione radiologica e ne è attesa nei prossimi mesi l'approvazione da parte delle autorità regolatorie. La decisione clinica di adottare un programma terapeutico piuttosto che un altro potrebbe essere correlato a diversi fattori, come ad esempio il carico tumorale metastatico. Più specificamente, lo studio CHARTEED ha dimostrato un grande beneficio con l'aggiunta di docetaxel in caso di malattia ad alto volume, definita dalla presenza di metastasi viscerali e / o 4 o più lesioni ossee (una delle quali deve essere esterna alla colonna vertebrale o bacino) (9). Nello studio di fase III LATITUDE sono stati inclusi uomini con neoplasia prostatica ad alto rischio, secondo almeno due di tre criteri: (i) Gleason score ≥ 8 , (ii) presenza di ≥ 3 lesioni alla scintigrafia ossea, (iii) presenza di lesioni viscerali misurabili. Un'importante analisi post-hoc ha confrontato i risultati in base al volume della malattia, secondo i criteri dello studio CHARTED. Sebbene ci sia stato un miglioramento significativo dell'OS negli uomini con malattia ad alto volume usando abiraterone (49,7 versus 33,3 mesi; HR 0,62, $p < 0,0001$), non sembra esserci alcuna differenza significativa di OS nei pazienti con malattia a basso volume (OS mediana non raggiunta in entrambi i bracci, HR 0,72, $p = 0,12$).

Per quanto riguarda il ruolo della radioterapia nel contesto della mPC de-novo, diversi studi retrospettivi, ma soprattutto, studi randomizzati di fase III hanno sancito il ruolo dell'irradiazione del tumore primitivo nel migliorare l'OS in pazienti selezionati affetti da mPC de-novo (10-14). Ad esempio, nell'analisi retrospettiva di Rusthoven et al. pubblicata su Journal of Clinical Oncology nel 2016 (13) venivano analizzati 6382 pazienti con mPC de-novo trattati con ADT, di cui 538 trattati anche con radioterapia sulla neoplasia primitiva

prostatica. Il beneficio significativo in sopravvivenza di 18 mesi di questi ultimi ($p < 0.001$) rispetto ai pazienti non sottoposti a radioterapia, riguardava soprattutto i pazienti affetti da neoplasia prostatica T1-3 e Gleason Score ≤ 8 . Di contro, tale risultato veniva messo in dubbio dallo studio HORRAD (15) che ha randomizzato 432 pazienti con carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile ad ADT con o senza radioterapia sul tumore primario (70 Gy in 35 frazioni in 7 settimane o 57.76 Gy in 19 frazioni su 6 settimane) (HR 0.90; 95% CI: 0.70-1.14; $p=0.4$). Lo studio è stato largamente criticato per la mancanza di selezione del paziente de-novo PC, sebbene un trend di migliore sopravvivenza veniva evidenziato per i pazienti con < 5 metastasi sincrone trattati con radioterapia sul tumore primitivo e ADT I generazione, anche se non clinicamente o statisticamente significativo, forse anche a causa della bassa dimensione del campione.

Sono i risultati dello studio STAMPEDE (14) a fare maggiore chiarezza sull'argomento. Si tratta di uno studio randomizzato di Fase III che ha randomizzato 2061 pazienti con mPC de-novo a ricevere ADT +/- docetaxel oppure ADT +/- docetaxel + RT sul tumore primitivo (36Gy in 6 Frazioni settimanali o 55Gy in 20 frazioni in 4 settimane). Lo studio ha dimostrato che la radioterapia sul tumore primitivo nel mPC de-novo garantisce un beneficio in termini di failure-free-survival (FFS) (17% a 3 anni) e OS (7% a 3 anni) nel paziente con basso carico tumorale, secondo i criteri CHARTED (10). La successiva metanalisi STOPCAP (12) che ha analizzato i dati dei 3 studi randomizzati HORRAD, STAMPEDE e PEACE-1 (in corso) ha confermato il beneficio in sopravvivenza nei pazienti affetti da mPC de-novo con < 5 metastasi sincrone.

All'ESMO 2019 Syed Adnan Ali ha presentato in sessione plenaria un'analisi esplorativa dello studio STAMPEDE tenendo conto dei siti metastatici e del numero delle metastasi. Tra i 1.939 pazienti inclusi, 181 pazienti avevano solo linfonodi, 1.587 avevano ossa (\pm linfonodi) e 171 avevano altri viscerali (\pm osso / linfonodi). Nei pazienti con metastasi ossee (\pm linfonodi) con < 4 metastasi ossee indipendentemente dalla sede, la radioterapia sulla prostata ha migliorato l'OS (HR 0.65, IC 95% 0.47-0.92) e la FFS (HR 0.58, IC 95% 0.46-0.73). Nel sottogruppo di pazienti con solo linfonodi o < 4 metastasi ossee (\pm linfonodi), la radioterapia sul primitivo ha migliorato l'OS (HR 0.62, 95% CI 0.46-0.83) e la FFS (HR 0.57, 95% CI 0.47-0.70). Tale beneficio non è stato riscontrato invece nei pazienti con metastasi viscerali (OS: HR 0.92, 95% CI 0.58-1.45) o nei pazienti con ≥ 4 metastasi ossee (OS: HR 1.11, 95% CI 0.92-1.33).

Sulla base delle evidenze al momento disponibili, visto il beneficio dimostrato in termini di sopravvivenza, nei pazienti con mPC di nuova diagnosi con <3 localizzazioni ossee sincrone, la radioterapia sulla neoplasia primitiva prostatica è una procedura terapeutica da considerarsi appropriata.

Documento approvato dalla CS/CD AIRO (Nr. 10/2021)

Autori:

Filippo Alongi^{1,2}, Rosario Mazzola¹, Stefano Arcangeli³, Luca Triggiani⁴, Silvia Chiesa⁵, Ivan Fazio⁶, Davide Franceschini⁷, Pier Carlo Gentile⁸, Andrea Lancia⁹, Stefano Maria Magrini⁴, Luca Nicosia¹, Mattia Falchetto Osti¹⁰, Stefano Pergolizzi¹¹, Vieri Scotti¹², Nadia Gisella Di Muzio¹³, Renzo Corvò¹⁴, Barbara Alicja Jereczek-Fossa¹⁵

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, San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy

14 Department of Radiation Oncology, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino and Department of Health Science, University of Genoa, Genoa, Italy

15 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. Howard I. Scher , Kirk Solo, Jason Valant, Mary B. Todd, and Maneesha Mehra. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0139440
2. S. Gillessen, A. Omlin, G. Attard, J. S. de Bono, E. Efstathiou, K. Fizazi, 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(8): 1589–1604
3. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 373:737-746, 2015 11.
4. James ND, Sydes MR, Clarke NW, 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* 387:1163-1177, 2016
5. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 377:352-360, 2017 13
6. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 377:338-351, 2017 14
7. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 381:121-131, 2019 15.
8. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 10;37(32):2974-2986
9. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney CJ. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of

- the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;36(11):1080-1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
10. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366
 11. Stefano Arcangeli , Thomas Zilli , Berardino De Bari, Filippo Alongi"Hit the primary": A paradigm shift in the treatment of metastatic prostate cancer? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Jan;97:231-7.
 12. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, van Andel G, Clarke NW, Hulshof MC, James ND, Parker CC, Parmar MK, Sweeney CJ, Sydes MR, Tombal B, Verhagen PC, Tierney JF; STOPCAP M1 Radiotherapy Collaborators. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2019 Jul;76(1):115-124
 13. Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, Crawford ED, Koshy M, Sher DJ, Mahmood U, Chen RC, Chapin BF, Kavanagh BD, Pugh TJ. Improved Survival With Prostate Radiation in Addition to Androgen Deprivation Therapy for Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 20;34(24):2835-42
 14. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, Ritchie AWS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Dearnaley DP, Gillessen S, Gilson C, Jones RJ, Langley RE, Malik ZI, Mason MD, Matheson D, Millman R, Russell JM, Thalmann GN, Amos CL, Alonzi R, Bahl A, Birtle A, Din O, Douis H, Eswar C, Gale J, Gannon MR, Jonnada S, Khaksar S, Lester JF, O'Sullivan JM, Parikh OA, Pedley ID, Pudney DM, Sheehan DJ, Srihari NN, Tran ATH, Parmar MKB, Sydes MR; Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366
 15. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, Delaere KPJ, Moorselaar RJAV, Verhagen PCMS, van Andel G. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol*. 2019 Mar;75(3):410-418.

16. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy S, Chowdhury S; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 4;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307.