

# Pazienti con neoplasia prostatica metastatica alla diagnosi:

## qual è il ruolo della radioterapia del tumore primitivo?



**Dott.ssa Giulia Marvaso**  
Divisione di Radioterapia  
Istituto Europeo di Oncologia  
IRCCS, Milano



**Prof.ssa Barbara Jereczek**  
**M.D. Ph.D.**  
Professore Associato  
di Radioterapia  
Direttore della Divisione  
di Radioterapia  
Istituto Europeo di Oncologia  
IRCCS, Milano  
Università degli Studi  
di Milano  
Comitato Scientifico Europa  
Uomo Italia Onlus



**La gestione del paziente con neoplasia prostatica metastatica alla diagnosi ha subito una sostanziale modifica negli ultimi anni con la possibilità di affiancare alla sola terapia farmacologica anche un trattamento locale sul tumore primitivo. La radioterapia sulla prostata, la cui efficacia è già comprovata nel tumore non metastatico, trova oggi spazio anche in questo setting di pazienti.**

**S**ebbene il cancro alla prostata sia diagnosticato nel 95% dei casi come una malattia localizzata, il 5% degli uomini si può presentare in fase già metastatica alla diagnosi.

L'approccio terapeutico per questi pazienti è stato da sempre l'utilizzo della deprivazione androgenica (ADT), e più recentemente l'aggiunta della chemioterapia o farmaci di nuova generazione come gli antiandrogeni Abiraterone o Enzalutamide. Il concetto rivoluzionario per questi pazienti è stato associare anche

un trattamento locale sul tumore primitivo (prostata). Infatti, dal momento che si tratta di una malattia diffusa finora non era mai stata dimostrata l'utilità di trattare la prostata stessa con la chirurgia o con la radioterapia.

Invece, negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi per valutare l'efficacia di un trattamento locale sul tumore alla prostata.

Il concetto di intervenire con la chirurgia o la radioterapia localmente nasce da un razionale sia biologico che clinico.

Dal punto di vista clinico sicuramente vi è l'intento di impedire la comparsa o trattare una possibile sintomatologia urinaria legata alla presenza stessa del tumore.

Dal punto di vista biologico sembra esserci un vantaggio nel trattare il tumore primitivo ed interrompere così il circolo che si instaura tra la sede prostatica e gli organi a distanza, possibili siti di metastatizzazione.

Ma la vera rivoluzione nella pratica clinica in oncologia negli ultimi decenni è stata l'introduzione del concetto di malattia oligometastatica.

### **La malattia oligometastatica (basso carico di malattia metastatica)**

Il concetto di "oligometastatico" (dal greco "oligos" che significa "poco") è stato introdotto da due studiosi, Hellman e Weichselbaum, nel 1995, per indicare i pazienti con uno stadio intermedio di malattia avanzata, tra la malattia metastatica limitata e la malattia diffusa.

Sempre gli stessi autori, hanno messo in evidenza il promettente ruolo dei trattamenti locali come, per esempio, la radioterapia o anche la chirurgia, che possono essere utilizzati anche a scopo curativo in sottogruppi di pazienti selezionati e con un carico di malattia metastatica limitato. Questa condizione



di “poca malattia” sembra essere caratterizzata da un comportamento biologico meno aggressivo rispetto alla malattia metastatica diffusa, e quindi ancora suscettibile di trattamento locale rispetto ad un solo trattamento farmacologico.

La malattia oligometastatica solitamente si presenta o come recidiva dopo un primo trattamento del tumore (oligometastatico metacrono) o come esordio alla diagnosi (oligometastatico sincrono). In entrambi i casi la caratteristica principale è la presenza di un numero limitato di lesioni (solitamente da 1 a 3).

Nel caso della malattia oligometastatica prostatica si tratta principalmente di lesioni ossee e linfonodali, che rappresentano i principali siti di metastatizzazione.

La distribuzione e l'estensione delle metastasi sembra influire dunque sulla prognosi del paziente, per cui pazienti con una malattia oligometastatica hanno una sopravvivenza maggiore rispetto ai pazienti con una malattia metastatica disseminata.

Questo permette di proporre per i pazienti con malattia oligometastatica un trattamento che comprenda anche un approccio locale che sia chirurgico o radioterapico ed introduce il concetto di “metastases directed therapy” (MDT) cioè terapia diretta sulle metastasi.

Infatti, sempre più diffuso è l'utilizzo di radioterapia stereotassica (“stereotactic body radiotherapy” - SBRT) nel trattamento delle metastasi (esempio linfonodi, osso, lesioni polmonari) nel paziente oligometastatico, un metodo sicuro e che offre un ottimo controllo locale di malattia.

Pertanto, sebbene debba essere ancora dimostrato un chiaro beneficio in questo gruppo di pazienti, sono cambiati l'approccio clinico e strategia e intento terapeutici ed è stato introdotto l'uso di radioterapia stereotassica o altre terapie locali



su tutte le lesioni metastatiche nel paziente metacrono, e la radioterapia o chirurgia sul tumore primitivo nel paziente sincrono.

#### **La radioterapia a fasci esterni: sicura ed efficace**

La radioterapia a fasci esterni costituisce una valida opzione terapeutica, insieme alla chirurgia, nei pazienti con tumore alla prostata non metastatico. Il recente Studio randomizzato Protect (Prostate Testing for Cancer and Treatment), pubblicato su una delle più importanti riviste di medicina (“The New England Journal of Medicine”) ha messo a confronto un totale di 1643 uomini di età compresa fra i 50 e i 69 anni con diagnosi di tumore prostatico, che hanno accettato di essere assegnati in modo casuale alla prostatectomia radicale (553 uomini), alla radioterapia radicale (545 uomini) o al monitoraggio attivo (545 uomini).

Lo scopo dello Studio era valutare la sopravvivenza e gli effetti collaterali in un'ampia popolazione di uomini con malattia localizzata, rilevata mediante il PSA.

Con una mediana di 10 anni di follow-up, la sopravvivenza al cancro alla prostata è stata del 98,8% o superiore in tutti e tre i bracci di trattamento, senza alcuna differenza significativa tra di essi. Pertanto, tutti e tre gli approcci hanno mostrato la stessa efficacia, con una mortalità dovuta specificamente al cancro alla prostata di circa l'1%.

Nello specifico, per quanto riguarda gli effetti collaterali legati al trattamento radioterapico rispetto agli altri due approcci terapeutici, si annoverano la nicturia e un effetto negativo sulla funzione intestinale e sullo svuotamento vescicale. Tuttavia, molti pazienti alla fine hanno mostrato un recupero notevole sulla maggior parte di questi deficit. L'importanza di questo Studio co-

stituisce un'ulteriore dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza di un trattamento radioterapico sulla prostata.

Inoltre, i notevoli sviluppi tecnologici delle attuali tecniche radioterapiche ci consentono di effettuare un trattamento mirato e non invasivo offrendo un ottimo controllo locale di malattia con un accettabile profilo di tossicità.

Per tutti questi motivi, offrire ad un paziente oligometastatico la possibilità di effettuare una radioterapia sul tumore primitivo non solo offre un vantaggio oncologico ma soprattutto non compromette la qualità di vita.

Per di più la radioterapia della prostata è una tecnica semplice, relativamente economica e ampiamente disponibile in ogni centro oncologico in tutto il mondo ed è, quindi, facilmente implementabile.

### Lo Studio "STAMPEDE"

Sino al 2013, lo standard di cura per il paziente con neoplasia della prostata metastatico era il solo ADT. Negli ultimi anni, grazie ai risultati di diversi studi ("Chartered", "Latitude" e "STAMPEDE") il nuovo standard per il carcinoma della prostata metastatico ormono-sensibile è l'ADT con l'aggiunta della chemioterapia (Docetaxel) e gli anti-androgeni di seconda generazione (come Abiraterone)

Tuttavia, anche se i risultati sono migliorati, la sopravvivenza rimane ancora bassa, quindi è chiara la necessità di un trattamento più efficace. Per questo motivo, oltre alla terapia farmacologica si è pensato di aggiungere un trattamento radioterapico sulla prostata con lo scopo non solo di migliorare il controllo locale ma anche rallentare la progressione della malattia metastatica.

Parker e i suoi colleghi, che hanno condotto questa parte dello Studio (si tratta del "braccio" più recente del





trial clinico STAMPEDE), hanno ipotizzato che il trattamento sul tumore primitivo avrebbe fornito un beneficio generale sulla sopravvivenza per questa tipologia di pazienti.

Lo studio ha incluso 2061 pazienti (età mediana 68 anni) del Regno Unito e della Svizzera che avevano ricevuto di recente diagnosi di neoplasia alla prostata metastatica. I pazienti sono stati stratificati per la randomizzazione in base a età, coinvolgimento linfonodale, sito di randomizzazione, condizioni cliniche, tipo di terapia ormonale, uso o meno di Docetaxel.

I due gruppi erano ben bilanciati in base alle caratteristiche di base: PSA mediano 97-98 ng/ml, basso carico metastatico di malattia nel 42% dei casi, carico metastatico elevato nel 57-58%. Lo scopo principale dello studio era valutare la sopravvivenza. I risultati secondari esplorati includevano la sopravvi-

venza senza fallimento, eventi locali sintomatici e tossicità.

I pazienti che hanno accettato di partecipare allo studio sono stati assegnati in modo casuale a un trattamento di sola ADT (lo "standard of care") oppure associata alla radioterapia sulla prostata. Il programma di radioterapia solo sulla prostata prevedeva 20 sedute per un totale di 55Gy o 6 sedute per un totale di 36Gy.

I risultati hanno mostrato che la radioterapia sulla prostata migliorava il tempo libero da ripresa di malattia biochimica (rialzo del PSA) ma non la sopravvivenza globale nell'intera coorte dei pazienti.

Un'analisi per sottogruppi, tuttavia ha mostrato che la categoria di pazienti con basso carico di malattia metastatica ha avuto un miglioramento del 32% della sopravvivenza in coloro che avevano ricevuto la radioterapia sulla prostata più lo

standard di cura rispetto a coloro che avevano ricevuto il solo ADT. Il miglioramento assoluto della sopravvivenza globale nel primo gruppo a 3 anni è stato dell'8%.

Al contrario, la sopravvivenza globale non è migliorata con la radioterapia nei 1120 uomini con un carico di malattia metastatico superiore (presenza di 4 o più metastasi ossee e/o di metastasi viscerali).

Bisogna sottolineare che la radioterapia sulla prostata è stata ben tollerata e che solo un 5% di pazienti ha riportato eventi avversi di alto grado durante e un 4% dopo il trattamento. Gli effetti collaterali sono stati sicuramente superati dal beneficio in termini di sopravvivenza.

In sintesi, i punti chiave emersi da questo Studio sono stati i seguenti:

- non ha migliorato la sopravvivenza dei pazienti non selezionati per carico di malattia
- ha effettivamente migliorato la sopravvivenza dei pazienti oligometastatici
- è stata ben tollerata.

### Conclusioni

La malattia oligometastatica prostatica alla diagnosi, anche se non facilmente definibile, presenta degli aspetti sicuramente importanti che sembrano caratterizzarla:

- un corso di malattia meno aggressivo
- la possibilità di utilizzare e di avere un beneficio dall'utilizzo di una terapia locale sulla prostata e sulle sedi metastatiche
- caratteristiche molecolari e cliniche uniche che necessitano di un approccio multimodale.

Da quest'ultimo punto emerge anche la necessità di valutare la gestione di questi pazienti, sempre in un contesto multidisciplinare in cui devono essere coinvolte le varie figure professionali che si occupano di questa patologia (urologo, oncologo medico, oncologo radioterapista, radiologo e altri). ■