



Integrazioni terapeutiche tra radioterapia ed ormonoterapia nel carcinoma prostatico

Filippo Grillo Ruggieri

IV Congresso AIRO Piemonte / Liguria / Valle D'Aosta

*Forte di Bard (AO),
14 dicembre 2013*

Razionale radiobiologico dell'associazione Radioterapia – Ormonoterapia

- Riduzione della popolazione cellulare
- Sinergia di azione con la morte cellulare da apoptosi
- Blocco del ripopolamento

Razionale geometrico dell'associazione RT-OT

- Riduzione volumetrica con ipossia e necrosi e diminuzione del target radioterapico
- Migliore distribuzione di dose e risparmio dei tessuti sani per riduzione volumetrica dopo ormonoterapia neoadiuvante
- Dopo 3 mesi di terapia ormonale neoadiuvante prechirurgica il volume si riduce da 41 a 25 cm³
- Se non si tiene conto di questa riduzione al momento della pianificazione questo può comportare aumento del rischio di danno

Terapia Soppressiva Androgenica

- L'associazione della OT alla RT nel trattamento del carcinoma prostatico a rischio intermedio ed alto è in costante aumento

D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):821–827.

Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group protocol 85–31. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1013–1021.

Pilepich MV, Krall JM, al-Sarraf M, et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995;45(4):616–623.

CapSURE

- Aumento della terapia ormonale neoadiuvante nei pazienti ad alto rischio
- 17.4 % 1990 – 1994
- 84.5 % 2004 – 2007

Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, et al. High-risk prostate cancer in the United States, 1990–2007. *World J Urol* 2008;26(3):211–218.

Esperienza della sequenza ablazione androgenica e RT sul modello del tumore prostatico nel ratto Dunning R33270G

- Il valore mediano del tempo di raddoppio posttrattamento era significativamente più lungo nel gruppo che aveva ricevuto la radioterapia dopo l'ablazione androgenica neoadiuvante in confronto agli altri gruppi. Una possibile spiegazione dei migliori risultati del trattamento combinato è la diminuzione della velocità di crescita nelle cellule tumorali sopravvivenenti dopo il trattamento.

Kaminski JM, Hanlon AL, Joon DL, et al. Effect of sequencing of androgen deprivation and radiotherapy on prostate cancer growth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(1):24–28.

Alto rischio – Caratteristiche pazienti

Study (Reference)	Study Arms	Number of Patients	XRT Dose (Gy)	Patient Characteristics		
				Clinical T Stage	Median PSA	Gleason Score
High Risk						
EORTC-22863 (88,94)	XRT alone	208	70	T3-T4 (90%)	≤10.1 (18%)	2-6 (28%) ^a
	XRT + AST (3 yr)	207			10-20 (16%)	7-10 (33%)
					20.1-40 (24%)	Unknown (39%)
					>40 (33%)	
					Unknown (10%)	
RTOG-8531 (90,95)	XRT alone	489	65-70	NR	24 ^b	2-6 (30%) ^a
	XRT + AST (indefinite)	488				7 (39%)
						8-10 (32%)
RTOG-8610 (91,96)	XRT alone	232	65-70	T3-T4 (70%)	26.3 ^b	2-6 (28%) ^a
	XRT + NHT (2 mo), C-HT (2 mo)	224				7 (39%)
						8-10 (27%)
						Unknown (6%)
Quebec L-101 (101)	XRT alone	43	64			
	XRT + NHT (3 mo)	63		T2 (70%)	10.0	7-10 (27.4%)
	XRT + NHT (3 mo), C-HT (2 mo), AHT (5 mo)	55		T3 (30%)		
Granfors et al. (102,103)	XRT alone	46	65.05	T2 (65%)	NR	Grade 1 (12%)
	XRT + AST (indefinite)	45				Grade 2 (70%)
						Grade 3 (18%)
TROG-96.0 (98,99)	XRT alone	276	66	T2 (60%)	15	2-6 (44%)
	XRT + NHT (2 mo), CHT (1 mo)	270		T3-T4 (40%)		7 (38%)
	XRT + NHT (5 mo), CHT (1 mo)	272				8-10 (17%)

Alto rischio - Risultati

Study (Reference)	Median Follow-Up (years)	Study Arms	10-Year Overall Survival	10-Year Cause-Specific Survival	10-Year Biochemical Control
High Risk					
EORTC-22863 (88,94)	9.1	XRT alone	40%	70%	23%
		XRT + AST (3 yr)	58%	90%	48%
			(<i>P</i> = .0004)	(<i>P</i> < .0001)	(<i>P</i> < .0001)
RTOG-8531 (90,95)	7.6	XRT alone	39%	78%	23%
		XRT + AST (indefinite)	49%	84%	37%
			(<i>P</i> = .002)	(<i>P</i> = .0052)	(<i>P</i> < .0001)
RTOG-8610 (91,96)	11.9–13.2 ^a	XRT alone	34%	64%	20%
		XRT + NHT (2 mo), C-HT (2 mo)	43%	77%	35%
			(<i>P</i> = .12)	(<i>P</i> = .01)	(<i>P</i> < .0001)
Quebec L-101 (101)	5.0	XRT alone	NR	NR	58%
		XRT + NHT (3 mo)			76% (<i>P</i> = .009)
		XRT + NHT (3 mo), C-HT (2 mo), AHT (5 mo)			74% (<i>P</i> = .003)
Granfors et al. (102,103)	16.5 ^a	XRT alone	39%	48%	28% ^b
		XRT + AST (indefinite)	58%	68%	65%
			(<i>P</i> = .03)	(<i>P</i> = .02)	(<i>P</i> = .005)
TROG-96.01 (98,99)	10.6	XRT alone	58%	78%	26%
		XRT + NHT (2 mo), C-HT (1 mo)	63% (<i>P</i> = .2)	81% (<i>P</i> = .04)	40% (<i>P</i> = .0009)
		XRT + NHT (5 mo), C-HT (1 mo)	71% (<i>P</i> = .0005)	89% (<i>P</i> = .0002)	47% (<i>P</i> < .0001)

Alto rischio

■ La combinazione di OT e RT conferisce vantaggi in termini di bDFS CSS e OS

Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11): 1066–1073.

Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85–31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285–1290.

Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26(4):585–591.

Denham JW, Steigler AL, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):451–459.

Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(2):247–252.

Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol* 2004;171(3):1137–1140.

Granfors T, Modig H, Damber JE, et al. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol* 2006;176(2):544–547.

Rischio intermedio - Risultati

Study (Reference)	Median Follow-Up (years)	Study Arms	10-Year Overall Survival	10-Year Cause-Specific Survival	10-Year Biochemical Control
Intermediate Risk					
BWH (89,104)	7.6	XRT alone	61% ^c	89% ^c	55% ^c
		XRT + NHT, C-HT, AHT	74% ^c	98% ^c	79% ^c
			(<i>P</i> = .01)	(<i>P</i> = .007)	(<i>P</i> < .001)
RTOG-9408 (105)	9.1	XRT alone	57%	92%	59%
		XRT + NHT (2 mo), C-HT (2 mo)	62%	96%	74%
			(<i>P</i> = .03)	(<i>P</i> = .001)	(<i>P</i> < .001)

OT + RT aumenta la CSS e la OS.
Però nei pazienti con nulla o minima tossicità

D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA 2008;299(3): 289–295.

Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. N Engl J Med 2011;365(2):107–118

Tossicità da OT

- L'entusiasmo per i vantaggi dell'associazione con l'ormonoterapia è temperato dal riconoscimento delle tossicità potenzialmente anche serie.
- Fatigue, aumento di peso, osteoporosi, depressione, diminuite funzioni cognitive, disfunzioni erettili, perdita della libido, ginecomastia, anemia, resistenza insulinica, vampate.
- 50613 pazienti con cancro della prostata nel database SEER Medicare: aumento significativo del rischio di frattura dal 12.6 al 19.4 %. Aumento delle fratture con ricovero dal 2.37 al 5.19 %.

Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352(2): 154–164.

Diamond TH, Higano CS, Smith MR, et al. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 2004;100(5): 892–899.

Tossicità da OT - 2

- Aumento del tessuto adiposo e dei livelli di colesterolo
- Aumento del rischio cardiovascolare
- 73196 pazienti aumento del rischio di diabete (HR 1.44 P<0.001)
- Malattie cardiovascolari (HR 1.16 P<0.001)
- Infarto miocardico (HR 1.11 P=0.03)
- Morte improvvisa da infarto (HR 1.10 P=0.00)
- 22816 pazienti > 20% di malattie cardiovascolari
- CRT anche se di potenza statistica inadeguata non hanno dimostrato tali problemi nell'associazione con RT
- Comunque è stata costituita una commissione dell'American Health Association, American Cancer Society e American Urological Association per affrontare il problema

Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448–4456.

Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110(7): 1493–1500.

Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85–31. *J Clin Oncol* 2009;27(1):92–99.

Levine GN, D'Amico AV, Berger P, 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. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(3):194–201.

Tossicità RT + OT

- La riduzione di Hb durante 6 mesi di OT elimina l'effetto protettivo della riduzione del planning target volume
- Effetto vascolomediato per la tossicità GI e GU
- La soppressione della sintesi del testosterone conduce ad aumento della rigidità vascolare e ad iperinsulinemia

Tossicità RT + OT - 2

- La OT rallenta i processi riparativi nel retto irradiato aumentando la possibilità di danno rettale tardivo
- La tossicità tardiva può essere amplificata per il ritardo di riparazione del danno da irradiazione nei tessuti circostanti

Tempistica dell'associazione ormonale con la radioterapia

- RT e OT sono fattori indipendenti di deficit erettile
- Recupero dei livelli di testosterone lento dopo la OT

Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, et al. Testosterone recovery following prolonged adjuvant androgen ablation for prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 94(2):362–367.

Durata della OT neoadiuvante

Study (Reference)	Median Follow-Up (years)	Study Arms	10-Year Overall Survival	10-Year Cause-Specific Survival	10-Year Biochemical Control
Duration of Neoadjuvant Trials					
CUOG (116,117)	6.6	XRT + NHT (3 mo)	81% ^a	94% ^a	58% ^a
		XRT + NHT (8 mo)	79% ^a	93% ^a	65% ^a
			(<i>P</i> = .7)	(<i>P</i> = .24)	(<i>P</i> = .18)
TROG-96.01 (98,99)	10.6	XRT alone	58%	78%	26%
		XRT + NHT (2 mo), C-HT (1 mo)	63% (<i>P</i> = .2)	81% (<i>P</i> = .04)	40% (<i>P</i> = .0009)
		XRT + NHT (5 mo), C-HT (1 mo)	71% (<i>P</i> = .0005)	89% (<i>P</i> = .0002)	47% (<i>P</i> < .0001)
ICORG-97-01 (118)	8.5	XRT + NHT (4 mo)	85% ^b	93% ^b	66% ^b
		XRT + NHT (8m)	77% ^b	90% ^b	63% ^b
			NS	NS	NS

Durata della OT adiuvante

Study (Reference)	Median Follow-Up (years)	Study Arms	10-Year Overall Survival	10-Year Cause-Specific Survival	10-Year Biochemical Control
Duration of Adjuvant Trials					
RTOG-9202 (121,122)	11.3	XRT + NHT (2 mo), C-HT (2 mo)	52%	84%	32%
		XRT + NHT (2 mo), C-HT (2 mo), AHT (24 mo)	54%	89%	48%
			(<i>P</i> = .36)	(<i>P</i> = .004)	(<i>P</i> < .0001)
EORTC-22961 (123)	6.4	XRT + C-HT (2 mo), AHT (4 mo)	81%	95%	69%
		XRT + C-HT (2 mo), AHT (34 mo)	85%	97%	81%
			significant ^c	(<i>P</i> = .002)	significant ^c
Quebec L-101 (101)	5	XRT alone			58%
		XRT + NHT (3 mo)			76% (<i>P</i> = .009)
		XRT + NHT (3 mo), C-HT (2 mo), AHT (5 mo)	NR	NR	74% (<i>P</i> = .003)
Quebec L-200 (101)	3.7	XRT + NHT (3 mo), C-HT (2 mo)			70%
		XRT + NHT (3 mo), C-HT (2 mo), AHT (5 mo)	NR	NR	70%
					(<i>p</i> = .55) ^d

Sequenza della OT cfr. RT

Study (Reference)	Median Follow-Up (years)	Study Arms	10-Year Overall Survival	10-Year Cause-Specific Survival	10-Year Biochemical Control
Sequencing Trials					
RTOG-9413 (50)	5	WPRT + NHT (2 mo), C-HT (2 mo)	89%	NR	69.7%
		WPRT + AHT (4 mo)	84%		63.3%
		PORT + NHT (2 mo), C-HT (2 mo)	86%		57.2%
		PORT + AHT (4 mo)	87%		63.5%
			($p = .08$) ^e		($p = .048$) ^e

Indicazioni alla OT + RT UCSF

	Low Risk	Favorable Intermediate Risk	Unfavorable Intermediate Risk	High Risk
Radiotherapy	PORT	PORT	WPRT	WPRT
Androgen suppression therapy	Not indicated	Neoadjuvant (2 mo)	Neoadjuvant (2 mo)	Neoadjuvant (2 mo)
		Concurrent	Concurrent	Concurrent
			± Adjuvant (2 mo)	Adjuvant (24-36 mo)

Conclusioni

- Raccomandazioni livello 1
- 14 Trials fase III
- Dosi < 72 Gy
- Dose escalation
- Vantaggi della OT anche con Dose escalation ?
- Trials RTOG 0815 – RTOG 0924

RT postoperatoria +/- OT

Study (Reference)	Hormone Duration (months)	No. of Patients RT/RT+HT	Biochemical Disease-Free Survival	
			RT Alone (%)	RT + HT (%)
Eulau et al. (38)	6	74/29	27	56
RTOG 8531 (19)	Indefinite	68/71	42	65
Song et al. (117)	4	31/30	39	39
de la Taille et al. (31)	4-6	18/34	32	61
Taylor et al. (123)	24	36/35	54	81
Katz et al. (65)	3	70/45	39	59
King et al. (68)	4	69/53	31	57

Shipley et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:S27.

Lawton et al. J Clin Oncol 2005;23:800-807.

EORTC 22911

- Studio randomizzato di fase III
- 1005 pazienti ≤ 75 anni
- Post op RT 60 Gy/2Gyfr. entro 4 mesi dalla chirurgia cfr. wait and see sino a progressione biochimica
- Progressione biochimica: aumento del PSA di più del 0.2 ng/ml confermato due volte distanti almeno 2 settimane.
- End point primario: PFS biochimica
- Follow up mediano: 10.6 anni (2 mesi - 16.6 anni)
- bPFS: RT immediata 61.8% cfr. W&S 39.4%; HR 0.49 $P < .0001$
- cPFS: non differente significativamente
- Metastasi: RT immediata 10.1% cfr. 11% W&S
- OS: RT immediata 76.9% cfr. 80.7% W&S
- Late effects: RT immediata 70.8% cfr. 59.7% W&S, $P = .001$

EORTC 22911

Risultati in accordo con:

- German Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) trial (J Clin Oncol 2009;27:2924-2930)
- American Southwest Oncology Group (SWOG) 8794 trial (J Urol 2009;181:956-962): differenza significativa nelle metastasi a distanza e OS
- Differenza nella OS W&S tra SWOG e EORTC (66.0% cfr. 80.7%)
- La PFS migliora nei pazienti < 70 anni ma peggiora nei pazienti > 75 anni.

Predictor	HR (95% CI)	P Value
Preprostatectomy PSA level >10 ng/mL	1.1 (0.8-1.4)	.73
Gleason score		
4-6	Reference	
7	1.5 (0.98-2.2)	.06
8-10	2.6 (1.7-4.1)	<.001
Preradiotherapy PSA level, ng/mL		
≤1.0	Reference	
1.1-2.0	1.2 (0.8-1.7)	.31
>2.0	2.3 (1.7-3.2)	<.001
Negative surgical margins	1.9 (1.4-2.5)	<.001
PSA doubling time ≤10 mo	1.7 (1.2-2.2)	.001
Seminal vesicle invasion	1.4 (1.1-1.9)	.02
Extracapsular extension	1.2 (0.9-1.6)	.21
Positive lymph nodes	1.5 (0.7-3.0)	.32
Disease-free interval ≤12 mo	1.0 (0.7-1.3)	.71
Neoadjuvant androgen deprivation therapy prior to salvage radiotherapy	0.8 (0.5-1.1)	.16
Radiation dose <6480 rad	1.0 (0.7-1.3)	.96

Predictor	HR (95% CI)	P Value
Preprostatectomy PSA level >10 ng/mL	1.1 (0.8-1.4)	.73
Gleason score		
4-6	Reference	
7	1.5 (0.98-2.2)	.06
8-10	2.6 (1.7-4.1)	<.001
Preradiotherapy PSA level, ng/mL		
≤1.0	Reference	
1.1-2.0	1.2 (0.8-1.7)	.31
>2.0	2.3 (1.7-3.2)	<.001
Negative surgical margins	1.9 (1.4-2.5)	<.001
PSA doubling time ≤10 mo	1.7 (1.2-2.2)	.001
Seminal vesicle invasion	1.4 (1.1-1.9)	.02
Extracapsular extension	1.2 (0.9-1.6)	.21
Positive lymph nodes	1.5 (0.7-3.0)	.32
Disease-free interval ≤12 mo	1.0 (0.7-1.3)	.71
Neoadjuvant androgen deprivation therapy prior to salvage radiotherapy	0.8 (0.5-1.1)	.16
Radiation dose <6480 rad	1.0 (0.7-1.3)	.96

