



RADIOTERAPIA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE: RACCOMANDAZIONI SUL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA ADIUVANTE E DI SALVATAGGIO

A cura del Gruppo di Studio sui Tumori Urologici

Formatori Maurizio Moroni, Cinzia Ortega, Maria Grazia Ruo Redda

Comitato Estensore

Fernando Munoz (Coordinatore), Claudia Airaldi, Simona Allis, Daniela Antonini, Enrico Bollito, Domenico Cante, Stefano De Luca, Flavio Fraire, Elisabetta Garibaldi, Giuseppe Girelli, Cinzia Ortega, Valeria Pirro, Maria Grazia Ruo Redda, Marcello Tucci, Francesca Vignani

Componenti del Gruppo di Studio che hanno approvato il documento

Airaldi Claudia, Allis Simona, Antonini Daniela, Baima Carlo Giuliano, Bardari Franco, Battaglia Antonino, Beldì Debora, Billia Michele, Bollito Enrico, Buttigliero Consuelo, Cante Domenico, Caputo Armando, Castelli Emanuele, Ceci Francesco, Centrella Danilo, Chiapello Germano, Coppola Pietro, Dal Canton Orietta, De Luca Stefano, Destefanis Paolo, Di Stasio Andrea, Dongiovanni Diego, Durante Oreste, Fabozzi Teresa, Fea Elena, Fraire Flavio, Garibaldi Elisabetta, Gatti Alice, Girelli Giuseppe, Guarneri Alessia, Guercio Stefano, Guglielmini Pamela Francesca, Icardi Massimiliano, Lillaz Beatrice, Maffei Nicola, Manachino Domenico, Mele Fabrizio, Miraglia Stefania, Mosca Alessandra, Munoz Hernandez Fernando, Oderda Marco, Palesandro Erica, Pasquale Massimo, Pirro Valeria, Ruggiero Luca, Russo Filippo, Sirotoà Zuzana, Solitro Federica, Sommatino Francesco, Tucci Marcello, Vanella Paola, Varvello Francesco, Vignani Francesca, Vormola Roberto, Zitella Andrea

CRITERI PATOLOGICI

Fattori prognostici e predittivi patologici: evidenze e raccomandazioni

I principali parametri disponibili per guidare la scelta di terapie adiuvanti o di salvataggio dopo prostatectomia radicale, sono parametri patologici.

In particolare, a questo fine oltre ad aspetti propri della tipizzazione diagnostica istologica (istotipo) devono essere considerati e descritti nel report alcuni **criteri maggiori** (Gleason Score, stadio patologico, margini di resezione e stato linfonodale) cruciali per le decisioni terapeutiche post-chirurgiche:

1. **Gleason's score:** valutato sec. ISUP 2015/WHO 2016 (1).
2. **Stadio patologico** sec. AJCC 8^a edizione; le categorie T2a e T2b ancora presenti in UICC 2017 non hanno a questo fine rilevanza alcuna.
3. **Margini di resezione:** sono indicati come positivi quando in uno o più tratti vi è contatto tra neoplasia e l'inchiostro di china apposto sulla superficie del pezzo chirurgico come viene ricevuto dal patologo prima di ogni altra dissezione.

Il report dovrebbe riportare l'estensione del contatto ($>$ o $<$ 3 mm) e il pattern di Gleason della neoplasia nel tratto di contatto con il margine; è consigliabile che sede (apicale, equatoriale, basale, anteriore, posteriore, laterale destra e/o sinistra) e tipo (intra-prostatico, extra-prostatico, inviato a parte dall'operatore) del margine positivo vengano indicati nel report; soprattutto nei tumori della base può essere utile che un prelievo per valutare il margine di resezione verso il collo vescicale sia inviato separatamente dall'operatore prelevandolo dal punto che ritiene maggiormente significativo; (1).

4. **Stato linfonodale:** oltre numero e sede dei linfonodi metastatici saranno indicati il numero totale dei linfonodi reperiti, il diametro massimo della metastasi maggiore, la presenza di eventuale superamento capsulare. (1)

Possono essere facoltativamente indicati dal patologo anche **criteri minori** la cui utilità è più discutibile o soggettiva:

1. **Infiltrazione perineurale:** è molto frequente quindi poco idonea a separare categorie di rischio; alcuni autori hanno evidenziato come vi possano essere differenze se la sede di infiltrazione perineurale è intra- o extra- prostatica e se riguarda nervi di piccola taglia o tronchi nervosi di dimensioni maggiori.

Se l'infiltrazione è extraprostatica la presenza di neoplasia, sia pur entro la guaina perineurale, determina lo stadio patologico pT3a anche in assenza di infiltrazione diretta del grasso adiacente; in generale è un dato riportato nella quasi totalità dei referti (2).

2. Infiltrazione vascolare: non frequente e spesso difficile da giudicare; nettamente più frequente nei casi pT3b (2).

Infine è fondamentale che le notizie cliniche siano complete, in particolare per quanto riguarda eventuali terapie ormonali in atto o recenti. In corso di terapia ormonale infatti la positività del margine è meno frequente e spesso si può osservare anche un certo down-grading. Questi fenomeni possono essere dovuti ad effettiva regressione neoplastica con reale negativizzazione del bordo chirurgico (che va considerato indenne) mentre talora cellule neoplastiche ancora vitali, ma con modificazioni morfologiche da terapia, potrebbero essere più difficili da evidenziare sul margine chirurgico; inoltre nella sede della estensione extraprostatica vi possono essere aspetti di reazione fibrosa che rendono più difficile (talora impossibile) differenziare il limite prostatico dai tessuti sicuramente extra-prostatici.

RISONANZA MAGNETICA MULTIPARAMETRICA (mpMRI) DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE

Evidenze e raccomandazioni

Dopo prostatectomia radicale (PR) circa il 35% dei pazienti manifesta una recidiva biochimica entro 10 anni (3-4).

La mpMRI, grazie soprattutto allo studio di perfusione, si è dimostrata efficace nella identificazione delle recidive di malattia della loggia prostatica dopo prostatectomia radicale. In differenti studi la sensibilità varia tra il 71% e il 100% e la specificità varia tra il 74% e il 100% (5-6). I valori di sensibilità e specificità sono strettamente correlati al volume del tumore e al valore del PSA. Di norma i tumori prostatici che sintetizzano poco il PSA (circa il 10%) possono dare recidive biochimiche con volume consistente e valori di PSA basso e viceversa.

La mpMRI è un esame ideale per lo studio della loggia di prostatectomia poiché gli studi funzionali di perfusione e diffusione (DCE e DWI) permettono di differenziare la recidiva da tessuto fibrotico o tessuto prostatico residuo. La presenza di clips chirurgiche metalliche possono determinare artefatti da suscettibilità magnetica che rendono poco efficaci gli studi di diffusione (7).

La DCE è lo studio funzionale più utile nella identificazione delle recidive nel letto di prostatectomia. Allo studio di perfusione la recidiva è rappresentata da tessuto che assume intensamente e precocemente il mdc paramagnetico e lo dismette rapidamente (6). L'elevato "contrast enhancement" precoce permette quindi di identificare anche recidive di piccole dimensioni con valori di PSA relativamente bassi. Anche lo studio in diffusione ad alti "b-values", in assenza di clips chirurgiche, permette di identificare anche recidive di pochi millimetri come aree marcatamente iperintense sulle sequenze DWI. Lo studio di Linder utilizzando uno scanner 3T e con l'utilizzo di bobina di superficie ed endorettale, ha raggiunto una sensibilità del 94% (PSA mediano di 0.59 ng/ml) e dell'86% con PSA mediano < 0.4 ng/ml. (8)

Panebianco et al (9) hanno riportato simili risultati di sensibilità (sensibilità 92%, specificità 75%) con mpMRI che si è dimostrata superiore per accuratezza diagnostica rispetto alla PET-colina (sensibilità 62%, specificità 50%).

Nei casi di recidiva biochimica la mpMRI è risultata assai utile nell'individuare tessuto prostatico residuo e nella differenziazione tra questo e tessuto etero plastico (10).

In conclusione, la mpMRI dopo prostatectomia radicale, utilizzando le due sequenze funzionali in aggiunto alle morfologiche (T2-pesate) consente una elevata "detection rate" delle recidive anche per valori di PSA di 0.4-0.5 ng/ml, ottimali per iniziare una terapia di salvataggio (9-10).

IMAGING MOLECOLARE

Evidenze e raccomandazioni

In pazienti con recidiva biochimica post-prostatectomia radicale, è indicata l'esecuzione di una indagine PET/TC a fine ristadiativo onde identificare più precocemente possibile la sede di malattia e la sua estensione e fornire un ausilio alla pianificazione del trattamento. (11)

Nel restaging l'accuratezza diagnostica della PET/CT è, a prescindere dal tracciante utilizzato, influenzata da una serie di fattori che condizionano la probabilità pre-test di positività dell'indagine, tra cui il livello di PSA, come espressione di "carico di malattia", e la sua cinetica (PSA doubling time e PSA velocity).(11)

Sono attualmente disponibili tre traccianti positron-emittenti per lo studio della patologia prostatica:

1. ¹¹C o ¹⁸F Colina: tracciante del metabolismo dei fosfolipidi di membrana. Deve ritenersi indicata in ristadiazione in presenza di: PSA \geq 1 ng/ml e/o PSA doubling time (PSAdt) < 6

- mesi e/o PSA velocity (PSA level) > 1 ng/ml/anno. (12-15).
2. 18F-Fluciclovina (Axumin®): Analogo sintetico dell'amminoacido Leucina. Il suo utilizzo è approvato per "rilevazione di recidiva del cancro della prostata in uomini adulti a fronte di livelli ematici elevati di antigene prostatico specifico (PSA) a seguito del trattamento curativo primario". Studi di confronto con la colina hanno dimostrato una maggiore accuratezza diagnostica di questo tracciante nella ristadiatione in caso di ripresa biochimica, per valori di PSA inferiori a 1 ng/mL (16-17).
 3. 68Ga-PSMA: target del tracciante è il "Prostate-Specific Membrane Antigen" (PSMA) minimamente espressa anche sull'epitelio duttale prostatico sano con localizzazione prevalentemente citosolica, che nel sovvertimento architetturale che caratterizza la cellula neoplastica viene overespressa in superficie. La PET/CT con PSMA è attualmente in Italia un'indagine sperimentale. Può essere pertanto utilizzata esclusivamente all'interno di protocolli sperimentali (18-19).

I dati pubblicati negli ultimi anni in Letteratura suggeriscono una possibile superiorità diagnostica del PSMA rispetto alla Colina, in particolare nella fase di ristadiatione, in caso di ripresa biochimica di malattia. (20)

Va segnalato che fino al 10% delle neoplasie prostatiche non over-esprime PSMA (21). Gli studi di confronto tra 68Ga-PSMA e 18F-Fluciclovina sono al momento pochi e con risultati contrastanti (22-23).

La *detection rate* media riportata nella recente metanalisi di De Visschere et al (24) nei diversi sottogruppi di pazienti con PSA <1 ng/ml, è pari al 30% circa per la 11C e 18F-Colina, 42% per 18F-Fluciclovina e 50% per il 68Ga PSMA; tale percentuale aumenta progressivamente con l'incremento del valore di PSA.

La sensibilità della PET/TC può essere inoltre influenzata, a vario titolo a seconda del tracciante, dagli effetti di terapia ormonale di recente avvio in pazienti ormonosensibili: si consiglia pertanto l'esecuzione dell'indagine prima di avviare una qualsiasi terapia ormonale.

L'utilizzo della scintigrafia ossea total-body in questo setting di pazienti è invece del tutto inappropriato (25).

RADIOTERAPIA ADIUVANTE E DI SALVATAGGIO

- **Radioterapia postoperatoria adiuvante (o immediata) (aRT):** RT somministrata dopo PR in pazienti con PSA non dosabile generalmente entro 6 mesi e con fattori di rischio ($pT \geq 3$, R1, GS ≥ 8).
- **Radioterapia postoperatoria di salvataggio (o differita) (sRT):** persistenza della dosabilità del valore del marcatore dopo la chirurgia oppure pazienti in progressione biochimica dopo un iniziale azzeramento del marcatore e/o recidiva clinica dopo PR, senza evidenza di metastasi a distanza, indipendentemente dal timing con la chirurgia.

Radioterapia postoperatoria adiuvante (o immediata) (aRT)

Evidenze e raccomandazioni

Tre studi randomizzati (SWOG 8794, EORTC 22911 e ARO 96-02) ed il loro aggiornamento a 10 anni dimostrano che, in pazienti sottoposti a prostatectomia e con fattori di rischio, la aRT riduce in maniera statisticamente significativa la probabilità di recidiva biochimica, di recidiva locale di malattia e di progressione clinica. Nello studio SWOG 8794 (26), i pazienti sottoposti ad aRT presentavano un “overall survival” ed una sopravvivenza libera da metastasi a 10 anni statisticamente migliore rispetto ai pazienti avviati a sola osservazione ($p=0,02$ e $p=0,03$ rispettivamente (26-29).

Gli stessi studi randomizzati hanno dimostrato un aumentato rischio di tossicità post-attinica a carico dell'apparato urinario (stenosi e incontinenza urinaria) nei pazienti sottoposti a aRT rispetto al gruppo sRT. Tuttavia, in due recenti studi longitudinali (30-31) derivati da due grandi database, uno italiano e uno americano, tale tossicità non sembrerebbe essere influenzata dal timing della RT rispetto all'intervento di prostatectomia, quanto dalle tecniche RT con cui questi studi furono concepiti ed eseguiti (2D e 3D).

Pertanto, visti i dati non omogenei si consiglia, compatibilmente con le caratteristiche biologiche della malattia, di avviare la radioterapia dopo risoluzione dei disturbi correlati all'intervento (incontinenza urinaria, disfunzione erettile) (30-31). Inoltre se è vero che la presenza di margini chirurgici è associata con un rischio raddoppiato di recidiva biochimica, la sua associazione con end-point più robusti (sopravvivenza libera da progressione sistemica, mortalità cancro specifica e sopravvivenza globale) è attualmente controversa.

Per tale ragione la positività dei margini chirurgici è un concetto che deve essere contestualizzato all'interno del caso clinico specifico, valutando da una parte le caratteristiche biologiche della malattia (Gleason Score, PSA pre-chirurgia, presenza di invasione perineurale e vascolare) e dall'altra le caratteristiche del paziente (età e comorbidità).

Alcuni studi dimostrano infatti che la aRT riduce la mortalità cancro specifica solo in pazienti con almeno due dei seguenti fattori di rischio: Gleason Score ≥ 8 , pT3-4, R1. (32)

Pertanto in pazienti con singolo/focale R1 come solo fattore di rischio, ovvero che non presentino margini diffusamente positivi, un atteggiamento attendista di stretto monitoraggio del PSA ed un trattamento differito alla risalita biochimica può essere ragionevolmente considerato (32-34).

Diverse serie retrospettive di irradiazione profilattica a livello dei linfonodi pelvici dopo PR hanno riportato un incremento dei tassi di controllo biochimico in gruppi di pazienti selezionati, in particolare in quelli con GS ≥ 8 , PSA preoperatorio > 20 ng/ml, pre-RT PSA > 0.4 ng/ml, pT3 o pN+ (35-36). I risultati dello studio randomizzato del RTOG 0534, forniranno probabilmente la risposta a questi quesiti con alto livello di evidenza (35).

Nel “setting” di pazienti pN1 dopo PR, la aRT in sede pelvica può essere presa in considerazione in casi selezionati eventualmente associata alla ormonoterapia adiuvante (37-40).

Radioterapia postoperatoria di salvataggio (sRT)

Evidenze e raccomandazioni

I pazienti che recidivano dopo prostatectomia possono essere distinti in 2 gruppi:

1. - *Pazienti con PSA persistentemente elevato dopo prostatectomia (persistenza di malattia-dPSA)*. Dal 5 al 20% dei pazienti sottoposti ad un trattamento radicale non raggiunge il valore di indosabilità del PSA (≤ 0.1 ng/ml) dopo 4-8 settimane dalla chirurgia. Tali pazienti devono essere valutati per un trattamento di radioterapia di salvataggio immediato (“**early salvage RT**” – **esRT**)
2. - *Pazienti in cui il PSA, dopo aver raggiunto l'indosabilità, risale raggiungendo livelli dosabili in due o più determinazioni (ndPSA)*. Tra il 27% ed il 53% dei pazienti operati radicalmente svilupperà una recidiva biochimica o clinica; la recidiva biochimica potrebbe precedere anche di anni la comparsa di uno stato di malattia clinico-metastatica.

Lo specialista dovrebbe informare sempre il paziente di tale rischio discutendo il caso in un team multidisciplinare.

La decisione di proporre una sRT deve essere valutata alla luce di differenti fattori, quali l'intervallo di tempo trascorso tra il momento chirurgico e la recidiva biochimica e l'aspettativa di vita del paziente stesso. La sRT in pazienti con un'aspettativa di vita limitata ed in presenza di un lento incremento del PSA potrebbe offrire un beneficio limitato.

È importante ricordare come di fondamentale importanza sia il criterio di cinetica del PSA più che il valore assoluto che esso raggiunge. L'evidenza dell'efficacia della sRT dopo chirurgia radicale deriva da un'importante numero di studi retrospettivi osservazionali (41-42).

Tuttavia solo qualcuno di questi studi ha valutato il ruolo della sRT rispetto all'osservazione confrontando coorti di pazienti con caratteristiche cliniche simili.

Da sottolineare come in due dei tre studi randomizzati sul ruolo della aRT (27-28), erano stati inclusi pazienti con PSA dosabile post prostatectomia, dimostrando migliori "outcomes" per i pazienti sottoposti ad RT rispetto a quelli candidati ad osservazione. E' stato dimostrato che un aumento del PSA entro i 2 anni dalla chirurgia correla con una probabilità più alta di comparsa di metastasi entro i 5 anni dall'intervento.

Al contrario, i pazienti con PSA "recurrence" dopo i 2 anni dalla chirurgia mostrano un basso rischio di morte cancro specifica entro i 10 anni dalla chirurgia (43).

Per quanto concerne il confronto fra aRT e sRT, l'analisi della letteratura sembra indicare una superiorità del trattamento adiuvante rispetto a quello di salvataggio, ma limitatamente ad alcuni outcomes, quali la riduzione delle recidive biochimiche e l'insorgenza delle metastasi.

Risulta difficile pertanto al momento sostenere con forte evidenza scientifica questa affermazione per l'assenza di studi randomizzati specifici confermati (44)

Sono in corso tre studi randomizzati volti a rispondere a questo quesito (RADICALS PR10, GETUG- AFU 16 e RAVES) (45-47). Tali studi sono stati chiusi di recente e probabilmente forniranno a breve l'evidenza necessaria per stabilire il timing ottimale del trattamento radiante ed il ruolo della deprivazione androgenica in questo "setting" di pazienti.

I risultati preliminari, di cui lo studio recentemente presentati all'ESMO di Barcellona (48-49) mostrerebbero che la esRT è ugualmente efficace, in termini di sopravvivenza libera da progressione, rispetto alla aRT, suggerendo che, nel paziente operato, con fattori di rischio per recidiva locale, lo stretto follow-up potrebbe divenire l'approccio standard, evitando "l'overtreatment" e il rischio di effetti collaterali correlati alla RT, consentendo il recupero della funzionalità urinaria.

Non vi sono dati prospettici che siano in grado di definire quale sia la migliore tempistica per raccomandare un trattamento di sRT.

Il timing di inizio della sRT è stato valutato in molti lavori retrospettivi osservazionali (50-52). Dalla valutazione di un sottogruppo dello studio SWOG (26), si evidenzia che i pazienti che iniziano il trattamento di salvataggio con valori di PSA ≤ 1 ng/ml raggiungono una sopravvivenza libera da recidiva più elevata rispetto a quelli con PSA ≥ 1 ng/ml.

La gran parte delle raccomandazioni in letteratura, includendo la revisione sistematica di King (53), pongono l'accento sul fattore timing della sRT.

Anche le raccomandazioni dell'American Urology Association (AUA) evidenziano come la sRT si dovrebbe iniziare con un valore del PSA il più basso possibile (54).

Inoltre, enfatizzano come ogni aumento del PSA di 0.1 ng/ml al di sopra della indosabilità correli con una riduzione del 2.6% di sopravvivenza libera da recidiva biochimica.

Possiamo infine concludere affermando che i dati presenti in letteratura supportano le raccomandazioni prodotte dai gruppi ASTRO/AUA (54) in cui si consiglia di intraprendere una sRT al primo incremento del PSA e in ogni caso prima che il suo valore superi la soglia di 0.2 ng/ml con la misurazione classica (salvataggio precoce o "early salvage" della letteratura anglosassone, esRT).

Raccomandazioni di rete

Radioterapia postoperatoria adiuvante (o immediata) (aRT)

(PSA non dosabile in presenza di fattori patologici avversi)

Staging patologico	Trattamento consigliato	Volumi RT e dosi
pT2 R1 focale	F-U (eSRT) ⁽¹⁾	
pT2 R1 multifocale *	RT adiuvante vs F-U (eSRT) ⁽¹⁾	Loggia prostatica almeno 66 Gy (proponibile ipofrazionamento moderato EQD ²)

pT3a R0/R1 focale (<3 mm)*	F-U (eSRT) ⁽¹⁾ vs RT adiuvante	
pT3a R1 focale > 3 mm	RT adiuvante se due o più fattori di rischio vs F-U (eSRT) ⁽¹⁾	Loggia prostatica almeno 66 Gy (proponibile ipofrazionamento moderato EQD ²)
- pT3a R1 multifocale	RT adiuvante* vs F-U (eSRT) ⁽¹⁾	Loggia prostatica +/- pelvi ⁽²⁾ (proponibile ipofrazionamento moderato EQD ²)
- pT3b R0-R1 - pT4 R0-R1	RT adiuvante	Loggia prostatica +/- pelvi ⁽²⁾ (proponibile ipofrazionamento moderato EQD ²)
pN1: 3. 1-2 LFN con micromts.	F-U vs RT adiuvante	Loggia prostatica +/- pelvi ⁽²⁾ (proponibile ipofrazionamento moderato EQD ²)
4. 1-2 LFN infiltrazione massiva	Deprivazione androgenica LT ⁽³⁾ +/- RT pelvica	Loggia prostatica +/- pelvi ⁽²⁾ (proponibile ipofrazionamento moderato EQD ²)
5. ≥ 3 LFN	Deprivazione androgenica LT ⁽³⁾ +/- RT pelvica	Loggia prostatica +/- pelvi ⁽²⁾ (proponibile ipofrazionamento moderato EQD ²)

*Fattori di rischio: R1 > 3 mm, pattern primario 4 o 5 sul margine, GS >8. Da valutare anche lo stato dell'invasione perineurale

⁽¹⁾ eSRT = RT di salvataggio precoce

⁽²⁾ Beneficio in PFS ma non in MFS

⁽³⁾ Deprivazione androgenica "long term" (2-3 anni)

Radioterapia postoperatoria di salvataggio (sRT)

(PSA dosabile > 0.1 ng/ml o paziente con PSA inizialmente non dosabile e successivi 2 aumenti consecutivi del marcatore)

RT salvataggio	Trattamento	Volumi di RT
PSA dosabile post-operatorio ⁽¹⁾	RT salvataggio immediato (iSRT)	Loggia prostatica (almeno 70Gy) +/- pelvi ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾ (proponibile ipofrazionamento moderato EQD ²)
PSA inizialmente non dosabile e con successivi 2 aumenti consecutivi <i>(Pts con fattori di rischio per recidiva loco-regionale); cfr RT adiuvante</i>	considerare eSRT (salvataggio precoce)	Loggia prostatica (almeno 70Gy) +/- pelvi ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾ (proponibile ipofrazionamento moderato EQD ²)
PSA divenuto dosabile 0.1 ng/ml nel corso del F-U, confermato da almeno due determinazioni successive	RT salvataggio differita (sRT)	Loggia prostatica (almeno 70Gy)+/- pelvi ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾ (proponibile ipofrazionamento moderato EQD ²)

⁽¹⁾ Anche in assenza di R1; valore misurato dopo 60 giorni

⁽²⁾ Se fattibile, in caso di recidiva clinica dovrebbe ricevere almeno 70 Gy (SKKR trial)

⁽³⁾ RT sulla pelvi in pts con un numero inadeguato di LFN asportati (10 o meno) o senza linfadenectomia

⁽⁴⁾ Pts con pT3, pN1, GS ≥8, pre-chirurgia > 20 ng/ml, pre-sRT ≥0.4 ng/ml ⁽⁵⁾ almeno 50 Gy EQD² sui LFN pelvici

TERAPIA ORMONALE ADIUVANTE DOPO PROSTATECTOMIA

Evidenze

In uno studio prospettico randomizzato Messing e collaboratori (55) hanno esaminato i risultati ottenuti in 98 pazienti trattati immediatamente dopo prostatectomia radicale con LH-RH analogo (goserelin) o orchietomia. Dopo 7 anni di follow-up la mortalità totale è risultata pari al 15% nei trattati rispetto al 35% osservato nel gruppo di controllo. Se si esaminano i soli decessi direttamente correlati al cancro della prostata, questi sono risultati pari al 6% nei trattati rispetto al 31% dei controlli. I risultati sulla sopravvivenza sono divenuti statisticamente significativi a partire dal 5° anno, ma già a partire dal 2° anno è stato osservato un vantaggio significativo sulla sopravvivenza libera da progressione.

Resta ancora da chiarire se il trattamento adiuvante con LH-RH analoghi sia da impiegare anche in pazienti con malattia minima, come quelli con micrometastasi o con un numero inferiore o uguale a due linfonodi interessati. Nello studio di Messing infatti il numero medio di linfonodi era pari a 2 e non sono ad oggi disponibili dati relativi all'efficacia della terapia ormonale adiuvante in pazienti con un solo linfonodo interessato o malattia micrometastatica linfonodale.

Raccomandazione di Rete

L'impiego della terapia ormonale adiuvante con LH-RH analogo deve essere presa in considerazione nei pazienti pN+ dopo linfadenectomia (54).

La sola osservazione può essere presa in considerazione in quei pazienti che dopo linfadenectomia estesa presentino micrometastasi linfonodali in ≤ 2 linfonodi in assenza di estensione extranodale e con PSA $< 0,1$ ng/ml (55).

Non bisogna prescrivere terapia ormonale adiuvante nei pazienti pN0 dopo linfadenectomia (44).

TERAPIA ORMONALE IN ASSOCIAZIONE A RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO

Evidenze

Nello studio RTOG-9601, 760 pazienti sono stati randomizzati a ricevere radioterapia di salvataggio sulla loggia prostatica da sola o in associazione a bicalutamide 150 mg/die per 24 mesi.

L'analisi dei risultati di questo studio ha evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale a favore dell'associazione di radioterapia e terapia ormonale rispetto alla sola radioterapia, con un beneficio assoluto del 5% (56).

Lo studio GETUG-AFU 16 è uno studio di fase III nel quale 743 pazienti sono stati randomizzati a ricevere radioterapia di salvataggio da sola o in combinazione con goserelina 10,8 mg ogni 12 settimane per 6 mesi. Tale studio ha invece riportato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione ma non di sopravvivenza globale (46).

Entrambi i trial hanno individuato dei sottogruppi di pazienti che hanno maggiormente beneficiato del trattamento ormonale, ed in particolare pazienti con valori di PSA pre-trattamento più elevati, interessamento dei margini chirurgici e Gleason Score più alto.

Raccomandazione di Rete

Nei pazienti candidati a radioterapia di salvataggio per ricaduta biochimica dopo prostatectomia l'impiego in associazione al trattamento radioterapico di bicalutamide 150 mg/die per 24 mesi o in alternativa, il gruppo di studio, dopo discussione collegiale e revisione delle linee guida europee, ha valutato che anche l'LH-RH analogo possa essere preso in considerazione per 6 mesi, soprattutto nei pazienti a prognosi peggiore (PSA > 0,7 ng/ml / margini positivi / Gleason score \geq 8). (46,57).

BIBLIOGRAFIA

1. [International Society of Urological Pathology \(ISUP\) Grading of Prostate Cancer: Author's Reply](#). Epstein JI. *Am J Surg Pathol*. 2016 Jun;40(6):862-4.
2. Lubig S, Thiesler T, Müller et al. Quantitative perineural invasion is a prognostic marker in prostate cancer *Pathology*. 2018 Apr;50(3):298-30.
3. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433–9.
4. Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28(3):555–65.
5. Pfister D et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65:1034–43.
6. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D et al. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol* 2010; 20(5):1254–66.
7. Cha D, Kim CK, Park SY, et al. Evaluation of suspected soft tissue lesion in the prostate bed after radical prostatectomy using 3T multiparametric magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2015;33:407–412.
8. Linder BJ et al. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. *Can J Urol* 2014;21:7283–9.
9. Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, et al. Prostate cancer: 1HMRS-DCEMR at 3T versus [(18)F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *Eur J Radiol* 2012; 81(4):700–8.
10. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A et al. prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: the role of 3-T diffusion imaging in multi-parametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2013; 23(6):1745-52.
11. Evans JD, Jethwa KR, Ost P et al. Prostate cancer specific PET radiotracers: a review of the clinical utility in recurrence disease. *Pract Radiat Oncol* 2018;8:28-39.
12. Castellucci et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetic on 11C- choline PET/TC detection rate patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2009; 50 (9): 1394-1400.

13. Treglia G, Ceriani L, Sadeghi E et al. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Con Chem Lav Med* 2014;52(5): 725-733.
14. Fanti et al. PET/TC with 11C-choline evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of valuable data. *EJNMMI* 2016; 43(1); 55-59.
15. Graziani T et al. 11C-choline PET/TC for restaging prostate cancer. Results from 4426 scans in a single center patient series. *EJNMMI* 2016; 43(11);1971-1979.
16. Nanni et al. 18F-fluciclovine PET/TC for detection of prostate cancer relapse. A comparison to 11C-choline PET/TC. *Clin Nucl Medicine*. 2015; 40(8); 1601-1610.
17. Andriole et al. The impact of positron emission tomography with 18F-Fluciclovine on the treatment of biochemical recurrence of prostate cancer: results from LOCATE trial. *J. of Urol* 2019(2): vol 21, 322-331.
18. Lenzo et al. Review of gallium-68 PSMA PET/TC imaging in the management of prostate cancer. *Diagnostics* 2018;8:16.
19. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M et al. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2015; 56:668-674.
20. Morigi et al. Prospective comparison of 18F-fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/TC in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and care being considered for target therapy. *J Nucl Med* 2015;56:1185-1190.
21. Czarniecki M, Mena E, Lindenberg L et al. Keeping up with the prostate-specific membrane antigens (PSMAs): an introduction to a new class of positron emission tomography (PET) imaging agents *Transl Androl Urol*. 2018 Oct;7(5):824-830.
22. Pernthaler B, Kulnik R, Gstettner C, et al. A Prospective Head-to-Head Comparison of 18F-Fluciclovine With 68Ga-PSMA-11 in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer in PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2019 Oct;44(10):e566-e573.
23. Calais et al. Comparison of 68Ga PSMA and 18F-Fluciclovine PET/TC in a case series of 10 patients with prostate cancer recurrence. *J Nucl med* 2018;59:789-794.
24. De Visschere PJJ, Standaert C, Futterer JJ, Villeirs GM, Panebianco V et. A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer. *European Urology Oncology* 2 (2019) 47– 76.

25. Kane CJ, Amling CL, Johnston PA et al. limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003; 61:607-11.
26. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006; Nov 15;296(19):2329-35.
27. Bolla M, Van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012 Dec 8;380(9858):2018-27.
28. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 20;27(18):2924-30.
29. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*. 2014 Aug;66(2):243-50.
30. Suardi N, Gallina A, Lista G, et al. Impact of adjuvant radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2014 Mar;65(3):546-51.
31. Bolla M. The potential impact of adjuvant radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2014 Mar;65(3):552-3.
32. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: Long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181;956-62.
33. Pearse M, Fraser-Browne C, Davis ID et al. Phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: background and rationale of the radiotherapy adjuvant versus early salvage (RAVES) trial. *BJU Int* 2014; 1137-12.
34. Gandaglia G, Karakiewicz, Briganti A et al. Early radiotherapy after radical prostatectomy improves cancer-specific survival only in patients with highly aggressive prostate cancer: validation of recently released criteria. *Int J Urol* 2015; 22:89-95.
35. Spiotto MT, Hancock SL, King CT et al. Radiotherapy after prostatectomy: improved biochemical relapse-free survival with whole pelvic compared with prostate bed only for high risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:54-61.
36. Ramey SJ, Agrawal S, Abramowitz MC et al. Multi-institutional evaluation of elective nodal irradiation and/or androgen deprivation therapy with post-prostatectomy salvage radiotherapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2018. in press.

37. Pollack A et al. "A Phase III Trial of short term androgen deprivation with pelvic lymph node or prostate bed only radiotherapy (SPPORT) in prostate cancer patients with a rising after radical prostatectomy". RTOG 0534.
38. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-T4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol* 2011;59:832-40.
39. Kester L, Hayden AJ, Christie DRH et al. Radiotherapy for recurrent prostate cancer: 2018 recommendations the Australian and New Zealand radiation oncology genito-urinary group. *Radiat and Oncol* 2108; 129: 377-386.
40. Abdollah F, Suardi N, Cozzarini C, et al. Selecting the optimal candidate for adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer: a long-term survival analysis. *Eur Urol*. 2013 Jun;63(6):998-1008.
41. Jegadeesh N, Liu Y Zhang, Zhong J et al. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph nodes positive prostate cancer. *Cancer* 2017: 123:512-20.
42. Stephenson AJ, Scardino P, Kattan MW et al. predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J. Clinic Oncol* 2007;25 (15):2035-41.
43. Trock BJ, Han M, Freedland SJ et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008: 299: 1325-32.
44. Fossati N, Karnes RJ, Cozzarini C et al. Assessing the optimal timing for early salvage radiation therapy in patients with prostate-specific antigen rise after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016; 69:728-33.
45. Chris Parker et al. Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): first results from the RADICALS RT randomised controlled trial (RCT) [NCT00541047]. *Annals of Oncology*, Volume 30, Supplement 5, October 2019.
46. Carrie C, Hasbini A, De Laroche G et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentric, open-label phase III. *Lancet Oncol* 2016;17;747-56.
47. Trans-Tasman radiation oncology group (TROG). Radiotherapy adjuvant versus early salvage (RAVES) NCT 00860652.

48. LBA49-PR 'Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): first results from the RADICALS RT randomised controlled trial (RCT) [NCT00541047] presented by Chris Parker during the Proffered Paper session on Friday, 27 September, Annals of Oncology, Volume 30, Supplement 5, October 2019.
49. LBA48-PR 'Adjuvant or salvage radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer? A prospectively planned aggregate data meta-analysis'. presented by Claire L. Vale during the Proffered Paper session on Friday, 27 September, Annals of Oncology, Volume 30, Supplement 5, October 2019.
50. Siegman A, Bottke D, Fraenhdrieh J et al. salvage radiotherapy after prostatectomy what is the best to treat? Radiother Oncol 2012;103(2): 239-43.
51. Choueiri TK, Chen MH, D'Amico AV et al. Impact of postoperative prostate-specific antigen disease recurrence and the use of salvage therapy on the risk of death. Cancer 2010;116(8):1887-92.
52. Trabulsi EJ, Valicenti RH, Hanlon AL et al. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-pT4 prostate cancer. Urology 2008;72(6):1298-32.
53. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. Int. J. Rad Oncol Biol Phys 2012;84 (1):104-11.
54. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: do ASTRO/AUA Guidelines have all the answers? Expert Rev Anticancer Ther, 2018. 14(11), 1265-1270.(2018).
55. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. N Engl J Med 1999; 341:1781-1788.
56. Linee Guida AIOM, Carcinoma della prostata, edizione 2018.
57. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. N Engl J Med 2017 Feb 2; 376(5): 417-428.