

XXXIII CONGRESSO NAZIONALE AIRO

AIRO2023

BOLOGNA,
27-29 OTTOBRE 2023
PALAZZO DEI CONGRESSI

Radioterapia Oncologica: l'evoluzione al servizio dei pazienti



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SABATO 28 OTTOBRE 2023

16.30 - 17.00

LETTURA SPONSORIZZATA N. 4
con il contributo di BAYER

SALA ITALIA

Darolutamide: efficacia e sicurezza nel tumore della prostata

Relatori: L. Bianchi, G. Francolini

- nmCRPC ad alto rischio: clinica e imaging
- Tollerabilità e qualità di vita che migliorano la sopravvivenza
- L'intensificazione precoce del trattamento: quale paziente e quali obiettivi

Lorenzo Bianchi

IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Orsola-Malpighi

Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

Chief: Prof. E. Brunocilla



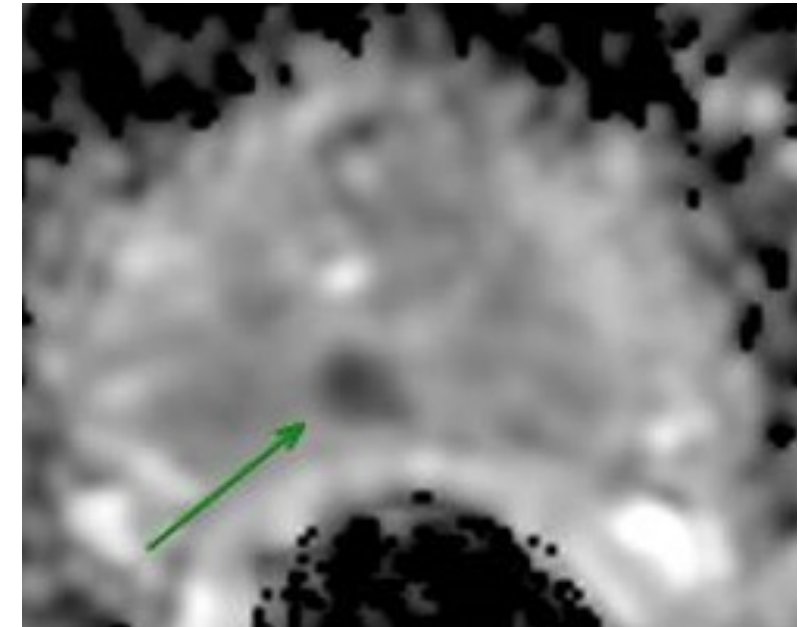
- **Uomo di 77 anni**
- **In anamnesi:** emicolectomia destra per neoplasia del ceco, adenomectomia prostatica transvescicale, ipertensione arteriosa, diabete mellito, FA, stenosi carotidea, ipercolesterolemia
- **In terapia:** triatec, bisoprololo, xarelto, metformina, simvastatina, allopurinolo



Paziente di 77 anni con Pca ISUP 2 all'esordio

Anamnesi urologica

- pregressa ATV nel 2002 (EI benigno)
- **2014** rialzo del PSA a **8 ng/mL**
- mpMRI → lesione di area di 8 mm paramediana destra
- biopsia cognitiva e sistematica con riscontro di **Pca ISUP 2 (GS 3+4) bilaterale.**
- **Brachiterapia (19Gy) nel 2014 → PSA nadir 0.5 ng/ml**



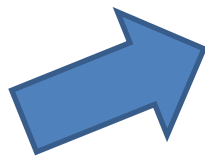
- **BCR in 2016** con progressivo rialzo del PSA fino a **PSA 2,63 ng/mL**
- **PET colina e mpMRI: negative per recidive locali e sistemiche**



Paziente CRPC ad alto rischio

- 2016 ulteriore rialzo del PSA fino a 8,8 ng/ml → inizia terapia ormonale **con ADT** (leuprorelina trimestrale)
- **PSA indosabile fino al 2018**
- **Dal 2018 progressione del PSA con ADT e testosteronemia (0,1)**

- **2018: 0,9**
- **2020: 1,4**
- **Febbraio 2021: 1,5**
- **Settembre 2021: 3,3**



- **PSA-DT > 10 mesi**

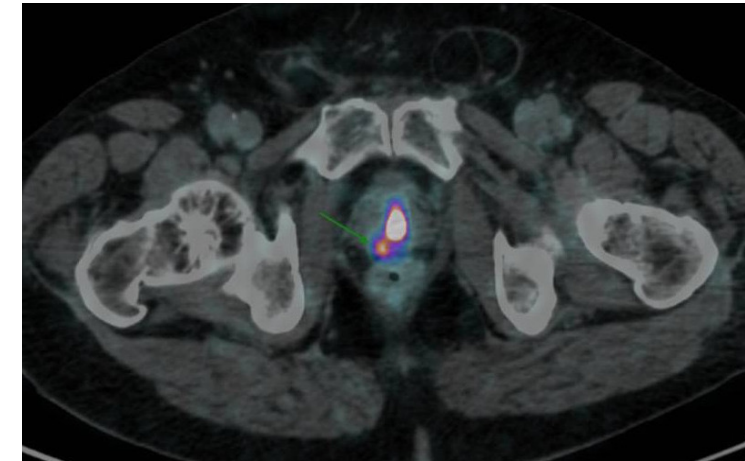


- **PSA-DT < 10 mesi (7 mesi)**

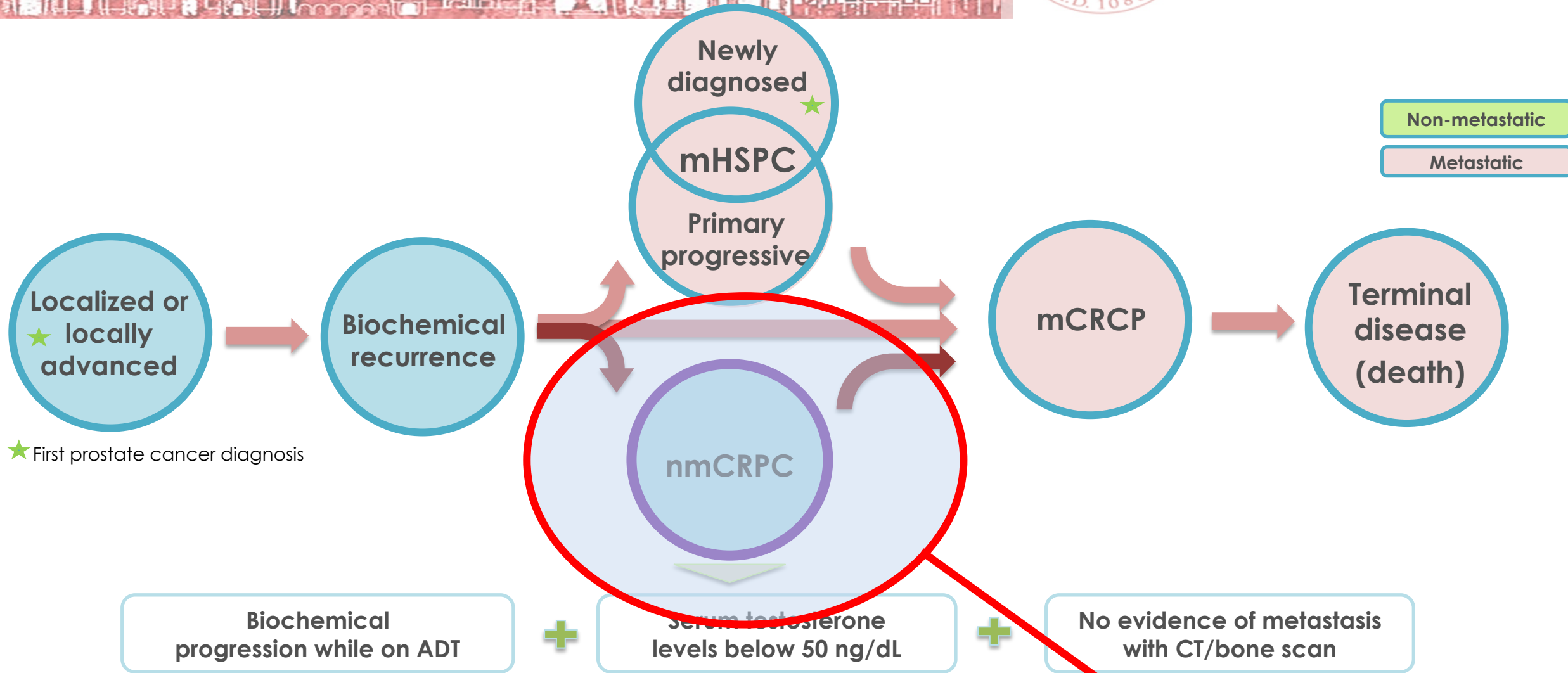


Paziente CRPC ad alto rischio

- Novembre 2021 **TC tor-addome** → **negativa**
- Novembre 2021 **mp-MRI** area di 1,9x0,8x1,5 cm in sede posteriore paramediana destra con ECE (**PIRADS 5**)
- **Dicembre 2021 PET-PSMA**: captazione a livello prostatico paramediano destro (SUVmax 13.7), **NON** secodarismi (**N0, M0**)



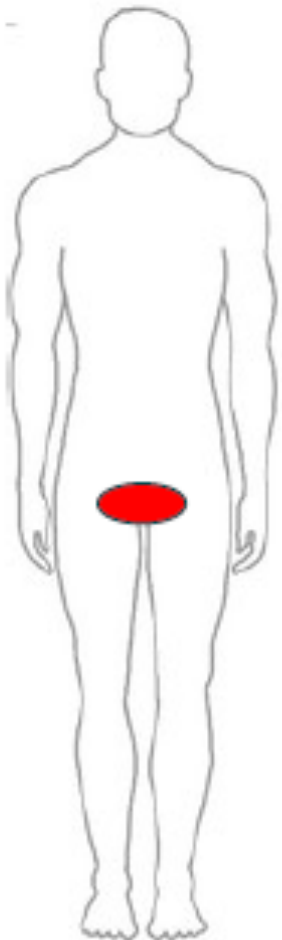
nmCRPC??? E quale terapia?



★ First prostate cancer diagnosis



nmCRPC



mCRPC

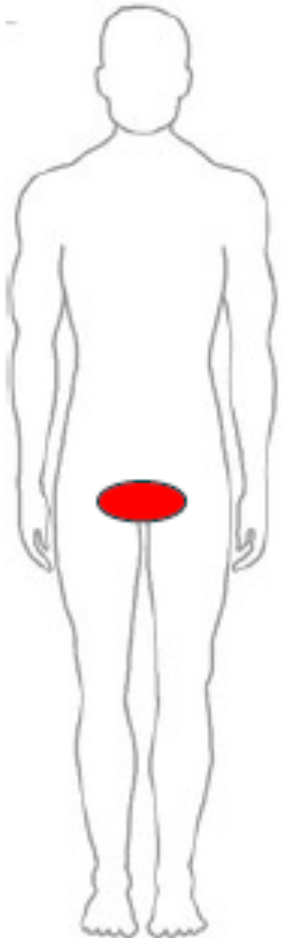


CRPC: il problema

- **1/3 dei pazienti nmCRPC sviluppano metastasi in 16 mesi**
- **mCRPC è letale**
- **mCRPC → Sopravvivenza media di 3-4 anni**



nmCRPC



mCRPC



CRPC: il problema

- **nmCRPC** è strettamente correlato alla metodica di **imaging utilizzata!!!**
- Sempre più diffuso utilizzo di **PET (PSMA)** come alternativa a CT/BS → maggiore e **crescente incidenza di early mCRPC!!!!**
- Non sappiamo se utilizzo di PET PSMA migliori la sopravvivenza



nmCRPC: non sono tutti uguali

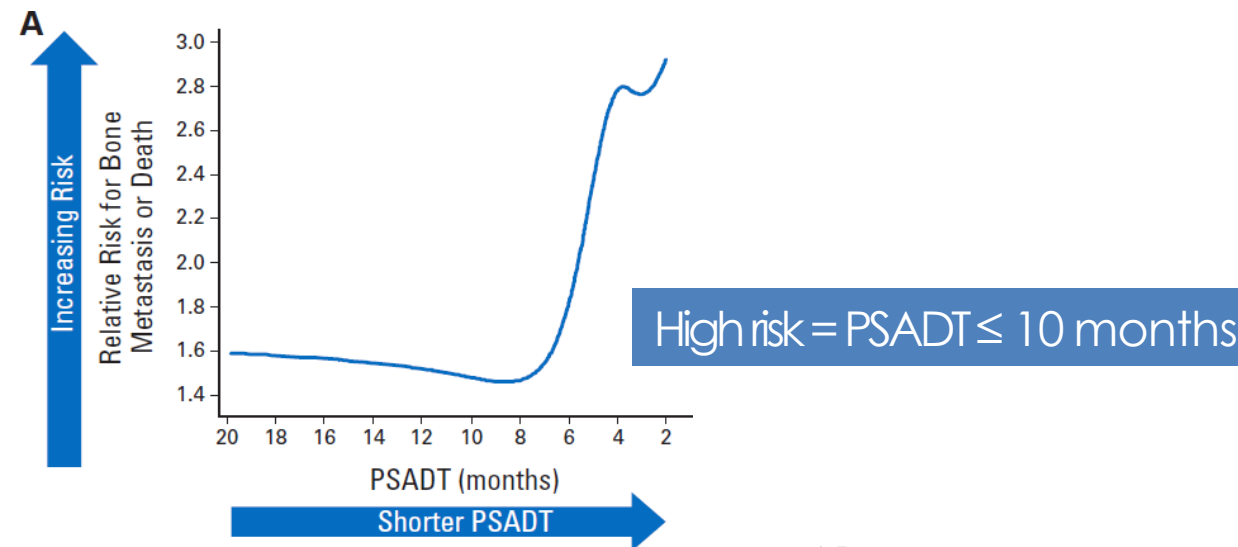
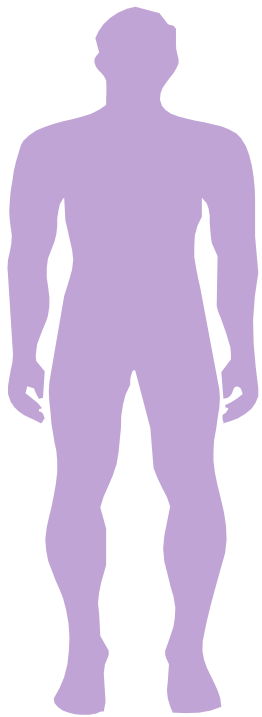
- Livelli di PSA, PSA velocity e PSA-DT sono correlati a sviluppo di metastasi e sopravvivenza



High risk of developing metastases and progressing to mCRPC

High risk nmCRPC patient

- Has had prostate cancer for several years
- Has HRQoL comparable to the general population¹
- His PSA levels are rising, with **PSADT ≤ 10 months** which means **he is at high risk of progressing to mCRPC^{2,3}**



- Is worried about developing metastases^{4,5}

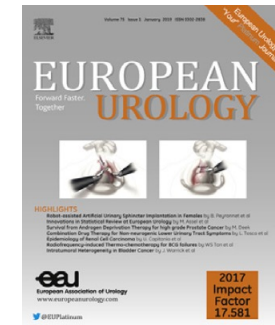
1. Saad F, et al. 2018.
2. Aly M et al, 2017.
3. Moreira DM, et al. 2016.

4. Clinical Outcomes Solutions. 2018.
5. Janssen. (Data on file).



Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer

Joaquin Mateo^a, Karim Fizazi^b, Silke Gillessen^c, Axel Heidenreich^d, Raquel Perez-Lopez^a,
Wim J.G. Oyen^e, Neal Shore^f, Matthew Smith^g, Christopher Sweeney^h, Bertrand Tombalⁱ,
Scott A. Tomlins^j, Johann S. de Bono^{e,*}



2019

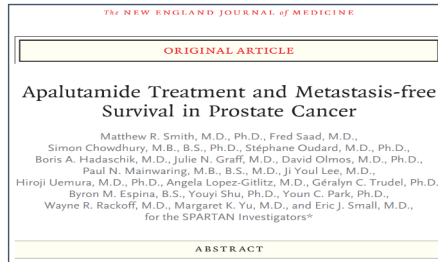
- nmCRPC eterogeneo
- Se PSADT > 10 mesi → observation
- Se PSADT < 10 mesi → treatment

nmCRPC alto rischio: Quali obiettivi?

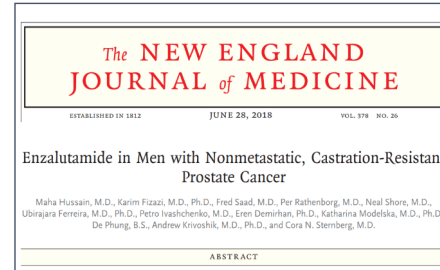
- ✓ **Trattamento efficace per ritardare lo sviluppo di metastasi (ossee, M1 CRPC) e mantenere QoL soddisfacente!**
- ✓ **Ritardare la progressione a malattia sintomatica**
- ✓ **Morbilità (fratture)**
- ✓ **Mortalità**



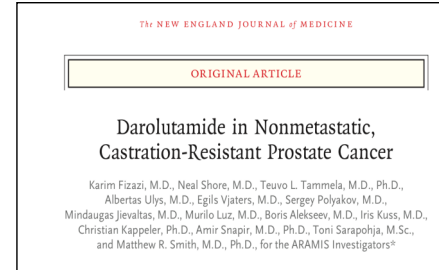
APA¹



ENZA²



DARO³



Eligibility

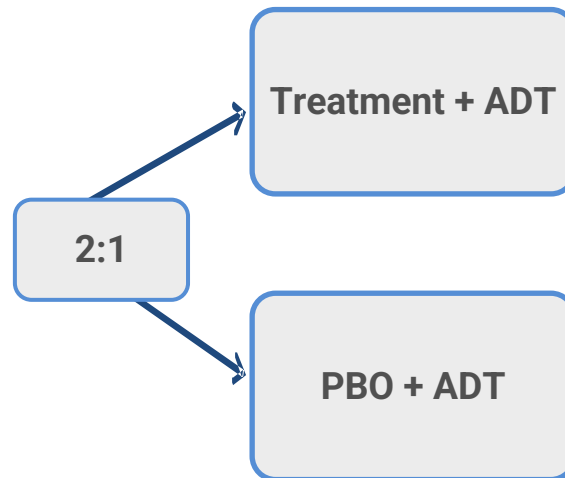
- nmCRPC
- PSADT ≤ 10 months
- Baseline PSA ≥ 2 ng/L

On-study requirement

- Continuous ADT

Stratification

- PSADT < 6 or 6–10 months
- Bone-targeted agent use: yes/no



**Primary endpoint:
Metastases Free Survival (MFS)**

**Key Secondary endpoints:
Overall Survival, Time to PSA
Progression, Quality of Life**



Endpoint primario: MFS

Apalutamide

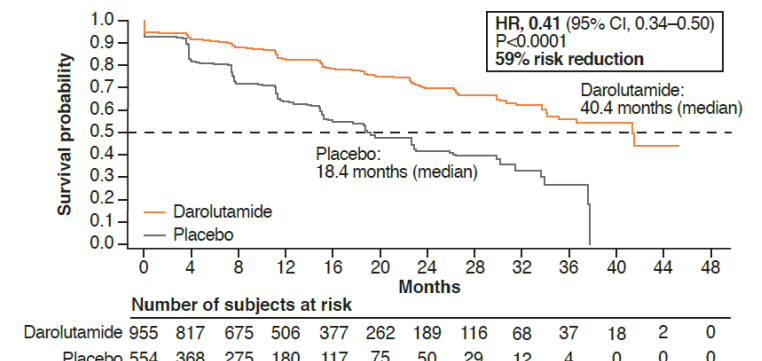
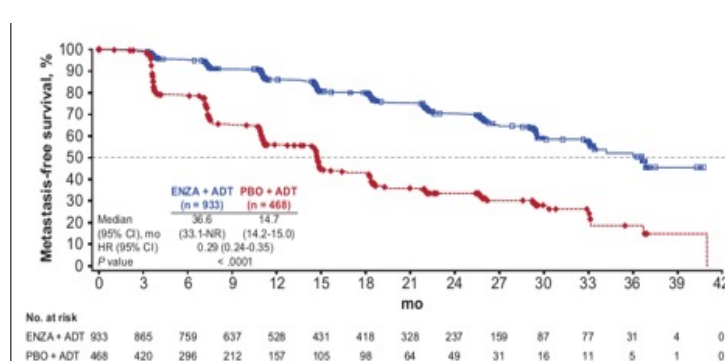
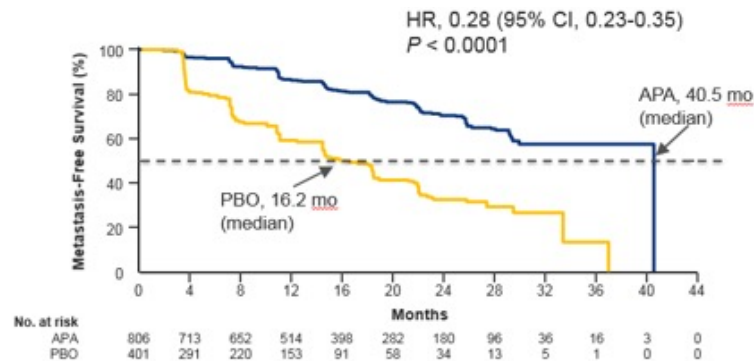
Enzalutamide

Dalorutamide

**SPARTAN:
72% risk reduction**

**PROSPER:
71% risk reduction**

**ARAMIS:
59% risk reduction**

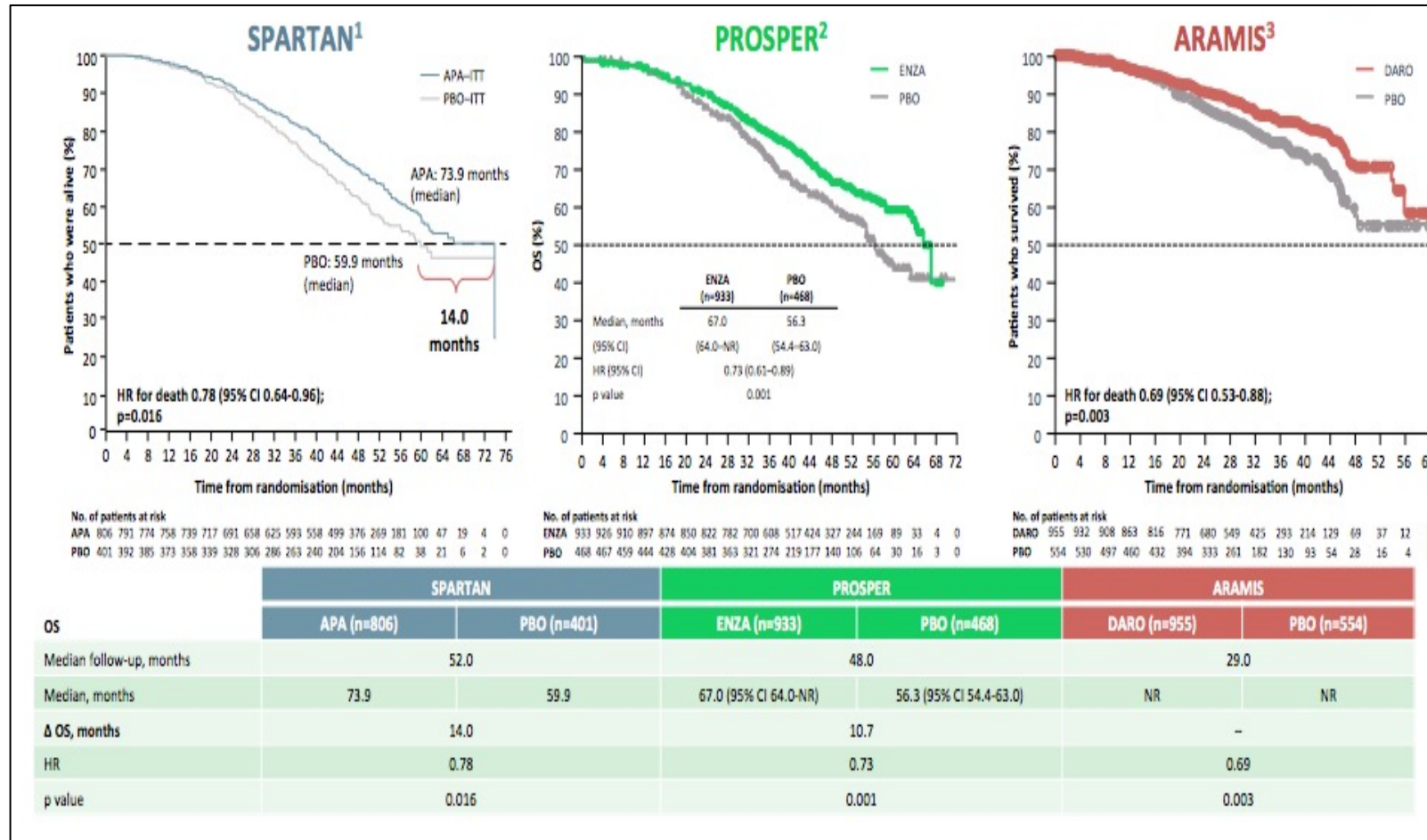


Not head-to-head trials

Smith MR, et al. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12;378(15):1408-1418 (and Suppl and protocol);
 Hussain M, et al. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474 (and Suppl and Protocol);
 Fizazi K, et al. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14. (and suppl appendix and protocol)



Endpoint secondario: OS



Modified from Joniau, GUConnect, 2021

1:Smith et al., Eur Urol 2021; 2:Sternberg et al., NEJM 2020; 3:Fizazi et al., NEJM 2020



6.5.17 **Guideline for non-metastatic castrate-resistant disease**

Recommendation	Strength rating
<u>Offer apalutamide, darolutamide or enzalutamide to patients with M0 CRPC and a high risk of developing metastasis (PSA-DT < 10 months) to prolong time to metastases and overall survival.</u>	Strong



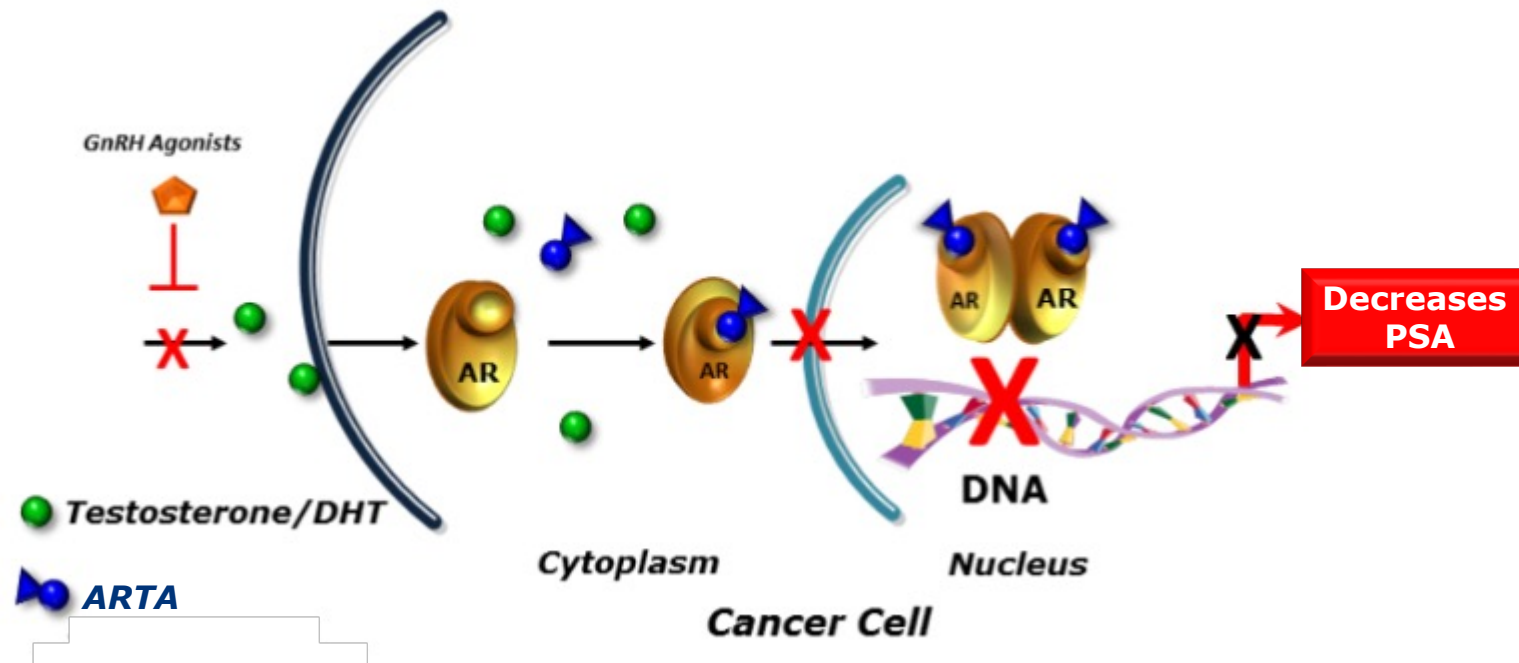
ENZA, APA, DARO in nmCRPC → Quale scelta?

- **Comorbidity associate di all'età** (circa il 60% ha età >60 anni) e all'**ADT**, tra cui sindrome metabolica
- **rischio di secondi tumori**, familiarità oncologica
- **Interazioni farmacologiche** soprattutto tra **terapie ormonali e farmaci per malattie cardiovascolari** (ad esempio, anticoagulanti orali, antiaritmici, diuretici, antiipertensivi, statine)



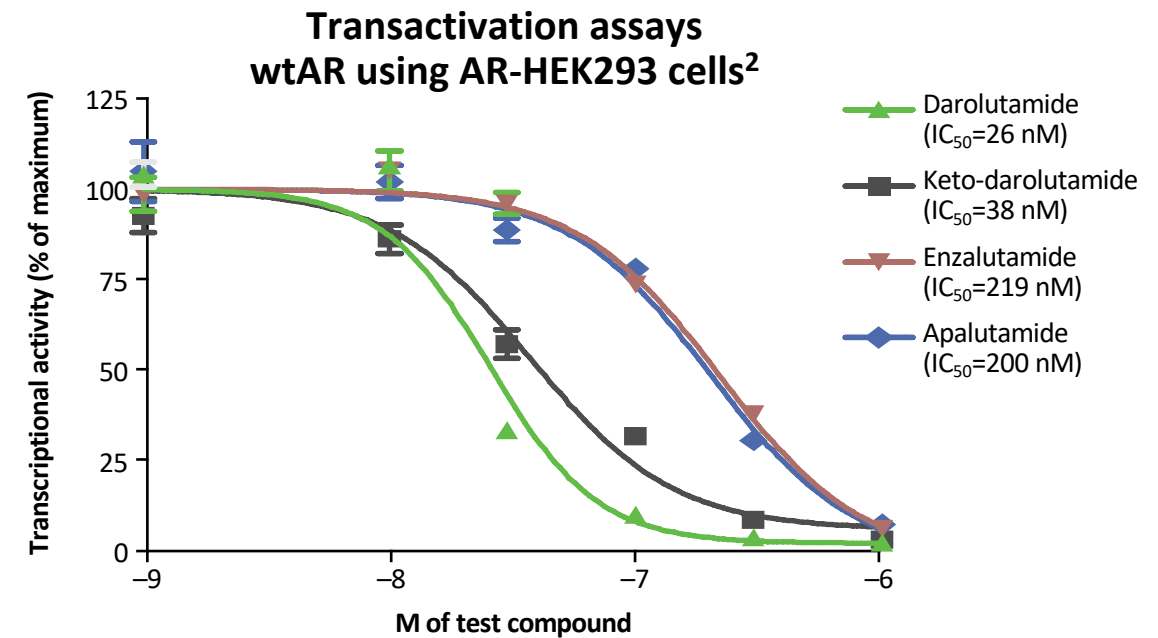
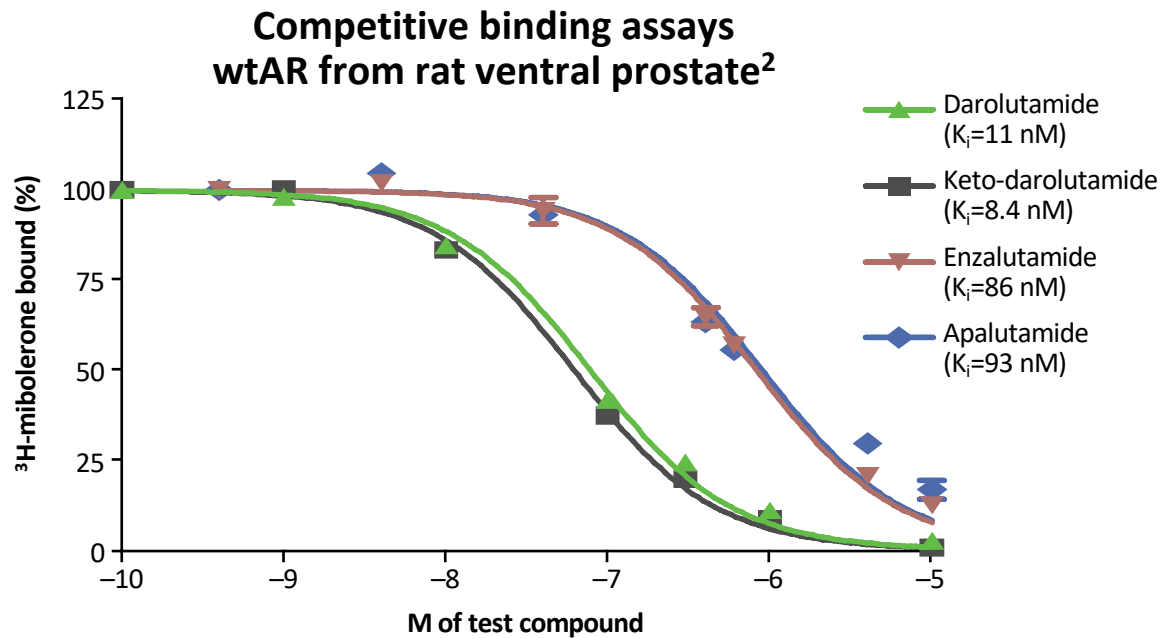
ARTA: ENZA-APA-DARO

ARTA antagonizzano (inibizione competitiva) e **bloccano il recettore degli androgeni (AR)** in modo molto più selettivo di Bicalutamide **impedendone la traslocazione nel nucleo** e quindi **impedendo il legame con il DNA** → **blocco della replicazione cellulare** e riduzione del PSA



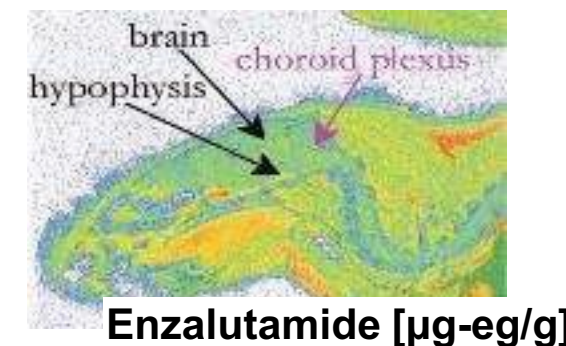
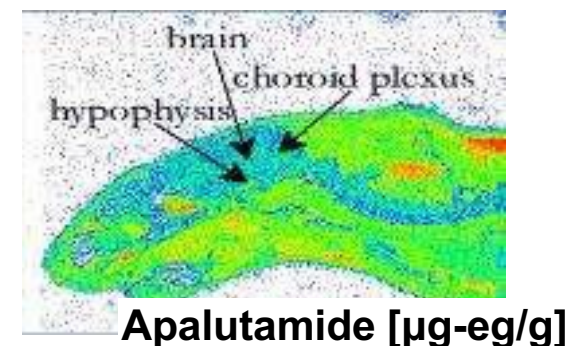
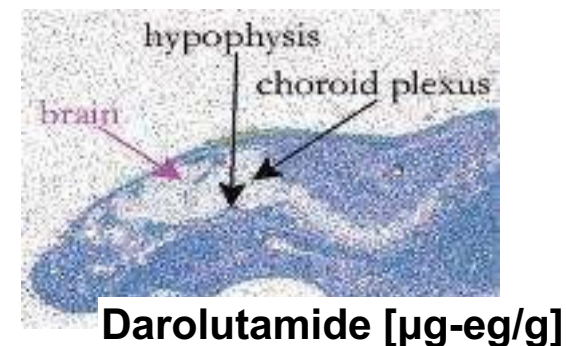
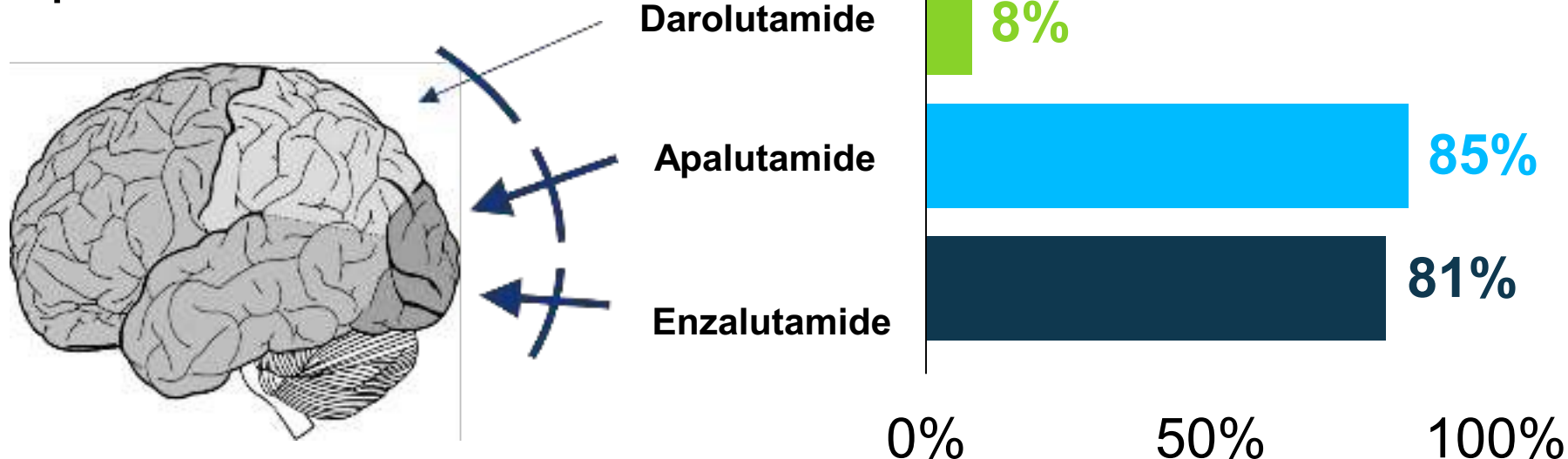
Darolutamide Has a Higher Binding Affinity Than Other AR Antagonists

- Darolutamide blocks the growth of prostate cancer cells through **high-affinity binding to the AR** and **inhibition of AR nuclear translocation** in preclinical models^{1,2}



Darolutamide mostra una bassa penetrazione della barriera emato-encefalica rispetto all'enzalutamide e all'apalutamide nei modelli preclinici

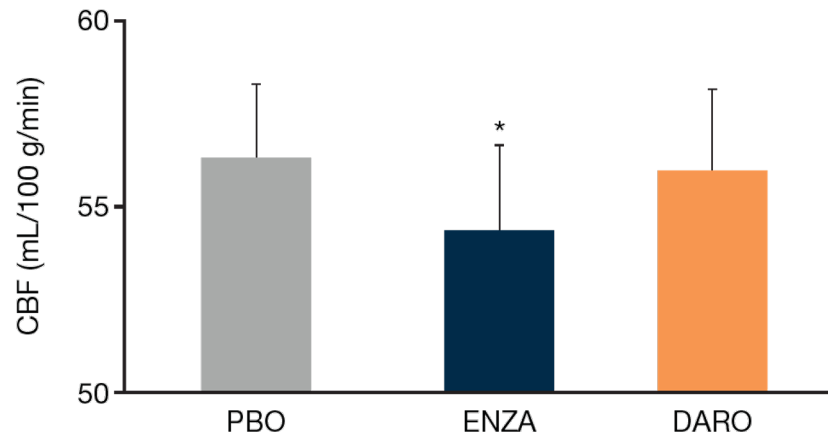
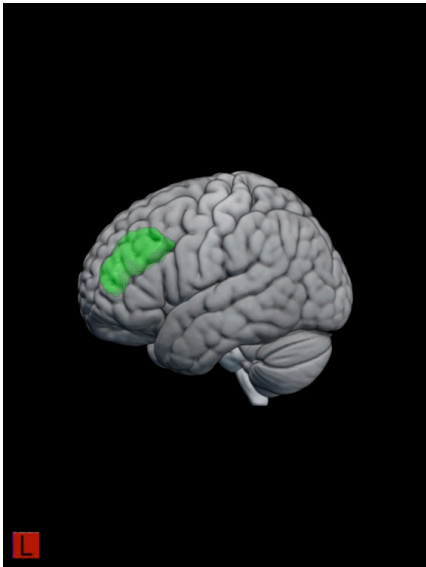
Rapporto tra la concentrazione cerebrale e quella ematica



- ❖ Dopo 3 ore la concentrazione cerebrale di enzalutamide e apalutamide era 10 volte superiore a quella di darolutamide.
- ❖ Dopo 8 ore dalla somministrazione, la concentrazione di darolutamide cerebrale era di circa 50 volte inferiore all'enzalutamide e 30 volte inferiore all'apalutamide

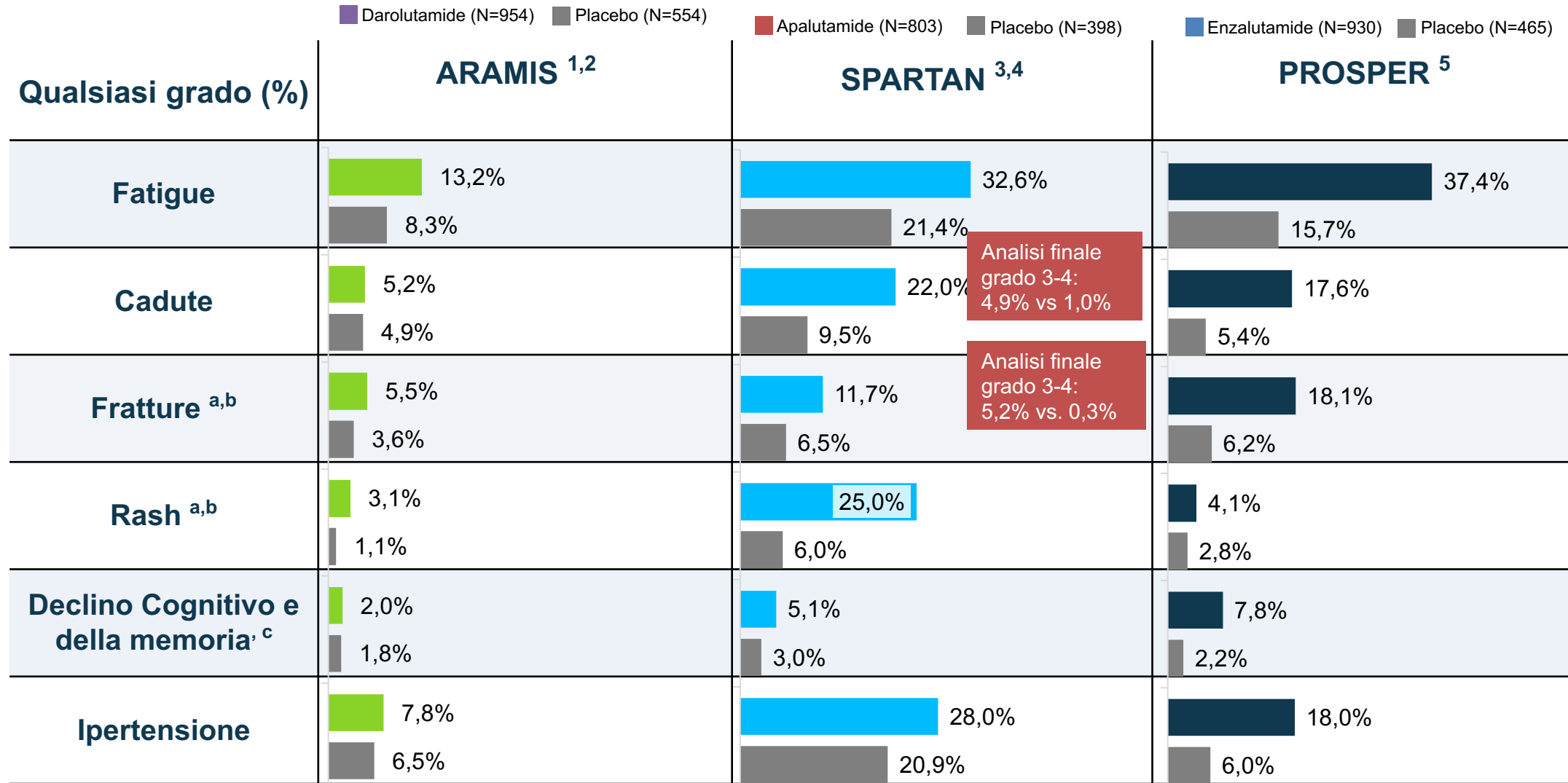
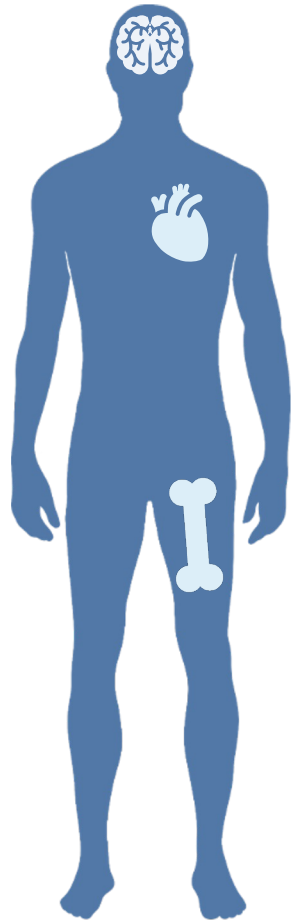
Modificazioni della perfusione cerebrale delle aree di corteccia coinvolta in funzioni cognitive

ROI analysis of CBF changes in left dorsolateral prefrontal cortex



- Left dorsolateral prefrontal cortex:
 - A significant reduction in CBF for ENZA vs PBO (3.87%; $P=0.045$)
- Right dorsolateral prefrontal cortex:
 - A significant reduction in ENZA vs DARO (4.39%; $P=0.037$)
- Whole left and right hippocampus:
 - A consistent reduction of localized CBF for ENZA vs PBO (2.82%)
 - A reduction of CBF for ENZA vs DARO (2.81%) was observed, but it did not reach statistical significance

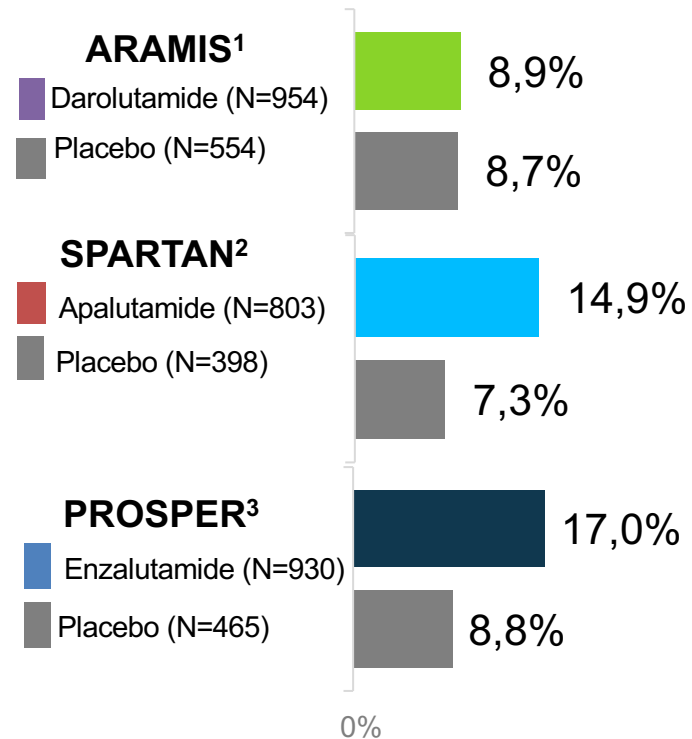
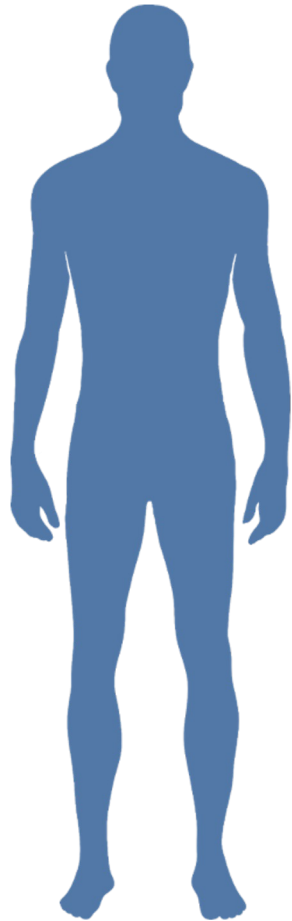
DARO vs. ENZA → nessuna riduzione di perfusione cerebrale di aree corticali coinvolte nelle funzioni cognitive



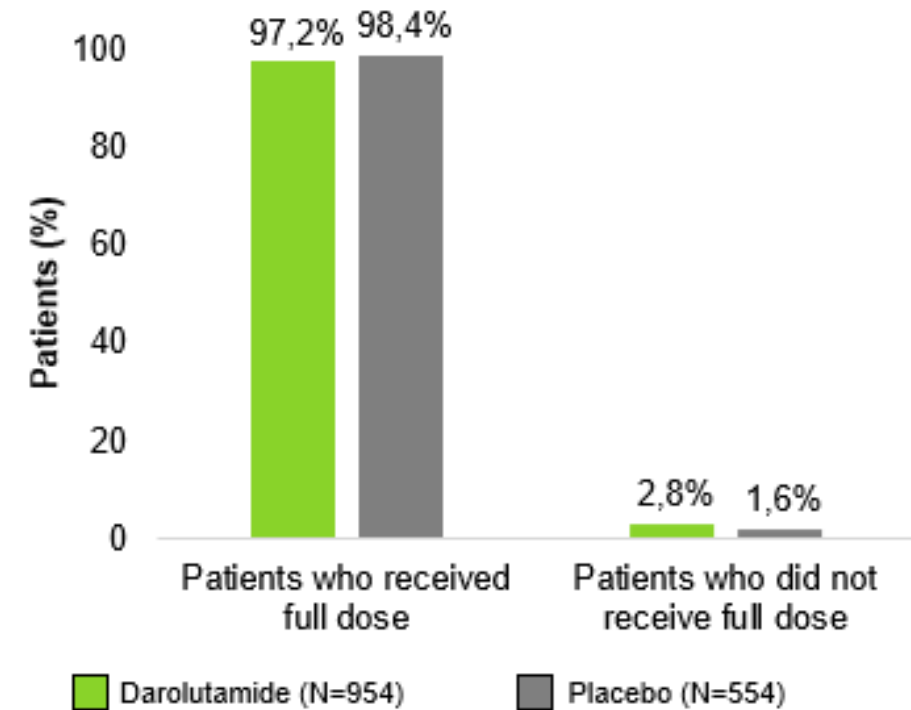


Discontinuazione per eventi avversi

FINAL ANALYSIS



Patients Who Received Full Planned Dose of Study Drug



1. Fizazi K, et al. *J Clin Oncol.* 2020; 38(suppl 15):5514.
2. Small EJ, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl 15):abstr 5516.
3. Sternberg CN, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:2197-2206.



nmCRPC: una definizione univoca?

Imaging convenzionale

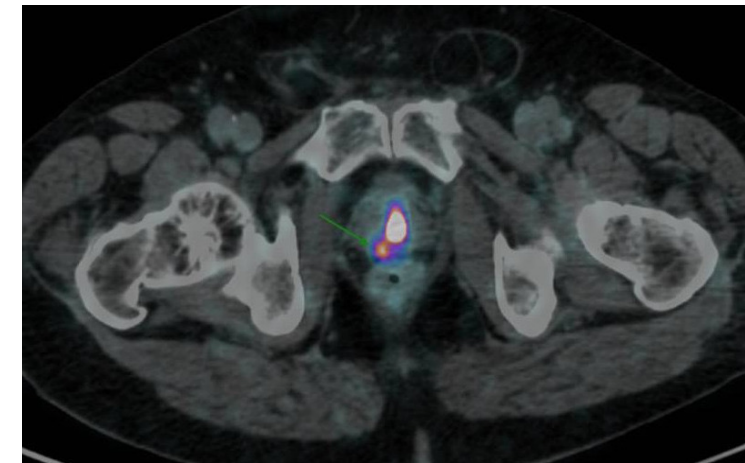
- cN0-cN1
- M0

- CASO 1: Progressione PSA in corso di ADT con imaging sistemico negativo sia per T sia per N sia per M
- CASO 2: Progressione PSA in corso di ADT con imaging sistemico negativo → **RECIDIVA LOCALE EVIDENTE** (dopo RP o RT)



Paziente CRPC ad alto rischio

- Novembre 2021 **TC tor-addome** → **negativa**
- Novembre 2021 **mp-MRI** area di 1,9x0,8x1,5 cm in sede posteriore paramediana destra con ECE (**PIRADS 5**)
- **Dicembre 2021 PET-PSMA**: captazione a livello prostatico paramediano destro (SUVmax 13.7), **NON** secodarismi (**N0, M0**)



Considerato nmCRPC... ruolo per **trattamento della recidiva locale (RT)**
in combinazione con nuovi farmaci ormonali (ex. PEACE-1 for mHSPC)



31 pazienti M0 CRPC → EBRT (5 anni di follow up)
Median prostate dose 70.4 Gy
BCR → 73% (median 19 mesi dopo EBRT)
Recidive cliniche (per lo più sistemiche) → 64%
Recidive locali → 9%
Tossicità Grado ≥ 3 → incontinenza urinaria → 13%

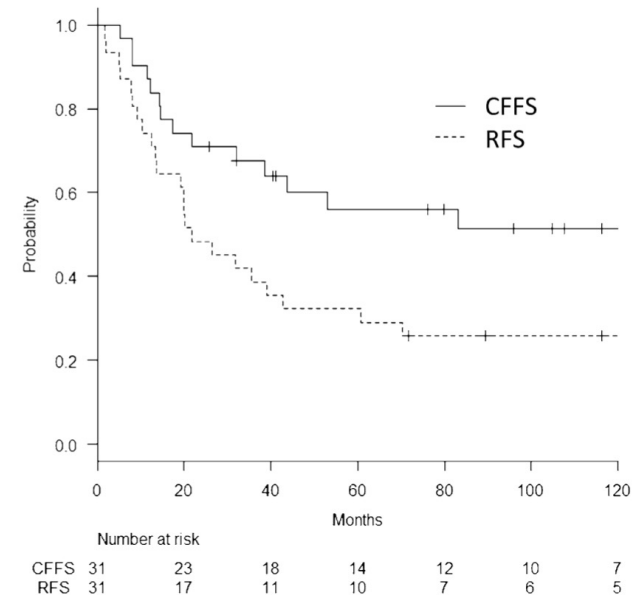
International Journal of Clinical Oncology (2018) 23:749–756
<https://doi.org/10.1007/s10147-018-1265-8>

ORIGINAL ARTICLE



Long-term outcomes of definitive external-beam radiotherapy for non-metastatic castration-resistant prostate cancer

Rihito Aizawa¹ · Kenji Takayama¹ · Kiyonao Nakamura¹ · Takahiro Inoue² · Takashi Kobayashi² · Shusuke Akamatsu² · Toshinari Yamasaki² · Osamu Ogawa² · Takashi Mizowaki¹



2018



Case Series of the Month

Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy for M0 Castration-resistant Recurrent Prostate Cancer: A Reasonable Option in the Era of New Antiandrogen Therapies?

Giancarlo Marra^{a,*}, Giorgio Callaris^a, Paolo Alessio^a, Marco Oderda^a, Juan Palou^b,
Steven Joniau^c, Thierry Piechaud^d, Salvatore Smelzo^d, Alessandro Morlacco^e, Vidit Sharma^e,
Derya Tilki^{f,g}, Henk Van der Poel^h, Hans Veerman^{h,i}, R. Jeffrey Karnes^e, Paolo Gontero^a

23 pazienti M0 CRPC → sRP (4 anni di follow up)

70% azzeramento PSA (no ADT)

BCR → 68.7%

CRPC recurrence → 58.8%

Incontinenza urinaria → 40%

2021



Disease-free	4 (17.4)
Hormone-sensitive disease	1 (4.3)
Castration-resistant prostate cancer	2 (8.7)
Castration-resistant prostate cancer under second-line therapies	7 (30.4)
Death from prostate cancer	8 (34.8)
Death from other causes	1 (4.3)

A minority of patients can be cured



Original Article

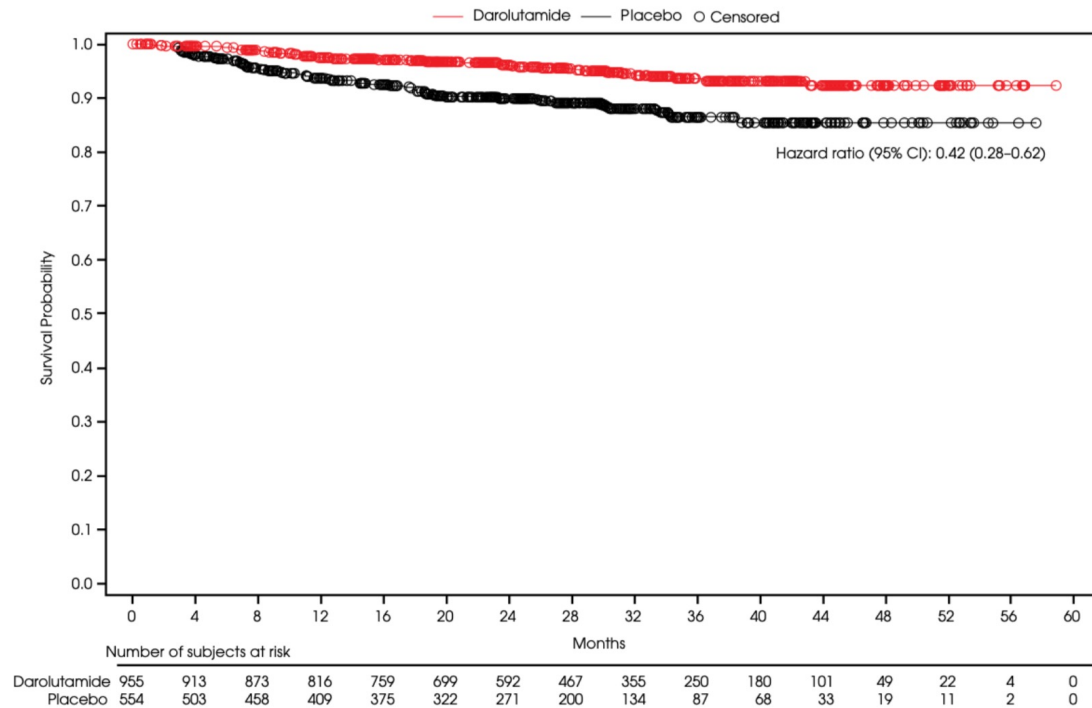


Impact of darolutamide on local symptoms: pre-planned and post hoc analyses of the ARAMIS trial

2023

Neal D. Shore¹, Arnulf Stenzl², Christopher Pieczonka³, Zachary Klaassen⁴, William J. Aronson⁵, Lawrence Karsh⁶, Charles J. Ryan⁷, Jorge Ortiz⁸, Shankar Srinivasan⁸, Ateesha F. Mohamed⁸ and Frank Verholen⁹

Fig. 1 Time to first prostate cancer-related invasive procedure by treatment group at the final analysis cut-off (15 November 2019) after a median follow-up of 29.0 months.



- **Trattamento con DARO ritarda trattamenti invasivi per recidiva locale di malattia (CV, nefrostomie, resezioni prostatiche)**
- **Ritardo peggioramento della QoL per sintomi urinari e intestinali (infezioni vie urinarie, ritenzione urinaria, disuria)**



Take home messages

- **Daro, Apa, Enza associate ad ADT → terapia di scelta per il trattamento precoce dei pazienti M0 CRPC ad alto rischio per ritardare progressione di malattia**
- **Valutare comorbidità e profilo di rischio del singolo paziente**
- **Daro → minori effetti avversi soprattutto cardiovascolari!**
- **Problematica di pazienti M0 CRPC con recidiva locale attiva di malattia: ruolo per trattamenti di salvataggio?**
- **QoL è importante!!**