

n. 3
2021

Working Paper of Public Health

La serie di Working Paper of Public Health (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni online ed Open Access, progressiva e multi disciplinare in Public Health (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: Directory of Open Access Journals (DOAJ); Google Scholar; Academic Journals Database;

Comitato Scientifico:

Prof. Roberto Barbato

Dott.ssa Manuela Ceccarelli

Dott. Diego Gazzolo

Dott.ssa Federica Grosso

Prof. Marco Krengli

Prof.ssa Roberta Lombardi

Prof. Leonardo Marchese

Prof. Vito Rubino

Dott. Gioel Gabrio Secco

Dott. Paolo Tofanini

Dott. Giacomo Centini

Dott. Gianfranco Ghiazza

Dott.ssa Daniela Kozel

Dott. Marco Ladetto

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alessio Pini Prato

Dott.ssa Mara Scagni

Dott.ssa Maria Elena Terlizzi

Dott.ssa Roberta Volpini

Comitato editoriale:

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alfredo Muni

Dott.ssa Marinella Bertolotti

Responsabile:

Dott. Antonio Maconi

telefono: +39.0131.206818

email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Mariateresa Dacquino, Marta Betti,

Mariasilvia Como, Laura Gatti

telefono: +39.0131.206192

email: mdacquino@ospedale.al.it; lgatti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Comitato editoriale verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Comitato editoriale valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per

il WP (i.e. peer review). L'utilizzo del peer review costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori standard di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Comitato editoriale su cosa fare del manoscritto (i.e. accepted o rejected).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. double blinded).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata on line in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia;
- Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: Original Articles (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); Brief Reports (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure Research Reviews (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo et al; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.

n.03
2021

titolo

**REVIEW SUL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA
NEL CARCINOMA PROSTATICO ORMONO-
SENSIBILE OLIGOMETASTATICO.**

title

**REVIEW ON THE ROLE OF RADIOTHERAPY
IN OLIGOMETASTATIC PROSTATE CANCER
CASTRATION-NAIVE.**

autori

Paola Franzone¹, Alice Pastorino¹, Elisa Olivetta¹, Laura Berretta¹, Elisabetta Garibaldi¹, Gabriele Pozzi¹, Oreste Durante¹.

¹Radioterapia, AO "SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria, Italy.

tipologia

Research Review

keywords

**Neoplasia della Prostata, Malattia Oligometastatica, Radioterapia.
Prostate Cancer, Oligometastatic Disease, Radiotherapy.**

ABSTRACT

Il trattamento del tumore prostatico all'esordio metastatico o recidivato a distanza dopo terapia primaria si è arricchito negli anni di molte più opzioni oltre il classico blocco androgenico, in particolare da quando si è definito il termine di neoplasia oligometastatica, che indica un tumore seppur metastatico ancora soggetto a terapia radicale e non solo palliativa. In questo contesto la Radioterapia può giocare un ruolo rilevante sia nel controllo del tumore primitivo che delle oligometastasi.

ABSTRACT

In recent years, the treatment of metastatic cancer, either at diagnosis or relapsed after primary therapy, may be based not only on androgenic deprivation but other options should be considered as well. This is particularly relevant in the case known as "oligometastatic" that can be treated with curative intent. In such case Radiotherapy plays a paramount role for primary cancer control and the cure of the oligometastases.

INTRODUZIONE

In Italia il cancro della prostata è la prima forma di neoplasia maschile con più di **40.000 nuovi casi all'anno**, il 18,5% del totale dei tumori. È anche la terza neoplasia per mortalità.

Il Cancro prostatico aumenta con l'età, essendo molto raro sotto i 50 anni. Sono stati studiati diversi fattori di rischio ma nessuno (fra i quali dieta e obesità) è aggregato ad un rischio sufficientemente elevato da predire in modo sufficiente chi si ammalerà e chi no.

Trattandosi di una neoplasia a lenta crescita vi è una elevata possibilità di effettuare una diagnosi precoce, soprattutto mediante screening che comprende la visita urologica e l'eventuale dosaggio del PSA. Da ricordare che il PSA è un marcatore d'organo, non tumore-specifico che può risultare elevato anche in caso di prostatiti o ipertrofia prostatica benigna

La **biopsia prostatica eco-guidata** è considerata lo standard of care per la diagnosi.

La risonanza magnetica multiparametrica (**mpMRI**), mediante l'esecuzione delle sequenze di diffusione pesata (DWI) e a contrasto dinamico (DCE), utilizzando il sistema **PI-RADS**, permette una migliore diagnosi di estensione della malattia, soprattutto circa il superamento della capsula.

Il tipo istologico più frequente di tumore prostatico è l'adenocarcinoma. Spesso la neoplasia è multifocale e tende a diffondersi per via linfatica ed ematica.

Il grading istologico in base al sistema Gleason modificato (da 6 a 10 e Gruppi da 1 a 5) rappresenta un importante fattore prognostico di aggressività della malattia.

La ripartizione in classi di rischio (basso, intermedio ed alto) (Figura 1) consente una adeguata scelta terapeutica e si basa sulla classificazione AJCC (categorie T, N ed M), aggiungendo anche altri fattori prognostici quali il PSA pre-trattamento e il Gleason score.

Figura 1: Classi di rischio secondo NCCN

Risk Group	Clinical/Pathologic Features		
Very low ^d	Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • T1c • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL • Fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, ≤50% cancer in each fragment/core^e • PSA density <0.15 ng/mL/g 		
Low ^d	Has all of the following but does not qualify for very low risk: <ul style="list-style-type: none"> • T1–T2a • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL 		
Intermediate ^d	Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • No high-risk group features • No very-high-risk group features • Has one or more intermediate risk factors (IRF): <ul style="list-style-type: none"> ▶ T2b–T2c ▶ Grade Group 2 or 3 ▶ PSA 10–20 ng/mL 	Favorable intermediate	Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • 1 IRF • Grade Group 1 or 2 • <50% biopsy cores positive^e
		Unfavorable intermediate	Has one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> • 2 or 3 IRFs • Grade Group 3 • ≥ 50% biopsy cores positive^e
High	Has no very-high-risk features and has exactly one high-risk feature: <ul style="list-style-type: none"> • T3a OR • Grade Group 4 or Grade Group 5 OR • PSA >20 ng/mL 		
Very high	Has at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • T3b–T4 • Primary Gleason pattern 5 • 2 or 3 high-risk features • >4 cores with Grade Group 4 or 5 		

L'approccio terapeutico comprende **Chirurgia** (prostatectomia radicale) o **Radioterapia**.

Nota la dipendenza della crescita tumorale dalla presenza in circolo di ormoni androgeni (ormonosensibilità), da cui l'affermarsi dell'ormonoterapia sotto forma di blocco androgenico, soprattutto nella classe di rischio elevato e nelle progressioni di malattia dopo terapia primaria chirurgica o radioterapica.

La malattia metastatica può essere suddivisa in due gruppi di pazienti: quelli con malattia ormonosensibile e quelli con malattia resistente alla castrazione, in progressione dopo blocco androgenico primario.

IL TUMORE PROSTATICO OLIGOMETASTATICO

Nei pazienti con risalita del PSA dopo trattamento primario, le più moderne modalità di imaging (RM, CT/PET) consentono l'identificazione di casi con un carico limitato di ricaduta di malattia (locale o metastatica).

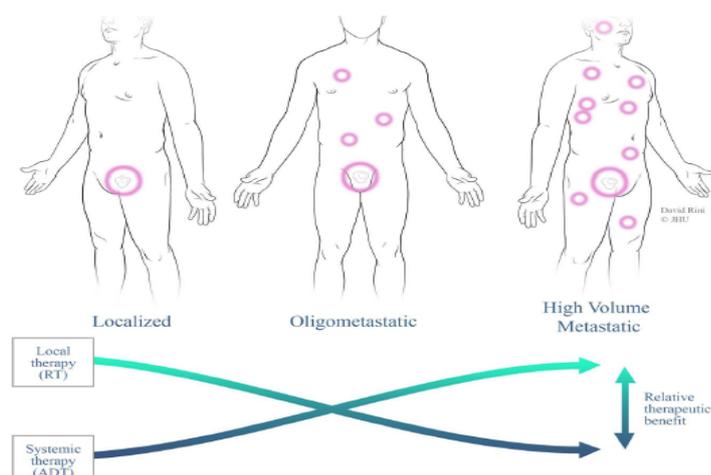
Nell'ultima decade sono state quindi proposte nuove entità cliniche definite come oligometastasi o oligoricorrenze, ampiamente accettate fra gli specialisti della materia. Pazienti oligometastatici sono quelli che presentano 1-5 sedi metastatiche associate ad una lesione primitiva attiva.

Pazienti oligoricorrenti si differenziano per il fatto di avere il tumore primitivo sotto controllo.

Considerando il ruolo prognostico cruciale svolto dal controllo locale del tumore primitivo, si può facilmente dedurre come, in teoria, una malattia oligoricorrente sia più facilmente curabile con terapie locali utilizzate ad intento curativo rispetto ai casi oligometastatici.

In sintesi, come evidenziato da Deek M. P et al, 2020, (Figura 2) lo spettro di malignità del tumore prostatico può essere rappresentato in 3 situazioni: **neoplasia solo in sede prostatica** (malattia localizzata), **neoplasia prostatica con metastasi macroscopiche limitate in numero** (malattia oligometastatica), **neoplasia prostatica associata a numerose metastasi macroscopiche** (malattia metastatica ad alto volume). In base al presunto meccanismo d'azione e al beneficio ottenibile con le terapie locali (Chirurgia, Radioterapia) o con quelle sistemiche (Ormonoterapia, Chemioterapia), la situazione oligometastatica sembra poter beneficiare sia di terapie locali che sistemiche.

Figura 2



IL TUMORE PROSTATICO OLIGOMETASTATICO ALLA DIAGNOSI

Si tratta di una malattia eterogenea nella quale la stratificazione dei pazienti per carico di malattia è un fattore selettivo.

Lo studio multicentrico, randomizzato, Horrad (Boevé L. et al, 2019) aveva l'obiettivo di determinare quanto un trattamento radiante radicale sulla prostata (70 Gy in 35 frazioni o 57.76 Gy in 19 frazioni) associato a blocco androgenico, confrontato con solo terapia ormonale, potesse conferire un vantaggio in sopravvivenza in pazienti metastatici ossei alla diagnosi.

Con un follow-up mediano di 3.9 anni e 432 pazienti reclutati non si è vista una differenza significativa fra i due bracci (H.R. 0.90). L'analisi dei sottogruppi, però, in quei pazienti con meno di 5 metastasi ha dimostrato una tendenza in favore dell'aggiunta della Radioterapia sul tumore primitivo (<5 metastasi: H.R. 0.68, > 5 metastasi: H.R. 1.06).

Lo studio STAMPEEDE (Parker C.C et al, 2018) ha analogamente valutato il ruolo della Radioterapia sul tumore primitivo in una coorte più numerosa di pazienti (2061) metastatici alla diagnosi. La mediana di Follow-Up era di 3.1 anni. La Radioterapia sul tumore primitivo consisteva in 36 Gy in 6 frazioni settimanali o in 55 Gy in 20 frazioni. La terapia sistemica prevedeva blocco androgenico associato a Docetaxel. La sopravvivenza globale non è risultata differente nei 2 bracci (H.R. 0.92), ma un'analisi postirradiazione che stratificava per carico di malattia (metastatic burden, valutato secondo i criteri dello studio CHARTED, Kyriakopoulos C.E et al, 2018)) ha evidenziato un miglioramento della sopravvivenza a favore del braccio che comprendeva anche la Radioterapia (H.R. 0.68 vs 1.07) nei casi con più limitato carico di malattia metastatica. Nella Figura 3, tratta da Belderbos B.P.S. et al, 2019, sono elencati i criteri di definizione del "metastatic burden".

Figura 3

	CHAARTED	LATITUDE	HORRAD
High-volume/high-risk	Presence of visceral metastases or ≥ 4 bone metastases of which at least one was beyond pelvis and vertebrae	Metastatic disease with at least two of the following risk factors; Gleason score ≥ 8 , and/or ≥ 3 bone lesions, and/or presence of visceral metastases	≥ 5 metastases
Low-volume/low-risk	No visceral metastases and no bone metastases outside the pelvis and vertebrae or less than four bone metastases	All patients with less than two of the above mentioned risk factors	<5 metastases

La meta-analisi STOPCAP dei risultati dei due studi descritti (Burdett S. et al, 2019) conferma come l'effetto della Radioterapia prostatica vari con il carico di malattia con riscontro di un 7% di miglioramento della sopravvivenza a 3 anni in quei pazienti con meno di 5 metastasi ossee.

Si può dedurre che la corretta definizione dell'entità della malattia metastatica permetta di includere la **radioterapia** come trattamento utile in una categoria di pazienti nei quali fino a qualche tempo fa non veniva mai presa in considerazione una terapia locale.

I risultati di questi studi si sono riverberati nelle linee-guida più importanti (Belderbos B.P.S. et al, 2019): secondo l'NCCN, nella malattia metastatica "low volume" la Radioterapia può essere considerata come un'opzione da aggiungere alla **terapia ormonale** nei pazienti metastatici di prima diagnosi che non abbiano controindicazioni per la stessa. Le linee guida NCCN soggiungono anche che non è chiaro se l'aggiunta dell'irradiazione linfonodale oltre che della prostata possa migliorare i risultati ulteriormente. La Brachiterapia o schemi di dose escalation non sono raccomandabili, questi ultimi per non incrementare la tossicità del trattamento stesso. Nella malattia ad alto volume metastatico si sottolinea come la Radioterapia non debba essere introdotta, se non all'interno di trials o a scopo palliativo. Le linee-guida ESMO ed EAU suggeriscono per pazienti metastatici alla diagnosi, fit per chemioterapia, un trattamento di **Androgeno-deprivazione** associato a Docetaxel in prima linea. Anche Abiraterone + Prednisone possono essere presi in considerazione insieme all'Androgeno deprivazione e nei "low volume" viene raccomandata l'aggiunta di Radioterapia prostatica.

Lo studio di Deantoni C.L. et al, 2020, descrive una esperienza nella quale veniva utilizzata, in un subset di 39 pazienti metastatici ossei "Low burden", una associazione di terapia ormonale e di irradiazione radicale e sincrona sul tumore primitivo prostatico e anche sulle sedi metastatiche ossee. I risultati sono incoraggianti con biochemical relapse free survival, clinical relapse free survival, freedom from distant metastases e overall survival a 4 anni

rispettivamente del 53.3%, 65.7%, 73.4% e 82.4%. Non sono descritte tossicità acute di grado > 2, segnalate 2 tossicità tardive severe urinarie. Questi risultati suggeriscono che un approccio radioterapico sincrono può rappresentare una valida modalità in pazienti oligometastatici ossei, con tossicità intermedia e promettenti risultati in termini di sopravvivenza.

Come conseguenza degli studi citati, è stato pubblicato nel 2019 un documento di consenso sulla **Radioterapia ablativa** nel cancro prostatico oligometastatico (D'Angelillo R. M et al, 2019) da parte dell'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) nel quale si raccomanda, nel paziente oligometastatico con non più di 3 metastasi (linfonodali od ossee) una Radioterapia ad intento radicale indirizzata sia al primitivo che alle sedi metastatiche da associare alla deprivazione androgenica.

Sempre nello stesso documento si dà indicazione anche a Radioterapia radicale del primitivo e delle sedi metastatiche in quei pazienti con 3 lesioni ossee secondarie eligibili per Deprivazione Androgenica e Abiraterone Acetato più Prednisone.

II TUMORE PROSTATICO METACRONO OLIGOMETASTATICO ANCORA SENSIBILE ALLA CASTRAZIONE

Si tratta di pazienti con tumore primitivo controllato (da precedente chirurgia o radioterapia prostatica), che sviluppano in seguito un numero limitato di metastasi, mantenendo la sensibilità alla deprivazione androgenica

Nell'ambito di un trattamento multimodale, sta crescendo l'interesse per l'uso della Radioterapia di consolidamento delle metastasi. La radioterapia stereotassica, infatti, ha un approccio poco invasivo, estremamente mirato sul target. Nella specifica coorte del cancro prostatico la terapia "Metastasis Directed" evidenzia uno spostamento in avanti del tempo di inizio della terapia ormonale o comunque della terapia sistemica, posticipando, quindi, anche la successiva refrattarietà e con tossicità di grado intermedio. Il posticipo dell'inizio di un blocco androgenico prolungato nel tempo può in effetti ritardare anche il rischio di maggior suscettibilità ad esempio a diabete, iperlipidemia e malattie cardiovascolari. Fra gli effetti di un blocco androgenico prolungato nel tempo viene descritto anche un aumentato **rischio di osteoporosi**. (Weiner A.B et al, 2019, Daniell H.W et al, 2000).

Nella Figura 4, tratta da Deek M.P et al, 2020. sono elencati alcuni studi retrospettivi e prospettici di Radioterapia stereotassica nei casi oligorricorrenti di tumore prostatico, con risultati in termini di sopravvivenza libera da malattia o di sopravvivenza libera o da androgeno-deprivazione interessanti.

Figura 4

Study	Population	Outcome
Deek et al. ³⁹	156 patients, 354 lesions Mix HSPC and CRPC	1-y bPFS (57%), 2-y bPFS (40%) 1-y bPFS no ADT (34%), median ADT-FS
Muldermans et al. ⁴⁰	66 patients, 81 lesions Mix HSPC and CRPC	27.8 mo 2-y bPFS (54%), DPFS (45%), OS (83%)
Ost et al. ⁴¹	119 patients, 163 lesions Oligorecurrent HSPC	3-y DPFS (31%), median ADT-FS (28 mo)
Ingrosso et al. ⁴²	40 patients, 47 nodal lesions Oligorecurrent HSPC	2-y bPFS (44%)
Moyer et al. ⁴³	66 patients, 134 lesions Mix HSPC and CRPC	1-y bPFS and DPFS (69%), 1-y ADT-FS (78%)
Decaestecker et al. ³⁵	50 HSPC patients, 70 lesions 19 repeat MDT for recurrence	Median ADT-FS (25 mo), 1-y ADT-FS (82%), 2-y ADT-FS (60%)
Berkovic et al. ³⁴	24 patients, 29 oligorecurrent lesions 11 repeat MDT for recurrence	Median ADT-FS (38 mo), 1-y ADT-FS (82%), 2-y ADT-FS (54%)

ADT-FS indicates androgen deprivation-free survival; bPFS, biochemical PFS; CRPC, castrate-resistant PCa; DPFS, distant PFS.

Rilevante, ad esempio, lo studio STOMP (Ost P. et al, 2018), randomizzato prospettico di fase II, dove, in pazienti oligoricorrenti con non più di 3 lesioni secondarie, la sopravvivenza libera da androgeno-deprivazione è stata di 21 mesi nel gruppo trattato con RT, mentre nel gruppo di sola osservazione è stata di 13 mesi, suggerendo che questa modalità di trattamento possa essere indagata anche in futuri studi di fase III.

Le schedule di Radioterapia impiegate nella “Metastasis Directed Therapy” prevedono la somministrazione di una elevata dose biologica equivalente (assumendo il rapporto alfa/beta uguale a 3), variante fra i 120 ed i 153 Gy. I tassi di controllo locale sono risultati molto soddisfacenti e la tossicità minima. Nella Figura 5, Deek M.P et al, 2020 sono riportati le schedule di radioterapia stereotassica più utilizzate.

Figura 5

Trial	Dose	Local Control
Siva et al. ²⁶	20 Gy × 1 fx	1-y LPFS 97% and 2-y LPFS 93%
Ost et al. (STOMP) ²⁵	10 Gy × 3 fx	0 LF at 3-y median follow-up
Kneebone et al. ²⁷	LN 10 Gy × 5 f. or 10 Gy × 3 fx Bone 20 Gy × 1 f. or 12 Gy × 2 fx	LF at 16-mo median follow-up
Bowden et al. (TRANSFORM) ²⁸	10 Gy × 5 fx	Not reported

fx indicates fraction; LPFS, local PFS; LF, local failure.

Il Documento di Consenso AIRO (D'Angelillo R M. et al, 2019) già citato in precedenza, in questa coorte di pazienti, oligometastatici, con tumore primitivo controllato e non più di tre metastasi ossee o linfonodali prevede una Radioterapia ad intento radicale sulle sedi metastatiche, in alternativa alla Deprivazione Androgenica allo scopo di ritardare l'inizio del trattamento sistemico.

CONCLUSIONI

I pazienti con carcinoma prostatico metastatico alla diagnosi è risaputo abbiano una prognosi severa: la terapia di scelta è stata per anni quella **palliativa ormonale** (blocco androgenico). Più recentemente si sono aggiunti nuovi farmaci (ormonali o chemioterapici) che hanno contribuito a migliorare l'outcome di questi casi. Alcuni studi citati in questa review permettono di intravedere un ruolo anche per la **Radioterapia, mirata sia sulle metastasi che sul primitivo**, in quei pazienti oligometastatici a "basso carico" di malattia (fino a 3 localizzazioni ossee sincrone). Tale trattamento sembra, infatti, in questo ristretto sottogruppo, dare benefici in termini di sopravvivenza.

La terapia basata sul blocco androgenico è stata per molto tempo la scelta nel caso di pazienti affetti da neoplasia prostatica in ricaduta a distanza dopo trattamento primario chirurgico o radioterapico: i pazienti cosiddetti oligometastatici (meglio se con non più di 3 metastasi) possono però, al giorno d'oggi, giovare di una terapia locale (chirurgica o radioterapica) "metastasis-directed" che non solo può prevenire ulteriore metastatizzazione, ma anche migliorare la sopravvivenza, ritardando il ricorso alla terapia ormonale.

BIBLIOGRAFIA

1. Belderbos B.P.S, de Wit R, Lolkema M. P. J, Mathijssen R.H. J, van Soest R.J. Novel treatment options in the management of metastatic castration-naïve prostate cancer; wich treatment modality to choose? *Annals of Oncology* 30: 1591-1600, 2019
2. Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, Lambert B, Fonteyne V, Lumen N, Decaestecker K, Villeirs G, Vuye P, Ost P. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2013; 11: 27-32
3. Boevè L.M.S, Hulshof M.C.C. M, Vis AN, Zwinderman A.H, Twisk J.W. R, Witjes W.P.J, Delaere K.P.J, van Moorselaar R.J. A, Verhagen P. C. M.S, 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. *European Urology* 75 (2019) 410-418
4. Bowden P, See AW, Frydenberg M, Haxhimolla H, Costello AJ, Moon D, Ruljancich P, Grummet J, Crosthwaite A, Pranavan G, Peters JS, So K, Gwini SM, McKenzie DP, Nolan S, Smyth LML, Everitt C. Fractionated stereotactic body radiotherapy for up to five prostate cancer oligometastases: interim outcomes of a prospective clinical trial. *Int J Cancer*. 2020; 146: 161-168
5. Burdett S, Boevè L.M, Ingleby F.C, Fisher D.J, Rydzewska L. H, Vale C.L, van Andel G, Clarke N.W, Hushof M. C, James N.D, Parker C.C, Parmar M.K, Sweeney C. J, Sydes M.R, Tombal B, Verhagen P.C, Tierney J. F. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 76 (2019) 115-124
6. D'Angelillo R.M, Francolini G, Ingrosso G, Ravo V, Triggiani L, Magli A, Mazzeo E, Arcangeli S, Alongi F, Jerczek-Fossa B, Pergolizzi S, Pappagallo G.L, Magrini S.M. Consensus statements on ablative radiotherapy for oligometastatic prostate cancer: A position paper of Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 138 (2019) 24-28.

7. Deantoni C.L, Fodor A, Cozzarini C, Fiorino C, Brombin C, Di Serio C, Calandrino R, Di Muzio N. Prostate cancer with low burden skeletal disease at diagnosis: outcome of concomitant radiotherapy on primary tumor and metastases. *Br J Radiol*; 93: 20190353
8. Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, Delrue L, Fonteyne V, Claeys T, De Vos F, Huysse W, Hautekiet A, Maes G, Ost P. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol*. 2014; 9:135
9. Deek M, Phillips R, Tran P. Radiotherapy in the Management of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. What is the Standard of Care? *Cancer J* 2020; 26: 87-93.
10. Ingrosso G, Trippa F, Maranzano E, Carosi A, Ponti E, Arcidiacono F, Draghini L, Di Murro L, Lancia A, Santoni R., Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic prostate cancer patients with isolated lymph nodes involvement: a two-institution experience. *World J Urol*. 2017; 35:45-49
11. Kyriakopoulos C.E, Chen Y.H, Carducci M.A, Liu G, Jarrad D.F, Hahn N. M, Shevrin D.H, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack E.R, Vogelzang J, Picus J, Cooney M.M, Garcia JA, Di Paola R, Sweeney C.J. Chemoormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase II E3805 CHARTEED trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (11): 1080-1087.
12. Moyer CL, Phillips R, Deek MP, Radwan N, Ross AE, Antonarakis ES, Reyes D, Wright J, Terezakis SA, Song DY, DeVille C, Walsh PC, DeWeese TL, Carducci M, Schaeffer EM, Pienta KJ, Eisenberger M, Tran PT. Moyer C.L, Phillips R, Deek M. P, Stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic prostate cancer delays time-to-next systemic treatment. *World J Urol*.2018.
13. Muldermans J.L, Romak L.B, Kwon E.D, Park S.S, Olivier K.R. Sterotactic body radiation therapy for oligometastatic prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Boil. Phys*. 2016; 95: 696-702
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)- Prostate Cancer www.nccn.org

15. Ost P, Renders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, Lambert B, Delrue L, Bultijnck R, Claeys T, Goetghebeur E, Villeirs G, De Man K, Ameye F, Billiet I, Joniau S, Vanhaverbeke F, De Meerleer G. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 36:446-453. 2017.
16. Parker C.C, James N.D, Brawley C.D, Clarke N.W, Hoyle A. P, Ali A, Ritchie W.S, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Dearnaley D.P, Gilessen S, Gilson C, Jones R.J, Langlely R.L, Malik Z.I, Mason M.D, Matheson D, Millman R, Russel J.M, Thalman G. N, Amos C.L, Alonzi R, Bahl A, Birtle A, Din O, Douis, H, Eswar C, Gale J, Gannon M.R, Jonnada S, Khaksar S, Lester J.F, O'Sullivan J.M, Parikh O. A, Pedley I.D, Pudney D.M, Sheehan D.J, Srihari N.N, tran A. T.H, Parmar M. K B, Sydes M.R. Radiotherapy to the primary tumor for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392: 2353-66.
17. Siva S, Bressel M, Murphy DG, Shaw M, Chander S, Violet J, Tai KH, Udovicich C, Lim A, Selbie L, Hofman MS, Kron T, Moon D, Goad J, Lawrentschuk N, Foroudi F. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for oligometastatic prostate cancer: a prospective clinical trial. *Eur Urol.* 2018; 74: 455-462.
18. Winer A. B, Netter O.S, Morgans A.K. Management of Metastatic Hormono-Sensitive Prostate cancer (m HSPC): an Evolving Treatment Paradigm. *Curr. Treat options in Oncol* (2019) 20:69
19. Daniell H.W, Dunn S.R, Ferguson D.W, Lomas G, Niazi Z, Stratte P.T. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2000; 163(1): 181-6.

 **irfi** | infrastruttura **ricerca**
formazione **innovazione**
Azienda Ospedaliera di Alessandria

pubblicazione
revisionata e
approvata
marzo 2021

disponibile online
[www.ospedale.al.it/
working-papers-wp](http://www.ospedale.al.it/working-papers-wp)