



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica

Radioterapia ablativa nel tumore della prostata oligometastatico: position paper dell'Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica

Autori: Rolando M. D'Angelillo¹, Giulio Francolini², Gianluca Ingrosso³, Vincenzo Ravo⁴, Luca Triggiani⁵, Alessandro Magli⁶, Ercole Mazzeo⁷, Stefano Arcangeli⁸, Filippo Alongi⁹, Barbara A. JereckeK-Fossa¹⁰, Stefano Pergolizzi¹¹, Giovanni L. Pappagallo¹², Stefano M. Magrini⁵.

Affiliazione: ¹Radioterapia Oncologica, Università Campus Bio-Medico di Roma; ²Dipartimento di Radioterapia Oncologica Università di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi; ³Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Imaging molecolare, radiologia interventistica e Radioterapia Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata; ⁴Radioterapia Oncologica, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Fondazione "Giovanni Pascale", Napoli; ⁵Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Università e Spedali Civili, Brescia; ⁶Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Policlinico Universitario di Udine, ASUIUD; ⁷Unità di Radioterapia - Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Policlinico Universitario di Modena; ⁸ SC Radioterapia ASST Monza – Università Milano Bicocca; ⁹Dipartimento di Radioterapia Oncologica, IRCCS, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria; ¹⁰Dipartimento di Oncologia e Emato-oncologia, Università di Milano, and Divisione di Radioterapia, IEO Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS; ¹¹Dipartimento di Biomedicina e Scienza Dentale e Morfologica e Imaging Funzionale, Università di Messina; ¹²Epidemiologo Privato, Silea (TV)

Introduzione

Il concetto di "oligometastatico" fu inizialmente proposto da Hellman e Weichselbaum nel 1995 [1], per identificare i pazienti con uno stadio intermedio di malattia avanzata, tra la malattia metastatica localizzata e la malattia diffusa. Più recentemente, gli stessi autori [2] hanno sottolineato il promettente ruolo dei trattamenti locali, definendoli potenzialmente curativi in sottogruppi di pazienti rigorosamente selezionati e con un carico limitato di malattia metastatica. In questo modo la malattia oligometastatica potrebbe essere considerata un'entità clinica distinta dalla malattia metastatica *tout court*.

Dal 2015, sono stati pubblicati oltre 600 articoli sulla neoplasia oligometastatica, il 20% dei quali focalizzato sul tumore della prostata. Nel 2015, la *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference* di San Gallo - APCCC [3] ha dichiarato che "*la definizione più appropriata di tumore della prostata oligometastatico è la presenza di 3 o meno metastasi sincrone (coinvolgenti osso e/o linfonodi)*". Tuttavia, nel 2017, la stessa APCCC [4] ha approfondito il concetto di oligometastasi evidenziando diversi argomenti di approfondimento, quali il numero e la sede delle lesioni, la presenza di malattia sensibile o resistente alla castrazione, la comparsa di metastasi sincrone o metacrone e la modalità di imaging utilizzate per l'identificazione delle metastasi.

Infatti, nel tumore della prostata oligometastatico converge un ampio spettro di condizioni, che vanno dalla neoplasia oligometastatica alla diagnosi, alla malattia oligometastatica resistente alla castrazione. Queste distinte condizioni differiscono ampiamente in termini di biologia, beneficio dei trattamenti e prognosi [5,6].

L'interesse emergente per il tumore della prostata oligometastatico, la crescente adozione della terapia focale (chirurgia o radioterapia [RT] ablativa) [7] e la recente disponibilità di studi prospettici [8-10] anche in assenza di dati da trial randomizzati di fase III hanno incoraggiato l'Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO) a formare un gruppo di esperti per valutare la letteratura corrente e sviluppare un consenso formale sull'uso della RT ablativa nel paziente oligometastatico.

Di seguito riportiamo i risultati di questo consenso.

Materiali e Metodi

Sono stati individuati quattro scenari clinici: malattia metastatica alla diagnosi e sensibile alla castrazione, malattia metastatica sensibile alla castrazione dopo trattamento primario (malattia primitiva controllata), malattia metastatica resistente a castrazione (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) di nuova insorgenza e, infine, mCRPC in terapia. In tutti i casi, la sede delle metastasi è stata definita come linfonodale al di fuori della pelvi o ossea; le metastasi viscerali sono state escluse per la loro prognosi sfavorevole [11]. Il numero massimo delle metastasi è stato definito come ≤ 3 .

Per questo progetto sono stati applicati un metodo Delphi in due fasi, insieme ad una metodologia RAND-UCLA modificata [12].

Prima del processo di consenso, è stata condotta una revisione sistematica della letteratura con sintesi delle evidenze, per fornire al gruppo di esperti tutte le informazioni necessarie a guidare il processo decisionale. Gli esperti, selezionati tra quelli del gruppo di studio uro-oncologico dell'AIRO per la loro attività clinica e scientifica sul tumore della prostata oligometastatico in termini di trattamento sia medico che radiante, sono stati invitati a definire in maniera indipendente, in modalità Delphi, una proposta

terapeutica per ogni scenario clinico. La tipologia di paziente e di malattia doveva essere definita con precisione, e doveva essere fornita la forza della raccomandazione. Un panel principale (RMD e GLP) ha supervisionato il processo di consenso, esaminando e sintetizzando le dichiarazioni degli esperti.

Durante la riunione conclusiva, i membri del panel, tramite una scala Likert a 9 punti, hanno dichiarato se un particolare intervento fosse appropriato o meno per il paziente. In accordo alla scala RAM, una valutazione compresa tra 1 e 3 è considerata "inappropriata" (i rischi superano i benefici), tra 4 e 6 è definita "incerta" e tra 7 e 9 è considerata "appropriata" (i benefici superano i rischi). Quindi è stata data la possibilità di discutere le opinioni individuali sull'adeguatezza dell'intervento in ogni scenario clinico. Alla fine della discussione, ciascun esperto poteva riconsiderare la propria valutazione originale e rivotare lo scenario clinico. In presenza di un voto mediano ≥ 7 l'indicazione per ogni scenario clinico è stata considerata appropriata. È riportata anche la percentuale di accordo tra i partecipanti.

Risultati

Primo scenario clinico: carcinoma della prostata oligometastatico alla diagnosi

In questo scenario, i pazienti sono stati diagnosticati con malattia oligometastatica de novo e non hanno ancora ricevuto alcun trattamento per il tumore prostatico.

Il trattamento della malattia metastatica alla diagnosi è profondamente cambiato negli ultimi anni: gli studi STAMPEDE [13,14], CHARTED [15] e LATITUDE [16] hanno registrato un notevole beneficio in termini di sopravvivenza aggiungendo docetaxel (DOC) o abiraterone acetato + prednisone (AAP) alla terapia standard di deprivazione androgenica (androgen deprivation therapy, ADT).

Gli studi CHARTED e LATITUDE, inoltre, hanno identificato una popolazione di pazienti che dovrebbe beneficiare della terapia di combinazione (ADT+DOC o ADT+AAP).

Lo studio CHARTED, nella sua analisi preliminare [17] e in quella più aggiornata [15], conferma il ruolo di ADT+DOC nei pazienti con malattia ad alto volume (definita come la presenza di metastasi viscerali e/o almeno quattro lesioni ossee, con almeno una lesione al di fuori della colonna vertebrale e/o della pelvi). Nello studio LATITUDE [16], il beneficio di ADT+AAP è stato riportato nei pazienti con due dei seguenti tre criteri: Gleason Score ≥ 8 , almeno tre lesioni ossee e presenza di metastasi viscerali.

Pertanto, nella malattia oligometastatica potrebbero essere possibili due scenari: un trattamento di sola ADT o un trattamento di combinazione ADT+AAP.

Tre analisi di popolazione, effettuati con il *propensity score matching* [18-20], hanno riportato un beneficio di sopravvivenza aggiungendo all'ADT il trattamento del tumore primitivo, rispetto alla sola ADT. Questi dati sono coerenti con i dati biologici che evidenziano una malattia tumorale persistente nella prostata dopo ADT anche quando i pazienti sono trattati con ADT+DOC [21].

Inoltre, lo studio STAMPEDE [22] ha recentemente valutato il beneficio dell'aggiunta della RT sul tumore primitivo prostatico in aggiunta alla terapia sistemica standard (SOC) nel paziente metastatico alla diagnosi. Dallo studio si ricava che la maggior parte dei pazienti (82%) aveva ricevuto la sola ADT per la malattia metastatica e l'aggiunta della RT sulla prostata ha comportato un beneficio in termini di sopravvivenza globale (hazard ratio [HR]: 0-68; intervallo di confidenza del 95% [IC 95%]: 0,52-0,90) nei pazienti con basso carico di malattia metastatica secondo i criteri CHARTED [17].

Lo statement approvato per questo scenario è: in un paziente con prostata in sede, ≤ 3 lesioni metastatiche sincrone ossee o linfonodali extra-pelviche, una RT con intento radicale su primitivo e sedi di metastasi in associazione all'ADT può essere offerta in alternativa alla sola ADT.

Mediana di voto di appropriatezza: 8 (range 6-9); consenso: 91%.

Inoltre, un paziente oligometastatico alla diagnosi potrebbe essere candidato a ricevere ADT+AAP se la malattia presenta un Gleason Score ≥ 8 e sono presenti tre lesioni ossee in assenza di metastasi viscerali.

Anche se nello studio LATITUDE era permessa la sola RT palliativa prima dell'inizio di AAP, lo studio STAMPEDE [14] ha valutato l'aggiunto della RT sul sito primitivo in concomitanza con ADT+AAP nella malattia localmente avanzata non metastatica, riportando un beneficio di sopravvivenza libera da malattia e senza alcun incremento di tossicità dovuta all'associazione della RT con ADT+AAP. Inoltre, nello studio LATITUDE, il trattamento con AAP era iniziato entro tre mesi dall'avvio dell'ADT, consentendo, teoricamente, di somministrare la RT sul sito primario e l'AAP successivamente.

Pertanto, in assenza di una maggiore tossicità locale nella combinazione di RT con ADT+AAP, e dato il potenziale beneficio sulla sopravvivenza del trattamento sul primitivo nella malattia oligometastatica, il paziente con malattia oligometastatica candidato a terapia sistemica con ADT + AAP potrebbe ricevere, sotto la guida di un team multidisciplinare esperto, l'irradiazione del tumore primitivo.

Lo statement approvato per questo scenario è: in un paziente oligometastatico alla diagnosi con 3 lesioni ossee e candidato a ricevere ADT+AAP, una RT con intento radicale sul tumore primitivo e sulle sedi metastatiche potrebbe essere offerta in aggiunta alla terapia sistemica.

Mediana di voto di appropriatezza: 7 (range 3-8); consenso: 54%.

Secondo scenario clinico: carcinoma prostatico oligo-progressivo sensibile alla castrazione

In questo scenario, i pazienti sono stati trattati con prostatectomia radicale o RT radicale (associata o meno ad ADT), non hanno evidenza di recidiva del tumore primitivo e non stanno eseguendo terapia con ADT. Pertanto, sono esclusi tutti i pazienti eleggibili a RT di salvataggio dopo prostatectomia radicale, o quelli eleggibili a trattamento locale dopo RT radicale (associata o meno ad ADT).

Questi pazienti sono definiti come oligo-recidivanti od oligo-progressivi a causa della evidenza di una nuova sede metastatica dopo il trattamento primario. Due revisioni sistematiche [7, 23] hanno affrontato il ruolo della terapia ablativa delle metastasi (chirurgia o RT), mostrando che a 1-3 anni metà dei pazienti è libero da progressione.

Inoltre, le recidive dopo RT ablativa su siti linfonodali sono spesso oligometastatiche e sempre linfonodali [24]; inoltre, i dati della letteratura mostrano tassi di tossicità estremamente bassi dopo RT ablativa [7].

Lo studio STOMP è uno studio di fase II [8] che confronta chirurgia o RT delle metastasi rispetto alla sorveglianza in pazienti con recidiva biochimica e clinica dopo trattamento primario. Tutti i pazienti inclusi nello studio presentavano un numero di lesioni metastatiche extra-craniche ≤ 3 , identificate mediante tomografia computerizzata e tomografia ad emissione di positroni (PET-CT). I risultati dello studio mostrano un beneficio significativo in termini di sopravvivenza libera da ADT per i pazienti trattati con la terapia focale (23 vs 13 mesi del braccio di controllo) registrando inoltre una tossicità molto lieve (nessun evento di grado 2-5, 17% di tossicità di grado 1).

Anche se la sopravvivenza libera da ADT può apparire, di primo acchito, un end-point marginale e poco interessante, una percentuale significativa di pazienti sottoposti ad ADT per malattia metastatica potrebbe sviluppare un quadro dismetabolico (ipercolesterolemia) e/o osteoporosi durante il trattamento (fino al 31% e al 19%, rispettivamente). Inoltre, l'incidenza cumulativa a 10 anni di eventi ischemici e trombotici durante ADT varia tra il 24 e il 33% [25] e lo studio CaPSURE [Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour; 26] non ha mostrato alcun beneficio di sopravvivenza per l'ADT immediata rispetto a quella dilazionata.

Pertanto, ritardare l'inizio dell'ADT potrebbe produrre un beneficio significativo per i pazienti.

Infine, l'eventuale ripetizione del trattamento radiante dovrebbe essere riservata a quei pazienti con malattia ulteriormente oligo-progressiva dopo più di un anno dal primo trattamento ablativo (tempo mediano di progressione nel gruppo di controllo nello studio STOMP pari a 11 mesi).

Lo statement approvato per questo scenario è: in un paziente oligo-ricorrente con ≤ 3 lesioni (linfonodali o ossee) e tumore primitivo controllato, una RT con intento radicale può essere offerta in alternativa all'ADT per differire il trattamento ormonale.

Mediana di voto di appropriatezza: 9 (range 8-9); consenso: 100%

Terzo scenario clinico: prima osservazione di carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) oligometastatico.

In questo scenario, i pazienti hanno evidenza di mCRPC come definito dalle linee guida dell'Associazione Europea di Urologia (EAU) [27], senza aver ricevuto DOC o AAP nella fase di malattia metastatica sensibile alla castrazione.

Al momento sono disponibili in Italia tre opzioni farmacologiche per questi pazienti, tutte approvate sulla base di studi clinici randomizzati che evidenziano un beneficio di sopravvivenza: DOC [28], AAP [29] ed enzalutamide (ENZA) [30]. Sebbene DOC sia stato testato sia nei pazienti sintomatici che asintomatici, nell'APCCC del 2017 l'86% degli esperti ha dichiarato di preferire il trattamento con AAP o ENZA (Androgen Receptor Target Agent - ARTA) nei pazienti asintomatici o paucisintomatici affetti da mCRPC. Nella stessa conferenza, il 54% dei partecipanti ha suggerito di includere un trattamento locale nel mCRPC oligometastatico.

Pertanto, nel CRPC oligometastatico sono possibili due scenari: pazienti eleggibili a ricevere RT con ADT per ritardare l'inizio dell'ARTA, o pazienti eleggibili a ADT+ARTA che potrebbero aggiungere RT sulle sedi oligometastatiche.

Due analisi retrospettive [31,32] hanno rivelato un'elevata attività dell'irradiazione delle sedi oligometastatiche, analogamente a quanto osservato nei pazienti con malattia sensibile alla castrazione (controllo locale fino al 95%). Inoltre, i dati di queste esperienze sottolineano che l'inizio dell'ARTA potrebbe essere dilazionato fino a 11 mesi. Alla luce, però, di trattamenti sistemici efficaci in questo scenario clinico, l'aggiunta della sola RT all'ADT in corso dovrebbe essere limitata a pazienti accuratamente selezionati.

In primo luogo, non tutti i pazienti con mCRPC mostrano lo stesso comportamento clinico, poiché un tempo di raddoppiamento del PSA inferiore ai 6 mesi è correlato con un'alta percentuale di metastasi ossee [33,34]. Inoltre, il tempo in cui la malattia è stata sensibile alla castrazione potrebbe aiutare a distinguere

una malattia lentamente progressiva da una più aggressiva [35]. Infine, l'uso dell'imaging metabolico potrebbe fornire maggiori informazioni sull'estensione della malattia [36] ed aiutare a indirizzare la terapia focale [37].

Tutti questi aspetti confermano che i pazienti con mCRPC rappresentano una popolazione oncologica eterogenea in cui fattori biologici sconosciuti potrebbero svolgere un ruolo rilevante nella progressione sistemica.

Pertanto, considerando le opzioni terapeutiche disponibili in questo contesto, la RT ablativa più ADT in pazienti con mCRPC oligometastatico alla prima osservazione potrebbe essere proposta solo in pazienti altamente selezionati. Deve essere inoltre predisposto un follow-up rigoroso per iniziare la terapia sistemica qualora appaia una progressione biochimica, clinica o metabolica entro i 6 mesi dalla RT ablativa.

Lo statement approvato per questo scenario è: in un paziente asintomatico o paucisintomatico, affetto da mCRPC con ≤ 3 lesioni all'imaging metabolico, un tempo di raddoppiamento del PSA > 6 mesi e un tempo di insorgenza della resistenza alla castrazione >12 mesi, una RT con intento radicale sulle sedi metastatiche potrebbe essere offerta come alternativa agli ARTA per differire il trattamento sistemico.

Mediana di voto di appropriatezza: 8 (range 5-8); consenso: 91%.

Viceversa, nel paziente candidato a ricevere ARTA, il beneficio dell'aggiunta della RT ablativa è stato poco esplorato. Di sicuro, i dati dello studio COU-AA 301 [38,39] non manifestano problemi di tossicità aumentata nell'associazione della RT con AAP. Infatti, in questo studio, con un follow-up mediano di 20,2 mesi, oltre il 60% dei pazienti ha ricevuto RT a livello osseo senza mostrare una tossicità aumentata rispetto a quella prevista dalle singole modalità terapeutiche. Infine, uno studio italiano randomizzato di fase II attualmente in corso dovrebbe rilevare l'entità del beneficio della RT ablativa in questi pazienti [studio ARTO (EUDRACT: 2016-005284-13)].

Lo statement approvato per questo scenario è: in un paziente asintomatico o paucisintomatico, affetto da mCRPC con ≤ 3 lesioni linfonodali od ossee, candidato a ricevere ADT+ARTA, una RT con intento radicale sulle sedi metastatiche potrebbe essere offerta insieme al trattamento sistemico.

Mediana di voto di appropriatezza: 8 (range 6-9); consenso: 91%.

Quarto scenario clinico: carcinoma prostatico resistente alla castrazione oligometastatico (CRPC) in trattamento con agenti a bersaglio del recettore per gli androgeni (ARTA)

In questo scenario, i pazienti con mCRPC in trattamento con AAP o ENZA sviluppano una oligo-progressione. Strategie terapeutiche che includono la RT per la malattia oligo-progressiva sono già state definite in contesti diversi, per esempio nei pazienti affetti da neoplasia polmonare *oncogene-addicted* [40]. Inoltre, il 60% dei partecipanti alla riunione dell'APCCC 2017 ha dichiarato di considerare, in questo scenario, l'aggiunta di un trattamento locale alle terapie sistemiche in corso.

Il Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2 [41]) ha incoraggiato nel continuare il trattamento sistemico in caso di progressione isolata di malattia. Più recentemente, il PCWG3 [42] ha sottolineato che, se "più sedi di malattia continuano a rispondere ma si riscontra una progressione di malattia in una/due sedi, una terapia focale con RT o chirurgia potrebbe essere somministrata su tali sedi metastatiche mantenendo la terapia sistemica in corso".

La fattibilità dell'aggiunta della RT ad AAP è stata evidenziata in [43], mentre la sua attività in [44]. Un'analisi esplorativa dello studio randomizzato COU-AA-301 [43] ha rivelato che la RT palliativa a livello osseo può essere somministrata in modo sicuro in associazione ad AAP in pazienti con progressione isolata, supportando il mantenimento dell'AAP nei pazienti che stavano ottenendo un beneficio da questo agente. Inoltre, un'esperienza italiana [44] ha registrato una sopravvivenza libera da progressione di 9,6 mesi dopo l'irradiazione sulla sede di oligo-progressione.

D'altro canto, gli studi COU-AA 302 [45] e PREVAIL [46] hanno rilevato, nel gruppo placebo, una progressione radiologica entro 6 mesi; pertanto, questa strategia dovrebbe essere offerta ai pazienti che rispondono all'ARTA per almeno 6 mesi.

Lo statement approvato per questo scenario è: in un paziente asintomatico o paucisintomatico affetto da mCRPC in oligo-progressione (≤ 2 lesioni), che sta ricevendo trattamento con ARTA da almeno 6 mesi, una RT con intento radicale potrebbe essere offerta in alternativa alla modifica del trattamento sistemico in corso. Mediana di voto di appropriatezza: 8 (range 6-9); consenso: 91%.

Discussione

In assenza di evidenze di alta qualità, i quesiti della pratica clinica possono essere evasi in due modi: disegnando e conducendo studi randomizzati di fase III o basandosi su pareri di esperti. Gli studi randomizzati sono il modo migliore per valutare l'impatto di una terapia o di un esame diagnostico. Tuttavia, questo approccio non è sempre fattibile, specialmente in una popolazione ampiamente eterogenea, come lo sono i pazienti con carcinoma della prostata oligometastatico.

Inoltre, se sono presenti dati conflittuali, o la loro interpretazione è controversa, l'opinione degli esperti può essere utile nella pratica clinica quotidiana, anche se suscettibile di ripensamenti alla luce di nuovi studi clinici.

In base a quanto espresso nell'APCCC del 2017 [4], AIRO ha ritenuto clinicamente rilevante esplorare due aree: il trattamento del tumore primitivo nella malattia metastatica all'esordio, e la definizione e il trattamento del carcinoma prostatico oligometastatico e la sua gestione.

Sono stati così identificati 4 scenari clinici, nei quali è stato raggiunto un valore mediano di voto di appropriatezza ≥ 7 . Questo risultato è molto evidente nel caso della definizione del ruolo della RT in aggiunta all'ADT nel carcinoma prostatico sensibile alla castrazione oligometastatico de novo, così come nel caso della RT come terapia primaria nel carcinoma prostatico sensibile alla castrazione oligo-ricorrente, o infine quando la RT è proposta nel mCRPC insieme agli ARTA. La Tabella 1 riassume tutti gli statement, con il voto di appropriatezza e l'accordo tra gli esperti.

In due casi l'intervallo di consenso poneva dubbi di incertezza o inadeguatezza: nel paziente con carcinoma prostatico sensibile alla castrazione oligometastatico de novo eleggibile ad ADT+AAP, e nel paziente oligometastatico mCRPC dove la RT poteva essere un'alternativa all'ARTA.

Un consenso del solo 54%, con un membro del panel che ha votato 3, è stato trovato nel considerare l'inclusione della RT locale in aggiunta ad ADT+AAP nel carcinoma prostatico sensibile alla castrazione oligometastatico alla diagnosi. Ciò sottolinea l'incertezza nel trasferire nella pratica clinica dati recenti sul trattamento del tumore primario con RT+ADT nella malattia metastatica [22] in un altro contesto (RT+ADT+AAP) anche quando non è stato rilevato alcun segnale di tossicità aumentata [14]. A questo va

aggiunto che nel trial registrativo di AAP nel carcinoma prostatico sensibile alla castrazione, la RT veniva applicata solo in ambito palliativo [16].

Invece, in un paziente con mCRPC oligometastatico, la RT potrebbe essere considerata un'alternativa all'ARTA solo in pazienti altamente selezionati, considerando che l'efficacia degli ARTA in questa popolazione è stata dimostrata in diversi studi prospettici randomizzati.

I membri del gruppo sono consapevoli che i risultati delle votazioni potrebbero portare all'adozione di interventi discutibili o controversi, mentre con studi prospettici si potrebbero valutare meglio l'efficacia e la sicurezza di tali interventi. Pertanto, si raccomanda la partecipazione a sperimentazioni cliniche controllate per ottenere evidenze di alto livello.

In sintesi, per AIRO, il ruolo della RT ablativa è emerso come un'opzione di trattamento concreta per il paziente con carcinoma della prostata in diversi scenari che rappresentano le varie declinazioni della definizione di malattia oligometastatica (Tabella 1).

Tuttavia, nel presente documento non sono forniti dati specifici riguardo la tecnica più appropriata cui ci si riferisce quando si parla di trattamento radicale o ablativo, né alle modalità per raggiungere questa ablazione (per esempio: non viene fornita alcuna indicazione sul trattamento dell'intera stazione linfonodale seguito da boost sul linfonodo positivo ovvero se trattare il solo linfonodo positivo) in quanto ciò è oltre lo scopo del presente consenso.

In conclusione, il presente documento è stato concepito per essere uno strumento utile nel definire e consolidare le indicazioni della RT nei pazienti con carcinoma prostatico oligometastatico, aiutando i clinici nella strategia decisionale, specialmente nell'era dell'approccio multidisciplinare.

Bibliografia

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13:8-10. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.1.8>
2. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8:378–382. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.44>
3. Gillessen S, Omlin A, Attard G et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol*. 2015;26:1589-604. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv257>
4. Gillessen S, Attard G, Beer TM et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol*. 2018;73:178-211. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.002>
5. Francini E, Gray KP, Xie W et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate*. 2018;78:889-895. <https://doi.org/10.1002/pros.23645>
6. Gravis G, Boher JM, Chen YH et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol*. 2018;73:847-855. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.02.001>
7. Ost P, Bossi A, Decaestecker K et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2015;67:852-63. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.004>

8. Ost P, Reynders D, Decaestecker K et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:446-453. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.4853>
9. Palma DA, Haasbeek CJ, Rodrigues GB et al. Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer.* 2012;12:305. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-305>
10. Siva S, Bressel M, Murphy DG et al. Stereotactic Abative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. *Eur Urol.* 2018;74:455-462. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.004>
11. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015;68:325-34. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.020>
12. RAM - Fitch K. The Rand UCLA appropriateness method user's manual Santa Monica (CA): Rand; 2001
13. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1163-77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
14. James ND, de Bono JS, Spears MR et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:338-351. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702900>
15. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1080-1087. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657>
16. Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:352-360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174>
17. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747>
18. Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW et al. Improved Survival With Prostate Radiation in Addition to Androgen Deprivation Therapy for Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:2835-42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4788>
19. Löppenber B, Dalela D, Karabon P et al. The Impact of Local Treatment on Overall Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer on Diagnosis: A National Cancer Data Base Analysis. *Eur Urol.* 2017;72:14-19. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.04.031>
20. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol.* 2014;65:1058-66. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.012>
21. Tzelepi V, Efstathiou E, Wen S et al. Persistent, biologically meaningful prostate cancer after 1 year of androgen ablation and docetaxel treatment. *J Clin Oncol.* 2011;29:2574-81. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.2999>
22. Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392:2353-2366 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32486-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3).
23. Ploussard G, Almeras C, Briganti A et al. Management of Node Only Recurrence after Primary Local Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *J Urol.* 2015;194:983-8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.04.103>
24. Ost P, Jereczek-Fossa BA, Van As N et al. Pattern of Progression after Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Nodal Recurrences. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016;28:e115-20. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.04.040>

25. Hershman DL, Unger JM, Wright JD et al. Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Patients With Metastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2:453-61. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4655>
26. Garcia-Albeniz X, Chan JM, Paciorek A et al. Immediate versus deferred initiation of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients with PSA-only relapse. An observational follow-up study. *Eur J Cancer.* 2015;51:817-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.003>
27. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71:630-642. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.002>
28. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1502-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720>
29. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:152-60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7)
30. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017;71:151-154. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.032>
31. Muldermans JL, Romak LB, Kwon ED et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:696-702. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.01.032>
32. Triggiani L, Alongi F, Buglione M et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy in oligorecurrent and in oligoprogressive prostate cancer: new evidence from a multicentric study. *Br J Cancer.* 2017;116:1520-1525. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.103>
33. Smith MR, Kabbinar F, Saad F et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:2918-25. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.529>
34. Smith MR, Saad F, Oudard S et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol.* 2013;31:3800-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.6716>
35. James ND, Spears MR, Clarke NW et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol.* 2011;67:1028-1038. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.032>
36. Kwee SA, Lim J, Watanabe A et al. Prognosis Related to Metastatic Burden Measured by ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT in Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2014;55:905-10. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.135194>
37. Ceci F, Castellucci P, Mapelli P et al. Evaluation of Prostate Cancer with ¹¹C-Choline PET/CT for Treatment Planning, Response Assessment, and Prognosis. *J Nucl Med.* 2016;57:49S-54S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.170126>
38. Logothetis CJ, Basch E, Molina A et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:1210-7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70473-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70473-4)
39. Fizazi K, Scher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-

- blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:983-92.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70379-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70379-0)
40. Basler L, Kroeze SG, Guckenberger M. SBRT for oligoprogressive oncogene addicted NSCLC. *Lung Cancer.* 2017;106:50-57. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.02.007>
 41. Scher HI, Halabi S, Tannock I et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:1148-59.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.4487>
 42. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34:1402-18. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2702>
 43. Saad F, Molina A, Li J et al. Exploratory analysis of the safety profile of abiraterone acetate (aa) in patients (pts) receiving concomitant radiation therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mcrpc) THE JOURNAL OF UROLOGY Vol. 187, No. 4S, Supplement, Sunday, May 20, 2012 abs 682 <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.02.764>
 44. Detti B, D'Angelillo RM, Ingrosso G et al. Combining Abiraterone and Radiotherapy in Prostate Cancer Patients Who Progressed During Abiraterone Therapy. *Anticancer Res.* 2017;37:3717-3722.
<https://doi.org/10.21873/anticancer.11744>
 45. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096>
 46. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371:424-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>

Tabella 1: statement con voto di appropriatezza e consenso tra gli esperti (vedi testo per dettagli)

Statement	Appropriatezza	Consenso
Primo scenario clinico: carcinoma della prostata oligometastatico alla diagnosi		
In un paziente con prostata in sede, ≤ 3 lesioni metastatiche sincrone ossee o linfonodali extra-pelviche, una RT con intento radicale su primitivo e sedi di metastasi in associazione all'ADT può essere offerta in alternativa alla sola ADT	8 (6-9)	91%
In un paziente oligometastatico alla diagnosi con 3 lesioni ossee e candidato a ricevere ADT+AAP, una RT con intento radicale sul tumore primitivo e sulle sedi metastatiche potrebbe essere offerta in aggiunta alla terapia sistemica	7 (3-8)	54%
Secondo scenario clinico: carcinoma prostatico oligoprogressivo sensibile alla castrazione		
In un paziente oligo-ricorrente con ≤ 3 lesioni (linfonodali o ossee) e tumore primitivo controllato, una RT con intento radicale può essere offerta in alternativa all'ADT per differire il trattamento ormonale	9 (8-9)	100%
Terzo scenario clinico: prima osservazione di carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) oligometastatico		
In un paziente asintomatico o paucisintomatico, affetto da mCRPC con ≤ 3 lesioni all'imaging metabolico, un tempo di raddoppiamento del PSA > 6 mesi, tempo di insorgenza della resistenza alla castrazione >12 mesi, una RT con intento radicale sulle sedi metastatiche potrebbe essere offerta come alternativa agli ARTA per differire il trattamento sistemico	8 (5-8)	91%
In un paziente asintomatico o paucisintomatico, affetto da mCRPC con ≤ 3 lesioni linfonodali od ossee, candidato a ricevere ADT+ARTA, una RT con intento radicale sulle sedi metastatiche potrebbe essere offerta insieme al trattamento sistemico	8 (6-9)	91%
Quarto scenario clinico: carcinoma prostatico resistente alla castrazione oligometastatico (CRPC) in trattamento con agenti a bersaglio del recettore per gli androgeni (ARTA)		
In un paziente asintomatico o paucisintomatico affetto da mCRPC in oligo-progressione (≤ 2 lesioni), che sta ricevendo trattamento con ARTA da almeno 6 mesi, una RT con intento radicale potrebbe essere offerto in alternativa alla modifica del trattamento sistemico in corso	8 (6-9)	91%

Abbreviazioni: RT, radioterapia; ADT, androgen deprivation therapy; AAP, abiraterone acetato + prednisone.

Ringraziamenti

Si ringrazia EDRA SpA (Milano, Italia) per l'assistenza editoriale.

Finanziamento

La preparazione dell'articolo è stata realizzata con il supporto non condizionante di Janssen-Cilag SpA. Il finanziamento non ha rivestito alcun ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta, analisi e interpretazione dei dati, nella scrittura dell'articolo o nella decisione della sottomissione per la pubblicazione.

Dichiarazione di conflitto di interesse degli autori

Gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse per il presente position paper di AIRO.