

Radioterapia stereotassica body (SBRT) di salvataggio delle metastasi linfonodali nel trattamento del tumore della prostata oligometastatico.

E. Ponti*, G. Ingrosso*, A. Carosi*, F. Arcidiacono[^], L. Draghini[^], L. Di Murro*,
E. Maranzano[^], R. Santoni*, A. Lancia*, F. Trippa[^]

* Radioterapia Policlinico Tor Vergata, Università degli Studi di Roma

[^] Radioterapia Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni



Lancet Oncol 2013; 14: e28–37

Stereotactic body radiation therapy for oligometastasis

Alison C Tree, Vincent S Khoo, Rosalind A Eeles, Merina Ahmed, David P Dearnaley, Maria A Hawkins, Robert A Huddart, Christopher M Nutting, Peter J Ostler, Nicholas J van As

	Study year	Number of patients	Dose	Primary site	Treated site(s)	Treated metastasis control	Toxicity
Bignardi et al ⁴³	2010	19	45 Gy in 6 fractions (reduced in 6/19 cases)	Mixed	Abdominal lymph nodes	77.8% at 2 years	Grade 3 in 1 patient (5%)
Casamassima et al ⁴⁴	2011	25	Most common dose 30 Gy in 3 fractions	Prostate	Pelvic, para-aortic, or mediastinal lymph nodes	3-year local control 90%	No grade 2 or higher
Choi et al ⁴⁵	2009	30	Most received 33–45 Gy in 3 fractions	Mostly cervix, some endometrial	Para-aortic nodes	4-year local control 67.4%	20% grade 3 (but 16% haematological because most patients also had chemotherapy)
Kim et al ⁴⁶	2009	7	Median 48 Gy in 3 fractions	Gastric	Para-aortic nodes	100% (median follow-up 26 months)	No grade 3 recorded
Kim et al ⁴⁷	2008	23	Median 39 Gy in 3 fractions	Rectal	Pelvic/presacral lymph nodes	4-year local control 74.3%	Grade 3 in 1 patient (4%): rectal perforation
Casamassima et al ⁴⁸	2012	48	Most common dose 36 Gy in 3 fractions	Mixed (mostly NSCLC and colon)	Adrenal	2-year local control 90% (2-year overall survival 14.5%)	No grade 3 recorded
Chawla et al ⁴⁹	2009	30 patients (only 14 had <5 metastases)	Median dose 40 Gy in 10 fractions	Mostly NSCLC	Adrenal	2-year local control 27%	No grade 2 or higher
Holy et al ⁵⁰	2011	13 with only adrenal metastases	Median dose 40 Gy in 5 fractions	All NSCLC	Adrenal	21-month local control 77%	2 patients had gastric ulcer (probably grade 2 toxic effect)
Scorsetti et al ⁵¹	2012	34	Median dose 32 Gy in 4 fractions	64% NSCLC	Adrenal	1-year local control 66%, 2-year local control 33%	No grade 3, 6% grade 2 nausea
Torok et al ⁵²	2011	7 patients (9 metastases)	Median 16 Gy in 1 fraction	NSCLC in 4 of 7	Adrenal	1-year local control 63%	Not known

NSCLC=non-small-cell lung cancer.

Table 1: Stereotactic body radiotherapy for lymph-node or adrenal oligometastases

Lancet Oncol 2013; 14: e28–37

Stereotactic body radiation therapy for oligometastasis

Alison C Tree, Vincent S Khoo, Rosalind A Eeles, Merina Ahmed, David P Dearnaley, Maria A Hawkins, Robert A Huddart, Christopher M Nutting, Peter J Ostler, Nicholas J van As

	Study year	Number of patients (number of lesions)	Dose	Primary site	Treated site(s)	Treated metastasis control	Toxicity
	Milano et al ^{25a}	2008 121 (293)	Various; median 50 Gy in 10 fractions	All (mostly breast and colorectal)	Lung, liver, bone, lymph node, 7 CNS	2-year LLC 77%; 4-year LLC 74%	Grade 3 in 1 patient (1%)
	Salama et al ²⁵	2011 61 (113)	Increasing from 24 Gy in 3 fractions to 48 Gy in 3 fractions	All (26% NSCLC)	Lung, liver, lymph node, bone	2-year LLC 66.7%; 88.0% if dose \geq 30 Gy in 3 fractions	Acute grade 3 in 2 (3%), 6 possible late grade 3 (10%)
	Kang et al ²⁶	2010 59 (78)	42 Gy in 3 fractions	Colorectal	Lung, liver, lymph node, other	3-year local control 66% (note 69% of patients had PD after chemotherapy)	No grade 3, 3% grade 4 (gastrointestinal perforation/obstruction)
	Inoue et al ²⁷	2010 44 (60)	48 Gy in 8 (adrenal), 35–60 Gy in 4–8 fractions (see text for details)	Mostly lung	Lung, adrenal, brain	3-year local control 80%	9.8% grade 2; no grade 3 or higher
	Stinauer et al ²⁸	2011 30 (53)	40–50 Gy in 5 fractions or 42–60 Gy in 3 fractions	Renal-cell and melanoma	Lung, liver, bone	18-month local control 88%	One grade 3 hypoxia (3%)
	Bae et al ²⁹	2012 41 (50)	Median 48 Gy in 3 fractions	Colorectal	Lymph node, lung, liver	3-year local control 64%	No acute grade 3, 7% late grade 3
	Jerezek-Fossa et al ³⁰	2011 34 (38)	30 Gy in 5 fractions to 36 Gy in 3 fractions	Prostate	Lymph node, bone, prostate recurrence	88% local control	6% grade 3 urinary, 3% grade 3 rectal (all prostate recurrence patients), 6% grade 3 late urinary
	Hoyer et al ³¹	2006 64 (141)	45 Gy in 3 fractions	Colorectal	Liver, lung, nodes, other	2-year local control 63% (86% LLC)	30% grade 3: pain, nausea, skin reaction; 9% grade 4
	Wersall et al ³²	2005 58 (162)	30–40 Gy in 3 fractions was most common dose	Renal-cell carcinoma	Lung (majority), renal bed, lymph node, adrenal	Local control 90% or higher	40% had grade 1 or higher toxicity, with a high proportion of grade 3 events (some perhaps in the same patient); one death (gastric haemorrhage)
	Svedman et al ³³	2006 30 (82)	Various: 40 Gy in 4 fractions was most common dose	Renal-cell carcinoma	Lung (majority), renal bed, adrenal	Only 2% documented progression at median follow-up 52 months	4% of side-effects were grade 3
	Nuyttens et al ³⁴	2007 14 (15)	Median 7 Gy/fraction, median 8 fractions	Mixed	Mixed	100% local control at median follow-up 28 months	No grade 3
	Greco et al ³⁵	2011 103 (126)	18–24 Gy in 1 fraction	Prostate, renal, colorectal	Majority bone, lymph node, soft tissue	Local control at 2 years 64% (82% if $>$ 22 Gy, 25% for 18–20 Gy)	$<$ 4% grade 3 late (stricture, neuritis)

LLC=lesion local control, NSCLC=non-small cell lung cancer, PD=progressive disease.

Table 2: Stereotactic body radiotherapy for mixed oligometastatic sites

Eur Urol (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014>

Metastasis-directed Therapy of Regional and Distant Recurrences After Curative Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature

Piet Ost, Alberto Bossi, Karel Decaestecker, Gert De Meerleer, Gianluca Giannarini, R. Jeffrey Karnes, Mack Roach III, Alberto Briganti

Study	No. of patients	Site of metastasis: node/bone/visceral	Median time to metastatic recurrence, mo	Median PSA at time of metastasis	Staging method	Type of MDT	Median follow-up, mo	Median PFS	Adjuvant ADT (%)	Median duration ADT	Prophylactic nodal radiotherapy (%)
Casamassima et al. [23]	25	25/0/0	11.8–36.7	5.65	Choline PET/CT	SBRT	29	24 mo	None	NA	7 (28)
Muacevic et al. [24]	40	0/40/0	NR	5.1	Choline PET/CT	SBRT	14*	NR	27 (68)	NR	NR
Würstgen et al. [25]	11	15/0/0	15.9	1.9	Choline PET/CT	NRT	28	Median not reached; 5-yr PFS: 75%	NR	NR	15 (100)
Ahmed et al. [26]	17	1/15/1	50.4	2.1	Choline PET/CT (n = 9), MRI, FDG PET/CT, and biopsy (n = 1)	SBRT	6	12 mo	15 (88)	NR	NA
Jerezek-Fossa et al. [27]	19	18/1/0	66	1.77 (pelvic nodes); 10.7 (M1)	Choline PET/CT	SBRT	17	Median not reached; 30-mo PFS: 63.5%	19 (100)	12–17 mo	None
Schick et al. [28]	40	33/1/2	1.6	1.6	Choline PET/CT and bone scintigraphy	SBRT (n = 14), NRT (n = 36)	19	Median not reached; 5-yr PFS: 58.6%	19 (100)	12 mo	25 (70)
Decaestecker et al. [29]	51	2/2/0	50.6	3.8	Choline PET/CT, MRI, FDG (n = 3), PET/CT	SBRT	25	12 mo	43 (100)	12 mo	None
Picchio et al. [30]	83	83/0/0	NR	2.6	Choline PET/CT	HRT	22	NR	58 (70)	NR	77 (93)
Rinnab et al. [31]	15	15/0/0	NR	1.8	Choline PET/CT	LND	18.7*	NR	11 (73)	NR	1 (7)
Schilling et al. [32]	20	1/0/0	NR	8.5	Choline PET/CT	LND	NR	NR	1 (6)	NR	None
Winter et al. [33]	5	0/0/0	NR	2.4	Choline PET/CT	LND	24 mo	NR	None	NA	None
Busch et al. [37]	6	6/0/0	Mean: 79.9	37.6*	Choline (n = 3), MRI (n = 1), CT (n = 2)	LND	NR	15.5 mo	6 (100)	Lifelong ADT	None
Jilg et al. [34]	47	47/0/0	62	11.1*	Choline PET/CT	LND	35.5	27 mo**	34 (65)	NR	27 (52)
Martini et al. [35]	8	8/0/0	NR	1.62	Choline PET/CT	LND	NR	NR	None	NA	None
Suardi et al. [36]	59	59/0/0	NR	2.0	Choline PET/CT	LND	76.6	60 mo**	24 (41)	24 mo	21 (36)

ADT = androgen-deprivation therapy; CT = computed tomography; FDG = fluorodeoxyglucose; HRT = hypofractionated radiotherapy; LND = lymph node dissection; MDT = metastasis-directed therapy; MRI = magnetic resonance imaging; NA = not applicable; NR = not reported; NRT = normofractionated radiotherapy; PET/CT = positron emission tomography with coregistered computed tomography; PFS = progression-free survival; PSA = prostate-specific antigen; SBRT = stereotactic body radiotherapy.

* Mean numbers reported instead of median.

** Median estimated from curves.

valutare retrospettivamente l'impatto della SBRT di salvataggio nei pazienti affetti da tumore della prostata oligometastatico, trattati presso la Radioterapia del Policlinico di Tor Vergata e dell'Azienda Ospedaliera "S. Maria" di Terni.

Materiali and Metodi (1)

- 40 pazienti con 47 metastasi linfonodali isolate da tumore della prostata (Settembre 2008 - Dicembre 2014) sono stati irradiati con tecnica SBRT.
- 6 pazienti hanno ricevuto 2 trattamenti stereotassici per lesioni metacrone, ed 1 paziente è stato irradiato simultaneamente su due metastasi sincrone.
- classe di rischio alla diagnosi primaria: 5 pazienti a “basso rischio”, 6 a “rischio intermedio” e 29 ad “alto rischio”.
- Il trattamento primario del tumore è stato: radioterapia radicale, prostatectomia con o senza linfadenectomia, prostatectomia seguita da radioterapia sul letto operatorio o brachiterapia rispettivamente in 11, 10, 17 e 2 pazienti.

Materiali and Metodi (2)

- I tempi mediani e medi della SBRT per la recidiva linfonodale dal trattamento primario sono stati rispettivamente di 37.45 e 62.6 mesi, (range 11.16 – 216.03 mesi).
- Tutti i pazienti sono stati sottoposti a studio [¹¹C]choline-positron emission tomography/computed tomography ([¹¹C]choline PET/CT) al momento della diagnosi di metastasi linfonodale
- I valori medi e mediani del PSA prima della SBRT sono stati rispettivamente di 5.6 and 4.2 ng/ml (range 0.44-17.9 ng/ml).
- 19 (47.5%) pazienti hanno effettuato in contemporanea alla SBRT terapia ormonale con LH-RH analogo.

Table 1. Features of the patients.

	N	%
Total	40	100
Stage at primary diagnosis		
pT3b, pN1	1	
pT3b, pN0, R1	2	
pT3b, pN0	10	
pT3a, pN0	2	
pT2c, pN0, R1	3	
pT2c, pNx, R1	1	
pT2c, pNx	1	
pT2c, pN0	5	
pT2b, pN0	1	
pT2b, pNx	1	
T2a, N1	1	
T2a	2	
T1c	9	
T1b	1	
Initial disease risk category*		
low	5	12.5
intermediate	6	15
high	29	72.5
Androgen deprivation therapy at time of SBRT[^]		
Yes	19	47.5
No	21	52.5
Status at last observation		
No evidence of disease	20	50
Alive with disease	18	45
Death	2	5

* In accordance with the National Comprehensive Cancer Network

[^] Stereotactic Body Radiotherapy

Materiali and Metodi (3)

- I pazienti hanno effettuato TC di centraggio (GE LightSpeed® Scanner; GE Healthcare Diagnostic Imaging, Slough, UK) in posizione supina con wing e blocca-piedi, acquisita con scansioni assiali con spessore di 2.50 mm.
- Per tutti i pazienti effettuare la fusione delle immagini della [¹¹C]choline PET/CT che sono state utilizzate per la registrazione delle immagini: CT and [¹¹C]choline PET/ mediante il software Syntegra (Pinnacle, Philips Medical System, Andover, MA).
- Gross Tumor Volume (GTV) è stato contornato mediante le immagini CT e PET.

Table 2. Site of lymph node metastasis and fractionation of radiotherapy.

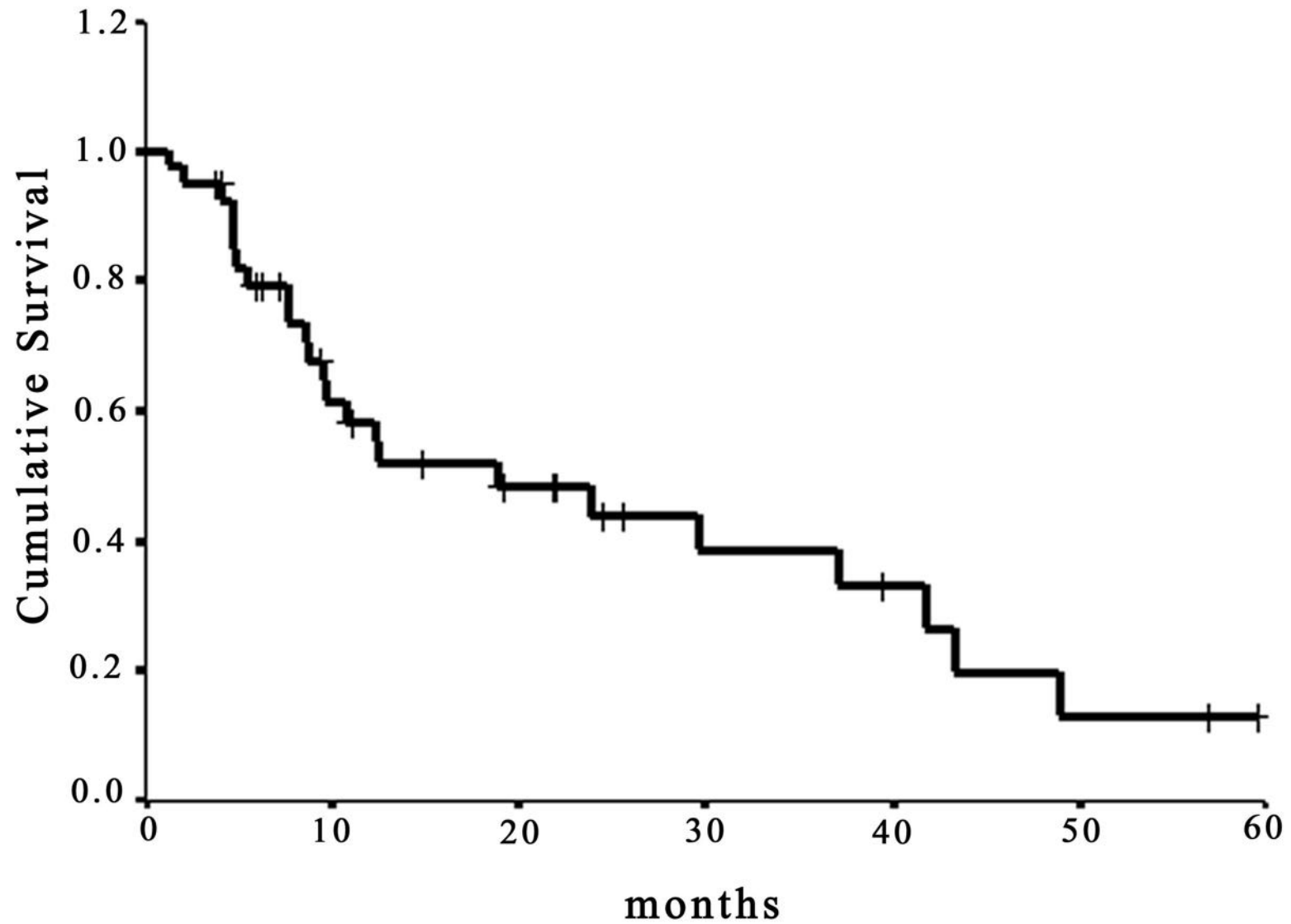
	N	%
Total	47	100
Site of lymph node metastasis		
supraclavicular	1	2.1
lumbo-aortic	6	12.7
common iliac	10	21.3
external iliac	15	31.9
internal iliac	3	6.4
obturator	7	15
presacral	5	10.6
Total dose (Gy)		
12 (1 x 12 Gy)	1	2.1
25 (5 x 5 Gy)	1	2.1
30 (4 x 7.5 Gy)	1	2.1
30 (5 x 6 Gy)	6	12.7
32 (4 x 8 Gy)	1	2.1
35 (5 x 7 Gy)	23	48.9
40 (5 x 8 Gy)	13	27.7
50 (5 x 10 Gy)	1	2.1

Il PTV è stato ottenuto mediante un'espansione isotropica da 5 a 8 mm. I valori medio e mediano dei GTV sono stati rispettivamente di 6.63 cc e 3 cc (range 4.9 - 129.1).

Risultati (1)

- tutti i pazienti hanno effettuato la SBRT senza alcuna interruzione
- Un solo paziente ha avuto tossicità gastro-intestinale acuta (2.5%) di grado 2.
- Un paziente ha riportato tossicità tardiva (2.5%) di grado ≥ 2 .
- Il follow-up medio è stato di **30.18** mesi (range 3.73 – 79.8)

Biochemical Progression Free Survival (b-PFS)



Risultati (3)

- 16 (40%) pazienti non hanno avuto recidiva di malattia.
- Nei rimanenti 24 (60%) pazienti, il pattern di recidiva è stato il seguente:
 - 16 (40%) recidiva linfonodale al di fuori dell'area irradiata;
 - 3 (7.5%) metastasi ossee;
 - 2 (5%) metastasi ossee e linfonodali, di questi un paziente ha avuto progressione in-field;
 - 2 (5%) recidiva a livello del letto operatorio;
 - 1 (2.5%) metastasi ossee ed epatiche.

Risultati (4)

Dei 21 (52.5%) pazienti a cui non è stata prescritta alcuna terapia ormonale, all'ultimo controllo

- 16 erano ancora liberi da terapia ormonale (follow-up medio pari a 26.18 mesi)
- mentre nei restanti 5 la SBRT ha permesso di differire l'inizio della terapia ormonale di un tempo medio di **11.51** mesi (range 1.16 – 37.13).

Table 3. Time actuarial incidences of b-PFS related to clinical variables (Kaplan-Meier method of log-rank test).

Parameters	Cut-off	Type	24 months % actuarial rate		p-value
			Below/n	Above/y	
PSA before SBRT	5.6 ng/ml	m	52	50	0.95
age	74 y	m	60	49	0.44
Gleason score	7	M	35	75	0.02*
adjuvant hormones		y/n	54	60	0.70
“high risk” class		y/n	53	57	0.48

*significant, y = yes, n = no, m = mean value, M = median

All'analisi univariata il Gleason score >7 alla diagnosi è correlato negativamente con la b-RFS (p=0.02).

Conclusioni

- Nonostante in letteratura ancora non ci sia ancora un'evidenza sul ruolo della SBRT nel paziente oligometastatico affetto da tumore della prostata e studi prospettici sono ancora in corso, i dati dimostrano che la SBRT, in pazienti selezionati, potrebbe essere una valida alternativa terapeutica
- Nella nostra esperienza la radioterapia stereotassica body di salvataggio delle metastasi linfonodali, nei pazienti affetti da tumore della prostata oligometastatico, ha permesso di ottenere un **elevato controllo locale di malattia** con un **basso profilo di tossicità**.
- SBRT potrebbe permettere, in un determinato setting di pazienti, di **posticipare l'inizio della terapia ormonale**.