

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
ONCOLOGIA E PATOLOGIA SPERIMENTALE

Ciclo XXVI

Settore Concorsuale di afferenza: 06/11

Settore Scientifico disciplinare: MED/36

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO IPOFRAZIONATO AD
ALTE DOSI DEL CARCINOMA PROSTATICO CON
TECNICA AD INTENSITA' MODULATA (IMRT) GUIDATA
DALLE IMMAGINI (IGRT)

Presentata da

Dr. Marco Micucci

Coordinatore Dottorato

Chiar.mo Prof. Sandro Grilli

Relatore

Chiar.mo Prof. Sandro Grilli

Esame finale anno 2014

Indice

Introduzione.....	1
Trattamento standard del carcinoma prostatico localizzato.....	1
Razionale radiobiologico dell'ipofrazionamento nel carcinoma prostatico	2
Tecniche speciali di irradiazione	4
Scopo della ricerca.....	5
Materiali e metodi	6
Selezione dei pazienti	6
Valutazione pretrattamento ed impianto di markers fiduciali	6
Trattamento radioterapico.....	6
Posizionamento, immobilizzazione e TC di centraggio.....	6
Definizione dei volumi di interesse radioterapico	7
Prescrizione di dose	7
Verifica del set-up e del movimento d'organo.....	8
Terapia concomitante	8
Follow-up ed endpoints	8
Analisi statistica.....	8
Risultati	9
Pazienti	9
Follow-up ed endpoints	10
Discussione.....	14
Conclusioni.....	17

Introduzione

Trattamento standard del carcinoma prostatico localizzato

Nei paesi industrializzati il carcinoma prostatico rappresenta la neoplasia di più frequente riscontro negli uomini (23% di tutti i nuovi casi con circa 759 mila nuovi pazienti all'anno) ed è la terza causa di morte nel sesso maschile dopo la neoplasia del polmone e del colon-retto (9% di tutti i decessi per tumore)¹.

Per la cura di questa neoplasia, la radioterapia esterna riveste un ruolo fondamentale. Essa, infatti, nelle forme che vengono definite dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a rischio molto basso, basso o intermedio di recidiva dopo trattamento radicale rappresenta una valida alternativa terapeutica alla chirurgia, mentre, associata alla terapia ormonale soppressiva, è il gold standard nelle forme a rischio alto e molto alto di recidiva, riservando la chirurgia a casi selezionati².

Tutto questo è stato reso possibile dagli importanti progressi tecnologici che si sono registrati negli ultimi decenni e che hanno permesso di aumentare significativamente la dose erogata dagli iniziali valori di 66-70 Gy a quelli attuali di 74-81 Gy, mantenendo nei limiti di accettabilità la tossicità tardiva. Tra questi annoveriamo: la possibilità di integrare nella pianificazione dei trattamenti radioterapici immagini di tomografia computerizzata (TC) sulle quali delineare i volumi di interesse radioterapico (target e organi a rischio – OAR) e calcolare la distribuzione tridimensionale della dose, lo sviluppo di software di pianificazione tridimensionali, l'utilizzo delle prime tecniche di radioterapia esterna tridimensionale conformazionale (RTE-3D) che, mediante l'utilizzo di collimatori multilamellari, hanno permesso di migliorare la copertura al target riducendo la dose agli OAR³⁻⁶. Negli ultimi anni lo sviluppo di più sofisticate tecniche di conformazione della dose mediante l'intensità modulata (*Intensity-Modulated Radiation Therapy*, IMRT) ha permesso di intensificare ulteriormente la dose di radioterapia al target grazie alla possibilità di aumentare la conformazione della distribuzione di dose e di creare un ripido gradiente della stessa alla periferia dei volumi da irradiare. In questo modo è possibile ridurre ulteriormente la dose a gli OAR e, con essa, il rischio di tossicità tardiva^{7,8}. Inoltre, il controllo giornaliero del riposizionamento dei volumi da irradiare mediante tecniche di radioterapia guidata dalle immagini (*Image-guided radiation therapy*, IGRT) ha permesso di aumentare l'accuratezza nella somministrazione della radioterapia riducendo il "missing" geografico del target, i margini necessari per garantire un'adeguata copertura dello stesso e la dose agli OAR^{9,10}.

La possibilità di poter erogare alte dosi di radioterapia si associa ad un maggior controllo di malattia rispetto alle dosi più basse. Questi dati sono stati confermati da numerosi trials

clinici randomizzati¹¹⁻¹⁵ e da una successiva metanalisi¹⁶. È stato anche dimostrato come un aumento di 1 Gy della dose totale erogata riduca di circa 1,8% il rischio di recidiva biochimica¹⁶. Inoltre, è stato documentato come le alte dosi (81 Gy) si associno ad una diminuzione del rischio di metastasi a distanza¹⁷.

Sfortunatamente l'aumento della dose di radioterapia con il frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy per seduta, una seduta giornaliera, per 5 giorni a settimana) richiede, oltre alle moderne tecniche di radioterapia associate a costi elevati, anche un trattamento piuttosto prolungato (circa 7-9 settimane). Tutto ciò comporta sia svantaggi per i pazienti che si devono recare presso un centro di radioterapia per un periodo di tempo così lungo sia per il sistema sanitario in termini di costi economici e di lista di attesa alle macchine.

Razionale radiobiologico dell'ipofrazionamento nel carcinoma prostatico

La relazione tra la risposta delle cellule neoplastiche e una certa dose di radioterapia è descritta, secondo i principi di radiobiologia, da un modello matematico che prende il nome di equazione lineare-quadratica (LQ), ovvero:

$$S = S_0 e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

dove S rappresenta la frazione di cellule sopravvissute alla dose D di radioterapia a partire dalla popolazione cellulare iniziale S_0 . Le costanti α e β rappresentano la componente lineare e quadratica dell'equazione e rappresentano, rispettivamente, la radiosensibilità intrinseca della cellule e la capacità di riparare il danno subletale¹⁸.

L'equazione può anche essere scritta nel seguente modo per valutare la dose biologica effettiva di un ciclo di radioterapia (*biological effective dose*, BED), ovvero la vera dose biologicamente erogata:

$$BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

dove n è il numero totale di frazioni, d la dose per frazione e il rapporto α/β , la cui unità di misura è il Gy, rappresenta la radiosensibilità di un particolare tipo cellulare.

Il modello LQ permette anche di calcolare la dose equivalente in frazioni da 2 Gy (*equivalent dose delivered in 2 Gy fractions*, EQD2) cioè la dose biologicamente equivalente ad una dose totale D somministrata con frazioni d :

$$EQD2 = D \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right)$$

Il rapporto α/β è generalmente considerato essere approssimativamente di 10 Gy per la maggior parte dei tumori e dei tessuti sani a risposta precoce come le mucose e inferiore di 5 Gy per i tessuti a risposta tardiva (fibrosi).

Il frazionamento convenzionale si basa sull'assunto che l'indice terapeutico, ovvero il rapporto tra la possibilità di uccidere le cellule neoplastiche e il rischio di tossicità tardiva, è ottimizzato se si utilizzano piccole dosi per frazione. Infatti, mentre i tessuti con un rapporto α/β basso risultano essere più sensibili alla dose per frazione (le alte dosi per seduta si associano ad una più elevata tossicità tardiva al contrario delle piccola dose), i tessuti con un rapporto α/β alto sono meno sensibili al frazionamento¹⁹.

A differenza della gran parte dei tumori, che si caratterizzano per una rapida crescita cellulare ed un alto rapporto α/β (10 Gy), il tumore prostatico mostra un più basso rapporto α/β (tra 1 e 4 Gy)²⁰⁻²³, verosimilmente 1,5 Gy²⁴⁻²⁷. Tale valore risulta significativamente più basso rispetto a quello dei tessuti sani a risposta tardiva che è pari a 3 Gy.

Questi dati hanno portato ad ipotizzare che il carcinoma prostatico sia più sensibile alla dose per frazione dei tessuti sani a risposta tardiva e che, quindi, il rapporto terapeutico potrebbe essere implementato rispetto al frazionamento convenzionale dall'aumento della dose per frazione²⁸. Infatti, per effetto del più basso valore del rapporto α/β del carcinoma prostatico rispetto ai tessuti sani a risposta tardiva, un aumento della dose per seduta determina un aumento della BED alle cellule neoplastiche prostatiche, mentre la BED ai tessuti sani a risposta tardiva si mantiene a livelli più bassi associandosi, teoricamente, ad un minor rischio di tossicità tardiva. Inoltre, valori così bassi del rapporto α/β per il carcinoma prostatico consentono un approccio radicalmente diverso alla intensificazione della dose in quanto per ottenere una BED equivalente a quella delle alte dosi del trattamento radioterapico standard in regime ipofrazionato sono necessarie un numero significativamente minore di frazioni. Questo si associa ad una riduzione dei tempi di attesa e dei costi per il trattamento radiante e degli svantaggi per il paziente rispetto al trattamento convenzionale.

Tecniche speciali di irradiazione

L'IMRT è una tecnica particolarmente utile al radioterapista oncologo in quanto permette di conformare altamente la dose al target da irradiare seguendone il profilo anche complesso e di creare un rapido gradiente di dose alla periferia dello stesso (figura 1). In questo modo si è in grado di ridurre la dose agli organi a rischio adiacenti al volume da irradiare riducendo o, nei casi di intensificazione della dose come nel trattamento del carcinoma prostatico, mantenendo nei limiti di accettabilità le sequele tardive radioindotte²⁹⁻³².

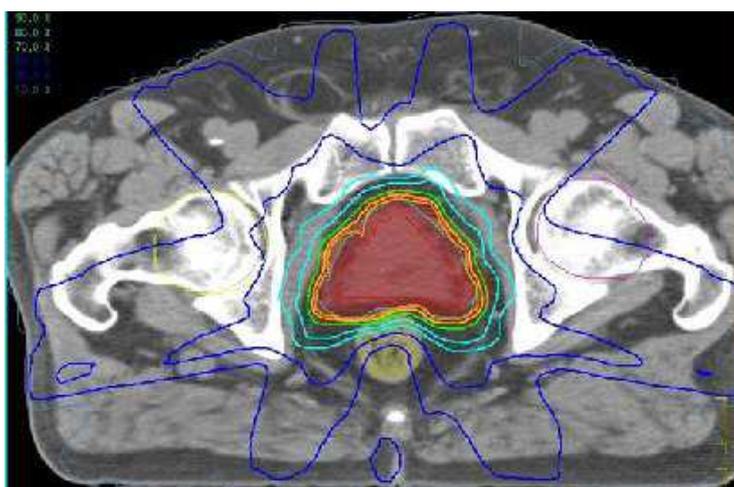


Figura 1. Distribuzione di dose con IMRT

Un ulteriore vantaggio dell'IMRT consiste nella possibilità di somministrare contemporaneamente dosi diverse a volumi diversi nell'ambito della stessa seduta. In questo modo si può utilizzare una tecnica di somministrazione simultanea del boost (*Simultaneous Integrated Boost*, SIB) che consente un sovradosaggio alla sede ad alto rischio di recidiva attraverso un incremento della dose per frazione mentre i volumi a basso rischio di recidiva possono essere irradiati contestualmente a dosi giornaliere più basse.

A causa del gradiente di dose generato dall'IMRT è fondamentale porre particolare attenzione alla gestione dell'incertezza geometrica nella localizzazione dei volumi da irradiare onde evitare un "missing" geografico del target con un relativo sottodosaggio o, al contrario, un sovradosaggio agli organi a rischio. Nel caso del trattamento radioterapico del carcinoma prostatico, risultano critici il riposizionamento del paziente all'unità di terapia ed il movimento d'organo della prostata secondario al diverso stato di riempimento vescicale e rettale tra le varie sedute (figura 2). Per tali motivi diventa fondamentale la possibilità di poter utilizzare tecniche di radioterapia guidata dalle immagini (IGRT).

Inoltre, l'utilizzo dell'IGRT permette di ridurre le espansioni dei volumi che si rendono necessarie per garantire un'adeguata copertura del target radioterapico. Questo porta a una riduzione della quantità di tessuti sani irradiati con la conseguente possibilità di limitare gli effetti collaterali acuti e tardivi radioindotti.

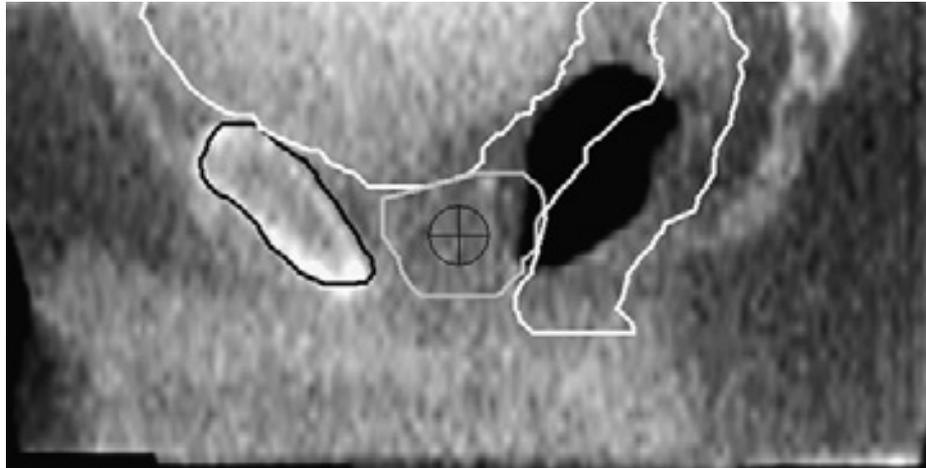


Figura 2. Correlazione tra la posizione della prostata e il riempimento rettale

Scopo della ricerca

Scopo di questa ricerca è valutare la tossicità acuta e tardiva ed il controllo di malattia di un trattamento radioterapico ipofrazionato ad alte dosi con tecnica ad intensità modulata (IMRT) guidata dalle immagini (IGRT) in pazienti affetti da carcinoma prostatico a rischio intermedio, alto ed altissimo di recidiva secondo i criteri del National Comprehensive Cancer Network (NCCN)².

Materiali e metodi

Selezione dei pazienti

I Pazienti eleggibili per questo studio erano quelli con diagnosi istologicamente confermata di adenocarcinoma prostatico con almeno una delle seguenti caratteristiche:

- stadio clinico cT2b – cT4 secondo l’American Joint Committee on Cancer staging manual, 7th edition, 2010,
- Gleason score ≥ 7 ,
- PSA ≥ 10 ng/ml.

Inoltre, i pazienti dovevano avere un Performance status secondo Karnofsky maggiore di 80.

Se il paziente era stato precedentemente sottoposto a un trattamento curativo per neoplasia prostatica (prostatectomia radicale o radioterapia esterna) o presentava una malattia metastatica ai linfonodi o a distanza, non poteva essere arruolato nello studio.

Di tutti i pazienti è stato acquisito il consenso informato.

Valutazione pretrattamento ed impianto di markers fiduciali

Tutti i pazienti sono stati sottoposti all’esplorazione rettale (ER), ad una scintigrafia ossea (dove clinicamente indicato) e ad un dosaggio del PSA.

A tutti i pazienti arruolati, prima dell’acquisizione della TC di centraggio, sono stati impiantati nella prostata, per via transperineale e sotto guida ecografica transrettale, tre “markers” fiduciali d’oro necessari per eseguire il controllo del riposizionamento del target prima di ogni seduta di trattamento (IGRT). L’ecografia transrettale è stata utilizzata anche a scopo stadiativo.

Trattamento radioterapico

Posizionamento, immobilizzazione e TC di centraggio

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una TC di centraggio. Le immagini sono state acquisite con il paziente supino, nella posizione di trattamento, previo posizionamento di un apposito dispositivo di immobilizzazione sotto le ginocchia. Lo spessore delle “slices” era di 3 mm e le immagini sono state acquisite dalle creste iliache fino ad 1 cm sotto i trocanteri.

La TC di centraggio così come le successive sedute di trattamento sono state eseguite con la vescica piena ed il retto svuotato da feci ed aria. Per questo tutti i pazienti sono stati puntualmente istruiti sulle corrette modalità di preparazione personale, ovvero bere mezzo

litro di acqua mezz'ora prima della seduta, seguire una dieta povera di scorie, eliminare alimenti che potessero aumentare la quantità di aria nell'intestino, acquisire abitudini che potessero ridurre l'aerofagia. In caso di necessità, si poteva ricorrere anche a microclisteri.

Definizione dei volumi di interesse radioterapico

Per ogni paziente sono stati individuati due "clinical target volume" (CTV). Il primo corrispondeva alle vescichette seminali (CTV₅₆₂₅) mentre il secondo alla prostata (CTV₆₇₅₀). Nei casi in cui le vescichette seminali erano coinvolte dalla malattia (cT3b), queste venivano incluse nel CTV₆₇₅₀. I rispettivi "planning target volumes" (PTV₅₆₂₅ e PTV₆₇₅₀) si ottenevano mediante l'aggiunta di un margine anteriore, laterale e cranio-caudale di 5 mm e di un margine posteriore di 2-5 mm.

Dopo il trattamento dei primi pazienti, nei casi dove si riteneva particolarmente alto il rischio di una possibile localizzazione secondaria ai linfonodi regionali (cT3, Gleason score ≥ 8 o PSA ≥ 20 ng/ml), è stato delineato un terzo CTV in modo da includere nei volumi da irradiare anche i linfonodi pelvici (CTV₅₀₀₀). Il relativo PTV (PTV₅₀₀₀) è stato ottenuto mediante un'espansione isotropica di 1 cm.

Infine, in ogni paziente sono stati individuati gli organi a rischio (vescica, retto, teste femorali, bulbo penieno, intestino).

Prescrizione di dose

Tutti i pazienti sono stati trattati mediante la tecnica di Simultaneous Integrated Boost - Intensity Modulated Radiation Therapy (SIB - IMRT). Il PTV₆₇₅₀ ha ricevuto la dose di 67,50 Gy in 25 frazioni (2,7 Gy per frazione) che corrisponde ad una EQD2 di 81 Gy, considerando il rapporto $\alpha/\beta = 1,5$ Gy. Al PTV₅₆₂₅ è stata invece somministrata la dose di 56,25 Gy in 25 frazioni (2,25 Gy per frazione) per una EQD2 pari a 60,35 Gy con un rapporto $\alpha/\beta = 1,5$ Gy. Infine, il PTV₅₀₀₀ ha ricevuto la dose di 50 Gy in 25 frazioni (2 Gy per frazione).

Tutte le dosi di prescrizione sono state espresse dall'isodose che comprendeva almeno il 95% del volume di ogni PTV. Non più dell'1% di ogni PTV doveva ricevere una dose inferiore al 93% della dose prescritta e non più dell'1% di ogni PTV doveva ricevere una dose maggiore del 110%.

Verifica del set-up e del movimento d'organo

Prima di ogni seduta di trattamento sono state acquisite due immagini portali a 0° e a 90° sulle quali sono stati individuati i tre “markers” fiduciali. La loro posizione è stata poi confrontata con le immagini di riferimento ottenute dal “data set” delle immagini della TC di centraggio (Digitally Reconstructed Radiograph – DRR) e gli eventuali errori di riposizionamento sono stati corretti immediatamente.

Terapia concomitante

Era ammesso l'utilizzo delle terapia ormonale.

Follow-up ed endpoints

La funzionalità gastrointestinale (GI) e genitourinaria (GU) sono state valutate prima dell'inizio della RTE, una volta a settimana durante la RTE ed al termine del trattamento con un primo controllo a 3 mesi e, successivamente, ogni 6 mesi.

Il PSA è stato dosato una prima volta a 3 mesi dalla fine della RTE e successivamente ogni 3 mesi per i primi 2 anni poi ogni 6 mesi.

L'ER è stata eseguita ad ogni controllo successivo alla RTE.

La tossicità è stata valutata mediante i Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03 (CTCAE v. 4.03). Gli eventi avversi manifestatisi entro i primi 3 mesi dalla fine della RTE sono stati classificati come acuti, quelli successivi come effetti collaterali tardivi.

Analisi statistica

L'analisi univariata è stata condotta usando tutti i possibili fattori di rischio che potevano essere correlati con la comparsa di tossicità acuta e tardiva, sia GI che GU, comparando G0 Vs $G \geq 1$. Nell'analisi statistica è stato utilizzato il test esatto di Fisher per individuare una possibile correlazione tra i potenziali fattori di rischio per la tossicità acuta e tardiva. Il livello di significatività statistica era $p < 0.05$.

Per valutare l'efficacia della trattamento si è considerata la percentuale di pazienti liberi da malattia (ricidiva biochimica secondo i criteri RTOG-ASTRO di Phoenix, ricidiva locale e metastasi linfonodali o a distanza) e la sopravvivenza libera da malattia secondo il metodo di Kaplan-Meier.

Risultati

Pazienti

Nel corso dello studio sono stati arruolati 71 pazienti. Le caratteristiche dei pazienti sono riportate nella tabella 1. L'età media era di 76 anni (range 59 - 85 anni); il PSA medio era di 14,01 ng/ml (range 5,16 – 116 ng/ml). Tra tutti i pazienti trattati, 26 (37%) sono stati sottoposti a terapia ormonale, di cui 9 l'avevano sospesa al momento dell'ultima valutazione clinica.

Caratteristiche	Valore <i>n</i> (%)
Stadio cT	
T1a	2 (3%)
T2a	8 (11%)
T2b	13 (18%)
T2c	20 (28%)
T3a	8 (11%)
T3b	18 (25%)
T4	2 (3%)
PSA	
Media (ng/ml)	14,01
Intervallo (ng/ml)	5,16 – 116
< 10	49 (69%)
10-20	15 (21%)
>20	7 (10%)
Gleason score	
≤ 6	13 (18%)
3+4	15 (21%)
4+3	20 (21%)
≥ 8	23 (32%)
Pregressa chirurgia sulla prostata	
Adenomectomia transvescicale	10 (14%)
Resezione transuretrale della prostata	4 (6%)
Volumi irradiati	
Prostata + vescichette seminali	59 (83%)
Prostata + vescichette seminali + pelvi	12 (17%)

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti

Follow-up ed endpoints

Il follow up medio è di 19 mesi (3-35 mesi). Durante il trattamento e nei primi tre mesi successivi al suo termine, 42 pazienti su 71 (59%) non hanno mostrato segni clinici legati alla tossicità GI mentre i restanti 29 (41%) hanno manifestato una tossicità acuta GI (alterazione dell'alvo e proctite) (figura 3). Di questi solo 3 hanno presentato una tossicità G3 (diarrea).

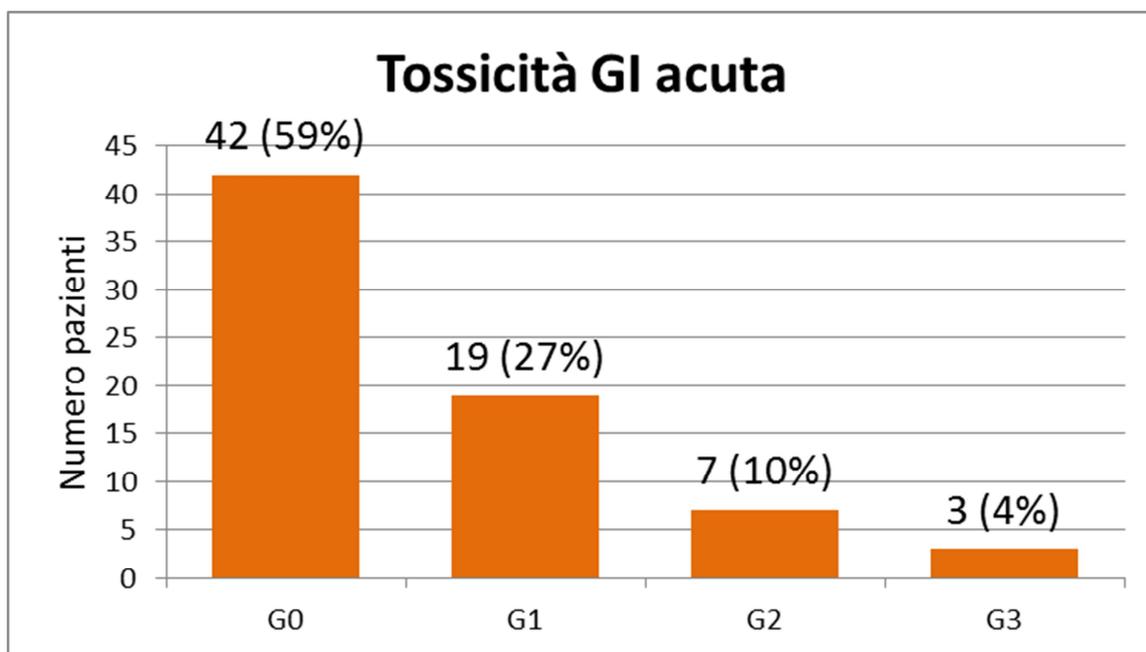


Figura 3. Tossicità gastrointestinale acuta

Di questi, due sono stati irradiati anche sulla pelvi mentre il terzo (trattato solo a livello della prostata e delle vescichette) era stato precedentemente sottoposto (due anni prima) a resezione del retto per un adenoma villosa del retto basso. Degli altri 10 pazienti irradiati sulla pelvi, cinque non hanno presentato tossicità GI, tre hanno riferito solo una diarrea di grado 1 ed i restanti due hanno presentato segni di proctite acuta G2.

Dall'analisi di questi dati non è emersa una correlazione tra l'irradiazione dei linfonodi pelvici e l'alterazione dell'alvo ($p = 0.116$). Inoltre, la tossicità acuta GI non è legata in maniera statisticamente significativa all'irradiazione ad alte dosi delle vescichette ($p = 0,117$). Questo è vero sia per l'alterazione dell'alvo ($p = 0,084$) sia per la proctite ($p = 0,059$).

La tossicità acuta GU è stata riscontrata in 53 soggetti (75%) (figura 4). Nel 59% dei casi si è trattato solo di tossicità G1 mentre 11 pazienti (15%) hanno presentato una tossicità G2. Nessuna tossicità GU G3 è stata osservata. Inoltre, non è stata individuata una correlazione

tra un progressivo intervento chirurgico di asportazione parziale della prostata e tossicità acuta GU ($p = 0.094$).

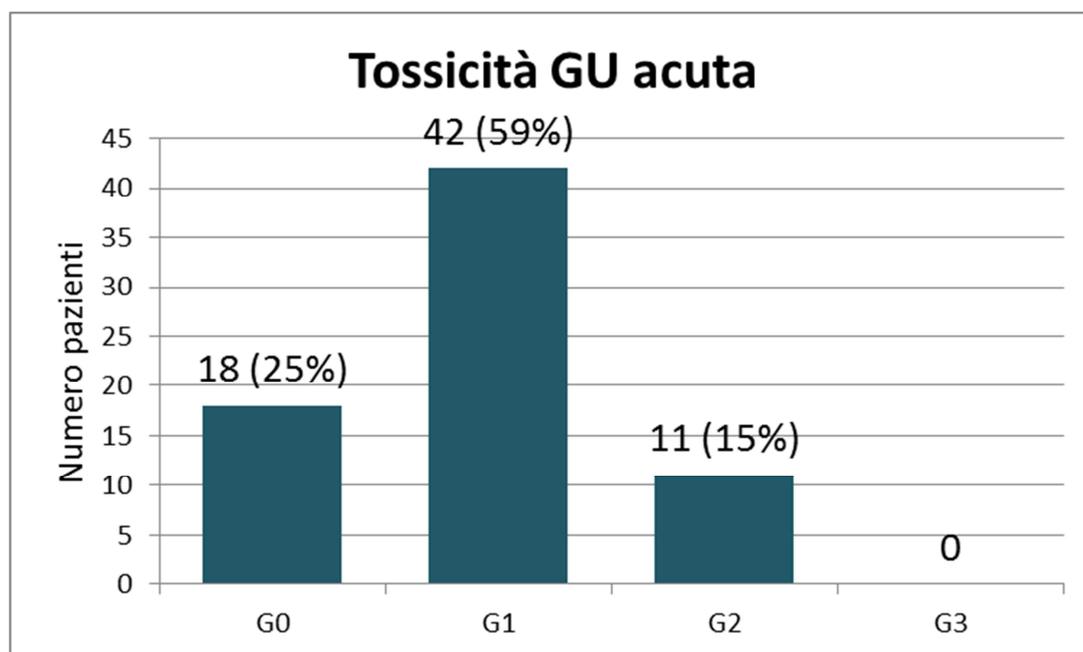


Figura 4. Tossicità genitourinaria acuta

I sessantadue pazienti con un follow up maggiore di 3 mesi sono stati analizzati anche per individuare eventuali effetti collaterali tardivi. In questo gruppo è stata riscontrata una tossicità GI tardiva in 18 pazienti (29%): G1 in 9 pazienti (15%), G2 in 4 casi (6%) e G3 in 5 soggetti (8%) (figura 5). È stato inoltre osservato che nei 9 pazienti che hanno presentato proctite G1-G2 o ematochezia G1-G2 dopo opportuno trattamento la sintomatologia è regredita in 7 casi. Al contrario, la proctite ed ematochezia G4 riscontrate in 4 pazienti, nonostante i ripetuti trattamenti, sono persistite nel tempo e non hanno mostrato un miglioramento clinico.

Non è stata osservata una correlazione tra la radioterapia sulla pelvi ed alterazione dell'alvo tardiva ($p = 0.212$), così come l'irradiazione ad alte dosi delle vescichette e la tossicità tardiva GI generale ($p = 0,168$). Ciò si è dimostrato vero sia per l'alterazione dell'alvo ($p = 0,307$) sia per la proctite ($p = 0,39$). Non è stata inoltre osservata una correlazione tra la tossicità GI acuta e quella tardiva ($p = 0,22$).

La massima tossicità cronica GU registrata durante il follow up è stata riscontrata in 28 pazienti (45%) (figura 6). Di questi, 21 hanno presentato una tossicità G1, 5 una tossicità G2 e 2 una tossicità G3. I restanti 26 pazienti con tossicità GU G1-G2 hanno mostrato un

miglioramento del quadro clinico in circa la metà dei casi (42%). È stato inoltre osservato che dei 14 pazienti sottoposti precedentemente ad un intervento chirurgico sulla prostata

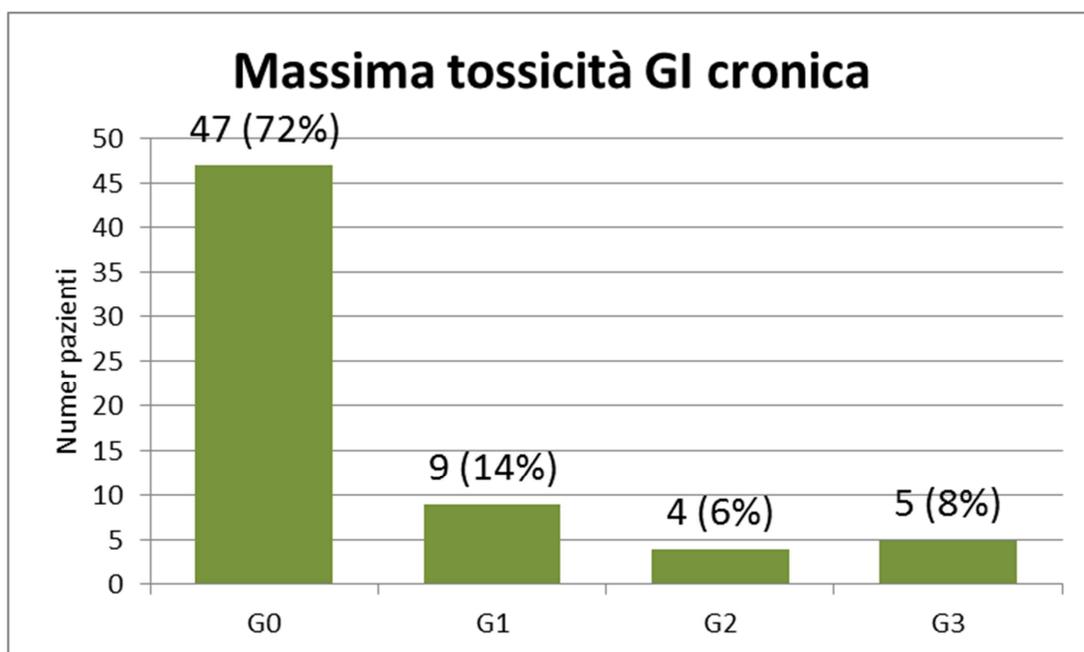


Figura 5. Tossicità gastrointestinale cronica

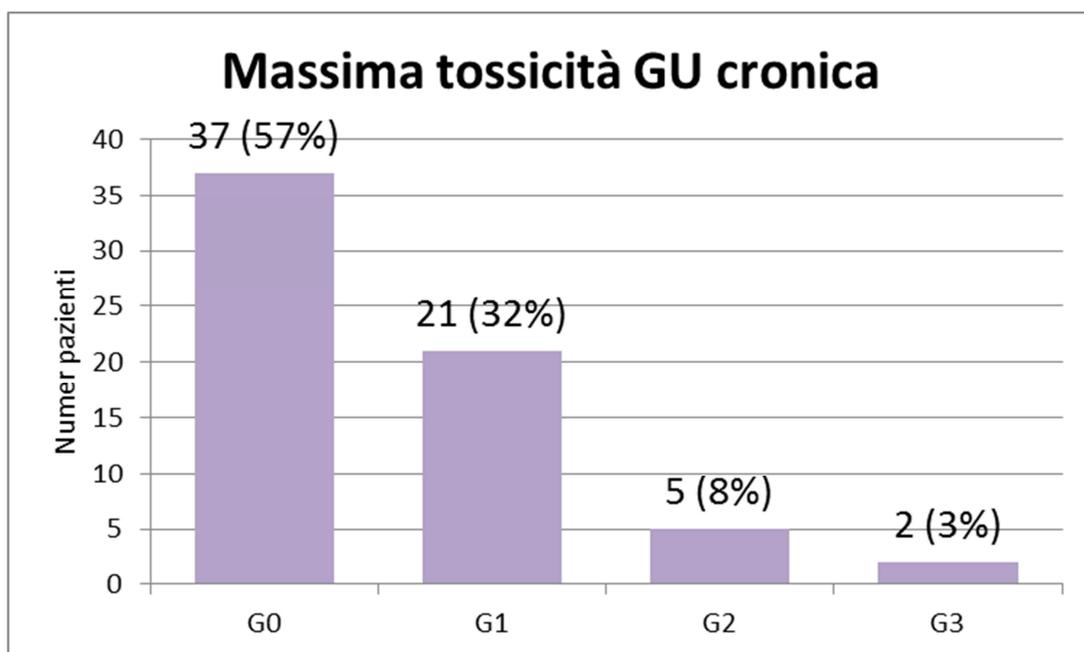


Figura 6. Tossicità genitourinaria cronica

(adenomectomia transvescicale o resezione transuretrale della prostata) solo 2 hanno presentato una complicanza tardiva genitourinaria, peraltro lieve (G1).

Come per la tossicità acuta GU, non è stata evidenziata una correlazione fra tossicità GU tardiva con un pregresso intervento di chirurgia parziale sulla prostata ($p = 0.107$).

Per quanto riguarda i risultati in termini di risposta di malattia, solo un paziente ha presentato un valore di PSA totale persistentemente elevato, due una recidiva biochimica ed uno una recidiva locale. Nessuna metastasi ai linfonodi regionali o a distanza è stata osservata.

La curva di sopravvivenza libera da malattia è riportata nella figura 7.

La sopravvivenza libera da malattia a 2 anni è del 94%.

Va notato che 16 pazienti, all'ultimo controllo, date le caratteristiche iniziali della loro malattia, erano ancora in trattamento ormonale.

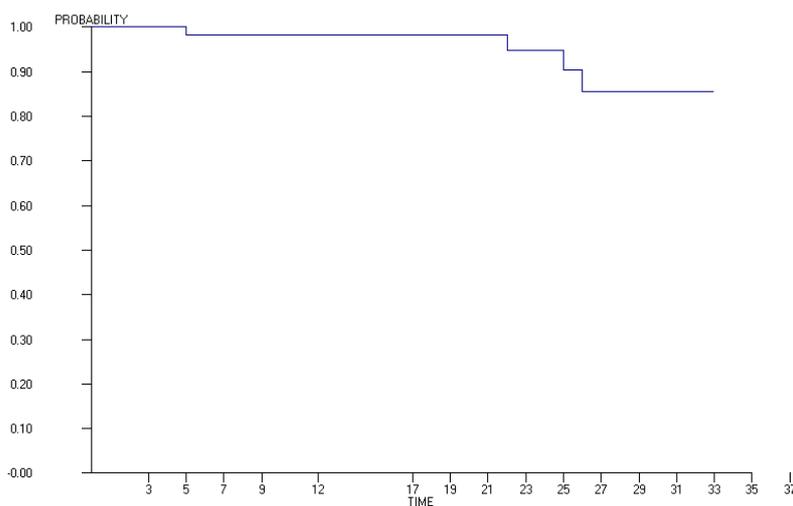


Figura 7. Curva di sopravvivenza libera da malattia (in ascissa il tempo espresso in mesi)

Discussione

La radioterapia ad alte dosi del carcinoma prostatico localmente avanzato erogata con le moderne tecniche di radioterapia (IMRT e IGRT) rappresenta un approccio terapeutico dimostratosi efficace e sicuro in quanto in grado di ottenere un buon controllo di malattia e di mantenere accettabile il rischio di tossicità². Essa però si associa ad una durata piuttosto lunga del trattamento (7-9 settimane) che va ad incidere sui costi della radioterapia, sulle liste di attesa e sul “discomfort” per il paziente.

Dagli studi di radiobiologia condotti negli ultimi anni è emerso che il carcinoma prostatico presenta un rapporto α/β più basso non solo degli altri tumori ma anche dei tessuti sani a risposta tardiva, risultando così più sensibile alle alte dosi per frazione rispetto ai tessuti sani a risposta tardiva²⁴⁻²⁶. Partendo da queste considerazioni radiobiologiche sembrano pertanto applicabili schemi di ipofrazionamento ovvero regimi di radioterapia in cui, aumentando la dose per seduta, si può ridurre il numero totale di sedute senza compromettere l'efficacia e la sicurezza del trattamento.

Dai dati emersi dall'analisi dei 71 pazienti arruolati nel presente studio, il trattamento radioterapico ipofrazionato ad alte dosi del carcinoma prostatico mostra un buon profilo di tollerabilità (tabella 2).

Nessun paziente ha dovuto interrompere il trattamento per la tossicità acuta e solo 10 pazienti su 71 (14%) hanno presentato una tossicità acuta GI $G \geq 2$ (in 7 casi G2 e in 3 casi G3). Undici pazienti (15%) hanno riportato una tossicità acuta GU G2 mentre nessun paziente ha segnalato una tossicità GU G3. Inoltre, non si sono riscontrate tossicità GI o GU ≥ 4 .

Per quanto riguarda la tossicità tardiva, essa è stata valutata nei 65 pazienti con follow up maggiore di 3 mesi. Quarantasette pazienti (72%) non hanno presentato tossicità GI tardiva e 9 (14%) solo una tossicità lieve (G1). Il restante 14% (9 pazienti) ha presentato una tossicità GI ≥ 2 (4 casi di G2 e 5 casi di G3). La maggior parte dei pazienti non ha presentato tossicità GU (37/65, 57%) o ha presentato sintomi lievi (21 casi, 32%). Solo 7 pazienti (11%) hanno presentato una tossicità tardiva GU $G \geq 2$ (5 G2, 2 G3). È da notare che gran parte dei pazienti che riferiva disturbi urinari G1 all'ultimo follow up in realtà presentava una sintomatologia sovrapponibile a quella pretrattamento.

Il trattamento appare essere, oltre che sicuro, anche efficace con una probabilità di sopravvivenza libera da malattia a 2 anni del 94%. Solo 4 pazienti hanno presentato un valore di PSA persistentemente elevato verosimilmente per la presenza di malattia a distanza o di una recidiva della stessa.

Il buon profilo di tolleranza ed i promettenti risultati clinici emersi da questo studio vengono confermati da quanto sta emergendo anche da altri lavori, sia retrospettivi^{20,33-35} che prospettivi³⁶⁻³⁹. La buona tolleranza sembra essere confermata anche nei pazienti irradiati precauzionalmente sui linfonodi pelvici^{40,41}.

Da un punto di vista radiobiologico, si ritiene che il carcinoma prostatico presenti una bassa frazione proliferativa, una lenta crescita cellulare e un tempo di duplicazione lungo^{42,43} e che il suo rapporto α/β sia stimabile a 1,5 Gy²⁴⁻²⁷. Non tutti gli autori sono però concordi con questo valore^{23,44-46}. Secondo alcuni, infatti, esso corrisponde a circa 3 Gy. Tale discrepanza deriva dal fatto che, in realtà, il ripopolamento cellulare ed il numero di cellule clonogene non sono trascurabili come ritenuto da molti^{23,46}. Che il valore del rapporto α/β possa essere più alto di quello inizialmente valutato viene suggerito anche da uno studio clinico condotto da Pollack e colleghi⁴⁷ in cui non emergono differenze statisticamente significative in termini di riduzione di recidiva biochimica e/o clinica (*biochemical and/or clinical disease failure*, BCDF) tra un trattamento convenzionale (76 Gy in 38 frazioni) ed uno con intensificazione della dose mediante ipofrazioneamento (70,2 Gy in 26 frazioni da 2,7 Gy per una EQD2 pari a 84,24 Gy per un rapporto α/β uguale a 1,5 Gy). Inoltre è stato osservato come la BCDF nel braccio convenzionale sia più bassa di quella attesa mentre sia più alta di quella prevista nel braccio ipofrazionato. Gli autori ipotizzano che la combinazione delle tecniche moderne di pianificazione radioterapica e l'IMRT-IGRT possano aver contribuito ad un miglior risultato terapeutico nel braccio convenzionale così come un rapporto α/β più alto potrebbe essere responsabile dei minori risultati rispetto alle attese nel braccio ipofrazionato.

I presupposti radiobiologici assunti oggi come fondamenti dell'ipofrazioneamento sono stati messi in discussione anche dai risultati emersi dai lavori pubblicati da Arcangeli e colleghi^{48,49} in cui venivano confrontati due regimi radioterapici, uno ipofrazionato (62 Gy in 20 frazioni da 3,1 Gy con una EQD2 pari a 81 Gy per un rapporto α/β uguale a 1,5 Gy) ed uno convenzionale (80 Gy in 40 frazioni da 2 Gy). I due schemi erano stati disegnati per essere radiobiologicamente equivalenti dal punto di vista del controllo di malattia mentre si attendeva una tossicità tardiva minore nel braccio ipofrazionato ipotizzando che il rapporto α/β del carcinoma prostatico fosse più basso (1,5-2 Gy) di quello dei tessuti sani a risposta tardiva (3 Gy). Dall'analisi dei risultati emersi appare confermata l'ipotesi che i due schemi sono in grado di avere il medesimo effetto sul controllo della malattia non mostrando differenze statisticamente significative tra loro⁴⁸. È interessante notare che

l'ipofrazionamento non diminuisce la tossicità tardiva attesa, non mostrando differenze statisticamente significative rispetto allo schema convenzionale⁴⁹.

Una possibile spiegazione di questa discrepanza può risiedere nella eterogeneità del carcinoma prostatico, nella presenza di ipossia all'interno dello stesso e/o nell'associazione della terapia ormonale alla radioterapia.

Sono comunque necessari ulteriori studi per meglio definire gli aspetti radiobiologici relativi al carcinoma prostatico ed, in particolar modo, il valore del rapporto α/β , il numero di cellule clonogene, il tempo di raddoppiamento ed il momento di inizio del ripopolamento accelerato.

Conclusioni

La radioterapia esterna ad alte dosi rappresenta il “gold standard” per i pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico localmente avanzato. Questa però comporta un aggravio dei costi della radioterapia e del “discomfort” per i pazienti a causa della durata del ciclo di radioterapia che risulta essere particolarmente lungo.

Un approccio completamente nuovo ai programmi di “dose escalation” può essere offerto dalla radioterapia ipofrazionata.

Dai dati emersi da questo studio, l’ipofrazionamento sembra essere un trattamento sicuro e potenzialmente efficace quanto le alte dosi a frazionamento convenzionale.

Ulteriori studi sono però necessari per confermare questi risultati ed il razionale radiobiologico dell’ipofrazionamento.

Bibliografia

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 13/01/2014.
2. The NCCN Clinical Practice Guidelines in OncologyTM Prostate Cancer V.1.2014 © 2013 National Comprehensive Cancer Network. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
3. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9149):267–272.
4. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(4):727–734.
5. Hanlon AL, Watkins Bruner D, Peter R, Hanks GE. Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(1):51–59.
6. Michalski JM, Bae K, Roach M, et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(1):14–22.
7. Jani AB, Su A, Correa D, Gratzle J. Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity-modulated versus conventional radiotherapy using localized fields. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2007;10(1):82–86.
8. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(4):1124–1129.

9. Button MR, Staffurth JN. Clinical application of image-guided radiotherapy in bladder and prostate cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2010;22(8):698–706.
10. Boda-Heggemann J, Lohr F, Wenz F, Flentje M, Guckenberger M. kV cone-beam CT-based IGRT: a clinical review. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al*. 2011;187(5):284–291.
11. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, et al. 70 Gy Versus 80 Gy in Localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol*. 2011;80(4):1056–1063.
12. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(1):67–74.
13. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(6):475–487.
14. Al-Mamgani A, van Putten WLJ, Heemsbergen WD, et al. Update of Dutch Multicenter Dose-Escalation Trial of Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2008;72(4):980–988.
15. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2005;294(10):1233–1239.
16. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(5):1405–1418.
17. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(4):1028–1033.
18. Thames HD, Suit HD. Tumor radioresponsiveness versus fractionation sensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12(4):687–691.

19. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol.* 1989;62(740):679–694.
20. Leborgne F, Fowler J, Leborgne JH, Mezzera J. Later outcomes and alpha/beta estimate from hypofractionated conformal three-dimensional radiotherapy versus standard fractionation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):1200–1207.
21. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(1):6–13.
22. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(4):1093–1104.
23. Wang JZ, Guerrero M, Li XA. How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(1):194–203.
24. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-Fractionation Sensitivity of Prostate Cancer Deduced From Radiotherapy Outcomes of 5,969 Patients in Seven International Institutional Datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol.* 2012;82(1):e17–e24.
25. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol.* 1999;43(5):1095–1101.
26. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is α/β for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol.* 2001;50(4):1021–1031.
27. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited - an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2012;51(8):963–974.
28. Ritter M, Forman J, Kupelian P, Lawton C, Petereit D. Hypofractionation for Prostate Cancer. *Cancer J Sudbury Mass.* 2009;15(1):1–6.

29. De Meerleer GO, Vakaet LA, De Gerssem WR, De Wagter C, De Naeyer B, De Neve W. Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: a planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(3):639–648.
30. Ling CC, Burman C, Chui CS, et al. Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35(4):721–730.
31. Pisansky TM. External-beam radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1583–1591.
32. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2006;176(4 Pt 1):1415–1419.
33. Faria S, Pra AD, Cury F, et al. Treating intermediate-risk prostate cancer with hypofractionated external beam radiotherapy alone. *Radiother Oncol*. 2011;101(3):486–489.
34. Fonteyne V, Soete G, Arcangeli S, et al. Hypofractionated High-Dose Radiation Therapy for Prostate Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol*. 2012;84(4):e483–e490.
35. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(5):1424–1430.
36. Martin JM, Rosewall T, Bayley A, et al. Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(4):1084–1089.
37. Lock M, Best L, Wong E, et al. A Phase II Trial of Arc-Based Hypofractionated Intensity-Modulated Radiotherapy in Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2011;80(5):1306–1315.
38. Norkus D, Karklelyte A, Engels B, et al. A randomized hypofractionation dose escalation trial for high risk prostate cancer patients: interim analysis of acute toxicity and quality of life in 124 patients. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2013;8(1):206.

39. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):43–54.
40. Pervez N, Small C, MacKenzie M, et al. Acute Toxicity in High-Risk Prostate Cancer Patients Treated With Androgen Suppression and Hypofractionated Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2010;76(1):57–64.
41. Quon H, Cheung PCF, Loblaw DA, et al. Hypofractionated concomitant intensity-modulated radiotherapy boost for high-risk prostate cancer: late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):898–905.
42. Khoo VS, Pollack A, Cowen D, et al. Relationship of Ki-67 labeling index to DNA-ploidy, S-phase fraction, and outcome in prostate cancer treated with radiotherapy. *The Prostate*. 1999;41(3):166–172.
43. Haustermans KM, Hofland I, Van Poppel H, et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(5):1067–1070.
44. Williams SG, Taylor JMG, Liu N, et al. Use of Individual Fraction Size Data from 3756 Patients to Directly Determine the α/β Ratio of Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2007;68(1):24–33.
45. Nickers P, Hermesse J, Deneufbourg J-M, Vanbelle S, Lartigau E. Which α/β ratio and half-time of repair are useful for predicting outcomes in prostate cancer? *Radiother Oncol*. 2010;97(3):462–466.
46. Pedicini P, Strigari L, Benassi M. Estimation of a Self-Consistent Set of Radiobiological Parameters From Hypofractionated Versus Standard Radiation Therapy of Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2013;85(5):e231–e237.
47. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(31):3860–3868.

48. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1172–1178.

49. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):1013–1021.