

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

ONCOLOGIA E PATOLOGIA SPERIMENTALE Ciclo XXV°

Settore Concorsuale di afferenza: 06/I1

Settore Scientifico disciplinare: MED-36

PROTONTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL TUMORE PROSTATICO

Presentata da Dott.ssa Mariangela La Macchia

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Sandro Grilli

Dott.ssa Mariangela La Macchia

Esame finale anno 2013

INDICE

1. INTRODUZIONE:

- Background
- La protonterapia
- Rilevanza clinica della dose-escalation
- I protoni nel cancro della prostata

2. MATERIALI E METODI

3. RISULTATI

4. DISCUSSIONE

5. CONCLUSIONI:

- Possibili sviluppi della protonterapia
- Ipofrazionamento
- Boost intraprostatico

6. BIBIOGRAFIA

PROTONTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL TUMORE PROSTATICO.

INTRODUZIONE

Background: Questi tre anni di dottorato, con la collaborazione dell'Ospedale San Raffaele di Milano e di ATreP (Agenzia Provinciale per la Protonterapia), sono stati incentrati sull'approfondimento di tematiche riguardanti l'uso di tecniche avanzate nel tumore prostatico, studiando soprattutto le differenze tra le varie tecniche a disposizione e di come queste si siano evolute nel corso degli anni: dalla radioterapia 2D alla radioterapia ad intensità modulata (IMRT) e guidata dalle immagini (IGRT). Per il successivo confronto con la protonterapia nella pratica clinica, evidenziando i vantaggi in termini di controllo della malattia (locale e a distanza) e in termini economici.

La prescrizione di dosi elevate/adequate si traduce in un miglioramento dell'outcome, ma comporta un aumento dell'incidenza di tossicità acuta e tardiva, sia genitourinaria che gastroenterica, che incide sulla qualità di vita del paziente. Ed è per questo che si è cominciato a studiare tecniche di radioterapia più all'avanguardia (che fossero disponibili per tutti i distretti corporei) e che permettessero di rispettare gli organi a rischio (OAR) vicini e sani. Le tecniche più avanzate di radioterapia hanno permesso anche di studiare schemi di frazionamento non convenzionali, per offrire trattamenti più brevi al paziente e che avessero un vantaggio radiobiologico sia sul tumore che sui tessuti sani circostanti.

Le innovazioni in radioterapia sono state motivate proprio dalla necessità di erogare dosi più alte, rispettando il più possibile i tessuti sani circostanti al tumore. Pertanto si è abbandonata la radioterapia 2D, dove i campi di trattamento (AP-PA) venivano disegnati

su lastre ortogonali e sulla base di reperi ossei con dosaggi bassi, proprio per minimizzare la tossicità. Si è investito di più sulla radioterapia 3D conformazionale, con più campi di trattamento; il piano di cura è basato su immagini TC, che possono essere integrate con altre tecniche di imaging come la RMN e/o la PET/TC; ed, inoltre, con la RT 3D si ha la possibilità di erogare dosi di trattamento più alte.

Oltre alle tecniche conformazionali tridimensionali, parallelamente si è sviluppata la tecnica ad intensità modulata (IMRT), con numerosi campi di trattamento; il piano di cura elaborato su immagini TC (con la possibilità di integrare informazioni cliniche ottenute da altre tecniche di imaging) ed i fasci di radiazioni hanno un'intensità modulata, ottenendo un'estrema conformazione della dose e le dosi di trattamento possono essere più elevate pur rispettando le dose constraints (dosi di tolleranza) degli organi a rischio. Tecnica quindi che permette di erogare dosi elevate, minimizzando la dose ai tessuti sani, che si traduce in un miglior controllo di malattia ed una migliore tolleranza degli organi a rischio.

Le evoluzioni proseguirono anche con le tecniche di imaging, per essere sicuri che le alte dosi colpissero il target (bersaglio) definito dal medico radioterapista, in grado perciò di minimizzare le incertezze geometriche dovute al posizionamento differente del pz giorno per giorno, nonché al movimento dovuto a movimenti/deformazioni degli organi adiacenti (ex. retto e vescica, il cui riempimento è variabile).

La protonterapia

Il protone è una particella carica dalle caratteristiche fisiche che lo rendono altamente attrattivo per l'uso terapeutico. I fotoni, o raggi X, sono pacchetti discreti di energia elettromagnetica che non hanno né massa né carica e che attraversando i tessuti depositano la dose in maniera continua in modo tale che anche i tessuti posti oltre l'obiettivo primario ricevano una quantità non trascurabile di dose del "falloff.". I protoni invece depositano gran parte della dose trasportata in una zona relativamente vicina all'estremità del percorso della particella. Questa regione ad alta dose è denominata "picco di Bragg"; la dose trasportata oltre il picco di Bragg la cui profondità è determinata da energia del fascio è virtualmente zero (1). Nella pratica clinica, i fasci di protoni di energie differenti sono utilizzati per estendere il picco di Bragg allo scopo di coprire tutto il target. La regione risultante che riceve una dose uniformemente completa si definisce SOBP (spread out bragg peak). Queste caratteristiche favorevoli di distribuzione di dose fanno sì che le strutture critiche immediatamente adiacenti all'obiettivo siano risparmiate più facilmente, l'obiettivo riceva la dose prevista omogeneamente e non vi sia praticamente dose in uscita.

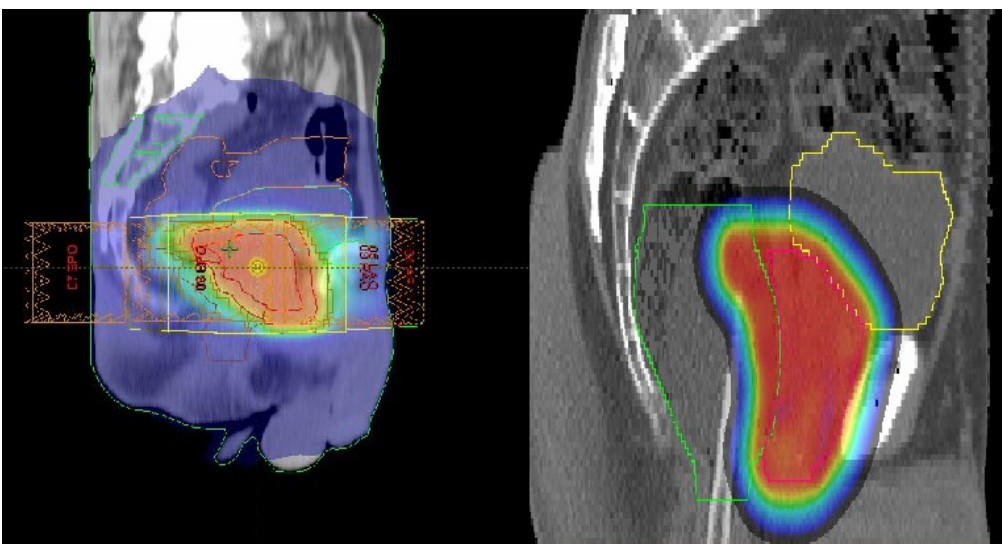


Fig.1 Vantaggio dei protoni nella distribuzione della dose.

Rilevanza clinica della dose escalation

La recidiva locale del cancro della prostata era comune dopo dosi ritenute convenzionali (66-70 Gy) fino a pochi anni fa: circa un terzo dei casi re-biopsiati evidenziava una malattia persistente e circa il 15% di questi pazienti infine ha sviluppato una malattia clinicamente evidente (2). Se la persistenza locale sia causa di metastatizzazione successiva o semplicemente un indicatore di malattia più aggressiva non è ancora chiaro, ma ci sono dati che mostrano un'associazione temporale fra persistenza di malattia locale e metastasi a distanza (3). Ciò suggerisce che, mentre la metastatizzazione e la malattia locale in alcuni pazienti progrediscono indipendentemente, in altri la persistenza di malattia possa provocare una evoluzione ritardata delle metastasi che potrebbe essere evitata grazie ad una terapia locale più efficace. Sono i pazienti con questo profilo di malattia che potrebbero trarre beneficio dalle dosi elevate di radiazioni. L'escalation della dose nel cancro della prostata migliora il controllo locale ed è associata con tassi di biopsia post-trattamento positivi più bassi (4). Zelefsky et al. (5) hanno segnalato i dati di rebiopsy ottenuti in un gruppo di pazienti curati in uno studio di escalation di dose. I tassi più bassi di biopsia positiva sono stati associati alle dosi più alte di radiazione (7% a 81 Gy, a 48% a 75.6 Gy, a 45% a 70.2 Gy e a 57% a 64.8 Gy). Questi risultati supportano il collegamento tra eradicazione locale della malattia ed escalation della dose come strategia ragionevole per migliorare i risultati. Vari studi randomizzati hanno indicato che l'escalation della dose migliora i risultati cancro-specifici, specialmente in pazienti con la malattia a rischio intermedio (definito dal livello di PSA, dal T e dal Gleason). Fin qui nessuna prova ha però potuto evidenziare una diminuzione del tasso di metastasi a distanza o un miglioramento della sopravvivenza. Il recente studio RTOG 0126 è stato programmato proprio per permettere di rilevare un eventuale beneficio di sopravvivenza con l'escalation della dose e recluterà circa 1500 pazienti con questo obiettivo.

I protoni nel cancro della prostata

Le superiori caratteristiche del rapporto profondità-dose dei fasci di protoni indicano un vantaggio dosimetrico dei protoni rispetto ai fotoni a parità di disposizione del fascio. Ciò si è rivelato fondato per tumori di varie sedi, ma non ha potuto confermarsi chiaramente per strutture pelviche profonde quali la prostata. La localizzazione precisa del picco di Bragg rende la distribuzione della dose altamente sensibile alle incertezze del range della particella all'interno del tessuto. Vi è inoltre un certo grado di incertezza dosimetrica al bordo distale del picco del SOBP, anche quando la profondità del target è stata determinata chiaramente. Questo problema è particolarmente sensibile nei pazienti con cancro della prostata a causa delle variazioni giornaliere nella posizione della prostata. Anche se le immagini quotidiane permettono di porre l'isocentro in modo da impedire un mistargeting, registrare precisamente la profondità del SOBP è un'operazione molto complessa da eseguire nell'adattamento quotidiano del piano di trattamento. Per tenere conto del movimento della prostata lungo l'asse di un fascio di protoni, il SOBP deve comprendere un volume più grande che deve tenere conto anche della presenza di strutture ossee. Per accomodare al meglio questi margini supplementari, due entrate laterali opposte sono gli angoli di fascio preferiti anche perchè perpendicolari al retto: lungo quest'asse, l'incremento prossimale e distale del PTV non aumenta il volume del retto che riceve le dosi elevate. Va peraltro tenuto conto che i fasci di protoni hanno una certa penombra in profondità, cosa che può compromettere ulteriormente la capacità di risparmiare il retto anteriormente. Questi vincoli fisici riducono i vantaggi dei protoni come utilizzati attualmente; tuttavia, nuove modalità di produzione (metodi di trasporto attivi) indicano che questi vincoli potrebbero essere minimizzati con tecniche di intensità-

modulata (6). Gli studi clinici e dosimetrici in corso determineranno gli effettivi vantaggi di questa metodica che va confrontata con le tecniche di IMRT del mondo radioterapico. Trofimov e coll. (7) recentemente hanno segnalato i risultati di uno studio dosimetrico comparativo di 10 pazienti di cui il trattamento del cancro della prostata è stato studiato con entrambe le tecniche IMRT e protoni 3D alla dose di 79.2 cGy (79.2 cobalto Gy equivalente). L'IMRT ha offerto una migliore conformalità della dose, definita come il rapporto tra isodose prescritta e volume target corrispondente, mentre un volume più grande del tessuto non-target ha ricevuto la dose di prescrizione con i protoni. Nel range di bassa dose, l'IMRT ha avuto caratteristiche molto meno favorevoli dei protoni; per esempio, il V30 rettale per i protoni era 16-53% più basso. L'uso di numerosi fasci durante la IMRT porta infatti alla erogazione di dosi basse di radiazione ad un grande volume di tessuto normale ("bagno di dose,,).

Dopo lo studio e l'approfondimento di queste tecniche di trattamento, ho analizzato alcuni dati disponibili, sviluppando un lavoro retrospettivo, per valutare il reale vantaggio di queste tecniche sia di radioterapia che di imaging, in termini di outcome clinico e di effetti collaterali: uno studio, quindi, che valutasse il profilo di tossicità acuta e tardiva genitourinaria e gastroenterica ed il controllo biochimico di malattia dopo linfadenectomia pelvica e prostatectomia radicale e successiva radioterapia adiuvante moderatamente ipofrazionata con Tomoterapia elicale nei pazienti con tumore prostatico pN0/pN1.

Obiettivo: valutare la tossicità acuta e tardiva sia genitourinaria che gastroenterica e il controllo biochimico di malattia.

Materiali e metodi: Sono stati studiati 130 pazienti, trattati con tomoterapia elicale adiuvante moderatamente ipofrazionata dal luglio 2006 all'aprile 2009. Venticinque pazienti, dopo linfadenectomia pelvica e prostatectomia radicale, pT2; 50 pazienti pT3a; 52 pT3b; 3 pazienti pT4. Settantacinque pazienti con margini chirurgici positivi e 45 pazienti con linfonodi pelvici positivi.

Tutti i pazienti sono stati trattati con Tomoterapia elicale adiuvante moderatamente ipofrazionata in 28 frazioni. Le dosi di prescrizione sono state: 65.8 Gy per 2.35 Gy/frazione (EQD2 \geq 70 Gy) sulla loggia prostatica, quindi sulle sedi a più alto rischio di ripresa locale di malattia, collo vescicale, spazi retrovescicali e anastomosi uretrovescicale.

Sulle ex-vescicole seminali è stata erogata una dose di 60.20 Gy per 2.15 Gy/frazione (EQD2 \geq 60 Gy).

In 88 pazienti su 130 la dose prescritta è stata di 51.80 (EQD2 \geq 60 Gy) Gy sui linfonodi pelvici, in pazienti con linfonodi pelvici positivi o in pazienti ad alto rischio (Gleason score = 8-10) di ripresa di malattia.

La terapia ormonale adiuvante è stata prescritta in tutti i pazienti con più di 3 linfonodi positivi o in pazienti ad alto rischio (Gleason score = 8-10), per una mediana di 24 e 12 mesi, rispettivamente.

La tossicità acuta e tardiva è stata valutata retrospettivamente secondo il CTCAE 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) scoring system.

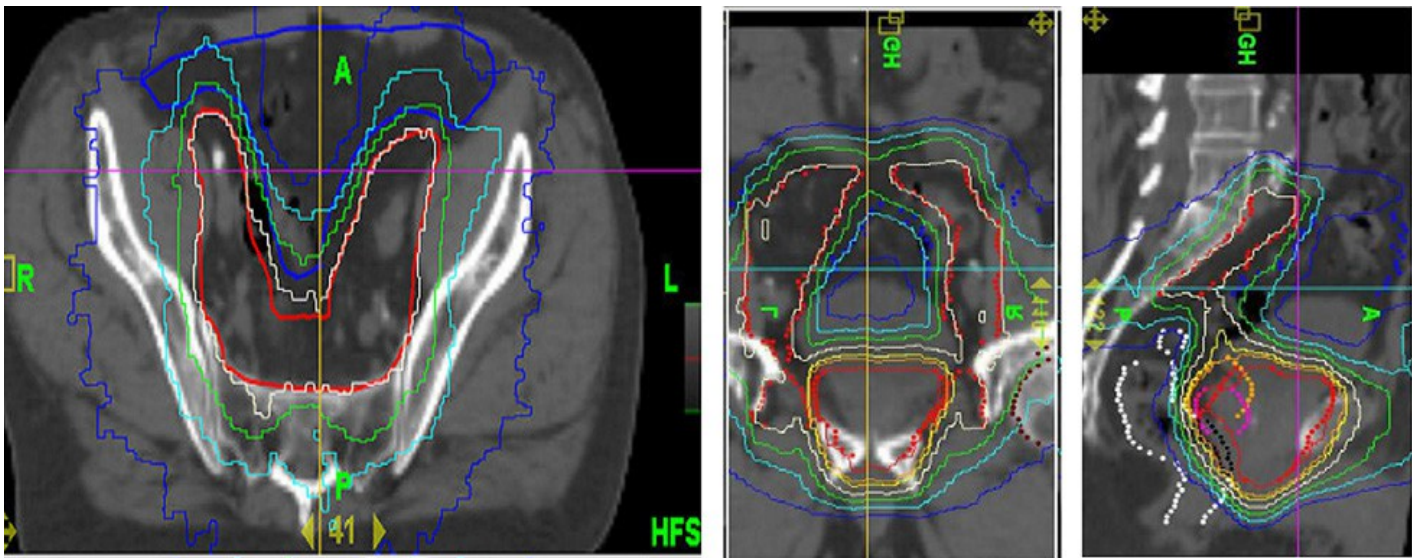


Fig. 2 esempio di distribuzione di dose nella pelvi.

La mediana di follow-up è di 39 mesi. In questa finestra di tempo abbiamo osservato 5 pazienti con ripresa biochimica di malattia, quindi con una bRFS del 94%. Solo 3 pazienti hanno recidivato clinicamente sui linfonodi: un paziente sui linfonodi pelvici (pT3a pN0, non sottoposto a terapia adiuvante sulla pelvi) e due pazienti sui linfonodi lomboaortici, entrambi pazienti pN1.

Conclusioni: La Tomoterapia elicale adiuvante moderatamente ipofrazionata (28 frazioni) sulla loggia prostatica + Ln pelvici dopo linfadenectomia pelvica e prostatectomia radicale è fattibile e sicura con un profilo di tossicità acuta e tardiva accettabile ed un controllo biochimico di malattia eccellente.

A seguito di questo studio retrospettivo con **ATreP** e con **l'ospedale San Raffaele** di Milano si è pensato di iniziare uno studio di confronto fra le tecniche più avanzate di radioterapia con fotoni (Tomoterapia) e protonterapia (IMPT), considerando che in letteratura mancano dati relativi al confronto delle due tecniche.

MATERIALI E METODI:

Abbiamo selezionato immagini TC con i relativi piani di trattamento di otto pazienti precedentemente trattati con Tomoterapia presso l'ospedale San Raffaele, secondo il protocollo di trattamento radioterapico radicale ipofrazionato in uso presso tale struttura.

Volumi d'interesse e obiettivi di pianificazione

Per ogni paziente, sono stati definiti tre volumi bersaglio (CTV: clinical target volume): CTV1 (prostata + terzo prossimale delle vescicole seminali) e CTV2 (due terzi distali delle vescicole seminali) CTVIn (linfonodi pelvici). Ogni CTV è stato espanso a PTV (planning target volume) di 8-10 mm. La prescrizione di dose, definita come la dose mediana nel PTV, è stata di 74,2 Gy sia per il PTV1, di 65,5 Gy per il PTV2 e 51.8 per il PTVIn, erogati in 28 frazioni (cioè 2,6; 2,3 e 1.85 Gy/frazione, rispettivamente). Gli obiettivi di pianificazione richiesti per il PTV1, PTV2 e il PTVIn sono che almeno il 95-98% del volume, riceva il 95% della dose prescritta. Sono stati definiti i seguenti organi a rischio (OAR): retto, vescica, cavità intestinale, teste femorali e bulbo penieno.

Secondo lo stesso protocollo clinico, le dose di tolleranza agli organi a rischio sono stati definiti come segue:

- *Retto*: il volume che riceve 50 Gy (V50) deve essere $\leq 35-45\%$, $V60\% \leq 25-30\%$, $V65 \leq 15-20\%$, $V70 \leq 1-3\%$. La Dmax (dose massima) $\leq 70\text{Gy}$ a meno dell'1% del volume.
- *Vescica*: $V60 \leq 35\%$, $V70 \leq 20\%$.

- *Bulbo penieno*: dose media $\leq 45-50$ Gy.
- *Teste femorali*: $V_{40} \leq 2-4\%$; $D_{max} \leq 45$ Gy.
- *Intestino*: $D_{max} \leq 55$ Gy.

Tecniche di pianificazione.

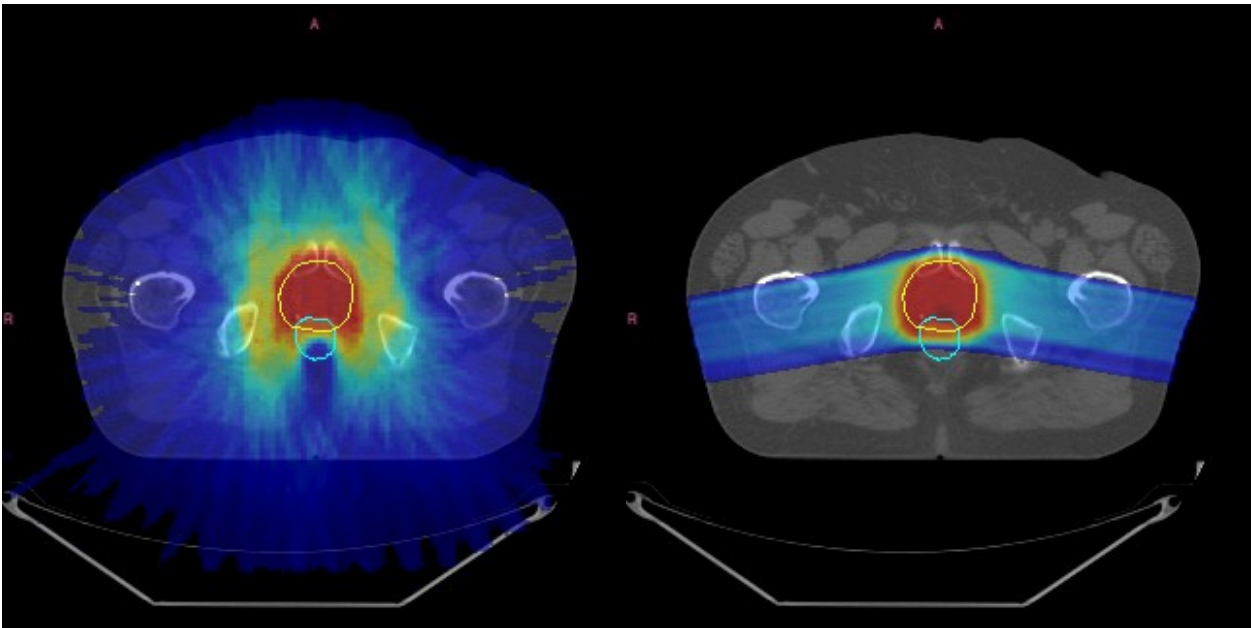
Per questo studio, sono stati generati nuovi piani di tomoterapia. Le caratteristiche di modulazione e di larghezza del fascio erano le stesse che nella pratica clinica. I piani di trattamento con protoni sono stati elaborati in hyperion (TPS-treatment planning sistem), con modalità di pencil beam scanning (PBS-tecnica attiva di erogazione del fascio).

Piano di valutazione

Le distribuzioni di dose risultanti dai due treatment planning sono stati importati per la valutazione in VODCA (Software Solutions Medical, Hagendorn, CH), dove sono stati generati dei DVH.

RISULTATI:

In generale, sia con la tomoterapia (HT) che con la protonterapia (IMPT), si è ottenuta una distribuzione di dose molto omogenea nei PTV, sono stati rispettati tutti gli obiettivi di pianificazione: il più importante parametro di copertura, la $V_{95\%}$, è stato soddisfatto sia con la HT che con la IMPT.



A

B

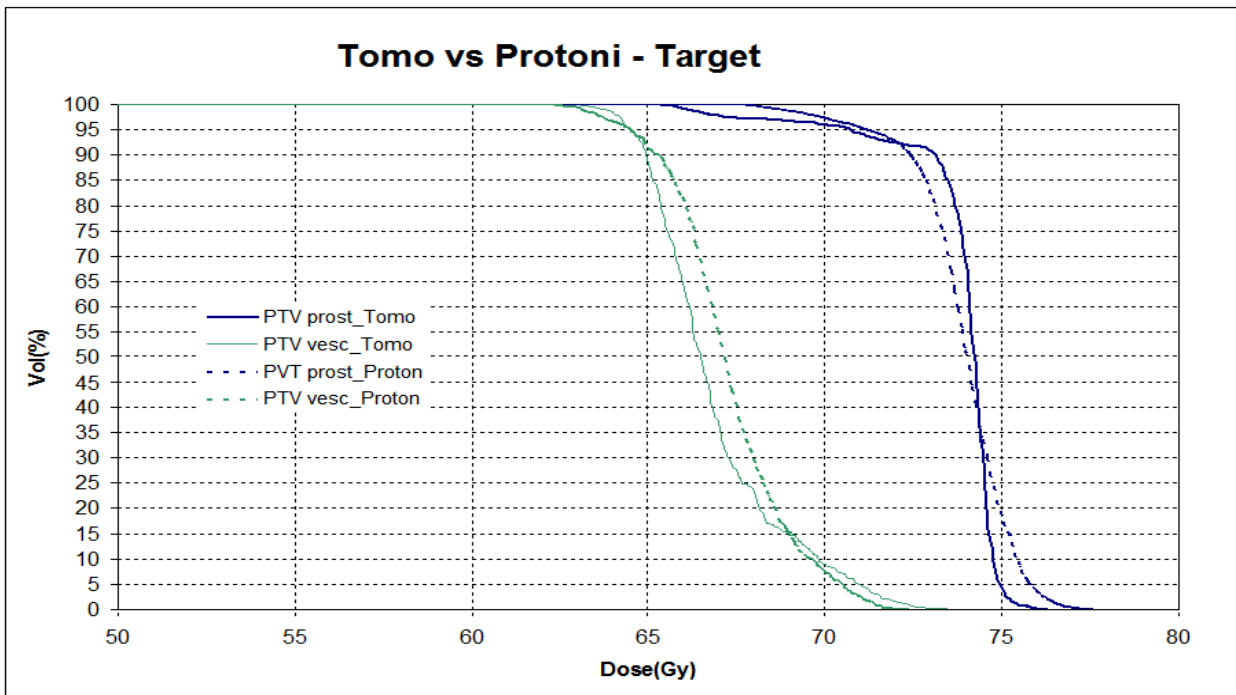


Fig.3 Confronto tra distribuzione di dosi e DVH nel PTV. A: Tomoterapia. B: IMPT

Organi a rischio a rischio

Nella maggior parte dei casi, i piani di HT e di IMPT hanno raggiunto tutti gli obiettivi dose-volume negli OAR.

- *Retto*: in media, la V60 e la V65 per entrambe le tecniche sono state al di sotto della dose consentita. Tutti i valori fino alla V60 hanno mostrato una differenza statisticamente significativa a favore della protonterapia. La V65, la V70, la D1% e Dmax hanno valori simili nelle due tecniche.

- *Vescica*: la PT ha consentito una riduzione statisticamente significativa del volume irradiato, riducendo dal 29% al 21% il volume medio della vescica che riceve 60 Gy. La dose media della vescica è passata da 40,4 Gy con la HT a 22,2 Gy con IMPT.

- *Teste femorali*: Gli obiettivi di pianificazione sono stati facilmente soddisfatti da entrambe le tecniche. I migliori risultati sono stati, però, ottenuti dalla IMPT. Le due tecniche hanno mantenuto l'irradiazione delle teste femorali a livelli bassi, ottenendo un valore medio di V40 inferiore allo 0,5%.

- *Bulbo penieno*: L'IMPT ha permesso una netta riduzione della dose media e della V50.

- *Cavità intestinale*: Tutte le tecniche hanno raggiunto un basso livello di irradiazione di questo OAR. La IMPT raggiunge una riduzione della dose statisticamente significativa, da 20 e 10 Gy, rispettivamente.

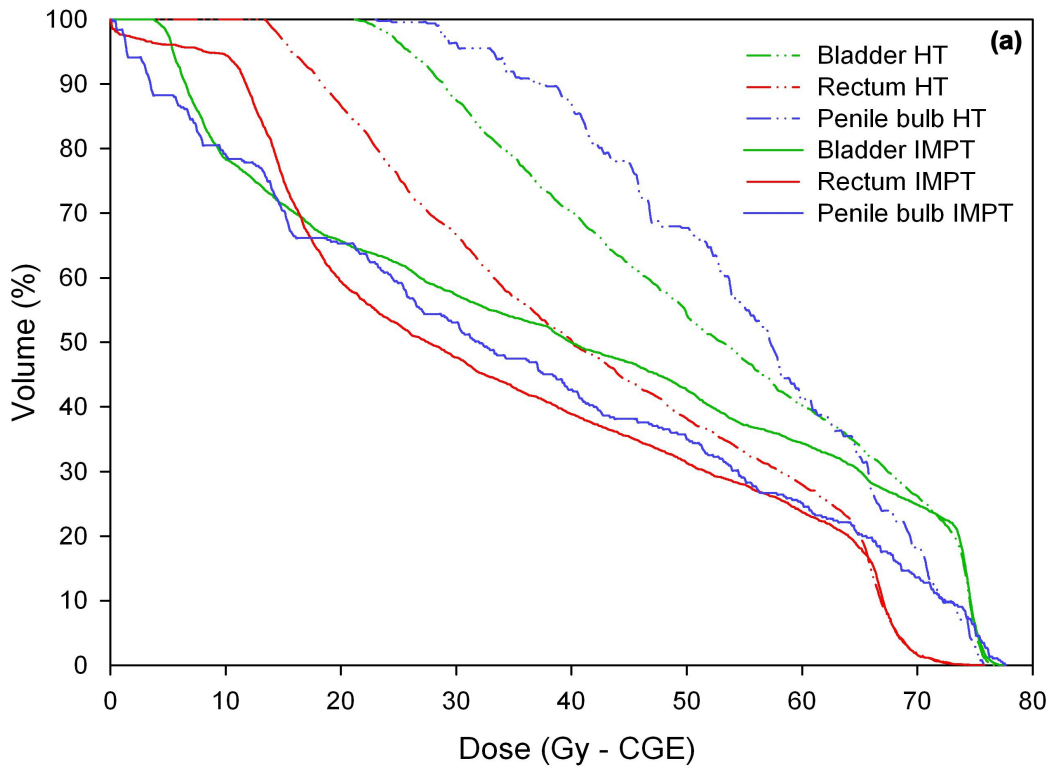
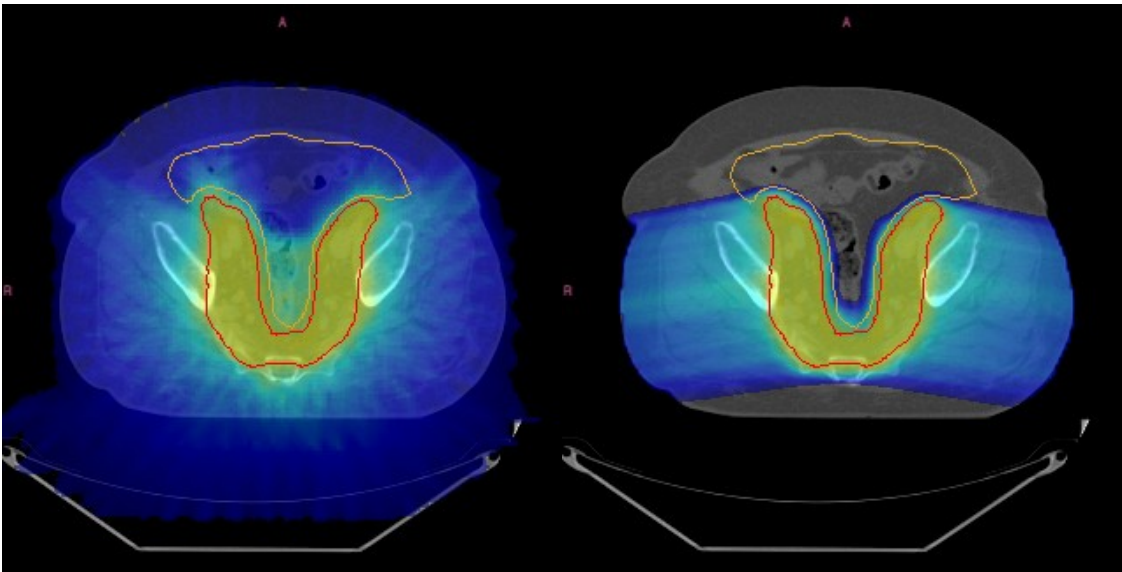


Fig.4 Confronto tra distribuzione di dosi e DVH negli OAR. A: Tomoterapia. B: IMPT

DISCUSSIONE

Sono stati pubblicati studi di confronto tra IMRT (radioterapia ad intensità modulata) e protonterapia, ma solo su fantocci (8,9). Obiettivo di questi studi era valutare il beneficio dei protoni nel trattamento del cancro della prostata rispetto ai fotoni.

Il nostro, è il primo studio che confronta la HT e la sua distribuzioni di dose con la IMPT su pazienti reali, nel trattamento del cancro prostatico. Le differenze tra le distribuzioni di dose nel PTV tra HT e IMPT erano marginali. Maggiori differenze sono state riscontrate negli organi a rischio.

Sebbene le differenze tra HT e IMPT varino da organo ad organo, possono essere identificate alcune proprietà generali:

- Per dosi superiori a 65 Gy, HT e IMPT producono risultati molto simili. La distribuzione di dose della IMPT ha una conformità superiore rispetto alla HT, traducendosi in un maggiore risparmio di dose agli OAR, come nel caso della vescica. Mentre la HT raggiunge dosi di conformità molto alte in regioni specifiche, come ad esempio nel retto.

- Il livello di dose in cui IMPT e HT inizia ad essere più evidente è al di sotto di 65 Gy, quindi per le medie e basse dosi.

I dati clinici sugli effetti a lungo termine dell'irradiazione vescicale e del bulbo penieno, non consentono di stimare il beneficio clinico associato a questo risparmio. Da un lato, è ragionevole aspettarsi che la riduzione della V60 e della V50 sulla vescica e sul bulbo penieno, potrebbe portare a effetti clinicamente migliori. D'altra parte, i dati clinici attuali suggeriscono che le gravi tossicità a lungo termine sono indotte dalle alte dosi, dove IMPT ha un vantaggio minore sul HT. Per quanto riguarda il bulbo penieno, i valori di dose ottenuti da HT sono già al di sotto della soglie di rischio di disfunzione erettile; come anche per le teste femorali.

CONCLUSIONE

In questo studio, HT e IMPT, hanno ottenuto risultati equivalenti, sia in termini di distribuzioni di dose che di copertura del target; la IMPT ha, invece, raggiunto migliori risultati nelle medie e basse dosi agli OAR, soprattutto per la vescica e il bulbo penieno. Da questi dati preliminari si è deciso che l'uso della protonterapia nel trattamento del carcinoma prostatico sarà indicato in pazienti selezionati, considerando anche gli alti costi del trattamento. I reali vantaggi di questa tecnica, da giustificare la alta spesa economica, potrebbero evidenziarsi in pazienti che dovranno essere sottoposti ad irradiazione pelvica dei linfonodi (grossi volumi di trattamento); in pazienti giovani, per ridurre i rischi di II° tumori indotti dalle radioterapia conformazionale con fotoni (dalle dosi medie). Ed, inoltre, in pazienti con malattie croniche intestinali, quali la rettocolite ulcerosa e il morbo di Kron, che nelle fasi silenti potrebbero riacutizzarsi con l'irradiazione.

Possibili sviluppi dell'uso dei protoni

Altri possibili sviluppi dell'uso dei protoni nel tumore prostatico potrebbero essere studi di ipofrazionamento e di sovradosaggio sia prostatico che intaprostatico (DIL), trattasi sempre di studi ancora in corso di valutazione:

- Ipofrazionamento

Attualmente, la radioterapia per il cancro della prostata viene eseguita con un regime frazionato di 40 o più sedute su un periodo di 8-9 settimane. Trattamenti più brevi sarebbero certamente benvenuti sia per motivi economici che sociali. In più, emergono dati crescenti che il cancro della prostata sia particolarmente adatto ad un trattamento

ipofrazionato per motivi biologici. Gli schemi convenzionali di frazionamento che utilizzano dosi di 1.8-2 Gy per frazione sono basati sul dato che i tumori sono in genere tipicamente meno sensibili alle dimensioni della frazione rispetto ai tessuti normali a lenta risposta. I rapporti α/β bassi sono tipici dei tessuti normali a lenta risposta; i tumori hanno solitamente un ratio più alto. Rispetto ad un α/β elevato, un livello basso di α/β è associato con una maggiore capacità di riparazione fra le frazioni e un relativo miglior risparmio alle piccole dosi. Ciò implica un rapporto terapeutico superiore per le piccole frazioni per la maggior parte dei tumori. Tipicamente l' α/β per i tumori è 8 o maggiore e generalmente circa 3 per il tessuto normale a lenta risposta. Ci sono, tuttavia, tumori che non aderiscono a questa regola generale. Questi tumori tendono a proliferare lentamente o ad avere una bassa frazione di crescita: entrambe caratteristiche del cancro della prostata. L' α/β per i tumori della prostata può essere anche di 1.5, rendendolo ancor più sensibile al frazionamento rispetto ai tessuti normali circostanti. Di conseguenza, il tumore potrebbe non risentire dell'azione di piccole dosi (10). Il rapporto terapeutico massimo sarebbe perciò realizzato con un regime di grandi dosi per frazione suggerendone per i regimi ipofrazionati un vantaggio biologico. Il trattamento ipofrazionato è stato usato clinicamente per molti anni, specialmente nel Regno Unito, con buone tolleranze ma la sua relativa efficacia è difficile da valutare perché molti studi su questa modalità sono stati condotti prima dell'era di PSA. Dati preliminari favorevoli ora sono resi disponibili da due studi randomizzati più recenti che hanno confrontato regimi convenzionali e ipofrazionati (11,12). Malgrado la disponibilità limitata dei dati, sono in corso studi con ipofrazionamento estremo o radioterapia stereotassica body (SBRT) con soltanto 5-7 frazioni alle dosi tipiche di 5.5-7 Gy per frazione (13). La protonterapia potrebbe risultare particolarmente conveniente quando si usino dosi elevate per frazione. Infatti l'erogazione di una dose più omogenea al target è una caratteristica tipica dei fasci di protoni e l'uso di regimi terapeutici che usano poche frazioni minimizzerebbero il costo della terapia con protoni.

- Boost intraprostatico

Il cancro della prostata è considerato generalmente come una malattia multifocale, ma questo non è sempre il caso (14). Anche quando la malattia è multifocale, le lesioni dominanti potrebbero essere adatte ad una escalation di dose. Attualmente l'intera prostata viene trattata in radioterapia con una dose uniforme poichè non vi è ancora un modo adeguato per mappare il tumore all'interno della ghiandola. Le nuove tecniche di imaging, quali la spettroscopia, potrebbero migliorare la valutazione anatomica e metabolica del cancro della prostata (15). La strategia di trattare l'intera prostata con una dose convenzionale e di erogare un boost alle lesioni dominanti è già stata esplorata con IMRT (16). L'uso di una intensità modulata con protoni potrebbe migliorare ancora la selettività del trattamento che richiederà comunque una valutazione precisa e caso per caso della malattia.



Fig.5 Boost intraprostatica (DIL)

Bibliografia

1. Khan FM. The physics of Radiation Therapy. 2nd edition, Lippincott William and Wilkins, Philadelphia, 1984.
2. Crook J, Malone S, Perry G, Bahadur Y, Robertson S, Abdolell M. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000, 48:355-67.
3. Zagars GK, von Eschenbach AC, Ayala AG, Schultheiss TE, Sherman NE. The influence of local control on metastatic dissemination of prostate cancer treated by external beam megavoltage radiation therapy. *Cancer.* 1991;68:2370-7.
4. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, Young RH, Shipley JW, Zietman AL, Biggs PJ, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:3-12
5. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 ;41:491-500.
6. Lomax AJ, Pedroni E, Rutz H, Goitein G. The clinical potential of intensity modulated proton therapy. *Z Med Phys.* 2004;14:147-52.
7. Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, Bortfeld TR, Zietman AL, Delaney TF, Shipley WU. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69:444-53.
8. Cella L, Lomax A, Mirabell L. Potential role of intensity modulated proton beams in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49:217-23.
9. Muzik J, Soukup M, Albert M. Comparison of fixed-beam IMRT, helical tomotherapy and IMPT for selected cases. *Med Phys* 2008; 35: 1580-92.
10. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 ;50:1021-31.
11. Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, Botten RJ, Di Matteo AC, Butters J, Weerasinghe S, Abeysinghe P. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 ;66:1072-83.
12. Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, Levine M, Sathya J, Choo R, Prichard H, Brundage M, Kwan W. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):6132-8.

13. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 ;67:1099-105.
14. Mouraviev V, Sun L, Madden JF, Mayes JM, Moul JW, Polascik TJ. Prostate cancer laterality does not predict prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy. *Urology.* 2007;70:1141-5.
15. Rajesh A, Coakley FV, Kurhanewicz J. 3D MR spectroscopic imaging in the evaluation of prostate cancer. *Clin Radiol.* 2007 ;62:921-9.
16. Nederveen AJ, van der Heide UA, Hofman P, Welleweerd H, Lagendijk JJ. Partial boosting of prostate tumours. *Radiother Oncol.* 2001 ;61:117-26.

Bologna, 28/01/2013

Dott.ssa M. La Macchia