

PATOLOGIE URO-ONCOLOGICHE:
LA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE

PRESEZZO 21 SETTEMBRE 2019

Neoplasia della prostata: radioterapia con intento radicale


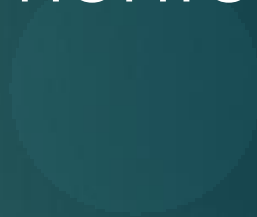
Corrado Italia



Servizio di Radioterapia

Policlinico S. Pietro, Ponte S. Pietro – Policlinico S. Marco, Zingonia)



UNIVERSITY & RESEARCH
HOSPITALS

- 
- 
- ▶ radioterapia radicale su malattia localizzata
 - ▶ radioterapia radicale su malattia localmente avanzata
 - ▶ radioterapia postoperatoria
 - ▶ radioterapia di salvataggio
 - ▶ radioterapia su oligometastasi
 - ▶ radioterapia palliativa

- 
- 
- ▶ radioterapia radicale su malattia localizzata
 - ▶ radioterapia radicale su malattia localmente avanzata
 - ▶ radioterapia postoperatoria
 - ▶ radioterapia di salvataggio
 - ▶ radioterapia su oligometastasi
 - ▶ radioterapia palliativa

radioterapia radicale a chi, cosa e come?

- ▶ inquadramento del paziente secondo le classi di rischio
- ▶ scelta terapeutica
- ▶ confronto collegiale
- ▶ proposta al paziente



radioterapia radicale a chi, cosa e come?

- ▶ le classi di rischio

si basano su: stadio clinico

WHO grade grouping (GPS)

PSA iniziale

classi di rischio AUA, NCCN, EAU, AIOM...

VERY LOW: T1-T2a and PSA<10 and WHO 1 and <34% core positive and no cores >50% positive and PSA density <0.15

LOW: T1-T2a and PSA<10 and WHO 1

INTERMEDIATE: T2b-T2c or PSA 10-20 or WHO 2-3
favourable: WHO 1 (PSA 10-20) or WHO 2 (PSA<10)
unfavourable: WHO 2 (PSA 10-20) or WHO 3

HIGH: T3 or PSA>20 or WHO 4-5

VERY HIGH: T4 (T3b...), massive WHO 5


classi di rischio AUA, NCCN, EAU, AIOM...



VERY LOW: T1-T2a and PSA<10 and WHO 1 and <34% core positive and no cores >50% positive and PSA density <0.15



LOW: T1-T2a and PSA<10 and WHO 1



INTERMEDIATE: T2b-T2c or PSA 10-20 or WHO 2-3
favourable: WHO 1 (PSA 10-20) or WHO 2 (PSA<10)
unfavourable: WHO 2 (PSA 10-20) or WHO 3



HIGH: T3 or PSA>20 or WHO 4-5



VERY HIGH: T4 (T3b...), massive WHO 5

scelta terapeutica AUA, NCCN, EAU, AIOM...

VERY LOW: T1-T2a and PSA<10 and WHO 1 and <34% core positive and no cores >50% positive and PSA density <0.15

▶ sorveglianza attiva

mts a 15aa < 1%

non associazione con terapia ormonale

scelta terapeutica AUA, NCCN, EAU, AIOM...

LOW: T1-T2a and PSA<10 and WHO 1

- ▶ **sorveglianza attiva**

per una gran parte dei pazienti

- ▶ **trattamento radicale (RP - RT)**

per i pazienti a > rischio di progressione
(>50% positive cores, lesioni voluminose,
obesità, PSA density > 0.15)

scelta terapeutica AUA, NCCN, EAU, AIOM...

LOW: T1-T2a and PSA<10 and WHO 1

trattamento radicale (RP - RT)

PIVOT - PROTECT: mts in 3%

20% (PIVOT) 50% (PROTECT): passaggio a
trattamento radicale entro 10 aa

(Wilt TJ,2009 - Wilt,2012 - Hamdy FC,2016 - Lane A,2016)

scelta terapeutica AUA, NCCN, EAU, AIOM...

INTERMEDIATE: T2b-T2c or PSA 10-20 or WHO 2-3

favourable: WHO 1 (PSA 10-20) or WHO 2 (PSA < 10)

unfavourable: WHO 2 (PSA 10-20) or WHO 3

- ▶ prostatectomia radicale
- ▶ radioterapia radicale
+ trp ormonale (short course)

scelta terapeutica AUA, NCCN, EAU, AIOM...

INTERMEDIATE: T2b-T2c or PSA 10-20 or WHO 2-3

favourable: WHO 1 (PSA 10-20) or WHO 2 (PSA < 10)

unfavourable: WHO 2 (PSA 10-20) or WHO 3

▶ radioterapia radicale + trp ormonale

dosi adeguate

possibilità di omettere la trp ormonale in casi selezionati

(Al-Mamgani A,2008 - Dearnaley DP,2014 - Kuban DA,2008 - Beckendorf V,2011 - Bolla M,2016)

scelta terapeutica AUA, NCCN, EAU, AIOM...

HIGH: (T3) or PSA>20 or WHO 4-5

- ▶ radioterapia radicale
+ trp ormonale (long course)
- ▶ prostatectomia radicale

(Bolla M,2002 - Bolla M,2009 - Horwitz EM,2008 - Warde P, 2011 - Widmark A,2009)

scelta terapeutica AUA, NCCN, EAU, AIOM...

VERY HIGH: T4 (T3b...), massive WHO 5

- ▶ stadiazione N e M / aspettativa di vita
- ▶ watchful waiting, terapia medica, RT

scelta terapeutica AUA, NCCN, EAU, AIOM... puntualizzazioni sulla trp ormonale



VERY LOW

LOW

NO trp ormonale

▶ Lu-Yao GL, JAMA 2014

66.000 paz, nessun vantaggio di sopravvivenza (OS,DSS)

▶ Potosky AL, JCO 2014

15.000 paz, nessun vantaggio di sopravvivenza (OS,DSS)

scelta terapeutica AUA, NCCN, EAU, AIOM... puntualizzazioni sulla trp ormonale



INTERMEDIATE

trp ormonale short course

- ▶ D'Amico AV, JAMA 2008 - Denham JV, Lancet Onc 2011 - Jones CU, NEJM 2011

vantaggio di sopravvivenza (OS, DSS)

- ▶ Pisansky TM, JCO 2015

nessuna differenza tra short e long course

scelta terapeutica AUA, NCCN, EAU, AIOM...
puntualizzazioni sulla trp ormonale



HIGH

trp ormonale long course

- ▶ RTOG 9202 (2aa post-RT), EORTC 22961 (2.5 aa post-RT),
RTOG 8531 (long course)
vantaggio di sopravvivenza (OS,DSS)

scelta terapeutica AUA, NCCN, EAU, AIOM... quale trp ormonale

- ▶ Kunath F, Cochrane Database Syst Rev 2014
metaanalisi 3000 paz: monoterapia con antiandrogeno periferico non steroideo peggiore di LHRH analogo per OS, progressione clinica, tolleranza
- ▶ RTOG 9202, RTOG 8531, EORTC 22961: tutti con LHRH analogo, nessuno studio rilevante condotto con antiandrogeno

scelta terapeutica AUA, NCCN, EAU, AIOM...
puntualizzazioni sulla trp ormonale



- ▶ privilegiare l'uso di LHRH analoghi o antagonisti

confronto collegiale



- ▶ forme strutturate (prostate cancer units)
- ▶ forme meno strutturate
- ▶ dati di letteratura a favore della decisione collegiale

radioterapia - ca prostatico

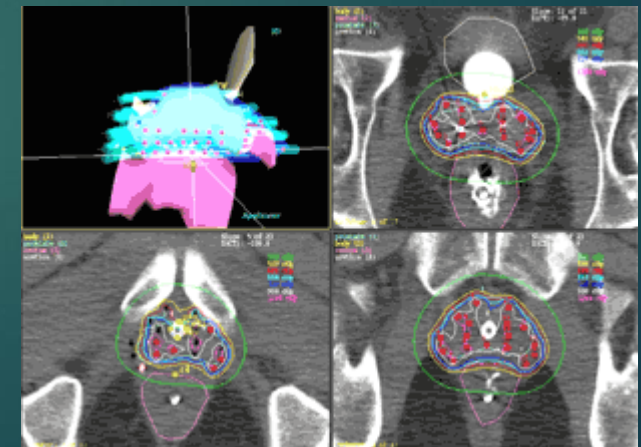
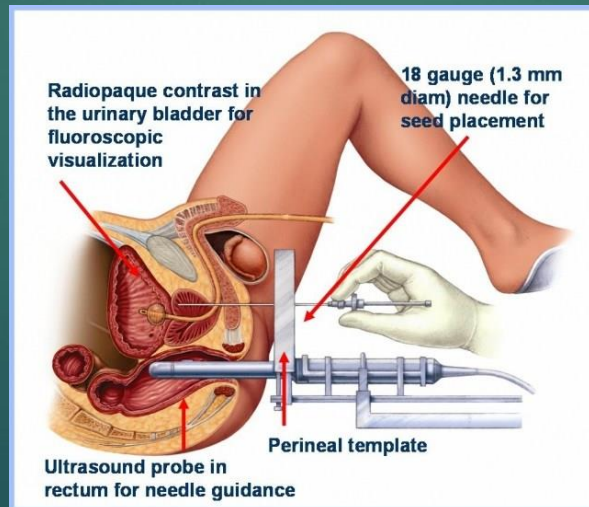
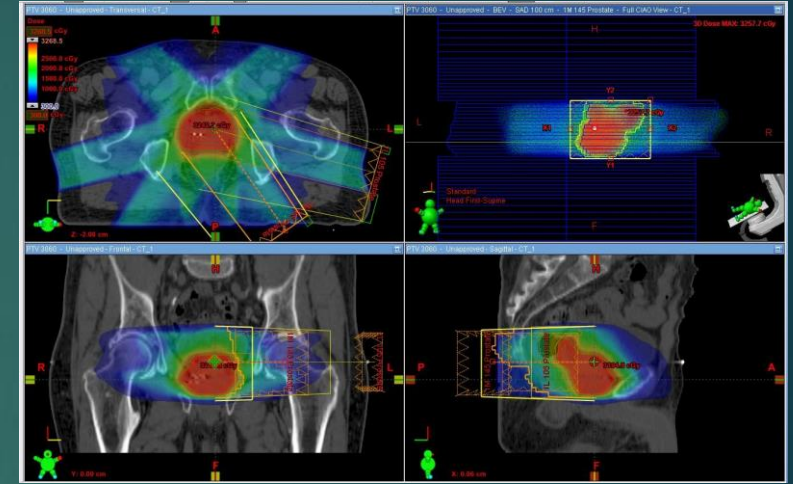
▶ radioterapia
esterna



utilizzo singolo
o combinato



▶ brachiterapia



radioterapia - ca prostatico

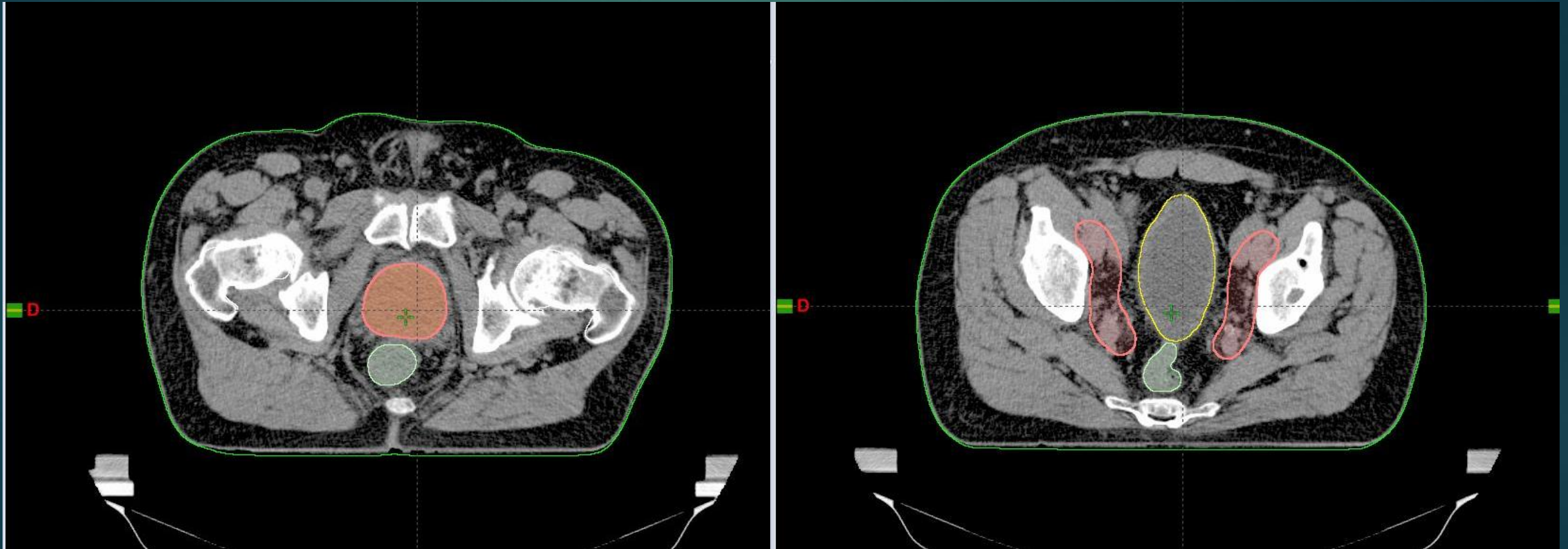
- ▶ radioterapia 3D conformazionale o 3D-CRT (dai primi anni '90)
- ▶ radioterapia a modulazione di intensità o IMRT (dai primi anni 2000)
- ▶ radioterapia volumetrica ad archi modulati o VMAT (ultimi 10 aa)

radioterapia - ca prostatico

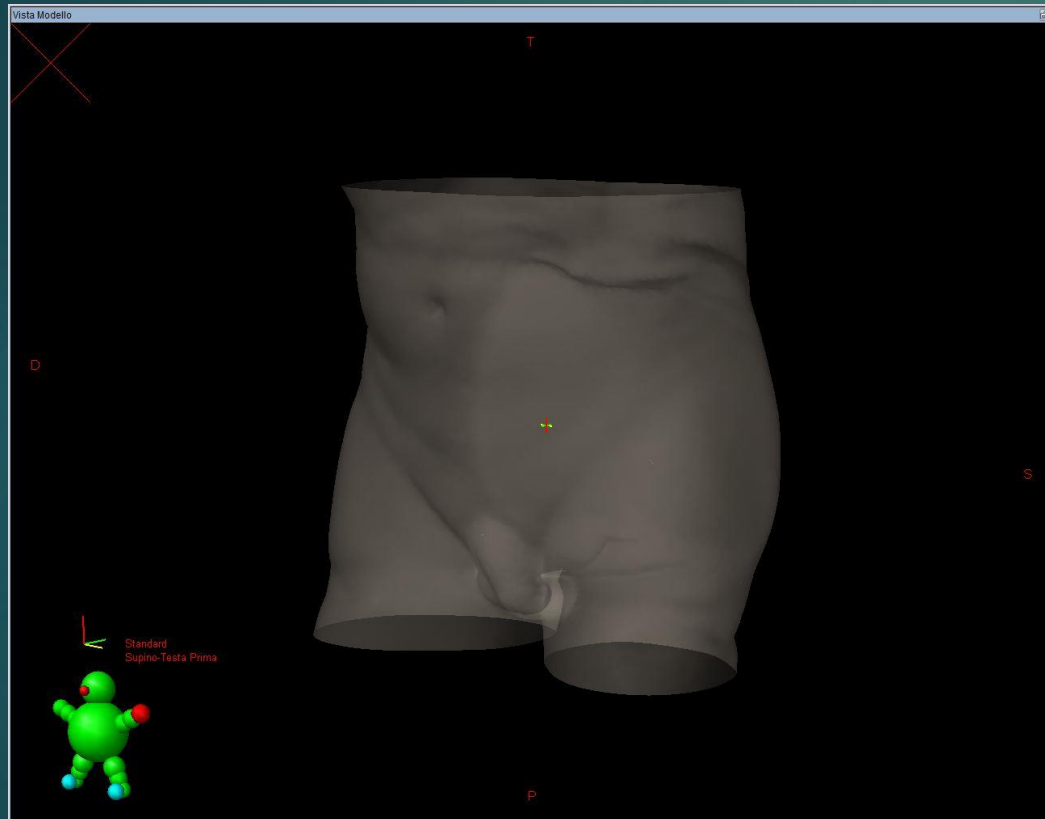
3D-CRT - IMRT - VMAT

- ▶ tutte basate su TC di centratura e accurata definizione dei volumi di interesse
- ▶ 3D-CRT incapace di scolpire la dose intorno a volumi concavi
- ▶ IMRT in grado di farlo
- ▶ VMAT ancora più precisa e rapida

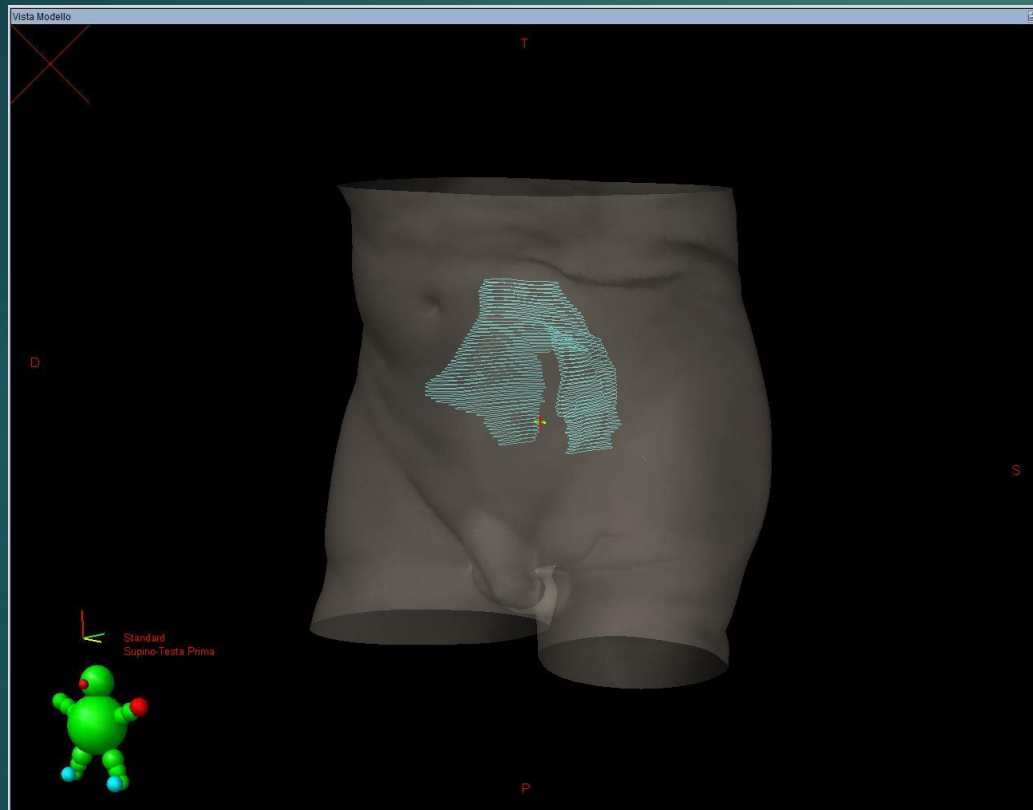
TC di centratura e definizione volumi bersaglio e organi critici



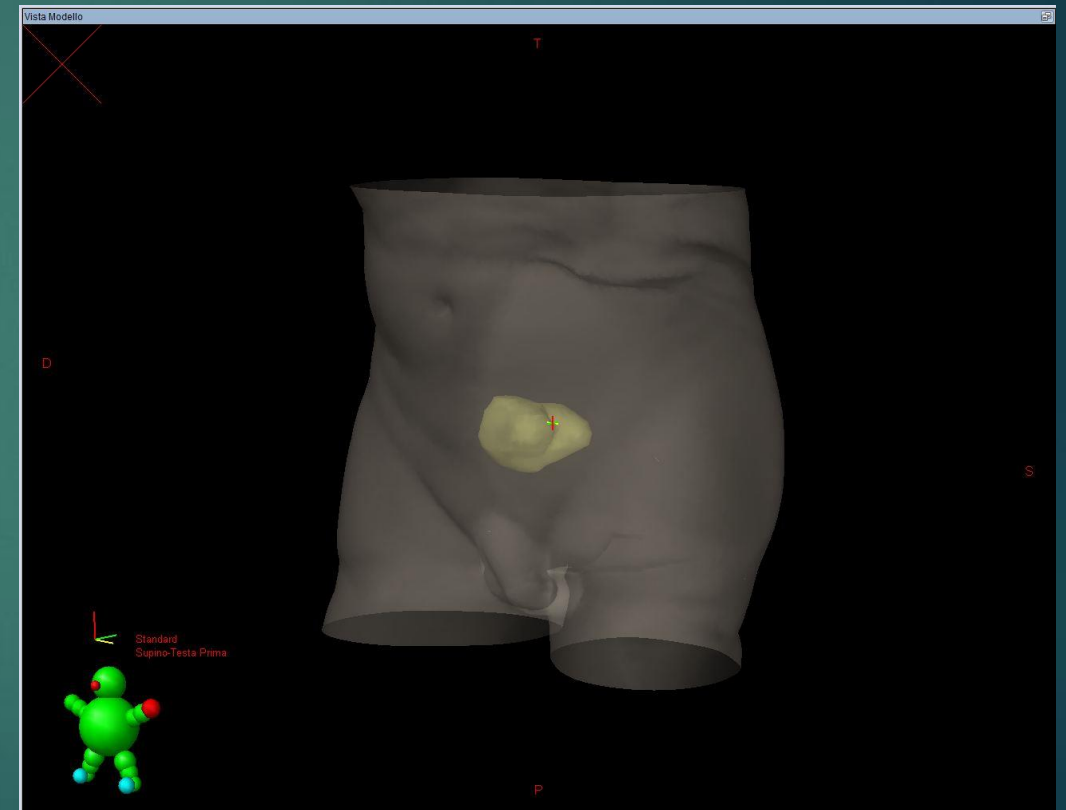
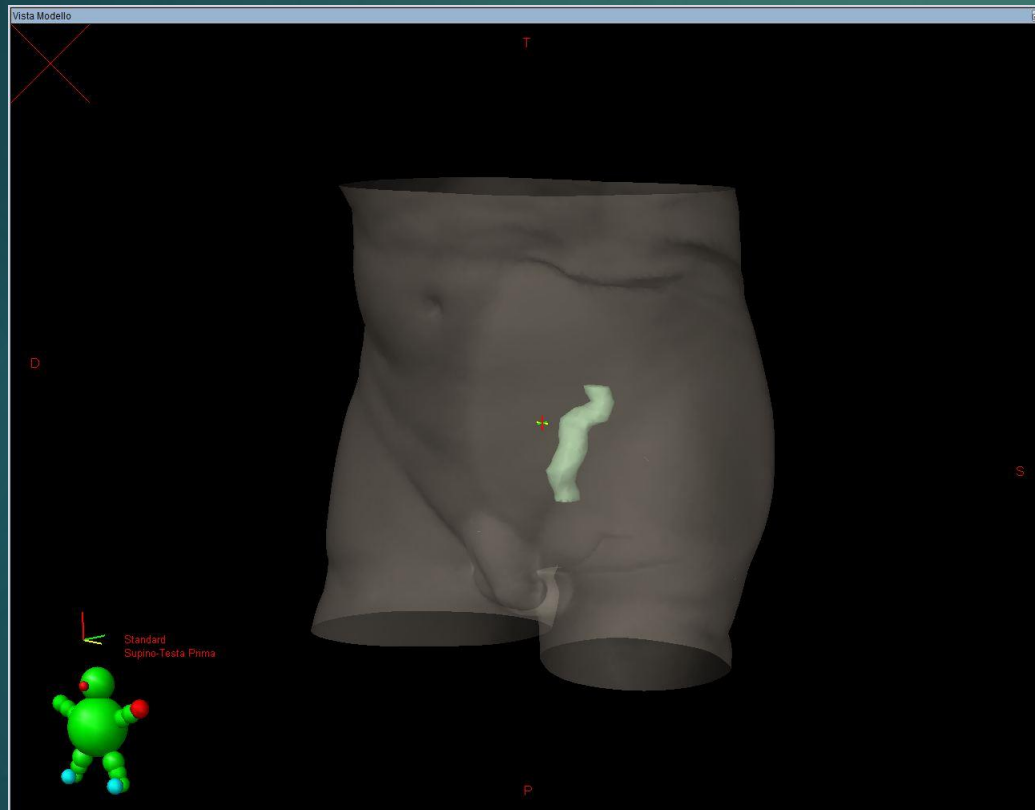
TC di centratura e definizione volumi bersaglio



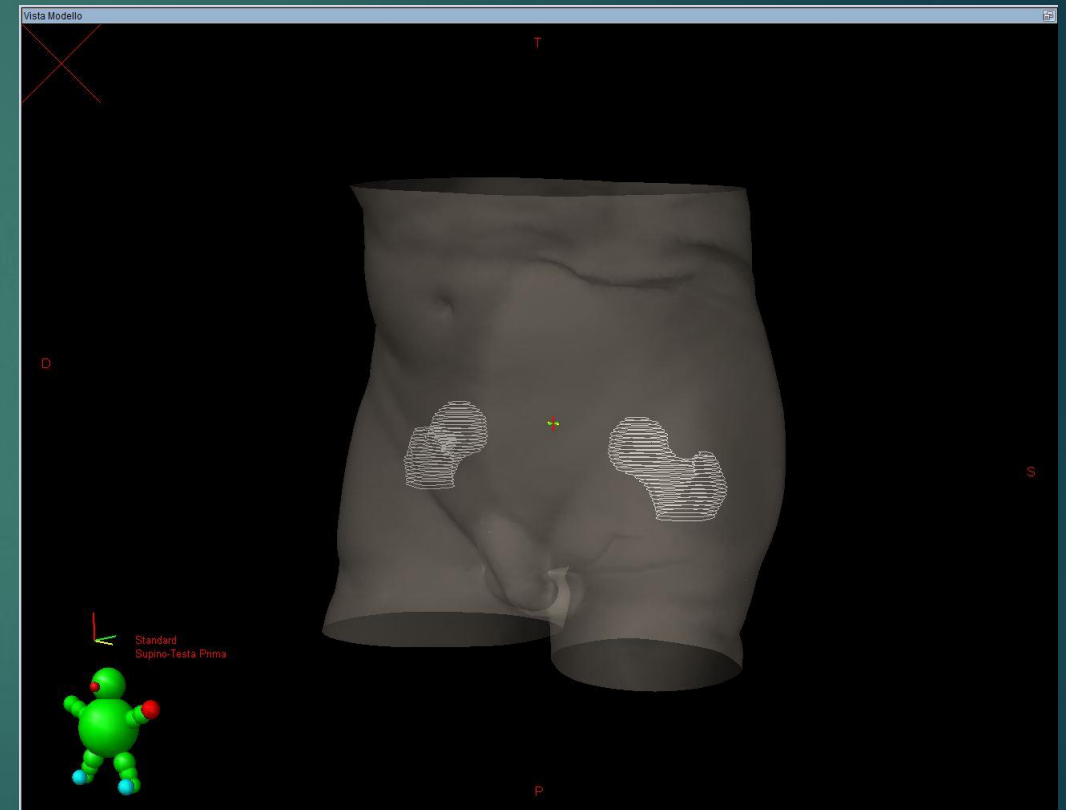
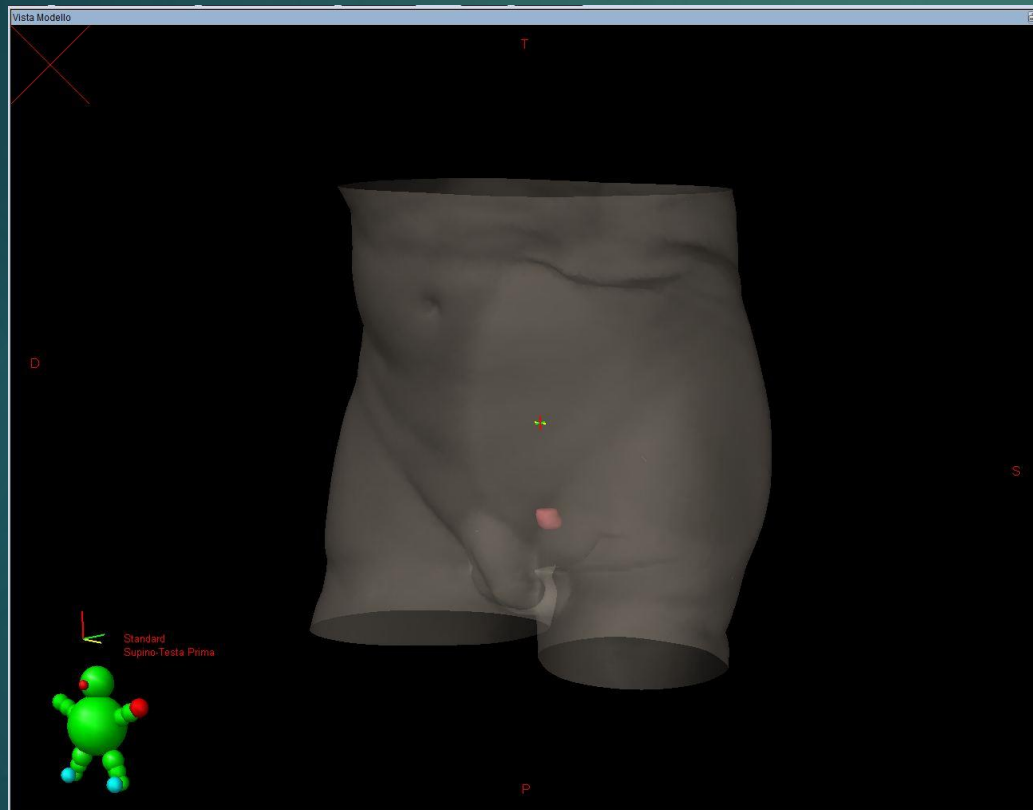
TC di centratura e definizione volumi bersaglio

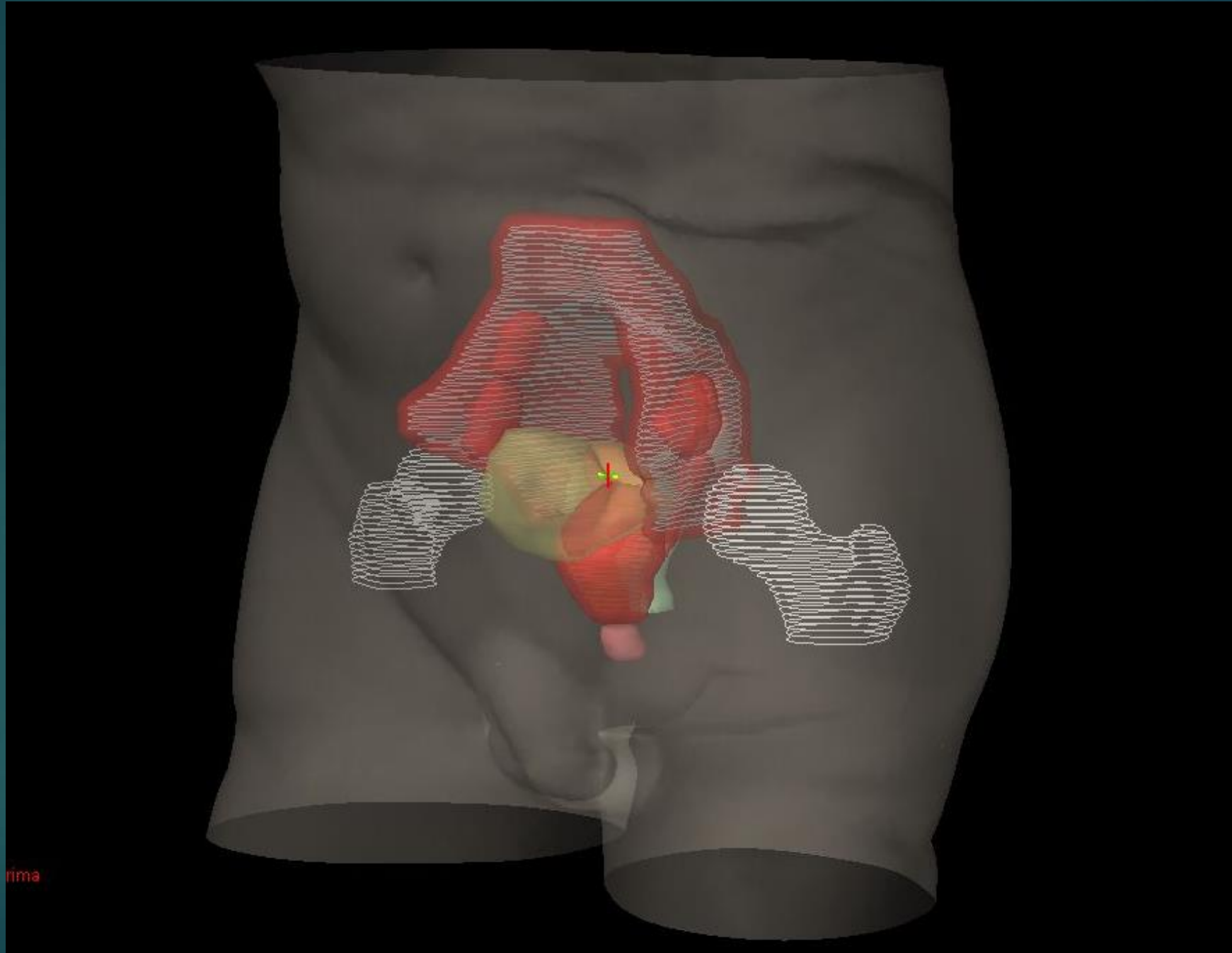


TC di centratura e definizione organi critici



TC di centratura e definizione organi critici



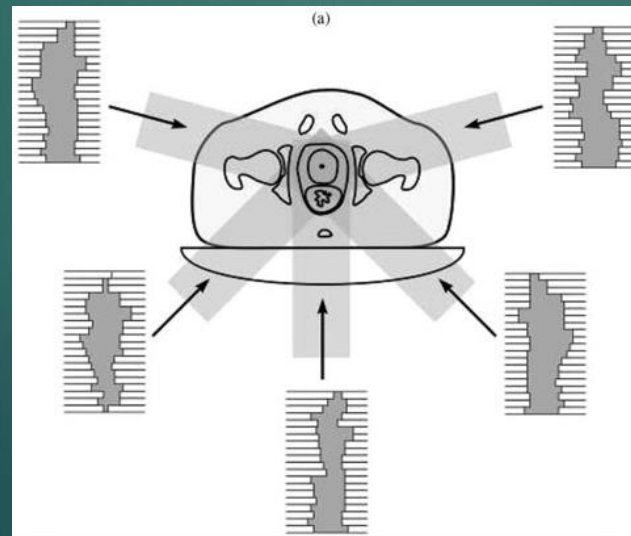
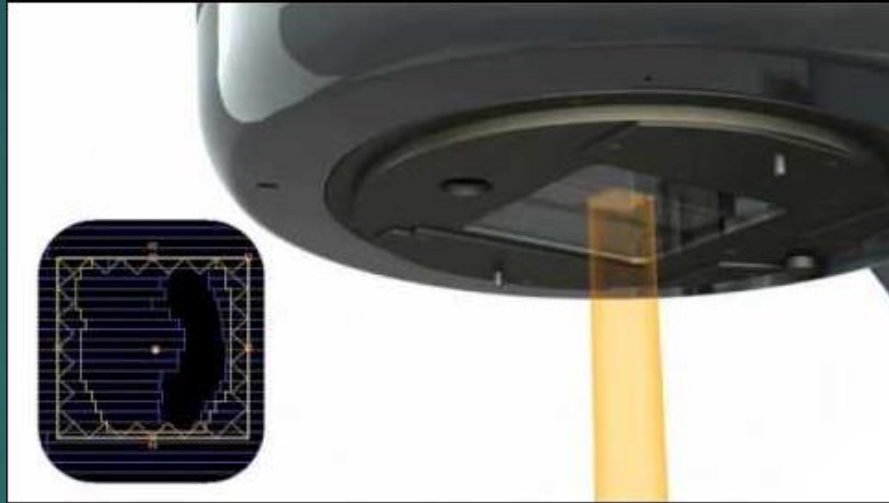


rima

IMRT

► IMRT

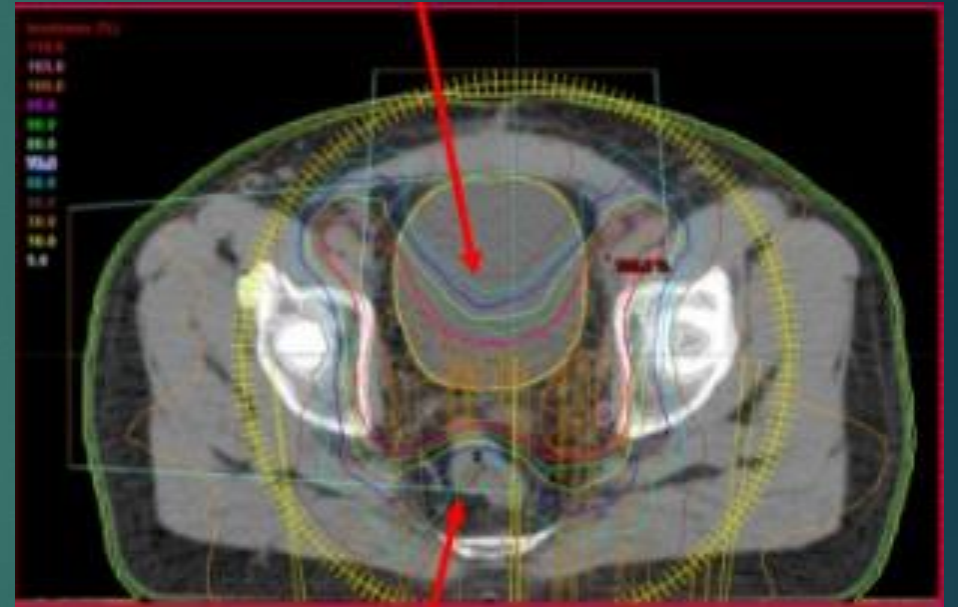
*campi fissi,
volumi
irregolari*



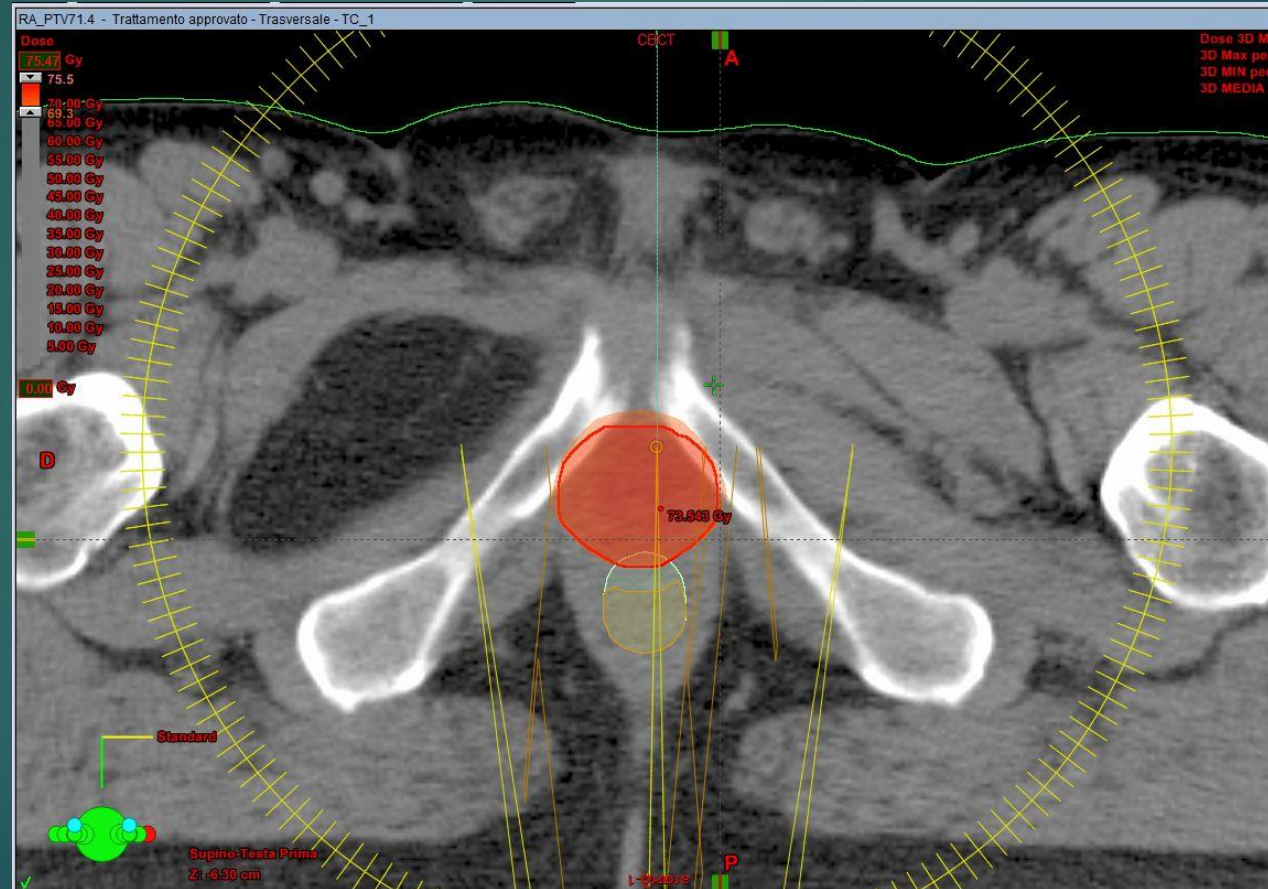
VMAT

▶ VMAT

*verifica CBCT, volumi
irregolari, rapidità
(arco)*



distribuzione di dose



distribuzione di dose

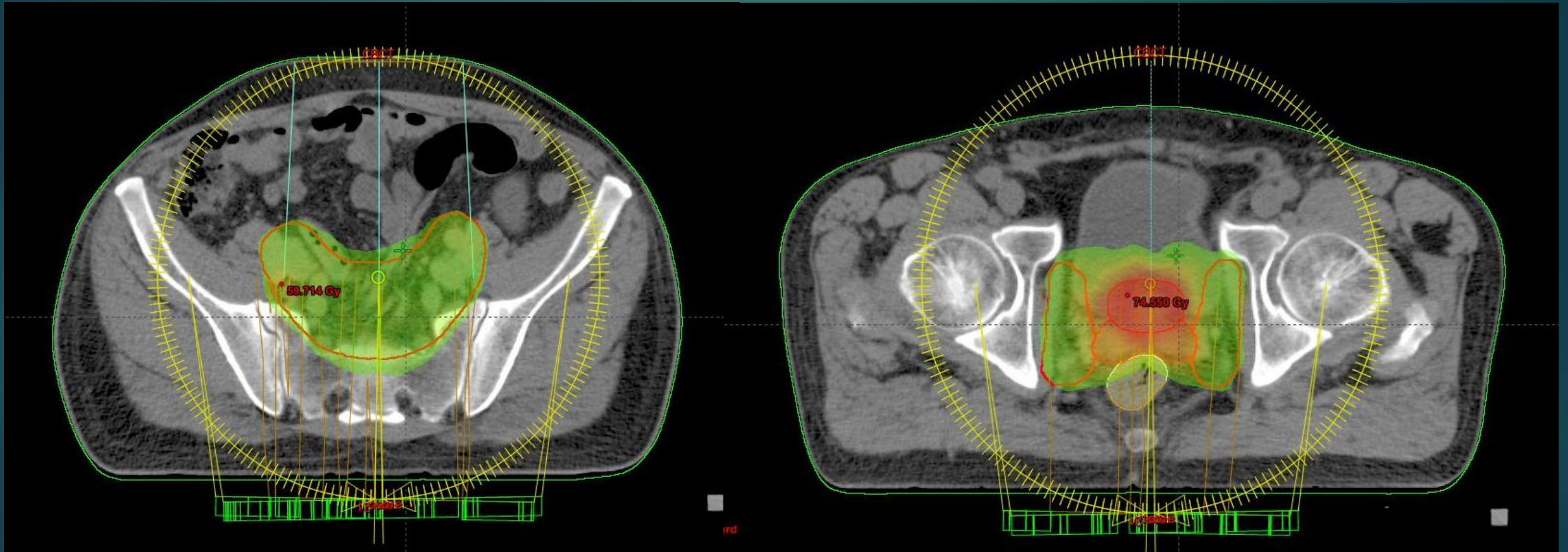
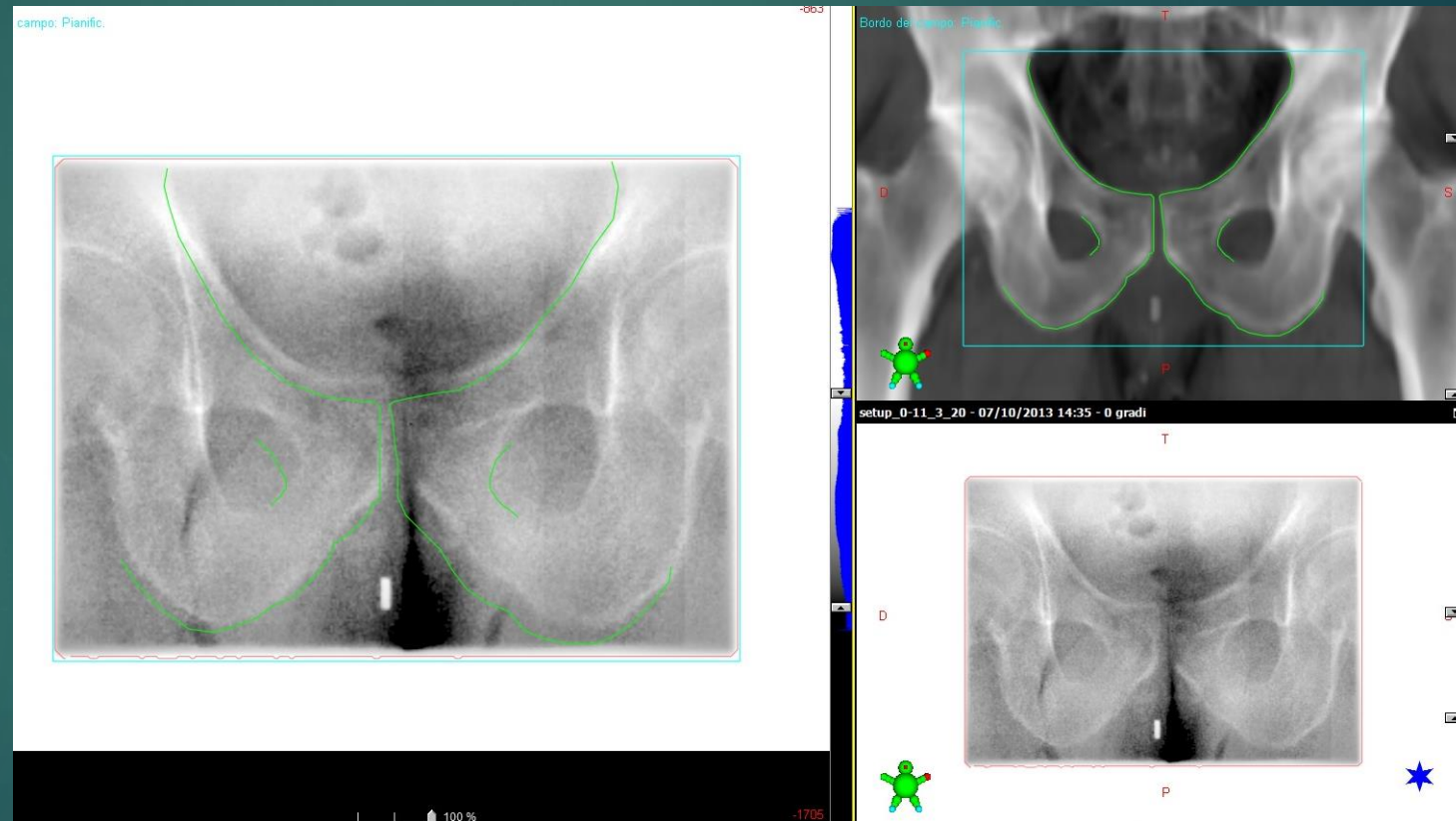


image guided RT (IGRT)

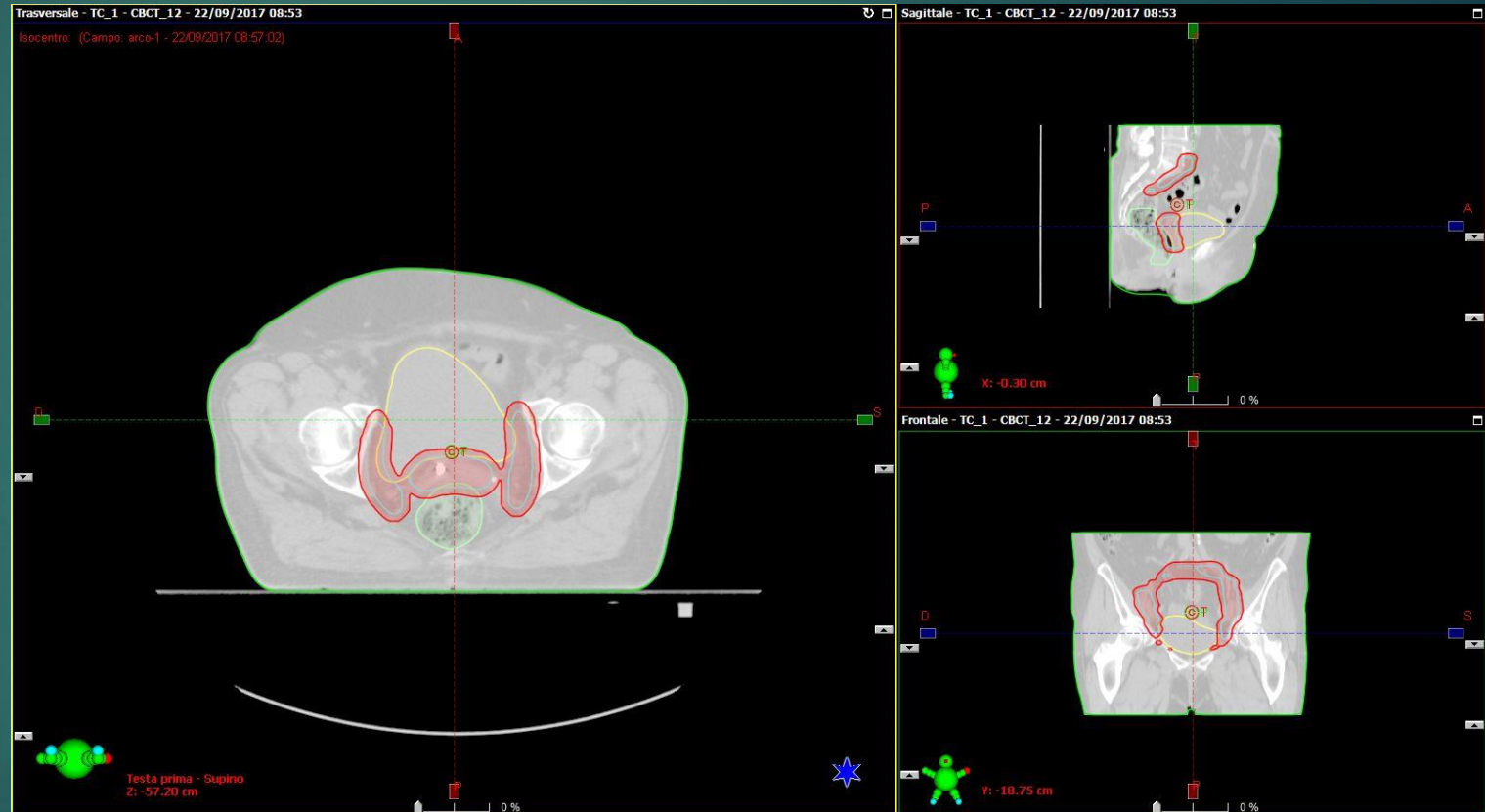
▶ portal vision



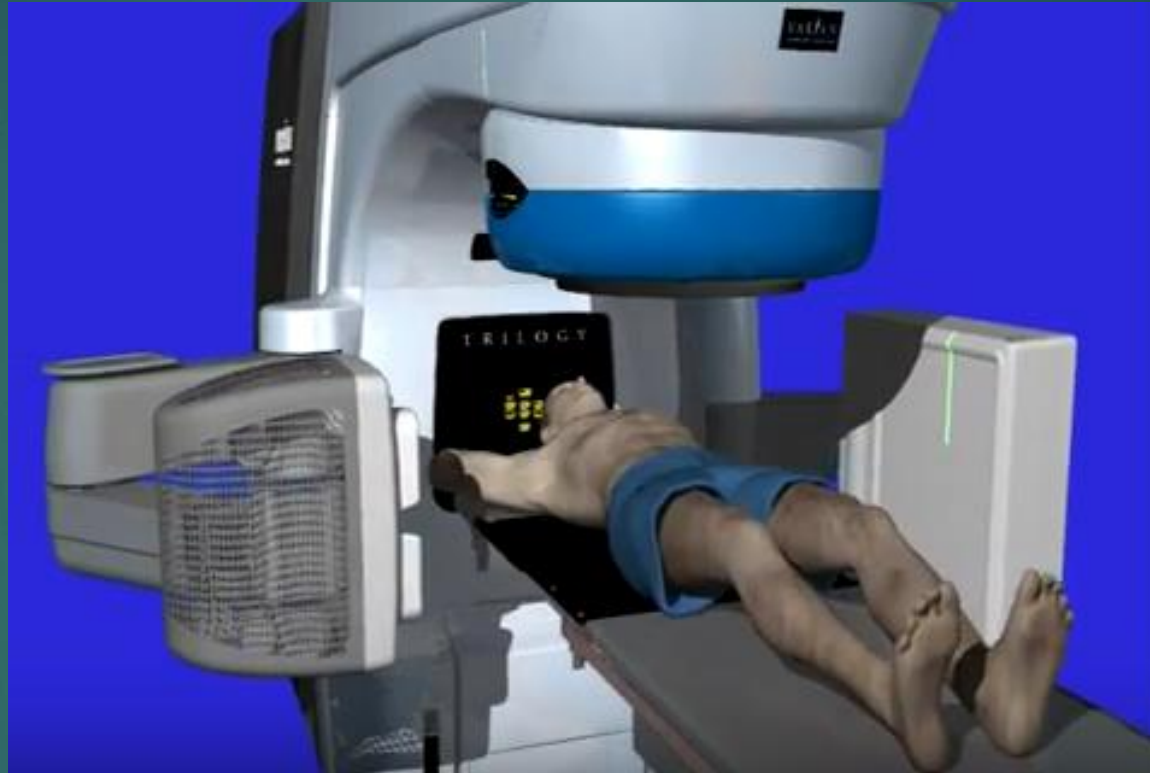
tolleranza: 1-2 mm

image guided RT (IGRT)

▶ CBCT
cone-beam
CT



tolleranza: 1-2 mm



<https://youtu.be/xbGBWqn0Oro>

radioterapia radicale

schemi di trattamento

- ▶ Trattamento convenzionale:
78-80 Gy in 39-40 sedute sulla prostata
(60-64 Gy sulle v.s. / 46-50 Gy sulla pelvi) **8 settimane**
- ▶ Trattamento ipofrazionato:
70-71.4 Gy in 28 frazioni **6 settimane**

radioterapia radicale

effetti collaterali

► effetti collaterali acuti genitourinari

G0	G1	G2	G3	G4
Nessun cambiamento	Frequenza della minzione o nicturia due volte il valore pretrattamento / disuria o urgenza minzionale che non richiede farmaci.	Frequenza della minzione o nicturia con distanza temporale tra le minzioni superiore a un'ora /Disuria, urgenza minzionale, spasmi della vescica richiedenti farmaci o anestesia locale	Frequenza della minzione o nicturia con distanza temporale tra le minzioni inferiore a un'ora /disuria, dolore pelvico o spasmi della vescica richiedenti oppioidi / ematuria franca con o senza passaggio di coaguli.	Ematuria richiedente trasfusione ostruzione vescicale acuta non secondaria a passaggio di coaguli, ulcerazione o necrosi.

radioterapia radicale

effetti collaterali

► effetti collaterali acuti gastroenterici inferiori

G0	G1	G2	G3	G4
Nessun cambiamento	Aumento della frequenza defecatoria o cambiamento della qualità delle abitudini intestinali che non richiedono farmaci / disagio rettale non richiedente analgesici.	Diarrea che richiede farmaci parasimpaticolitici / lieve emissione di muco dal retto che non richiede uso di assorbenti / dolore rettale o addominale che richiede analgesici.	Diarrea che richiede supporto parenterale / emissione importante di muco e/o sangue che richiede uso di assorbenti / distensione addominale (radiografia addome evidenzia anse intestinali distese).	Occlusione intestinale acuta o subacuta / fistola o perforazione / sanguinamento gastrointestinale richiedente trasfusione / dolore addominale o tenesmo richiedente decompressione o diversione intestinale.

radioterapia radicale

effetti collaterali

► effetti collaterali cronici genitourinari

G0	G1	G2	G3	G4
No change	Slight epithelial atrophy Minor telangiectasia (microscopic hematuria)	Moderate frequency Generalized telangiectasia Intermittent macro-hematuria	Severe frequency and dysuria Severe generalized Telangiectasia (often with petechiae) Frequent Hematuria Reduction in Bladder capacity (<150 cc)	Necrosis/ Contracted bladder (capacity <100 cc) Severe hemorrhagic cystitis

11%

5%

radioterapia radicale

effetti collaterali

► effetti collaterali cronici gastroenterici

G0	G1	G2	G3	G4
No change	Mild diarrhea Mild cramping Bowel movement 5 times daily Slight rectal discharge or bleeding	Moderate diarrhea, colic Bowel movement >5 times daily Excessive rectal mucus or intermittent bleeding	Obstruction or bleeding requiring surgery	Necrosis/Perforation Fistula

3%

1%

radioterapia radicale

effetti collaterali

▶ effetti collaterali cronici: disfunzione erettile

20 mesi: **15%**

60 mesi: **47%**

prospettive future

- ▶ ipofrazionamento
- ▶ tecnologia
- ▶ contornamento su RM
- ▶ focal therapy (guida PET)
- ▶ associazioni farmacologiche
- ▶ SBRT oligometastasi

ipofrazionamento



frazionamento convenzionale
1 frazione al giorno: 1.8 - 2.0 Gy
5 giorni alla settimana



ipofrazionamento
1 frazione al giorno: > 2.0 Gy
5 giorni alla settimana
dose totale minore

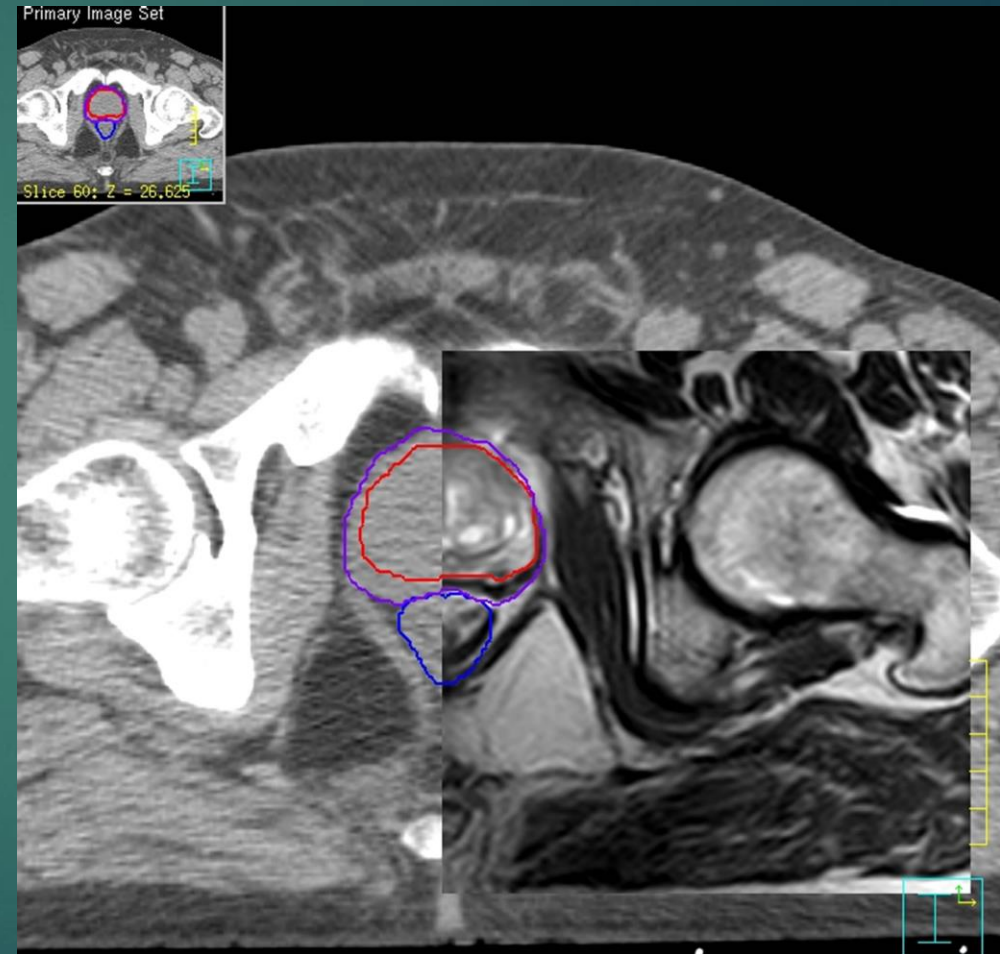


importanza della tecnologia per contenere gli effetti collaterali tardivi

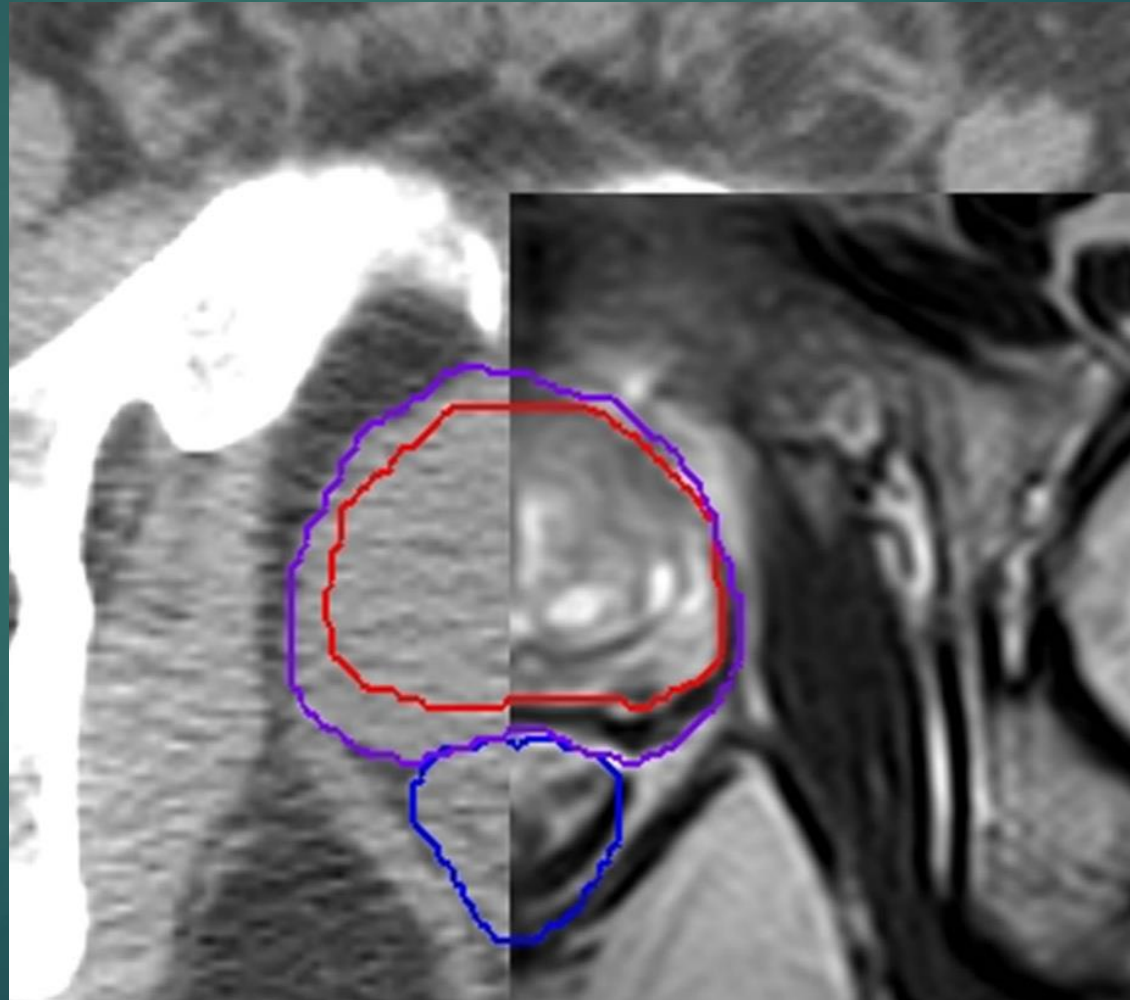
- ▶ IMRT - VMAT - RM-linac
- ▶ Cyberknife
- ▶ tomoterapia
- ▶ adroterapia

contornamento su RM

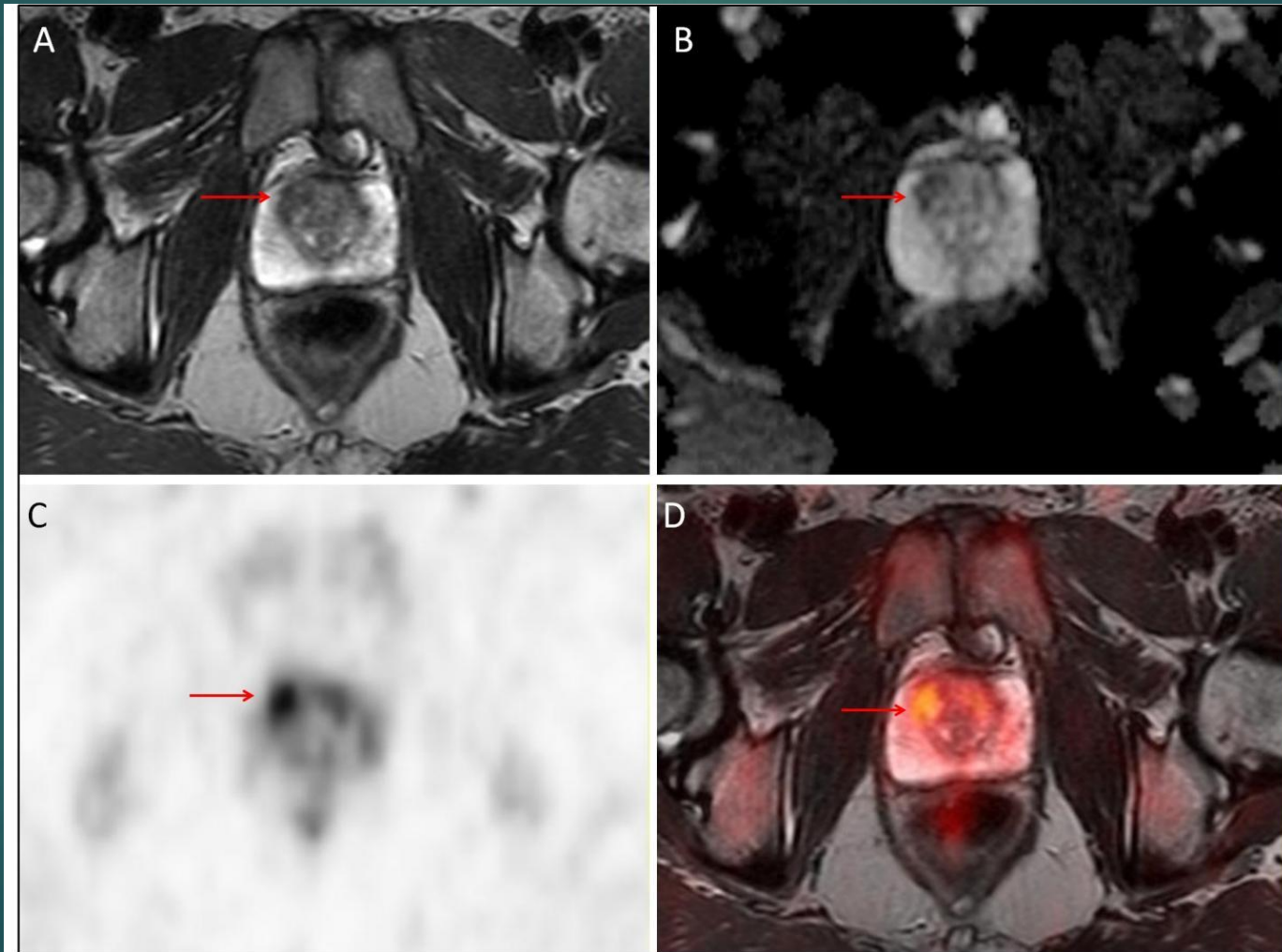
- ▶ maggior definizione
- ▶ possibile ulteriore riduzione volume prostatico



contornamento su RM



focal therapy - guida PET

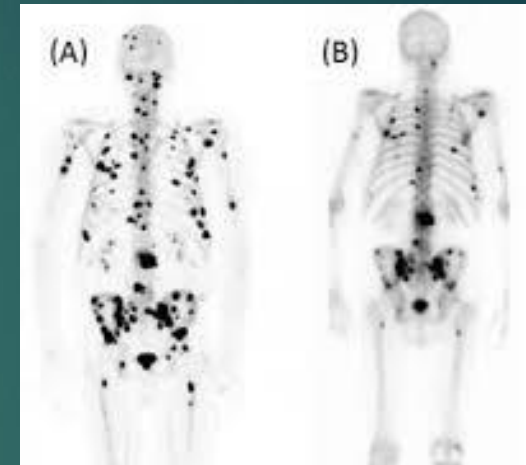


associazioni farmacologiche

- ▶ farmaci ormonali di nuova generazione
- ▶ chemioterapici
- ▶ vaccino
- ▶ farmaci biologici

SBRT oligometastasi

- ▶ mts numero limitato
- ▶ RT aggressiva, ablativa
- ▶ completamento di altri trattamenti



trial in corso



- ▶ 219 trial sul ca prostatico
- ▶ 40 su RT
- ▶ 28 su ipofrazionamento
- ▶ 12 su associazioni farmacologiche



Grazie!