



in collaborazione con  
Servizio Interaziendale  
Formazione e Aggiornamento



# **IL TUMORE DELLA PROSTATA A FERRARA**

## **Incontro con il Team Multidisciplinare**

**Venerdì 10 febbraio 2023**

**Aula Magna Nuovo Arcispedale S. Anna  
Cona, Ferrara**

**Il percorso terapeutico e il follow-up: il punto di vista radioterapico**

**Dott. A. Malorgio**

**UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara**

**Quante e quali scelte terapeutiche?**

## In passato...

**Radical prostatectomy**

*or*

**Conventional  
external beam**

*or*

**Conformal external  
beam**

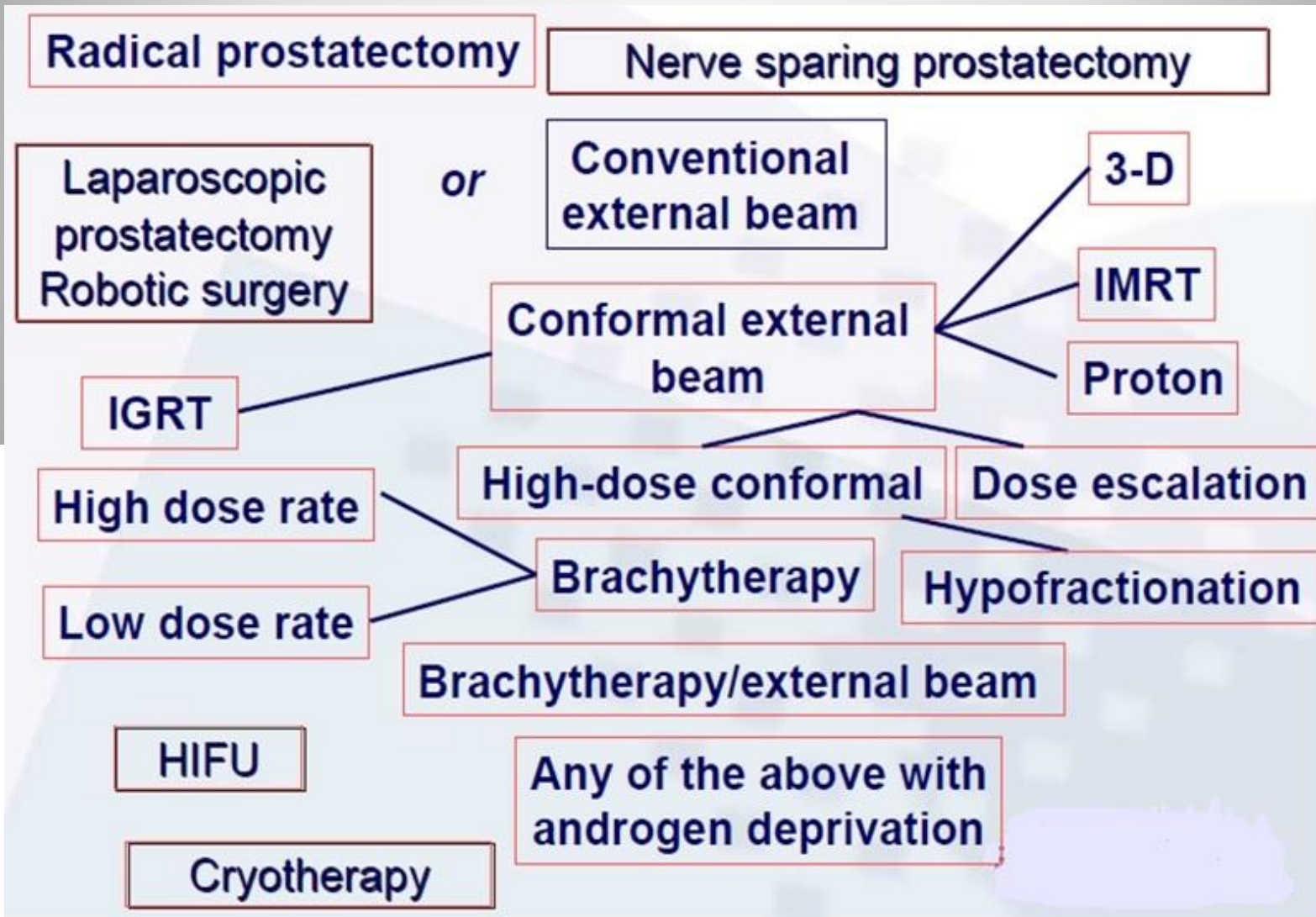
*or*

**Brachytherapy**

*or*

**Brachytherapy/external beam**

# Oggi...



# Radioterapia

**1. RADICALE**

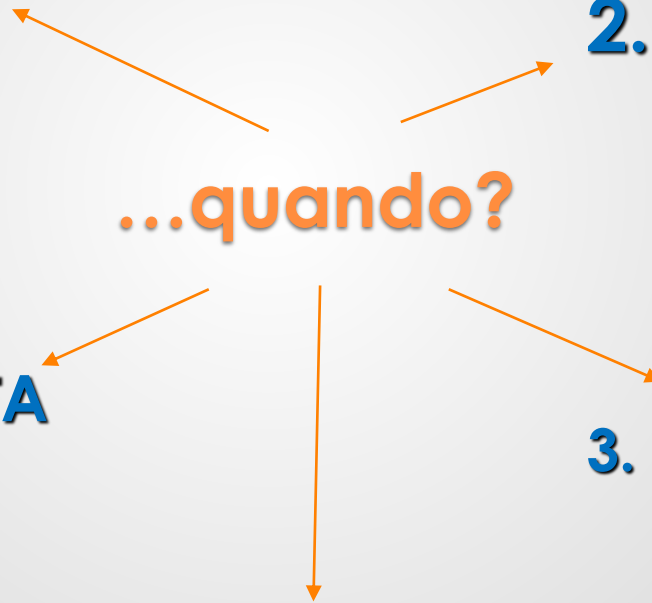
**2. ADIUVANTE**

**...quando?**

**5. STRT OLIGOMETA**

**3. SALVATAGGIO**

**4. PALLIATIVA**



# Stadiazione

American Joint Committee on Cancer (AJCC)  
**TNM Staging System For Prostate Cancer (8th ed., 2017)**  
**Table 1. Definitions for T, N, M**  
**Clinical T (cT)**

<b>T</b>	<b>Primary Tumor</b>
<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed
<b>T0</b>	No evidence of primary tumor
<b>T1</b>	Clinically inapparent tumor that is not palpable
<b>T1a</b>	Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
<b>T1b</b>	Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
<b>T1c</b>	Tumor identified by needle biopsy found in one or both sides, but not palpable
<b>T2</b>	Tumor is palpable and confined within prostate
<b>T2a</b>	Tumor involves one-half of one side or less
<b>T2b</b>	Tumor involves more than one-half of one side but not both sides
<b>T2c</b>	Tumor involves both sides
<b>T3</b>	Extraprostatic tumor that is not fixed or does not invade adjacent structures
<b>T3a</b>	Extraprostatic extension (unilateral or bilateral)
<b>T3b</b>	Tumor invades seminal vesicle(s)
<b>T4</b>	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall.

**Pathological T (pT)**

<b>T</b>	<b>Primary Tumor</b>
<b>T2</b>	Organ confined
<b>T3</b>	Extraprostatic extension
<b>T3a</b>	Extraprostatic extension (unilateral or bilateral) or microscopic invasion of bladder neck
<b>T3b</b>	Tumor invades seminal vesicle(s)
<b>T4</b>	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall

Note: There is no pathological T1 classification.  
 Note: Positive surgical margin should be indicated by an R1 descriptor, indicating residual microscopic disease.

**N Regional Lymph Nodes**

<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b>	No positive regional nodes
<b>N1</b>	Metastases in regional node(s)

**M Distant Metastasis**

<b>M0</b>	No distant metastasis
<b>M1</b>	Distant metastasis
<b>M1a</b>	Nonregional lymph node(s)
<b>M1b</b>	Bone(s)
<b>M1c</b>	Other site(s) with or without bone disease

Note: When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. M1c is most advanced.

**Definition of Histologic Grade Group (G)**

Recently, the Gleason system has been compressed into so-called Grade Groups.

Grade Group	Gleason Score	Gleason Pattern
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 or 10	4+5, 5+4, 5+5

Group	T	N	M	PSA (ng/mL)	Grade Group
<b>Stage I</b>	cT1a-c	N0	M0	PSA <10	1
	cT2a	N0	M0	PSA <10	1
	pT2	N0	M0	PSA <10	1
<b>Stage IIA</b>	cT1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2a	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	pT2	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2b	N0	M0	PSA <20	1
	cT2c	N0	M0	PSA <20	1
<b>Stage IIB</b>	T1-2	N0	M0	PSA <20	2
<b>Stage IIC</b>	T1-2	N0	M0	PSA <20	3
	T1-2	N0	M0	PSA <20	4
<b>Stage IIIA</b>	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	1-4
<b>Stage IIIB</b>	T3-4	N0	M0	Any PSA	1-4
<b>Stage IIIC</b>	Any T	N0	M0	Any PSA	5
<b>Stage IVA</b>	Any T	N1	M0	Any PSA	Any
<b>Stage IVB</b>	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any

**linfonodi regionali per il carcinoma prostatico:**

- Pelvici,
- Ipogastrici
- Otturatori
- Iliaci (interni, esterni)
- Sacrali (laterali, presacrali)

La scelta terapeutica oggi si fonda su vari parametri inerenti la malattia che permettono di stratificare i pazienti in differenti categorie di rischio:

- stadio clinico
- PSA alla diagnosi
- Gleason score bioptico
- il numero dei prelievi bioptici positivi sul totale di quelli campionati

Molto basso	<p>Tutte le seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1c;</li> <li>• Gruppo di grado 1;</li> <li>• PSA &lt;10 ng/ml;</li> <li>• meno di 3 frustoli bioptici positivi con <math>\leq 50\%</math> di neoplasia in ogni frustolo;</li> <li>• PSA <i>density</i> &lt;0.15 ng/ml/g</li> </ul>		
Basso	<p>Tutte le seguenti caratteristiche ma non si identifica come classe di rischio "molto basso":</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1-T2a;</li> <li>• Gruppo di grado 1;</li> <li>• PSA &lt;10 ng/ml</li> </ul>		
Intermedio	<p>Tutte le seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessuna caratteristica della classe di rischio "alto"</li> <li>• Nessuna caratteristica della classe di rischio "molto alto"</li> <li>• uno o più fattori di rischio intermedio (IRF): <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ T2b-T2c</li> <li>➢ Gruppo di grado 2 o 3</li> <li>➢ PSA 10-20 ng/ml</li> </ul> </li> </ul>	Intermedio favorevole	<p>Tutte le seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 IRF</li> <li>• Gruppo di grado 1 o 2</li> <li>• &lt;50% frustoli bioptici positivi</li> </ul>
		Intermedio sfavorevole	<p>Una o più delle seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 o 3 IRF</li> <li>• Gruppo di grado 3</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> frustoli bioptici positivi</li> </ul>
Alto	<p>Non caratteristiche della classe di rischio "molto alto" e almeno una delle seguenti caratteristiche di rischio "alto":</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T3a</li> <li>• Gruppo di grado 4</li> <li>• Gruppo di grado 5</li> <li>• PSA &gt;20 ng/mL</li> </ul>		
Molto alto	<p>Almeno una delle seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T3b – T4</li> <li>• Gleason primario pattern 5</li> <li>• 2 o 3 caratteristiche della classe di rischio "alto"</li> <li>• &gt;4 frustoli bioptici con Gruppo di grado 4 o 5</li> </ul>		

La radioterapia ha, sul controllo di malattia, **RISULTATI A LUNGO TERMINE SOVRAPPONIBILI** a quelli della prostatectomia radicale (PR).

Trova indicazione nel trattamento del tumore prostatico **nei pazienti a basso, intermedio ed alto rischio**; può essere **ESCLUSIVA O ASSOCIATA ALLA TERAPIA ORMONALE**.

Può essere utilizzata in tutti i pazienti con malattia organo-confinata in un ampio range di età, evita i rischi legati all'anestesia, riduce il rischio di incontinenza e può preservare per un certo periodo la funzionalità erettile.

Negli **stadi più avanzati (T3-T4 N0/1 M0)**, la radioterapia in associazione alla terapia ormonale, in assenza di studi prospettici versus chirurgia, rappresenta al momento il **trattamento locale di scelta**.

(La PR è un' opzione che può essere prospettata a pazienti selezionati, con una speranza di vita adeguata, adeguatamente informati e fortemente motivati ad affrontare un trattamento invasivo che potrebbe rendere necessari trattamenti complementari come la RT e l' ormonoterapia, con un potenziale importante impatto sulla qualità di vita, ed in ogni caso, pianificato da un gruppo multidisciplinare di esperti)



- MOLTO BASSO
- BASSO
- INTERMEDIO
  - ✓ Favorevole

**RT**

- INTERMEDIO
  - ✓ Non favorevole

**RT + OT 4-6 mesi**

- ALTO
- MOLTO ALTO

**RT + OT 18-36 mesi**

- Ogni T, N1, M0
- M1 oligometastatico

**RT + OT (RT su T, STRT su N o M)**

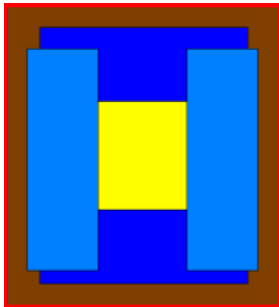
La definizione più appropriata di tumore della prostata oligometastatico è la presenza di 3 o meno metastasi sincrone (coinvolgenti osso e/o linfonodi extrapelvici)....Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (2015)

# L'evoluzione della radioterapia

miglioramenti tecnologici nella pianificazione e nell'erogazione dei trattamenti: trattamenti ad intensità modulata (IMRT/VMAT) e guidati dalle immagini (IGRT) con la conseguente implementazione di programmi di dose-escalation sulla prostata migliorando così l'indice terapeutico

**TREND – Aumentare la precisione**

**2D**



**3D Conformal**



**IMRT**



**IGRT - VMAT**



**Aumentare la dose**

# Il razionale della dose-escalation

**DOSE ESCALATION ( $\geq 76$  GY ):** incremento significativo del controllo locale di malattia in tutte le classi di rischio di malattia.

Per poter somministrare dosi elevate e risparmiare i tessuti sani circostanti: IMRT /VMAT (Intensity Modulated Radiotherapy, Volumetric Modulated Arc Therapy) e Tomotherapy associati a tecniche di IGRT (Image Guided Radiation Therapy).

**IPOFRAZIONAMENTO:** somministrazione della dose con poche frazioni ad alto dosaggio ma a parità di dose totale biologicamente efficace.

Frazioni a dose più alta causano danno maggiore alle cellule neoplastiche, perché il “rapporto alfa/beta” del carcinoma della prostata è considerato basso (alfa/beta = radiosensibilità/capacità di riparo).

Vantaggio terapeutico in termini di efficacia, tolleranza (uguale tossicità gastro-intestinale GI o genito-urinaria GU rispetto ai frazionamenti convenzionali) e durata della terapia.

Ipofrazionamento moderato: EBRT con una dose frazione tra 2.4 Gy e 3.4 Gy

Ipofrazionamento estremo o spinto: EBRT con una dose frazione  $>$  di 5 Gy

# Il razionale della dose-escalation

**L'ipofrazionamento moderato** (ad es. 67.5 Gy in 25 frazioni) sulla scorta dei dati di letteratura, nei centri di Radioterapia in grado di garantire trattamenti ad **intensità modulata e con tecniche di IGRT**, è da considerare di uso **rutinario**.

Il trattamento con schemi di **ipofrazionamento estremo** dovrebbe essere eseguito in centri di provata esperienza e con utilizzo di tecniche IMRT e IGRT, all'interno di protocolli con rigorosi criteri di selezione: al di fuori di protocolli di ricerca, secondo le recenti linee guida NCCN, l'ipofrazionamento estremo dovrebbe essere limitato **ai pazienti con neoplasia a rischio basso e intermedio** e la dose totale non dovrebbe superare 36.25 Gy totali in 5 frazioni.

Per quanto riguarda il volume d'irradiazione, convenzionalmente il trattamento viene concentrato su **prostata e vescichette seminali**.

Controversa è l'irradiazione dei linfonodi pelvici nei pazienti con neoplasia prostatica ad alto rischio (non dimostrato un vantaggio evidente in letteratura in termini di outcome clinico)

# Il percorso del Paziente in Radioterapia

- **PRIMA VISITA radioterapica**
- **TC DI CENTRATURA**
  - Posizionamento riproducibile  
(posizione supina, combifix)
  - Preparazione del paziente  
(no sovradistensione del retto, vescica  
"comodamente" piena)

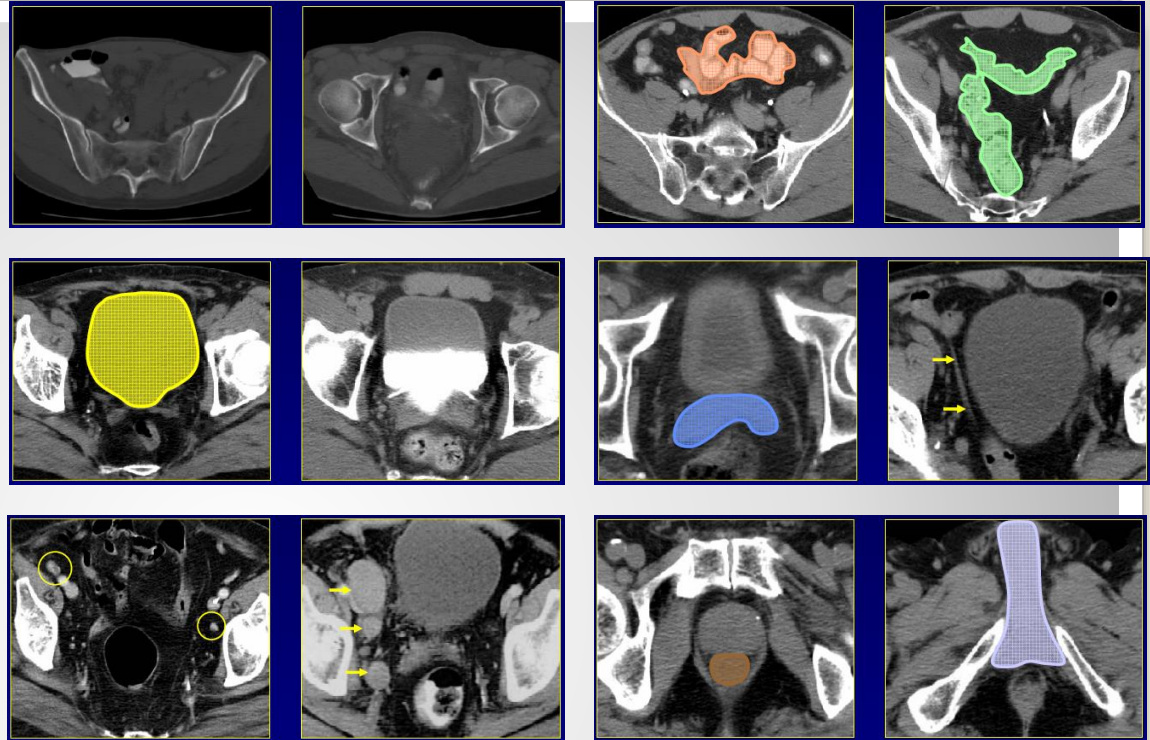


# TC

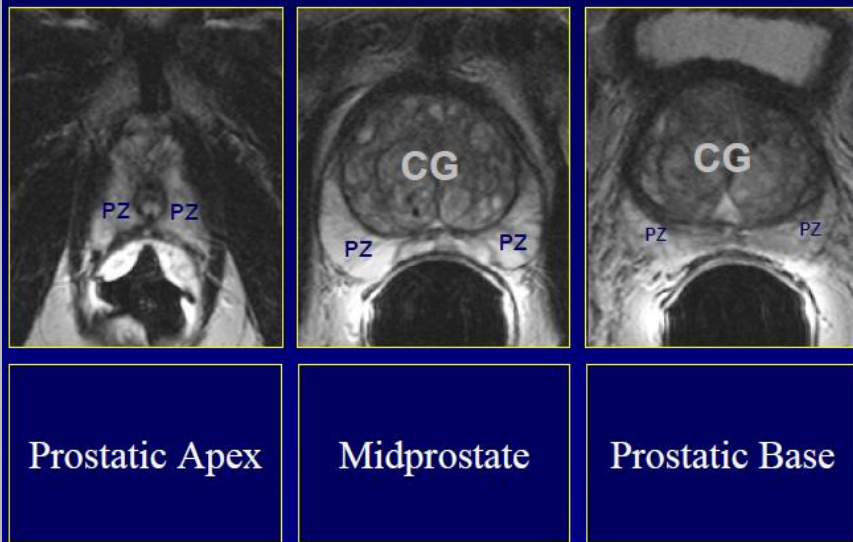
Buona visualizzazione di strutture ossee pelviche, intestino, vescica, ureteri, vescichette, linfonodi, retto, pene e bulbo uretrale...

...ma non la prostata

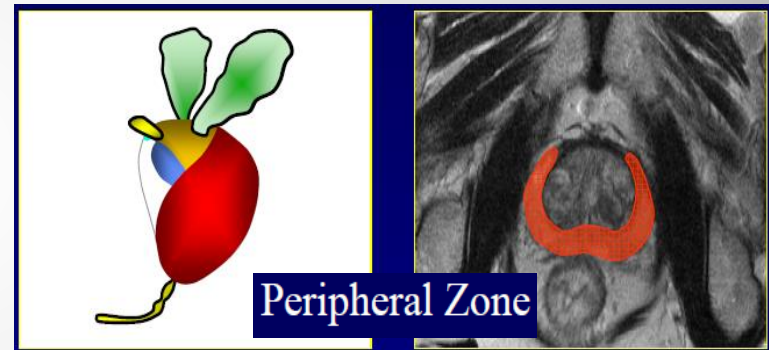
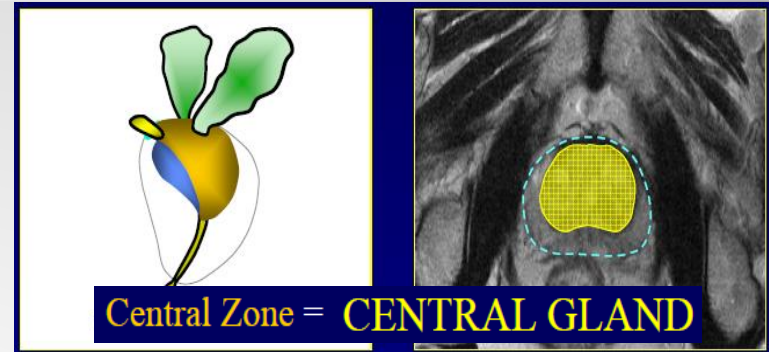
(poco contrasto con i tessuti molli circostanti, soprattutto in prossimità del terzo medio e dell'apice)



# RM



- ottima rappresentazione anatomica
- può individuare il tumore
- MOLTO UTILE PER LA DEFINIZIONE DEL TARGET



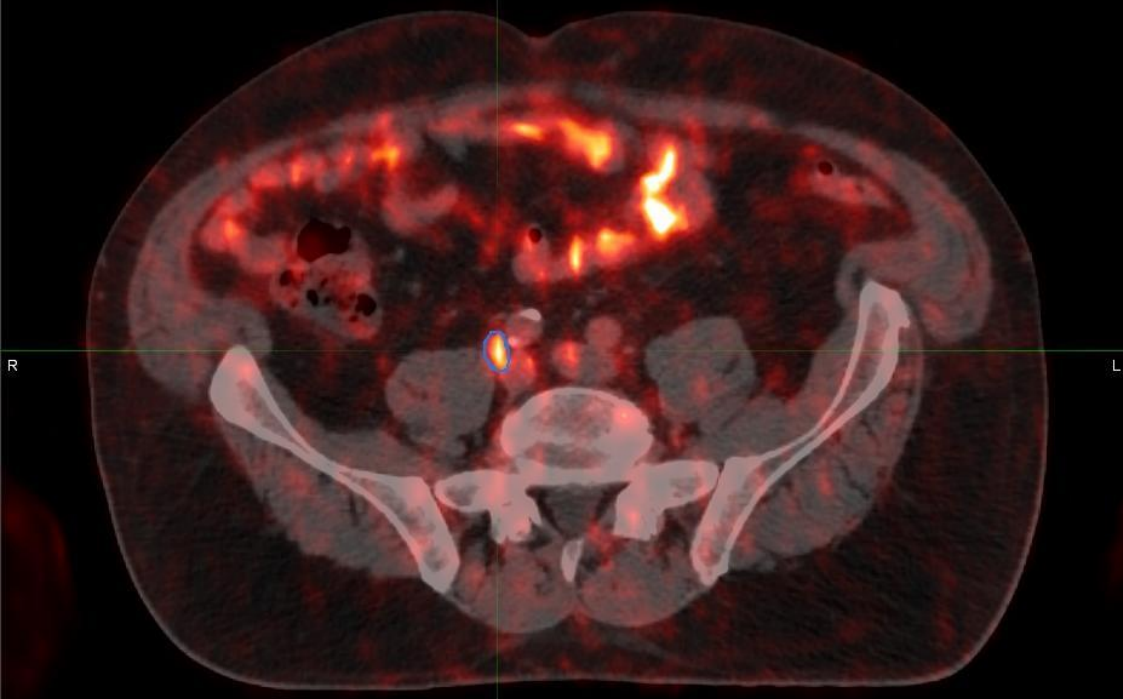
CT/PT Fusion #4

Diagnostic PET to Plan CT (Deformable)

(Deformed) PET WB PSMA

A

106.5 mm  
CT: 32  
PT: 32  
U 7.02 SUVbw  
L 0 SUVbw  
5.31 SUVbw



R

L

P

S

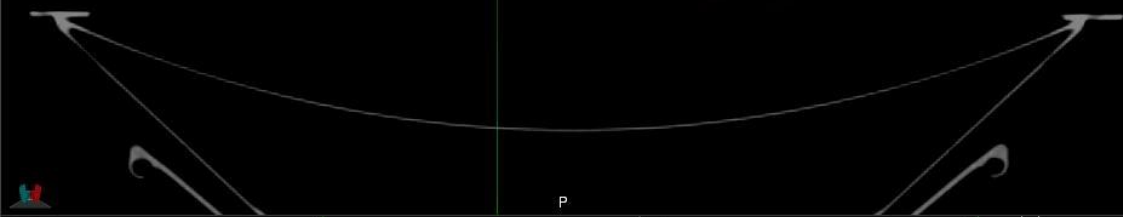
-32.34 mm

A

P

I

I



S

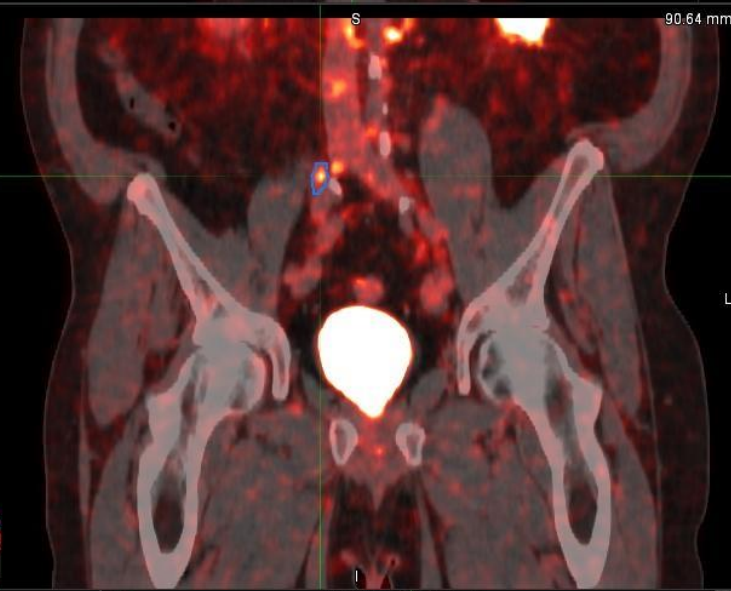
90.64 mm

R

L

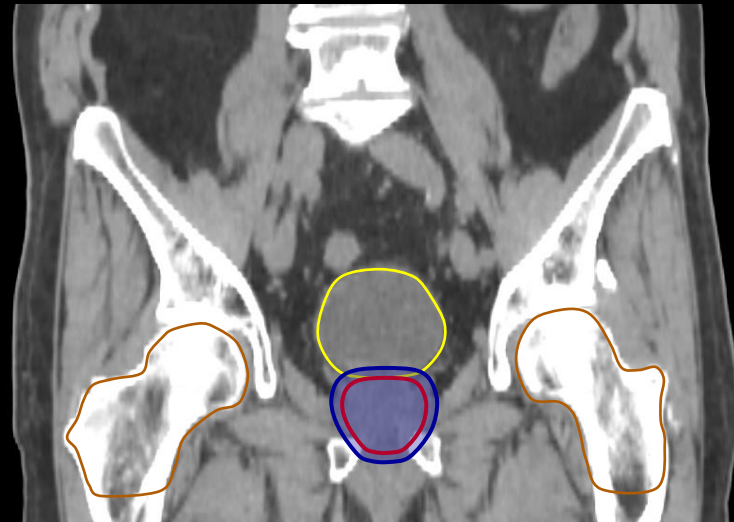
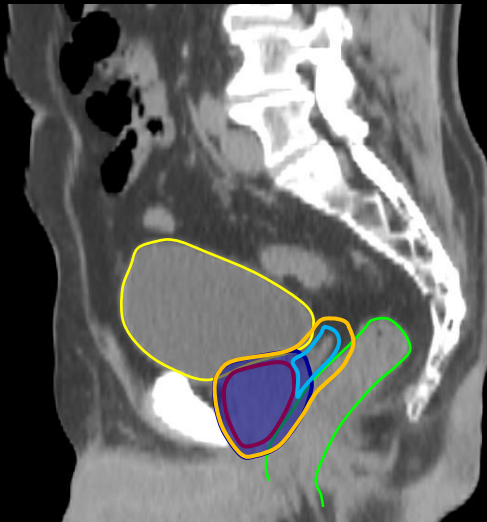
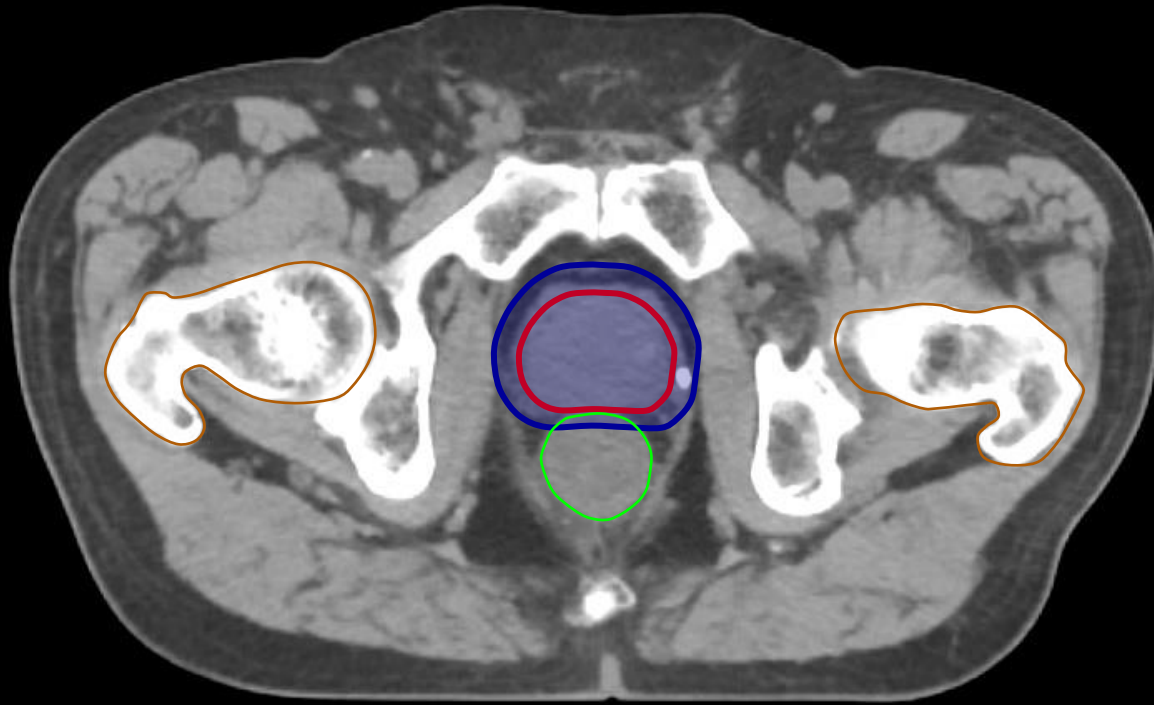
I

I

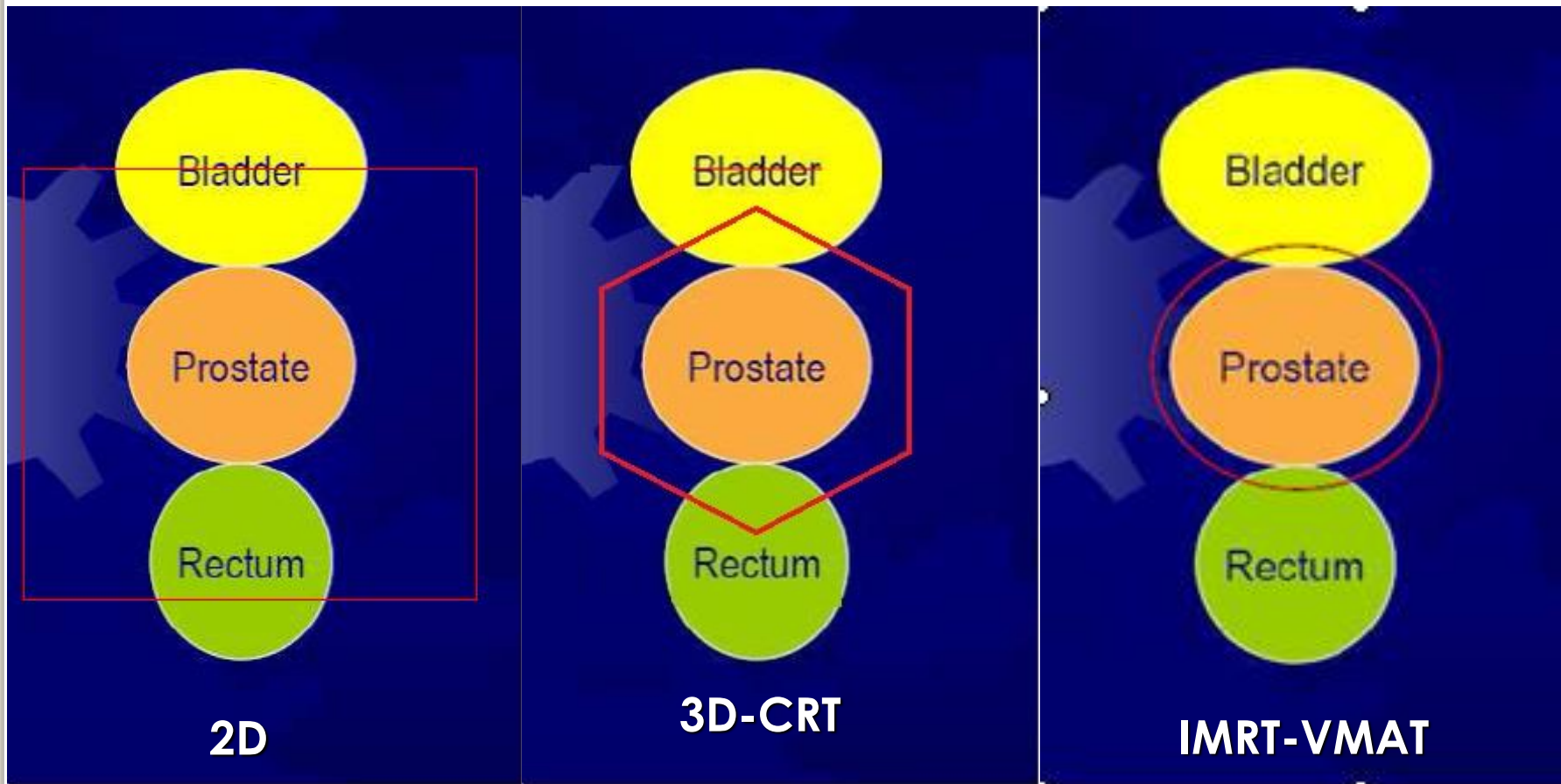




- CTV prostata
- CTV vescichette
- PTV alta dose
- PTV bassa dose



# Il razionale delle tecniche più evolute

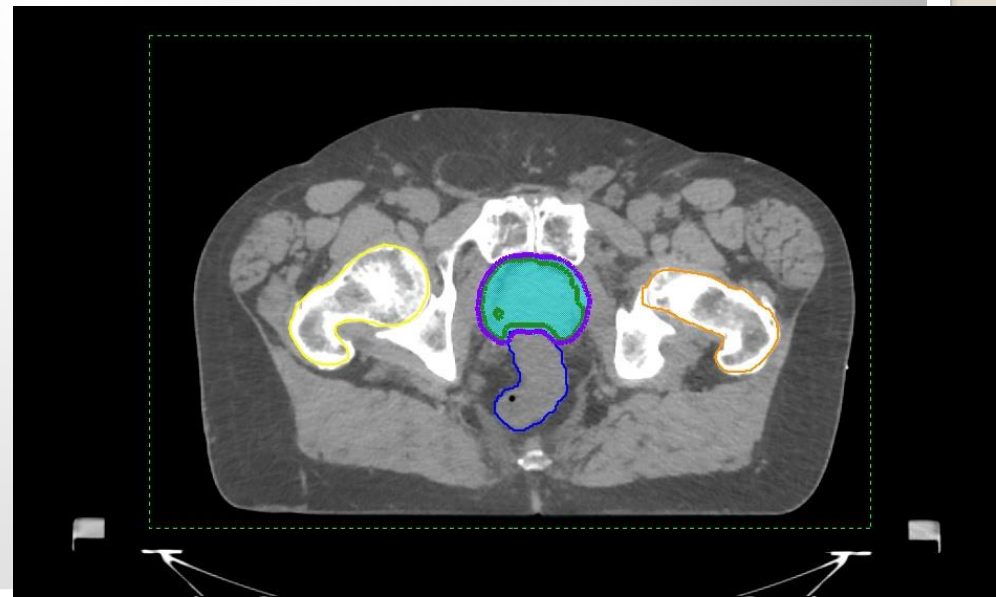


# Il percorso del Paziente in Radioterapia

- PIANIFICAZIONE del trattamento (FISICA MEDICA)
- DISCUSSIONE E APPROVAZIONE del piano di cura
- INIZIO DELLA RADIOTERAPIA



**3D-CRT**



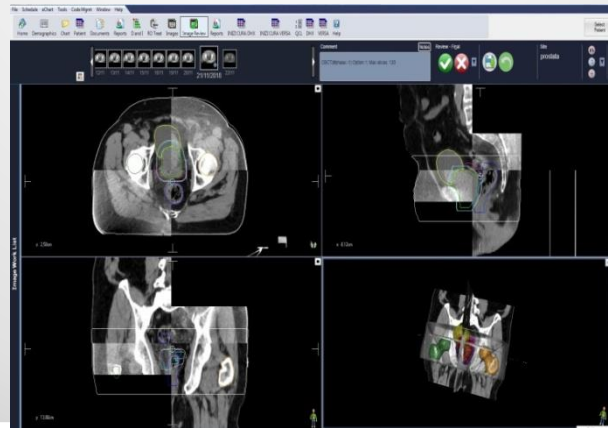
**VMAT**

# Il razionale dell'IGRT

Essenziale per tecniche radioterapiche sempre più avanzate

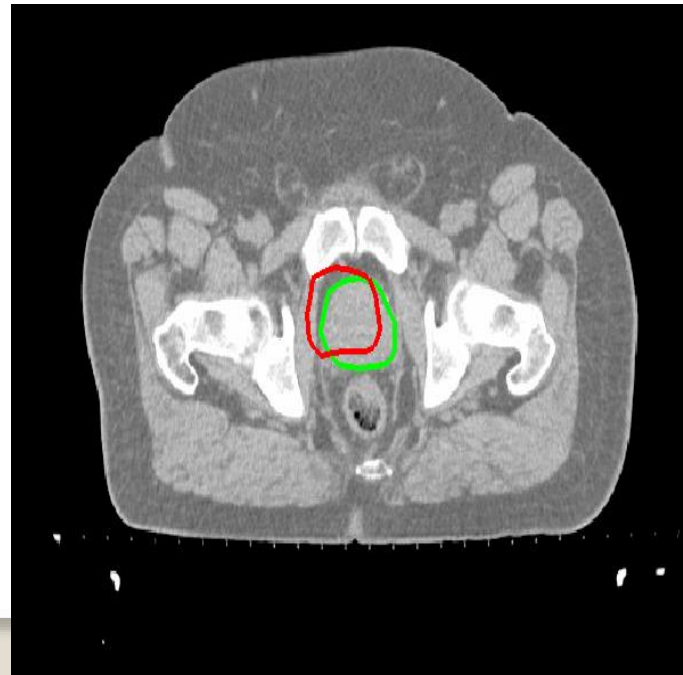
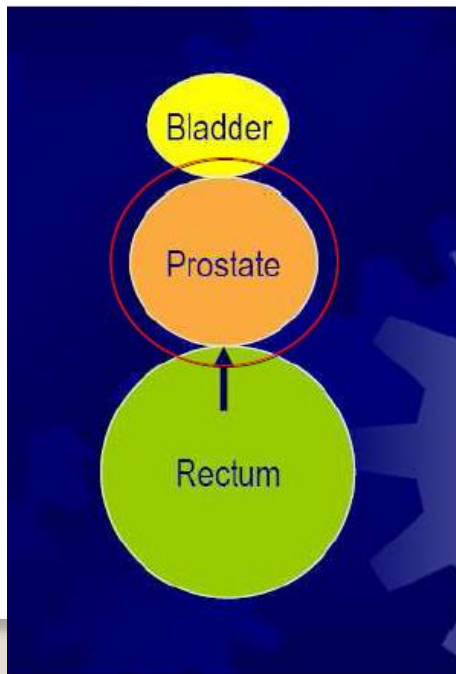
Durante il trattamento si acquisiscono immagini direttamente al LINAC (CBCT) per verificare e correggere il setup attraverso il confronto con immagini di riferimento (TC di centratura)

Il software calcola gli spostamenti di traslazione e rotazione da applicare al lettino del LINAC prima di ogni seduta di RT



L'introduzione nella pratica clinica della IG-IMRT/VMAT ha permesso:

- ✓ un ulteriore **RISPARMIO DI DOSE AGLI ORGANI CRITICI** attraverso una più accurata morfologia delle curve di isodose, che si sovrappongono alle caratteristiche anatomiche della ghiandola prostatica
- ✓ la possibilità di somministrare, nel medesimo tempo, **DOSI DIFFERENTI** nell'ambito dello stesso volume di irradiazione
- ✓ la possibilità di verificare, prima di ogni seduta di radioterapia, la posizione del volume bersaglio e di **CORREGGERE** conseguentemente il posizionamento del paziente



# RADIOTERAPIA ADIUVANTE

**R + , pT3a o pT3b** →

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	L'irradiazione della loggia prostatica a scopo adiuvante potrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con stadio patologico pT3N0M0 e/o con margini positivi.	Positiva forte

**RT -> riduzione di recidiva biochimica, di recidiva locale e di progressione clinica a 10 anni**

**a. Radioterapia adiuvante (ART) sul letto chirurgico, a 4-6 mesi dalla chirurgia**

**b. Monitoraggio clinico e biologico (PSA) seguito da Radioterapia di salvataggio (SRT)**

# RADIOTERAPIA ADIUVANTE

ARTISTIC Meta-analysis Group

**Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data**

*Lancet.* 2020 October 31; 396(10260): 1422–1431. doi:10.1016/S0140-6736(20)31952-8

- ART non migliora la sopravvivenza libera da eventi rispetto a di SRT precoce
- SRT precoce sembra offrire l'opportunità di risparmiare, o almeno posticipare, la radioterapia e quindi gli effetti avversi associati
- Un'elevata percentuale di uomini rimane libera da eventi dopo l'intervento chirurgico (con l'approccio SRT), tanto che gli autori della metanalisi ritengono debba essere considerato come lo standard di cura

# EFFETTI INDESIDERATI

- **Effetti indesiderati gastro-intestinali (GI)**

La proctite attinica è l'effetto collaterale più frequente .

**Proctite attinica acuta:** insorge durante il trattamento radiante o entro 3 mesi dalla fine dello stesso e si risolve solitamente entro alcune settimane dalla fine della radioterapia .

**Proctite attinica cronica :** insorge dopo mesi o anni dalla fine della radioterapia.

Il sintomo tipico è un **sanguinamento** rettale di entità variabile.

Molto più raramente possono manifestarsi **stenosi, perforazioni, fistole e ostruzioni intestinali**.

- **Effetti indesiderati genito-urinari (GU)**

Possono presentarsi sia in **fase acuta** (nei primi 90 giorni dall'inizio del trattamento) che tardiva (dopo 3 mesi dalla fine del trattamento).

Durante il trattamento radioterapico sintomi urinari quali **pollachiuria, disuria, urgenza dovuti a cistite, uretrite**.

Questi sintomi, solitamente di entità modesta, si risolvono entro 4 settimane dalla fine del trattamento.

Le complicanze urinarie tardive (tra 12 e 24 mesi) sono più rare: **ematuria, disuria persistente, dolore, stenosi uretrali, incontinenza urinaria, disfunzione erettile**.



L' **ematuria** non è evento comune, ma può rappresentare un problema ricorrente che persiste per molti anni dopo il trattamento.

Tutti i pazienti che presentano per la prima volta ematuria dopo radioterapia richiedono una **cistoscopia** per escludere neoformazioni vescicali.

I pazienti che presentano disturbi di grado lieve-moderato possono essere trattati in maniera sintomatica, mediante l'uso di anti-infiammatori e antispastici. Altre opzioni terapeutiche sono rappresentate da trattamenti intravesicali (acido ialuronico). È consigliabile eseguire un'urinocoltura poiché le infezioni possono causare ematuria significativa.

La **stenosi uretrale** è una complicanza rara dopo EBRT e la sua gravità può variare moltissimo.

Il quadro si presenta tardivamente dopo la terapia radiante con una lenta riduzione del flusso urinario, urgenza, frequenza o come episodio di ritenzione acuta.

L' **incontinenza urinaria** è una complicanza possibile dopo radioterapia e a differenza di quella post-prostatectomia è di solito tardiva, potendo manifestarsi da mesi ad anni dopo la fine del trattamento radioterapico.

A differenza dell'incontinenza urinaria post-operatoria, che è primariamente da stress per danno dello sfintere, l'incontinenza dopo l'EBRT è da urgenza.

L'incontinenza urinaria da urgenza va trattata in modo graduale con l'iniziale modifica dello stile di vita (la gestione dei liquidi assunti, astensione da irritanti) e fisioterapia pelvica; utile il trattamento farmacologico con un antimuscarinico o anticolinergico-antispastico, dopo avere escluso ogni causa infiammatoria.

L'entità del problema dell'incontinenza urinaria è certamente maggiore nei pazienti che eseguono un trattamento radiante adiuvante o di salvataggio dopo prostatectomia radicale.

La radioterapia può influenzare la **funzione erettile**, anche se in misura minore rispetto alla chirurgia e a più lunghi intervalli di tempo dopo la fine del trattamento (OAR bulbo penieno, riduce il rischio).

# FOLLOW-UP

- **PSA ogni 3-4 mesi (da associare a testosterone in caso di ormonoterapia concomitante) per i primi 2 anni**
- **PSA ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno post-RT**
- **PSA 1 volta all'anno dopo il 5° anno**

**Recidiva biochimica DOPO RADIOTERAPIA RADICALE un PSA  $\geq 2$  ng/mL in aggiunta al valore di PSA nadir (Consensus ASTRO-PHOENIX).**

**Recidiva biochimica DOPO RADIOTERAPIA ADIUVANTE il riscontro di valori di PSA  $\geq 0.2$  ng/mL con almeno misurazioni successive in incremento**

### Pazienti con **RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO PROSTATECTOMIA**

Due sottogruppi con differente rischio di metastasi e mortalità:

- a1 - **Alto rischio**: tempo di raddoppiamento del PSA <3 mesi; tempo di comparsa RB <3 anni; stadiazione al tempo della diagnosi: pT3b; Gleason score 8-10.
- a2 - **Basso rischio**: tempo di raddoppiamento del PSA >12 mesi; tempo di comparsa RB >3 anni; stadiazione al tempo della diagnosi: pT1-pT3a; Gleason Score  $\leq 7$ .

### Pazienti con **RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO RADIOTERAPIA**

Due sottogruppi con differente rischio di metastasi e mortalità:

- b1 - **Alto rischio** con PSADT <3 mesi, tempo alla progressione biochimica <3 anni, GS 8-10 e cT3b-T4.
- b2 - **Basso rischio** con PSADT >15 mesi, GS  $\leq 7$ , stadio clinico  $\leq$ cT3a e tempo alla progressione biochimica >3 anni.

**Grazie per l'attenzione**

