

CARCINOMA DELLA PROSTATA

- Localizzata nella piccola pelvi, circonda l'uretra tra la base della vescica e il diaframma urogenitale.
- Anteriormente al retto, dal quale è separata dalla fascia del Denonvillier, che si attacca al peritoneo superiormente e al diaframma urogenitale inferiormente.
- Tramite il legamento pubo-prostatico si attacca anteriormente alla sinfisi pubica.

E' divisa in lobi:

anteriore

mediano

posteriore

2 laterali

Il lobo posteriore, sede di neoplasia, si apprezza all'esplorazione rettale

E' la neoplasia maligna (ad eccezione di quelle della cute) più frequente e la seconda causa di morte nel sesso maschile negli USA

Incidenza negli USA

Anno	Nuovi casi
1992	300 000
2000	180 400

Screening

Riduzione mortalità, sebbene non ancora definitivamente provato

- Nella UE è stato, per frequenza, il 4° tipo di cancro diagnosticato nel 2000, con una stima di 157.400 casi.
- L'introduzione del test del PSA ha portato nell'Europa settentrionale e occidentale ad un aumento del numero delle diagnosi.
- Esistono ampie variazioni di incidenza della neoplasia, massima in Finlandia e Svezia, minore nei Paesi dell'Europa orientale e meridionale.
- Variazioni minori si osservano per quanto riguarda la mortalità, che è minima in Svezia e Danimarca

- I livelli più bassi di mortalità si osservano in Asia e paesi in via di sviluppo.
- Negli emigrati dalle aree a basso rischio a quelle ad alto rischio, elevata incidenza, pari a quella del paese di immigrazione.
- Generalmente malattia dell'età anziana.
- Descritta una correlazione tra incidenza di malattia e razza, ma molti dati della letteratura non supportano questa tesi.
- USA aumento mortalità nei neri, per una diagnosi in fase più avanzata.

Incidenza del carcinoma prostatico

- Il carcinoma della prostata è la malattia tumorale maligna più frequente negli uomini di età superiore ai 50.
- Il massimo picco di incidenza si ha nei soggetti di età compresa fra i 70 e gli 80 anni
- L'età, oltre a rappresentare un indice epidemiologico, rappresenta anche un fattore di rischio per questa neoplasia.
- Distribuzione geografica della malattia:
 - Europa: 40/ 100.000 abitanti/anno
 - U.S.A.: 69/ 100.000 abitanti/ anno
 - Giappone : 3-4/ 100.000 abitanti/ anno
 - Hong Kong : 1/100.000 abitanti/ anno
- Accanto a fattori indubbiamente ambientali, giocano un ruolo importante anche quelli razziali.

Fattori di rischio

- **Età;**
- **Regione geografica;**
- **Razza;**
- **Predisposizione familiare;**
- **Dieta ricca di grassi;**
- **Dieta povera di sostanze protettive;**
- **Milieu ormonale (livelli di testosterone);**
- **Attività lavorative a rischio.**

EZIOLOGIA

- Testosterone
- Età
- Storia familiare
- Razza (negri vs giapponesi): stile di vita
abitudini alimentari
- Dieta: grassi, ma dati non definitivi.
- Tabacco

EFFETTO PROTETTIVO

Esercizio fisico

β carotene, selenio, vitamina E, soia

No associazione con vasectomia e
ipertrofia prostatica benigna

DIAGNOSI

- Aumento PSA in pazienti asintomatici
- Alterazione palpabile all'ER
- Biopsia prostatica TR sotto guida ecografica
- Diagnosi incidentale dopo TURP
- Forme più avanzate: sintomi urinari
ematuria
rettorragia
- Forme metastatiche: dolore osseo

SCREENING

Argomento controverso

America Cancer Society e National Cancer Institute

> 50 ANNI

PSA annuale

Visita clinica con ER

Biopsia prostatica

STADIAZIONE

- Ecografia transrettale
- Rx torace NO di routine
- Cistoscopia NO di routine
- Rettoscopia NO di routine
- Scintigrafia Ossea NO se $PSA \leq 10$ ng/mL
- TC o RM NO se $PSA \leq 20$ ng/mL

ISTOPATOLOGIA

- Adenocarcinomi $\geq 95\%$
- Gleason Score (GS), somma dei 2 pattern morfologici primari (range 2 -10)

TABLE 58.11. AMERICAN JOINT COMMITTEE TNM STAGING SYSTEM FOR PROSTATE CANCER (2003)

Primary tumor (T)

- TX Primary tumor cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumor
- T1 Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging
 - T1a Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
 - T1b Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
 - T1c Tumor identified by needle biopsy (e.g., because of elevated prostate-specific antigen)
- T2 Tumor confined within prostate
 - T2a Tumor involves one lobe
 - T2b Tumor involves more than half of a lobe but not both lobes
 - T2c Tumor involves both lobes
- T3 Tumor extends through the prostate capsule
 - T3a Extracapsular extension
 - T3b Tumor invades seminal vesicle(s)
- T4 Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles
 - T4a Tumor invades bladder neck, external sphincter, or rectum
 - T4b Tumor invades levator muscles or is fixed to pelvic wall, or both

Regional lymph nodes (N)

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional node metastasis
- N1 Metastasis in single lymph node, 2 cm or less
- N2 Metastasis in a single node, more than 2 cm but not more than 5 cm
- N3 Metastasis in a node more than 5 cm

Distant metastasis (M)

- MX Presence of metastasis cannot be assessed
 - M0 No distant metastasis
 - M1 Distant metastasis
 - M1a Nonregional lymph node(s)
 - M1b Metastasis in bone(s)
 - M1c Metastasis in other site(s)
-

Fattori prognostici

- Livello PSA iniziale
- GS
- Stadio

Combinati per generare **nomogrammi** che predicono la probabilità che la malattia rimanga

confinata alla ghiandola

si estenda:

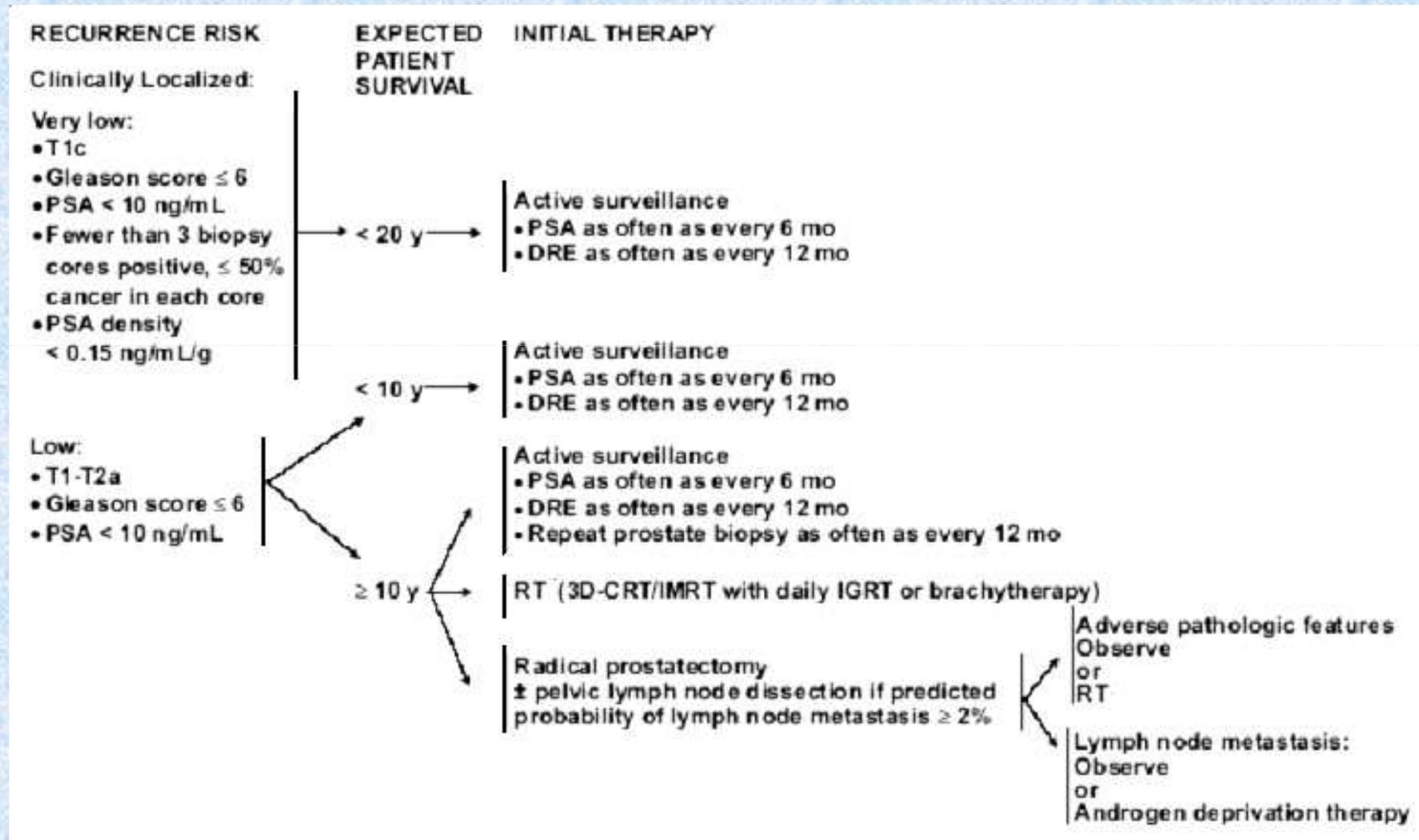
vescichette seminali

linfonodi

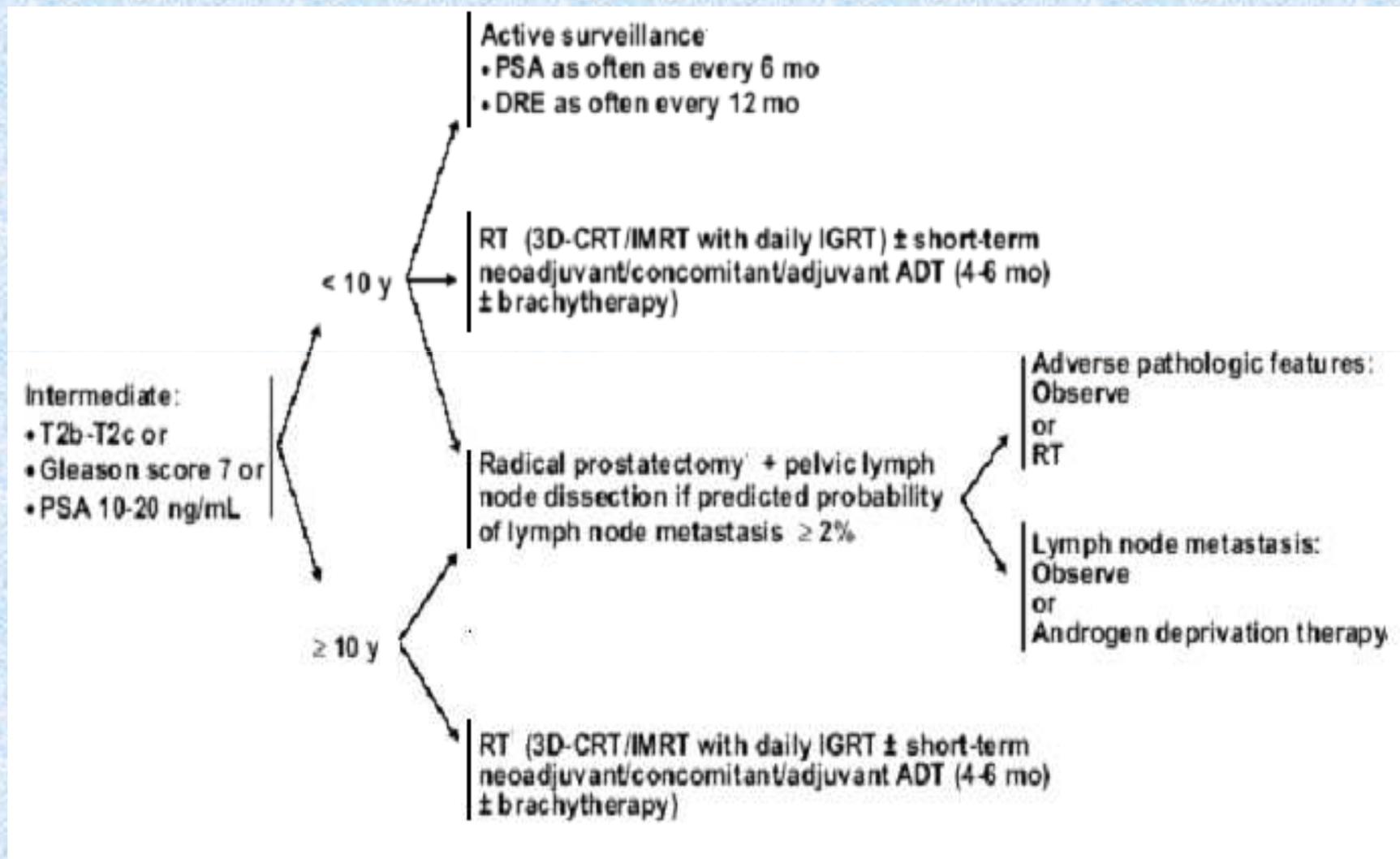
TERAPIA

- Prostatectomia radicale
- Radioterapia a fasci esterni
- Brachiterapia
-
- Soppressione androgenica
- Watchful waiting

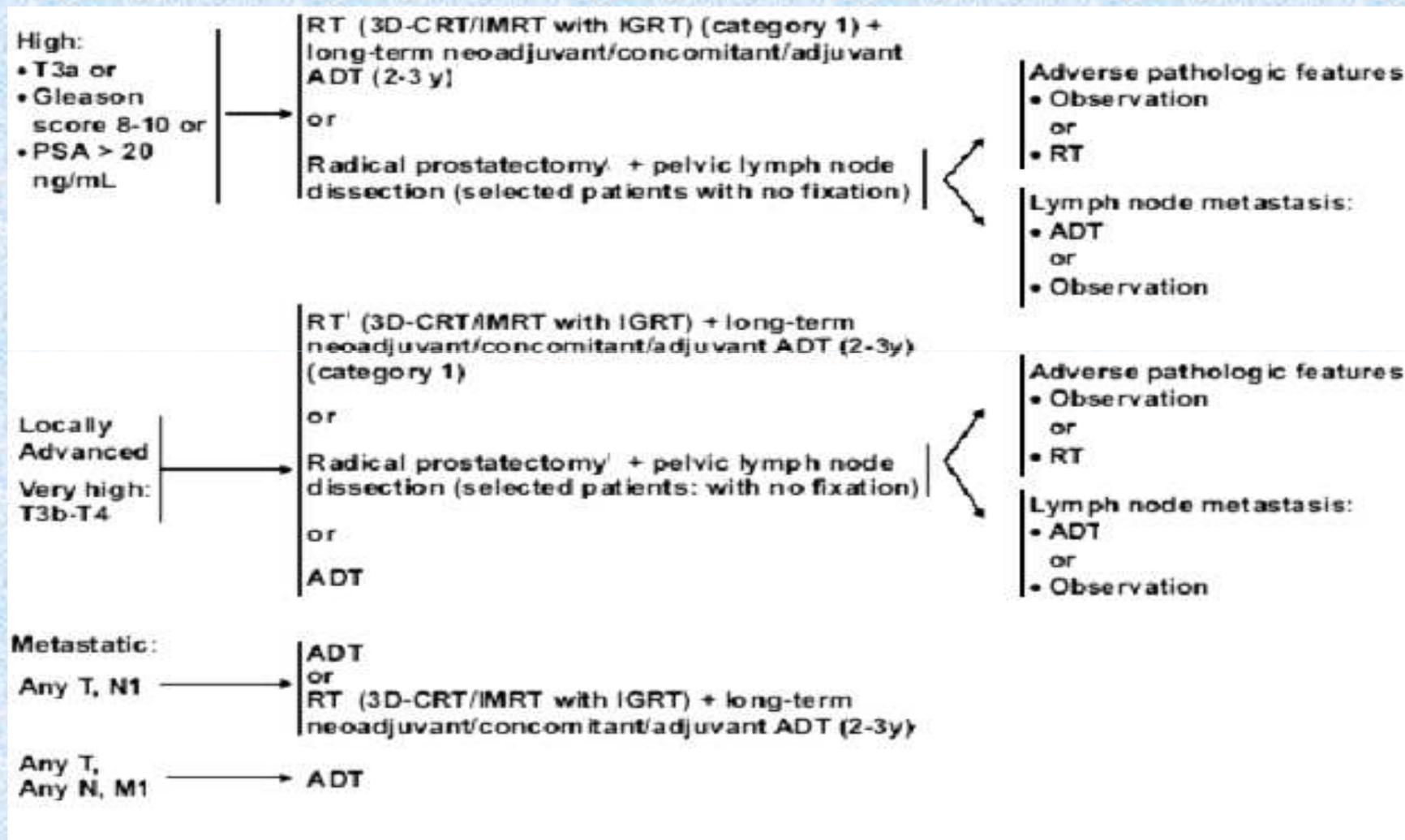
Linee guida NCCN



Linee guida NCCN



Linee guida NCCN



TERAPIA

Stadi iniziali, malattia operabile

Chirurgia

Radioterapia

± ormonoterapia

Malattia localmente avanzata

Radioterapia + ormonoterapia

Prostatectomia Radicale

- Dopo RP il livello di PSA dovrebbe essere non determinabile, e rimanere tale
- Livelli determinabili di PSA sono indicativi della presenza di cellule neoplastiche, sia localmente che a distanza.
- Grazie alla determinazione del PSA, l'incidenza di recidive dopo prostatectomia è ora più elevata che in era pre-PSA (a 10 anni solo 40% dei pz con malattia T1-2N0)

GS alla biopsia	GS 2 – 4 patologico (%)	GS 5 – 7 patologico (%)	GS 8 – 10 patologico (%)	N° pts
2-4	50	48	2	122
5-7	10	74	15	258
8-10	1	25	74	81

Johnstone, IJROBP 1995; Benson Monogr NCI 1998

RADIOTERAPIA

INTENTO RADICALE

A Fasci Esterni:

Convenzionale
3D Conformazionale
IMRT

Brachiterapia

¹²⁵ Iodio } Impianti permanenti
¹⁰⁸ Palladio }
¹⁹² Iridio (alto dose-rate)

Radioterapia a fasci esterni + brachiterapia

Radioterapia Postoperatoria

Malattia metastatica

- Ormonoterapia
- Chemioterapia
- Radioterapia a scopo sintomatico - palliativo

Evoluzione Tecnologica in Radioterapia

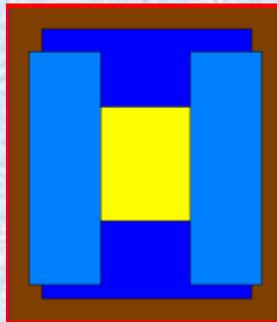
1980s

Fine 1990s

2000s

TREND – Miglioramento della Precisione

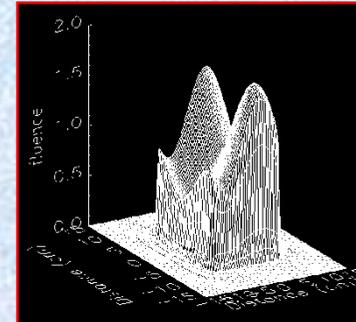
2D



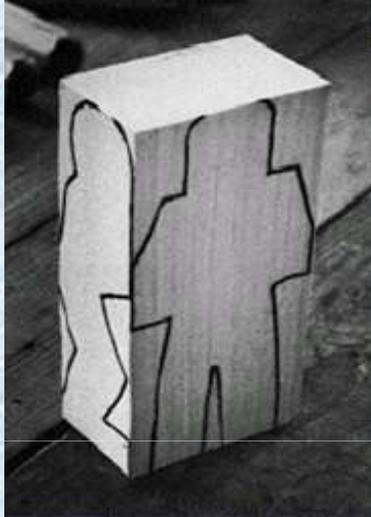
3D-CRT



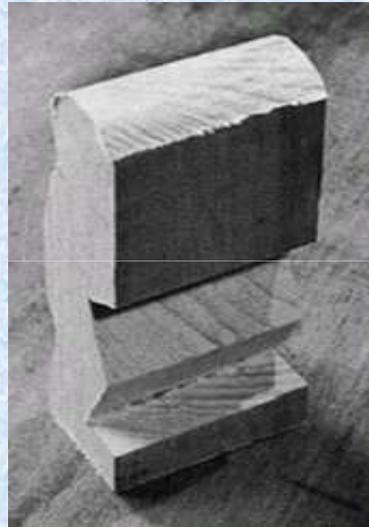
IMRT



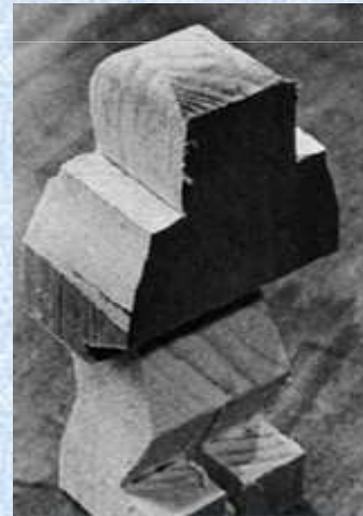
Dose sculpting



2-D Planning



3-D Planning



IMRT



INTENTO RADICALE

Piani di trattamento in 2D

utilizzano simulatori convenzionali per disegnare le dimensioni campi di irradiazione

arrangiamenti del fascio standard, basati su reperi ossei visibili sulle radiografie

CARCINOMA OF PROSTATE - PORTALS

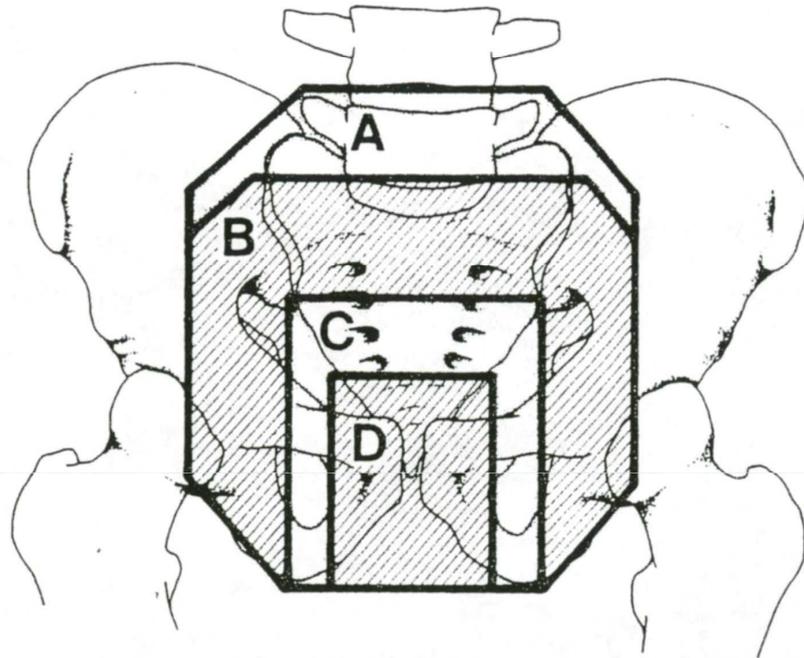


FIGURE 58.11. Diagrams of the pelvis showing volumes used to irradiate the prostate and pelvic lymph nodes. Lower margin is at or 1 cm below ischial tuberosities. At the Mallinckrodt Institute of Radiology, 15×15 cm portals at source-skin distance are used for stage A2 and B disease and for selected postoperative patients, whereas for stage C or D1 disease, 18×15 cm portals are used to cover all common iliac lymph nodes up to the bifurcation of the common iliac lymph nodes. Sizes of reduced fields are larger (up to 12×14 cm) when seminal vesicles or periprostatic tumor are irradiated compared with prostate boost only (up to 10×11 cm).

PROSTATE
LATERAL PELVIC FIELDS

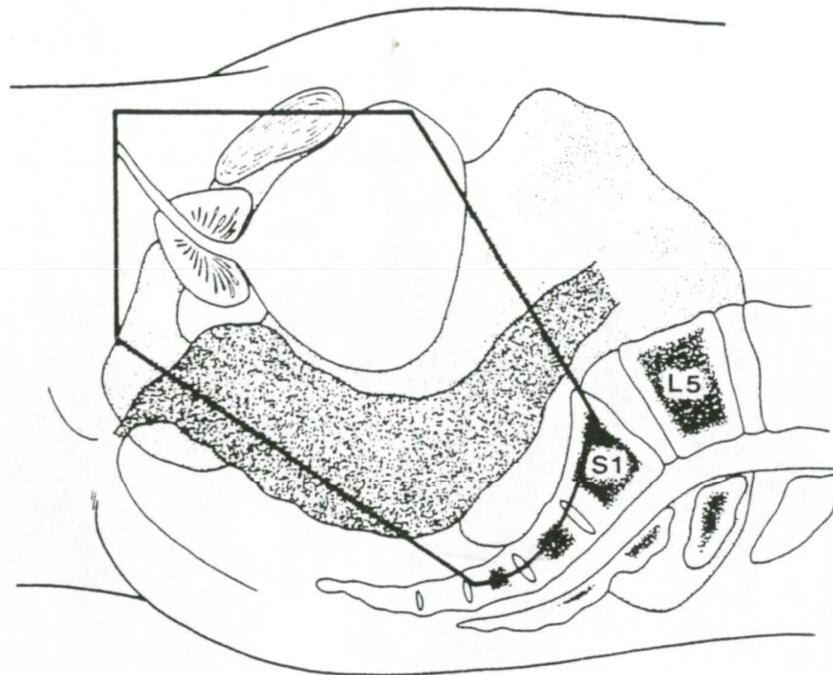


FIGURE 58.12. Lateral portal used in box technique to irradiate pelvic tissues and prostate. The anterior margin is 0.5 to 1 cm posterior to projected cortex of pubic symphysis. Presacral lymph nodes are included down to S3; inferiorly, the posterior wall of rectum is spared.

2D

Dosi > 70 Gy sono state associate ad un rischio di tossicità severa 2 volte + alta rispetto a dosi < 70 Gy

Hanks, Semin Radiat Oncol 1997

Radioterapia 3D conformazionale

Processo nel quale il piano di trattamento, basato su immagini TC, viene elaborato con lo scopo di:

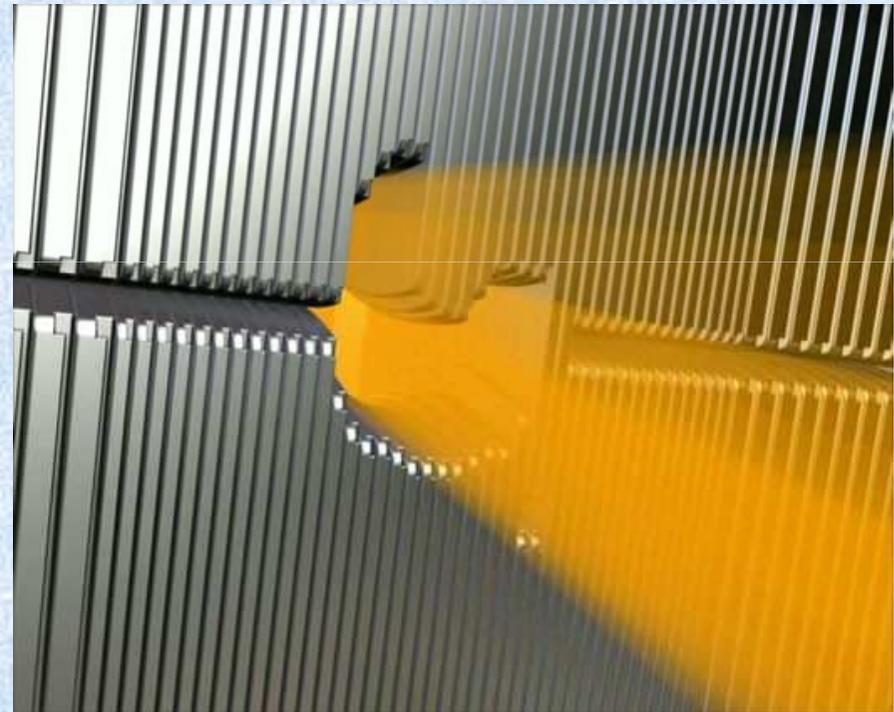
conformare precisamente la prescrizione di dose al volume bersaglio

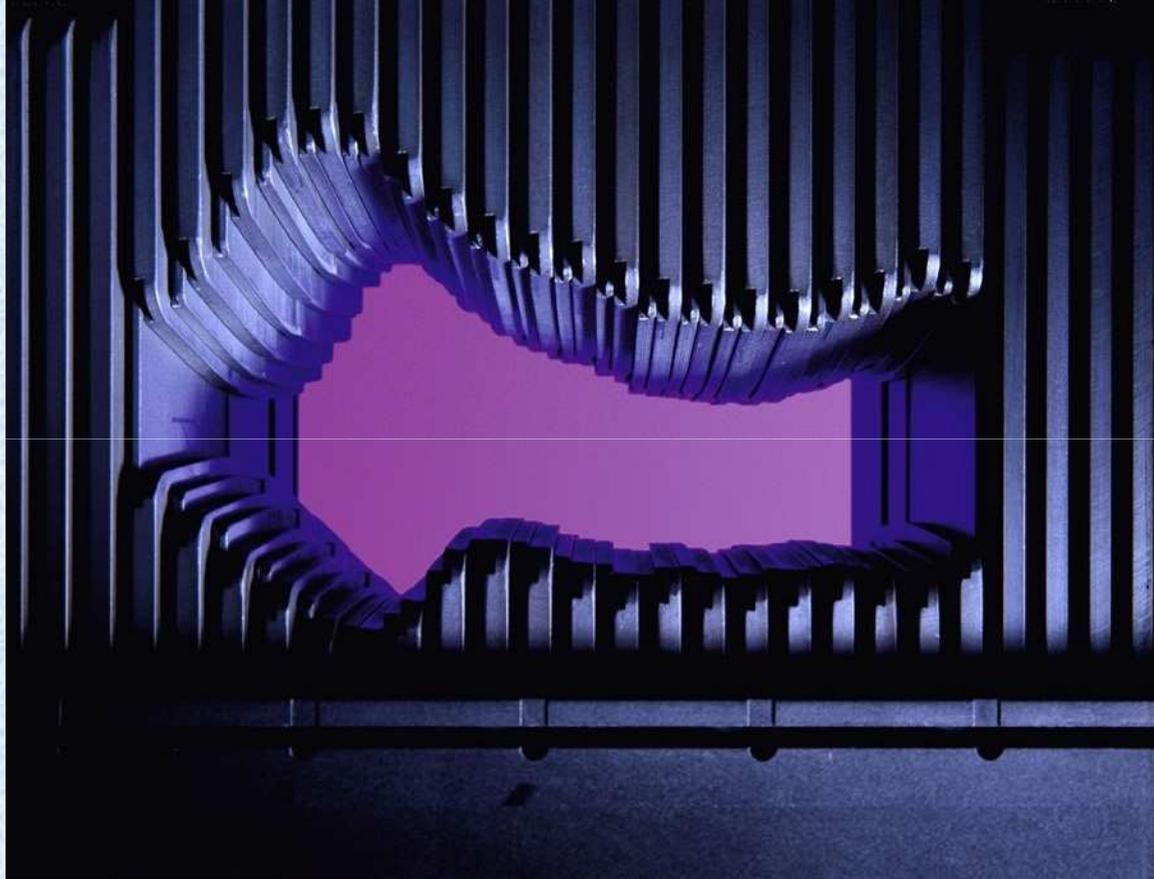
ridurre o minimizzare la dose ai tessuti sani circostanti

Ai fini di un corretta pianificazione ed esecuzione di un trattamento radiante 3D conformazionale sono necessari:

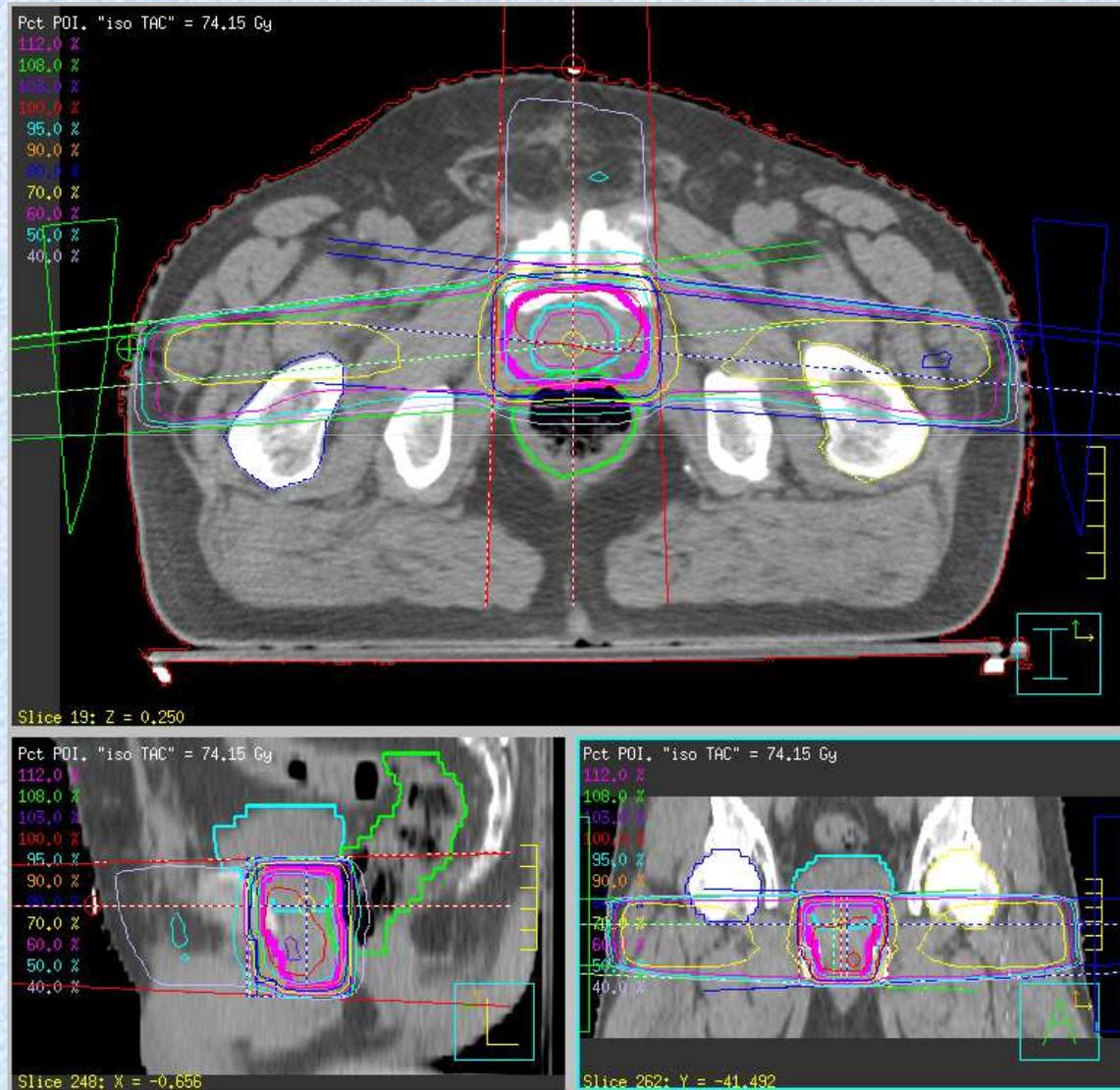
- ✓ **Imaging dettagliato** per poter generare precisamente il volume bersaglio in 3D
- ✓ **3D-TPS** per poter definire il numero di fasci, le dimensioni e la forma di ogni fascio, per coprire adeguatamente il volume bersaglio
- ✓ **Accurati algoritmi di calcolo 3D**
- ✓ **Collimatori multilamellari**

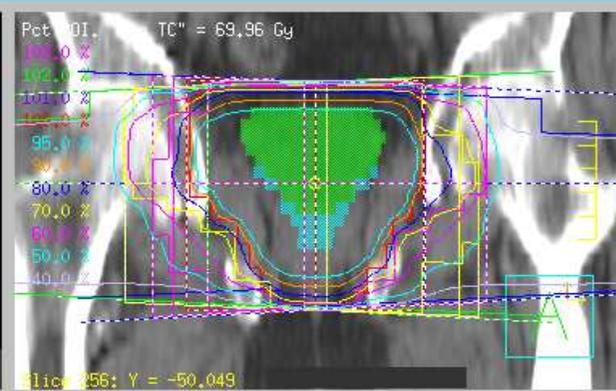
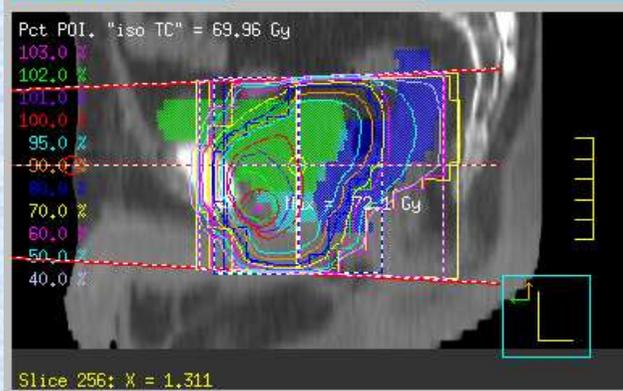
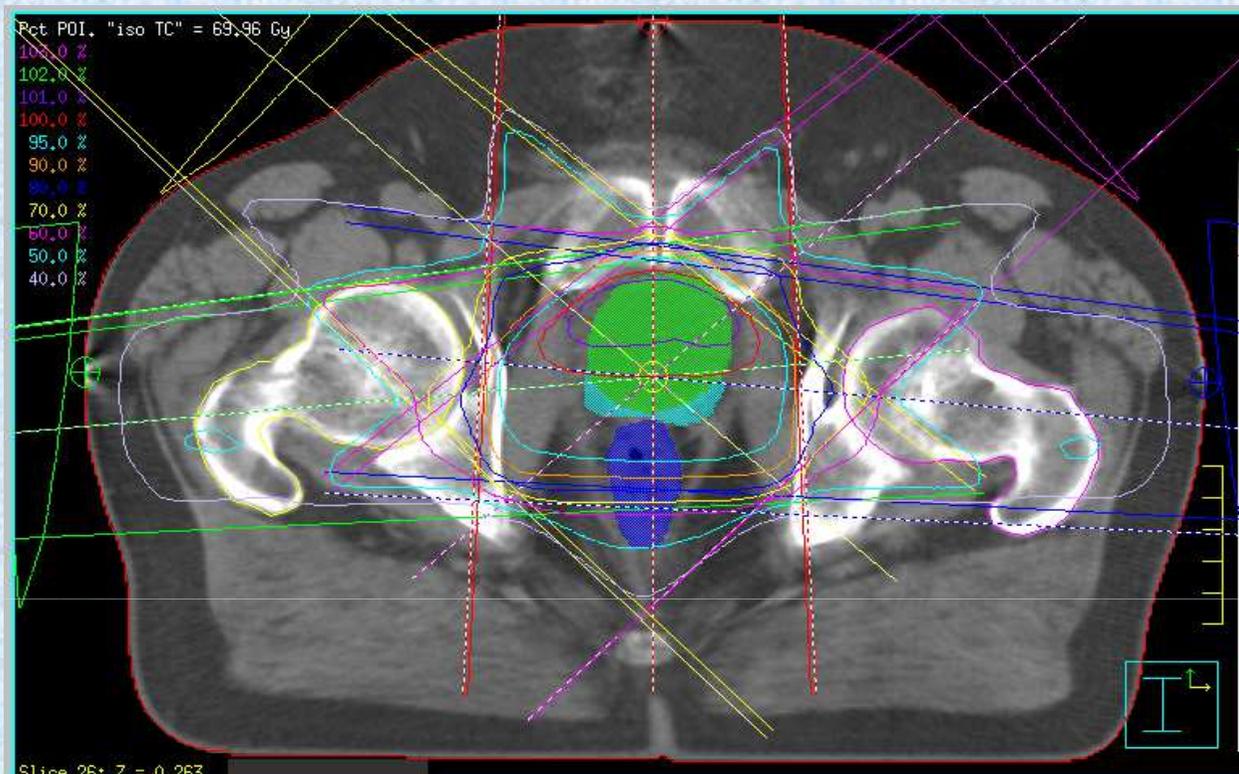
RADIOTERAPIA 3D CONFORMAZIONALE

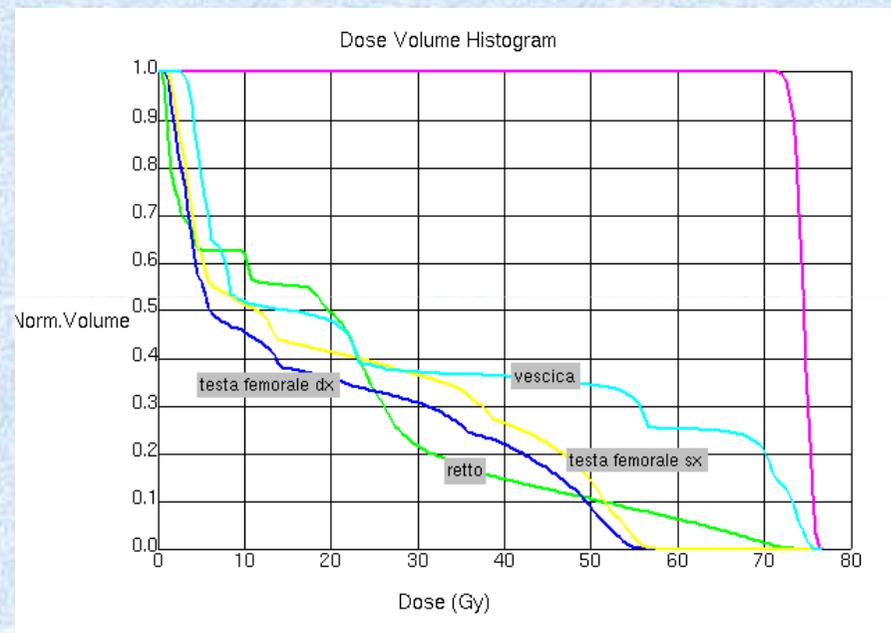
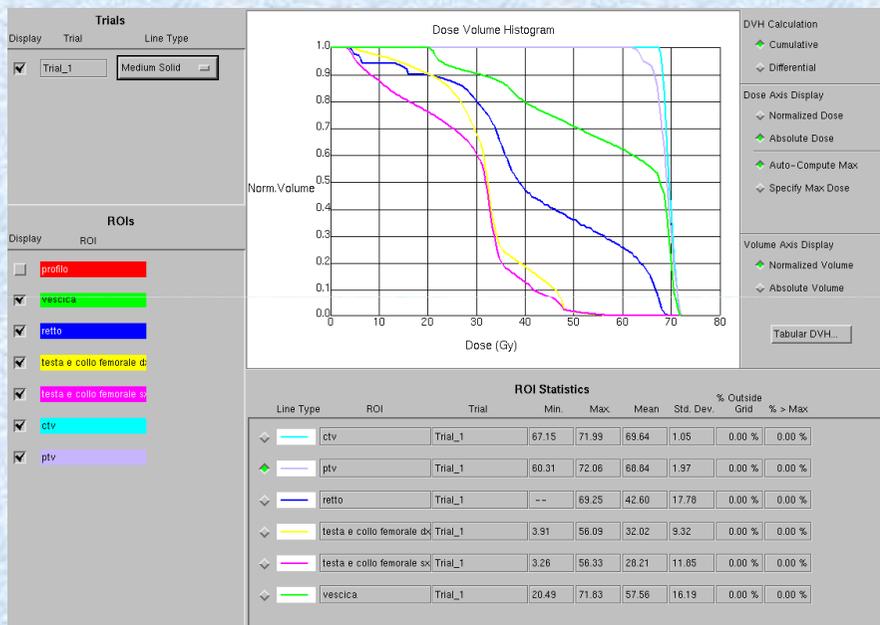




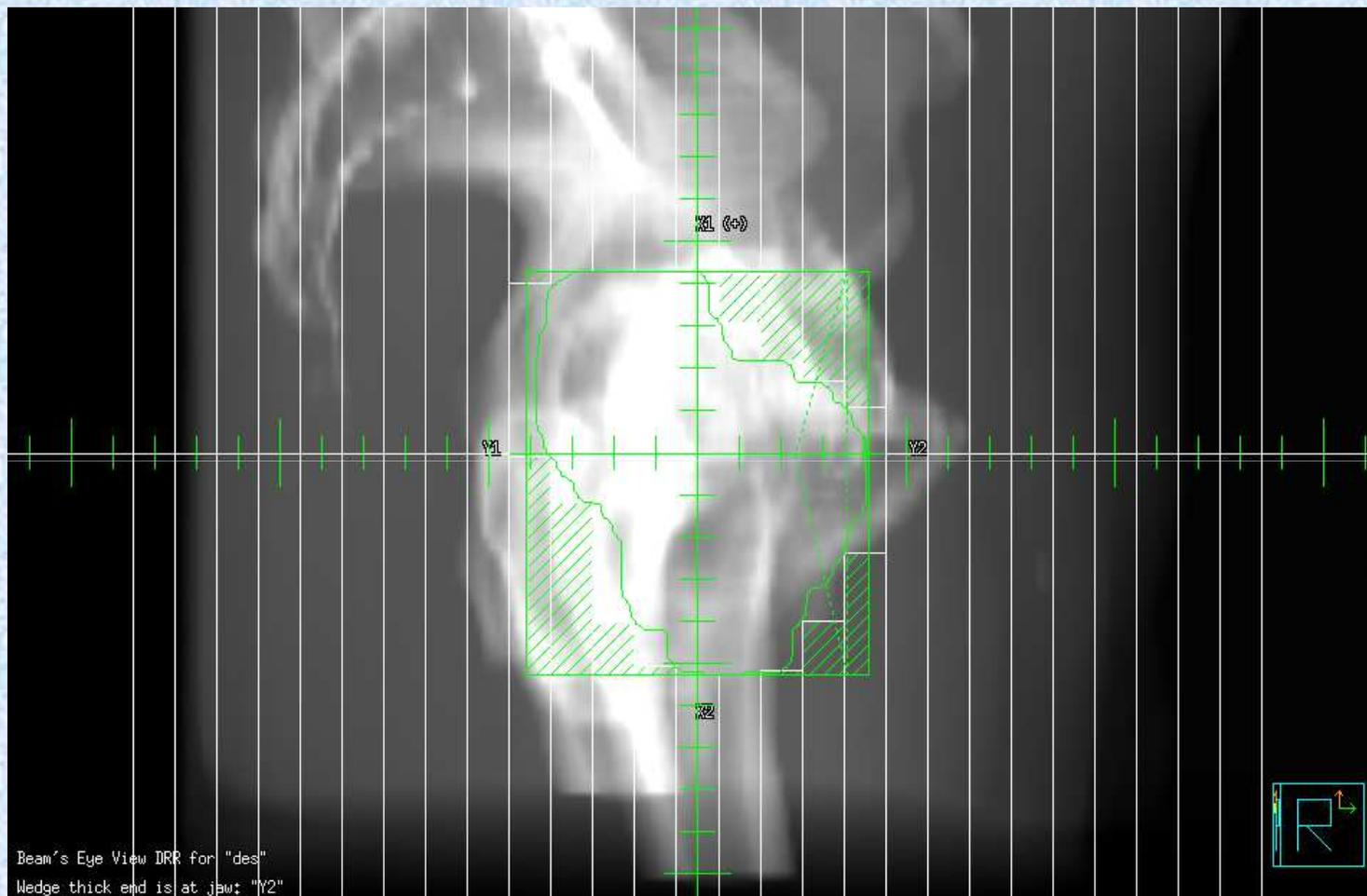
3D CONFORMAZIONALE

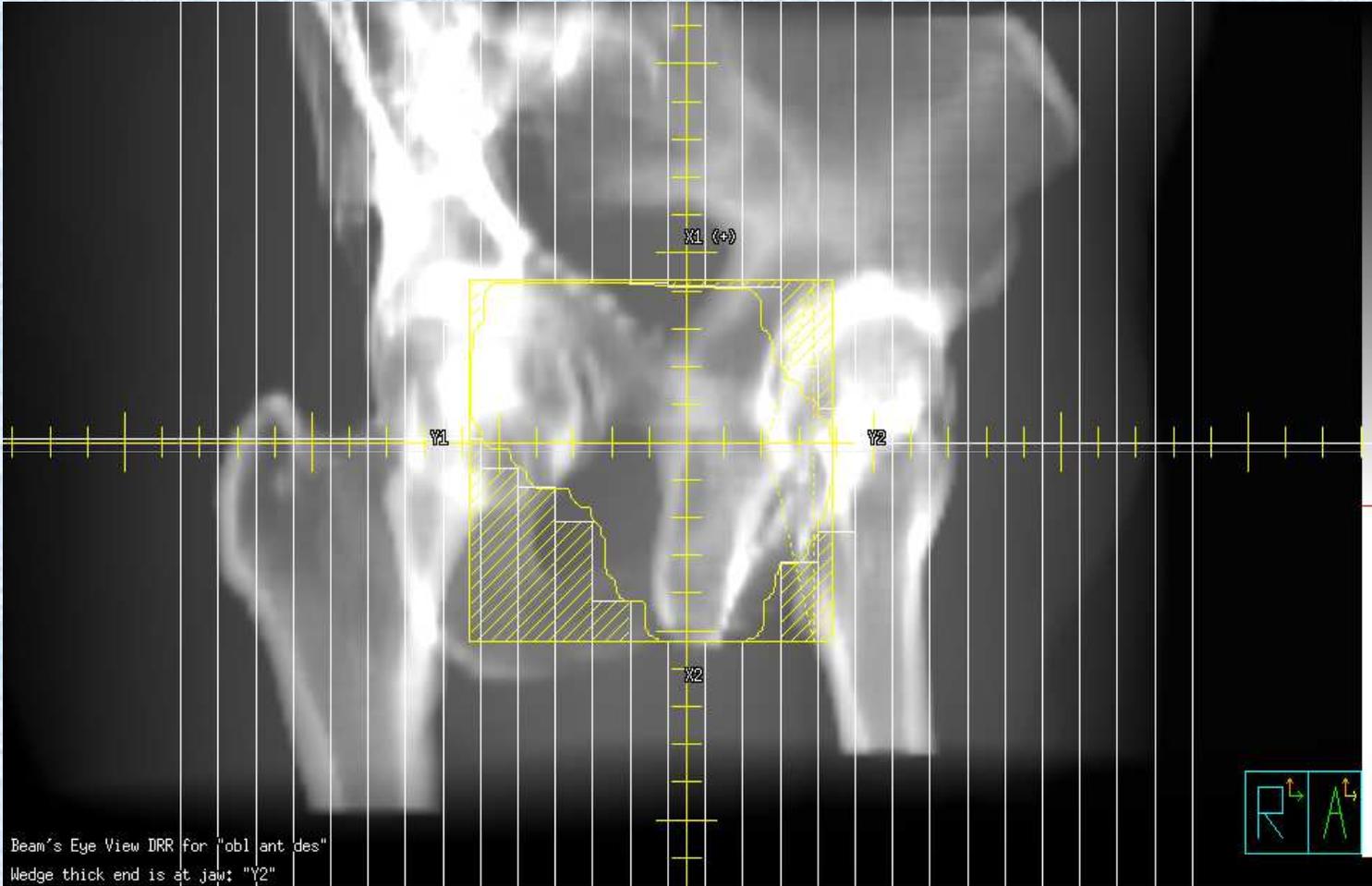












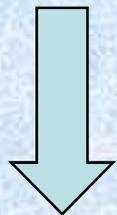
RT 3D conformazionale

- Migliore distribuzione di dose nel volume bersaglio
- Riduzione della tossicità
- Incremento di dose



Migliore ratio terapeutico

Tuttavia, anche con 3D-CRT



15% - 35% \geq G2 tossicità rettale con dosi $>$ 70 Gy

Tossicità tardiva in studi di dose-escalation con 3D-CRT

Studio	Dose (Gy)	GI			GU		
		G2	G3	P	G2	G3	P
Pollack 02'	70	11	1	.006	7	1	ns
	78	19	7		10	3	
Zietman 05'	70.2	8	1	.004	18	2	ns
	79.2	17	1		20	1	
Peeters 05'	68	23	2	ns	28	5	ns
	78	30	5		30	7	
Dearnaley 07'	64	14	4	.005	6	2	ns
	74	20	6		8	4	
RTOG 9406, 02'	68.4	8	0	ns	16	0	ns
	73.8	8	0		14	1	
	79.2	7	1		10	2	

The Conformality Continuum

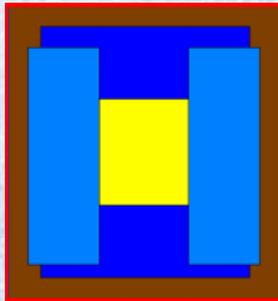
1980s

Fine 1990s

2000s

TREND – Miglioramento della Precisione

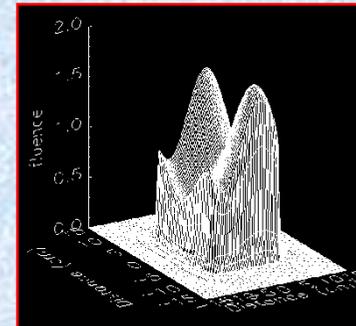
2D



3D-CRT

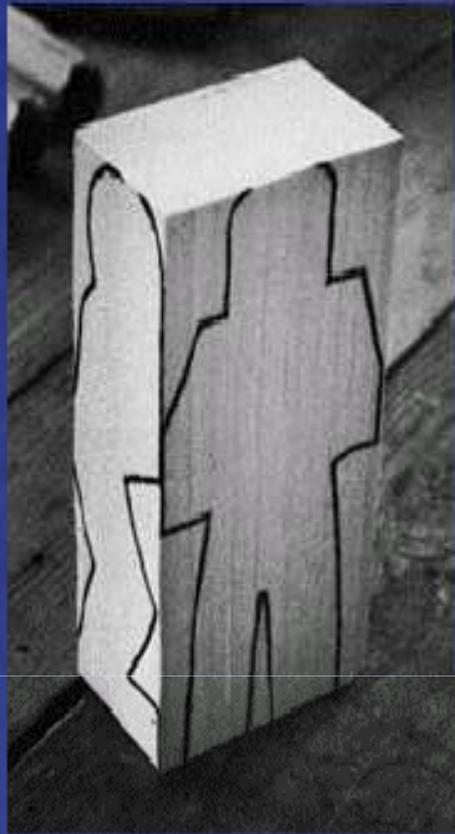


IMRT



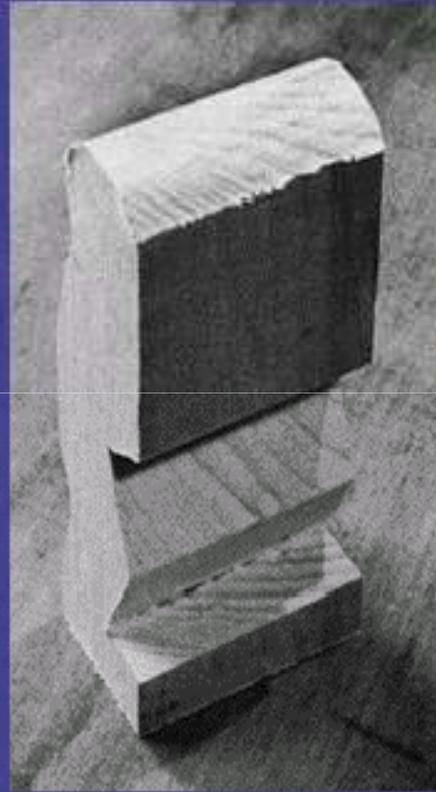
Dose Sculpting

2-D Planning

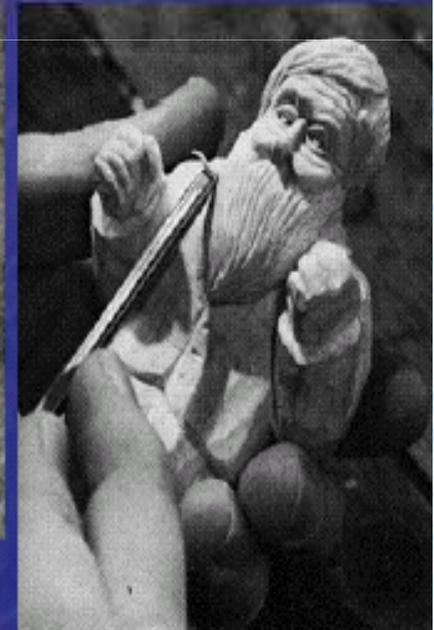
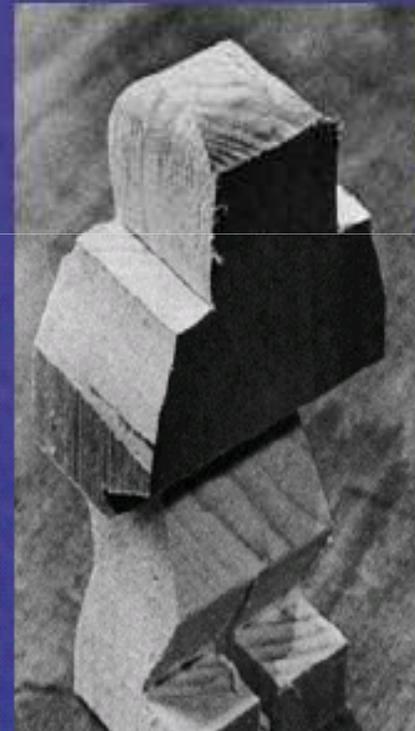


3-D

Conformal



IMRT



RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA (IMRT)

- ❑ Modalità di somministrazione del trattamento radiante
- ❑ Rappresenta una delle maggiori innovazioni tecnologiche in radioterapia
- ❑ Evoluzione della RT 3D conformazionale in grado di conformare alte dosi al tumore con risparmio dei tessuti normali.

IMRT

- ❑ Caratterizzata dalla possibilità di dividere i fasci di radiazioni in tanti segmenti di ognuno dei quali può essere manipolare l'intensità
- ❑ Questo permette una modulazione fine della intensità di dose che è “depositata” in ogni punto specifico ad un livello differente.

IMRT

- In questo approccio vengono selezionati i parametri desiderati, relativi alla distribuzione di dose nel volume bersaglio e ai limiti di dose agli organi a rischio
- Algoritmi specifici permettono di calcolare l'intensità del fascio che consente di ottenere la distribuzione di dose desiderata
- L'intensità del fascio non è uniforme nel campo di irradiazione

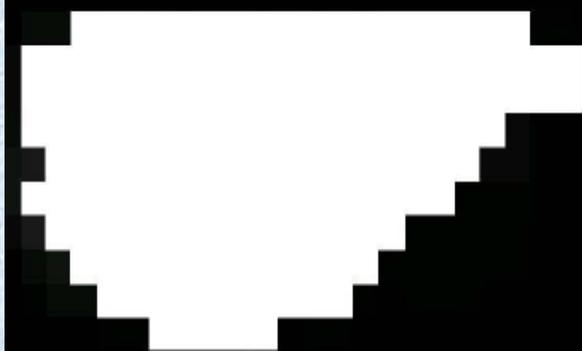
IMRT

INDICAZIONI:

1. Volume bersaglio con morfologia irregolare e in prossimità di organi a rischio
2. Volumi target di forma concava
3. Volume di interesse in prossimità di strutture precedentemente irradiate.
4. Necessità di dose escalation.

Fascio modulato in intensità

conformazionale



IMRT

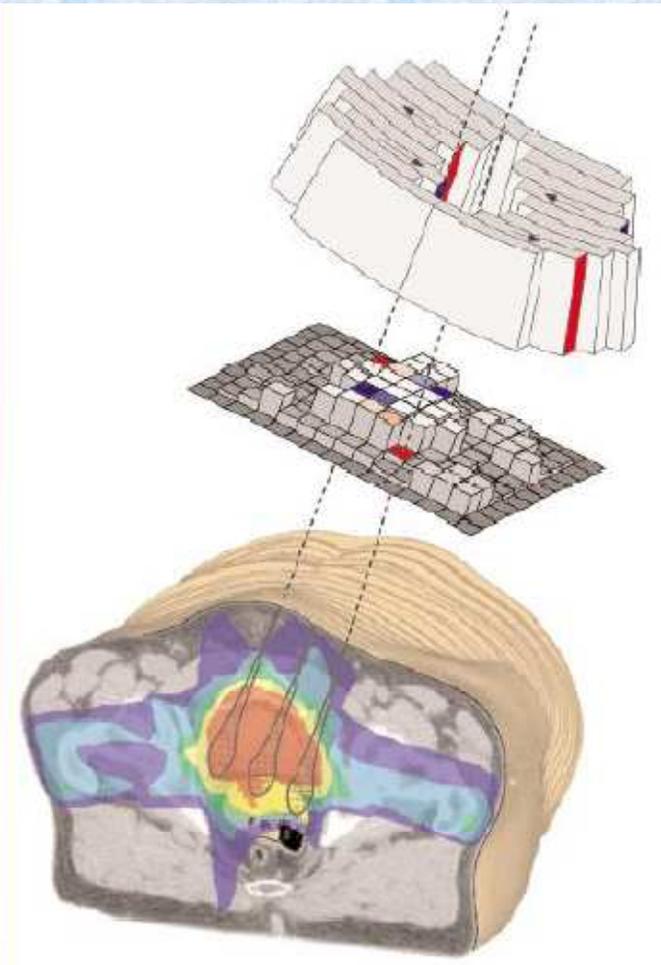
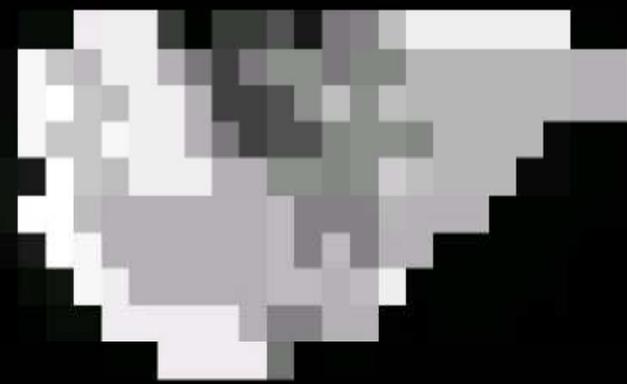
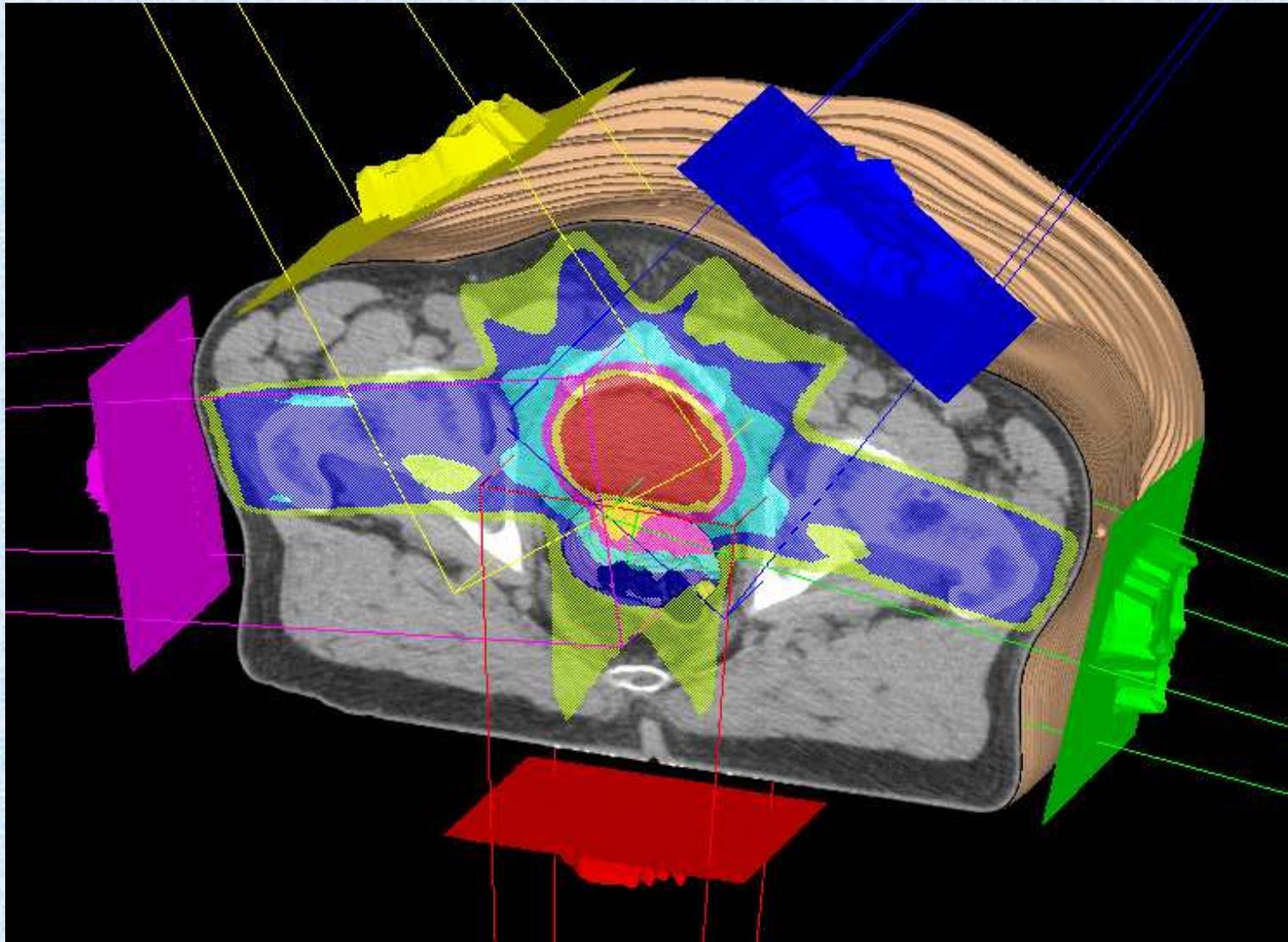
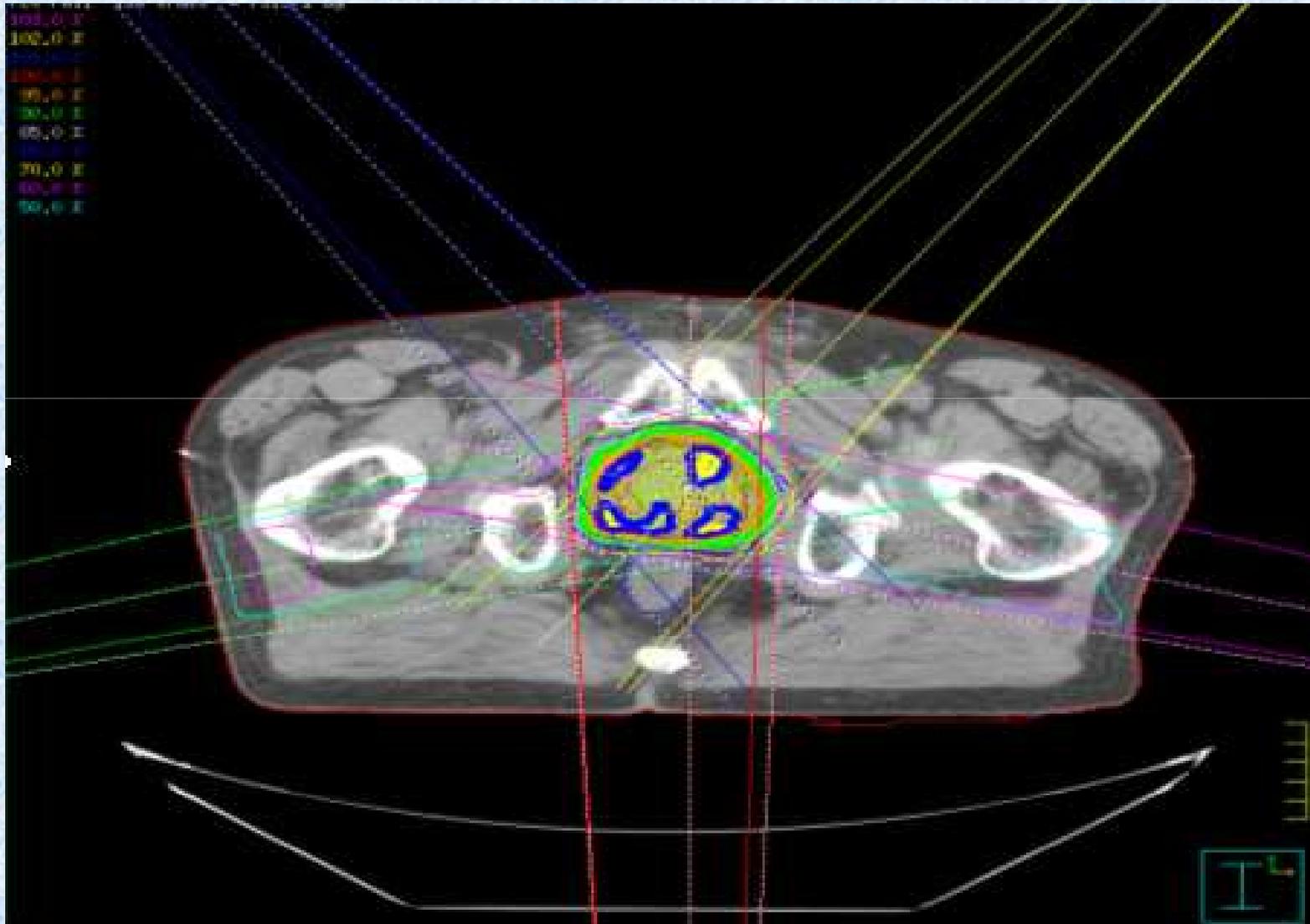


Immagine 3D stilizzata del trattamento IMRT eseguito con i 5 campi di ingresso



Piano di trattamento



Vantaggio IMRT rispetto alla 3D:

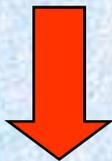
migliora la distribuzione di dose al volume bersaglio ed aumenta il differenziale di dose tra target e OR



Permette l'incremento di dose :

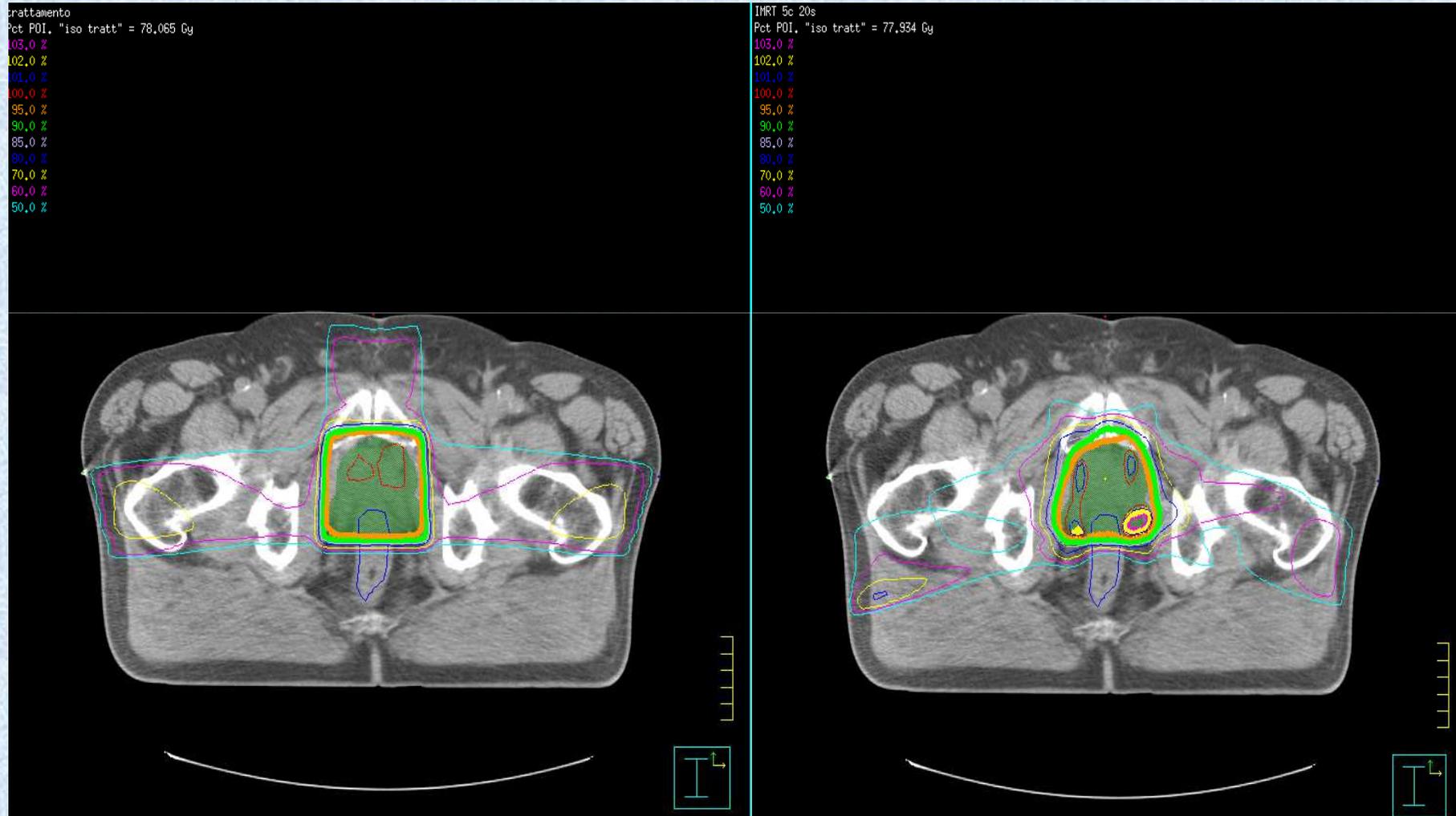
miglior controllo locale

riduce il rischio di effetti collaterali

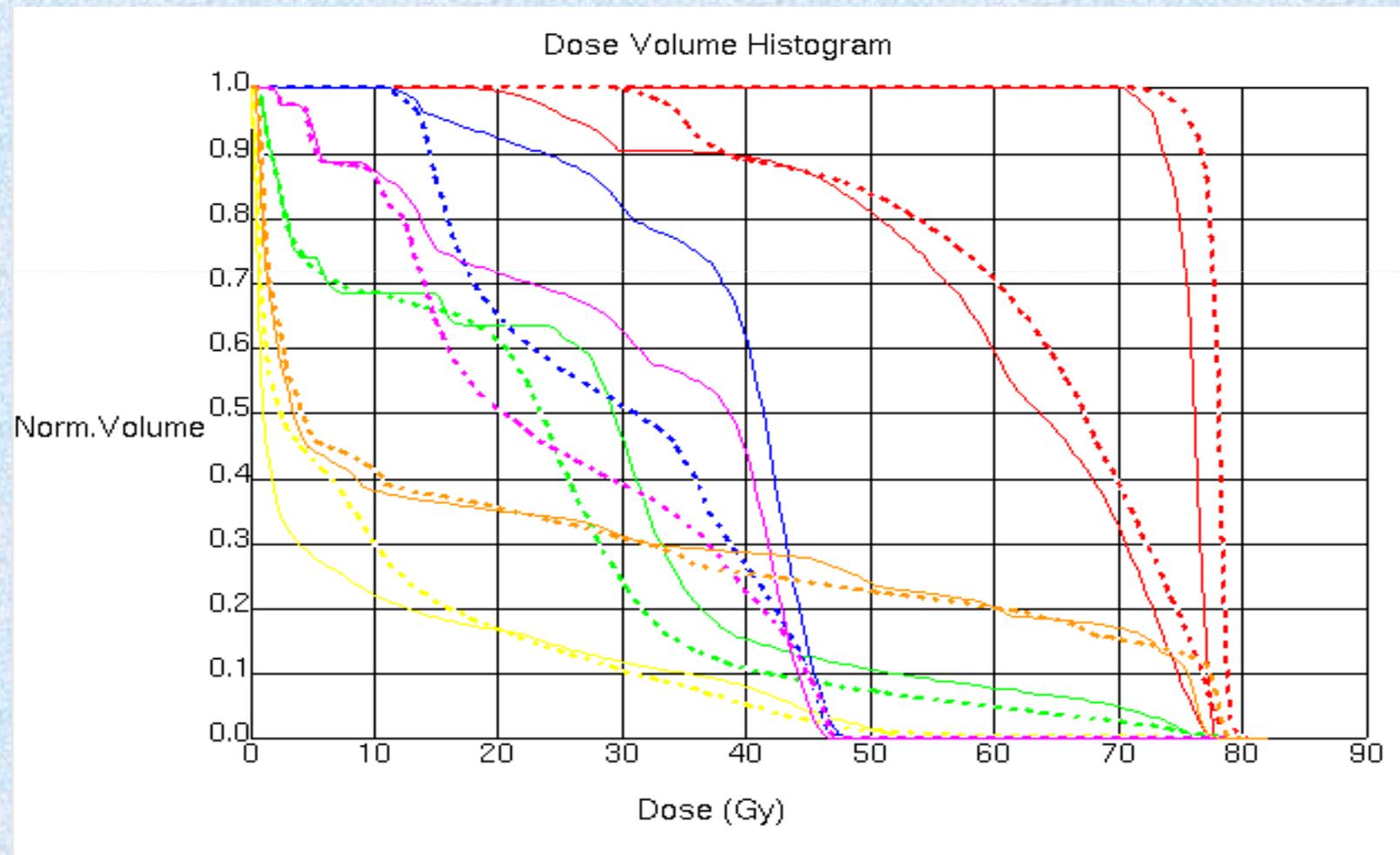


IPOFRAZIONAMENTO

Confronto delle curve di isodose sulle immagini TC ottenute con le due metodiche



Confronto degli istogrammi dose volume ottenuti con le due metodiche: sovrapposizione degli istogrammi 3D-CRT e IMRT



- Studi prospettici e retrospettivi hanno dimostrato una correlazione tra controllo biochimico, controllo locale e dose di RT.
- Non è stata definita la dose ottimale di RT



Necessità di studi randomizzati

- Non è stata dimostrata una chiara correlazione tra dose di RT e sopravvivenza

Perchè somministrare alte dosi?

- È stata dimostrata una correlazione dose-risposta

Pollack, JCO 2000
Hanks, IJROBP 2002
Peeters, JCO 2006
Dearnaley, Lancet Oncol 2007



Tuttavia la dose necessaria ad ottenere il miglior risultato nel controllo di malattia non è stata definita

DOSE-ESCALATION

- Dosi 74-80 Gy \Rightarrow migliore controllo biochimico (\uparrow del 15-20 %) rispetto a dosi < 70 Gy

Studi random: Pollack 00', Zietman 05', Peeters 06', Dearnley 07'

- Miglioramento nella SVV libera da metastasi

Hanks 02', Pollack 04', Jacob 04', Zelefsky 08'

- Dosi > 80 Gy \Rightarrow controllo tumorale ottimale?

Eade 07', Morgan 07', Zelefsky 08', Cahlon 08'

....non è nota la dose massima ottimale

Dosi \geq 80 Gy

Heade, IJROBP 2007



Ma per quale malattia?

Tossicità tardiva in studi di IMRT

Studio	Dose (Gy)	N	FU ms	GI			GU		
				G2	G3	G4	G2	G3	G4
Zelevsky 06'	81-86.4	561	84	1.5	<1	0	9	3	0
Jani 06''	76	106	29	3	3	0	19	4	0
De Meerleer 07'	74-76	133	36	17	1	0	19	3	0
Vora 07'	75.6	145	48	23	1	0	27	23	6
Kupelian 07'	70 (2.5Gy/fr)	770	45	3	1	1	5	1	0
Cahlon 08'	86.4	478	53	3	<1	0	13	3	0

SOPPRESSIONE ANDROGENICA

- Monoterapia
- Blocco androgenico totale

RAZIONALE PER L'IMPIEGO DELLA SOPPRESSIONE ANDROGENICA

Azione su:

popolazioni cellulari ormonosensibili
micrometastasi
cellule radioresistenti

Effetto sinegico con la RT

- AD ha migliorato la BNED, il controllo locale e in alcuni studi o sottogruppi di pazienti la sopravvivenza globale.
- È necessaria la dose escalation nell'associazione RT-AD o gli stessi risultati potrebbero essere raggiunti con RT a dosi standard?
- Qual è la durata ottimale della terapia?

T3, GS \leq 6

AD short course x 4 mesi

ogni T, GS \geq 8

AD a lungo termine (\geq 2 anni)

T3, GS 7



Lawton, Semin Radiat Oncol, 2003

L' Imaging nella Definizione del Volume Bersaglio

Piani di trattamento basati su immagini **TC**

Le informazioni TC sono importanti per due aspetti del piano di trattamento

- 1. Delineare il GTV (o CTV)**
- 2. Applicare le correzioni per le disomogeneità dei tessuti**

RM NEI PIANI DI TRATTAMENTO

	TC	RM
Segnale	Numero atomico tessuti Difficoltà nel visualizzare tumori la cui densità è poco differente da quello dei tessuti vicini	Comportamento dei protoni nel campo magnetico
Artefatti da presenza di osso	SI	NO

RM NEI PIANI DI TRATTAMENTO

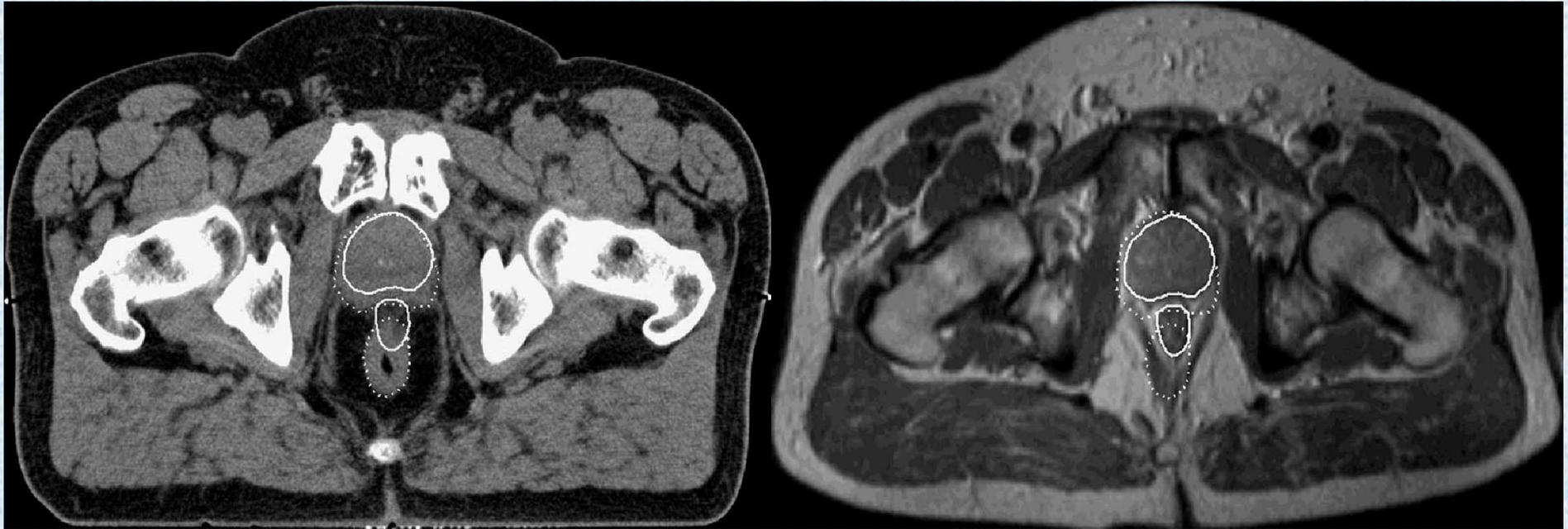
Migliore definizione rispetto alla TC:

Tumori encefalo
midollo spinale
rinofaringe } **Vicini a strutture ossee**

Tumore prostata: **migliore definizione del
contorno della ghiandola**

TC

RM



VOLUME TC	63.7 cc
RM	44.5 cc

Fusione di immagini

Utilizza immagini derivate da **modalità di imaging più sensibili e specifiche** rispetto alla TC per la diagnosi e per contornare il/i volume/i bersaglio



Migliore prescrizione del trattamento rispetto alla sola TC

TC è l'unica modalità che consente di misurare la densità elettronica dei tessuti, necessaria per il calcolo della distribuzione di dose

EFFETTI COLLATERALI TERAPIA

- Chirurgia
- Radioterapia
- Ormonoterapia
- Entrambe