

**GRUPPO DI STUDIO
TUMORI UROLOGICI**

**AGGIORNAMENTO SU:
TECNICHE, METODICHE E ACQUISIZIONI
RECENTI NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO
DEL CARCINOMA PROSTATICO**

A cura di:

Giuseppe Girelli (coordinatore)

Andrea Ballarè

Paola Franzone

Pietro Gabriele

Giuseppe Malinverni

Fernando Muñoz

Maria Grazia Ruo Redda

Gianluca Mortellaro

Simona Allis

Gregorio Moro

**Il documento è stato valutato e validato da tutto il gruppo di studio sui
tumori urologici così composto:**

*Giuseppe Arena, Emiliano Aroasio, Luca Bellei, Donata Bellis, Enrico Bollito, Marco Camilli,
Bruno Castagneto, Isabella Chiappino, Silvia Cristina, Orietta Dal Canton, Alessandro Delsignore,
Stefano De Luca, Paolo Destefanis, Giuseppe Fasolis, Chiara Fiorito, Annamaria Foscolo,
Bruno Frea, Pietro Gabriele, Giuseppe Girelli, Paolo Gontero, Pamela Francesca Guglielmini,
Gaetano Marino, Danilo Minocci, Stefania Miraglia, Alessandra Mosca, Fernando Munõz,
Cinzia Ortega, Massimo Pasquale, Massimiliano Poggio, Francesco Porpiglia, Donato Randone,
Cesare Scoffone, Susanna Sirotoová, Roberto Tarabuzzi, Franco Testore, Alessandro Tizzani,
Laura Tonda, Marcello Tucci, Federica Vana, Alessandro Volpe,
Giovanni Zarrelli, Andrea Zitella*

Indice

1. Radioterapia intraoperatoria (IORT)	pag. 4
2. Terapia ormonale nella radioterapia esclusiva e nella radioterapia postoperatoria	
2.1 Radioterapia e OT	pag. 6
2.1a OT associata o meno a Radioterapia (RT) nella malattia ad alto rischio non metastatica.	
2.1b RT associata o meno ad OT nei rischi bassi ed intermedi (cT1-cT2b, Gleason score 2-7. PSA<20ng/ml).	
2.1c RT associata o meno ad OT negli alti rischi (cT2c, Gleason score 8-10, PSA >20 ng/ml)	
2.1d Radioterapia di salvataggio e OT	
2.1e Radioterapia e OT – Tossicità	
2.2 Chirurgia (PR) e OT	pag. 8
2.2a. PR e OT nella malattia localmente avanzata e linfonodi positivi	
2.2b. PR e OT alla ricaduta biochimica	
3. Radioterapia ad Intensità Modulata (IMRT) Guidata dalle Immagini (IGRT) ...	pag. 10
3.1 Il trattamento della malattia recidivante in loggia e/o nei linfonodi pelvici/addominali senza localizzazioni a distanza mediante Radioterapia ad Intensità Modulata (IMRT) e Radioterapia Guidata dalle Immagini (IGRT)	pag. 12
4. Dosi e volumi nel trattamento radiante del carcinoma prostatico	pag. 15
4.1 Identificazione dei pazienti a rischio e tecnica di trattamento dei linfonodi pelvici	pag. 17
5. Trattamento radioterapico nel carcinoma prostatico mediante Simultaneously Integrated boost (SIB)	pag. 17
6. Radioterapia post-operatoria	pag. 19
6.1 Radioterapia adiuvante	pag. 20
6.2 Radioterapia di salvataggio	pag. 21
7. HPX nella Radioterapia dell'adenocarcinoma della prostata	pag. 23
8. La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT)	pag. 26

1. Radioterapia intraoperatoria (IORT)

A cura di Andrea Ballarè ASL Verbano-Cusio-Ossola. Radioterapia Ospedale di Verbania

La radioterapia intraoperatoria (IORT) consiste in un'irradiazione effettuata durante l'intervento chirurgico, utilizzando la breccia operatoria, con lo scopo di focalizzare la dose di radiazioni direttamente sul letto tumorale, possibile sede di malattia subclinica o sede di residuo macroscopico nel caso di resezione non radicale. La radioterapia intraoperatoria viene effettuata in un'unica seduta e può essere utilizzata come unico trattamento radioterapico, oppure può essere preceduta o seguita, da una radioterapia a fasci esterni consentendo di realizzare un "boost" selettivo sul volume tumorale.

La moderna radioterapia intraoperatoria è effettuata con acceleratori lineari dedicati che producono elettroni accelerati di alta energia collocabili direttamente in sala operatoria.

Con la IORT generalmente si persegue l'obiettivo di migliorare il controllo locale di malattia non altrimenti raggiungibile con la sola chirurgia.

I vantaggi della IORT consistono nel controllo visivo diretto del volume bersaglio, e nella possibilità di proteggere i tessuti sani allontanandoli dalla traiettoria del fascio radiante. L'utilizzo di fasci di elettroni consente inoltre di somministrare una dose omogenea al volume bersaglio.

Il razionale dell'utilizzo della IORT nel carcinoma della prostata localmente avanzato è basato sui risultati insoddisfacenti ottenuti dalla chirurgia e dalla radioterapia considerate come singole modalità di trattamento.¹ Inoltre con la IORT, è possibile irradiare l'intero letto chirurgico, includendo i tessuti periprostatici, possibile sede di malattia subclinica, limitando contestualmente la dose agli organi a rischio.

Studi recenti di radiobiologia hanno dimostrato come l'uso di una singola alta dose di radiazione può incrementare l'efficacia del trattamento provocando la morte di un numero maggiore di cellule tumorali.²

In letteratura sono disponibili solo studi di fase I-II che hanno valutato differenti approcci con differenti metodiche e dosaggi differenti.

La IORT nel carcinoma prostatico, viene utilizzata nei pazienti a rischio intermedio o alto come boost o come singolo trattamento prima o dopo la prostatectomia radicale con lo scopo di migliorare il controllo locale della malattia.

La IORT nel carcinoma prostatico è stato inizialmente proposto in studi Giapponesi, sia come singolo trattamento^{3,4} o in combinazione con la linfadenectomia pelvica o la radioterapia a fasci esterni sui linfonodi pelvici.^{5,6} In queste casistiche i pazienti sono stati trattati senza prostatectomia radicale con un potenziale rischio di recidiva locale.

Recenti studi Italiani su pazienti con carcinoma prostatico a rischio intermedio e alto hanno

proposto la IORT in associazione alla prostatectomia radicale e la linfadenectomia pelvica.⁷⁻⁹

Orecchia et al. e Krenkli et al. hanno utilizzato la IORT prima della prostatectomia radicale con lo scopo di ottimizzare il volume irradiato (prostata e tessuti circostanti a rischio di malattia subclinica), mentre nello studio di Saracino la IORT è stata impiegata dopo la prostatectomia radicale retropubica.

Nelle casistiche Giapponesi sono state somministrate dosi relativamente alte (28–35 Gy come singolo trattamento) o 20–25 Gy in associazione a radioterapia a fasci esterne. Nello studio di Saracino sono state utilizzate dosi di 22 Gy in corrispondenza della regione anastomotica dopo prostatectomia radicale, mentre negli altri studi italiani sono stati utilizzati approcci più conservativi somministrando solo una parte della dose con la IORT (12 Gy) e completando il trattamento con una radioterapia post-operatoria a fasci esterni (45–50 Gy) nei pazienti con margini positivi o malattia extracapsulare.

In tutte le casistiche la durata media della procedura di radioterapia intraoperatoria è stata contenuta entro i 30 minuti, nessuna complicanza maggiore è stata descritta da tutti gli autori. Dalla revisione degli studi italiani non emergono differenze significative in termini di complicanze chirurgiche, tossicità acuta, continenza, e tossicità tardiva.^{7-9,10}

Bibliografia

1. Carver BS, Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *Journal of Urology*. 2006;176(2):564–568.
2. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncologica*. 2005;44(3):265–276.
3. Abe M, Takahashi M, Yabumoto E, Onoyama Y, Torizuka K. Techniques, indications and results of intraoperative radiotherapy of advanced cancers. *Radiology*. 1975;116(3):693–702.
4. Takahashi M, Okada K, Shibamoto Y, Abe M, Yoshida O. Intraoperative radiotherapy in the definitive treatment of localized carcinoma of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1985;11(1):147–151.
5. Kojima S, Satake I, Tujii T, Tari K, Sakura M. Intraoperative radiotherapy (IORT) in prostatic cancer. *Acta Urologica Japonica*. 1988;34(8):1397–1402.
6. Higashi Y, Hyochi N, Tari K. Intraoperative radiotherapy combined with external beam radiation for prostate cancer without metastasis. *Nippon Rinsho*. 1998;56(8):2177–2180.
7. Saracino B, Gallucci M, De Carli P, et al. Phase I-II study of Intraoperative radiation therapy (IORT) after radical prostatectomy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2008;71(4):1049–1056.
8. Orecchia R, Jerezek-Fossa BA, Ciocca M, et al. Intraoperative radiotherapy for locally advanced prostate cancer: treatment technique and ultrasound-based analysis of dose

distribution. Anticancer Research. 2007;27:3471–3476.

9. Krenqli M, Terrone C, Ballarè A, et al. Intraoperative radiotherapy during radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: technical and dosimetric aspects. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.2010;76(4):1073–1077.
10. Rocco B, Jereczek-Fossa BA, Matei DV, et al. Intraoperative radiotherapy during radical prostatectomy for intermediate-risk to locally advanced prostate cancer: treatment technique and evaluation of perioperative and functional outcome vs standard radical prostatectomy, in a matched-pair analysis. British Journal of Urology International.2009;104(11):1624–1630.

2. TERAPIA ORMONALE NELLA RADIOTERAPIA ESCLUSIVA E NELLA RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

A cura di Paola Franzone ASL Alessandria

La terapia ormonale (OT) nel carcinoma prostatico è stata usata come neoadiuvante per ridurre il volume della ghiandola prima della chirurgia o radioterapia, concomitante alla radioterapia o adiuvante alla radioterapia o alla chirurgia.

Una recente review pubblicata su European Urology (Pagliarulo, 2012)(1) mette a fuoco il ruolo della OT in associazione ai trattamenti con intento radicale, nelle diverse situazioni cliniche.

2.1 Radioterapia e OT

2.1a. OT associata o meno a Radioterapia (RT) nella malattia ad alto rischio non metastatica.

Due studi di fase 3 randomizzati, Widmark, 2009 (2) e Warde, 2010 (3), hanno confrontato OT (LHRH-Analogo) con OT+ RT riportando miglioramento della sopravvivenza nel braccio di terapia combinata. Infatti nel primo studio con follow-up mediano 7.6 anni, in termini di hazard ratio, BF (biochemical failure) (0.16, $P < 0.0001$), CSM (cancer-specific mortality) (0.44, $p < 0.0001$) e OM (overall mortality) (0.68, $p = 0.004$) erano ridotte, mentre nel secondo OM (0.77, $p = 0,033$) era ridotta e CSS (cancer-specific survival) (0.57, $p = 0.001$) era migliorata.

2.1b. RT associata o meno ad OT nei rischi bassi ed intermedi (cT1-cT2b, Gleason score 2-7, PSA < 20ng/ml)

Lo studio randomizzato RTOG 9408 (Jones, 2011) (4) ha confrontato una radioterapia pelvica a 66.6 Gy con una associata ad OT con LHRH- analogo (neoadiuvante e concomitante della durata totale di 4 mesi): è stato evidenziato un vantaggio in OS (overall survival) a 10 anni con valori del 62% vs 51%, $p = 0,03$ per i pazienti trattati con OT, ma solo in quelli nella categoria a rischio intermedio.

Il dato di migliorato controllo locale e OS in pazienti a rischio intermedio, irradiati a dosi non superiori a 72 Gy e short-term OT neoadiuvante e concomitante era anche stato riportato dai due studi randomizzati di Crook, 2004 (Canadian Study)(5) e di (D'Amico, 2008) (6).

Sulla base di questi risultati non viene posta indicazione all'uso routinario di OT associata ad RT nei pazienti a basso rischio.

Nei pazienti a rischio intermedio non sembra invece necessaria una long-term OT.

Il ruolo della OT in associazione a radioterapia ad alte dosi non è stato valutato prospetticamente nei pazienti a rischio intermedio

Due review, Roach, 2007) (7) e Nanda e D'amico, 2008 (8) suggeriscono short-term OT associata anche ad RT con dose escalation, almeno i quei pazienti a lunga aspettativa di vita.

2.1c. RT associata o meno ad OT negli alti rischi (cT2c, Gleason score 8-10, PSA >20 ng/ml)

Una metanalisi di Bria, 2009 (9), sui principali studi randomizzati che hanno valutato il ruolo della OT (sempre con LHRH –analogo neoadiuvante e adiuvante) in questa classe di rischio evidenzia come l'aggiunta di OT ad RT a dosi non superiori a 70 Gy determini una significativa riduzione di local recurrence, biochemical failure e beneficio in PFS (Progression free survival). La terapia combinata causa una riduzione di CSM del 5.5% e OM del 4.9%. Gli studi EORTC (22863,22961) (10-12) hanno evidenziato un miglioramento di CSS (HR 1.71, p=0.002) e un 4% di differenza, anche se il dato non è significativo, in OS per OT long-term.

Nello studio RTOG 9202 (13), per i pazienti con Gleason score 8-10 è stato evidenziato un miglioramento di OS nel braccio long-term (2 anni).

Lo studio francese GETUG 18, ancora in corso, potrà rispondere alla domanda circa il ruolo di OT associata a RT con dose escalation. Lo studio randomizza infatti pazienti ad alto rischio trattati con OT long-term ed RT alla dose di 70 od 80 Gy.

2.1d. Radioterapia di salvataggio e OT

Lo studio RTOG 9601, 2010 (14) ha randomizzato 771 pazienti in ricaduta biochimica dopo prostatectomia radicale fra un trattamento di sola RT ed uno di RT combinata con bicalutamide concomitante ed adiuvante per 2 anni. Progressione biochimica (p<0.0001) e Incidenza di metastasi (p<0.04) erano ridotte nel braccio con Bicalutamide, con follow-up mediano 7.1 anni.

Non è ancora stata effettuata l'analisi per OS che richiede un follow-up più lungo.

2.1e. Radioterapia e OT - Tossicità

La terapia ormonale, specialmente long-term, presenta diversi effetti collaterali quali riduzione della potenza sessuale e della libido, astenia, anemia, osteoporosi, riduzione delle masse muscolari, vampate, sudorazione, depressione e sindrome metabolica.

Esistono dati discordanti circa l'effetto della radioterapia sugli organi a rischio (OAR) quando associata ad OT.

La riduzione volumetrica della ghiandola prostatica determinata dalla OT neoadiuvante consente una distribuzione di dose di radioterapia più favorevole per quanto riguarda gli OAR ed in particolare il retto.

A corroborare questa ipotesi, Valdagni (15) nel suo studio sullo sviluppo di un set di nomogrammi per la predizione la tossicità rettale acuta ha analizzato i dati di 1132 pazienti affetti da neoplasia prostatica e sottoposti a radioterapia con o senza aggiunta di OT nell'ambito del protocollo italiano AIROPROS 0102: l'OT neoadiuvante e concomitante ad RT si è dimostrata una variabile predittiva favorevole per la tossicità acuta gastroenterica G2-G3 secondo la scala RTOG-EORTC e per il sanguinamento rettale moderato e severo.

La tossicità tardiva gastrointestinale re genito-urinaria viene, d'altro canto, riferita da diversi autori (10,16,17) come incrementata dalla OT. Il danno tardivo indotto da OT long-term può essere correlato a fibrosi ed insufficienza vascolare oltre che al rallentamento dei processi riparativi tissutali, indotti dalla carenza androgenica.

Il trial 95-096 condotto al Dana-Farber Institute (Nguyen, 2010) (18), prevedeva, su 206 pazienti, in prevalenza a rischio intermedio, la randomizzazione fra 6 mesi di OT più radioterapia verso sola radioterapia. Anche se su numeri piccoli, l'analisi a posteriori, per gruppi di rischio, non evidenziava un beneficio dall'associazione ADT + RT in quei pazienti con comorbidità moderata o severa: un eccesso di mortalità cardio-vascolare potrebbe avere ad esempio annullato il guadagno in CSS.

I futuri Trias dovrebbero considerare una stratificazione pre randomizzazione in base alla comorbidità.

2.2 Chirurgia (PR) e OT

2.2a. PR e OT nella malattia localmente avanzata e linfonodi positivi.

Nello studio ECOG 3886 (19) si prevedeva una randomizzazione fra OT immediata e OT differita alla ripresa biochimica o clinica in pazienti sottoposti a PR con linfonodi positivi: con una mediana di follow-up di 11.9 anni sono stati visti miglioramenti significativi in CSS e OS per i pazienti sottoposti ad OT immediata, ma vi sono state diverse critiche soprattutto per quanto concerne l'esiguità e la disomogeneità del campione (98 pazienti trattati in 36 diversi centri).

Nell'ambito dell'EPC Trial (20), pazienti con malattia localmente avanzata furono randomizzati a PR più bicalutamide o PR e placebo: solo 2% di pazienti avevano linfonodi positivi e non furono viste differenze in sopravvivenza.

2.2b. PR e OT alla ricaduta biochimica.

Solo 2 studi retrospettivi hanno analizzato il ruolo di OT immediata o differita in caso di ricaduta biochimica dopo prostatectomia radicale: Siddiqui (21) non ha evidenziato differenze significative in sopravvivenza fra pazienti trattati con OT alla ricaduta biochimica o successivamente. Il secondo studio (22), su 1352 pazienti, ugualmente non ha mostrato differenze in sopravvivenza, ma un ritardo nella comparsa di metastasi (HR:2.12, $p < 0.01$) solo nei pazienti ad alto rischio.

Ne deriva una mancanza di consenso circa la tempistica del trattamento dopo ricaduta biochimica.

Bibliografia

1. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisemberger MA. et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *European Urology* 61(2012) 11-25.
2. Widmark A, Klepp O, Solberg A et al. Endocrine treatment with or without radiotherapy in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373:301-8.
3. Warde PR, Mason MD, Sydes MR, et al. Intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) plus radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC_UK, INT: T94-0110; NCT00002633). *J.Clin.Oncol* 2010;28:18s.
4. Jones CU, Hunt D, McGowan DG et al. radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N. Engl J Med* 2011; 365:107-18.
5. Crook J, Ludgate C, malone S et al. report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J radiat Oncol Biol phys* 2004; 60:15-23.
6. D'amico AV, Chen MH, Renshaw AA et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer. *JAMA* 2008; 299: 289-95.
7. Roach M 3rd. Dose escalated external beam radiotherapy versus neoadjuvant androgen deprivation therapy and conventional dose external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer: do we need both? *Strahlenther Onkol.* 2007 Dec; spec No 2: 26.8.
8. Nanda A, D'amico AV. Combined radiation and hormonal therapy or dose escalation for men with unfavourable-risk prostate cancer: an evidence-based approach using synthesis of randomized clinical trials. *BJUI*, 2008, 102, 1366-1368.
9. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D. et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2009; 115: 3446-56.
10. Bolla M, Collette L, Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103-6.
11. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G. et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N. Engl J Med* 2009; 360: 2516-27.

12. Bolla M, van Tienhoven G, Warde P. et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010; 1066-73.
13. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE. et al. Ten-year follow-up of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2497-504.
14. Shipley WU, Hunt D, Lukka H et al. Initial report of RTOG 9601: a phase III trial in prostate cancer: antiandrogen therapy (AAT) with bicalutamide during and after radiation therapy (RT) improves freedom from progression and reduces the incidence of metastatic disease in patients following radical prostatectomy (RP) with p T2-3, N0 disease and elevated PSA levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78 (Suppl): S27.
15. Valdagni R, Rancati T, Fiorino C. et al. Development of a set of nomograms to predict acute lower gastrointestinal toxicity for prostate cancer 3D-CRT. *Int J radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:1065-73.
16. Hanks GE, Pajak TF, Porter A. et al. Phase II trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol*, 2003; 21: 3972-8.
17. Feigenberg SJ, Hanlon AL, Horwitz EM. Et al. Long-term androgen deprivation increases Grade 2 and higher late morbidity in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62: 397-405.
18. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ et al. Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate and High risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 J;77(4):1046-52.
19. Messing EM, Manola J, Yao J. et al. Eastern Cooperative Oncology Group study: immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7:472-9.
20. McLeod DG, See WA, Klimberg I. et al. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup. *J Urol* 2006; 176:75-80.
21. Siddiqui SA, Boorjian SA, Imman B. et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J urol* 2008; 179:1830-7.
22. Moul JW, Wu H, Sun L. et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 1141-7.

3. Radioterapia ad Intensità Modulata (IMRT) Guidata dalle Immagini (IGRT)

A cura di Pietro Gabriele IRCC Candiolo

La Radioterapia trova oggi indicazione in pressoché tutti gli stadi del carcinoma della prostata, dove una delle maggiori sfide in questo campo è quella di somministrare dosi sufficientemente alte per controllare la malattia mantenendo basso il rischio di tossicità agli organi sani (in particolare retto e vescica).

La radioterapia può essere erogata, nelle forme iniziali a rischio basso-intermedio, mediante tecniche di trattamento conformazionale (Three-Dimensional Conformal Radiotherapy, 3D-CRT) oppure, nei casi ad alto e altissimo rischio, cioè quando sia necessario irradiare oltre alla loggia prostatica anche i linfonodi pelvici, mediante tecniche più complesse ad Intensità Modulata (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT).

Tale obiettivo appare più difficile da raggiungere quando i volumi d'irradiazione sono ampi, per la necessità di irradiare linfonodi pelvici e/o lomboaortici o nei casi di mancato controllo della malattia dopo precedente trattamento.

In entrambi i casi, cioè sia quando si debba trattare malattia ad alto o ad altissimo rischio con ampi volumi di trattamento e con dosi elevate, sia quando si voglia sottoporre il paziente a ritrattamento per recidiva linfonodale, in situazioni di malattia relativamente controllata, al fine di procrastinare l'avvio dell'ormonoterapia, l'impiego delle più recenti tecnologie radioterapiche può rendere fattibile il trattamento.

Le tecnologie in oggetto consistono nella erogazione della dose mediante tecniche di Intensità Modulata (IMRT) sia con tecnologia "sliding window" (Varian) che con "step and shoot" (Elekta/Siemens) oppure mediante Tomoterapia elicoidale; tali tecniche, che consentono di erogare dosi sino ad oltre 80 Gy, sono oggi supportate dalle tecniche di Radioterapia Guidata dalle Immagini (IGRT). Con il termine IGRT si intende l'insieme delle procedure radioterapiche che impiegano l'imaging sia nella fase diagnostica (al fine di una precisa identificazione dei volumi da irradiare) sia, più propriamente, per il controllo del trattamento (ai fini di una Garanzia di Qualità del trattamento stesso); tale controllo può essere oggi eseguito mediante ultrasuoni, mediante immagini radiologiche planari od ancora meglio mediante immagini volumetriche TC, sia ricostruite mediante "KV cone beam" (Varian ed Elekta) che mediante "MV cone beam" (Siemens); infine vi è la possibilità di avere una vera e propria immagine MVCT (Tomoterapia).

L'unità di Tomoterapia elicoidale costituisce un approccio radioterapico unico e innovativo, poiché integra in un'unica apparecchiatura la capacità di erogare la dose mediante tecnica IMRT, che massimizza la conformazione della dose al bersaglio ottenendo una "dose escalation" sul tumore e una contemporanea riduzione della dose agli organi a rischio, con la tecnica IGRT. In particolare la Tomoterapia utilizza il fascio di fotoni di trattamento per acquisire immagini TC volumetriche della regione da irradiare (MegaVoltage Cone Beam, MVCT) immediatamente prima della seduta, che vengono confrontate con la TC di pianificazione. Questo permette la verifica giornaliera della

riproducibilità del posizionamento del paziente nel corso delle sedute e l'eventuale ripianificazione del trattamento in caso di una significativa variazione morfologica del volume bersaglio, aprendo così la strada a una radioterapia adattativa real-time. Inoltre l'informazione fornita dalle immagini MVCT consente al radioterapista di valutare il movimento degli organi interni (legato al diverso stato di replezione di retto e vescica) che potrebbe riflettersi in una deformazione e dislocazione del "target", con possibile sovradosaggio degli organi a rischio e/o sottodosaggio del "target" ("geographic miss"). La disponibilità di immagini volumetriche presenta dunque enormi vantaggi rispetto allo standard attuale di valutazione del set-up, che si basa sul controllo dei reperi ossei a partire dalle immagini radiografiche bidimensionali eseguite, nella sala di trattamento, immediatamente prima della seduta e che non danno informazioni sul movimento degli organi interni ("organ motion").

Un'ulteriore importante peculiarità dell'unità di Tomoterapia è data dal fatto che, grazie alla modalità di irradiazione di tipo elicoidale, che avviene tecnicamente combinando il movimento rotazionale della testata con il concomitante movimento traslazionale del lettino portapaziente, è possibile oltre che il trattamento di volumi complessi e in stretta prossimità di organi a rischio, anche di volumi molto estesi difficilmente trattabili con acceleratori lineari tradizionali.

1. Fellin G, Fiorino C, Rancati T, Vavassori V, Baccolini M, Bianchi C, Cagna E, Gabriele P, Mauro F, Menegotti L, Monti AF, Stasi M, Valdagni R.: Clinical and dosimetric predictors of late toxicity Prostate cancer. In: National Comprehensive Cancer network Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 3.2012. Jenkinstown, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2012. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp.
2. M. Stasi, F. Munoz, Fiorino, G. Malinverni, B. Baiotto, R. Valdagni And P. Gabriele: Emptying the rectum before treatment delivery limits the variations of rectal dose-volume parameters during 3DCRT of prostate cancer. *Radiother Oncol* 80: 363-370, 2006.
3. Fellin G., Fiorino C., Rancati T., Vavassori V., Baccolini M., Bianchi C., Cagna E., Gabriele P., Mauro F., Menegotti after conformal radiation for localized prostate cancer: results of a large multicenter observational study. *Radiother Oncol* 93: 197-202, 2009.
4. C. Fiorino, R. Valdagni, T. Rancati, G. Sanguineti: Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: Pelvis. *Radiotherapy Oncology* 93 (2009) 153-167.
5. James D Cox MD, Jo Ann Stetz BS and Thomas F Pajak. Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1341-1346.
6. S. Cirillo, M. Petracchini, C. Bona, S. Durando, C. Ortega, M. Stasi, G. Malinverni, M. Aglietta, D. Regge, P. Gabriele: Comparison of endorectal MR imaging, clinical prognostic factors and nomograms in the local staging of Prostate Cancer patients treated with Radiotherapy. *Tumori* Jan-Feb;94(1):65-9, 2008 .
7. Mackie TR: History of tomotherapy. *Phys Med Biol*. 2006 Jul 7;51(13):R427-53. Epub 2006 Jun 20.

8. Welsh JS, Lock M, Harari PM, Tomé WA, et al: Clinical implementation of adaptive helical tomotherapy: a unique approach to image-guided intensity modulated radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2006 Oct;5(5):465-79.

3.1 Il trattamento della malattia recidivante in loggia e/o nei linfonodi pelvici/addominali senza localizzazioni a distanza mediante Radioterapia ad Intensità Modulata (IMRT) e Radioterapia Guidata dalle Immagini (IGRT)

Nel caso di una ripresa evolutiva di carcinoma della prostata già operato e/o irradiato ma non metastatico gli scenari che si possono presentare sono i seguenti:

1. presenza di sola recidiva a livello della loggia prostatica;
2. presenza di sola recidiva a livello linfonodale;
3. presenza di entrambe le sedi di malattia;
4. presenza di localizzazioni secondarie ossee con o senza recidiva locale e/o linfonodale.

Nelle prime tre ipotesi si presenta il problema di valutare un ritrattamento della malattia locale o loco-regionale. Se si escludono i casi di sola recidiva locale dopo radioterapia, ai quali può essere proposto un recupero mediante chirurgia o più frequentemente mediante metodiche mini-invasive, quali l' High-intensity focused ultrasound (HIFU) o la crioterapia, la maggior parte dei casi di recidiva loco-regionale dopo trattamento radicale rimane appannaggio del radioterapista.

I pazienti che si presentano con recidiva dopo sola chirurgia sono in genere quelli più facilmente recuperabili e normalmente, salvo casi particolari, è possibile trattarli mediante radioterapia, anche con una tecnica tridimensionale disponibile attualmente in quasi tutte le radioterapie d'Italia. Il problema si pone invece per quei pazienti già precedentemente radiotrattati (a livello della loggia prostatica e/o dei linfonodi pelvici) per i quali un salvataggio mediante radioterapia può presentare difficoltà tecniche di non semplice soluzione, portando in molti casi a rinunciare a tale approccio. In tutte queste situazioni il trattamento standard è considerato la deprivazione androgenica, che dovrebbe essere continuata per un lungo periodo di tempo, usualmente sino alla progressione, con conseguenze sulla qualità di vita dei pazienti. In generale i dati pubblicati sul trattamento delle recidive da tumore della prostata già sottoposto a precedente trattamento con intento radicale, sono molto scarsi.

A tal proposito esistono infatti due ordini di problemi:

1. quello relativo alla dose cumulativa da erogare al volume bersaglio contenuto in zone già radiotrattate: tale dose deve essere infatti sufficientemente alta allo scopo di cercare di ottenere il controllo locale o loco-regionale della malattia;
2. quello relativo alla dose agli organi critici, che anch'essi hanno ricevuto dosi di radiazioni nel corso del precedente trattamento radioterapico: tale dose deve essere contenuta al massimo e comunque al di sotto di quelli che sono gli attuali limiti di tolleranza che, per

certi organi, sono solo parzialmente noti in quanto la stessa letteratura sull'argomento è in rapida evoluzione.

Bibliografia

1. S. Cirillo, M. Petracchini, T. Gallo, C. Ortega, C M Bona, I. C d'Urso, L. Scotti, U. Ferrando, G. Muto, P. Gabriele, D. Regge: Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2 weighted and contrast enhanced imaging. *European Radiology* 19: 761-9, 2009.
2. Heidenreich A, Thüer D, Pfister D: Locally recurrent prostate cancer following radiation therapy: radical salvage prostatectomy. *Urologe A.* 2010 Jun;49(6):734-40.
3. Gronau E, Goppelt M, Harzmann R, et al: Prostate cancer relapse after therapy with curative intention: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Onkologie* 2005;28:361–6.
4. Iversen P, Roder MA. The Early Prostate Cancer program: bicalutamide in nonmetastatic prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:361–9.
5. B.A. Jerezek-Fossa, L. Fariselli, G. Beltramo, et al: Linac-based or robotic image-guided stereotactic radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer. *Radiother Oncol* 93 (2009) 14–17.
6. Jerezek-Fossa BA, Orecchia R. Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007;84:197–215.
7. James D Cox MD, Jo Ann Stetz BS and Thomas F Pajak. Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1341-1346

Presso il nostro Istituto è in funzione dal mese di ottobre 2010 un sistema di Tomotherapy HI-ART e dal marzo 2012 un secondo sistema di Tomoterapia HD.

Nell'ambito dei tumori della prostata sono stati implementati due protocolli: uno volto al trattamento radicale di pazienti ad alto e ad altissimo rischio e l'altro alle recidive linfonodali dopo trattamento curativo. La radioterapia viene somministrata con un moderato ipofrazionamento ed è guidata dalle immagini, sia nella fase diagnostica e di pianificazione radioterapica, mediante l'impiego della RM con bobina endorettale e della CT-PET con colina (figura 1A), che nella fase di "delivering" della dose, mediante la possibilità di eseguire TC in megavoltaggio (Megavoltage Cone Beam, MVCB) quotidiane nella sala di trattamento prima della erogazione della dose. Il trattamento radioterapico viene eseguito con tecnica IMRT con un sovradosaggio ("boost") simultaneo concomitante (Simultaneous Concomitant Boost, SIB): con tale metodica è possibile erogare contemporaneamente dosi differenti ai diversi volumi radioterapici (figura 1B). Nei pazienti affetti da carcinoma della prostata ad alto rischio i volumi di trattamento sono rappresentati dalla pelvi (irradiata profilatticamente), dalla prostata e dalle vescicole seminali (irradiate con dosi radicali) e

da eventuali linfonodi positivi agli esami di stadiazione (irradiati anch'essi a dosi radicali). Nel corso della stessa seduta dunque vengono erogati 1.8 Gy ai linfonodi pelvici, 2-2.2 Gy ai linfonodi positivi e 2.35 Gy alla loggia prostatica. Le dosi totali sono dunque 54 Gy sui primi, 60-66 Gy sui secondi e 75.2 Gy sui terzi. Nei pazienti con recidive linfonodali, dopo pregresso trattamento radicale, il trattamento radioterapico di salvataggio include l'irradiazione profilattica dei linfonodi lombo-aortici e/o pelvici (se non precedentemente irradiati) e un "boost" sui linfonodi positivi agli esami strumentali. In tali casi le dosi sono state di 51-54 Gy/30 frazioni (con dosi per frazione di 1.7-1.8 Gy) sui volumi profilattici e 60-66 Gy in 30 frazioni (con dosi per frazione di 2-2.2 Gy) sui linfonodi macroscopicamente interessati da malattia.

Nella nostra esperienza, nonostante i più ampi volumi e/o le dosi prescritte mediamente più elevate la tolleranza al trattamento risulta complessivamente buona, con tossicità acuta di grado uguale o superiore a G2 (sec. RTOG-EORTC scale) complessivamente ridotta rispetto a quella osservata con le tecniche convenzionali (3DCRT o IMRT erogate mediante LINAC).

I notevoli progressi tecnologici degli ultimi decenni in campo radioterapico hanno condotto a nuovi scenari terapeutici nell'ambito del tumore della prostata che hanno portato alla necessità di una parallela crescente specializzazione del Radioterapista, che non può più rimanere un "oncologo generale". La progressiva crescita, nell'ambito della disciplina, verso uno specifico settore consente, infatti, da una parte un miglior confronto con i colleghi delle altre discipline che si occupano della medesima patologia e dall'altra una più alta specializzazione con impatto positivo sulla qualità del trattamento offerto al paziente oncologico. Tale auspicabile e inevitabile specializzazione è intrinseca alla disponibilità delle più moderne attrezzature che permettono trattamenti radioterapici sempre più complessi un tempo nemmeno ipotizzabili.

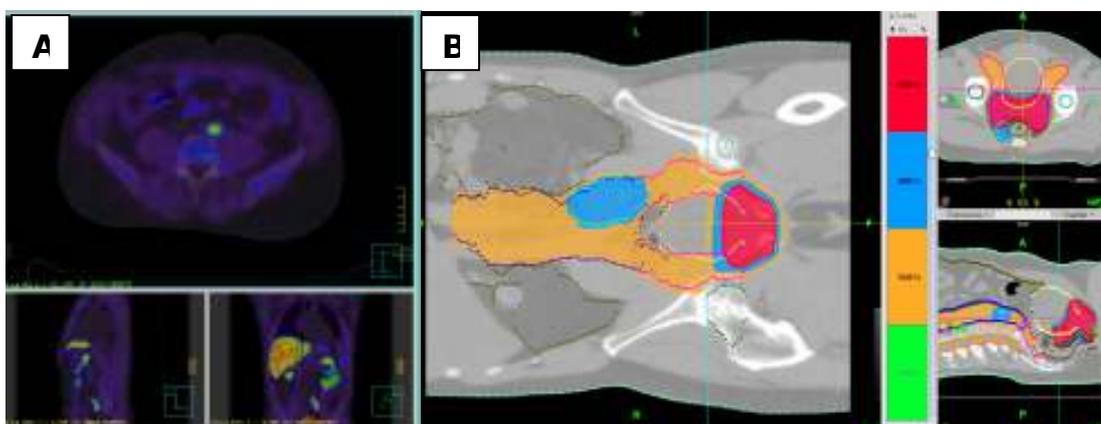


Figura 1: A) immagini della TC-PET con colina di simulazione virtuale per la pianificazione del trattamento radioterapico, in paziente con adenocarcinoma della prostata ad alto rischio cT3bN2M0. B) immagini del piano di trattamento radioterapico con visualizzazione tridimensionale delle isodosi

in color wash: 54 Gy/30 frazioni sui linfonodi pelvici e lombo-aortici irradiati profilatticamente e 66 in 30 frazioni sui linfonodi macroscopicamente interessati da malattia, PET positivi, 75.2 Gy su prostata e vescicole seminali, sedi di malattia macroscopica.

4. Dosi e volumi nel trattamento radiante del carcinoma prostatico

A cura di Giuseppe Girelli ASLTO4 SC di Radioterapia Ospedale di Ivrea

Nel trattamento radioterapico del carcinoma prostatico la dose erogata varia in funzione del volume irradiato^{1,2}. Solitamente vengono descritti tre differenti volumi che debbono essere trattati a secondo della classe di rischio a cui appartiene la neoplasia.

- Ghiandola prostatica
 - basso rischio: Gleason score ≤ 6 , PSA < 10 ng/ml T1c – T1 – T2a
- Vescicole seminali
 - rischio intermedio: Gleason score 7, PSA 10- 20 ng/ml T2b/c
- Linfonodi pelvici
 - rischio elevato Gleason score 8-10, PSA > 20 ng/ml, T3

Ghiandola prostatica: include la sola ghiandola prostatica escludendo le vescicole seminali. La dose erogata varia in funzione della tecnica utilizzata:

Radioterapia conformazionale (3DCRT): 76 Gy su tutta la ghiandola con frazionamento tradizionale a 180/200 cGy a frazione.

IMRT: la dose può salire a 78-80 Gy con frazionamento tradizionale di 180/200 cGy a frazione.

Margini

Per compensare i movimenti d'organo è necessario creare un margine che includa tutta la ghiandola prostatica, solitamente è di 8/10 mm anteriormente e lateralmente, posteriormente si riduce a 5/6 mm al fine di minimizzare la dose alla parete anteriore del retto. Il margine craniale e caudale è anch'esso di 5/8 mm, tenendo conto che lo spazio tra apice prostatico e bulbo penieno è di circa 5 mm.

Vescicole seminali: con 3DCRT la dose erogata varia da 66 a 68 Gy

Margini

Sono sostanzialmente quelli utilizzati per il trattamento della ghiandola prostatica.

Linfonodi pelvici

L'irradiazione dei linfonodi pelvici, sebbene sia tuttora discussa, trova fondamento in numerosi lavori scientifici. E' arduo stabilire in modo accurato quali linfonodi sono interessati dalla malattia, gli strumenti diagnostici a nostra disposizione sono al momento inadeguati, la TC, la RMN e la PET presentano una bassa sensibilità diagnostica è necessario pertanto affidarsi a nomogrammi che basandosi sulle osservazioni chirurgiche definiscono la probabilità di interessamento linfonodale.

La probabilità che vi sia un interessamento metastatico dei linfonodi pelvici trae spunto dai reperti operatori. Associando tra loro il numero di linfonodi interessati, il Gleason score, il valore del PSA e lo stadio, Partin e all. hanno elaborato un nomogramma predittivo fondamentale³. Roach, basandosi su questo nomogramma ha elaborato l'equazione che da lui prende il nome⁴. È opportuno premettere che il numero di linfonodi interessati varia in funzione del tipo di chirurgia che viene effettuata.

I primi lavori riportavano i risultati ottenuti da una dissezione linfonodale standard (SLD). Recenti lavori chirurgici dimostrano che una SLD sottostima il numero di linfonodi patologici^{5 6 7 8}, mentre una dissezione linfonodale allargata in presenza di Gleason score ≤ 6 e PSA ≤ 10 ng/ml ha evidenziato una positività linfonodale $>50\%$ al di fuori di una comune SLD. Secondo Briganti e coll. il numero ottimale di linfonodi da asportare è di 25^{9 10}.

Gli studi che prevedono l'irradiazione dei linfonodi pelvici traggono origine dal trial prospettico RTOG 7706, nato da un confronto tra l'irradiazione della sola prostata vs l'irradiazione della pelvi¹¹. Il successivo trial di fase III (RTOG 9413)¹² ha dato risultati discordanti, determinati dalla presenza di 4 bracci e dall'utilizzo dell'ormonoterapia, inoltre le dosi erogate erano basse, legate ad una tecnica ormai superata. Due recenti studi^{13,14} hanno dimostrato un beneficio derivante dall'irradiazione dei linfonodi pelvici.

4.1 Identificazione dei pazienti a rischio e tecnica di trattamento dei linfonodi pelvici

Al fine di ridurre la tossicità agli organi critici^{15,16} è opportuno eseguire il trattamento mediante IMRT e image-guided radiotherapy. Il limite craniale del campo deve raggiungere le limitanti somatiche di L5 S1. I linfonodi pelvici interessati sono i seguenti: otturatorî – iliaci esterni – iliaci interni – presacrali – iliaci comuni. Sono candidati alla radioterapia sulla pelvi i pazienti con tumore ad alta classe di rischio. L'identificazione dei pazienti può essere fatta tramite l'utilizzo di nomogrammi, molto utilizzata è la formula di Roach, oppure valutando la presenza di uno dei seguenti parametri:

- PSA >20 ng/ml e/o
- Gleason score 8-10 e/o
- cT3

Nel trattamento dei linfonodi pelvici è bene associare la terapia ormonale.

La dose erogata varia in funzione della tecnica utilizzata:

Radioterapia conformazionale (3DCRT): 46 Gy su tutto il volume.

IMRT: la dose può salire a 50.4 – 54 Gy con frazionamento di 1.8/ Gy a seduta.

Margini

Sono sostanzialmente quelli utilizzati per il trattamento della ghiandola prostatica.

5. Trattamento radioterapico nel carcinoma prostatico mediante Simultaneously Integrated boost (SIB)

A cura di Giuseppe Girelli ASLTO4 SC di Radioterapia Ospedale di Ivrea

Con il termine di SIB (Simultaneously Integrated boost) si intende la possibilità di erogare differenti dosi contemporaneamente su più volumi; per esempio è possibile erogare con schedula ipofrazionata 70 Gy sulla ghiandola prostatica, 63 Gy sulle vescicole seminali e nel contempo, utilizzando un frazionamento tradizionale, erogare 53.20 Gy sui linfonodi pelvici in complessive 28 sedute.

Con la EUD (equivalent uniform dose) è possibile ottenere un SIB ottimale, in grado di erogare in regime di ipofrazionamento, una dose biologicamente equivalente al frazionamento convenzionale sulla ghiandola prostatica e sulle vescicole seminali. L'EUD viene stabilito utilizzando il modello lineare quadratico.

La tecnica SIB nel trattamento del carcinoma prostatico venne sostenuta per la prima volta da Labesque e Keus¹⁷; questa tecnica presenta dei vantaggi rispetto ad un trattamento convenzionale. Con il SIB è possibile controllare mediante immagini portalì la corretta esecuzione del boost utilizzando i reperi anatomici presenti nel campo di maggiori dimensioni. Inoltre la tecnica SIB consente di ridurre la dose agli organi critici, vescica e parete anteriore del retto nel trattamento del carcinoma della prostata^{18, 19, 20}.

Nei trattamenti sequenziali i vari piani di cura vengono creati indipendentemente l'uno dall'altro, questo pregiudica la possibilità di conoscere quanto un singolo piano incide sulla distribuzione di dose del piano successivo. L'esecuzione di un sovradosaggio crea inevitabilmente un incremento di dose nei tessuti limitrofi al campo stesso. Quest'incremento di dose non viene necessariamente considerato durante la pianificazione dei piani di trattamento di volume maggiore che inoltre, solitamente presentano una dose più elevata nel centro del campo che può in parte coincidere con il campo di sovradosaggio. Se il campo più grande e quello di sovradosaggio vengono pianificati contemporaneamente, l'eventuale surplus di dose viene valutato nella pianificazione complessiva. Nel trattamento radioterapico della ghiandola prostatica la parete anteriore del retto si presenta in stretta contiguità alla ghiandola stessa, un trattamento mediante SIB permette di ridurre significativamente la dose erogata al retto e le conseguenti complicanze ai tessuti sani.

Bibliografia

1. NCCN Guidelines for Prostate Cancer Version 3.2012
2. Warned P., Mason M., Ding K. et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet 17; 378: 2004-2011.

3. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150:110–114.
4. Roach M 3rd. Re: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:1923–1924.
5. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: High incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681–1686.
6. Briganti A, Capitanio U, Chun FK, et al. Impact of surgical volume on the rate of lymph node metastases in patients undergoing.
7. Weckermann D, Goppelt M, Dorn R, et al. Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of < or =10 ng/mL and biopsy Gleason score of < or =6, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006;97:1173–1178.
8. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum. PSA<10ng/mL undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006;50:272–279.
9. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1251–1265.
10. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2007;69:147–151.
11. Hanks GE, Perez CA, Kozar M, et al. PSA confirmation of cure at 10 years of T1b, T2, N0, M0 prostate cancer patients treated in RTOG protocol 7706 with external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:289–292.
12. RoachM3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904–1911.
13. Spiotto MT, Hancock SL, King CR. Radiotherapy after prostatectomy: Improved biochemical relapse-free survival with whole pelvic compared with prostate bed only for high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:54–61.
14. Aizer AA, Yu JB, McKeon AM, et al. Whole pelvic radiotherapy versus prostate only radiotherapy in the management of locally advanced or aggressive prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1344–1349.
15. Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, et al. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:654–662.

16. Chung HT, Xia P, Chan LW, et al. Does image-guided radiotherapy improve toxicity profile in whole pelvic-treated highrisk prostate cancer? Comparison between IG-IMRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:53–60.
17. Lebesque JV, Keus RB. The simultaneous boost technique: The concept of relative normalized total dose. *Radiother Oncol* 1991;22:45–55.
18. Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, et al. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: A treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:195–205.
19. Mohan R, Wu Q, Manning M, et al. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:619–630.
20. Bos L., Damen E., de Boer R, Mijnheer B, Mc Shan D, Fraass b, Kessler M, Lebesque J, Reduction of rectal dose by integration of the boost in the large-field treatment plan for prostate irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 52, No. 1, pp. 254–265, 2002.

6. Radioterapia post-operatoria

A cura di Giuseppe Malinverni Servizi o di Radioterapia ospedale Mauriziano Torino

Circa il 30% dei pazienti sottoposti a Prostatectomia Radicale (PR) presenta una recidiva di malattia, il tasso di recidiva si raddoppia nei pazienti ad alto rischio (margini positivi, e pT3a/b). Dopo intervento chirurgico di PR la Radioterapia può essere eseguita nell'immediato postoperatorio quando sono presenti fattori di rischio di ripresa locale di malattia (Radioterapia Adiuvante), oppure può essere effettuata nei pazienti operati che manifestano una recidiva biochimica e/o locale di malattia (cosiddetta Radioterapia di Salvataggio)

6.1 Radioterapia Adiuvante

Dopo prostatectomia radicale, in presenza di una diffusione extracapsulare del tumore è stato proposto l'utilizzo di una radioterapia nell'immediato post-operatorio.

La maggior parte dei dati desunti dalla letteratura si riferisce a studi retrospettivi difficilmente confrontabili per tipologia di pazienti, stadio di malattia, fattori di rischio, ecc. [es. Anscher 1995; Wiegel 1995; Syndikus 1996; Petrovich 1998; Choo 2002; Vargas 2005].

A fine 2008 risultano pubblicati solo due studi prospettici randomizzati; un terzo RCT è disponibile sotto forma di abstract.

Il Trial randomizzato di radioterapia adiuvante verso osservazione SWOG 8794 Thompson 2006; Swanson 2007], in pazienti con stadio patologico T3 o margini positivi ha evidenziato come l'aggiunta di irradiazione esterna nell'immediato post-operatorio migliori significativamente la sopravvivenza libera da ricaduta biochimica a 10 anni (64% vs 35%), così come il rischio di recidiva locale, rispetto al trattamento differito. Lo studio non ha però dimostrato

un significativo beneficio sulla sopravvivenza libera da metastasi (end-point primario) né sulla sopravvivenza globale a 10 anni. La frequenza di eventi avversi era significativamente superiore nel braccio trattato con radioterapia adiuvante rispetto al gruppo trattato con terapia standard.

Il Trial randomizzato di radioterapia dopo prostatectomia radicale EORTC 22911 [Bolla 2005] ha fornito dati sovrapponibili (miglioramento della sopravvivenza libera da ricaduta biochimica: 74% vs 52% e del controllo locale a 5 anni). Gli eventi avversi tardivi di grado 2 o 3 erano significativamente più frequenti nel braccio in trattamento adiuvante, mentre la frequenza di tossicità severa (di grado 3 o superiore) a 5 anni era del 4,2% nel braccio in adiuvante e del 2,6% nel gruppo in trattamento standard ($p=0,076$). Lo studio non ha evidenziato un beneficio della radioterapia adiuvante sulla sopravvivenza globale, ma il follow-up era di durata molto breve (5 anni).

Anche nello studio ARO 96-02, pubblicato solo in forma di abstract [Wiegel 2005 ASCO] il controllo biochimico risulterebbe essere migliore nel braccio sottoposto a radioterapia adiuvante rispetto al braccio osservazionale (81% vs 60% $p<0,0001$), mentre non vengono forniti dati sulla sopravvivenza nei 4 anni di follow-up.

Negli studi EORTC 22911 e SWOG 8794 sopracitati, la frequenza di comparsa di metastasi a distanza è risultata estremamente bassa, anche nei gruppi in trattamento standard (16% a 10 anni nello studio SWOG).

In soggetti con interessamento delle vescicole seminali (pT3b) il vantaggio della radioterapia adiuvante risulta ridotto rispetto ai soggetti con invasione periprostatica, indipendentemente dai margini chirurgici [Bolla 2005]. Per questi soggetti così come per quelli con margini positivi e GS>8 il rischio di ripresa di malattia a distanza risulta molto alto.

La recente LG del CCO sulla Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy for Pathologic T3 or Margin-Positive Prostate Cancer ha condotto una metanalisi basata su questi 3 RCT, stimando a favore del trattamento una netta riduzione del rischio di recidiva biochimica, con un HR di 0,47 (0,40–0,56; $p<0,00001$) e di recidive loco regionali, ma non una migliore sopravvivenza (HR=0,91; 0,67–1,22; $p=0,52$).

In conclusione, la RT postoperatoria in pazienti con T3 patologico o con margini chirurgici positivi riduce significativamente il rischio di recidiva biochimica o locoregionale rispetto all'osservazione e prolunga il tempo per l'inizio dell'ormonoterapia. I dati attualmente disponibili non dimostrano invece un beneficio della RT sulla sopravvivenza e non consentono di stabilire se sia preferibile un trattamento immediato o al momento del fallimento biochimico [Jani 2005; Swanson 2007; Van der Kwast 2007; Parker 2008].

Nella radioterapia post-operatoria adiuvante (PSA azzerato dopo prostatectomia, presenza di fattori di rischio la dose totale minima suggerita è di 66 Gy, somministrata sul letto operatorio

generalmente entro 6 mesi dalla chirurgia. Tuttavia se la malattia residua è consistente, ad esempio margini positivi multipli, è consigliato un sovradosaggio per una dose totale ≥ 70 Gy sempre mediante l'utilizzo di tecniche conformazionali. La presenza di linfonodi positivi alla linfoadenectomia, costituendo un altro fattore fortemente significativo di rischio di fallimento clinico-biochimico (essenzialmente a distanza), non può implicare, allo stato attuale di conoscenza, una indicazione sicura alla RT post-operatoria, anche se rimane possibile l'opzione di una combinazione di radioterapia pelvica e ormonoterapia adiuvante [Johnstone 2007]. Sidhom e collaboratori (1) nel 2008 hanno pubblicato le Linee guida per la pianificazione dei volumi di irradiazione nella RT postoperatoria

6.2 Radioterapia di Salvataggio

Dopo prostatectomia radicale il valore del PSA deve risultare indosabile; il cut-off per identificare un fallimento biochimico viene posto al valore di PSA di 0.2 ng/ml da numerose Linee Guida, ma altri Autori consigliano di attendere un valore pari a 0.4 ng/ml per parlare di recidiva biochimica certa.

Lo studio SWOG 8794 (2) ha dimostrato che i pazienti ad alto rischio sviluppano una recidiva locale piuttosto che una malattia sistemica. Per questo motivo è stata proposta l'irradiazione della loggia prostatica. Non esistono in letteratura trial che confrontino la RT adiuvante con la RT di salvataggio per la presenza di possibili fattori confondenti e tutti i lavori pubblicati sono di tipo retrospettivo. L'intervallo libero tra chirurgia e ripresa di malattia generalmente tra 6 mesi ad alcuni anni ed il livello di PSA prima di iniziare il trattamento radiante di salvataggio dovrebbe essere possibilmente inferiore a 1 ng/ml (3-4-7) per avere una maggiore probabilità di risultato positivo. La maggior parte degli studi pubblicati riporta un controllo biochimico a 5 anni del 34-45% (3-4-5-6) ed un incidenza di progressione per metastasi del 10% a 5 anni (6-7). Tutti gli studi confermano che la somministrazione di ormonoterapia viene sempre rinviata se non addirittura omessa nei pazienti con controllo biochimico duraturo.

Più recentemente è stato introdotto il concetto del tempo di raddoppio del PSA (PSA Doubling Time) per valutare l'indicazione alla RT di Salvataggio con cut-off di PSADT a 6 mesi. Nei pazienti con PSADT superiore a 6 mesi la sopravvivenza causa-specifica è migliore (8).

Non è ancora chiaro quale possa essere il beneficio sulla sopravvivenza dell'associazione dell'Ormonoterapia nei pazienti ad alto rischio.

Bibliografia

1. M.A. Sidhom, A.B. Kneebone, M. Lehman et al: “Post-prostatectomy radiation therapy: Consensus guidelines of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary Group” R&O, 88 (2008) 10–19
2. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, et al. “Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: Analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. J Clin Oncol 2007;25:2225–2229.
3. Pazona JF, Han M, Hawkins SA, et al. “Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates”. J Urol 2005;174:1282–1286.
4. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. “Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy”. JAMA 2004;291:1325–1332.
5. Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, et al. “Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: Evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system”. J Urol 2006;176:985–990.
6. Neuhof D, Hentschel T, Bischof M, et al. “Long-term results and predictive factors of three-dimensional conformal salvage radiotherapy for biochemical relapse after prostatectomy”. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:1411–1417.
7. G.P. Swanson, F.Du, J.E.Michalek and M. Hermans “Long-term follow-up and risk of cancer death after radiation for post-prostatectomy rising prostate-specific antigen” Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 80, No. 1, pp. 62–68, 2011.
8. M. E. Nielsen, B. J. Trock, and P. C. Walsh, “Salvage or Adjuvant Radiation Therapy: Counseling Patients on the Benefits” JNCCN 2010;8:228–237

7. **HPX nella Radioterapia dell’adenocarcinoma della prostata**

A cura di Fernando Muñoz Università degli studi di Torino SC di Radioterapia

Il frazionamento della dose gioca un ruolo fondamentale in radioterapia, tipicamente garantendo un vantaggio terapeutico in termini di rapporto tra controllo tumorale e sequele. In linea generale, tale vantaggio è ottenibile frazionando il più possibile la dose, tenendo conto del fatto che, di norma, il frazionamento risparmia maggiormente i tessuti sani a risposta tardiva rispetto alle cellule tumorali, in quanto il tumore si comporta come un tessuto a risposta precoce. Nel linguaggio proprio del modello lineare quadratico, il frazionamento risparmia i tessuti con valori bassi di α/β (tessuti a risposta tardiva) in misura maggiore rispetto a quanto faccia per quelli con valori alti di α/β (tessuti a risposta precoce)^{3,4}. Tra tutte le cellule tumorali, l’istotipo adenocarcinomatoso del tumore della prostata sembra essere quello con la cinetica di proliferazione più lenta in assoluto tra tutti i tumori, con un ‘potential doubling time’ (T_{pot}) che va da 15 a 170 giorni a seconda degli studi analizzati, con una mediana di 40 giorni^{5,6,7}.

La prima stima numerica allo scopo di individuare il rapporto α/β è stata effettuata da Brenner e Hall nel 1999⁸, mediante un confronto tra dosi alla prostata dell'ordine di 70 Gy, erogate mediante radioterapia a fasci esterni (EBRT) e frazionamenti convenzionali, e dosi isoeffettive di 145 Gy erogate mediante impianto brachiterapico permanente di ¹²⁵I (low-dose-rate, LDR). Interpolando tali dati all'interno del modello lineare quadratico, sono stati ottenuti valori di α/β intorno a 1,5 Gy (95% CI 0,8-2,2 Gy)⁸.

A conferma di tale valore, un'analisi di 17 clinical trials pubblicati sino al 1994, focalizzantesi su pazienti affetti da carcinoma della prostata a "rischio intermedio" trattati con radioterapia a fasci esterni esclusiva e tecniche conformazionali o accompagnata da impianto di ¹²⁵I o ¹⁰³Pd, è stata effettuata da Fowler e Chappell con riscontro di valori di α/β intorno a 1,49 Gy (95% CI 1,35-1,63 Gy)⁹.

In questi ultimi anni, diversi lavori pubblicati, hanno prodotto dei dati (tutti con inferenze di bassi valori di α/β) che supporterebbero il fatto che la sensibilità alla dose per frazione possa essere in linea di massima simile tra tumore della prostata e tessuti sani a risposta tardiva, in un ambito di lenta proliferazione dei medesimi. In questo senso, se il retto, la vescica, l'uretra e i "bundle" vascolo-nervosi (organi dose-limitanti nella radioterapia del tumore della prostata) fossero caratterizzati da un rapporto α/β simile a quello della prostata, ciò significherebbe che ogni dose per frazione applicata garantirebbe lo stesso *indice terapeutico*, senza, quindi, la necessità di utilizzare piccole frazioni giornaliere come di norma attuato in regimi di frazionamento convenzionale. Questo presupposto è supportato da dati sperimentali su animali ove complicanze tardive quale la fibrosi, la stenosi, la fistola e la telangectasia, possedevano rapporti α/β tra i 3 ed i 4 Gy¹⁴. In aggiunta a tutto ciò, qualora fosse confermato che il rapporto α/β possa essere minore per il tumore della prostata che per i tessuti sani a risposta tardiva adiacenti (come evincibile dai dati clinici sopra menzionati), sarebbe possibile ottenere un allargamento del '*therapeutic index*', utilizzando dosi per frazione maggiori di quelle utilizzate nel frazionamento convenzionale, con schedule di trattamento *ipofrazionate*.

Solo di recente stanno comparando dati sulla tossicità acuta e cronica relativa a schemi di trattamenti eseguiti mediante ipofrazionamento. In tale contesto si inseriscono i dati pubblicati in diversi studi randomizzati che dimostrano profili sovrapponibili, per ciò riguarda i livelli di tossicità acuta e cronica rispetto ai dati di frazionamento standard

L'ipofrazionamento (**Hpx**) è un tipo di trattamento radioterapico che si traduce in una ridotta durata complessiva del trattamento. I dati della letteratura riferiscono risultati comparabili a quanto riportato per dosi equivalenti radiobiologicamente (RBE) > 70 di RTE in termini di

outcome biochimico e clinico. Le evidenze sono più controverse nel caso di schemi di ipofrazionamento della dose compatibili con RBE <70 Gy. Il profilo di tossicità acuta tra i due schemi di frazionamento della dose è sostanzialmente sovrapponibile così come l'incidenza e la modalità di manifestazione delle sequele ed i risultati inerenti la QoL. L'Hpx rappresenta pertanto una promettente alternativa alla 3D-CRT, ma dovrebbe per il momento essere considerata solo all'interno di studi clinici controllati. L'impiego di un frazionamento convenzionale della dose e di tecniche non convenzionali (IMRT, IGRT- RT guidata dalle immagini) consente l'effettuazione di programmi di dose- escalation, con un limitato rischio di tossicità tardiva, specie rettale, anche per dosi di circa 80 Gy, ma l'utilità clinica dell'utilizzo routinario di tali tecniche resta da definire.

Dati molto recenti preclinici e clinici, indicano come schei di ipofrazionamento più spinti (5-6 sedute totali) offrano gli stessi profili di tossicità acuta e cronica rispetto agli schemi convenzionali. E' da sottolineare però che in tutti questi studi clinici, il follow-up è ancora limitato e pertanto i risultati andrebbero valutati soltanto agli interni di trial clinici controllati.

Overview of SBRT schedules and biochemical outcomes for localized prostate cancer.

Reference	No of patients	No of fractions	Fraction size (Gy)	Total dose (Gy)	NTD ₂ for α/β estimate 1.5 Gy 3Gy		Median Follow up (months)	Biochemical control rate
Collins 1991	232	6	6	36.0	77.1	64.8	≥24	-
Choi 2007	44	4	9	36	108	86.4	13	78% at 3-years
Madsen 2007	40	5	6.7	33.5	78	57.8	41	90% at 48-months
Tang 2008	30	7	5	35	85	70	6	-
Friedland 2009	112	7	5	35	85	70	24	98%
Bolzicco 2010	45	5	7	35	85	70	20	100%
Katz 2010	50	5	7	35	85	70	36	100%
Katz 2010	254	5	7.25	36.25	96	78	17	98%
King 2011	41	5	7.25	36.25	96	78	33	94% at 4-years
Freeman 2011	41	5	7.25	36.25	96	78	60	93%

Bibliografia

1. Erfahrungen über die vertraglichkeitsgrenze für roentgenstrahlen und deren nutzanwendung zur verhütung von schaden. *Strahlentherapie* 1936;57:254-68.
2. Fowler JF. Biological factors influencing optimum fractionation in radiation therapy. *Acta Oncol* 2001;40:712-7.
3. Brenner DJ. Toward optimal external-beam fractionation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:315-6.
4. Brenner DJ. Hypofractionation for prostate cancer radiotherapy-what are the issues?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:912-4.
5. Fowler JF, Ritter MA. A rationale for fractionation for slowly proliferating tumors such as prostatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Phys* 1995;32:521-9.

6. Haustermans KM, Hofland I, Van Poppel H, et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Phys* 1997;37:1067-70.
7. Haustermans KM, Fowler JF, Geboes K, et al. A comment on proliferation rates in human prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:303.
8. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:1095-101.
9. Fowler JF, Chappel RJ, Ritter MA. Is α/β for prostate tumors really low?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1021-31.
10. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, et al. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio) comparable to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:6-13.
11. Martinez AA, Kestin LL, Stromberg JS, et al. Interim report of image-guided conformal high-dose-rate brachytherapy for patients with unfavourable prostate cancer: the William Beaumont phase II dose-escalating trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:343-52.
12. Wang JZ, Guerrero M, Li XA. How low is the α/β ratio for prostate cancer?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:194-203.
13. Kal H, Van Gellekom MP. How low is the α/β ratio for prostate cancer?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1116-21.
14. Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, et al. Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *Radiother Oncol* 1990;19:219-35.
15. Fowler JF, Chappell RJ, Ritter MA. The prospects for new treatments for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:3-5.
16. Valdagni R, Italia C, Montanaro P, et al. Is the alpha-beta ratio of prostate cancer really low? A prospective, non-randomized trial comparing standard and hyper fractionated conformal radiation therapy. *Radiother Oncol* 2005;75:74-82.
17. Bentzen SM. Steepness of the radiation dose-response curve for dose-per-fraction escalation keeping the number of fractions fixed. *Acta Oncol* 2005;44:825-8.
18. Cheung R, Tucker SL, Lee AK, et al. Dose-response characteristics of low- and intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:993-1002.
19. Bentzen SM, Ritter MA. The α/β ratio for prostate cancer: what is it, really?. *Radiother Oncol* 2005;76:1-3.
20. Forman J., Duclos M., Shamsa T et al: Hyperfractionated conformal radiotherapy in locally advanced prostate cancer: results of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:655-662.
21. Nahum AE, Movsas B, Horwitz EM, et al. Incorporating clinical measurements of hypoxia into tumor local-control modelling of prostate cancer: implications for the α/β ratio. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:391-401.

22. Ritter MA, Chappell R, Fowler JF, et al. A multi-institutional phase I/II trial of dose-per-fraction escalation for localized prostate cancer. *ASCO Prostate Symposium*, Orlando, FL 2005. Abstract 91
23. Pollack A., Hanlon A., Horwitz E. et al: Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;518-526.
24. Yeoh E., Fraser R., McGowan R et al: Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: early results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55: 943-955. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
25. Kupelian P., Yhakkar V., Khuntia D et al: Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostatic cancer: long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1463-1468.

8. La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT)

A cura di Maria Grazia Ruo Redda, Gianluca Mortellaro, Simona Allis - SS Radioterapia, AOU S. Luigi Gonzaga, Orbassano

La radioterapia guidata dalle immagini (Image Guided Radiotherapy - IGRT) attraverso l'impianto di markers fiduciali intraprostatici (semi d'oro) ha permesso di migliorare la precisione e l'efficacia del trattamento radiante stesso. I markers fiduciali, surrogato della prostata, permettono di individuare e ridurre le incertezze dovute agli errori di set-up nonché di individuare gli spostamenti inter-frazione della ghiandola stessa che, come è noto, sono da attribuire principalmente alle condizioni di riempimento del retto e della vescia. Pertanto, la IGRT con markers fiduciali, come dimostrato in letteratura, è un valido strumento atto all'individuazione quotidiana dell'organ motion ed alla riduzione dell'errore sistematico e casuale. La metodica, peraltro poco costosa, rende possibile una riduzione dei margini di espansione dei volumi di trattamento radioterapico, in particolare l'espansione CTV-PTV. Una riduzione dei margini è dunque associata ad una riduzione della tossicità correlata al trattamento stesso. La tecnica prevede il posizionamento all'interno del parenchima ghiandolare, sotto guida ecografica, per via trans-rettale o trans-perineale con o senza anestesia locale, un numero variabile da 1 a 3 di semi d'oro. Un trattamento radiante con un livello di accuratezza e precisione superiore rispetto alle tecniche convenzionali ha consentito l'introduzione di schemi di ipofrazionamento che hanno dimostrato, specialmente per le caratteristiche radiobiologiche del carcinoma prostatico, un vantaggio in termini di efficacia e di riduzione del numero totale di sedute del trattamento radioterapico.

Bibliografia

1. Kupeliam PA, Langen KM, Willoughby TR et al. Image guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol.* 18: 58-66, 2008
2. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Feb 11. [Epub ahead of print]