



CONVEGNO DEL GRUPPO REGIONALE
PIEMONTE - LIGURIA - VALLE D'AOSTA

Radioterapia intensificata in 20 frazioni nel trattamento radicale del carcinoma prostatico localizzato



OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO
Sistema Sanitario Regione Liguria

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per l'Oncologia

Configliacco E., Tornari E., Barra S.



Aosta

16 DICEMBRE 2017



Vantaggi dell'ipofrazionamento moderato:

- La suddivisione del ciclo di radioterapia in un numero minore di frazioni, si è già dimostrata in altri centri europei **ugualmente efficace** rispetto al programma effettuato con il ciclo standard, sia dal punto di vista del **controllo locale di malattia** che da quello degli **effetti collaterali**.
- Qualità della vita: minore impatto sulla **vita sociale** dei pazienti.
- Maggiore **eleggibilità** al trattamento nei pazienti anziani.
- Riduzione dei **tempi d'attesa**.



Studi...

VOLUME 35 • NUMBER 17 • JUNE 10, 2017

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer

Charles N. Catton, Himu Lukka, Chu-Shu Gu, Jarad M. Martin, Stéphane Supiot, Peter W.M. Chung, Glenn S. Bauman, Jean-Paul Bahary, Shahida Ahmed, Patrick Cheung, Keen Hun Tai, Jackson S. Wu, Matthew B. Parliament, Theodoros Tsakiridis, Tom B. Corbett, Colin Tang, Ian S. Dayes, Pdraig Warde, Tim K. Craig, Jim A. Julian, and Mark N. Levine



International Journal of
Radiation Oncology
biology • physics

www.redjournal.org

Clinical Investigation

Long-Term Patient-Reported Outcomes From a Phase 3 Randomized Prospective Trial of Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer

Talha Shaikh, MD,* Tianyu Li, MS,[†] Elizabeth A. Handorf, PhD,[†] Matthew E. Johnson, MD,* Lora S. Wang, MD,* Mark A. Hallman, MD, PhD,* Richard E. Greenberg, MD,[‡] Robert A. Price, Jr, PhD,* Robert G. Uzzo, MD,[‡] Charlie Ma, PhD,* David Chen, MD,[‡] Daniel M. Geynisman, MD,[§] Alan Pollack, MD, PhD,^{||} and Eric M. Horwitz, MD*

Departments of *Radiation Oncology, [†]Biostatistics, [‡]Surgical Oncology, and [§]Medical Oncology, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania; and ^{||}Department of Radiation Oncology, University of Miami, Miami, Florida

Received May 31, 2016, and in revised form Dec 1, 2016. Accepted for publication Dec 21, 2016.



Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial



Anna Wilkins, Helen Mossop, Isabel Syndikus, Vincent Khoo, David Bloomfield, Chris Parker, John Logue, Christopher Scrase, Helen Patterson†, Alison Birtle, John Staffurth, Zafar Malik, Miguel Panades, Chinnamani Eswar, John Graham, Martin Russell, Peter Kirkbride, Joe M O'Sullivan, Annie Gao, Clare Cruickshank, Clare Griffin, David Deamaley*, Emma Hall*



[International Journal of Clinical Oncology](#)

pp 1-8 | [Cite as](#)

The 5-year outcomes of moderately hypofractionated radiotherapy (66 Gy in 22 fractions, 3 fractions per week)



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



hii,

Phase II trial

Long-term outcomes of a phase II trial of moderate hypofractionated image-guided intensity modulated radiotherapy (IG-IMRT) for localized prostate cancer



Hester Lieng^{a,b}, Melania Pintilie^c, Andrew Bayley^{a,b}, Alejandro Berlin^{a,b}, Robert Bristow^{a,b}, Peter Chung^{a,b}, Mary Gospodarowicz^{a,b}, Roger Huang^{a,b,d}, Cynthia Ménard^{a,b,e}, Pdraig Warde^{a,b}, Charles Catton^{a,b,*}

^aRadiation Medicine Program, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Toronto; ^bUniversity of Toronto, Department of Radiation Oncology; ^cBioStatistics, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Toronto, Canada; ^dDepartment of Radiation Oncology, Waikato Hospital, Hamilton, New Zealand; ^eCHUM, Hôpital Notre-Dame, Montreal, Canada



ISTITUTO NAZIONALE TUMORI
IRCCS - Istituto Nazionale Tumori
Via Venezian 1, 20133 Milano, Italia
Tel: +39 02 57491
www.int.it
Carattere Scientifico per l'Oncologia

Linee guida AIRO...

20. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1124-9.
21. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA, Klein EA. Radiation dose response in patients with favorable localized prostate cancer [Stage T1-T2, biopsy Gleason < or = 6, and pretreatment prostate-specific antigen < or = 10]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:621-5.
22. Krauss D, Kestin L, Ye H, et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011. Jul15;80(4):1064-71.
23. Kupelian PA, Ozeki J, Reddy CA, et al. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;299:289-95.
24. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. The use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(Suppl 3):S10-19.
25. Bedford JL, Khoo VS, Webb S, Deanealey DR. Optimization of coplanar six-field techniques for conformal radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:231-8.
26. AJCC Cancer Staging 7th ed. 2010. www.cancerstaging.org

9.6 Frazionamenti (convenzionale, ipofrazionamento, SBRT)

9.6.1 Radioterapia esclusiva

9.6.1.1 Frazionamento convenzionale

Un crescente bisogno di dose-escalation e il contenimento della morbilità correlata al trattamento sono stati soddisfatti dai notevoli progressi tecnologici come la IMRT e l'IGRT, con la somministrazione di dosi superiori a 80 Gy, con bassi tassi di recidiva e profili di tossicità accettabili (1) (2+), (2) (1+), (3) (2+), (4) (2+).

Dosi tra 74 e 78 Gy sono state confrontate con 64-70 Gy in diversi studi randomizzati che mostrano miglioramenti significativi nei tassi di controllo biochimici e intervalli prolungati per la ripresa della terapia ormonale di salvataggio, confrontando la radioterapia da sola o in combinazione con la ormonoterapia adiuvante (5) (2+), (6) (2+), (7) (2+), (8) (1+), (9) (2+).

Pertanto, con i seguenti riferimenti e livelli di evidenza (1) (2+), (3) (1++), (5) (1++):

- I pazienti a basso rischio devono ricevere una dose ≥ 74 Gy sulla prostata (con o senza vescicole seminali).
- I pazienti a rischio intermedio e alto devono ricevere ≥ 76 Gy, associate rispettivamente a 4-6 mesi e a 2-3 anni di ormonoterapia. Tuttavia, nei pazienti a rischio intermedio, se trattati in protocolli di dose-escalation, l'ormonoterapia potrebbe essere omessa (2, 10).

9.6.1.2 Ipofrazionamento/Radioterapia stereotassica

Modelli radiobiologici basati documentano che il rapporto alfa beta (α/β) per la prostata è tra 1-3 Gy o 1.5 Gy come alcune recenti review mostrano; tale rapporto risulta essere anche più basso di quello degli organi adiacenti, quali retto e vescica, quindi favorevole all'impiego di frazioni giornaliere superiori allo standard. Pertanto, una radioterapia ipofrazionata, con frazioni >2.5 Gy/die, può teoricamente mantenere alte dosi biologiche al tumore senza aumentare le tossicità

acute e tardive, aumentando la compliance e riducendo costi e tempi (11) (2+), (12) (2+), (13) (2++).

Una recente meta-analisi ha dimostrato che un incremento della BED fino a 200 Gy, con un α/β di 1.5, è associato a un aumento del controllo locale; BED superiori a 200 Gy non determinano, tuttavia, un ulteriore beneficio clinico, ma un aumento della BED da 98 a 133 Gy, considerando un α/β 3 per il retto, è associato con un incremento della tossicità gastrointestinale (14) (2-).

Nell'ambito dell'ipofrazionamento possono essere considerate due grandi categorie, a seconda della dose per frazione:

• Ipofrazionamento moderato se tra 2.5-4 Gy.

• Ipofrazionamento estremo se tra 5-10 Gy.

Alcuni recenti trial randomizzati controllati che hanno utilizzato schemi di ipofrazionamento moderato (57-60 Gy/3 Gy; 70.2 Gy/2.7 Gy; 62 Gy/3.1 Gy; 75.3 Gy/2.7 Gy), in particolare in pazienti a basso rischio e in misura minore a rischio intermedio, hanno evidenziato risultati paragonabili agli schemi tradizionali, relativamente alle tossicità attese, ma superiori o comparabili in relazione al controllo locale di malattia. Questi risultati sono stati confermati a 5 anni, ma è necessario attendere un più lungo follow-up per stabilire la loro adeguatezza per l'efficacia clinica (12) (2+), (13) (2++).

L'ipofrazionamento moderato eseguito con tecniche IMRT/VMAT-IGRT può essere considerato in alternativa ai frazionamenti convenzionali quando clinicamente indicati (1) (2+), (3) (2++). Alcuni trial in corso di fase II, RTOG 0415 e PROFIT, sembrano documentare una non inferiorità (12) (2+). I dati dello studio RTOG 0465 sono stati presentati ad ASTRO 2015 con un follow-up medio di 5,9 anni. I valori di DFS e di bRFS sono risultati, ma non significativamente, superiori nel braccio ipofrazionato, con un lieve aumento, non significativo, della tossicità. In pazienti con neoplasia della prostata a basso rischio si conclude per la non-inferiorità del gruppo trattato con 70 Gy in 28 frazioni e 5,6 settimane rispetto al gruppo trattato con 73,8 Gy con 41 frazioni in 8,2 settimane.

L'ipofrazionamento nei pazienti ad alto rischio, in cui spesso è associata l'irradiazione dei linfonodi di drenaggio pelvici, è stato valutato in alcuni trial prospettici e retrospettivi tramite irradiazione ipofrazionata della prostata e una simultanea irradiazione con frazionamento convenzionale a livello linfonodale. Questa tipologia di trattamento sembra fattibile con un tasso di tossicità accettabile, ma è necessario un follow-up prolungato per conclusioni definitive (12) (2+).

L'ipofrazionamento estremo in regime di Image Guided IMRT/SBRT in Centri di documentata esperienza consente di realizzare una conformazione estrema, erogando alla prostata una dose per frazione molto alta (>5 Gy) in poche sedute (fino a 6) (1) (2+).

Sono stati condotti alcuni studi prospettici di fase II che hanno coinvolto un maggior numero di pazienti a basso rischio e alcuni a rischio intermedio, con frazionamento maggiormente usato di 35-36.25 Gy in 5 frazioni. Tali studi hanno riportato un controllo locale pari al 90% a 2-5 anni di follow-up, con tassi di tossicità comparabili (12) (2+), (13) (2++), (15) (2+), anche se con evidenza di minor tossicità nel frazionamento con dose totale inferiore (16) (2+). Molto spesso però i dati sono mono-istituzionali e le tossicità comparate a studi progressi che non utilizzavano le moderne tecniche di radioterapia. Sono stati anche intrapresi studi con regimi ipofrazionati e con dose escalation, ma sembrano avere una tossicità

La nostra esperienza:

- Da Giugno 2016 a Novembre 2017
- Totale 34 pz
- Età mediana 76aa (range 66-83)
- Solo RT Radicale
- Classi di rischio secondo NCCN:

Classe Rischio	Numero pz	%
Bassissimo	1	3%
Basso	1	3%
Intermedio	15	44%
Alto	12	35%
Altissimo	5	15%



- NO
- MO
- Stadiazione:
ER,
ETG transrettale,
Mapping Prostatico,
RMN Pelvi,
e nei rischi intermedi, alti e altissimi Scintigrafia
Ossea
- OT concomitante in 25 pz (74%)



Tecniche IGRT:

Tomotherapy

7 pz (20%)



Vmat

27 pz (80%)



OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO
Sistema Sanitario Regione Liguria

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per l'Oncologia

Prescrizione di dose:

$$BED = D \left(1 + \frac{d}{\alpha / \beta} \right) \quad \alpha / \beta = 1,5$$

	Dose Totale	Dose/fraz	N Frazione
Prostata	64 Gy	320 cGy	20
Vescichette Seminali	54 Gy	270 cGy	20



Constraints di dose:

Retto V57 < 10.2%,
 V44 < 32%,
 V35 < 43%

Vescica V53 < 14%,
 V49 < 27%,
 V35 < 47%.



OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO
Sistema Sanitario Regione Liguria

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per l'Oncologia

Risultati:

- Follow up mediano **12 mesi** (range 7-21)
- 4 Pz persi al f.up
- 1 pz deceduto per altre cause
- Valutazione **tossicità acuta** (a 3 mesi da fine RT) e **tardiva** (dopo i 6 mesi da fine RT) **gastrointestinale (GI)** e **urogenitale (GU)** secondo **RTOG scale**



Tossicità acuta

Gastroenterico

Grado	N pazienti	%
G0	23	80%
G1	3	10%
G2	3	10%
G3	-	-
G4	-	-

Genitourinario

Grado	N pazienti	%
G0	21	72%
G1	4	14%
G2	4	14%
G3	-	-
G4	-	-



OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO
Sistema Sanitario Regione Liguria

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per l'Oncologia

Tossicità Tardiva

Gastroenterico

Grado	20 pz	%
G0	20	100%
G1	-	-
G2	-	-
G3	-	-
G4	-	-

Genitourinario

Grado	N pz	%
G0	18	90%
G1	1	5%
G2	1	5%
G3	-	-
G4	-	-



OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO
Sistema Sanitario Regione Liguria

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per l'Oncologia



Osservazioni:

- 72% pz **nessuna tossicità** acuta GU,
- 80% pz **nessuna tossicità** acuta GI,
- 90% pz **nessuna tossicità** tardiva GU,
- 100% pz **nessuna tossicità** tardiva GI.





Conclusioni:

La nostra esperienza, pur essendo basata esclusivamente su dati ristretti e preliminari, dimostra che l'ipofrazionamento moderato del Carcinoma prostatico localizzato in 20 sedute è **efficace** e **non complicato da tossicità acuta e subacuta.**



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

