

L'evoluzione tecnologica della radioterapia nella cura del tumore prostatico:

nuovi strumenti per vecchie e nuove indicazioni



Dott. Vittorio Vavassori
Oncologo Radioterapista
Membro del Direttivo
Nazionale della SIUR



La radioterapia riveste attualmente un ruolo importante nella cura del carcinoma prostatico, in tutti gli stadi di malattia, da quello con malattia localizzata a quello in cui la malattia presenta metastasi a distanza. È stato grazie alla recente evoluzione tecnologica che la radioterapia è diventata sempre più efficace ed accurata, potendo incrementare la dose al bersaglio ma diminuire, nel contempo, quella ai tessuti sani, in modo da ridurre la tossicità acuta e le sequele del trattamento.

La radioterapia è una delle opzioni terapeutiche che possono essere offerte al paziente con diagnosi di carcinoma prostatico. Nella malattia localizzata a basso rischio, la radioterapia, sia a fasci esterni che attraverso il posizionamento di semi o di aghi radioattivi nella prostata (la cosiddetta brachiterapia), è una valida alternativa alla chirurgia, avendo dimostrato pari efficacia con un buon profilo di tossicità. Nella malattia localizzata a rischio intermedio-alto e nello stadio local-

mente avanzato, invece, la radioterapia a fasci esterni ha un ruolo sia come trattamento primario in associazione alla terapia di deprivazione androgenica, che come trattamento complementare alla chirurgia, qualora siano presenti fattori di rischio per una eventuale progressione (radioterapia adiuvante) oppure il paziente sia andato incontro ad un incremento del PSA o alla comparsa di una recidiva clinicamente evidente (radioterapia di salvataggio). Infine, la radioterapia a fasci esterni

è impiegata anche come trattamento antalgico in pazienti metastatici, in particolare a livello osseo, ma inizia ad assumere un ruolo importante anche nel paziente cosiddetto oligometastatico, cioè quel paziente che presenta una progressione clinicamente evidente di malattia dopo trattamento primario con chirurgia o radioterapia, ma ha un basso carico di malattia, generalmente espresso da un numero limitato di sedi di metastasi; in questa categoria di pazienti si presume che la



Erogazione della dose con il paziente in posizione di terapia sul lettino dell'Acceleratore Lineare

prognosi possa essere migliorata da trattamenti più aggressivi della sola terapia ormonale.

Storicamente, uno dei limiti della radioterapia nel trattamento del carcinoma della prostata è stato quello di poter erogare una dose adeguata di radiazioni al volume bersaglio (costituito dalla prostata, dalle vescicole seminali e in casi selezionati anche dai linfonodi pelvici) limitando la tossicità ai tessuti adiacenti. Infatti, la prostata, localizzata nello scavo pelvico, si trova in stretto rapporto con il retto, la vescica, l'intestino, i femori oltre alle strutture anatomiche coinvolte nell'erezione. Di conseguenza, non solo va considerato il controllo di malattia, ma anche il rischio di tossicità, e la dose è il fattore più importante da considerare. In radioterapia esiste una precisa relazione tra la dose e la risposta dei vari tessuti alle radiazioni e questa relazione ha un comportamento, in genere, differente nel tumore rispetto ai tessuti sani, dipendendo dalle caratteristiche (radio) biologiche dei diversi tessuti. È proprio nell'equilibrio tra il comportamento del tumore e quello dei tessuti sani in risposta all'irradiazione che si fonda la pratica clinica della radioterapia moderna, peraltro in rapida

e costante evoluzione.

L'introduzione delle moderne tecniche di imaging per l'elaborazione del piano di cura radioterapico (in primo luogo la Tomografia Assiale Computerizzata) e le maggiori conoscenze di come le varie strutture sane reagiscono - non solo all'erogazione della quantità di dose necessaria a curare il tumore, ma anche a come la dose si distribuisce al loro interno - hanno permesso lo sviluppo delle tecniche conformazionali, in grado, cioè, di adattare la dose alla forma del bersaglio, e la successiva implementazione dei programmi di incremento della dose (dose-escalation). Tutto questo ha, infatti, permesso di meglio definire sia il volume-bersaglio che le strutture sane circostanti e, di conseguenza, anche la possibilità di meglio conformare la dose di radiazioni, riducendo drasticamente la tossicità agli organi critici. In pratica, è stato possibile incrementare la dose dove necessaria (il tumore), limitando al massimo quella ricevuta dalle strutture critiche (i tessuti sani).

Radioterapia a intensità modulata

La naturale evoluzione della tecnica 3D conformazionale è stata l'implementazione delle tecniche

ad intensità modulata (IMRT), sia a campi fissi che con tecnica volumetrica ad arco, (VMAT), con le quali la radioterapia è diventata sempre più precisa. Le caratteristiche fondamentali della tecnica IMRT sono legate ad un sistema di calcolo che lavora in modo inverso rispetto a quanto fatto abitualmente (*inverse-planning*), ottimizzando la dose in relazione a obiettivi e vincoli per volumi-bersaglio ed organi critici, e a un sistema di collimazione che permette di modulare l'intensità del fascio definendo una distribuzione della dose aderente alle strutture d'interesse, come se la dose venisse pennellata attorno al nostro bersaglio (non a caso si parla di *dose-painting*).

Queste tecniche hanno consentito, di fatto, un'ulteriore divaricazione tra la dose erogata al bersaglio e quella ricevuta dai tessuti sani. I risultati riscontrabili nella più recente letteratura scientifica, confermano che l'uso di IMRT in programmi d'incremento della dose nel carcinoma localizzato della prostata è associato a dosi significativamente inferiori a retto e vescica rispetto ai trattamenti 3D-CRT, con una minor incidenza di tossicità acuta gastrointestinale e genitourinaria, ed anche una riduzione della tossicità rettale tardiva di grado moderato/elevato. Il vantaggio che deriva dalle tecniche di IMRT è particolarmente evidente nell'irradiazione precauzionale del volume linfonodale, indicata nel trattamento delle neoplasie a rischio intermedio-alto, potendo ridurre significativamente la tossicità a livello intestinale. Viene confermata, inoltre, l'importanza dei fattori fisico-dosimetrici per la tossicità rettale tardiva, dove emerge che la modalità con cui la dose si spalma sulle strutture a rischio

è uno dei fattori più importanti per l'insorgenza degli effetti collaterali della radioterapia. Quindi, la tecnica è importante per essere precisi, in modo da ottenere il miglior risultato terapeutico tenendo, però, l'incidenza degli effetti collaterali significativi ad un livello trascurabile.

Radioterapia guidata dalle immagini

Tuttavia, è solo con l'introduzione di tecniche di radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) - che permettono un miglior controllo in tempo reale (*on-line*) di ciò che viene pianificato - che la radioterapia è diventata non solo precisa ma anche accurata. L'accuratezza - ovvero il grado di corrispondenza tra quanto pianificato e il dato reale - è strettamente correlata, nello specifico della radioterapia, al posizionamento del paziente (*set-up*) ed al movimento d'organo (*organ motion*) che, nel caso della prostata, è grandemente legato al grado di riempimento degli organi adiacenti, ovvero retto e vescica. L'*imaging on-line* è, di fatto, lo strumento che ha permesso di ridurre il rischio di una omissione geografica, ovvero che la prostata (il nostro bersaglio) sia in una posizione diversa da quanto pianificato durante l'erogazione della dose e riceva pertanto una dose differente da quella prevista, potendo controllare e, di conseguenza, correggere sia gli errori di *set-up* che il grado di riempimento rettale e vescicale.

La conseguenza naturale dell'utilizzo di tecniche di IGRT è stata quella di poter ridurre il margine tra volume clinico di malattia e quello di pianificazione per poter tener conto, appunto, degli errori di posizionamento e del movimento d'organo che si verifica durante l'erogazione della terapia (intra-frazione) ma anche tra una frazione e l'altra (inter-frazione), in modo da diminuire ulteriormente la dose a livello degli organi critici. I metodi più utilizzati per il controllo del *set-up*

sono l'impianto di *markers fiduciali intraprostatici*, il cui posizionamento viene verificato mediante immagini diagnostiche bidimensionali oppure l'impiego di immagini 3D *cone beam CT* (CBCT), che vengono confrontate con quelle di simulazione, utilizzando i reperi ossei costituiti dal bacino; tutte queste immagini sono ottenute utilizzando lo stesso Acceleratore che eroga la terapia prima dell'erogazione della terapia stessa e con il paziente nella posizione di trattamento.

**La radioterapia,
sempre più precisa
ed accurata,
è presidio
fondamentale
nella cura
del carcinoma
prostatico**

Questi passaggi tecnologici hanno, pertanto, permesso di migliorare la finestra terapeutica dei trattamenti radianti, aumentando la dose terapeutica all'organo-bersaglio, con conseguente miglioramento della probabilità di controllo tumorale, riducendo nel contempo la dose erogata agli organi critici e, quindi, anche la probabilità di complicanze, acute ma soprattutto tardive. L'obiettivo è, quindi, quello di creare quelle condizioni in cui alla probabilità massima di effetto sul controllo tumorale corrisponda un minimo rischio di effetti collaterali. Ma, oggi, siamo anche in grado di ridurre il tempo totale di trattamento impiegando tecniche di ipofrazione della dose e tecniche che ci permettono di erogare contemporaneamente dosi diverse a volumi diversi (il cosiddetto *boost*

simultaneo integrato).

Da recenti studi sembra che la risposta radiobiologica del tessuto prostatico sia maggiormente sensibile al frazionamento della dose, giustificando l'erogazione di dosi-frazione più elevate rispetto alla dose convenzionale; grazie alle tecniche prima descritte, l'ipofrazione può essere condotto in maniera efficace e sicura. In ogni caso, se gli schemi di ipofrazione moderato (2.3 - 3 Gy/frazione) sono entrati attualmente nella pratica clinica, schemi di ipofrazione estremo condotti con tecnica di radioterapia stereotassica (SBRT), ma con dosi/frazione più elevate sono ancora oggetto di studio.

La radioterapia stereotassica sta diventando, invece, sempre più interessante nel trattamento del paziente oligometastatico. Nel paziente con tumore della prostata oligometastatico, la SBRT può trovare la sua applicazione in caso di progressione linfonodale, viscerale o ossea della malattia. Il razionale è quello di ritardare l'avvio di una terapia sistemica, o di aumentarne l'efficacia, ad esempio agendo su cloni resistenti alla terapia sistemica stessa. L'utilizzo della SBRT a livello osseo può essere indicata anche nel caso di ritrattamenti a livello vertebrale, somministrando una dose "ablativa" di radiazioni a livello osseo, ma riducendo la dose al midollo spinale, in modo da ridurre il rischio di mielite attinica.

In definitiva, la radioterapia rappresenta un'arma terapeutica utile ed efficace nella cura del tumore della prostata; l'evoluzione tecnologica cui è andata incontro nell'ultimo decennio l'ha resa ancora più sicura e meno tossica, mantenendola competitiva, quindi, con le altre possibili opzioni terapeutiche nella malattia localizzata e ha aperto nuovi scenari per quanto riguarda il suo ruolo ed il suo utilizzo nella malattia metastatica. ■