



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

XXV CONGRESSO NAZIONALE AIRO 2015

PALACONGRESSI - Rimini, 7-10 novembre

Fattori predittivi di tossicità nel tumore della prostata sottoposto a radioterapia a fasci esterni esclusiva: revisione di una casistica di 250 pazienti



Dott.ssa Debora Beldì
SCDU Radioterapia
AOU "Maggiore della Carità"
NOVARA



Introduzione: Tossicità e QoL

- Prevenire tossicità acuta, ma soprattutto tardiva nel carcinoma della prostata è indispensabile perché:
 - Alta probabilità di cura (5y OS 83.4%) → QoL
 - Scelte terapeutiche multiple (↑competizione)
 - In gruppi selezionati eccellente outcome anche SENZA cure → Sorveglianza attiva

Table 4. Reported risk factors for adverse reaction

Risk factors for late gastrointestinal (GI) symptom

(1) Rectal bleeding

Hypertension [32], Increased age [32, 33], Large rectum volume [34, 35]

Abdominal surgery [36–40], Acute symptom [17, 37–39, 43, 46–53], Cardiac history [40]

Androgen deprivation therapy (ADT) [41–45], Hemorrhoids [54, 55], Diabetes Mellitus [56–59]

FATTORI PREDITTIVI di TOSSICITA' acuta/ tardiva GU/GE:

- **Trattamento correlati**
- **Correlati al paziente: fattori genetici
fattori clinici.**

Risk factors for erectile dysfunction (ED)

Pre-RT sexual function [23, 82], Increased age [47, 83, 87], Diabetes Mellitus [47, 87], ADT [47, 83, 87], Pre-RT PSA value [83]

DVH (Penile bulb)

V40 < 40% V50 < 20% [84], Median > 52.5 Gy [85], V70 < 70% [88]

QUANTEC: Mean 95% < 50 Gy, D60–70 < 70 Gy, D90 < 50 Gy ⇒ severe ED < 35% [88]

*Lyman–Kutcher–Burman normal tissue complication probability model, DVH = dose–volume histogram, QUANTEC = quantitative analysis of effects on normal tissue in the clinic.

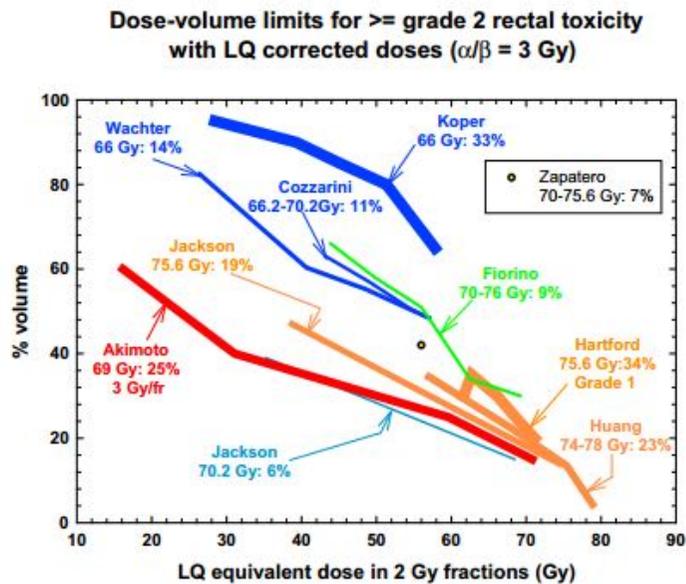
Introduzione: Fattori predittivi tossicità GE

- **Trattamento correlati: IMRT riduce la Tossicità GE**

QUANTEC: ORGAN-SPECIFIC PAPER IJROBP 2010 **Pelvis: Rectum**

RADIATION DOSE-VOLUME EFFECTS IN RADIATION-INDUCED RECTAL INJURY

JEFF M. MICHALSKI, M.D.,* HIRAM GAY, M.D.,* ANDREW JACKSON, M.D.,† SUSAN L. TUCKER, PH.D.,‡
AND JOSEPH O. DEASY, PH.D.*



Nota relazione DOSE-TOSSICITA' (*rettorragia*) \rightarrow appropriati Dose Constraints

Introduzione: Fattori predittivi tossicità GE

- 10% pz sintomi persistenti → urgenza, aumento frequenza, dolore, incontinenza fecale

→ poco studiati - alto impatto su QoL

(Nguyen 2010, Hamstra 2013, Sanda 2008)

- Dose canale anale (correlata a incontinenza fecale) → dose constraints:

- 30 Gy superficie interna canale anale
- 10 Gy superficie esterna canale anale
- 50 Gy a muscolo puborettale
- 40 Gy a muscolo elevatore dell'ano

(Smeenk, IJROBP 2012)

Introduzione: Fattori predittivi tossicità GE

- Paziente correlati:
 - Età
 - Pregressa chirurgia addominale
 - Emorroidi
 - Diabete mellito
 - ADT
 - IBD

Budaus et al, 2012
Stenmark et al, 2013

Introduzione: Fattori predittivi tossicità GU

- **Trattamento correlati: IMRT non impatta sulla Tox GU**

La correlazione tra dose e tossicità tardiva GU è tuttora da chiarire.

Probabile correlazione con:

- Dose a uretra e collo vescicale
- Dose a parete vescicale (non tutta vescica) → difficoltà variabilità riempimento
- Dose al Trigono (≠ sensibilità regioni vescica)

Clinical Investigation: Genitourinary Cancer

IJROBP 2014

Impact of Dose to the Bladder Trigone on Long-Term Urinary Function After High-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer

Pirus Ghadjar, MD,* Michael J. Zelefsky, MD,* Daniel E. Spratt, MD,*

Multi-variable models predicting specific patient-reported acute urinary symptoms after radiotherapy for prostate cancer: Results of a cohort study



Radiother Oncol 2015

Cesare Cozzarini^a, Tiziana Rancati^{b,*}, Viviana Carillo^c, Francesco Civardi^b, Elisabetta Garibaldi^d,

Relationships between bladder dose-volume/surface histograms and acute urinary toxicity after radiotherapy for prostate cancer

Viviana Carillo^a, Cesare Cozzarini^b, Tiziana Rancati^c, Barbara Avuzzi^d, Andrea Botti^e,

Radiother Oncol 2015

Introduzione: Fattori predittivi tossicità GU

- Paziente correlati:
 - Età
 - Sintomatologia urinaria pre-trattamento
 - Pregressa TURP
 - Fumo
 - Ipertensione
 - Diabete
 - Terapia anticoagulante
- Valutazione dei sintomi complessa (eterogeneità dei sintomi e delle definizioni) → IPSS / RTOG / CTCAE / SOMA LENT / Self made

Cozzarini et al, 2015
Barnett et al, 2011
Mathieu et al, 2014
Budaus et al, 2012

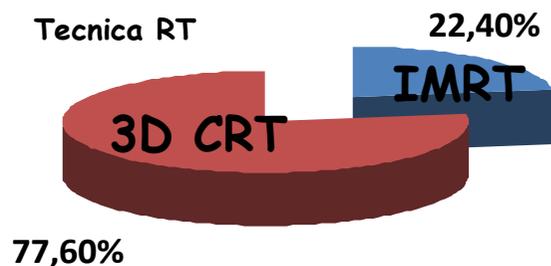
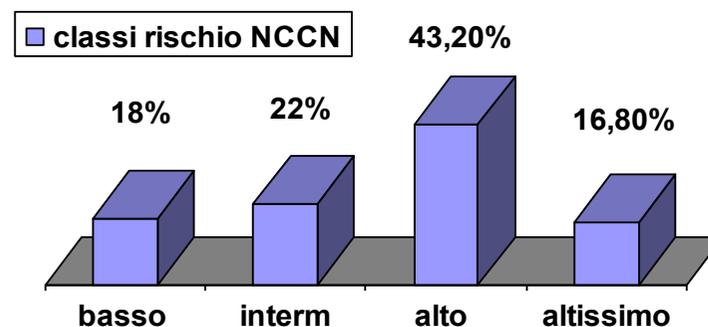
Materiali e Metodi

- 250 pz RT esclusiva dal 2007 al 2014
- 4,4% (11/250 pz) DM
- 11,6 (29/250 pz) CVD

ORMONOTERAPIA: 69% pz

Neoad-conc: 69%

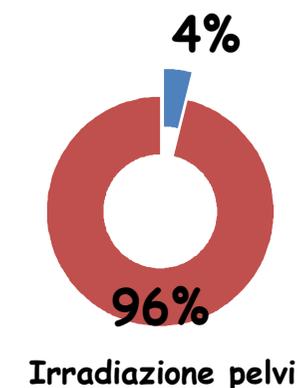
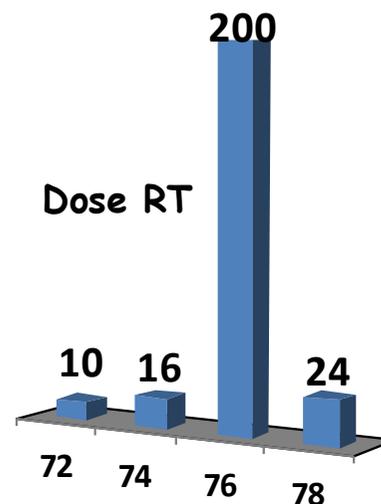
Adiuv: 59%



IGRT: 82,5% AlignRT

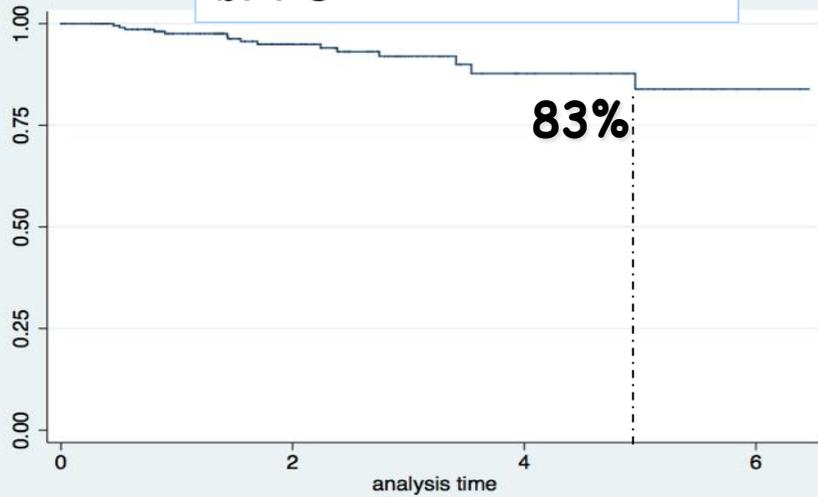
17,5% Ecografico (Resonant)

+/- Fiducials markers

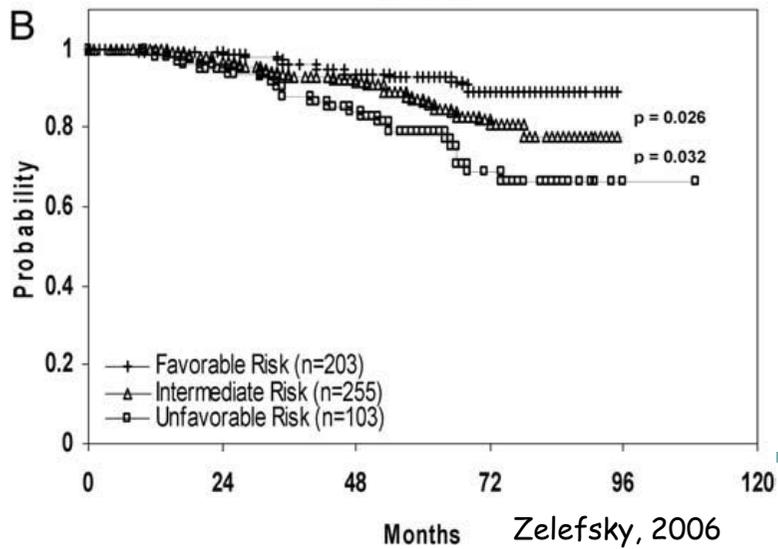
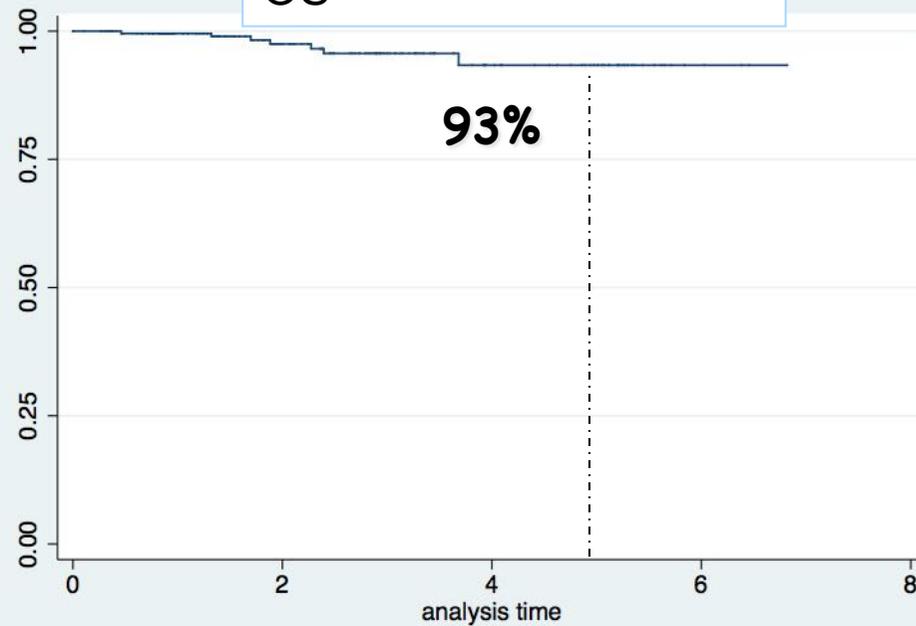


RISULTATI bPFS e OS

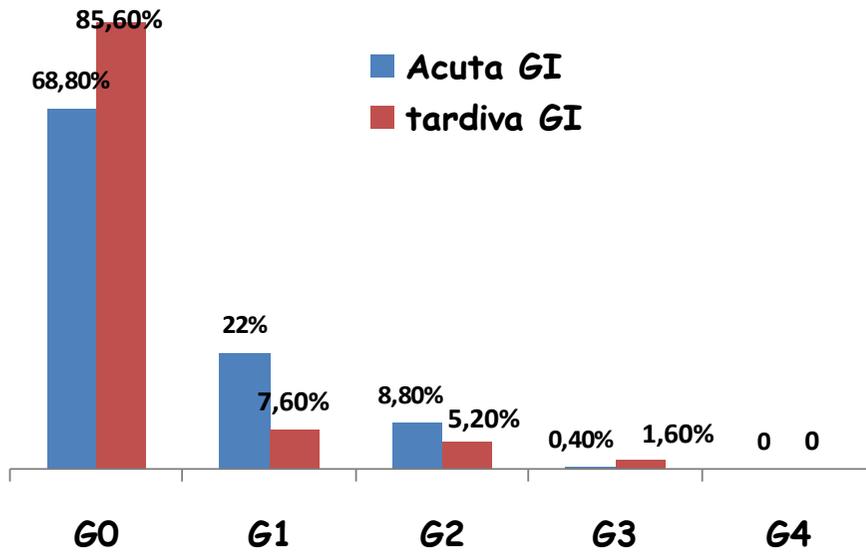
bPFS



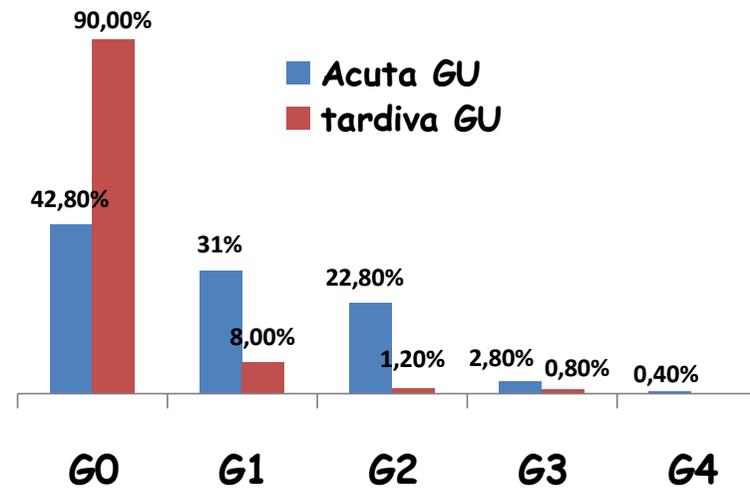
OS



RISULTATI Tossicità GE e GU



Tossicità riportata con criteri RTOG



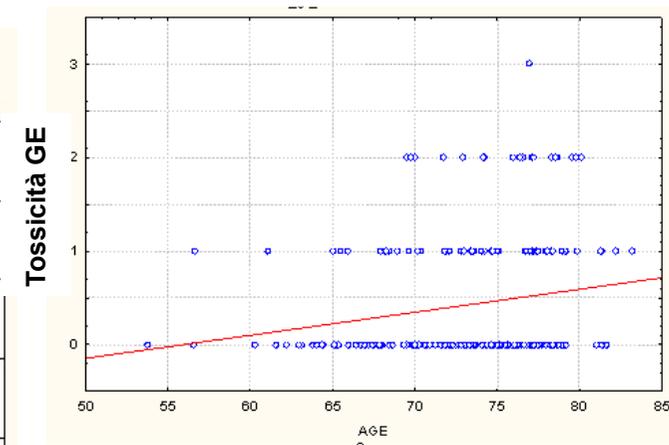
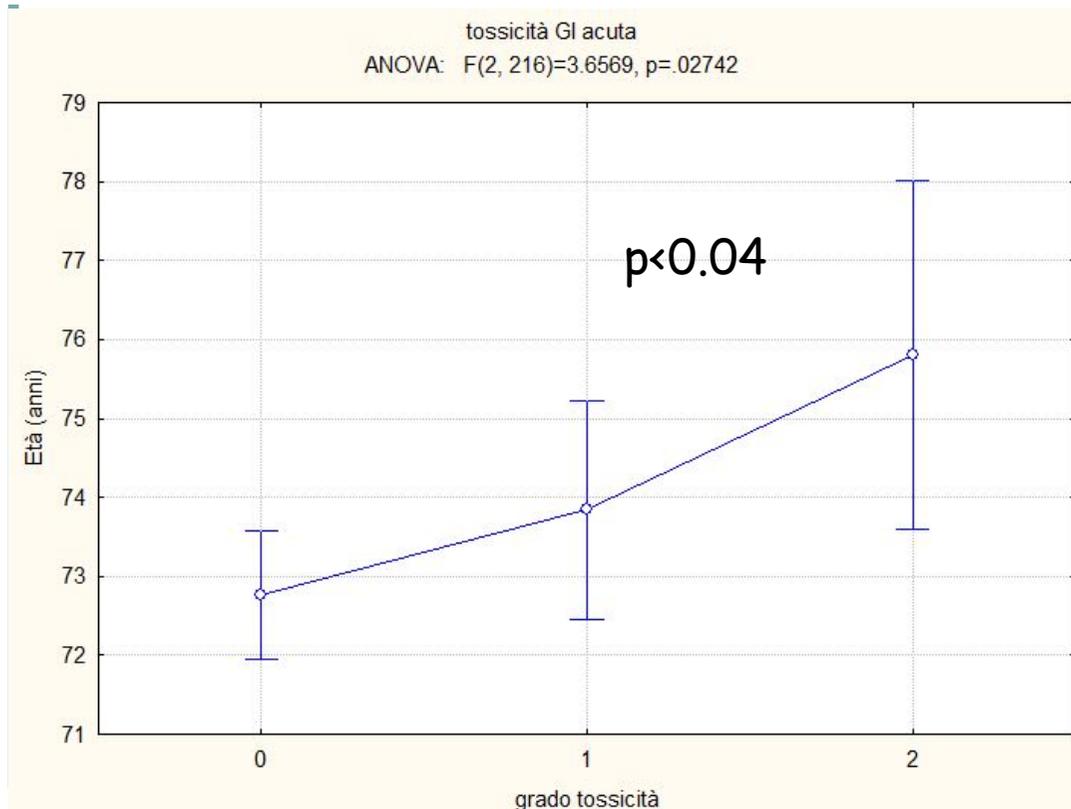
Risultati: fattori predittivi

Analisi della correlazione fra fattori predittivi e tossicità GE e GU acuta e tardiva

FATTORE PREDITTIVO	SIGNIFICATIVITA'
Diabete Mellito (Si vs No)	NS
CVD (Si vs No)	NS
OT (si vs no)	NS
Dose RT (< 76 Gy vs > 76 Gy)	NS
IGRT (Si vs No)	p<0.088
IMRT vs 3DCRT tossicità GE tossicità GU	p<0.07 p< 0.65
ETA' (> 74aa vs < 74aa) Tossicità GE Tossicità GU	p<0.04 NS
Tossicità GU (acuta vs tardiva)	p<0.05
Tossicità GE (acuta vs tardiva)	p<0.05
V70 retto V50 retto	NS
Dose Media a vescica	NS

Risultati fattori predittivi: ETA'

Tossicità GE acuta e cronica



Test Scheffe;variabile AGE (airoTox.sta)
Probabilità per Test Post Hoc
Errore: MS Tra grp= 25.073, gl = 216.00

Cella N.	tox_gi_ac	{1}	{2}	{3}
1	0	72.761	73.840	75.804
2	1	0.415449	0.415449	0.333054
3	2	0.040470	0.333054	

Pz con età > 74 anni hanno maggior rischio di avere tossicità GE G2

Risultati fattori predittivi: ETA'



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 82, No. 1, pp. 235–241, 2012
Copyright © 2012 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/\$ - see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2010.09.058

CLINICAL INVESTIGATION

Genitourinary Cancer

LATE TOXICITY AFTER INTENSITY-MODULATED RADIATION THERAPY FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER: AN EXPLORATION OF DOSE-VOLUME HISTOGRAM PARAMETERS TO LIMIT GENITOURINARY AND GASTROINTESTINAL TOXICITY

AARON W. PEDERSON, M.D., JANINE FRICANO, B.S., DAVID CORREA, B.S., CHARLES A. PELIZZARI, PH.D.,

International Journal of
Radiation Oncology
biology • physics

www.redjournal.org

Clinical Investigation: Genitourinary Cancer

A Novel Method for Predicting Late Genitourinary Toxicity After Prostate Radiation Therapy and the Need for Age-Based Risk-Adapted Dose Constraints

Awad A. Ahmed, BA,* Brian Egleston, PhD,[†] Pino Alcantara, MD,[§] Linna Li, MD,^{||} Alan Pollack, MD, PhD,[¶] Eric M. Horwitz, MD,[‡] and Mark K. Buyyounouski, MD, MS[‡]

*Temple University School of Medicine, and Departments of [†]Biostatistics and [‡]Radiation Oncology, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania; [§]Department of Radiation Oncology, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spain; ^{||}Department of Radiation Oncology, Bryn Mawr Hospital, Bryn Mawr, Pennsylvania; and [¶]Radiation Oncology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida

Received Nov 20, 2012, and in revised form Mar 12, 2013. Accepted for publication Mar 18, 2013

University of Chicago, Chicago, IL

iate analysis was performed to attempt to control distribution of each of these covariates on late toxicity, increasing age maintained a statistically association (RR, 1.07 per year; 95% CI, 1.01–0.0181) whereas rectal V₇₀ (RR, 1.03; *p* =

Age >68 years was associated with late grade ≥ 2 GU toxicity,

Risultati fattori predittivi: Tossicità acuta

La presenza di tossicità acuta sia GE che GU si associa a maggior rischio si avere tossicità cronica sia GE che GU

Correlazioni per Ranghi Spearman (airoTox.sta) DM elimin. pairwise Correlazioni marcate significative liv p <.05000			
Variabile	toc_gu_ac	tox_gu_cr	
toc_gu_ac	1.000000	0.269332	
tox_gu_cr	0.269332	1.000000	

Correlazioni per Ranghi Spearman (airoTox.sta) DM elimin. pairwise Correlazioni marcate significative liv p <.05000			
Variabile	tox_gi_ac	toc_gi_cr	
tox_gi_ac	1.000000	0.166456	
toc_gi_cr	0.166456	1.000000	

Risultati fattori predittivi: Tossicità acuta

Radiotherapy and Oncology 93 (



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 58, No. 1, pp. 59–67, 2004
Copyright © 2004 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/04/\$–see front matter



Contents lists available at

Radiotherapy and

journal homepage: www.the

doi:10.1016/S0360-3016(03)00777-6

CLINICAL INVESTIGATION

Prostate

Systematic review

Dose–volume effects for normal tissues in ex

Claudio Fiorino^{a,*}, Riccardo Valdagni^b, Tiziana Rancati^b, C

^aMedical Physics Department, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

^bProstate program, Scientific Directorate Fondazione IRCCS – Istituto Nazionale dei Tumori, Milan

^cRadiotherapy Department, The John Hopkins University, Baltimore, MD, USA

Moderate/severe acute lower-GI side eff
transient in nature, may occur in approxi
and there is mounting evidence that acute
nificant role in late toxicity [66,67]. Fu

IMPACT OF NEOADJUVANT ANDROGEN ABLATION AND OTHER FACTORS ON LATE TOXICITY AFTER EXTERNAL BEAM PROSTATE RADIOTHERAPY

MITCHELL LIU, M.D.C.M., F.R.C.P.C.,* TOM PICKLES, M.D., F.R.C.P.C.,†
ALEXANDER AGRANOVICH, M.D., F.R.C.P.C.,* ERIC BERTHELET, M.D., F.R.C.P.C.,‡
GRAEME DUNCAN, M.B.Ch.B., F.R.C.P.C.,† MIRA KEYES, M.D., F.R.C.P.C.,†
WINKLE KWAN, M.B.B.S., F.R.C.P.C.,* MICHAEL MCKENZIE, M.D., F.R.C.P.C.,†
JAMES MORRIS, M.D., F.R.C.P.C.,† HOWARD PAI, M.D., F.R.C.P.C.,‡
SCOTT TYLDESLEY, M.D., F.R.C.P.C.,† AND JONN WU, M.D., F.R.C.P.C.†

*Fraser Valley Centre, Surrey, BC, Canada; †Vancouver Centre, Vancouver, BC, Canada; ‡Vancouver Island Centre,

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 70, No. 4, pp. 1124–1129, 2008
Copyright © 2008 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/08/\$–see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.044



ASTRO Online CME

CLINICAL INVESTIGATION

Prostate

Table 2. Multivariable predictors for the incidence of late
Grade ≥ 2 GI toxicities

Predictor	<i>p</i>	Hazard ratio
Dose (<81 Gy vs. 81 Gy)	<0.001	0.44
Hormones (no vs. yes)	NS	NS
Acute toxicity (Grade 0, 1 vs. Grade 2–4)	<0.001	6.95
T stage (T1, T2 vs. T3)	NS	NS
Year of treatment (<1999 vs. ≥ 1999)	NS	NS

INCIDENCE OF LATE RECTAL AND URINARY TOXICITIES AFTER THREE- DIMENSIONAL CONFORMAL RADIOTHERAPY AND INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER

MICHAEL J. ZELEFSKY, M.D.,* EMILY J. LEVIN, B.A.,* MARGIE HUNT, M.S.,† YOSHIYA YAMADA, M.D.,*
ALISON M. SHIPPY, B.A.,* ANDREW JACKSON, PH.D.,† AND HOWARD I. AMOLS, PH.D.†

De **Acute symptoms were a precursor of late toxicities in these patients.**

CONCLUSIONI

- Trattamento ben tollerato con profilo di tossicità basso (cronica GU e GE \geq G2: 6 e 3%)
- > parte delle tox G3 migliora col tempo
- Dose constrains diversi a seconda ETA' pz
- Importanza del controllo della tox acuta
 - dose constraints
 - protocolli condivisi di gestione (linee guida AIRO)

ONGOING → *fattori predittivi tossicità GU*



Grazie per l'attenzione