

Proceedings Article

□ Tomoterapia ed ipofrazionamento

N. DI MUZIO*, S. SCHIPANI*, C. COZZARINI*, P. PASSONI*, C. LANDONI[◇], V. BETTINARDI[◇], M. DANNA[◇], M. CATTANEO**, C. FIORINO**, R. CALANDRINO**, F. FAZIO**[◆]

* Department of Radiation Oncology, Scientific Institute "San Raffaele", Milan

[◇] Department of Nuclear Medicine, Scientific Institute "San Raffaele", Milan

** Department of Medical Physics, Scientific Institute "San Raffaele", Milan

[◆] IBFM-CNR-University of Milano-Bicocca, Milan

RIASSUNTO: Le attuali metodiche di imaging consentono oggi una accurata definizione del target in radioterapia, requisito fondamentale per l'esecuzione di trattamenti ad alta precisione. La combinazione di PET/TC e tomoterapia ha come scopo il riconoscimento accurato e precoce dell'estensione tumorale (stadiazione), la migliore definizione del volume di trattamento e il controllo definitivo della lesione trattata, ponendosi come valida alternativa alla chirurgia non solo per i casi inoperabili ma anche per i quadri clinici trattabili chirurgicamente. L'insieme di queste nuove possibilità tecniche consente oggi trattamenti con una selettività di irradiazione mai raggiunta prima legata ad una definizione più affidabile del target, ad un migliore controllo della sua posizione, ad un maggiore controllo nella riproducibilità del set-up del paziente, ad una drastica caduta di dose tra tumore e tessuti sani. La ricaduta a livello clinico consiste nella possibilità non solo di poter erogare dosi significativamente maggiori ma anche nella ragionevole proposta di protocolli di "ipofrazionamento". La radioterapia a guida metabolica e l'ipofrazionamento possono portare ad una serie di vantaggi: miglioramento della qualità del trattamento (riduzione degli errori del set-up, efficace caduta di dose, limitazione dei movimenti del target); aumentato controllo di malattia per la possibilità di irradiazioni a dosi maggiori e terapeuticamente più efficaci con contenimento degli effetti collaterali; raggiungimento di un numero maggiore di risposte cliniche complete con possibilità di evitare anche interventi chirurgici soprattutto per lesioni di piccole dimensioni; migliore gestione del paziente (problemi logistici, economici); maggior numero di pazienti trattati per macchina, con importante abbattimento delle liste di attesa e contenimento dei costi. A questo proposito, presso la nostra Istituzione (Hospital San Raffaele: HSR) sono stati elaborati ed approvati dal Comitato Etico protocolli "metodologici" e protocolli "clinici". I protocolli clinici riguardano il trattamento di: neoplasie polmonari, neoplasie prostatiche, neoplasie del distretto otorinolaringoiatrico, neoplasie del pancreas, lesioni polmonari ed epatiche. In questo articolo verranno descritte: neoplasie prostatiche sottoposte a trattamento radicale o adiuvante postoperatorio, lesioni epatiche e polmonari, neoplasie pancreatiche localmente avanzate.

PAROLE CHIAVE: Ipofrazionamento, Tomoterapia, Tumori.

□ Tomotherapy and hypofractionation

SUMMARY: Current imaging methods permit an accurate target definition in radiotherapy considered as a fundamental requirement for precise treatment execution. The combination of PET/CT and tomotherapy has as its objective the early, accurate recognition of tumor extension (staging), optimal definition of treatment vol-

Correspondence: Dr.ssa Nadia Di Muzio, Unità Operativa di Radioterapia, IRCCS "San Raffaele", via Olgettina 60, 20132 Milano, tel. 02-26433539, fax 02-26435451, e-mail: dimuzio.nadia@hsr.it

Rivista Medica 2007; 13 (3): 33-41.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-075-1.

Comunicazione presentata al "1° Convegno Nazionale di TomoTerapia", 25 maggio 2007, Aviano (Pordenone). Copyright © 2007 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

ume and complete response of the treated lesion, providing a valid alternative to surgery not only in advanced disease but also in potential surgical cases. This new technical approach has resulted in a previously unreachable level of selectivity in radiation therapy, together with more reliable target definition, better control of target position, improved patient set up reproducibility and dramatically dose fall-off between tumor and surrounding normal tissues. The clinical result consists not only in the possibility to deliver significantly higher dose but also the realization of hypofractionated treatments. Metabolically guided radiotherapy and hypofractionation can result in a series of advantages: improvement in treatment quality (set-up error reduction, effective dose fall-off and control of target movement); elevated disease control for the possibility of higher dose radiation and reduced side effects; greater frequency of complete clinical response with possibility of avoiding surgery; improved patient management (in terms of logistic and economic problems); more patients treated per machine with significant reduction of waiting list (the time factor from radiobiological perspective is an important variable to disease control); cost containment (by means of hypofractionation it is possible to reduce the number of treatment and consequently the total cost of therapy). To this end both methodological and clinical protocols have been drawn up at our Institution (Hospital San Raffaele: HSR) and approved by the Ethics Committee. The clinical protocols are relative to treatment of pulmonary neoplasm, prostate cancer, head and neck cancer, pancreatic cancer, lung and liver lesions. In this paper the following issues will be considered: prostate cancer (radical and adjuvant treatment), liver and lung lesions and locally advanced pancreatic cancer.

KEY WORDS: Hypofractionation, Tomotherapy, Cancer.

□ IPOFRAZIONAMENTO E CARCINOMA PROSTATICO

Il razionale del frazionamento convenzionale in radioterapia (1,8-2 Gy/frazione, 5 giorni/settimana) deriva dal fatto che gli effetti tardivi sono generalmente più influenzati dal frazionamento che non gli effetti acuti, quali il controllo tumorale. Tessuti con un basso α/β (2-4 Gy), tipico delle sequele tardive, si dimostrano molto sensibili al frazionamento, mentre tessuti con un elevato rapporto α/β (> 8), tipicamente la maggior parte dei tumori, risultano poco sensibili al frazionamento, a parità di dose totale erogata. Se il rapporto α/β del tumore prostatico fosse basso, e quindi simile a quello delle sequele tardive, verrebbe a cadere il razionale dell'uso di molte frazioni (tipicamente $> 30-35$) per il trattamento del carcinoma prostatico. Oggi vi è un certo consenso sulla possibilità che valore del rapporto α/β sia compreso tra 1 e 4 Gy (paragonabile a quello delle sequele tardive della maggioranza dei tessuti sani). Alcuni lavori hanno tuttavia recentemente rivalutato la possibilità che, al contrario, il valore di α/β sia alto (> 10) come per la maggior parte dei tumori. In particolare recentemente è stato proposto un modello di risposta dell'irradiazione di tumori della prostata, consistente con dati clinici, che ipotizza che il successo della terapia radiante sia fortemente condizionato dalla presenza di regioni ipossiche. Tale modello indica un valore di $\alpha/\beta > 10$ Gy come il più probabile, in linea con la maggior parte dei dati derivanti da analisi in-vitro sulle linee cellulari del carcinoma prostatico. L'esplorazione di protocolli ipofrazionati è inoltre motivata sia da un punto di vista clinico/radiobiologi-

co che economico/pratico; infatti, a parità di efficacia antitumorale e rischio di sequele tardive rettali simili o inferiori a quelle di un frazionamento/durata convenzionali, avremmo: ridotte sequele urinarie, essendo il valore di α/β per la vescica (sequele tardive) probabilmente significativamente più alto di quello per il retto; riduzione della tossicità acuta sia gastro-intestinale che genito-urinaria; vantaggio per il paziente dovuto alla riduzione del numero di terapie; risparmio di risorse e conseguente vantaggio economico.

□ STUDIO SPERIMENTALE DI FASE I/II PER IL TRATTAMENTO RADICALE DEL CARCINOMA PROSTATICO CLINICAMENTE LOCALIZZATO

■ **SCOPO.** Obiettivo del nostro studio preliminare è stato quello di verificare la fattibilità in termini di pianificazione del trattamento e di tossicità acuta, di una tecnica tomoterapica di boost integrato simultaneo (SIB) in 28 frazioni con erogazione di dosi 2 Gy equivalenti (EQD2) sovrapponibili a quelli erogati con frazionamento convenzionale a linfonodi pelvici (dove richiesto), vescicole seminali e prostata e con limitazione delle tossicità genito-urinarie (GU) e gastro-intestinali (GI) acute a livelli non superiori a quelli normalmente riscontrati in radioterapia (RT) conformazionale/IMRT a EQD2 equivalenti. È stata svolta una valutazione comparativa dosimetrica e radiobiologica tra 3DCRT/IMRT ed il trattamento SIB tomoterapico proposto basata su istogrammi dose-volume (DVH) e parametri radiobiologici (TCP, NTCP).

■ **MATERIALI E METODI.** Per l'esecuzione del tratta-

| Grado | Tossicità acuta genito-urinaria | | | Tossicità acuta rettale | | |
|-------|---------------------------------|----------------|------|-------------------------|----------------|------|
| | HSR | Cleveland 2001 | | HSR | Cleveland 2001 | |
| | Tomoterapia | 3DCRT | IMRT | Tomoterapia | 3DCRT | IMRT |
| 0 | 42,5% | 22% | 17% | 62,5% | 14% | 30% |
| 1 | 37,5% | 58% | 62% | 37,5% | 67% | 55% |
| 2 | 17,5% | 20% | 20% | 0% | 19% | 14% |
| 3 | 2,5% | 3% | 2% | 0% | 0% | 0% |

Tabella 1. Tabella comparativa di tossicità della nostra esperienza (Hospital San Raffaele: HSR) con l'esperienza di Cleveland.

mento sono stati definiti diversi volumi di interesse in corrispondenza dei quali erogare dosi per frazione e dosi totali diverse: CTV 1 (LN + P + VSI): area linfonodale pelvica + prostata + vescicole seminali intere; CTV 2 (P + VSI): prostata + vescicole seminali intere; CTV 3 (P + VS_{1/3}): prostata + terzo prossimale delle vescicole; CTV 4 (P): prostata; CTV 5 (GTV_m): volume tumorale, nel contesto della prostata, *metabolicamente* attivo alla PET. La scelta di identificare tale volume con la regione ipossica sarà valutata nel momento in cui il marker per ipossia sarà disponibile. Il razionale dell'individuazione di tali volumi trae origine da dati reperibili in letteratura che supportano l'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici in caso di carcinoma prostatico a rischio intermedio-elevato (in particolare lo studio RTOG 9413); molti lavori dimostrano come la quasi totalità delle infiltrazioni delle vescicole seminali riguarda il primo terzo prossimale alla prostata; è plausibile l'ipotesi di un boost (sovradosi) da erogarsi solo sulla porzione metabolicamente attiva del tumore, potenziale sede di fenomeni ipossici e probabilmente particolarmente radioresistente. La realizzazione del trattamento con tomoterapia ha consentito di applicare la tecnica SIB in maniera eccellente per ottenere distribuzioni le dosi desiderate nei diversi distretti anatomici compresa la regione bulbare per la quale recenti studi hanno mostrato una correlazione dose-volume tra l'irradiazione del bulbo del pene e l'insorgenza di disfunzioni erettili in pazienti potenti prima della radioterapia e trattati con 3DCRT. Da qui il suggerimento di utilizzare tecniche di localizzazione accurate del bulbo unitamente a tecniche di delivery (IMRT) con maggiori possibilità di risparmio di questa struttura.

■ **RISULTATI.** Rispetto a specifici criteri clinici di inclusione e di esclusione dallo studio sperimentale di tomoterapia ipofrazionata sulla prostata a scopo radicale con sottovolumi irradiati simultaneamente, sono stati arruolati 40 pazienti in 24 mesi.

Su questi pazienti è stata fatta una valutazione della tossicità acuta genito-urinaria e rettale confrontandola con quella di altre esperienze come quella della RT conformazionale con dosi e frazionamenti standard e la IMRT di una struttura di riferimento come la Cleveland Clinic eseguita con dosi per frazione convenzionali e con dosi totali sovrapponibili a quelle del nostro studio (Tabella 1).

■ **CONCLUSIONI.** I nostri dati dimostrano che il trattamento è stato ben tollerato, ha consentito una riduzione consistente dei tempi di trattamento e dei costi (diretti, indiretti e migratori). Si è ottenuta una riduzione della tossicità vescicale di grado G1 mentre le tossicità G2 e G3 sono paragonabili a quelle rilevate per il trattamento 3DCRT ed IMRT in relazione al fatto che i volumi di vescica inclusi nelle isodosi più alte sono sovrapponibili a quelli di questi due trattamenti e, in aggiunta, con tomoterapia abbiamo una accelerazione del trattamento. Il risultato più sorprendente è invece l'assenza di tossicità intestinale e rettale G2 e G3 verosimilmente legato alla realizzazione di un elevato gradiente di dose nella direzione del retto che sembra "compensare" l'accelerazione del trattamento. Con un follow up mediano di 12 mesi tutti i pazienti sono in remissione completa di malattia. Naturalmente questi dati necessitano di conferme con un follow up più lungo e con un numero superiore di pazienti.

□ **TOMOTERAPIA ADIUVANTE NEL CARCINOMA PROSTATICO LOCALIZZATO SOTTOPOSTO A CHIRURGIA**

Sulla base di quanto esposto in precedenza, risulta evidente come un trattamento adiuvante postoperatorio ipofrazionato erogato con tecnica tomoterapica offra il potenziale vantaggio, a parità di dose erogata, di una riduzione delle tossicità acute e/o tardive uni-

tamente ad un minor impegno del paziente con conseguente possibilità di una migliore qualità di vita *durante e dopo* la radioterapia. Inoltre, se venissero confermate le attuali preliminari segnalazioni circa l'esistenza di un effetto dose-risposta anche nel caso dei trattamenti precauzionali postoperatori, la tomoterapia offrirebbe la possibilità di aumentare in tutta sicurezza le dosi garantendo al contempo un'adeguata copertura del bersaglio rispetto alla sola 3DCRT/IMRT. È stato iniziato quindi uno studio monocentrico di fase I/II mirato a dimostrare la fattibilità e la sicurezza di un trattamento radioterapico adiuvante postoperatorio ipofrazionato con tomoterapia in pazienti già sottoposti ad intervento chirurgico di linfadenectomia pelvica + prostatectomia radicale per un carcinoma prostatico pT2-pT4 pN0.

■ **MATERIALI E METODI.** In assenza di dati conclusivi in letteratura circa la dose ottimale di radioterapia da erogarsi con intento adiuvante, la dose nominale di radioterapia avrebbe dovuto essere compresa tra 48 Gy (esperienza di Petrovich) e 72 Gy (esperienza HSR). Stante l'incertezza comunque rilevante circa il reale rapporto α/β del tumore prostatico e della tossicità retale tardiva, si illustrano di seguito le dosi che sarebbero state erogate agli stessi volumi per $\alpha/\beta = 1,5$:

| Volume | CTV1/PTV1 | CTV2/PTV2 |
|---------------------------------------|-----------|-----------|
| Tecnica | Tomo | Tomo |
| Frazionamento (Gy/fr) | 2,65 | 2,9 |
| Numero frazioni | 20 | 20 |
| Dose cumulativa (Gy) | 53 | 58 |
| Dose equivalente 2 Gy/fr (Gy)* | 62,8 | 73 |

* EQD₂: calcolata da modello lineare quadratico con $\alpha/\beta = 1,5$

o, all'opposto, nel caso il valore di α/β fosse pari a 10:

| Volume | CTV1/PTV1 | CTV2/PTV2 |
|---------------------------------------|-----------|-----------|
| Tecnica | Tomo | Tomo |
| Frazionamento (Gy/fr) | 2,65 | 2,9 |
| Numero frazioni | 20 | 20 |
| Dose cumulativa (Gy) | 53 | 58 |
| Dose equivalente 2 Gy/fr (Gy)* | 56 | 62,40 |

* EQD₂: calcolata da modello lineare quadratico con $\alpha/\beta = 10$

Come si può osservare dai dati sin qui esposti, nonostante la grande incertezza relativa all'effettivo valore di α/β , la dose al PTV2 (letto tumorale prostatico) risulterebbe comunque compresa tra 62,5 e 73 Gy,

quindi ampiamente nel range delle dosi attualmente prescritte per un trattamento adiuvante postoperatorio.

■ **RISULTATI.** Dal 24 gennaio 2005 al 15 marzo 2006 sono stati arruolati 50 pazienti con stadio patologico rispettivamente: pT2R1 pN0 (15 casi); pT3a pN0 (32 casi) e pT3b pN0 (3 casi). 7/50 (14%) hanno ricevuto ormonoterapia concomitante e adiuvante alla RT (durata mediana 17,6 mesi). Il follow up mediano dei pazienti è di 17 mesi (41 pazienti con follow up > 1 anno; 20 pazienti con follow up > 18 mesi; 12 pazienti con follow up > 20 mesi).

- **Tossicità genito-urinaria acuta:** confrontando i dati relativi alla casistica dei 153 pazienti trattati con 3DCRT con quelli dei pazienti trattati con tomoterapia, l'incidenza della tossicità genito-urinaria di grado 1 (pollachiuria e urgenza minzionale di grado lieve, nicturia x 1-2) è stata significativamente più elevata nel gruppo trattato con tomoterapia (50% vs 22%, $p = 0,0002$, χ^2 test), mentre *nessuna significativa differenza* si è registrata tra i due trattamenti in termini di tossicità genito-urinaria acuta di grado 2 (10% vs 14%, $p = 0,46$, χ^2 test) o di grado 3 (2,6% vs 0,5%, $p = 0,98$, χ^2 test).
- **Tossicità gastro-enterica "alta" acuta:** analogo pattern è emerso per quanto riguarda la tossicità gastro-enterica "alta" (accelerazione dell'alvo, diarrea, ecc.) acuta di grado 1, che è risultata significativamente più frequente nel gruppo trattato con tomoterapia (26% vs 10%, $p = 0,05$, χ^2 test), mentre *nessuna significativa differenza* si è registrata tra i due trattamenti in termini di tossicità gastro-enterica alta acuta di grado 2 (4% vs 7%, $p = 0,45$, χ^2 test). In entrambi i gruppi non si è registrato alcun caso di tossicità acuta di grado 3.
- **Tossicità gastro-enterica "bassa" (proctiti) acuta:** secondo quanto prevedibile data la capacità della tomoterapia di "scavare" la dose di radioterapia in prossimità del retto, a fronte di un modesto e comunque non significativo incremento (36% vs 27%, $p = 0,07$, χ^2 test) delle proctiti acute di grado 1 (bruciore anale lieve, non tale da richiedere medicinali analgesici o antinfiammatori topici), osservato nei pazienti trattati con tomoterapia, *nessuna proctite acuta di grado 2 o 3* è stata registrata in questi pazienti. Tale risultato è da considerarsi senz'altro eccellente, ove si consideri che con una metodica comunque moderna e "personalizzata" quale la radioterapia conformazionale tridimensionale, l'incidenza delle proctiti acute di grado 2 e 3 è stata dell'8% e dello 0,6%, rispettivamente.
- **Tossicità genito-urinaria tardiva:** analogamente a

quanto registrato per gli eventi acuti, anche l'incidenza della tossicità genito-urinaria di grado 1 tardiva è risultata significativamente più elevata nel gruppo trattato con tomoterapia (14% vs 4,5%, $p = 0,02$, χ^2 test), mentre anche per gli eventi tardivi *nessuna significativa differenza* si è registrata tra i due trattamenti in termini di tossicità genito-urinaria tardiva di grado 2 (4% vs 8%, $p = 0,33$, χ^2 test) o di grado 3 (10% vs 10%, $p = 0,98$, χ^2 test). Da segnalare come, nonostante l'accelerazione del trattamento, le dosi maggiori per singola frazione e la necessaria inclusione di generosi volumi di vescica nella cosiddetta "regione ad alta dose", l'incidenza delle stenosi uretrali tali da richiedere dilatazione sia risultata non superiore nel gruppo trattato con tomoterapia rispetto a quanto osservato nel gruppo trattato con 3DCRT (10% in entrambi i casi) e solo lievissimamente superiore all'incidenza di tale complicanza riportata nei pazienti trattati con sola prostatectomia (7-9,5%).

- *Tossicità gastro-enterica (cumulativa) tardiva*: data l'incidenza modesta in entrambi i gruppi a confronto di sequele tardive, rappresentate principalmente da proctiti, si è deciso di valutare la tossicità gastro-enterica tardiva accorpando gli eventi a carico dell'apparato gastro-enterico superiore a quelli relativi all'ampolla rettale. Anche in questo caso, analogamente a quanto osservato per le proctiti acute, nei pazienti trattati con tomoterapia ipofrazionata adiuvante *non si è registrato alcun caso di proctite tardiva di grado 2 o 3*, mentre l'incidenza di tale sequela nei pazienti trattati con 3DCRT era stata dell'8% e dello 0,2%, rispettivamente. Anche in termini di proctiti tardive di grado lieve la tomoterapia ha determinato un vantaggio (18% vs 23%, $p = 0,45$, χ^2 test), seppur non statisticamente significativo.
- *Autorilevazione della funzione erettile*: la funzionalità erettile dei pazienti trattati con tomoterapia, dopo un atteso e comunque calo in registrato in corso

| Autorilevazione funzionalità erettile (IIEF - International Index of Erectile Function) | | | | | | |
|---|--------|----------|----------|-----------|-------|------|
| | Basale | A 3 mesi | A 6 mesi | A 12 mesi | F | p |
| Media | 4,3 | 4,1 | 2,1 | 10,9 | 2,296 | 0,07 |
| ± SD | ± 5,3 | ± 6,3 | ± 2,0 | ± 8,8 | | |

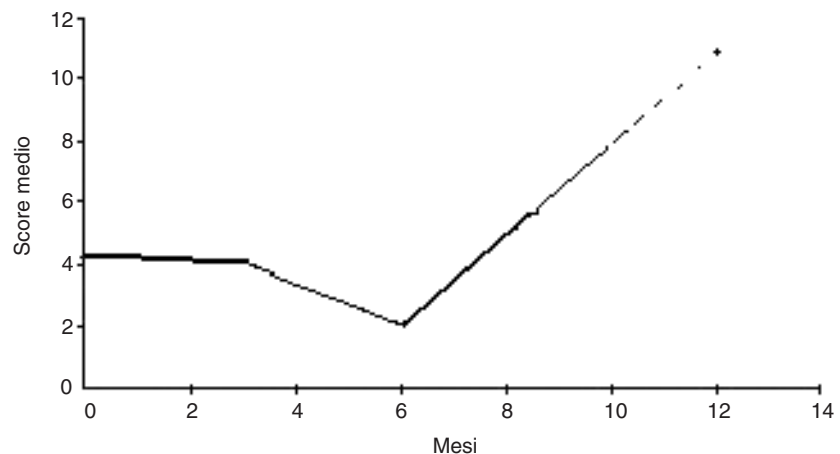


Figura 1. Autorilevazione della funzione erettile mediante questionario validato (International Index of Erectile Function: IIEF).

di trattamento radiante, è andata decisamente migliorando. L'analisi della varianza, limitata ai risultati relativi ai primi 12 mesi, non raggiunge ancora la soglia della significatività statistica ($p = 0,07$), ma appare lecito prevedere, analizzando la Figura 1 che con il proseguire del follow up molti pazienti recupereranno un livello di funzione erettile soddisfacente. Se ciò avverrà, *sarà finalmente possibile, grazie alla tomoterapia sfatare un luogo comune che vuole che la radioterapia postoperatoria ostacoli la ripresa della funzione erettile dopo un prostatectomia "nerve-sparing" ben eseguita.*

TOMOTERAPIA IPOFRAZIONATA CON PIANIFICAZIONE 4D PET/CT PER IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI EPATICHE

La chirurgia è considerata il trattamento d'elezione per le lesioni epatiche. La radioterapia è un'alternativa alla chirurgia per il trattamento dei pazienti inoperabili. La tomografia ad emissione di positroni con ^{18}F -FDG e la tomografia computerizzata acquisite in modalità 4D (4D-PET/CT) sono ritenute tra le tecniche più accurate per la definizione della cinetica di una massa

| Autore | Numero metastasi | Dose (Gy) | Frazioni | Follow up (mesi) | Controllo locale |
|--------------------|------------------|-----------|----------|-------------------------|-------------------------|
| • Blomgren (1995) | 17 | 7,7-45 | 1-4 | 1,5-38 | 80% |
| • Herfarth (2001) | 60 | 14-26 | 1 | 1-26,1 | 98% |
| • Wulf (2001) | 23 | 30 | 3 | 2-28 | 83% |
| • Scheffler (2005) | 24 | 36-60 | 3 | <i>Fase II in corso</i> | <i>Fase II in corso</i> |

Tabella 2. Principali studi di RT stereotassica ipofrazionata per il trattamento delle metastasi epatiche.

tumorale in movimento. Lavori recenti ipotizzano il valore dell'incremento di dose (in termini di dosi biologiche equivalenti: BED) e dell'ipofrazionamento per il trattamento di lesioni (Tabella 2). Tali procedure sono ritenute fattibili ed efficaci. L'obiettivo di questo studio è stato valutare la fattibilità dell'uso della tomoterapia ipofrazionata con pianificazione 4D-PET/CT per il trattamento delle metastasi epatiche.

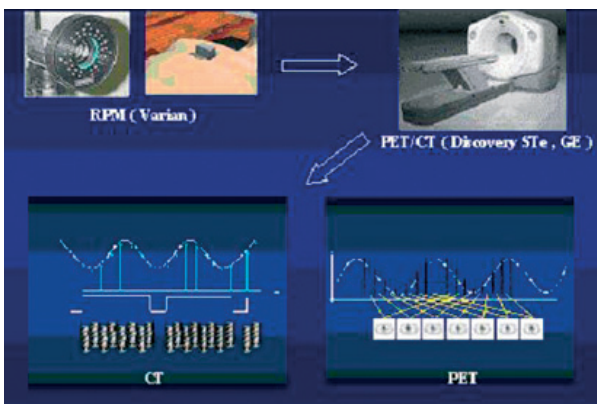


Figura 2. Acquisizioni 4D-PET/CT.

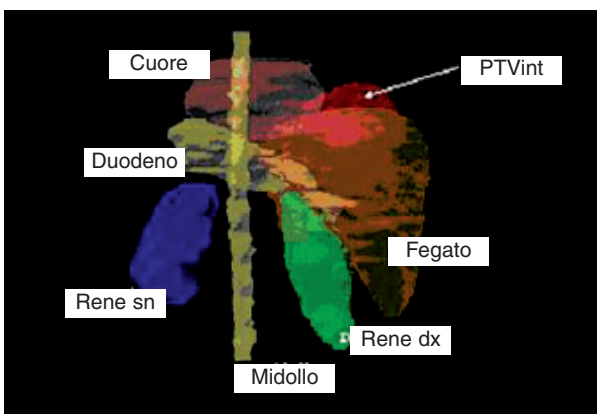


Figura 3. PTVint generato con 4D-PET/CT.

■ **MATERIALI E METODI.** Sono stati studiati 6 pazienti affetti da metastasi epatiche. Per la definizione dei volumi di trattamento, prima delle acquisizioni delle immagini 4D-PET/CT i pazienti sono stati sottoposti a “training respiratorio” finalizzato a verificare che i pazienti respirassero in maniera regolare. Dei sistemi disponibili per il monitoraggio del respiro si è utilizzato il sistema RPM (Varian). Nel caso di irregolarità del respiro si è provveduto ad istruire i pazienti a regolarizzarlo tramite segnali visivi. Sono state prima acquisite e ricostruite le immagini PET/CT convenzionali (PETst e CTst) dalla base cranica sino alla pelvi secondo le modalità standard diagnostiche. Tale studio è stato considerato anche ai fini della ristadiatura dei pazienti. È seguito poi lo studio 4D-PET/CT solo sul distretto toraco-addominale di interesse. Il sistema RPM è connesso allo scanner ed agisce da tracking per la sincronizzazione delle acquisizioni PET e CT con il ciclo respiratorio (Figura 2). Le immagini 4D-CT sono state acquisite previa somministrazione di mezzo di contrasto iodato e processate in 4-10 fasi respiratorie (CTfr); i dati 4D-PET sono stati acquisiti per circa 12 minuti per lettino e corretti per l'attenuazione utilizzando i corrispondenti dati CT nella stessa fase respiratoria. È stata infine ricostruita tramite apposito software una PET “integrale” (PETint) relativa all'intero ciclo respiratorio. I dati metabolico-qualitativi (PETint) e anatomici (CTst, CTfr) sono stati utilizzati per definire un GTVint inteso come volume tumorale dinamico. GTVint è stato generato come unione dei volumi dei vari sets di immagini. GTVint è stato poi espanso per l'infiltrazione microscopica di 5 mm (CTVint) e per gli errori di setup di 3, 3,5 mm (PTVint) in direzione latero-laterale, antero-posteriore e cranio-caudale rispettivamente. Un esempio tridimensionale di PTVint è riportato in Figura 3. È stata prescritta una dose di 40 Gy/5 frazioni consecutive. Prima di ogni frazione il paziente è stato riposizionato secondo le stesse modalità seguite in corso di pianificazione, è stata eseguita una MV-CT sul distretto di interesse e co-registrata in ma-

niera semi-automatica con la CT di riferimento per il corretto riposizionamento del paziente.

■ **RISULTATI.** *Volumi di trattamento:* il PTVint è risultato di 229 ± 158 cc. *Parametri dosimetrici:* si è ottenuto una buona copertura di dose del PTVint ed un accettabile risparmio degli organi a rischio (cuore, duodeno, stomaco, fegato, reni, midollo spinale). *Tossicità:* il trattamento è stato ben tollerato. Nei 6 pazienti studiati si è verificata nausea G1 nel 33% dei casi come tossicità precoce. Non si è riscontrata tossicità tardiva. *Risposta:* in un periodo di follow up di $8,02 \pm 3,72$ mesi si è registrato un controllo locale dell'83%.

■ **CONCLUSIONI.** La tomoterapia ipofrazionata con studio 4D-PET/CT per il trattamento delle metastasi epatiche è fattibile. Per un'ulteriore valutazione di questa modalità di trattamento è in corso uno studio di dose-escalation.

□ TOMOTERAPIA IPOFRAZIONATA CON PIANIFICAZIONE 4D-PET/CT PER IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI POLMONARI

La RT è un'alternativa alla chirurgia per i pazienti inoperabili. Nel nostro studio si è cercato di ottimizzare la definizione del volume di trattamento tramite lo studio 4D-PET/CT del target e si è utilizzata la tomoterapia al fine di migliorare il controllo del set-up del paziente e di erogare il trattamento secondo una scheda moderatamente ipofrazionata. Le acquisizioni 4D migliorano la qualità delle immagini CT e PET riducendo gli artefatti da movimento ed aumentando il SUV, migliorano l'accuratezza della co-registrazione PET/CT e forniscono informazioni spaziali nel tempo.

■ **MATERIALI E METODI.** Sono stati studiati 15 pazienti affetti da metastasi polmonari. Per la definizione dei volumi di trattamento è stata seguita la stessa

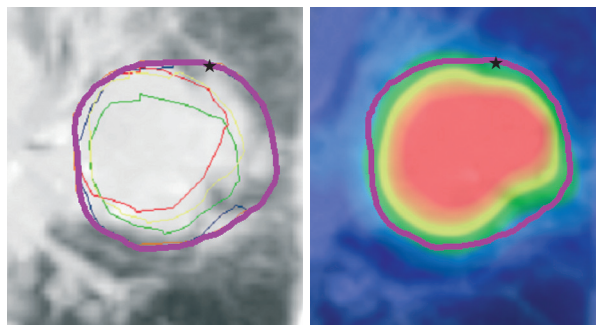


Figura 4. Integrazione delle fasi respiratorie e generazione del GTVint (*) (immagine tratta da: *Rivista Medica* 2007; 13 (1): 276).

procedura già illustrata per le lesioni epatiche con la differenza di esecuzione della 4D-PET/CT senza mezzo di contrasto. Per la definizione del GTVint si è tenuto conto sia dei dati metabolico-qualitativi (PETint) che dei dati anatomici (CTint, CTst, CTfr) (Figura 4). Questo volume rappresentativo del movimento è stato poi espanso per la malattia microscopica (CTVint) e per gli errori di set-up (PTVint) minimizzati a 3, 3,5 mm potendo utilizzare il sistema della MV-CT per il riposizionamento. Sono stati prescritti 36-48 Gy in 6 frazioni.

■ **RISULTATI.** *Volumi di trattamento:* il GTVint è risultato sempre maggiore del GTVst in accordo col movimento. Il PTVint è risultato minore del PTVst per effetto della "personalizzazione" 4D nella sua definizione con un rapporto PTVint/PTVst di 0,14-0,46. *Parametri dosimetrici:* si è ottenuto una buona copertura di dose del PTVint ed un accettabile risparmio degli organi a rischio (polmoni, esofago, cuore, midollo spinale). Un esempio di distribuzione delle curve di isodose è riportato in Figura 5. *Tossicità:* il trattamento è stato ben tollerato. Nei 15 pazienti studiati si è verificata tossicità precoce polmonare G1 nel

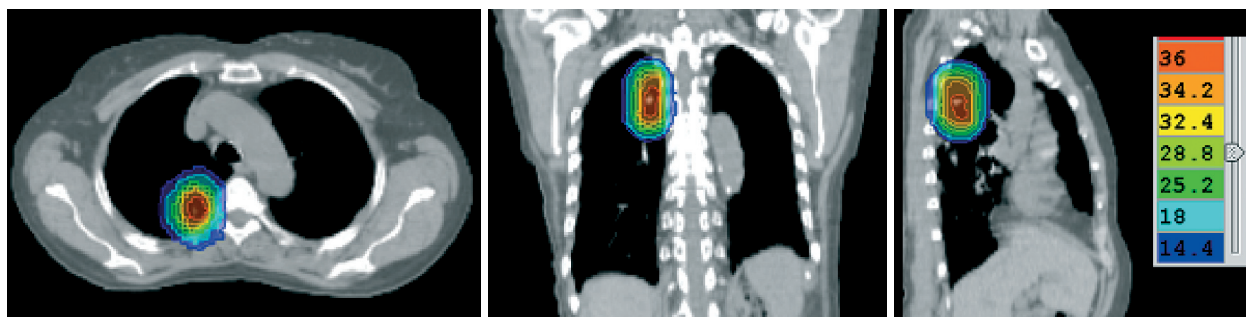


Figura 5. Curve di isodose del piano di tomoterapia (immagine tratta da: *Rivista Medica* 2007; 13 (1): 277).

| Protocollo PACT/TOMO1 |
|---|
| Disegno dello studio |
| <ul style="list-style-type: none"> • Utilizzo dell'ipofrazionamento (15 frazioni) • Mantenimento dell'irradiazione dell'intero tumore (PTV2) con dosi radicali (44,25 Gy) • Irradiazione con dosi crescenti di 2 Gy/livello (3 Pazienti/livello) a partire da 48 Gy sulle porzioni di tumore infiltranti i vasi (PTV1) responsabili dell'inoperabilità |
| (Intento di radicalità e aspirazione neoadiuvante) |

Tabella 3. Disegno sperimentale - Protocollo PACT/Tomo1.

33% dei casi e tossicità tardiva polmonare G1 nel 6% dei casi. *Risposta:* i dati di risposta sono in linea con quelli degli altri studi di RT stereotassica. In un periodo di follow up di $6,44 \pm 5,40$ mesi si è registrato un controllo locale del 74%.

■ **CONCLUSIONI.** La tomoterapia ipofrazionata con studio 4D-PET/CT per il trattamento delle metastasi polmonari è fattibile. Per un'ulteriore valutazione di questa modalità di trattamento è in corso uno studio di dose-escalation di fase I-II.

□ **TOMOTERAPIA NELL'ADENOCARCINOMA PANCREATICO IN STADIO III**

I pazienti con malattia pancreaticata localmente avanzata possono essere curati con chemioterapia o tratta-

menti combinati chemio-radioterapici. La strategia terapeutica del nostro Istituto prevede una prima fase di trattamento con 4-6 cicli che chemioterapia con schema PEFG o, per i pazienti eleggibili, con schemi previsti da un nuovo protocollo sperimentale in atto. Segue una fase di trattamento locale radiochemioterapico concomitante 5-fluorouracile. La Tabella 3 sintetizza il disegno sperimentale del protocollo e i livelli di dose stabiliti. Abbiamo scelto di non includere i linfonodi regionali, perché ciò richiederebbe un deciso ampliamento dei campi di irradiazione con un maggior coinvolgimento degli organi vicini e quindi una maggiore tossicità che, in questo caso, potrebbe essere mantenuta a livelli accettabili solo con un abbassamento della dose totale. Abbiamo invece optato per un'irradiazione più selettiva del tumore con dosi considerate radicali e di quelle porzioni più piccole di tumore aderente ai vasi che sono causa della inoperabilità. Queste ultime vengono irradiate con dosi ancora più alte, nella speranza di ottenere una liberazione del vaso o quantomeno la creazione di un'area priva di cellule neoplastiche attorno al vaso in modo che, anche in caso di distacco chirurgico non completo della malattia dal vaso, il tessuto residuo risulti non vitale. La Tabella 4 indica le dosi biologiche equivalenti che stimano l'effetto biologico atteso, di un trattamento convenzionale. Le altre due righe sottostanti riportano le BED calcolate per i due primi livelli di dose previsti dal protocollo.

■ **MATERIALI E METODI.** L'individuazione del target viene attuata con una 4D-PET/TC con mezzo di contrasto. Particolarmente importante è poi il contor-

| Dosi biologiche equivalenti | | | | | | |
|------------------------------------|------------------------|---------------------------|--------------------------------|--|--|-----------------------------|
| | Numero frazioni | Dose/frazione (Gy) | Dose fisica totale (Gy) | BED (PTV) $\alpha/\beta = 10$ (Gy) | BED (OAR) $\alpha/\beta = 2$ (Gy) | |
| PTV1 | 30 | 2 | 60 | 63,5 | 120 | |
| PTV2 | | | | | | |
| | Numero frazioni | Dose/frazione (Gy) | Dose fisica totale (Gy) | BED (PTV) $\alpha/\beta = 10$ (Gy) | BED (OAR) $\alpha/\beta = 2; 3$ (Gy) | BED medio (OAR) (Gy) |
| PTV1 | 15 | 3,20 | 48 | 63,4 | 125; 99,2 | 112 |
| PTV2 | 15 | 2,95 | 44,25 | 57,3 | 109,5; 87,8 | 98,7 |
| PTV1 | 15 | 3,33 | 50 | 66,65 | 133; 106 | 120 |
| PTV2 | 15 | 2,95 | 44,25 | 57,3 | 109,5; 87,8 | 98,7 |

Tabella 4. Dosi biologiche equivalenti.

namento della porzione di malattia che è aderente ai vasi e che quindi costituirà un volume a sé che come definito nel protocollo verrà trattato a dosi maggiori (Figura 6). La 4D-PET/TC effettua scansioni coordinate con la curva respiratoria tipica di ciascun paziente, precedentemente rilevata con sistema RPM, quindi genera serie di immagini che riproducono il movimento d'organo tipico di ogni singolo paziente permettendo una personalizzazione del target. Sono stati prescritti > 48 Gy/15 frazioni.

■ **RISULTATI.** Dall'aprile 2005 sono stati arruolati 9 pazienti, 3 al primo, 6 al secondo livello. I 4D-PTV sono più piccoli del 33% rispetto agli St-PTV; la minor dimensione dei 4D-PTV permette di risparmiare il 52% del volume di intersezione con lo stomaco e il 53% del volume di intersezione col duodeno. La procedura di costruzione dei PTV delle porzioni di tumore a rapporto coi vasi è identica. La comparazione tra piani tomo e piani 3D evidenzia una ottimale copertura del PTV (sempre al di sopra del 95%) con

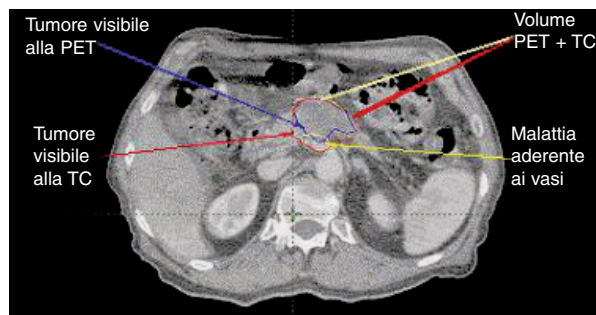


Figura 6. Contornamento del target: serie piccolo inspiratorio.

massimo risparmio degli organi adiacenti con l'utilizzo della tomoterapia.

La tossicità al trattamento combinato tomoterapia e 5-fluorouracile si è dimostrata trascurabile. La risposta è in corso di valutazione.

■ **CONCLUSIONI.** Il trattamento è fattibile e ben tollerato. Lo studio di dose-escalation è in corso.