

Nuove tecniche radioterapiche in oncologia polmonare

Innovative radiation technologies in thoracic oncology

Riassunto

La radioterapia ha un ruolo fondamentale nella cura dei pazienti affetti da carcinoma polmonare come trattamento alternativo alla chirurgia nella malattia in stadio I non operabile e nella malattia in stadio localmente avanzato (stadio III) in associazione alla chemioterapia. I risultati della radioterapia con tecniche e frazionamenti convenzionali sono stati finora deludenti in termini di controllo locale e sopravvivenza.

Le recenti innovazioni tecnologiche in ambito radioterapico, sia nella fase di pianificazione che di esecuzione del trattamento, consentono di irradiare volumi limitati ad alte dosi con una ridotta esposizione dei tessuti sani circostanti e conseguente ottimizzazione dell'indice terapeutico, rendendo percorribili futuri programmi di ricerca clinica.

Summary

Radiation therapy plays a major role in the cure of patients affected with lung cancer, especially in stage I inoperable patients and in locally advanced disease. However, the results of thoracic radiation therapy with conventional techniques and fractionation are still poor, both for local control and survival. The recent technical advances in radiotherapy in the planning and delivery processes, enable to deliver higher doses limiting the dose to organ at risks and opening a new scenario for future clinical studies.

Introduzione

Il carcinoma del polmone rappresenta la prima causa di morte per neoplasia. La diagnosi è spesso tardiva: nel 70% dei casi la neoplasia viene diagnosticata in stadio avanzato e solo nel 20% dei casi risulta resecabile al momento della diagnosi. La prognosi è severa, con tassi di sopravvivenza a 5 anni del 40% negli stadi iniziali e del 10%-15% negli stadi localmente avanzati.

La radioterapia ha un ruolo importante in integrazione con la chemioterapia nella malattia localmente avanzata (stadio IIIA e IIIB).

Gli scarsi risultati ottenuti con le terapie finora impiegate, in termini di controllo locale e di sopravvivenza globale, impongono da un lato la ricerca di strategie terapeutiche innovative, dall'altro, l'attenzione ad obiettivi complementari al prolungamento della sopravvivenza, focalizzando l'atten-

zione, in particolare, all'effetto dei trattamenti in termini di qualità di vita.

Nel trattamento di questa neoplasia, la radioterapia ha un ruolo importante in integrazione con la chemioterapia nella malattia localmente avanzata (stadio IIIA e IIIB), come trattamento alternativo alla chirurgia nella malattia in stadio I non operabile, e come trattamento palliativo in sede toracica in situazioni di malattia avanzata (stadio IV).

La radioterapia ha un ruolo significativo come trattamento alternativo alla chirurgia nella malattia in stadio I non operabile, e come trattamento palliativo in situazioni di malattia avanzata (stadio IV).

I risultati della radioterapia toracica con tecniche e frazionamenti convenzionali sono stati finora deludenti in termini di controllo locale e sopravvivenza, soprattutto per i limiti di dose imposti dalla relativa radiosensibilità del parenchima polmonare in



Cristina Mantovani
Andrea Riccardo Filippi
Umberto Ricardi (foto)

*Radioterapia, Dipartimento di
Oncologia, Università di Torino*

Parole chiave

Carcinoma del polmone • Radioterapia toracica • Radioterapia stereotassica ablativa • Radioterapia ad intensità modulata • Radioterapia guidata dalle immagini

Key words

Lung cancer • Thoracic radiotherapy • Stereotactic ablative radiation therapy • Intensity modulated radiation therapy • Image guided radiation therapy

Ricevuto il 19-10-2012.

Accettato il 14-12-2012.



*Cristina Mantovani
Radioterapia-Dipartimento di
Oncologia
Università di Torino
via Genova, 3
10126 Torino
cristina.mantovani@ymail.com*

conseguenza degli ampi volumi di tessuto polmonare sano abitualmente esposti ad alte dosi.

I dati di letteratura, in particolare la recente meta-analisi ¹ condotta dal Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), evidenziano come il controllo loco-regionale della malattia toracica impatti in maniera significativa sulla sopravvivenza globale e libera da progressione.

Dal punto di vista radiobiologico, esiste una stretta correlazione dose-risposta nel trattamento radioterapico del carcinoma polmonare, e, di conseguenza, negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi di *dose escalation* con l'obiettivo di implementare i risultati purtroppo insoddisfacenti del trattamento radioterapico convenzionale ^{2,3}.

I recenti progressi tecnologici in ambito radioterapico, rappresentati principalmente dall'impiego di tecniche altamente conformazionali quali la Radioterapia ad intensità Modulata (IMRT) e la Radioterapia Stereotassica extracranica (SBRT), dall'implementazione della TC-PET e della 4D Tomografia Computerizzata (4D-TC) nella pianificazione del trattamento radioterapico e dalle strategie di Radioterapia guidata dalle immagini (Image Guided Radiotherapy-IGRT) nella fase di esecuzione del trattamento, consentono di irradiare volumi limitati ad alte dosi con minima esposizione dei tessuti sani circostanti e conseguente ottimizzazione dell'indice terapeutico.

La TC-PET e la 4D-TC nella definizione dei volumi di interesse radioterapico

Nella pianificazione del trattamento radioterapico la diagnostica per immagini ha un ruolo determinante, consentendo di definire i volumi di interesse radioterapico. La tecnica di imaging convenzionalmente utilizzata nel planning radioterapico è rappresentata dalla TC.

La TC presenta tuttavia una bassa sensibilità e specificità nella valutazione dell'eventuale diffusione linfonodale locoregionale di malattia (parametro N), nonché una significativa variabilità inter-osservatore nel contornamento dei volumi. Quest'ultimo problema appare particolarmente evidente in presenza di atelettasia o polmonite ostruttiva associata.

L'impiego della PET nella stadiazione del carcinoma polmonare consente di ottenere valori di sensibilità e specificità intorno al 91% e 89%, rispettivamente, con un valore predittivo negativo del 95% e positivo del 74%.

L'introduzione delle apparecchiature TC-PET ha consentito di utilizzare le informazioni funzionali della PET nei sistemi di pianificazione del trattamento radioterapico.

La meta-analisi di Toloza et al. ⁴ riporta una sensibilità e specificità della PET nella stadiazione del me-

diastino pari all'84% e 89%, rispettivamente. La TC invece presenta una sensibilità e specificità del 57% e dell'84%, rispettivamente, mentre la PET ha un valore predittivo negativo nella valutazione del parametro N3 pari al 96%, sovrapponibile a quello della mediastinoscopia.

L'introduzione delle apparecchiature TC-PET, in cui il dato funzionale della PET può essere perfettamente collocato anatomicamente grazie all'elevata risoluzione spaziale della TC, ha consentito di utilizzare le informazioni funzionali fornite dalla PET nei sistemi di pianificazione del trattamento radioterapico.

La possibilità di integrare le informazioni morfologiche fornite dalla TC con quelle funzionali della PET consentirebbe di ridurre il rischio di "geographic misses" nella definizione del volume tumorale, unitamente alla possibilità di minimizzare la dose agli organi critici circostanti la lesione tumorale.

Studi clinici hanno evidenziato una significativa variazione dei volumi di trattamento radioterapico basati su TC con l'utilizzo della PET: in particolare Munley et al. ⁵ hanno dimostrato come l'esecuzione della PET pre-radioterapia modifichi la localizzazione del volume bersaglio nel 15% dei pazienti. Kiffer et al., in uno studio retrospettivo ⁶, sottolineano come la PET influenzi la delineazione del volume tumorale in 4 su 15 casi di carcinoma del polmone. Erdi et al. ⁷, in 11 pazienti sottoposti a trattamento radioterapico radicale per carcinoma del polmone, registrano un incremento del volume tumorale in 7 pazienti dopo pianificazione basata sulla PET.

Le immagini ottenute con la PET possono essere interpretate semi-quantitativamente attraverso il parametro definito SUV (*Standardized Uptake Value*). Il SUV-PET potrebbe rappresentare un fattore predittivo di risposta al trattamento radioterapico: nell'esperienza di Rosenzweig et al., gli esami PET eseguiti a quattro mesi dal termine della radioterapia dimostrano come i pazienti con lesioni tumorali caratterizzate da un SUV post-radioterapia di valore inferiore a 3,5 presentassero un tasso di controllo locale dell'83%, mentre tale tasso di controllo si riduceva per lesioni con un SUV post-radioterapia superiore a 3,5, passando al 23% ⁸.

Uno dei principali problemi nella pianificazione del trattamento è rappresentato dal movimento del target tumorale con la respirazione (o "tumor motion" intra-frazione), che può comportare un'incertezza geometrica nel trattamento, soprattutto con l'impiego di tecniche altamente conformazionali come l'IMRT.

Liu et al. ⁹ hanno evidenziato come più del 50% dei tumori polmonari presenti, durante la seduta radioterapica, uno spostamento superiore ai 5 mm, fino all'11% delle neoplasie oltre 1 cm (fino a 4 cm), in particolare le lesioni situate in sede peri-diaframmatica.

Una delle soluzioni tecniche per questa problematica è rappresentata dall'integrazione della TC 4D nella pianificazione del trattamento radioterapico, in cui l'acquisizione delle immagini TC avviene contemporaneamente al monitoraggio del ciclo respiratorio in modo

da valutare il movimento d'organo e definire un volume bersaglio che comprenda il volume tumorale in tutte le fasi del ciclo respiratorio, includendo in tal modo tutte le possibili posizioni del target tumorale nel tempo.

L'impiego della TC-PET e della 4D-TC nella pianificazione radioterapica del tumore del polmone può rappresentare un utile strumento nel migliorare la definizione dei volumi di interesse radioterapico, consentendo di ottimizzare il trattamento.

Attualmente, l'impiego della TC-PET e della 4D-TC nella pianificazione radioterapica del tumore del polmone può rappresentare un utile strumento nel migliorare la definizione dei volumi di interesse radioterapico, consentendo di ottimizzare il trattamento.

Le strategie utilizzate nella fase di somministrazione del trattamento comprendono:

- 1) sistemi di "gating respiratorio" che consentono di sincronizzare l'acquisizione delle immagini TC per la pianificazione del trattamento radioterapico ed il trattamento con una determinata fase del ciclo respiratorio al fine di ridurre o eliminare gli artefatti creati da tali movimenti fisiologici.
- 2) sistemi di "tracking", che consentono di irradiare il tumore in maniera dinamica seguendolo nelle diverse posizioni assunte dal tumore.
- 3) esecuzione del planning radioterapico utilizzando una TC in "ventilazione-media", ottenuta dal pacchetto 4DTC, che rappresenta la posizione media del tumore durante l'intero ciclo respiratorio.

Tali metodiche sono ancora in via di sviluppo in molti centri di radioterapia, e dunque non ancora diffusamente applicate nella pratica clinica quotidiana.

Radioterapia ad intensità modulata (IMRT)

La radioterapia ad intensità modulata (*Intensity Modulated Radiation Therapy* o IMRT) rappresenta l'evoluzione tecnologica della radioterapia conformazionale (3D-CRT), consentendo una modulazione dell'intensità del fascio di radiazioni all'interno dei singoli campi di trattamento radioterapico.

L'IMRT consente di incrementare la dose somministrata al volume tumorale del 20-35% rispetto alla 3DCRT, mantenendo entro i limiti di tolleranza la dose agli organi a rischio.

Tale innovativa tecnica radioterapica consente di somministrare alte dosi ad intento curativo a neoplasie spesso estese localmente e prossime a numerosi organi critici (Figura 1). In particolare, uno studio di Schwarz et al.¹⁰ ha analizzato la distribuzione della

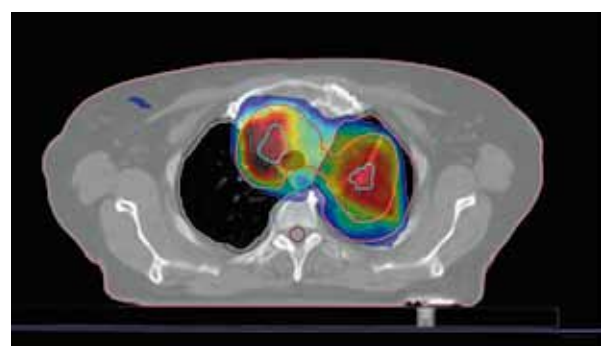


Figura 1. Radioterapia ad intensità modulata - IMRT. Distribuzione della dose.

dose ottenuta con l'IMRT rispetto alla 3DCRT in 10 pazienti arruolati nell'ambito di un protocollo clinico di dose escalation, e i risultati mostrano come a fronte di un incremento della disomogeneità di dose all'interno del target tumorale, l'IMRT consenta di incrementare la dose somministrata al volume tumorale del 20-35% rispetto alla 3DCRT, mantenendo entro i limiti di tolleranza la dose agli organi a rischio. Fino ad ora, pochi dati clinici sono disponibili circa un possibile impatto della IMRT sulla prognosi dei pazienti affetti da NSCLC in stadio III (studio MD Anderson), e molti studi sono attualmente in corso con l'obiettivo di testare questa metodica nell'ambito di programmi di dose-escalation.

Radioterapia stereotassica ablativa nel carcinoma polmonare non a piccole cellule

La radioterapia stereotassica extra-cranica (o *Stereotactic Body Radiation Therapy*, SBRT, altrimenti denominata *Stereotactic Ablative Radiation Therapy* o SABR) è una tecnica radioterapica conformazionale di alta precisione, che consente di somministrare dosi elevate di radiazioni in maniera selettiva e precisa, minimizzando in tal modo l'esposizione dei tessuti sani adiacenti alla lesione (Figura 2).

Tale tecnica trova indicazione esclusiva in lesioni parenchimali di piccole dimensioni (di diametro massimo 5-7 cm) in assenza di adenopatie ilo-mediastiniche.

I vantaggi di tale metodica sono rappresentati dalla possibilità di somministrare dosi molto elevate di radiazioni in poche frazioni³⁻⁸ con un tempo totale di trattamento di breve durata (1-2 settimane) e conseguente dose biologica effettiva somministrata molto più elevata rispetto ai trattamenti radioterapici convenzionali. Generalmente si somministrano dosi di 54-60 Gy in 3 frazioni; un ipofrazionamento più moderato viene generalmente proposto nelle lesioni parenchimali situate centralmente in prossimità di strutture mediastiniche. La possibilità di minimizzare il tempo totale di trattamento rappresenta un ulteriore vantaggio clinico, soprattutto nella popolazione anziana o nei pazienti con comorbidità cardiaco-respiratorie.

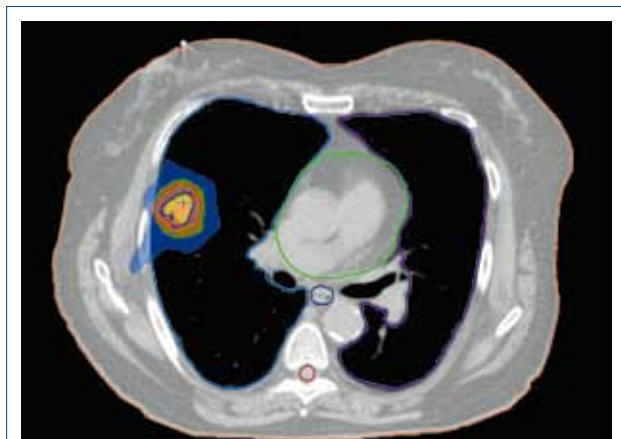


Figura 2. Radioterapia stereotassica extracranica. Distribuzione della dose.

L'introduzione di tale metodica terapeutica ha decisamente modificato la prognosi di pazienti non operabili in stadio iniziale di malattia rispetto ai risultati storici della radioterapia convenzionale, con risultati in termini di controllo loco-regionale di malattia decisamente soddisfacenti ^{11 12}.

La radioterapia stereotassica extracranica ha decisamente modificato la prognosi di pazienti non operabili in stadio iniziale di malattia rispetto ai risultati della radioterapia convenzionale.

Non vi sono ad oggi studi di fase III pubblicati di confronto chirurgia *versus* radioterapia stereotassica, anche se vi sono alcuni studi americani in corso. Tuttavia, i dati pubblicati di studi di fase II documentano risultati competitivi della radioterapia stereotassica in questo subset di pazienti: il tasso di controllo loco-regionale di malattia è superiore al 90% in alcune casistiche, con comparsa di recidiva isolata linfonodale in meno del 10% dei casi.

Il profilo di tossicità è generalmente modesto, con tassi di tossicità polmonare di grado 3 o superiore (secondo la scala CTCV) pari al 3-10% ¹³.

Una funzionalità respiratoria compromessa (in termini di FEV₁ e DLCO basse) non costituisce di per sé una controindicazione al trattamento stereotassico.

È stato dimostrato come una funzionalità respiratoria compromessa (in termini di FEV₁ e DLCO basse) non costituisca di per sé una controindicazione al trattamento stereotassico, determinando la SBRT una riduzione clinicamente non rilevante dei parametri di funzionalità respiratoria ¹⁴.

I dati relativi alla qualità di vita dopo SBRT non documentano un declino sostanziale in questo sottogruppo di pazienti ^{15 16} e studi a carattere epidemiologico mostrano come l'introduzione di questa modalità di trattamento nella pratica clinica abbia modificato il pattern di cura dei pazienti anziani affetti da NSCLC in stadio I, sempre meno avviati alla chirurgia, alla RT convenzionale o non trattati del tutto e sempre più sottoposti a SBRT.

Radioterapia guidata dalle immagini (Image Guided Radiotherapy)

L'intensificazione della dose ottenuta con le nuove tecniche radioterapiche (IMRT, SBRT) richiede inevitabilmente un livello di accuratezza e precisione superiore rispetto alle tecniche convenzionali nella localizzazione del volume bersaglio e nella definizione di margini di sicurezza adeguati a compensare le incertezze geometriche inter- ed intra-frazione generate dal set-up e dal movimento d'organo.

Il *Planning Target Volume* (PTV) è definito a partire dal *Clinical Target Volume* (CTV) attraverso l'aggiunta di margini di espansione, che tengono conto sia delle possibili incertezze di set-up che delle problematiche relative ai movimenti d'organo. Sebbene l'espansione del CTV al PTV garantisca una maggior sicurezza nella copertura del volume bersaglio, l'inclusione di un maggior volume di tessuto sano può significativamente aumentare il volume di trattamento condizionando la probabilità di complicanze a carico dei tessuti sani.

Il termine IGRT è impiegato principalmente per definire quelle emergenti procedure di verifica nel set-up, della pianificazione e dell'esecuzione del trattamento che integrano metodiche diagnostiche per la definizione della lesione tumorale.

Il termine IGRT è impiegato principalmente per definire quelle emergenti procedure di verifica nel *set-up*, della pianificazione e dell'esecuzione del trattamento che integrano metodiche diagnostiche per la definizione della lesione tumorale, con l'obiettivo di ottimizzare l'accuratezza e la precisione del trattamento radioterapico correggendo la direzione del fascio radiante in base alla reale posizione del target e degli organi a rischio. L'IGRT tiene conto del movimento della lesione tumorale durante la pianificazione e l'esecuzione del trattamento radioterapico.

Tali modalità includono la valutazione delle strutture ossee o mediastiniche sulle immagini portaline acquisite durante il trattamento, il ricorso ad immagini radiologiche di tomografia volumetrica (4D *cone-beam* CT) pre e post-trattamento. È possibile eseguire un *tracking* tumorale "*real-time*" ossia durante la seduta radioterapica attraverso l'impiego di markers radio-

opachi posizionati all'interno o in stretta contiguità del tumore.

Numerosi studi hanno valutato gli errori di *set up* "inter-fraction", riportando un errore sistematico di 4 mm e un errore random di 3 mm. Con l'impiego di metodiche IGRT con correzione off-line, l'errore sistematico può essere ridotto di un fattore pari a 2-3¹⁷.

Un ulteriore campo di applicazione delle metodiche IGRT è rappresentato dalla possibilità di adottare strategie di "Adaptive Radiotherapy", ossia di ripianificazione del trattamento radioterapico in presenza di variazioni significative del target tumorale visualizzate attraverso le immagini CBCT acquisite. Lo studio di Schaaque et al.¹⁸ ha valutato quantitativamente le variazioni anatomiche intratoraciche che si verificano nel corso di un trattamento radioterapico con dosi radicali (45-88 Gy in 5-6 settimane) in 114 pazienti con carcinoma polmonare in stadio iniziale e localmente avanzato. I pazienti in studio eseguivano CBCT per la correzione degli errori di set up; il volume tumorale veniva quindi delineato sulla CBCT con cadenza settimanale. Il confronto volumetrico rispetto ai volumi tumorali pretrattamento ha posto in evidenza variazioni anatomiche significative nel 41% dei pazienti. Tali dati supportano l'implementazione di protocolli di ricerca delle strategie di "adaptive radiotherapy" nel trattamento radioterapico del carcinoma polmonare.

Conclusioni

Le recenti innovazioni tecnologiche della radioterapia toracica, rappresentate principalmente dall'introduzione della 4D-CT e della TC-PET nella pianificazione del trattamento, dall'impiego dell'IMRT e dell'IGRT nella fase di esecuzione del trattamento, consentono di implementare programmi di "dose-escalation", mantenendo entro limiti di tolleranza la dose agli organi a rischio. Tali acquisizioni tecnologiche potrebbero consentire un miglioramento dei tassi di controllo loco-regionale di malattia con un basso profilo di tossicità, sia nella malattia in stadio iniziale che nella malattia localmente avanzata.

Bibliografia

- 1 Machtay M, Kyoungwha B, Movsas B, et al. *Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:425-34.
- 2 Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, et al. *Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis*. J Clin Oncol 2012;30:2788-97.

- 3 Filippi A.R., Mantovani C., Ricardi U. *Radiation therapy in locally advanced non small cell lung cancer: an overview of dose/fractionation strategies to improve outcomes*. Lung Cancer Management 2012;1:227-35.
- 4 Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. *Non-invasive staging of non small cell lung cancer: a review of the current evidence*. Chest 2003;123:137S-146.
- 5 Munley MT, Marks LB, Scarfone C, et al. *Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer. Challenges and prospects*. Lung Cancer 1999;23:105-14.
- 6 Kiffer JD, Berlangieri SU, Scott AM, et al. *The contribution of 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer*. Lung Cancer 1998;19:167-77.
- 7 Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, et al. *Radiotherapy treatment planning for patients with non small cell lung cancer using positron emission tomography (PET)*. Radiother Oncol 2002;62:51-60.
- 8 Rosenzweig KE. *Three dimensional conformal radiation therapy for non small cell cancer: the memorial Sloan Kettering experience*. The Proceedings of Fifth International Symposium on 3D Conformal Radiation therapy and Brachytherapy. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, 2000, pp. 225-226.
- 9 Liu H, Balter P, Tutt T, et al. *Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using 4-D CT for radiation therapy of lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:531-540.
- 10 Schwarz M, Alber M, Lebesque JV, et al. *Dose heterogeneity in the target volume and intensity modulated radiotherapy to escalate the dose in the treatment of non small cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:561-70.
- 11 Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. *Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial*. Lung Cancer 2010;68:72-7.
- 12 Andratschke N. *Stereotactic ablative radiotherapy for inoperable stage I NSCLC*. Lancet Oncol 2012;13:746-8.
- 13 Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, et al. *Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non small cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:685-92.
- 14 Guckenberger M., Kestin LL., Hope AJ, et al. *Is there a lower limit of pretreatment pulmonary function for safe and effective stereotactic body radiotherapy for early stage non small cell lung cancer?* J Thorac Oncol 2012;7:542-51.
- 15 Van Der Voort van Zyp NC, Prevost JB, et al. *Quality of life after stereotactic radiotherapy for stage I non small cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phy 2010;77:31-7.
- 16 Lagerwaard FJ, Aaronson NK, Gundy CM, et al. *Patient-reported quality of life after stereotactic ablative radiotherapy for early stage lung cancer*. J Thorac Oncol 2012;7:1148-58.
- 17 Cho B, Suh Y, Dieterich S, et al. *A monoscopic method for real-time tumor tracking using combined occasional x-ray imaging and continuous respiratory monitoring*. Phys Med Biol 2008;53:2837-55.
- 18 Schaaque E, Belderbos J, Rit S, et al. *Detailed analysis of tumor regression during radical radiotherapy in lung cancer patients*. J Thorac Oncol 2011;S6:S430-1.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.