

FISICA MEDICA

LUNG CANCER FROM RADON: A TWO-STAGE MODEL ANALYSIS OF THE WISMUT COHORT, 1955-1998

Van Dillen T., Dekkers F., Bijwaard H., Kreuzer M., Grosche B.
Radiation Research 2011; 175:119-130

a cura di Francesca Ballarini
francesca.ballarini@pv.infn.it

Gli autori applicano un modello di carcinogenesi a due stadi ("Two-Mutation Carcinogenesis model", secondo il quale le cellule normali si possono trasformare in cellule maligne mediante un processo che prevede due step mutazionali) a dati epidemiologici sulla mortalità da cancro al polmone in una coorte di minatori dell'uranio costituita da circa 35000 lavoratori, dei quali 461 morirono di cancro al polmone tra il 1955 e il 1998. Le previsioni del modello (circa 459 casi di tumore polmonare letale) risultano in ottimo accordo sia con i dati analizzati, sia con quanto previsto dal modello descrittivo BEIR-VI, suggerendo che, in linea di principio, il modello potrebbe essere utilizzato anche per estrapolazioni all'esposizione da radon nelle abitazioni. Inoltre, considerando anche il tempo di latenza del tumore come un parametro libero da fittare ai dati, gli autori trovano un tempo di latenza medio di ben 13-14 anni.

Come per tutti i modelli di carcinogenesi, un possibile punto debole del lavoro è dato dal numero di parametri liberi introdotti, che nella versione più completa del modello, che tiene conto anche della morte cellulare e della diminuzione del rischio con l'aumentare dell'età, sono ben nove. Inoltre l'esposizione al fumo da sigaretta non è modellizzata esplicitamente, cosa che gli autori prevedono come sviluppo futuro. Si tratta tuttavia di un lavoro interessante sia per il tipo di approccio, che essendo meccanicistico piuttosto che descrittivo dovrebbe essere adatto anche per effettuare estrapolazioni più affidabili a dosi più basse, sia per la durata del tempo di latenza, che pur risultando molto maggiore di quelli "standard" (3.5 o 5 anni) utilizzati o trovati in studi precedenti sul cancro polmonare, è consistente con i valori di 9-10 anni trovati in altre analisi e implica un tempo di raddoppio del volume tumorale di 126 giorni, consistente con i tipici tempi di raddoppio dei tumori polmonari.

PATIENT-SPECIFIC MONTE CARLO-BASED DOSE-KERNEL APPROACH FOR INVERSE PLANNING IN AFTERLOADING BRACHYTHERAPY

Michel D'Amours, Jean Pouliot, Anne Dagnault, Frank Verhaegen, Luc Beaulieu
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.029

a cura di Massimiliano Pacilio
mpacilio@scamilloforlanini.rm.it

Nella Brachiterapia ad alto rateo di dose, piccole sorgenti radioattive sono posizionate in vari punti del corpo per irradiare il tumore. Il calcolo di dose è normalmente effettuato schematizzando il paziente come una sfera di acqua, tale approccio consiste nel formalismo del TG43 della AAPM. In questo studio, si implementa un nuovo metodo di calcolo, suddiviso in tre fasi: calcolo con codice Monte Carlo (MC) di kernel di dose considerando la composizione tissutale e la geometria del paziente tramite immagini TAC, ottimizzazione del piano di trattamento, calcolo di dose finale.

La fase che richiede maggior tempo di calcolo è quella del calcolo dei kernel di dose, comunque tale calcolo può essere effettuato preventivamente rispetto al trattamento del paziente. Un kernel di dose consiste nella distribuzione 3D della dose dovuta ad una singola sorgente in una posizione prefissata. Ogni kernel considera una zona circostante di raggio 200 mm, una distanza sufficiente per tenere in considerazione anche la dose ricevuta dalla pelle del paziente. La distribuzione di dose totale deriva dalla somma di tutti i contributi dovuti ad i vari kernel di dose. Il pre-calcolo dei kernel di dose avviene per ogni possibile posizione della singola sorgente con il codice GEANT4. Successivamente, nella seconda fase viene impiegato un algoritmo di pianificazione inversa, denominato IPSA e sviluppato da Jean Pouliot della Università della California, San Francisco, per determinare la distribuzione di dose totale ottimale ai fini del trattamento. Tale algoritmo è stato modificato per consentire il calcolo di dose impiegando anche il formalismo del TG43.

Per testare la metodica proposta è stato preso in esame un trattamento della mammella con brachiterapia interstiziale, usando due differenti sorgenti brachiterapiche ad alto rateo di dose: Ir-192 della microSelectron e la sorgente brachiterapica della Axxent a 50 kVp. E' stato effettuato il confronto tra i risultati ottenuti con varie strategie di calcolo, ovvero usando per la fase di pianificazione/ottimizzazione e per il calcolo finale di dose sia il formalismo del TG43, sia la dosimetria a livello di voxel ottenuta con metodo MC, in particolare:

1. TG43/TG43, ovvero impiego dell'approssimazione dell'acqua per entrambi gli step (la pratica clinica corrente);
2. TG43/MC, ovvero ottimizzazione tramite il TG43, seguita dal calcolo di dose finale con codice MC su una geometria "voxel-based"
3. MC/MC, ovvero impiego dei kernel di dose nella situazione di reale eterogeneità per l'ottimizzazione, seguita dal calcolo finale della dose con codice MC.

Dal momento che sono state riscontrate differenze tra i risultati TG43/TG43 e TG43/MC, si può dedurre che l'approssimazione dell'acqua dovrebbe essere sostituita da una metodica più accurata, ed è stato osservato come l'approccio MC/MC sia sicuramente il più accurato. L'entità dell'influenza sui risultati dell'approssimare con l'acqua dipende ovviamente dall'energia dei fotoni, ed è stata riscontrata essere maggiore per le basse energie della sorgente Axxent rispetto a Ir-192. Per quest'ultimo, è stato riscontrato un sottodosaggio del 5.1% della dose ricevuta dal 90% del CTV (Clinical Target Volume).

Articolo attualmente in corso di stampa

SIMULTANEOUS POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) ASSESSMENT OF METABOLISM WITH 18F-FLUORO-2-DEOXY-D-GLUCOSE (FDG), PROLIFERATION WITH 18F-FLUORO-THYMIDINE (FLT), AND HYPOXIA WITH 18FLUORO-MISONIDAZOLE (F-MISO) BEFORE AND DURING RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC): A PILOT STUDY

Pierre Vera, Pierre Bohn, Agathe Edet-Sanson, Alice Salles, Sebastien Hapdey, Isabelle Gardin Jean-François Ménard, Romain Modzelewski, Luc Thiberville, Bernard Dubray
Radiother. Oncol. doi: 10.1016/j.radonc.2010.10.011

a cura di Massimiliano Pacilio
mpacilio@scamilloforlanini.rm.it

L'imaging PET effettuato con il tracciante 18F-fluorodeossiglucosio (FDG) è da tempo impiegato per la delineazione del target per la pianificazione del trattamento in radioterapia a fasci esterni, in quanto visualizza le regioni a elevato metabolismo del glucosio. Tuttavia altri traccianti possono fornire informazioni complementari ed altrettanto importanti. Il 18-F-fluoro-L-timidina (FLT) ed il 18-fluoro-misonidazolo (F-miso) sono rispettivamente indicatori della proliferazione cellulare e della ipossia. La proliferazione cellulare del tumore durante il trattamento influenza la probabilità di recidiva, mentre è noto che le cellule anossiche sono significativamente più radioresistenti delle cellule ossigenate. Nello studio pubblicato da Vera *et al* si tratta della possibilità di effettuare imaging simultaneo di queste tre caratteristiche funzionali delle cellule: metabolismo glucidico (FDG), proliferazione (FLT) e ipossia (F-miso).

Sono stati selezionati 4 pazienti da sottoporre a trattamento radioterapico per Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC), e sono state acquisite immagini per un totale di quattro tumori e 12 linfonodi sospetti. Ogni paziente è stato sottoposto a tre scansioni PET, una per ogni tracciante, sia prima che durante il trattamento. La seconda serie di scansioni, durante il trattamento, è avvenuta in corrispondenza di una dose nominale di 46 Gy. Le tre scansioni sono state effettuate entro una settimana. Prima del trattamento, è possibile assumere che le scansioni siano simultanee, a causa dei ridotti cambiamenti della funzionalità delle cellule tumorali nell'intervallo di tempo coinvolto. La stessa assunzione non può essere fatta per le scansioni effettuate in corso di trattamento, a causa dell'effetto delle radiazioni. La dose rilasciata era ovviamente differente per ognuna delle tre scansioni, e questo potrebbe causare un significativo bias dei risultati delle immagini. Per questa ragione, si è reso necessario studiare la correlazione tra dose ed uptake associato al radiofarmaco tenendo conto anche del tempo intercorso tra le scansioni, a causa dell'oggettiva difficoltà di acquisire immagini in soli tre giorni.

Le immagini sono state co-registrate automaticamente, ed i volumi di interesse sono stati segmentati manualmente, in funzione del livello di uptake del radiofarmaco. Il volume della regione segmentata costituiva l'indicatore per analizzare cambiamenti tra le immagini.

I maggiori cambiamenti sono stati osservati in termini di Uptake del FLT. Mediando su tutti i tumori ed i linfonodi patologici, è stato riscontrato un decremento significativo della proliferazione cellulare. Per quanto riguarda il metabolismo glucidico (FDG), anch'esso sembrava diminuire in corso di trattamento, ma l'effetto era meno significativo dal punto di vista statistico. L'uptake associato ad F-miso (e quindi l'ipossia delle cellule tumorali) sembrava invece invariato col trattamento.

Sono state prese in esame anche le possibili correlazioni tra i livelli di uptake dei tre traccianti.

La ricerca è estremamente interessante, anche se il modo in cui questa metodica possa prevedere l'esito della terapia ed incidere sulle scelte terapeutiche è ancora in corso di studio.

E' interessante anche segnalare che il gruppo degli autori è attualmente coinvolto in un progetto di uno studio a livello nazionale (in Francia) sull'impiego dell'imaging PET per ipossia per i boost radioterapici nei trattamenti dei tumori polmonari.

Articolo disponibile in pdf

A TREATMENT PLANNING METHOD FOR SEQUENTIALLY COMBINING RADIOPHARMACEUTICAL THERAPY AND EXTERNAL RADIATION THERAPY

Robert F. Hobbs, Todd McNutt, Sebastien Baechler, Bin He, Caroline E. Esaias, Eric C. Frey, David M. Loeb, Richard L. Wahl, Ori Shokek, and George Sgouros

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. doi: 10.1016/j.irobp.2010.08.022

A cura di Massimiliano Pacilio

mpacilio@scamilloforlanini.rm.it

Una nuova metodica di pianificazione del trattamento che combina sequenzialmente la radioterapia metabolica con la radioterapia a fasci esterni è stata sviluppata da ricercatori statunitensi e svizzeri. Questo team opera prevalentemente presso l'Università Johns Hopkins (Baltimora, MD) e presto implementerà questa strategia di trattamento combinato come terapia di routine per i pazienti affetti da osteosarcoma pediatrico.

I pazienti affetti da osteosarcoma pediatrico metastatico, la cui prognosi è spesso non favorevole, sono in genere sottoposti a diversi interventi chirurgici e numerosi cicli di chemioterapia. In questo lavoro viene proposto un approccio terapeutico combinando la radioterapia a fasci esterni con la radioterapia metabolica. Lo scopo è quello di incrementare la dose al target radiologicamente visibile a circa 80 Gy, rilasciando nello stesso tempo una dose apprezzabile a micro-metastasi o a siti metastatici di dimensioni ridotte, quindi scarsamente visibili. Per tenere conto della differenza, dal punto di vista radiobiologico, dell'effetto citotossico della radiazione rilasciata quasi istantaneamente (nella radioterapia a fasci esterni) da quello ottenuto con un rateo di dose continuo ed esponenzialmente decrescente nel tempo (radioterapia con radiofarmaci), la dose assorbita viene convertita in BED (dose biologicamente efficace).

In questo studio è stato pianificato il trattamento di un paziente affetto da osteosarcoma. Il radiofarmaco impiegato è il ¹⁵³Sm-EDTMP (Quadramet®), indicato per il trattamento delle metastasi scheletriche osteoblastiche. Sono state effettuate due SPECT/CT (a 4 e 48 ore dalla somministrazione), e l'attività cumulata a livello di voxel è stata determinata tramite un fit monoesponenziale dell'andamento temporale del rateo di dose. La dose assorbita a livello di voxel è stata calcolata tramite il software 3D-RD, che impiega il codice Monte Carlo EGSnrc, ed è stata convertita in BED tramite i valori dei parametri radiobiologici a/b e m (costante di tempo per la riparazione dei danni sub-letali) caratteristici dell'osteosarcoma e del midollo spinale. A questo punto, la distribuzione di BED è stata trasformata in distribuzione di dose totale normalizzata (NTD), per rendere il dato dosimetrico congruente, dal punto di vista radiobiologico, con la dose rilasciata da un trattamento di radioterapia a fasci esterni, con frazioni

giornaliere di 2 Gy a frazione. Quindi questo set di dati (distribuzioni di dose e immagini TAC) è stato importato nel sistema piani di trattamento Philips Pinnacle3, per calcolare il piano somma tra la distribuzione di dose determinata con la somministrazione del radio farmaco e quella associata al trattamento IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy), quest'ultimo pianificato per rilasciare il massimo possibile della dose al 90% del tumore, senza superare il limite di 50 Gy come dose massima al midollo spinale. Il risultato si è rivelato promettente, riuscendo ad ottenere una dose media al tumore di circa 72 Gy senza superare il vincolo di dose al midollo. È importante evidenziare anche che nella procedura di valutazione dosimetrica è stata impiegata una tecnica di correzione degli effetti di volume parziale delle immagini SPECT che ha incrementato notevolmente l'affidabilità delle valutazioni dosimetriche. In prospettiva, gli scenari possibili per l'implementazione pratica di questa strategia di trattamento combinato possono prevedere anche dosaggi mieloablativi di radiofarmaco con successivo trapianto autologo di midollo, incrementando ulteriormente l'efficacia terapeutica.

Articolo attualmente in corso di stampa