

## **HYPOFRACTIONATED WHOLE-BREAST RADIOTHERAPY FOR WOMEN WITH EARLY BREAST CANCER: MYTHS AND REALITIES**

J. Yarnold, S. M. Bentzen, C. Coles, and J. Haviland

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011; 79: 1–9

a cura di Maurizio Amichetti

amichett@atrep.it

L'uso dell'ipofrazionamento (l'erogazione di elevate dosi/seduta di radioterapia) nel trattamento postoperatorio del tumore mammario sta conoscendo una recente rivitalizzazione dopo le esperienze negative del passato, per lo più legate all'uso di attrezzature e tecniche oggi obsolete. I dati provenienti dalla pubblicazione di recenti studi randomizzati confermano la sicurezza e l'efficacia dei programmi con frazioni singole di circa 3 Gy (con adeguata regolazione della dose totale).

Nel lavoro in questione gli autori, dopo una breve storia dell'ipofrazionamento nel tumore mammario e delle problematiche e critiche che hanno portato al suo passato abbandono, analizzano nel dettaglio i 4 studi randomizzati recentemente pubblicati (START A, START B, RMH-GOC, Ontario) e i loro punti di forza. In particolare sono discusse alcune tematiche relative all'uso di questa tecnica nella patologia mammaria quali le preoccupazioni relative ai rischi per gli organi a rischio, la durata del follow-up, la presenza di hot spots interni al volume mammario, le conseguenze nell'effetto estetico, le problematiche radiobiologiche.

Si nota che il frazionamento accelerato può migliorare il controllo tumorale purchè il recupero tra le frazioni sia completo. L'aumento di dose ha un effetto superiore sulla reazione dei tessuti normali che sul controllo del tumore dopo radioterapia whole-breast.

In ultimo si osserva che è necessario un forte effetto volume per compensare l'effetto negativo della dose-escalation, anche se frazionata.

Sembrano comunque ingiustificate le preoccupazioni relative alla tolleranza cardiaca, alla distribuzione non uniforme della dose e alla durata del follow-up e non devono scoraggiare i clinici dall'adozione di schemi routinari caratterizzati dall'uso di schemi ipofrazionati.

I risultati dei recenti studi randomizzati sembrano nel loro complesso giustificare l'uso di routine di un ipofrazionamento modesto nella radioterapia adiuvante in donne con tumore mammario precoce. Lo schema standard inglese di 40 Gy in 15 frazioni appare più tollerabile dai tessuti normali rispetto ai classici 50 Gy in 25 frazioni, senza evidenze di un inferiore controllo locale. Tale schedula, o l'equivalente 42,5 Gy in 16 frazioni, può essere raccomandata come alternativa sicura ed efficace ai 50 Gy in 25 frazioni sia nel trattamento della mammella residua nella terapia conservativa che per l'intera parete toracica dopo mastectomia.

## **HYPOFRACTIONATED ACCELERATED CT-GUIDED INTERSTITIAL 192Ir-HDR-BRACHYTHERAPY AS RE-IRRADIATION IN INOPERABLE RECURRENT CERVICAL LYMPHADENOPATHY FROM HEAD AND NECK CANCER**

N. Tselis, M. Ratka, H-G. Vogt et al.  
Radiother. Oncol. 2011; 98: 57–62.

a cura di Mariangela La Macchia  
lamacchia@atrep.it

I trattamenti delle recidive linfonodali latero-cervicali da tumori del capo-collo, precedentemente trattati, rappresentano un problema clinico sempre attuale e di difficile soluzione. Le opzioni terapeutiche per questi pazienti (pz) sono limitate. Sebbene il salvataggio chirurgico sia considerato il trattamento d'elezione per le riprese linfonodali isolate, solo il 30% dei pz risulta in realtà candidabile ad un approccio chirurgico. La re-irradiazione con radioterapia esterna (RTE), è gravata da un significativo tasso di morbidità che può superarne il beneficio atteso.

Pertanto la maggior parte di questi pz considerati inoperabili sarebbero candidati ad una chemioterapia palliativa o a trattamenti medici sintomatici, con prevedibili scarsi risultati clinici. Una opzione valida potrebbe essere rappresentata dalla brachiterapia (BRT) ad alto rateo di dose (HDR) di salvataggio. In letteratura, dati clinici sul ruolo della BRT, nelle recidive linfonodali inoperabili, sono riportati raramente e la maggior parte degli autori riferiscono solo dati relativi a tecniche di BRT a basso rateo di dose (LDR).

Questo articolo riporta un'analisi retrospettiva dei risultati sulla BRT HDR 3-D, utilizzando la tomografia computerizzata (TC) per la definizione dei volumi ed il planning nei pz affetti da tale patologia.

La casistica presentata è numerosa, stante la patologia; dal 2000 al 2007, sono stati trattati con questa metodica 74 pz; tutti precedentemente trattati con RTE a dosi radicali o con radiochemioterapia, con o senza chirurgia. La dose media prescritta di BRT è stata di 30 Gy (range 10-36 Gy). Settantuno pz (96%) hanno ricevuto 2 frazioni al giorno, con una distanza minima di 6 ore l'una dall'altra, per una dose media di 3 Gy (2-5 Gy) a frazione. Sessantanove pz (93%) hanno ricevuto solo BRT di salvataggio, mentre 5 pz sono stati sottoposti a BRT e RTE. Nessun pz è stato sottoposto a chirurgia e/o a chemioterapia concomitante alla BRT. I fattori prognostici sono rappresentati dalla riduzione ( $>$  o  $<$  di  $l'85\%$ ) del volume tumorale: la mediana di sopravvivenza cambia in questi casi da 9 a 13 mesi. Allo stesso modo è importante il volume tumorale ( $>$  o  $<$  ai  $65\text{ cm}^3$ ) cui è associata una sopravvivenza media di 6 vs. 13 mesi. Altro fattore prognostico è il performance status (PS): tanto è maggiore, migliore è la sopravvivenza. È stata valutata anche la dose equivalente (EQD): pz trattati con una EQD  $>$  di 32.5 Gy, hanno una mediana di sopravvivenza di 13 mesi contro 9 mesi per una EQD  $<$  32.5 Gy,

Per quanto riguarda le tossicità di grado elevato, valutate seguendo la scala RTOG/EORTC, si è osservata una tossicità acuta di grado 3/4, solo nel 5% dei pz, tardiva nell'8%. Nessun pz ha manifestato un tossicità G5 (cioè mortale, presente peraltro in altre casistiche).

In questo studio la risposta clinica, definita come somma della risposta clinica completa (RC) e della risposta parziale (RP), a 6 settimane dall'ultima frazione di BRT, è stata del 92% (68 pz) con il 34% di RC e il 58% di RP.

La mediana di sopravvivenza globale è risultata di 42 settimane, con una percentuale del 42%, 19% e 6%, rispettivamente, a uno, due e tre anni. La percentuale di controllo linfonodale sulla sede di trattamento è stata del 67% a tre anni. La sopravvivenza libera da malattia è stata del 42% ad un anno, del 37% a due anni e del 19% a tre anni.

Concludendo, l'uso della BRT 3-D ipofrazionata accelerata, come la BRT HDR, si è dimostrata un efficace trattamento di salvataggio nei pz affetti da recidive linfonodali inoperabili; e l'uso della TC (per una più accurata definizione dei volumi di trattamento), sembrerebbe ridurre il rischio di

complicanze. Tale metodica pare poter ampliare le possibilità terapeutiche a disposizione in questa tipologia di paziente destinato ad una prognosi particolarmente severa.

## **CONSENSUS GUIDELINES FOR DELINEATION OF CLINICAL TARGET VOLUME FOR INTENSITY-MODULATED PELVIC RADIOTHERAPY FOR THE DEFINITIVE TREATMENT OF CERVIX CANCER**

Lim C, Small W, Portelance L et al.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79:348-355

a cura di Dante Amelio

Amelio@atrep.it

La definizione del target e dei cosiddetti organi a rischio rappresenta un momento fondamentale nella pianificazione dei trattamenti radianti. In questa fase, raggiungere un'adeguata accuratezza assicura al tempo stesso una erogazione di dose ottimale al bersaglio e un maggiore risparmio dei tessuti sani. E' tuttavia ben noto come diversi siano i fattori che possono, sia in senso positivo sia negativo, influenzare il risultato finale di quest'operazione: imaging utilizzato, esperienza dell'operatore, differenze intra e inter osservatore. In linea generale, maggiore è la variabilità introdotta, più rilevanti possono essere le conseguenze: dal mancato controllo della malattia alla difficile interpretazione e comparazione degli studi clinici. Tale rilevanza è inoltre accentuata dal sempre maggiore utilizzo in radioterapia di tecniche altamente conformazionali (come la radioterapia ad intensità modulata – IMRT) capaci di estremizzare il rapporto tra copertura del target (= controllo di malattia) e risparmio dei tessuti sani (= tossicità da trattamento).

Nell'articolo in questione, data la sempre maggiore applicazione della tecnica IMRT a questa patologia, e spinto dalla volontà di intraprendere un importante studio clinico, il gruppo promotore (RTOG) ha focalizzato l'analisi sulle neoplasie non operate della cervice uterina. Attraverso un'elegante analisi effettuata coinvolgendo un gruppo di esperti in materia, sono state in un primo momento analizzate le possibili sorgenti "cliniche" di variabilità, e quindi sviluppato un insieme di linee-guida volte a minimizzarne le conseguenze, al fine di omogeneizzare il più possibile il trattamento. Le fasi fondamentali si sono susseguite secondo un'intervista elettronica, un primo incontro di discussione sul tema, la stesura di suggerimenti per il contornamento di un caso clinico comune, l'analisi statistica su quanto delineato dai singoli partecipanti e un secondo incontro volto a risolvere le controversie residue in vista della stesura di linee-guida definitive e di un atlante.

I risultati hanno evidenziato un generale consenso sulle strutture che dovrebbero essere incluse nel target: neoplasia visibile all'imaging, cervice, utero, vagina, parametri e stazioni linfonodali. Minore è invece risultato l'accordo nel definire le suddette componenti. Con la sola eccezione del tumore macroscopicamente visibile, l'analisi statistica ha infatti evidenziato una cospicua discordanza per tutte le altre strutture. Di particolare interesse appaiono le controversie riguardanti la definizione anatomica dei parametri, il volume uterino e vaginale da irradiare e l'adozione di protocolli volti a ottimizzare la riproducibilità del volume vescicale e intestinale.

Sebbene non fosse obiettivo dell'iniziativa, vale la pena rilevare la presenza d'interessanti spunti riguardanti l'utilizzo di nuove tecniche di imaging nella definizione del bersaglio di irradiazione. Il 91% dei partecipanti ha utilizzato la TC per la definizione dei volumi d'interesse, mentre solo il 55% e 46% ha usato le informazioni derivanti rispettivamente dalla RM e dalla PET.

Alla luce di questi dati, il documento finale acquista ancora maggiore rilevanza: se da un lato è palese la variabilità presente anche nell'ambito di esperti in materia, dall'altro l'iniziativa ha gettato delle solide basi per procedere verso un modus operandi omogeneo e condiviso. In quest'ottica tuttavia, è chiaro come ci sia ancora molto da fare per promuovere e diffondere l'utilizzo delle varie metodiche d'imaging nel planning radioterapico delle neoplasie non operate della cervice uterina.

Per quanti fossero interessati, l'atlante che si accompagna alle linee-guida è consultabile (con possibilità di download) alla pagina web: <http://www.rtog.org/atlas/gynatlas/main.html>

## **COMPARISON OF SECOND CANCER RISK DUE TO OUT-OF-FIELD DOSES FROM 6-MV IMRT AND PROTON THERAPY BASED ON 6 PEDIATRIC PATIENT TREATMENT PLANS**

Basit S. Athar, Harald Paganetti  
Radiotherapy and Oncology 98 (2011) 87-92

a cura di Rossella Vidimari  
[rossella.vidimari@aots.sanita.fvg.it](mailto:rossella.vidimari@aots.sanita.fvg.it)

Questo lavoro si prefigge lo scopo di stimare la probabilità di insorgenza di secondi tumori per organi localizzati al fuori dal campo di trattamento per terapie eseguite con tecnica IMRT o con fasci di protoni, in termini di LAR o lifetime attributable risk. In particolare l'attenzione è rivolta a pazienti giovani o in età pediatrica per i quali, rispetto alla popolazione dei pazienti adulti, fattori geometrici accrescono la probabilità di ricevere dosi più alte agli organi a rischio e parallelamente la maggiore capacità proliferativa delle cellule giovani e la maggiore aspettanza di vita dopo il trattamento radioterapico comportano un aumento del rischio per dose assorbita, come già evidenziato in alcuni lavori precedenti.

L'analisi presentata si basa su informazioni dosimetriche ottenute da simulazioni Montecarlo per 6 diverse tipologie di paziente maschio-femmina di età compresa tra i 9 mesi e i 39 anni, per terapie di lesioni craniali e spinali utilizzando fasci di radiazione X da 6MV con tecnica IMRT e di protoni da 169.2 MeV e 178.3 MeV con aperture di campo paragonabili per entrambe le tecniche. La determinazione del rischio si basa su due modelli presentati nel report BEIR VII (2006) in termini di sovrarischio relativo ERR (excess relative risk) e di sovrarischio assoluto EAR (excess absolute risk). Per il calcolo del fattore LAR il rischio è stato integrato per tutte le età raggiungibili a partire dal momento dell'esposizione al massimo, pari a 100 anni (numero conservativo).

Per quanto riguarda gli organi presi in considerazione nella stima del LAR, ricordiamo, per pazienti di sesso femminile, nel trattamento di lesioni craniali: la laringe, la tiroide, i bronchi, la mammella, i polmoni, l'esofago, il fegato, il pancreas, l'utero, l'ovaio e la parete della vescica; mentre nel trattamento di lesioni spinali: il cervello, la faringe, la laringe, la tiroide, i bronchi, la mammella, l'esofago, i polmoni, la parete del retto-sigma, l'utero, l'ovaio e la parete della vescica. Nei pazienti di sesso maschile gli organi quali mammella, ovaio e utero sono stati sostituiti dai testicoli e dalla prostata.

Dall'analisi dei valori simulati di LAR, sia nel caso di lesioni craniali che nel caso di lesioni spinali, il rischio di induzione di secondi tumori al di fuori della regione di trattamento ma vicino ai limiti del campo, risulta superiore per terapie con fasci di protoni a diffusione passiva rispetto alla tecnica IMRT, per dimensioni di campo equivalenti. Tale risultato si inverte per distanze maggiori a 25 cm dove prevale la componente diffusa dei fasci di fotoni. Il confronto poi con le dimensioni del target e quindi del campo di trattamento mostra un chiaro aumento del rischio per la tecnica IMRT.

***Si sottolinea comunque come il valore stimato di rischio per i secondi tumori indotti risulta comunque ben al di sotto del valore di fondo.***