

XXIII CONGRESSO AIRO

Giardini Naxos - Taormina, 26 - 29 ottobre



Regione Siciliana - Associazione Regionale dei Beni Culturali e dell'Identità Siciliana
Dipartimento dei Beni Culturali e dell'Identità Siciliana
Servizio Museo Interdisciplinare Regionale "A. Pepoli" Trapani.

ABSTRACT BOOK

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Studio ER Congressi - Triumph Group
Via Marconi 36 - 40122 Bologna
Tel. 051 4210659 - Fax 051 4210174
E-mail: ercongressi@triumphgroup.it
Web: www.ercongressi.it

SEGRETERIA ALBERGHIERA

Viaggi Salvadori Srl
Via Ugo Bassi, 13 - 40121 Bologna
Tel. 051 263281 - Fax 051 224426
E-mail: airo@viaggisalvadori.it
Web: www.viaggisalvadori.it

SEGRETERIA AIRO

Via Fattori 62 - 00185 Roma
Tel./Fax 06 4741524
E-mail: segreteria@radioterapiaitalia.it
Web: www.radioterapiaitalia.it



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

XXIII CONGRESSO AIRO

Giardini Naxos - Taormina, 26 - 29 ottobre

Regione Siciliana - Assessorato Regionale dei Beni Culturali e dell'Identità Siciliana,
Dipartimento dei Beni Culturali e dell'Identità Siciliana,
Servizio Museo Interdisciplinare Regionale "G. Peppolò Tringari"



PRESIDENTE AIRO

Giovanni Mandoliti

PRESIDENTI DEL CONGRESSO

Francesco Marletta

Stefano Pergolizzi

COORDINATORE

COMITATO ORGANIZZATORE

Andrea Girlando

PRESIDENTI ONORARI

Giampaolo Biti

Costantino De Renzi

CONSIGLIO DIRETTIVO AIRO

Giovanni Mandoliti, Presidente

Riccardo Maurizi Enrici, Presidente eletto

Paola Franzone

Vittorio Donato

Antonio Grandinetti

Cesare Guida

Francesco Lucà

Stefano Maria Magrini

Giovanni Pavanato

Stefano Pergolizzi

Sara Ramella

Marta Scorsetti

Marco Stefanacci

COMITATO SCIENTIFICO

Filippo Alongi

Renzo Corvò

Lorenzo Livi

Alessio G. Morganti

Umberto Ricardi

Mauro G. Trovò

COMITATO ORGANIZZATORE

Ivan Fazio

Pasquale Frosina

Lorenza Marino

Domenico Oliveri

Giuseppe Privitera

Alberto Rosso

Giuseppe Sansotta

Anna Santacaterina

Francesco Sciumè

XXIII CONGRESSO
AIRO

Giardini Naxos - Taormina, 26 - 29 ottobre



Regione Siciliana - Assessorato Regionale dei Beni Culturali e dell'Identità Siciliana
Dipartimento dei Beni Culturali e dell'Identità Siciliana
Servizio Museo Interdisciplinare Regionale "A. Tappalà Tripodi"

TABLE OF CONTENTS

Main Program	1
Oral Communications	57
Posters	105
Index of Authors	a



Main Program

RE-IRRADIAZIONE: INDICAZIONI CLINICHE E PROBLEMATICHE TECNICHE

A. Pontoriero

Messina, Italia

Negli ultimi anni le migliori risposte terapeutiche associate a una maggiore sopravvivenza dei pazienti oncologici hanno evidenziato il problema delle seconde neoplasie e delle ricorrenze, nella stessa sede, di pregressa irradiazione. Conseguentemente è nata la necessità di trovare misure terapeutiche che avessero come Scopo: una re-irradiazione con fine curativo o palliativo. L'incremento del numero di pubblicazioni sulla re-irradiazione è stato condizionato dall'avanzamento tecnologico in radioterapia (IGRT, IMRT) ma anche dalle nuove conoscenze radiobiologiche. Numerosi sono gli ambiti in cui la re-irradiazione ha trovato applicazione e in cui sono stati valutati i regimi di frazionamento e la tossicità. I campi di applicazione hanno riguardato i frazionamenti di 2 Gy per i linfomi,¹ la radiochirurgia nella patologia cerebrale² o la brachiterapia per le recidive prostatiche.³ In letteratura molti studi sulla re-irradiazione riguardano la palliazione, sono retrospettivi, mancano di dati statistici e di uniformità in termini di prima linea radioterapica. La radiobiologia ha svolto un ruolo importante nella scelta dei frazionamenti per la re-irradiazione facendo in modo che la tossicità acuta diventasse simile alla prima linea di radioterapia e, quella tardiva, fosse la somma dei due regimi di trattamento.^{4,5} La fibrosi progressiva, la necrosi e la stenosi sono solo alcuni dei principali effetti collaterali riscontrabili nelle re-irradiazioni. Nei pazienti trattati con intento curativo la scelta del frazionamento della dose deve tener conto dei concetti radiobiologici di ripopolamento cellulare e di capacità riparativa dei tessuti sani poiché, un danno tardivo, potrebbe impattare negativamente sulla qualità della vita e sulla stessa funzionalità d'organo. Infatti, come affermato da Nieder,⁶ è necessario nelle re-irradiazioni con intento curativo, valutare la dose

biologicamente efficace (BED) escludendo chi ha scarsamente tollerato il trattamento iniziale e limitando i volumi di trattamento, al fine di risparmiare i tessuti sani con tecniche altamente precise che sfruttano la guida ad immagini e l'elevata conformazione della dose. Nei pazienti con intento palliativo la scelta di frazionamenti per la re-irradiazione è sicuramente meno complicata poiché la tossicità tardiva non riesce temporalmente a svilupparsi. I primi approcci alla re-irradiazione sono stati schemi ipofrazionati che contribuivano ad una migliore riossigenazione tissutale a fronte di un danno tissutale normale rispetto alla singola frazione anche se, il prolungamento temporale della cessione della dose totale può essere causa di un maggiore ripopolamento delle cellule tumorali. Infatti, con l'avvento di tecniche altamente conformali gli schemi ipofrazionati sono stati utilizzati per ritrattare recidive di tumori del testa-collo,⁷ gliomi ricorrenti^{8,9,10} e metastasi spinali.¹¹ Schemi ipofrazionati sono stati utilizzati anche attraverso diversi regimi di brachiterapia nelle neoplasie prostatiche ricorrenti¹² e tecniche intraoperatorie per le neoplasie del retto.¹³ Tuttavia, anche se non esistono livelli di evidenza come la radioterapia di prima linea, in alcune circostanze la re-irradiazione oltre a palliare i sintomi può migliorare la sopravvivenza¹⁴ come nei casi di bambini con recidiva di ependimoma,¹⁵ nelle terapie di recupero di dose nei medulloblastomi in pazienti che per tossicità non avevano completato il primo ciclo di radioterapia¹⁶ o negli adenomi ipofisari.¹⁷ Non molto sviluppato in letteratura resta ancora l'approccio combinato con la chemioterapia nella re-irradiazione. Infatti, anche se presenti studi nell'ambito dei tumori testa-collo,¹⁸ retto¹⁹ e nei gliomi ricorrenti^{20,21} il beneficio in termini di sopravvivenza non viene estrapolato da studi di meta-analisi o randomizzati ma solo in termini di vantaggi teorici espressi dagli studi clinici. I risultati spesso sono incificati da tumori più eterogenei e con importanti fisiologici cambiamenti dei microambienti. Nella re-irradiazione un ruolo impor-

tante è svolto dall'imaging avanzato che aiuta a distinguere la sede di recidiva da eventuali fibrosi o necrosi e i requisiti devono essere paragonabili alla prima linea di radioterapia. L'obiettivo della re-irradiazione è essenzialmente quello di fornire dosi terapeuticamente efficaci risparmiando i tessuti sani che hanno una minore tolleranza alle radiazioni. Le moderne tecniche di radioterapia hanno reso la pratica della re-irradiazione più attraente attraverso l'aumento della dose rilasciata al tumore ricorrente, i migliori risultati rispetto alla sola palliazione e in alcuni casi il controllo a lungo termine. L'aumento dell'uso della guida ad immagini ha inoltre contribuito ad accrescere la fiducia nel rilascio della dose al volume tumorale. Tuttavia, ci sono in corso problemi legati alle ricadute marginali di malattia a causa dei campi di trattamento, troppo conformali. La necessità di essere conformali è legata a una minore tolleranza dei tessuti sani rispetto alla prima irradiazione che per ridurre il rischio di tossicità spesso si risolve con una riduzione della dose totale o con un aumento della conformalità per minimizzare il volume irradiato. La re-irradiazione può essere considerata una valida scelta terapeutica se durante il primo trattamento non è stata superata la dose di tolleranza di tessuti. Infatti, prima di procedere con una re-irradiazione è fondamentale un attento riesame della distribuzione della dose iniziale e dei campi di trattamento. Resta inteso che un prerequisito fondamentale nella valutazione di un paziente oncologico ricorrente è la corretta valutazione di scelte terapeutiche alternative meno tossiche per valutare i benefici attesi rispetto alle morbidità che potrebbe compromettere la stessa qualità della vita. Nell'ambito della re-irradiazione resta ancora da indagare il danno neurocognitivo, quello agli organi endocrini e la tolleranza dei pazienti pediatrici. È importante porre l'accento sulla fibrosi e sull'alterazione della perfusione sanguigna, poiché l'evidenza clinica suggerisce che nell'uomo continuano a progredire per molti anni e anche per decenni. La scarsità dei dati per molti scenari clinici riguardanti la re-irradiazione dovrebbe incoraggiare la nostra comunità a intraprendere studi clinici prospettici.

Bibliografia

1. Heinzlmann F, Ottinger H, Engelhard M et al (2010). Advancedstage III/IV follicular lymphoma: treatment strategies for individual patients. *Strahlenther Onkol* 186:247–254.
2. Raza SM, Jabbour S, Thai QA et al (2007). Repeat stereotactic radiosurgery for high-grade and large intracranial arteriovenous malformations. *Surg Neurol* 68:24–34.
3. Moman MR, Van der Poel HG, Battermann JJ et al (2009). Treatment outcome and toxicity after salvage 125-I implantation for prostate cancer recurrences after primary 125-I implantation and external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 9:119–125.
4. Simmonds RH, Hopewell JW, Robbins ME (1989). Residual radiation-induced injury in dermal tissue: implications for retreatment. *Br J Radiol* 62:915–920.
5. Stewart FA (1999). Re-treatment after full-course radiotherapy: is it a viable option? *Acta Oncol* 38:855–862.
6. Nieder C, Milas L, Ang KK (2000). Tissue tolerance to reirradiation. *Semin Radiat Oncol* 10:200–209.
7. Heron DE, Rwigema JC, Gibson MK et al (2011). Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case-control study. *Am J Clin Oncol*. 34(2):165–72.
8. Grosu AL, Weber WA, Franz M et al (2005). Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:511–519.
9. Nieder C, Astner ST, Mehta MP et al (2008). Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma. *Am J Clin Oncol* 31:300–305.
10. Fogh SE, Andrews DW, Glass J et al (2010). Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 28:3048–3053.
11. Choi CY, Adler JR, Gibbs IC et al (2010). Stereotactic radiosurgery for treatment of spinal metastases recurring in close proximity to previously irradiated spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:499–506.
12. Burri RJ, Stone NN, Unger P et al (2010). Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:1338–1344.
13. Joseph KJ, Al-Mandhari Z, Pervez N et al (2008). Reirradiation after radical radiation therapy: a survey of patterns of practice among Canadian radiation oncologists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:1523–1529.
14. Jereczek-Fossa BA, Kowalczyk A, D'Onofrio A et al (2008). Three-dimensional conformal or stereotactic reirradiation of recurrent, metastatic or new primary tumors. Analysis of 108 patients. *Strahlenther Onkol* 184:36–40.
15. Messahel B, Ashley S, Saran F et al (2009). Relapsed intracranial ependymoma in children in the UK: patterns of relapse, survival and therapeutic outcome. *Eur J Cancer* 45:1815–1823.
16. Dunkel IJ, Gardner SL, Garvin JH Jr et al (2010). High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neurooncology* 12:297–303.
17. Schoenthaler R, Albright NW, Wara WM et al (1992). Reirradiation of pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24:307–314.
18. Milanović D, Jeremić B, Grosu AL et al (2013). Reirradiation plus EGFR inhibition in locally recurrent and unresectable head and neck cancer: Final results from a single institution. *Strahlenther Onkol*. 2013 Jul 18. [Epub ahead of print].
19. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA et al (2006). Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. Study Group for Therapies of Rectal Malignancies (STORM); *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.;64(4):1129–39.
20. Scholtyssek F, Zwiener I, Schlamann A et al (2013). Reirradiation in progressive high-grade gliomas: outcome, role of concurrent chemotherapy, prognostic factors and validation of a new prognostic score with an independent patient cohort. *Radiat Oncol*. 2013 Jul 3;8(1):161.
21. Conti A, Pontoriero A, Arpa D et al (2012). Efficacy and toxicity of CyberKnife re-irradiation and "dose dense" temozolomide for recurrent gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*;154(2):203–9.

I TRATTAMENTI INTEGRATI NELL'ANZIANO

G. Acquaviva

UO Radioterapia- AOOR Papardo Piemonte, Messina

L'assistenza e la cura adeguata della persona anziana affetta da cancro ormai costituisce una priorità sul piano oncologico: nel 2006 l'Italia aveva la più alta percentuale di popolazione ultrasessantacinquenne rispetto alla media europea (40% vs 31%). Il dato demografico in continuo aumento impone alla comunità scientifica di stilare delle linee guida chiare per il management e la cura del paziente anziano, spesso sottoposto ad un "under-treatment", anche perché non ben rappresentato negli studi prospettici. Una domanda prima di tutto: chi è il paziente anziano? Per paziente anziano intendiamo quell'individuo con età maggiore di 65 anni; all'interno della categoria dobbiamo distinguere l'anziano giovane, di età compresa tra i 65 e i 75 anni, l'anziano "vero" con età tra i 76 e gli 85 anni ed il grande anziano con età maggiore di 85 anni. La valutazione di un paziente anziano secondo le NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Senior Adult Oncology prevede un team multidisciplinare che include tutte le figure professionali ruotanti intorno al paziente geriatrico: oncologi medici, radio-oncologi, chirurghi, medici geriatri, che valutano il PS (inteso anche come autosufficienza), le comorbidità, lo stato nutrizionale, il deterioramento cognitivo, l'eventuale supporto socio-psicologico e inoltre i fattori predittivi la tossicità legata ai trattamenti.¹ Le comorbidità (ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, osteoporosi, vasculopatia periferica, insufficienza renale, etc) devono essere "pesate" in rapporto all'eventuali terapie oncologiche specifiche, e bisogna valutare se esse possano diventare predominanti sul quadro clinico generale.² Il fattore peso corporeo è anch'esso da considerare: il calo ponderale > 5% in meno di 6 mesi è un fattore predittivo di tossicità da chemioterapia; l'indice di massa corporea < 22 kg/m² rappresenta un fattore di mortalità, inoltre spesso i trattamenti oncologici sono associati a mucositi oro-faringee, disgeusia che potrebbero peggiorare tale stato.³ La funzionalità cognitiva è uno dei fattori più importanti da valutare prima di iniziare il trattamento, ad esso è associata la compliance del paziente a seguire i consigli terapeutici proposti e a riconoscere eventuali effetti collaterali. Le linee guida NCCN offrono un algoritmo per individuare lo stato cognitivo del paziente.⁴ Alla luce di quanto detto bisogna valutare attentamente il paziente geriatrico oncologico nella sua totalità, cercando di non sottovalutare alcun aspetto, di selezionare il paziente fit alle terapie oncologiche, intese sia come radioterapia che chemioterapia o targeted therapy, e di mantenere la sua qualità di vita al momento della diagnosi, stabilendo la finalità del trattamento, se curativa o palliativa. Metodo semplice e affidabile per la valutazione del paziente anziano da sottoporre a tali trattamenti è il Charlson Comorbidity Index, che costruisce un indice sulla base delle comorbidità presenti.⁵ Svariate le patologie che si avvalgono di un approccio terapeutico integrato anche negli *elderly patients*, dai tumori urologici alle neoplasie del retto, dai tumori gliali a quelli

ginecologici. Per la maggior parte di esse, anche nel paziente anziano, le prospettive terapeutiche possono essere quelle di un trattamento curativo, nel quale, dunque, è necessario l'utilizzo integrato delle diverse armi terapeutiche allo Scopo: di ottenere la radicalità oncologica, la conservazione d'organo, cercando di non peggiorare la qualità di vita. In alcuni setting, a volte, vista la scarsa prognosi e il ridotto tasso di risposte ai trattamenti oncologici, la finalità delle cure può non avere un ruolo radicale: è questo il caso di buona parte dei tumori polmonari, cerebrali ed, in varia misura, di tutti gli over 80, per i quali la terapia deve essere assolutamente *tailored*, evitando cure eccessivamente aggressive che potrebbero essere peggiorativi ai fini prognostici. Di seguito una breve disamina di alcune tra le patologie oncologiche maggiormente osservabili in pazienti anziani. L'ottimale management del paziente anziano con glioblastoma multiforme rimane controverso, vista l'assenza di studi prospettici coinvolgenti questo setting di patologia. Il ruolo della chemio-radioterapia con temozolomide non è chiaro. Spesso i pazienti anziani affetti da GBM sono sottotrattati o utilizzando il trattamento radiante esclusivo o scegliendo un approccio palliativo, spesso non necessario. In tutti gli studi in letteratura il vero fattore prognostico per la sopravvivenza oltre al KPS, è rappresentato dallo stato neurocognitivo e dall'età (RPA). È ormai evidente che i pazienti fit possono essere sottoposti ad approccio trimodale: chirurgia, radio e chemioterapia. Spesso, purtroppo, in questo setting di pazienti la chirurgia non viene ben eseguita per non peggiorare la qualità di vita del paziente, anche se è stato dimostrato che essa incide decisamente sulla sopravvivenza.^{6,7} Nella scelta del frazionamento radioterapico, che in modalità convenzionale è di 60 Gy/2 Gy, si deve anche considerare la compliance del paziente alla durata del trattamento ed eventualmente considerare anche approcci ipofrazionati: 40 Gy/15 fz in 3 settimane, 30 Gy/6 fz in 2 settimane hanno ottenuto tempi medi di sopravvivenza pari a 5.6 mesi, con tassi di sopravvivenza a 6 mesi del 41 %, mentre il frazionamento standard è caratterizzato da una sopravvivenza media di 5.1 mesi e una sopravvivenza a 6 mesi del 44.7%. Per tali motivi, la scelta di un trattamento *short-course* può essere ritenuta fattibile nei pazienti anziani con GBM, anche per i cosiddetti *fit*, senza deterioramento delle funzioni cognitive, del PS e della qualità di vita. Nei pazienti con fattori prognostici scarsi, quali basso PS e deficit neurologici, una radioterapia con frazionamento short potrebbe essere preso in considerazione per l'alta compliance da parte del paziente senza gravi tossicità. Per tali motivi, la scelta di un trattamento *short-course* può essere ritenuta fattibile nei pazienti anziani con GBM, anche per i cosiddetti *fit*, senza deterioramento delle funzioni cognitive, del PS e della qualità di vita.⁸⁻¹² Il frazionamento convenzionale (60 Gy/30 fz) mantiene comunque il ruolo di standard terapeutico, soprattutto perché è l'unico che può essere associato a trattamenti integrati completi. Recentemente, infatti, sono stati condotti diversi studi, che hanno reclutato pazienti fino a 84 anni di età, di associazione concomitante alla radioterapia di

temozolomide e bevacizumab, che vengono poi proseguiti in adiuvante, con miglioramento della PFS di oltre 4 mesi (Studio AVAglio). Per tale motivo è attesa l'approvazione dell'uso clinico.¹³ La terapia dei pazienti anziani affetti da carcinoma del distretto testa-collo (HNSCC) primitivo o recidivo non metastatico, presenta come obiettivo il controllo loco-regionale della malattia e, ove possibile, la conservazione d'organo.^{14,15} La metanalisi di Pignon e i risultati maturi dello studio di Bonner sembrano indicare un andamento clinico peggiore nei pazienti anziani sottoposti a chemioterapia che a farmaci biologici rispetto a quelli sottoposti a solo trattamento radiante. È comunque da sottolineare che un recente studio prospettico ha dimostrato la fattibilità anche in soggetti anziani della chemioterapia di induzione con PF. Il fattore nutrizionale è nell'*elderly* l'attore protagonista, visto che un rapido calo ponderale potrebbe essere associato ad un' aumentata mortalità. Il supporto nutrizionale, anche parenterale in regime di ricovero, spesso diventa indispensabile. Nel considerare un trattamento radiante, l'approccio con trattamenti ad intensità modulata è ormai lo standard terapeutico, grazie alla maggiore possibilità di conformazione di dose, cui consegue da un lato una possibile dose escalation, ma soprattutto in modo da permettere una migliore *compliance* clinica.¹⁶⁻¹⁸ Pertanto, seppur il trattamento radio-chemioterapico/radio-targeted therapy sia lo standard nella popolazione giovane, nel setting dei pazienti anziani il suo ruolo appare quantomeno controverso. In questi pazienti infatti l'approccio terapeutico è rappresentato solo dalla radioterapia effettuata in modalità esclusiva. Il carcinoma del polmone, data l'elevata incidenza, rimane una problematica di frequente riscontro nel paziente anziano. L'approccio terapeutico ha subito notevoli cambiamenti negli ultimi anni, tanto in ambito farmacologico che radioterapico. Langer et al e Schild *et al.* dimostrano che la radio chemioterapia è fattibile anche nei pazienti anziani affetti da NSCLC, pur a fronte di una maggiore tossicità polmonare ed ematologica.¹⁹⁻²¹ Il carcinoma mammario: l'associazione ormono-radioterapia rappresenta lo standard nelle donne anziane con tumori Luminal A la differenza rispetto alla donna giovane risiede nell' "ipofrazionamento spinto" o nell'astensione radioterapica.²² Nell'ambito dei tumori del distretto gastro-intestinale, la problematica del soggetto anziano è molto frequente specie per le neoplasie, dello stomaco, del pancreas e del retto. In questi settori, i trattamenti integrati hanno un ruolo determinante, soprattutto per le neoplasie rettali, che possono godere di ottime possibilità di cura, mentre per tumori del pancreas e dello stomaco i risultati sono meno entusiasmanti. È stato ampiamente dimostrato che nel carcinoma del retto la radioterapia preoperatoria in associazione alla chemioterapia con 5-fluorouracile o capecitabina migliorano il controllo locale, aumentano il tasso di interventi chirurgici conservativi (*sphincter saving*) e la sopravvivenza. In letteratura l'approccio radio-chemioterapico e chirurgia è assolutamente *safe* nei pazienti anziani (cercare Ref). La capecitabina ha dimostrato la non inferiorità al 5-fluorouracile ed il suo uso è particolarmente favorevole nei pazienti anziani

per la maneggevolezza del farmaco in associazione alla radioterapia.^{23,24} Nei tumori della sfera ginecologica, evidenza vuole che la prognosi nelle pazienti anziane affette da carcinoma della cervice e quella nelle pazienti giovani sia la stessa. Per questo, anche le pazienti anziane devono ricevere un trattamento nei limiti del possibile "standard". L'approccio integrato radio-chemioterapico è il *gold standard* da molti anni del trattamento del carcinoma della cervice localmente avanzato. Il ruolo dell'associazione con cisplatino settimanale a Scopo: radio-sensibilizzante è confermato dalla metanalisi di Green, che ha evidenziato un miglioramento della sopravvivenza complessiva del 10%, ed anche nelle pazienti anziane è applicabile con discreta sicurezza.^{25,26} Non sempre applicabile alle pazienti anziane è, invece, la chemioterapia di induzione, che sempre più frequentemente nella pratica clinica precede la fase di terapia concomitante nelle pazienti giovani. Nel carcinoma muscolo-invasivo della vescica, che è tipico dell'ultrasettantenne ed è ben controllabile quando opportunamente diagnosticato e trattato in accordo alle linee guida. Da un lato, la cistectomia radicale rimane dai dati di letteratura lo standard, dall'altro negli ultimi anni l'approccio terapeutico è cambiato e la conservazione d'organo mediante approccio trimodale, TURB-radio-chemioterapia, è diventato un obiettivo per la maggior parte dei pazienti anziani, mantenendo inalterati i tassi di sopravvivenza.²⁷ In numerose esperienze cliniche, con questo approccio conservativo sono stati ottenuti risultati paragonabili a quelli ottenuti con la chirurgia in casistiche simili. Tutti gli studi di radio-chemioterapia sono stati condotti impiegando il frazionamento convenzionale (180-200 cGy, 5 giorni a settimana, fino a 60-62 Gy) associando 100 mg/m² di cisplatino ai giorni 1 e 22, più una terza somministrazione nei pazienti selezionati per la preservazione della vescica.²⁷⁻²⁹ Conclusioni: bisogna sempre considerare che l'età cronologica è semplicemente un puro dato descrittivo, non può e non deve essere l'unico elemento discriminante per poter reclutare un paziente a terapie specifiche, bisogna sempre considerare le comorbidità, il performance status, l'aspettativa di vita, oltretutto la sua qualità. La mancanza di studi prospettici coinvolgenti questo setting di pazienti dovrebbe stimolare la comunità scientifica a realizzare altri.

References

1. NCCN Guidelines Version 1.2014-Senior Adult Oncology
2. Mor V, Wilcox V et al. "Functional transitions among the elderly: patterns, predictor, and related hospital use." *Am J public Health* 1994; 84: 1274-1280
3. Landi F, Zuccalà G et al: "Body mass index and mortality among older people living in the community". *J Am Geriatric Soc.* 1999; 47:1072-1076.
4. Sessums LL, et al: "Does this patients have medical decision-making capacity?"- *JAMA* 2011; 306:420-427
5. Halo WH et al- "An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score". *BMC Cancer* 2004; Dec 20, 4:94
6. Stupp R et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group:

- Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 352:987-996, 2005.
7. Minniti G et al, "Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients." *J Neurooncol*, 88: 97-103, 2008
 8. Laws ER, et al. "Surgical management of intracranial gliomas-does radical resection improve outcome?" *Acta Neurochir. Suppl*, 85: 47-53, 2003.
 9. Lacroix M et al. "A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival". *J Neurosurg*, 95: 190-198, 2001
 10. Bleehen NM, et al "A medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party." *Br J Cancer* 64: 769-774, 1991
 11. Bauman GS et al, "A prospective study of short course RT in poor prognosis glioblastoma multiforme". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 29: 835-839, 1994
 12. McAleese JJ, et al. "Hypofractionated radiotherapy for poor prognosis malignant glioma: matched pair survival analysis with MRC controls." *Radiother Oncol* 67:177-182, 2003
 13. Chinot OL et al, "AVAglio: phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme" *Adv ther* 2011 Apr 28, (4) 334-40.
 14. Jacobs J et al. "Induction chemotherapy in advanced head and neck cancer: Radiation Therapy Oncology Group study." *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 1987; 113:197-7
 15. Ensley et al. "Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head neck". *Cancer* 1984; 54:811-14
 16. Pignon JP et al, "Meta-analysis of chemotherapy in head neck (MACH-NC): an update on 93 randomised trial and 17,346 patients." *Radiother Oncol* 2009; 92:4-14.
 17. Bonner et al "radioterapy plus cetuximab for locoregionally advanced head neck cancer: 5- year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-28
 18. Vermorken Jb et al "Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-1127
 19. Langer et al, "Elderly pts with locally advanced non-small cell lung cancer benefit from combined modality therapy: secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: Abstract 1193.
 20. Schild SE et al. "The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2003; 21:3201-3206
 21. Casas F et al. "Radiochemotherapy in the elderly with lung cancer" *Expert Rev Anticancer Ther* 2009 Oct 9(10): 1405-11
 22. FAST trialist group."First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015)".
 23. Pignon et al. "Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. *Radiother oncol* 42: 107-120, 1997.
 24. Lorchel F et al, "Preoperative radiotherapy in elderly patients with rectal cancer." *Gastroenterol Clin Biol*, 31: 436-441, 2007.
 25. Green et al." Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix". *Cochrane Database Syst Review*, 2005-(3).
 26. Goodheart M et al. "Chemoradiation for invasive cervical cancer in elderly patients: outcomes and morbidity. *Int J Gynecol Cancer*, 2008; 18(1): 95-103.
 27. George et al. "Clinical outcome in patients with locally advanced bladder carcinoma treated with conservative multimodality therapy". *Urology* 2004 Sep; 64 (3): 488-93
 28. Grossman HB et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:859-866.

GRANDANGOLO IN RADIOTERAPIA ONCOLOGICA

M. Scorsetti

Milano, Italia

Polmone. Stadio I: Il trattamento del tumore non a piccole cellule del polmone in stadio precoce (NSCLC) continua a rappresentare una sfida importante. Anche se la resezione chirurgica rappresenta lo standard di cura in pazienti con NSCLC in stadio iniziale, una significativa percentuale di pazienti anziani o con comorbidità non risulta essere operabile. È in questo sottogruppo di pazienti che la radioterapia stereotassica (SABR, o SBRT) rappresenta una valida alternativa terapeutica avendo dimostrato un impatto significativo sulla sopravvivenza. Studi retrospettivi su pazienti trattati con SABR pur essendo fit per chirurgia hanno dimostrato tassi di sopravvivenza globale a 5 anni nel range del 51% al 70%, paragonabili a quelli della chirurgia. Questi risultati, associati alla bassa tossicità legata alla SABR, hanno suscitato grande interesse. Attualmente siamo in attesa dei risultati del trial "Radical Resection Vs. Ablative Stereotactic Radiotherapy in Patients With Operable Stage I NSCLC (POSTILV)". Una review condotta dal gruppo di Senan ha valutato l'outcome di pazienti con lesioni polmonari centrali in stadio iniziale trattate con SBRT. Venti pubblicazioni rientravano nei criteri di inclusione, sono stati quindi riportati i risultati di 563 tumori polmonari centrali, tra cui 315 pazienti con NSCLC in stadio precoce. C'era eterogeneità nella pianificazione, nella prescrizione, nella erogazione della SABR e nei criteri di tossicità usati per definire le tossicità (CTCAE versioni 2.0-4.0). Il tasso di controllo locale era dell'85% quando la BED era ≥ 100 Gy. La mortalità correlata al trattamento è stata del 2,7%, e 1,0% quando la BED del tessuto sano era ≤ 210 Gy. La tossicità di grado 3 o 4 è più comune dopo SABR in tumori centrali, ma si è verificato in meno del 9% dei pazienti. In conclusione la sopravvivenza per stadio precoce NSCLC trattati con SABR non è influenzata dalla sede del tumore. La SABR raggiunge un elevato tasso di controllo locale con tossicità limitata quando viene utilizzato un frazionamento appropriato. Stadio III: nel 2013 è stata pubblicata la terza edizione delle linee guida dell'American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines per il trattamento di pazienti con diagnosi di NSCLC stadio III. È stata effettuata una review sistemica dei lavori pubblicati dal dicembre 2011. In pazienti con diagnosi di NSCLC stadio III (N2-N3), Performance Status (PS) 0-1 e minima perdita di peso è raccomandato un trattamento radio-chemioterapico concomitante con intento curativo. La dose consigliata è 60-66Gy con frazionamento convenzionale, una dose escalation è sconsigliata al di fuori di studi clinici. Viene raccomandata una singola seduta giornaliera di RT e chemioterapia con platino. La radioterapia panencefalica profilattica non dovrebbe essere effettuata nemmeno nei casi con risposta completa a livello toracico. Nei pazienti con NSCLC stadio III (N2-N3) e PS 2 o con perdita di peso > al 10% un trattamento radio-chemioterapico concomitante deve essere preso in considerazione con caute-

la valutando attentamente il rapporto rischi-benefici. Nel caso di pazienti sintomatici, PS 3-4, comorbidità, o malattia troppo estesa per essere trattata con intento curativo, è raccomandata una radioterapia palliativa. La miglior strategia terapeutica in pazienti in stadio IIIA deve essere definita in ambito multidisciplinare, cui devono partecipare almeno il chirurgo toracico, il medico oncologo e il radioterapista oncologo. La volontà del paziente è un fattore significativo nella decisione. Nei pazienti con NSCLC resecato (R0), con riscontro all'esame istologico di malattia N2 (IIIA) nonostante approfondita stadiazione preoperatoria e con buon performance status, è raccomandata chemioterapia adiuvante con platino e RT sequenziale adiuvante, dato l'alto rischio di recidiva locale. In caso di resezione subtotale (R1-R2) deve essere considerato un trattamento radio-chemioterapico concomitante postoperatorio. Sugawara et al. hanno condotto uno studio randomizzato di fase II per confrontare uracile / tegafur (UFT) + cisplatino concomitante a RT (dose totale 60 Gy in 30 frazioni) versus vinorelbina + cisplatino concomitante a RT (dose totale 60 Gy in 30 frazioni) in pazienti con diagnosi di NSCLC stadio III inoperabili. Dei 70 pazienti arruolati, 66 erano valutabili. I tassi di risposta globale erano 80% (IC 95%: 67-93%) e 71% (IC 95%: 55-87%) per il braccio UP e per il braccio di NP. Con un follow-up mediano di 20,2 mesi, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza media erano 8,8 e 26,9 mesi nel il braccio UP, e 6,8 e 21,7 mesi nel braccio NP. I tassi di sopravvivenza erano a 2-3 anni il 51.0-34.3% e 46.9-33.4% per il braccio UP per il braccio NP, rispettivamente. Una neutropenia di grado 3-4 si è verificata nel 20% e 58% dei pazienti nel braccio UP e nel braccio NP, rispettivamente. In conclusione il braccio UP ha dimostrato una miglior efficacia e tolleranza rispetto al NP, suggerendo che questo potrebbe essere un candidato come regime standard nel trattamento radio-chemioterapico concomitante nei pazienti inoperabili con NSCLC stadio III. Sono comunque necessarie ulteriori valutazioni. Nello studio randomizzato di fase II condotto dal gruppo di Garrido, inizialmente includeva 3 bracci: CT-RT sequenziale, CT-RT concomitante seguita da CT di consolidamento e CT di induzione seguita da CT-RT concomitante. Il braccio sequenziale è stato chiuso dopo 19 pazienti arruolati in base ai risultati preliminari del trial RTOG 9410 che hanno dimostrato una sopravvivenza maggiore nel gruppo RT-CT concomitante rispetto al sequenziale. Da maggio 2001 a giugno 2006, 158 pazienti con NSCLC stadio III inoperabile sono stati arruolati. Tutti i pazienti hanno ricevuto 2 cicli di Docetaxel 40 mg/m² (giorni 1-8) e Gemcitabina 1200 mg/m² (giorni 1-8), come induzione o consolidamento. Il trattamento radio-chemioterapico prevedeva Docetaxel 20 mg/m² e carboplatino AUC 2 settimanalmente e 60Gy in 30 frazioni. Non ci sono state differenze nel controllo locale tra i due bracci (56% e 57%). La tossicità ematologica è stata modesta, ma significativamente superiore con CT di consolidamento, il tasso di esofagite è risultata simile in entrambi i bracci (16% e 15%). Con un follow-up mediano di 57 mesi, non sono state riscontrate differenze nella

sopravvivenza mediana (13.07 e 13.8 mesi) o di sopravvivenza a 5 anni (16,4% e 22%). In conclusione questo regime non può essere raccomandato come alternativa al trattamento radio-chemioterapico con platino. SCLC: Il lavoro di Sun et al. è uno studio randomizzato di fase III che ha confrontato il timing della radioterapia concomitante alla chemioterapia (attivata al terzo ciclo di chemioterapia = Late Thoracic Radiotherapy versus RT al primo ciclo di chemioterapia = Early Thoracic Radiotherapy) in pazienti con diagnosi di Limited-Disease Small Cell Lung Cancer (LD-SCLC). Sono stati arruolati 222 pazienti, 113 nel braccio Early RT e 109 nel Late RT. La dose totale di radioterapia somministrata è stata di 52.5 Gy in 25 frazioni (2.1Gy/die). Il tasso di risposta completa nel braccio Late RT non è stato inferiore alla Early RT (38,0% vs 36,0%). Anche la sopravvivenza mediana globale (26,8 vs 24,1 mesi) e la sopravvivenza mediana libera da progressione (11,2 vs 12,4 mesi) non erano differenti tra i due bracci. Nessuna differenza statistica è stata osservata in termini di recidiva locale. Tuttavia, la neutropenia febbrile si è verificata più frequentemente nel braccio Early RT rispetto al Late RT (21,6% vs 10,2%, p = 0,02). In conclusione, nel trattamento LD-SCLC, la RT a partire dal terzo ciclo di chemioterapia sembra non essere inferiore alla RT attivata al primo ciclo di chemioterapia, con miglior profilo di tossicità. Metastasi epatiche Berber *et al.* hanno pubblicato i risultati derivanti da uno studio retrospettivo multicentrico di quattro "Academic Medical Centre" americani che hanno trattato metastasi epatiche da diverse istologie con SBRT. Sono stati sottoposti a radioterapia 153 pazienti per un totale di 363 lesioni, la dose totale somministrata è stata di 37.5±8.2Gy in 5±3 frazioni. La sopravvivenza a 1 anno è stata del 51%, il tasso di controllo locale del 62% con un follow-up mediano di 25.2±5.9mesi. Risposta completa al trattamento radiante è stata osservata nel 32% dei pazienti. Tossicità di grado 3-5 si è riscontrata nel 3%. Un ulteriore studio è quello del gruppo di Heidelberg. Dal 1997 al 2009 sono state trattate 138 lesioni epatiche secondarie in 90 pazienti. La dose totale somministrata è stata di 17-30Gy (dose mediana 24Gy). La sopravvivenza mediana era di 24.3 mesi, con un controllo locale del 87%, 70% e 59% a 6, 12, 18 mesi rispettivamente. Nello studio italiano condotto presso Humanitas Cancer Centre sono stati trattati 61 pazienti, per un totale di 76 lesioni epatiche secondarie, dal febbraio 2010 al settembre 2011. La dose totale somministrata è stata di 75Gy in 3 frazioni consecutive. Con un follow-up mediano di 12 mesi il controllo locale è stato del 94%, la sopravvivenza mediana era 19 mesi, la sopravvivenza attuariale a 12 mesi del 83.5%. La tossicità legata al trattamento è stata modesta, non si è manifestata nessuna tossicità acuta di grado 3 o superiore, non RILD. Si è registrato solo un caso di dolore costale G3 a sei mesi regredito con adeguata terapia medica. La SBRT su lesioni epatiche si è dimostrata quindi in grado di ottenere un ottimo controllo locale con una tossicità limitata. Prostata. Diversi sono gli studi pubblicati nel 2013 sul trattamento del tumore della prostata con SBRT. Nello studio di Macias et al.

sono stati trattati 17 pazienti con tomoterapia. La dose è stata somministrata in 8 frazioni a giorni alteri, la dose giornaliera era di 5.48Gy nei pazienti a basso rischio e 5.65 Gy in quelli a rischio intermedio. Tossicità genitourinaria di grado 1, 2 e 3 è stata riscontrata nel 70%, 6% e 0% rispettivamente, la gastrointestinale nel 50% (G1) e 0% (G2-3). La SBRT con tomoterapia si è dimostrata fattibile con tassi di tossicità acuta limitata. Nello studio di Kats *et al.* sono stati analizzati controllo di malattia e qualità di vita in 304 pazienti sottoposti a SBRT per tumore prostatico. I primi 50 pazienti sono stati trattati con 35 Gy in 7 frazioni, i successivi 254 con 36.25Gy in 5 frazioni. Nessun paziente ha sviluppato una tossicità di grado III o IV. Meno del 5% ha manifestato una tossicità genitourinaria G2. Tossicità rettale tardiva rettale è stata osservata nel 2% dei pazienti trattati con 35 Gy e nel 5% se trattati con 36.25Gy. Il controllo biochimico a 5 anni era del 97% nei pazienti a basso rischio, 90.7% nei rischio intermedio e 74.1% in quelli ad alto rischio. Il PSA si è ridotto a un valore mediano di 0.12 ng/mL a 5 anni. In conclusione, in questa numerosa serie di pazienti con lungo follow-up, sono stati ottenuti ottimi tassi di controllo biochimico e bassi tassi di tossicità, risultati coerenti con quelli riportati in brachiterapia (BT) HDR. Condizione indispensabile è che siano adottate misure di controllo del movimento della prostata (IGRT). In considerazione della non invasività della tecnica e dell'assenza di necessità di anestesia o ricovero, la SBRT si dimostra essere potenzialmente vantaggiosa rispetto alla HDR BT. Nello studio di Chen *et al.* dal giugno 2008 al maggio 2010 sono stati trattati 100 pazienti con diagnosi di tumore della prostata a basso (37), intermedio (55) ed alto rischio (8). La dose totale somministrata è stata di 35 Gy o 36.25 Gy in 5 frazioni mediante Cyberknife. Con un follow-up mediano di 2.3 anni, il valore di PSA mediano a 2 anni era 0.49 ng/mL (range 0.1-1.9ng/mL). Vi è stata una sola recidiva locale in un paziente ad alto rischio, il controllo locale a 2 anni era del 99%. L'incidenza attuariale a 2 anni di tossicità gastroenterica e genitourinaria di grado maggiore a 2 era del 1% e 31%, rispettivamente. In ambito italiano, lo studio di Alongi *et al.* ha valutato la fattibilità e la tossicità acuta di 40 pazienti trattati con tumore della prostata a rischio basso e intermedio sottoposti a SBRT. La dose totale somministrata è stata di 35 Gy in 5 frazioni a giorni alterni mediante tecnica VMAT-FFF. Non sono stati documentati casi di tossicità di grado ≥ 3 . La tossicità acuta gastroenterica e genitourinaria è stata di grado G0 nel 75% e 40%, G1 nel 15% e 20% e G2 10% e 40%, rispettivamente. In due pazienti con tossicità genitourinaria G2 è stato necessario il posizionamento transitorio di catetere. In tutti i pazienti si è verificato un decremento del valore di PSA. Questi risultati preliminari dimostrano la fattibilità e la buona tolleranza della SBRT mediante tecnica VMAT-FFF, un follow-up maggiore è necessario per valutare tossicità tardiva e outcome.

CONTROVERSIE NEL TRATTAMENTO DEL CERVICO CARCINOMA

P. Scollo

Dipartimento materno-infantile, U.O. di Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliera Cannizzaro, Catania, Italia

Cervical cancer is actually the second most common cancer in women worldwide. Almost 80% of cases occur in developed countries. Stage at diagnosis is the best predictor of prognosis. There is very different outcome and management between early and advanced stage disease. Since 1997, a review of the published research suggests that cure rates of early stages are similar for patients with stage-I cervical cancers who undergo surgery or radiotherapy, and suggests that there is no treatment of choice with respect to local control of disease. But apart from survival, optimum treatment strategies depend on the benefits and disadvantages of each treatment and on prognostic factors (cervical diameter, histotype, and lymph-node status). Age is also an important factor; in most cases, cervical carcinomas occur in middle-aged women. Radical hysterectomy allows the gonadal function of at least one ovary to be saved, thereby avoiding the effects of early menopause in younger women. Shortening and fibrosis of the vagina can be limited if the woman is sexually active. Most complications can be easily corrected. Surgery also offers other advantages: pelvic relapses can be successfully cured by radiotherapy, whereas salvage surgery after primary irradiation carries a high rate of failures and severe morbidity. Furthermore, surgery allows the status of the lymph nodes, the most dependent variable associated with survival, to be assessed accurately. By contrast, radiotherapy is easier to deliver for patients locally advanced cervical cancer (stage IIB-IVA according to FIGO) accounts for almost 32% of all stages with an overall 5-year survival rates of 40-62% when conventional treatments are used. **Actually** standard of care for locally advanced cervical cancer is concomitant use of radiotherapy and chemotherapy. Encouraging results are emerging from neo-adjuvant chemotherapy followed by radical surgery in stage IB2-IIB. Reports from these studies indicated an operability rate ranging from 48 to 100% after neo-adjuvant chemotherapy, with no relevant surgery-related morbidity, and objective responses with about 20% complete and 60% partial responses and 5-year survival rate of about 83% for stage IB2-IIB with a statistically significant improvement of about 10-15%, in front of 5 year survival in control arm (radiotherapy). Further phase III studies to compare neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery compared to concomitant chemo-radiation are warranted. The EORTC gynaecologic oncology group have opened a study (EORTC 55994) with this design that will better clarify this issue.

RADIOCHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE NEL CARCINOMA LOCALMENTE AVANZATO DELLA CERVICE UTERINA

G. Macchia, F. Deodato, A.G. Morganti

Unità Operativa di Radioterapia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Università Cattolica S. Cuore, Campobasso, Italia

La radiochemioterapia (RT/CT) esclusiva rappresenta dal 1999 il trattamento standard nel carcinoma della cervice uterina localmente avanzato (LACC). Tuttavia la sopravvivenza globale (OS) a 5 anni è ancora stimata intorno al 70%.^{1,2} In tale contesto sono stati pubblicati risultati molto incoraggianti di studi investigazionali che hanno utilizzato un trattamento chirurgico di completamento dopo RT/CT neoadiuvante.^{3,8} Tuttavia a causa del disegno retrospettivo della maggior parte di questi studi e della eterogeneità delle pazienti esaminate il reale ruolo clinico della chirurgia post RT/CT³⁻⁸ è ancora oggi oggetto di dibattito. Attualmente sono stati pubblicati solo 2 trials randomizzati che hanno affrontato l'argomento.^{9,10} Lo studio francese multicentrico GYNECO-02 ha valutato l'efficacia di una chirurgia di completamento dopo RT/CT neoadiuvante versus RT/CT esclusiva. I criteri di inclusione prevedevano pazienti con LACC stadio FIGO IB2-II con risposta clinico-strumentale (MR) completa dopo 6-8 settimane dal completamento di RT/CT e brachiterapia. Lo studio è stato chiuso precocemente a causa di uno scarso reclutamento di pazienti.⁹ I motivi del mancato reclutamento sono stati ascritti dagli Autori ad un forte convincimento sia dei clinici che delle pazienti a voler effettuare una chirurgia di completamento. La conclusione più importante dello studio è stata che, nonostante il campione analizzato non fosse sufficiente a trarre conclusioni definitive, l'isterectomia non sembra avere impatto significativo sulla OS in questa categoria di pazienti con LACC. Lo studio di Cetina e coll. è stato disegnato per dimostrare un vantaggio di sopravvivenza nelle pazienti con LACC stadio FIGO IB2-IIB sottoposte ad isterectomia radicale rispetto a quelle sottoposte a brachiterapia dopo identica RT/CT neoadiuvante.¹⁰ Nonostante un 72% di risposte patologiche complete nel braccio sperimentale, i risultati di questo trial randomizzato di fase III hanno dimostrato che la sopravvivenza libera da progressione e la OS sono sovrapponibili nei due bracci così come le percentuali di recidive locali e sistemiche. Lo studio di Cetina essendo stato disegnato come un trial di non inferiorità suggerisce fortemente che nelle pazienti trattate con RT/CT la chirurgia radicale al posto del trattamento brachiterapico non aumenta, ma nemmeno compromette la sopravvivenza delle pazienti. Questo dato è da ritenersi di notevole rilevanza laddove le risorse brachiterapiche non sono disponibili o sono limitate.¹⁰ Uno dei maggiori criticismi mossi contro la RT/CT seguita da chirurgia di completamento è rappresentato dal potenziale maggior rischio di complicanze dovute all'impiego di un trattamento trimodale. È innegabile che il tasso di complicanze (soprattutto urinarie e linfatiche) dopo RT/CT seguita da chirurgia non sia trascurabile (range 9%-26% di complicanze di grado ≥ 2). Tuttavia la numerosità delle casistiche riportate in letteratura, la variabi-

lità chirurgica (isterectomia semplice versus isterectomia radicale, sampling versus linfadenectomia sistematica) e la variabilità delle tecniche e dosi di radioterapia utilizzate limitano sensibilmente l'affidabilità dei risultati descritti e impediscono di generalizzare le Conclusioni: Studi di coorte e studi di fase III sulla RT/CT esclusiva hanno riportato fra il 10% e il 18.3% di tossicità severa tardiva, in particolare intestinale (13% di complicazioni di Grado 3-4), e vaginale (20% di complicazioni di Grado 3-4).^{11,12} Nella nostra esperienza clinica condotta in collaborazione con la Ginecologia Oncologica dell'Università Cattolica del S. Cuore sono state trattate con un approccio trimodale 362 pazienti affette da LACC (età mediana 52 anni; IIB: 73.2%, III-IVA: 17.4%) (13). La maggior parte dei casi sono stati sottoposti a isterectomia radicale tipo III-IV (n = 313, 86,5%); la linfadenectomia pelvica è stata eseguita in tutte le pazienti, mentre 116 (32,1%) pazienti sono state sottoposte anche a linfadenectomia aortica. Il 25,7% delle pazienti ha avuto complicanze postoperatorie di grado variabile, e il 16,6% ha avuto complicanze \geq Grado 2; complicanze di grado 3-4 si sono verificate nel 5,8% delle pazienti. Fra le complicanze post-operatorie precoci (N=100), 31% sono state urinarie, 9% gastrointestinali e 45% vascolari. Fra tutte le complicanze tardive (N=31), 20 (64,6%) sono state urinarie, 7 (22,6%) gastrointestinali, 2 (6,4%) vascolari e 2 (6,4%) vaginali. L'analisi multivariata ha mostrato come una risposta clinica parziale al trattamento presenti una associazione indipendente sfavorevole con il rischio di sviluppare morbilità postoperatoria, mentre lo stadio avanzato, e l'esecuzione della linfadenectomia aortica presentino una correlazione borderline. In conclusione su una casistica molto numerosa è stato dimostrato che il mancato raggiungimento di una risposta clinica completa al trattamento neoadiuvante e, in misura minore, lo stadio avanzato, e l'esecuzione della linfadenectomia aortica, sono associati ad un rischio più elevato di sviluppare complicanze sia di qualsiasi grado, che di Grado ≥ 2 .¹³ Attualmente nelle pazienti con LACC la rilevanza della chirurgia di completamento dopo RT/CT è ancora oggetto di dibattito, pertanto è fondamentale la selezione delle pazienti che possono beneficiare di un trattamento trimodale. Infine va necessariamente sottolineato che l'isterectomia radicale non è da considerarsi una procedura chirurgica semplice e standardizzata, pertanto il tasso di complicanze è fortemente dipendente dall'abilità chirurgica e dalla numerosità delle pazienti trattate.

Bibliografia

1. McNeil C. New standard of care for cervical cancer sets stage for next questions. J Natl Cancer Inst. 1999; 91(6):500-1.
2. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effect of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patients data meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; CD008285.
3. Classe JM, Rauch P, Rodier JF, et al. and Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer, Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC

- (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecol Oncol.* 2006;102:523-9.
4. Ferrandina G, Margariti PA, Smaniotto D, et al. Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery. *Gynecol Oncol.* 2010;119(3):404-10.
 5. Motton S, Houvenaeghel G, Delannes M, et al. Results of surgery after concurrent chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: comparison of extended hysterectomy and extrafascial hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:268-75.
 6. Touboul C, Uzan C, Mauguén A, et al. Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist* 2010;15:405-15.
 7. Leguevaque P, Motton S, Delannes M, et al. Completion surgery or not after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer? *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2011; 155: 188-92.
 8. Morice P, Uzan C, Zafrani Y, et al. The role of surgery after chemoradiation therapy and brachytherapy for stage IB2/II cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;107(1 Suppl 1):S122-4.
 9. Morice P, Rouanet P, Rey A, et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC Phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB² or II cervical cancer. *Oncologist* 2012; 17: 64-71.
 10. Cetina L., González-Enciso A., Cantú D. et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients. *Annals of Oncology* 2013;24(8):2043-7.
 11. Gondi V, Bentzen SM, Sklenar KL, et al. Severe late toxicities following concomitant chemoradiotherapy compared to radiotherapy alone in cervical cancer: an inter-era analysis. *Int J radiation Oncol Biol Phys* 2012; 84(4): 973-82.
 12. Tan LT, Zahara M. Long-term survival and late toxicity after chemoradiotherapy for cervical cancer. *The AddenbrookEs experience.* *Clin Oncol* 2008; 20: 358-64.
 13. Ferrandina G, Ercoli A, Fagotti A, et al. Completion surgery after concomitant chemoradiation in locally advanced cervical cancer: a comprehensive analysis of pattern of postoperative complications. *Annals of Surgical Oncology* 2013 in press.

PRESCRIZIONE E DEFINIZIONE DEI VOLUMI CLINICI

G. Mantello

SOD Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona, Italia

La chemio-radioterapia con 5FU e MMC o CDDP costituisce il trattamento di scelta dei tumori del canale anale; tossicità midollare, gastrointestinale e cutanea ad esso correlata non sono però trascurabili e la recidiva loco-regionale è ancora il fallimento più frequente. Il trattamento IMRT, introdotto negli ultimi anni, si è proposto di migliorare l'outcome di questa neoplasia con la possibilità di somministrare una dose maggiore al target ed un risparmio degli organi a rischio (OAR). Tuttavia, anche la IMRT può nascondere insidie qualora il radioterapista non conosca e quindi non includa nel CTV le aree a maggior rischio di ricaduta. I dati di recidiva locale sono stati recentemente riportati in letteratura. Su 167 pazienti trattati con chemio-radioterapia presso M. D. Anderson Cancer Center di Houston è stato riportato un tasso di recidiva del 14% (24 pazienti), 18/24 (75%) a livello ano-rettale,

5/24 (21%) sui linfonodi iliaci e presacrali e 1/24 (4%) a livello inguinale.¹ Analogamente, in una casistica di 180 pazienti trattati tra il 1990 ed il 2007 presso il MSKCC, Wright ha riportato un rateo di recidive locali (LRF) attuariale a 3 anni del 23%. Su un totale di 45 pazienti con LRF, 35 (78%) presentavano recidiva a livello del T primitivo (25 solo locale, 10 locale e regionale) e 10 pazienti presentavano recidiva solo pelvica o inguinale. Tutti i pazienti con recidiva agli iliaci comuni presentavano malattia all'esordio cT3 o N+.² Proprio l'osservazione del pattern di recidiva locale ha supportato l'inclusione nel CTV linfonodale della sede linfonodale inguinale e di tutte le stazioni pelviche (iliaci esterni ed interni, otturatorie, presacrali e mesorettali +/-iliaci comuni). Delineazione delle singole sedi linfonodali. Negli ultimi anni la letteratura è stata arricchita da pubblicazioni volte a definire i volumi clinici dei carcinomi dell'ano.^{3,4} La delineazione delle singole sedi linfonodali può essere facilmente effettuata individuando i grossi vasi arteriosi e venosi pelvici.⁵ In linea generale, i limiti del CTV linfonodale devono estendersi ad almeno 0.7 cm rispetto ai grossi vasi, escludendo sempre le strutture ossee e muscolari. In particolare, per gli Iliaci Comuni, il contouring va esteso posteriormente fino al corpo vertebrale ed al limite mediale del muscolo psoas; per gli Iliaci Interni, il bordo laterale deve raggiungere la parete pelvica; per gli Iliaci Esterni, il volume va esteso ulteriormente antero-lateralmente di 1 cm lungo la linea del muscolo ileo psoas per coprire i linfonodi iliaci esterni laterali; il limite caudale viene posto a livello del tetto acetabolare dove i vasi iliaci esterni diventano femorali; questo passaggio usualmente viene individuato tra l'acetabolo ed il ramo superiore del pube; la sede Otturatoria viene definita nello spazio compreso tra gli iliaci esterni e gli interni, con uno spessore di circa 17 mm dalla parete pelvica; i Presacrali superiori si definiscono come area di 10 mm dal margine anteriore del promontorio sacrale. L'area Inguinale, che segue caudalmente i vasi iliaco-femorali fino alla tuberosità ischiatica, deve estendersi anteriormente con un margine di almeno 20 mm dai vasi femorali, fino a sotto il derma ed a comprendere sempre ogni nodularità visibile all'imaging. Il limite superiore viene posto dove l'arteria iliaca esterna lascia la pelvi per diventare arteria femorale. Per la definizione del limite caudale alcuni autori suggeriscono di individuare il punto in cui la vena safena entra nella vena femorale o all'incrocio tra il sartorio e l'adduttore lungo; più semplicemente si può individuare il piano passante per la tuberosità ischiatica. Posteriormente il triangolo femorale è definito dai muscoli ileo psoas, pettineo ed adduttore lungo. Il limite laterale è definito dal margine mediale del sartorio e dell'ileopsoas; medialmente deve estendersi a 10-20 mm dai vasi femorali seguendo il terzo mediale del m. pettineo o dell'adduttore lungo.⁴ Il CTV dei linfonodi mesorettali può essere facilmente delineato seguendo la fascia del mesoretto, quasi sempre ben visibile sulla TC di simulazione, dal piano dei muscoli elevatori dell'ano, caudalmente, fino alla biforcazione dell'arteria mesenterica inferiore nell'arteria sigmoidea e nell'arteria rettale superiore, cranialmente.⁶ Quando la

fascia non È ben visibile, può essere incluso il grasso perirettale dall'inserzione dei muscoli elevatori nello sfintere anale esterno fino alla riflessione retto-sigma; lateralmente, seguendo la faccia mediale dell'elevatore e la parete pelvica, escludendo ogni struttura muscolare; posteriormente, fino allo spazio presacrale; anteriormente, fino al limite posteriore degli organi dell'apparato genito-urinario.⁴ La fossa ischio-rettale (IRF) presenta come limite craniale il m. elevatore dell'ano, il grande gluteo e l'otturatorio interno; il limite caudale può essere definito sul piano dell'orifizio anale esterno; il margine laterale segue la tuberosità ischiatica, il muscolo otturatorio interno ed il grande gluteo; il limite anteriore corrisponde alla linea di fusione del m.otturatorio interno con il m. elevatore dell'ano e lo sfintere (inferiormente, 10-20 mm anteriormente allo sfintere); posteriormente, dal piano che unisce la porzione più anteriore della parete mediale dei grandi glutei.⁴ Il GTV sia di T che di N dovrebbe essere delineato come struttura separata, tenendo conto dell'obiettività clinica e dell'imaging disponibile. La CT/PET, anche se ancora non riportata nelle linee guida come esame raccomandato, ha assunto un ruolo fondamentale nell'individuazione del GTV.⁷⁻⁹ Il CTV di T deve comprendere il GTV, l'intero canale anale e lo sfintere interno ed esterno con 2 cm di margine. Particolare attenzione deve essere posta all'anal verge ed alla infiltrazione perianale, che devono essere comprese con un margine di almeno 2 cm, anche caudalmente. Le frequenti recidive a livello del perineo, dello scroto e della vulva impongono di dare priorità alla copertura del CTV nonostante i constraints di dose sui genitali esterni suggeriti dai protocolli in corso.¹⁰ Il CTV di N+ deve comprendere il GTV di N con un margine di 1-2 cm rispettando le barriere anatomiche. La delineazione dei volumi clinici non deve trascurare quella degli Organi a Rischio (OAR). Per una contornazione affidabile e facile dell'intestino tenue, si può suggerire la delineazione della cavità intestinale, escludendo muscoli e strutture ossee fino a 2 cm cranialmente al PTV (5 cm se Tomotherapy). Il femore deve essere contornato da sotto le tuberosità ischiatiche, caudalmente, fino a sopra le teste femorali, cranialmente, includendo il trocantere.¹¹⁻¹³ Prescrizione dei Volumi Clinici. Il CTV delle neoplasie del canale anale deve comprendere tutte le sedi sopra descritte. Motivo di discussione È ancora l'inclusione dei linfonodi iliaci comuni. Il CTV dovrebbe includere gli iliaci comuni sempre nei pazienti con neoplasia T3-4; alcune linee guida invece suggeriscono di contornare gli iliaci comuni solo nei casi con positività linfonodale sulla regione craniale degli iliaci esterni ed interni. Anche l'irradiazione profilattica del volume inguinale (PII) È argomento controverso; mentre alcuni studi randomizzati hanno omesso l'irradiazione inguinale,¹⁴ altri l'hanno raccomandata sistematicamente^{15,16} o l'hanno lasciata a discrezione del radioterapista.¹⁷ Tra i pazienti con linfonodi inguinali negativi non trattati con PII, Gerard¹⁸ ha riportato 19 recidive (7.8%) su 243 pazienti, mentre Ferrigno¹⁹ il 15% su 43. Nel lavoro di Nuyttens, su 160 pazienti trattati tra il 1987 ed il 2004, le recidive inguinali a 5aa sono state di 0% nei

T1, 12% nei T2, 17% nei T3, 18% nei T4. Le recidive sono state del 19% nei tumori superiori a 4 cm mentre solo del 4% per quelli inferiori a 4 cm.²⁰ Nello studio retrospettivo CORS 03 su 181 pazienti N0, 75 sono stati sottoposti ad irradiazione inguinale mentre 106 non hanno effettuato PII. Il rateo di recidiva È stato rispettivamente di 2 e 16% nei PII e no PII, 12% nei T1-2 e 30% nei T3-4. Le conclusioni: degli autori sono state che l'irradiazione profilattica alla dose di 45 Gy È sicura ed efficace e deve essere raccomandata nei T3-4; l'indicazione per i T1-2 può essere argomento di discussione anche se il rischio di recidiva non È trascurabile (10%).²¹ Nei pazienti anziani, TIN0 con comorbidità maggiore, può essere appropriato omettere le sedi linfonodali al di sopra del limite inferiore della giunzione sacro-iliaca ed i linfonodi inguinali.⁴ Per facilitare la prescrizione di dose, i volumi clinici possono essere definiti come segue: CTV di T, CTV di N+, CTVa1, costituito da canale anale, mesoretto, fossa ischio rettale, CTVa2, che include linfonodi iliaci interni, linfonodi otturatori, linfonodi presacrali; CTVb, costituito dai linfonodi iliaci esterni; CTVc, costituito dai linfonodi inguinali. Gli OAR da evidenziare durante la pianificazione sono l'intestino tenue, la vescica, le teste femorali, le gonadi ed il bulbo penieno.

Bibliografia

1. Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 68:794-800, 2007
2. J.L. Wright, S.M. Patil, L. K. F. Temple, et al. Squamous cell carcinoma of the anal canal: patterns and predictors of failure and implications for intensity-modulated radiation treatment planning. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 78, 4,1064-1072, 2010
3. R. J. Myerson, M. C. Garofalo, I.El Naqa Et Al. Elective Clinical Target Volumes For Conformal Therapy In Anorectal Cancer: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Contouring Atlas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol 74, 3, 824-830, 2009
4. M. Ng, T. Leong, S. Chander et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) Contouring Atlas and Planning Guidelines for Intensity- Modulated Radiotherapy in Anal Cancer *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 83, 5, 1455-1462, 2012
5. A.Taylor, A. G. Rockall, R.H. Reznek, Et Al Mapping Pelvic Lymph Nodes: Guidelines For Delineation In Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 63, No. 5, pp. 1604-1612, 2005
6. S. Roels, W. Duthoy, K. Haustermans, et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 65, No. 4, pp. 1129-1142, 2006
7. P. Bannas, C.Weber, G. Adam, Et al Contrast-Enhanced [18f] Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography For Staging And Radiotherapy Planning In Patients With Anal Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 81, 2, 445-451, 2011
8. M.Mistrangelo, E. Pelosi, M.Bello, U. Ricardi, et al. Role of Positron Emission Tomography-Computed Tomography in the Management of Anal Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 84, 1, 66e 72, 2012
9. J. Sveistrup, A. Loft, A. K. Berthelsen, et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Staging and Treatment of Anal Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 83, 1, 134e141, 2012.
10. <http://cancer.gov/clinicaltrials/ RTOG 0529>
11. H. A. Gay, H. J.Barthold, E. O'Meara, et al. Pelvic Normal

- Tissue Contouring Guidelines for Radiation Therapy: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 83, 3, e353-e362, 2012
12. QUANTEC Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76,3, Supplement, 2010
 13. C. Fiorino, R. Valdagni, T. Rancati, G. Sanguineti. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: Pelvis. *Radiotherapy and Oncology*, 93, 153-167, 2009
 14. Bartelink H, Roelofs F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: Results of Phase 3 randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 15: 2040-2049, 1997.
 15. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase 3 randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 14: 2527-2539, 1996.
 16. James R, Wan S, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II). *J Clin Oncol* 2009;18s. abstr LBA4009. 2.3.
 17. Conroy T, Ducreux M, Lemanski C, et al. Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC): Definitive analysis of the intergroup ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol*;27:15s (suppl; abstr 4033), 2009
 18. Gerard JP, Chapet O, Samiei F, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer*;92:77-84, 2001.
 19. Ferrigno R, Nakamura RA, Dos Santos Novaes PE, et al. Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: Retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;61:1136-1142, 2005
 20. J. Nuyttens, S.E. Blinde, and M. Olofsen; Inguinal Node Recurrence to the Untreated Groin in Patients With Anal Carcinoma *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* Vol.84, 3S, Supplement 2012
 21. C. Ortholan, M. Resbeut et al. Anal canal cancer: management of inguinal nodes and benefit of prophylactic inguinal irradiation (CORS-03 Study). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol.82, 5, 1988-1995, 2012

RUOLO DELL'IMAGING NELLA DIAGNOSI

A. Blandino

Messina, Italia

I tumori dell'ipofaringe e dell'esofago cervicale costituiscono una vera e propria sfida per le diverse figure specialistiche deputate al trattamento di tali processi neoplastici. La tendenza di tali neoplasie a diffondere per via sottomucosa, insieme alla complessa anatomia funzionale dell'ipofaringe, dell'esofago cervicale e dell'adiacente laringe, rende necessaria una mappa ben definita dei margini tumorali al fine di scegliere il trattamento ottimale e di definire l'estensione di una possibile chirurgia resettiva con successiva ricostruzione. Conseguentemente, l'imaging multiplanare della moderne indagini pan-esploranti svolge un ruolo fondamentale nella valutazione di tali neoplasie. La TC multidetettore, grazie alla capacità di acquisire volumi corporei in tempi estremamente brevi con successive ricostruzione in pressochè tutti i possibili piani dello spazio, rappresenta la metodica di studio

più utilizzata nella maggiore parte delle strutture sanitarie. La RM, per converso, presenta una più elevata accuratezza diagnostica nella valutazione dell'esofago cervicale, in virtù della sua superiore risoluzione di contrasto nell'ambito dei tessuti molli e della assenza di artefatti da indurimento del fascio tipici della TC, dovuti alla presenza delle spalle nel volume di acquisizione. Del tutto recentemente anche la PET/TC ha assunto un importante ruolo sia nella stadiazione che nel follow-up di tali pazienti, in particolare nelle evenienze di neoplasie in stadio avanzato, riscontro quest'ultimo alquanto frequente nella patologia neoplastica dell'ipofaringe. Complessivamente, è possibile affermare che l'imaging tomografico pan-esplorante (TC, RM, PET-TC) determina una modifica dello stadio clinico della malattia, nel senso di un incremento dello stadio in circa il 90% dei pazienti.

Il ruolo dell'imaging nella diagnosi pre-trattamento è molteplice:

- individuazione della sottosedo di origine del tumore primitivo (seno piriforme vs regione retrocricoidica vs parete posteriore dell'ipofaringe)
- definizione dell'estensione del tumore primitivo
- valutazione dello stato linfonodale
- detezione di un secondo tumore sincrono.

Per quanto attiene all'incidenza di insorgenza del carcinoma dell'ipofaringe in relazione alle sottosedo anatomiche, occorre ricordare come nella maggioranza dei casi esso insorga a livello dei seni piriformi (85-90% delle evenienze).

Nelle forme limitate, e specialmente in quelle con sviluppo sottomucoso, l'imaging convenzionale con TC può risultare fuorviante o anche del tutto negativo, così come anche un fisiologico collabimento delle pareti del seno piriforme può simulare un carcinoma. In tali evenienze è di fondamentale importanza il ricorso a studi dinamici in TC con acquisizione delle immagini durante la manovra di Valsalva che, documentando la normale distensibilità delle pareti del seno, ne conferma la normalità. Per quanto attiene ai principali rilievi di semeiotica nelle più frequenti localizzazioni nel seno piriforme, questi sono dati sostanzialmente dall'ispessimento delle pareti, con interessamento della parete laterale o di quella mediale, ma più frequentemente di entrambe, con sviluppo concentrico del tessuto patologico nel lume del seno. Detto tessuto mostrerà sia un aspetto di tipo infiltrante che vegetante. Nelle lesioni più voluminose ed in stadio molto avanzato, in particolare se ad origine dalla parete mediale o muro faringo-laringeo, non sempre agevole è la diagnosi differenziale tra carcinoma ad origine ipofaringea da quello primitivamente laringeo. Un cenno a parte meritano le altre localizzazioni neoplastiche dell'ipofaringe, quali i tumori insorti primitivamente nella parete posteriore o nella regione retro cricoidea. Tali lesioni fortunatamente assai rare e diagnosticate generalmente in fase avanzata sono alla base di situazioni molto gravi che configurano di solito quadro di inoperabilità. Momento diagnostico fondamentale, indipendentemente dalla sede di partenza della neoplasia, è la valutazione dello stato delle cartilagini, stante il significato prognostico sfavorevole che tale

evento comporta (generica controindicazione alla chirurgia conservativa, aumentato rischio di ripresa locale di malattia, maggiore incremento di necrosi radioindotta). Vi è un generale consenso nell'attribuire alla RM ruolo di indagine dotata di maggiore sensibilità nella identificazione dell'infiltrazione cartilaginea; essa tuttavia soffre di una bassa specificità poiché l'infiammazione, l'edema e la sclerosi mostrano aspetti MR del tutto sovrapponibile a quelli dell'infiltrazione neoplastica. Per converso la TC è dotata di sensibilità inferiore ma di una più elevata specificità rispetto alla RM. Conseguentemente, l'utilizzo di entrambe le metodiche costituisce la strategia più efficace per la valutazione dell'infiltrazione neoplastica della cartilagine. Va tuttavia segnalato come, pur utilizzando tutti i rilievi di semeiotica in TC/RM quali la sclerosi, l'erosione, la lisi e l'estensione extralaringea del tumore, permanga sempre un elevato tasso di falsi negativi. In tale ambito patologico quindi il ruolo dell'imaging pan-esplorante per piano tomografici è fondamentalmente quello di escludere l'infiltrazione della cartilagine, con dei valori predittivi negativi molto elevati, oscillanti nelle diverse casistiche intono al 92-100%. Inoltre va menzionato come il volume tumorale e la quantità di malattia presente in corrispondenza dell'apice del seno piriforme costituiscano elementi prognostici critici nei pazienti con carcinoma del seno piriforme in stadio iniziale (T1-T2). Valutando questi due parametri in combinazione è possibile classificare i pazienti in differenti classi di rischio, con diverse possibilità di controllo della malattia se trattati con radioterapia esclusiva:

- pazienti a basso rischio (volume tumorale < a 6,5 mL, senza o con minima malattia all'apice del seno piriforme con 94% di tasso di controllo della malattia)
- pazienti a rischio moderato (volume tumorale < 6,5 mL e tessuto apicale "bulky", o volume tumorale > di 6,5 ml senza o con minima malattia all'apice, con 50% di tasso di controllo della malattia)

Pazienti ad alto rischio (volume tumorale > a 6,5 mL e con malattia bulky all'apice, con tasso di sopravvivenza intorno allo 0%). Di conseguenza il volume tumorale e l'estensione della malattia a livello dell'apice del seno piriforme dovrebbero essere sempre inclusi nel referto radiologico relativo a neoplasia in stadio T1 e T2 del seno piriforme. Per quanto attiene alla valutazione dello stato linfonodale, l'analisi delle immagini cross-section in TC od in RM deve tenere conto della sede di origine della neoplasia. Le neoplasie ad origine dal seno piriforme tendono a metastatizzare nei linfonodi del II, III e V livello, le neoplasie della regione retro cricoidea drenano nelle stazioni del III, IV e VI livello, le neoplasie ad origine dalla parete posteriore dell'ipofaringe si diffondono ai linfonodi retro faringei e secondariamente alla catene della giugulare interna. Le neoplasie dell'esofago cervicale drenano nelle stazioni del VI livello e nei linfonodi mediastinici. Ulteriore ruolo dell'imaging è quello di individuare la possibile presenza di lesione metastatiche a distanza, evento frequente, che si realizza in circa il 40% dei pazienti al momento della presentazione cli-

nica della malattia. Il rischio di metastasi a distanza è correlato allo stadio della malattia, con la più elevata incidenza nei tumori T4 e con malattia metastatica linfonodale avanzata. I polmoni in primis, seguiti dal fegato e dallo scheletro sono gli organi più comunemente interessati. La TC del torace costituisce quindi indagine diagnostica irrinunciabile nella stazioni pre trattamento della malattia. La PET FDG ha dimostrato un più elevato tasso di accuratezza nella detezione dei foci metastatici rispetto alla sola TC, con tuttavia una più bassa specificità. Di conseguenza la PET-TC si propone come tecnica in grado di fornire i migliori risultati nella ricerca di patologia metastatica a distanza, con una capacità, riportata nella letteratura più recente, di modificare il tipo di trattamento nel 13% dei pazienti.

INDICAZIONI E RISULTATI DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO

G. De Manzoni

Verona, *Italia*

I tumori dell'ipofaringe e dell'esofago cervicale sono usualmente stadiati e trattati insieme, ciò nonostante sono probabilmente due diverse entità sia dal punto di vista patogenetico e di diffusione di malattia che di sopravvivenza. I principali fattori di rischio, fumo ed alcool, sono però comuni e tumori dell'esofago possono essere sincroni o metacroni nel 10-20% dei pazienti con carcinoma di testa-collo. Inoltre, un'infiltrazione per contiguità, verso il basso da parte del tumore dell'ipofaringe e verso l'alto per il carcinoma dell'esofago cervicale, è molto frequente. Il tumore dell'ipofaringe è di pertinenza prettamente dell'otorinolaringoiatra, mentre il cancro dell'esofago cervicale spesso si giova della collaborazione tra chirurgo generale e otorinolaringoiatra. Il carcinoma dell'esofago cervicale è raro, rappresentando meno del 10% dei carcinomi dell'esofago, ed è spesso considerato insieme al tumore dell'ipofaringe. I risultati dei pochi studi comparativi tuttavia dimostrano una prognosi peggiore rispetto al cancro dell'ipofaringe. La scarsa numerosità campionaria è alla base della mancanza di studi randomizzati e metanalisi riguardanti il trattamento ideale. La diagnosi si basa sulla conferma istologica durante indagine endoscopica e successiva stadiazione con TC di collo-torace-addome ed ecografia della regione cervicale. L'utilizzo di PET/TC può rivestire un ruolo significativo nella diagnosi o conferma di metastasi e soprattutto nella valutazione della risposta a terapie neoadiuvanti. I problemi relativi al trattamento chirurgico sono: il tipo di demolizione e di ricostruzione, l'estensione e le modalità di linfadenectomia e l'utilizzo di terapie multimodali. La demolizione chirurgica può prevedere una esofagectomia totale o una resezione segmentaria dell'esofago cervicale, associate o meno ad una laringectomia. La preservazione della laringe può essere considerata in casi selezionati, sebbene non vi siano criteri definiti e definitivi per tale approccio. Le più tipiche indicazioni sono un margine prossimale di almeno 2 cm o il significativo downstaging dopo terapia neoadiuvante. In un recente studio Giapponese

(Miyata et al.) i criteri sono stati estesi, considerando un margine di 1 cm, senza paralisi ricorrentiale bilaterale, come sufficiente per poter procedere alla preservazione della laringe. Comparando due gruppi (larynx-preserving e larynx-nonpreserving) gli Autori non hanno rilevato differenze in sopravvivenza e rischio di recidiva tra i due gruppi, pur ammettendo una maggiore proporzione di cT4 nel gruppo senza preservazione della laringe. La ricostruzione consiste generalmente in una tubulizzazione gastrica con faringo-gastroanastomosi dopo esofagectomia totale o nell'interposizione di un "free jejunal graft" in caso di resezione segmentaria. I vantaggi della faringo-gastroanastomosi dopo esofagectomia totale sono la necessità di una sola anastomosi, senza problemi di vascolarizzazione o di margine distale, e la possibilità di eseguire una linfadenectomia mediastinica. Gli svantaggi sono invece il maggior rischio di complicanze respiratorie e la necessità di ampia demolizione chirurgica. Al contrario, nell'interposizione di un "free jejunal graft", il principale vantaggio è la ridotta invasività; mentre gli svantaggi sono rappresentati dalla necessità di tre anastomosi viscerali e due microvascolari, con aumentata probabilità di leak o necrosi. Lo studio di Ott et al., che riporta i migliori risultati in termini di sopravvivenza, riferisce una necrosi del graft nel 24% dei casi. Il recente summenzionato studio Giapponese riporta un'accettabile morbimortalità, con solo 5% di necrosi del graft, ma tale dato è indubbiamente il migliore finora riportato in letteratura. Vi è inoltre il rischio di resezione non radicale (R+) sul margine distale. La scarsità e la bassa numerosità degli studi in letteratura non permette di trarre conclusioni; anche in considerazione dell'uso variabile di terapie neoadiuvanti multimodali. La linfadenectomia può essere solo cervicale o comprendere anche il mediastino. I linfonodi ricorrentiali e mediastinici superiori sono considerati dalla Japanese Classification of Esophageal Cancer come di diretta diffusione del tumore dell'esofago cervicale e dovrebbero essere asportati. L'interessamento di linfonodi del mediastino superiore è riportato nel 25-33% dei pazienti sottoposti a linfadenectomia mediastinica. L'utilizzo di terapie multimodali concomitanti è sempre più frequente, allo Scopo: di ridurre la massa neoplastica e rendere l'intervento meno demolitivo o addirittura di permettere una terapia definitiva con eventuale "salvage surgery" in caso di fallimento terapeutico o di recidiva di malattia. Il tipo di terapia è molto variabile, ma tendenzialmente prevede l'associazione di farmaci chemioterapici alla radioterapia, che ha una elevata probabilità di completa eradicazione della neoplasia. Secondo le linee guida del National comprehensive cancer network NCCN (2011), l'approccio standard per il carcinoma dell'esofago cervicale dovrebbe essere la chemioradioterapia (CRT) definitiva. Un recente studio di Hong Kong (Tong et al.) ha confrontato l'approccio chirurgico con faringolaringoesofagectomia con la CRT definitiva. I pazienti di questo secondo gruppo potevano essere pazienti che rifiutassero la chirurgia o che presentassero un eccessivamente elevato rischio chirurgico. La sopravvivenza riportata era sovrapponibile, pur attestandosi solo

intorno al 20% a 5 anni per entrambi i gruppi, facendo affermare agli Autori che la CRT definitiva sia una alternativa di trattamento alla chirurgia. Tuttavia, l'elevato rischio di recidiva durante il primo anno (40-60%) dopo CRT definitiva e la difficile selezione dei pazienti per la "salvage surgery", associati alla maggiore morbi-mortalità rispetto alla terapia neoadiuvante seguita da chirurgia, pongono, in molti centri ad alta specializzazione, ancora dei dubbi riguardo al suo utilizzo, che può comunque essere preso in considerazione nei casi localmente avanzati. Presso la nostra Divisione, il trattamento di scelta prevede una esofagectomia totale con tubulizzazione gastrica e faringo-gastroanastomosi dopo chemioradioterapia neoadiuvante per i casi localmente avanzati (cT2-4) o upfront nei casi precoci (cT1). In tutti i pazienti riteniamo indispensabile una linfadenectomia sia cervicale che mediastinica. Consigliamo la preservazione della laringe quando sia presente un margine prossimale di 2 cm.

TRATTAMENTI INTEGRATI NELLA MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA: RUOLO DELLA CHEMIO-RADIOTERAPIA

G. Pavanato

Radioterapia Oncologica ULSS 18 Rovigo, Italia

Per molti anni la resezione chirurgica seguita dalla radioterapia ha rappresentato lo standard terapeutico nel trattamento delle forme avanzate. A partire dagli anni novanta la chemio-radioterapia ha gradualmente sostituito tale approccio divenendo una importante alternativa terapeutica, sia per la preservazione d'organo che per la migliore qualità di vita a lungo termine. Tra le modalità utilizzate, sequenziale (induzione) e concomitante, quest'ultima è risultata superiore riguardo il controllo loco-regionale, il Disease Free Survival (DFS) e Overall Survival (OS) nei tumori del laringe, mentre mancano dati specifici su ipofaringe ed esofago cervicale. L'approccio combinato chemio-radioterapico inteso come induzione alla chirurgia, è stato approfondito in molti ambiti del distretto ORL, e non è semplice estrapolare dai dati di letteratura l'outcome nei pazienti con malattia localizzata a livello di ipofaringe ed esofago cervicale. Nonostante questi limiti non ci sono dubbi che la chemio-radioterapia (CRT) sia superiore alla radioterapia (RT) o chemioterapia (CT) da sole, e che possa essere somministrata con una tossicità accettabile. Tale approccio si è dimostrato capace di aumentare la reseccabilità ed il controllo locale, con una tendenza positiva all'aumento della OS in alcuni lavori. Tuttavia gli studi randomizzati non hanno evidenziato un significativo vantaggio (livello A) della CRT pre-operatoria, anche se la metanalisi di Gebski et al.¹ svolta su 1200 pazienti in 10 studi randomizzati dimostra che la CRT rispetto la chirurgia da sola migliora significativamente la OS a 2 anni (p=0,002), mentre non viene evidenziato nessun vantaggio per la modalità sequenziale. Per quanto riguarda invece la chemio-radioterapia esclusiva, intesa come alternativa alla chirurgia, si è dimostrata superiore a quest'ultima,

soprattutto in quanto consente di evitare la significativa tossicità indotta dall'intervento previsto in questi casi (faringo-laringectomia) e di salvaguardare la funzionalità del laringe. Pertanto, nonostante ad oggi non vi siano dati di letteratura sul livello di evidenza A, la CRT viene da molti considerata lo standard terapeutico in queste forme neoplastiche.^{2,3} A tale proposito sono diversi gli studi che orientano verso la superiorità della CRT, quasi tutti però relativi all'ipofaringe, mentre per il carcinoma dell'esofago cervicale (CEC) i dati sono spesso estrapolati da studi in generale sull'esofago, anche se recentemente sono usciti alcuni lavori su piccole casistiche che tuttavia hanno confermato la validità di tale approccio. In questi studi la combinazione più utilizzata è stata RT 50 Gy associata a CT con 5-FU ± Cisplatino (CDDP).³ In generale, in tutti gli altri casi di malattia avanzata (con intento di preservazione d'organo) il trattamento di riferimento ormai ampiamente dimostrato in letteratura è CDDP 100 mg/mq 1,21,42 associato a radioterapia. Tale combinazione ha un livello di evidenza tipo I++ (cioè ottenuta da più studi clinici controllati e da revisioni sistematiche di studi controllati) e forza di raccomandazione tipo A (fortemente raccomandato). In particolare si deve alla metanalisi MACH-NC⁴ la definitiva dimostrazione che tale approccio è migliore indipendentemente dal tipo di frazionamento utilizzato per la RT e dalla sede del tumore e consente un significativo vantaggio in termini di controllo loco-regionale e di OS. MACH-NC ha considerato 63 studi randomizzati (1965-1993) per un totale di oltre 10000 pazienti con una media di follow-up (FU) di 6 anni e ha dimostrato la superiorità del trattamento concomitante con $P < .0001$ rispetto al setting adiuvante o di induzione in termini di beneficio assoluto di OS a 5 anni pari a 8%. Un update pubblicato nel 2009 su ulteriori 24 trials con media FU di 5 anni ha evidenziato inoltre un vantaggio significativo legato alla giovane età del paziente (< 50 anni OS aumenta del 24%) e dei regimi contenenti CDDP (OS 9,5% a 5 anni).⁵ Nonostante la decisiva superiorità della CRT concomitante è necessario sottolineare che essa è gravata da una severa tossicità, in particolare mucositi gravi che si manifestano in circa il 75% dei pazienti e che possono compromettere la continuità della cura mettendone a rischio l'efficacia. L'avanzamento tecnologico radioterapico ha tuttavia in parte migliorato questo aspetto in quanto ad esempio la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) si è dimostrata in grado di ridurre alcuni effetti collaterali radio-indotti, comportando una complessiva migliore tollerabilità ed un controllo maggiore della tossicità tardiva come la xerostomia o la fibrosi sotto-cutanea (6). In particolare nel caso dell'ipofaringe sono stati studiati gli esiti funzionali e la morbilità a lungo termine della CRT, evidenziando una significativa persistenza a 6 mesi della disfagia (26% grado 3, 3% grado 4), del dolore (16% grado 3) e secchezza orale (10% grado 3) (2). È stato infatti dimostrato che la CRT ha effetti significativi sulla funzionalità dell'ipofaringe impattando pesantemente sulla qualità della vita.⁷ Pertanto un'attenta valutazione della funzionalità pre-trattamento ed una previsione della conseguente funzionalità post-

terapeutica dovrebbe essere pianificata. Inoltre, considerato anche l'impatto sulla capacità ad alimentarsi per tali pazienti, che dovrebbero in ogni caso avere un buon Performance Status, risulta fondamentale prevedere fin dall'inizio un adeguato supporto nutrizionale.

Bibliografia

1. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 8:226-234, 2007
2. KeerWeer S, Kerrebjin JDF, Al-Mamgani A et al. Chemoradiation for advanced hypopharyngeal carcinoma: a retrospective study on efficacy, morbidity and quality of life. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269:939-946, 2012
3. de Manzoni G. Treatment of Esophageal and Hypopharyngeal squamous cell carcinoma. Springer-Verlag Italia 2012
4. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Lancet* 2000;355: 949-955
5. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomized trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4-14
6. Gupta T, Agarwal J, Jain S et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised controlled trial. *Radiotherapy and Oncology* 104:343-348, 2012
7. Bradley PT and Bradley PJ. Treatment of hypopharyngeal carcinoma with primary chemoradiotherapy: functional morbidity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 20:89-96, 2012

I TRATTAMENTI INTEGRATI NELLA MALATTIA LOCALIZZATA

S. Pergolizzi

Dipartimento SBIMOF Università di Messina, Italia

Nelle neoplasie dell'ipofaringe per un'ottimale inquadramento prognostico-terapeutico è di fondamentale importanza la dimostrazione della presenza o meno di infezione da HPV, poiché la positività al virus è un fattore prognostico-predittivo fortemente positivo;¹ controverso è invece il ruolo di infezione da HPV nelle neoplasie esofagee.² I tumori dell'ipofaringe e dell'esofago cervicale, pur presentando delle caratteristiche clinico-anamnestiche talvolta differenti, mostrano delle indicazioni terapeutiche simili. Nel carcinoma dell'esofago cervicale il trattamento chirurgico della malattia localizzata operabile ha rappresentato per lungo tempo l'unica possibilità terapeutica in grado di ottenere un adeguato controllo loco-regionale di malattia ed in taluni casi la guarigione. La necessità di offrire opzioni alternative con preservazione della funzionalità fonatoria e deglutitiva ha spinto l'utilizzo dell'associazione radiochemioterapica, che ad oggi rappresenta nella maggior parte dei casi uno standard terapeutico. In particolare, anche negli stadi I, nonostante il più alto tasso di recidiva con trattamento conservativo i risultati a lungo termine sulla sopravvivenza sono comparabili.³ Dal punto di vista della tecnica

di irradiazione sembra essere dimostrata la non necessità dell'irradiazione elettiva del collo negativo;^{4,5} allo stesso modo l'escalation di dose oltre i 50 Gy, in associazione alla chemioterapia, non sembra offrire significativi vantaggi.⁶ La schedula chemioterapica in associazione maggiormente testata è rappresentata dal platino o dai suoi derivati^{6,7} più 5-FU, più recentemente sono stati testati regimi contenenti taxani.⁸ Anche nei carcinomi dell'ipofaringe l'approccio conservativo sia chirurgico^{9,10} che radioterapico¹¹ ha dimostrato risultati comparabili alla chirurgia maggiore anche in stadi iniziali.

Nelle neoplasie in stadio III-IV localizzato dell'ipofaringe il trattamento combinato radio-chemioterapico rappresenta lo standard terapeutico nella preservazione della funzione fonatoria. Dal punto di vista della tecnica radioterapica quella ad intensità modulata sembra offrire una minore percentuale di sequele tardive¹² anche se una recente valutazione sull'incidenza di ipotiroidismo tra IMRT vs 3D-CRT sembra essere sfavorevole nel gruppo trattato con IMRT.¹³ La dose totale da erogare anche in associazione a chemioterapia è di 70 Gy con frazionamento standard.

Recentemente è stato valutato il ruolo della chemioterapia di induzione a trattamento combinato radio-chemioterapico o bio-radioterapico e non sembra evidenziarsi risultati differenti rispetto alla chemioterapia di induzione a trattamento radioterapico esclusivo.¹⁴ I trattamenti combinati radio-chemioterapici, sia per la neoplasie dell'esofago cervicale che dell'ipofaringe, necessitano un attento monitoraggio del paziente poiché non sono prive di tossicità grave con mortalità correlate alla terapia.

References

1. Ang KK, Sturgis EM. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22:128-142
2. Mohiuddin MK et al. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14:4187-4193.
3. Kuo CL et al. *Acta Otolaryngol*. 2013; doi 10.3109/00016489.2013.805341
4. Takes RP. *Head neck* 2012; 34: 270-281.
5. Yamamoto S. *Arm J Gastroenterol*.2011; 106:1048-1054
6. Ma JB et al. *Onkologie* 2011; 34:599-604. IF vs ENI
7. Zhao KL et al. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2010; 76: 446-51 IF vs ENI
8. Minsky BD et al. *JCO* 2002; 20: 1167-74: Standard dose con CDDP e 5-FU è 50.4 Gy
9. Khushalani NI et al. *JCO*; 2002: 20:2844-2850.
10. Li QQ et al. *Dis Esophagus* 2010; 23: 253-259.
11. Chan JY, Wei WI. *Auris Nasus Larynx* 2013;40:2-6
12. Gupta T. et al. *Radiother Oncol* 2012; 104:343-348.
13. Murthy V et al. *Head Neck* 2013; doi 10.1002/head.23482
14. Lefebvre JL et al. *JCO* 2013; 31:853-859.

RUOLO DELL'IMAGING NELLA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA E NEL FOLLOW-UP

S. Mazziotti

Messina, Italia

Il trattamento dei tumori dell'ipofaringe e dell'esofago cervicale rappresenta ancora oggi argomento di discussione e confronto multidisciplinare in quanto,

nonostante i notevoli progressi delle tecniche di imaging, della chirurgia, della radioterapia, della chemioterapia e delle terapie biologiche, la prognosi continua a rimanere severa. Tali neoplasie sono spesso diagnosticate in fase avanzata in pazienti con una lunga storia di abuso di alcol e tabacco, causa di importanti comorbidità che possono compromettere la tolleranza al trattamento e la compliance alle terapie combinate che si rendono frequentemente necessarie a causa dell'estensione locale di malattia e dell'elevata frequenza di metastasi a distanza. In tale scenario, l'imaging assume un ruolo fondamentale non soltanto nell'iter diagnostico iniziale, ma anche nella valutazione della risposta al trattamento e nel follow-up a distanza di tempo. È da considerare il dato che fino al 40% delle recidive neoplastiche clinicamente occulte sono inizialmente identificate mediante impiego di metodiche panesploranti, quali la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica. Frequentemente, infatti, gli esiti del trattamento radiante possono simulare all'esame clinico una recidiva neoplastica e viceversa. L'identificazione clinico-endoscopica di tessuto neoplastico nella sede del trattamento può inoltre ulteriormente essere resa problematica dalla tipica modalità di sviluppo sottomucoso del tessuto tumorale recidivante. Appare quindi di tutta evidenza come l'esigenza del follow-up radiologico sia avvertita maggiormente nelle neoplasie di tale sub-sede anatomica, rispetto agli altri distretti della testa e del collo. I rari casi di malattia in stadio iniziale possono essere trattati con una terapia conservativa, chirurgica o radioterapica, mentre nei casi avanzati è richiesta una terapia combinata. Dato che le scelte terapeutiche variano secondo lo stadio di malattia all'esordio, i rilievi riscontrabili con le diverse metodiche diagnostiche possono differire anche notevolmente da paziente a paziente. Nei casi in cui non si è proceduto all'aggressione chirurgica della neoplasia, vi sarà la necessità di conoscere la risposta al trattamento radio e chemioterapico.

I parametri TC e RM che forniscono utili elementi di giudizio sulla risposta al trattamento sono fondamentalmente i seguenti:

- variazioni del volume tumorale;
- modificazioni strutturali della lesione (alterazioni di densità/segnale; modalità di impregnazione contrastografica)
- modificazione dei parametri di diffusione e perfusione con le diverse metodiche

Differente è il concetto del follow-up che riguarda sia il trattamento radio e chemioterapico, ma soprattutto quello chirurgico. In quest'ultima evenienza è imprescindibile anche la valutazione su base clinica ed endoscopica, con tutti i suoi ben noti limiti.

Nel follow-up il giudizio diagnostico mediante imaging si basa prevalentemente:

- sulla modificazione dei rilievi riscontrabili nei diversi controlli;
- sull'analisi morfo-strutturale del tessuto (cicatrice vs tessuto neoplastico florido).

Atal fine è fondamentale poter disporre di un primo studio TC e/o RM eseguito a circa 3-4 mesi dalla fine del trattamento. Altrettanto importante, nel caso di

trattamento chirurgico, sono le informazioni riguardo ai diversi possibili interventi (trapianto di ansa duodenale rivascularizzata, trasposizione gastrica, lembo miocutaneo, trasposizione colica) e la conoscenza dei relativi riscontri in TC ed RM. Anche l'imaging in tale tipo di valutazione presenta i suoi limiti, in quanto la distinzione tra esiti di trattamento e recidiva neoplastica non è sempre possibile, sia per l'aspecificità dei rilievi, sia per le condizioni cliniche dei pazienti che non sempre consentono ottimali performances diagnostiche. La sovrapposizione di complicanze post-terapeutiche, quali per esempio ascessi e fistole, può complicare ulteriormente il giudizio diagnostico. Le tecniche con maggiori prospettive diagnostiche nell'identificazione precoce di malattia persistente o recidivante sono attualmente rappresentate dagli studi radiometabolici (FDG-PET; FDG PET-CT), il cui impiego è particolarmente utile nei casi in cui le alterazioni dei tessuti molli in seguito a trattamento chirurgico e/o radiante rendano dubbi i riscontri clinici o i risultati dell'imaging convenzionale. Nel follow-up del paziente trattato per neoplasia dell'ipofaringe e dell'esofago cervicale, bisogna inoltre prendere in considerazione non solo il possibile riscontro di recidive a distanza (più frequentemente polmonari, epatiche e scheletriche), ma anche il relativamente elevato numero di tumori primitivi metacroni a livello del tratto aero-digestivo superiore e polmonare.

LINFOMI CUTANEI

A.R. Filippi, C. Piva

Dipartimento di Oncologia, Radioterapia, Università di Torino, Italia

Introduzione: I linfomi cutanei rappresentano un gruppo di patologie eterogeneo per manifestazioni cliniche, immuno-patologia e prognosi, caratterizzato dalla proliferazione monoclonale di cellule linfoidi a primitiva insorgenza cutanea. I linfomi primitivi della cute possono essere schematicamente suddivisi in due categorie diagnostico-terapeutiche:

- linfomi cutanei a cellule T ad andamento indolente (circa il 70%), quali la micosi fungoide, i linfomi primitivi anaplastici a grandi cellule e la papulosi linfomatoide, e aggressivi (meno del 10%), come la sindrome di Sezary, il linfoma a cellule T periferiche e i linfomi NK;
- linfomi cutanei a cellule B (circa il 25%), che includono tra gli indolenti il linfoma centro-follicolare ed il marginale e tra gli aggressivi il linfoma diffuso a grandi cellule B.

I linfomi cutanei a cellule B non appartenenti ai sottogruppi centro-follicolare, marginale o grandi cellule leg-type sono molto rari, così come i linfomi primitivi cutanei anaplastici (CD30 +/-), plasmoblastici o T-cell varietà ricca di istiociti. Tali varianti istologiche non sono comprese nella seguente breve review.

Linfomi Primitivi Cutanei a Cellule T (Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas)

Micosi Fungoide (MF)

La micosi fungoide rappresenta la forma più comu-

ne di PCTCL e colpisce prevalentemente il sesso maschile, in età superiore ai 55 anni. La malattia non è eradicabile, pur presentando un decorso cronico indolente con una tipica progressione da chiazze a placche, noduli ed infine fase eritrodermica. Il trattamento della micosi fungoide è ad oggi piuttosto complesso: la maggior parte dei pazienti giunge a eventuali trattamenti radianti dopo aver già eseguito svariate linee terapeutiche sistemiche. L'impiego di interferone, retinoidi (bexarotene), monochemioterapie (gemcitabina, fludarabina, doxorubicina) e regimi plurichemioterapici (CHOP o CHOP-like) permette di ottenere buoni tassi di risposta (Overall Response Rate tra il 60% e l'80%), anche se a fronte di tossicità ematologica significativa. In ambito "curativo", l'opzione radioterapica consiste nella Total Skin Electron Irradiation, con dosi totali standard di circa 30-36 Gy all'intera cute per una durata di circa 6-8 settimane e tossicità cutanea piuttosto importante, sebbene transitoria. La TSEI è in grado di ottenere tassi di risposta complessiva pari al 100%, con risposta completa (CR) nel 75% dei pazienti con malattia T2 e nel 47% di quelli in stadio T3. La durata mediana della risposta nei pazienti in CR è di 29 mesi e 9 mesi rispettivamente nei pazienti in stadio T2 e T3. Le indicazioni alla TSEI sono nel tempo diminuite per la maggior disponibilità di terapie sistemiche efficaci, anche se tale tecnica conserva un ruolo importante in pazienti altamente selezionati. In ambito palliativo, in virtù dell'elevata radiosensibilità, i tassi di risposta locale delle lesioni irradiate arrivano al 90% circa, a dosi variabili nel range 10-35 Gy. Su lesioni solitarie a carattere nodulare o a placca anche dosi pari a 8-12 Gy in 2-3 frazioni sono in grado di ottenere tassi di controllo elevati, mentre generalmente per lesioni di maggiori dimensioni è consigliabile un trattamento frazionato con dosi di 16-20 Gy in 5-10 frazioni. *Nuove terapie per la MF.* Recentemente sono stati introdotti nuovi farmaci che hanno dato risultati promettenti per il trattamento della MF. Tra questi, l'Alemtuzumab, un anticorpo monoclonale anti-CD52, ha mostrato tassi di risposta nell'85% nei pazienti affetti da Sindrome di Sezary, il Bortezomib, inibitore proteasomico, è risultato efficace nel 67%.

Linfomi Primitivi Cutanei a Cellule B (Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas) Linfoma centrofollicolare (Primary Cutaneous Follicular Center Lymphomas). Il linfoma follicolare rappresenta circa il 55% dei PCBCL con un'età media alla diagnosi di 60 anni. Si manifesta principalmente sottoforma di papule, placche, noduli solitari o confluenti che interessano più frequentemente cuoio capelluto, fronte e tronco, mentre la disseminazione a sedi extracutanee si verifica raramente (5-10%). Le lesioni possono crescere lentamente o andare incontro a regressione spontanea con una prognosi eccellente (sopravvivenza a 5 anni = 95%). Fattori prognostici sfavorevoli sono invece rappresentati dalla localizzazione agli arti, da età, sesso femminile e ampia estensione delle lesioni cutanee. La recidiva, solitamente limitata alla cute, è frequente (46,5%), ma non influenza la prognosi.

Dal punto di vista terapeutico, in caso di lesioni solitarie la terapia di prima linea è rappresentata dalla

radioterapia, spesso preceduta da exeresi bioptiche allargate. Le dosi e le schedule di frazionamento non sono ancora definite: l'EORTC raccomanda dosi pari a 30 Gy con un margine di 1-1,5 cm intorno alla cute interessata, mentre nel Regno Unito la dose standard per i linfomi indolenti, compresi quelli cutanei, è di 24 Gy in 12 frazioni. Tale dose è ad oggi da considerarsi standard. L'aggiunta o meno alla RT di Rituximab, il cui razionale potrebbe essere di ritardare un'eventuale progressione su sedi cutanee non inizialmente interessate, non è per ora stata testata in studi prospettici, con pochi dati retrospettivi. In caso di lesioni multiple, le opzioni terapeutiche comprendono osservazione, farmaci topici, steroidi intralesionali o eventuali terapie sistemiche (Rituximab, R-CHOP). Il ruolo della radioterapia in questi casi è marginale, pur essendovi alcune situazioni cliniche nelle quali potrebbe essere proponibile (generalmente fino a un massimo di 3 lesioni obiettabili). Linfoma della zona marginale (Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphomas). I PCMZL coinvolgono il tessuto linfatico associato alle mucose (MALT) e alla cute (SALT). Tali lesioni, sottoforma di placche, papule o noduli, interessano prevalentemente il tronco, gli arti superiori e la testa ed hanno un'ottima prognosi (sopravvivenza a 5 anni = 99%). Colpiscono più frequentemente il sesso maschile (M:F=2:1) con un'età media di 55 anni, ma possono insorgere anche in età pediatrica con un andamento clinico simile a quello dell'adulto. Occasionalmente vanno incontro a risoluzione spontanea nei primi mesi. La recidiva cutanea si verifica nel 40% dei casi, mentre la disseminazione extracutanea è rara. Dal punto di vista terapeutico, in caso di malattia solitaria (circa il 50% dei casi) o comunque localizzata, la radioterapia rappresenta il trattamento di prima linea, con dosi simili a quelle del PCFCL (24 Gy), e tassi di risposta molto elevati (CR nel 97% dei casi). Il tasso di controllo locale sfiora il 100%, i tassi di recidiva cutanea a 5 anni sono all'incirca del 50%. Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B, Leg Type (Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphomas, Leg Type). Si tratta di un sottotipo aggressivo di PCBCL che interessa gli arti inferiori ed è costituito prevalentemente da grandi cellule con nuclei rotondi. Il PCDLBCL-LT si presenta tipicamente sottoforma di noduli o placche di colore rosso/bluastro. Colpisce prevalentemente il sesso femminile (M:F=1:2) e gli anziani, con un'età media di incidenza di 76 anni. La prognosi è peggiore rispetto ad altri istotipi di linfoma cutaneo, con tassi di sopravvivenza a 5 anni di circa il 50%, in particolare, sono fattori prognostici sfavorevoli la localizzazione agli arti inferiori e la presenza di multiple lesioni cutanee. Per quanto riguarda il trattamento, la combinazione di R-chemioterapia (R-CHOP) e radioterapia rappresenta l'opzione terapeutica di prima linea. Sebbene i tassi di risposta siano elevati, la recidiva è un evento frequente (>60%). Nuove molecole, quali l'ofatumumab (anticorpo monoclonale anti-CD20 ad alta affinità), il lumilixumab (anticorpo anti-CD23) e il dacetuzumab (anticorpo anti-CD40), sono attualmente in studio nei pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato o refrattario (ORR tra il 47% ed il 60%) e

potrebbero pertanto rappresentare in futuro terapie promettenti.

Bibliografia

1. Morris S.L. Skin Lymphoma. *Clinical Oncology* 2012; 24: 371-385
2. Suarez A.L., Pulitzer M., Horwitz S. et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas. Part I. Clinical features, diagnosis, and classification. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(3): 329.e1-329.e13
3. Suarez A.L., Querfeld C., Horwitz S. et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas. Part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(3): 343.e1-

QUALE RUOLO?

G. Frezza

UOC di Radioterapia Oncologica. Ospedale Bellaria. Azienda USL di Bologna, Italia

Gli ultimi due decenni hanno visto un progressivo aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da patologie oncologiche, nonostante nello stesso periodo si sia assistito ad un aumento della incidenza di tali patologie. Questo risultato, legato principalmente alle migliori possibilità di diagnosi precoce ed ai progressi delle terapie locali e sistemiche, ha determinato un aumento proporzionale del numero dei casi prevalenti, i quali insistono in misura crescente sulle strutture sanitarie. Inoltre gran parte di questi pazienti è in età avanzata, e presenta spesso numerose comorbidità, le quali vanno ad aumentare la complessità delle prestazioni cliniche ed assistenziali che un sistema sanitario universalistico quale è quello italiano deve garantire a questa popolazione. Questo problema si inserisce infine in un contesto che vede una progressiva riduzione delle risorse disponibili per il Servizio Sanitario Nazionale. Appare quindi evidente non solo la necessità di riconsiderare con una maggiore attenzione le modalità organizzative con le quali garantire la continuità dell'assistenza nei pazienti trattati per patologie oncologiche, concentrandosi sull'appropriatezza delle indagini diagnostiche prescritte periodicamente, sulla periodicità dei controlli, sulle figure professionali responsabili della verifica periodica delle condizioni cliniche del paziente, sul contesto in cui vanno organizzate tali prestazioni (ospedaliero vs. territoriale), ma soprattutto di comprendere se una periodica attività di monitoraggio clinico dopo il trattamento rappresenta effettivamente un valore aggiunto per i pazienti trattati. Le principali motivazioni di un follow up sistematico dei pazienti trattati per patologie oncologiche sono rappresentate dalla possibilità di diagnosticare precocemente una ripresa di malattia, locale o sistemica (a condizione che la si possa trattare con buone probabilità di successo, aumentando le probabilità di sopravvivenza dei pazienti ricaduti), dalla necessità di fornire al paziente indicazioni che ne favoriscano il progressivo ritorno ad una piena attività lavorativa e ad una soddisfacente vita di relazione, dalla possibilità che il contatto continuativo del paziente trattato con una struttura sanitaria consenta di fornirgli un suppor-

to psicologico in grado di favorire il progressivo superamento dell'esperienza vissuta. Un'ulteriore motivazione è legata alla necessità di monitorare i risultati dei trattamenti eseguiti e degli eventuali effetti collaterali da essi determinati, allo Scopo: di accrescere le conoscenze della comunità clinico assistenziale e di creare una base di dati che, messa a disposizione di tutti i professionisti interessati possa rappresentare il punto di partenza per elaborare nuove strategie terapeutiche. A tutt'oggi, fatta eccezione per alcune situazioni limitate, quali la possibilità di trattare con successo una recidiva locale nelle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa e radioterapia postoperatoria per tumore della mammella in stadio iniziale, o una ripresa di malattia in pazienti operati per tumore del testicolo e sottoposti solo ad un programma di sorveglianza, non vi è evidenza che una diagnosi precoce di ripresa di malattia in pazienti già trattati per patologie oncologiche di diversa natura consenta, se non in casi assai selezionati, un trattamento efficace della recidiva. Sono stati in passato condotti alcuni studi randomizzati che hanno confrontato, nelle pazienti trattate per tumore della mammella, un follow up intensivo, che prevedeva l'esecuzione periodica di indagini radiologiche, di scintigrafia ossea e di test di laboratorio, con un follow up limitato all'esecuzione periodica della mammografia e di un esame clinico. La modalità del follow up non ha in alcun modo modificato la sopravvivenza dei due gruppi di pazienti. Risultati analoghi sono stati riportati per quanto riguarda altre patologie neoplastiche. Le considerazioni sopra esposte continuano ad essere oggetto di numerose critiche. L'obiezione principale è che questi studi sono per lo più datati, e che forse oggi abbiamo a disposizione modalità di trattamento più efficaci che, nella malattia oligometastatica, potrebbero determinare un miglioramento della prognosi. Un'altra considerazione è quella che la diagnosi precoce di una localizzazione metastatica ad esempio al rachide, può prevenire alcune complicanze legate alla sua progressione (compressione del midollo spinale). Queste affermazioni ad oggi non hanno tuttavia alcun supporto scientifico e l'evidenza a nostra disposizione sta ad indicare che nella maggior parte dei casi non sono le indagini diagnostiche ad evidenziare una ricaduta, ma è la sintomatologia che il paziente lamenta ad indirizzare verso la diagnosi di essa. Occorre inoltre considerare la possibilità che alcuni test diagnostici diano dei risultati falsamente positivi, costringendo ad eseguire ulteriori indagini di complessità e costo crescente, e che l'esecuzione periodica per periodi prolungati di indagini radiologiche quali la TAC determina un'esposizione a livelli di radiazione non trascurabili, con aumento del rischio di secondi tumori indotti da tale esposizione. Un'ulteriore obiezione è quella che "il paziente si sente rassicurato" se è sottoposto ad un programma di controlli clinico strumentali periodici. Anche su questo punto l'evidenza disponibile non supporta questa affermazione, che tra l'altro è legata ad una non adeguata informazione. Se il paziente fosse consapevole che il programma di follow up propostogli non è in grado di aumentare le sue probabilità di guarigione sarebbe ancora disposto a sottoporsi ai test prescritti?

Il follow up come è stato finora comunemente inteso prevede la periodica esecuzione da parte di un medico di un esame clinico e la prescrizione di test diagnostici. Non è tuttavia scontato che questa sia la maniera migliore per dare una risposta efficace alle motivazioni di ordine clinico, riabilitativo e psicologico illustrate precedentemente. Esistono in letteratura numerose esperienze di follow up eseguito dal Medico di Medicina Generale o da personale infermieristico opportunamente formato. Tali esperienze hanno dimostrato nel complesso che tali modalità sono praticabili con successo e che riescono anche a meglio soddisfare le esigenze riabilitative e di supporto psicologico, consentendo al personale medico di dedicare una maggiore quantità di tempo a quei pazienti che ne hanno effettivamente necessità. Come è stato detto precedentemente un'altra ragione per controllare periodicamente i pazienti trattati è legata alla necessità di monitorare i risultati dei trattamenti eseguiti. È importante che questi dati siano disponibili anche per i pazienti trattati al di fuori di studi clinici, in quanto vanno a costituire la base di conoscenze indispensabile per il progressivo miglioramento delle strategie terapeutiche. È tuttavia necessario pensare a nuove modalità per acquisire tali informazioni, che non vedano la necessità di controlli clinico strumentali periodici se non nell'ambito di progetti di ricerca. In un futuro non lontano le nuove tecnologie potranno dare un contributo fondamentale a molti dei quesiti sopra riportati. Se già adesso sono presenti in letteratura numerosi esempi di follow up infermieristico condotto attraverso contatto telefonico, nei prossimi anni la diffusione delle tecnologie informatiche consentirà di utilizzare la posta elettronica o social network dedicati per consentire i contatti tra il centro che ha eseguito il trattamento ed il paziente trattato, consentendo di identificare coloro per i quali sono opportuni ulteriori approfondimenti, valutando mediante questionari dedicati effetti collaterali e complicanze, semplificando l'accesso dei pazienti ai servizi. Per quanto riguarda poi la valutazione dell'efficacia e della tossicità dei trattamenti il costituirsi di data base epidemiologici (fascicolo sanitario elettronico, registri di patologia, data base dei ricoveri ospedalieri) consentirà di ottenere queste informazioni, oggi disponibili solo per i pazienti trattati nell'ambito di studi clinici, per l'intera popolazione dei pazienti trattati, con un evidente vantaggio in termini di attendibilità dei Risultati:

FOLLOW UP "MINIMALISTA"

V. Donato, C. Caruso

UOC Radioterapia Ospedale San Camillo-Forlanini di Roma, Italia

La complessità delle patologie oncologiche non permette di individuare precisamente un cut-off temporale oltre il quale la malattia neoplastica non si ripresenti. Tale dato viene confermato anche per quelle neoplasie a lunga sopravvivenza ed a più alta incidenza, quali le neoplasie mammarie e prostatiche nei paesi occidentali, in cui il rischio di ripresa di malattia rima-

ne elevato per molti anni dopo la diagnosi iniziale. Inoltre, nel corso del tempo possono insorgere problemi correlati alla tossicità dei trattamenti impiegati alla prima diagnosi (es. problemi della fertilità, disfunzioni ormonali, patologie cronico-degenerative, insorgenza di seconde neoplasie, ecc.) complicando o anche non permettendo la conoscenza della tempistica adeguata per poter seguire clinicamente il paziente dopo la cura primaria antineoplastica. Il follow up oncologico si presenta pertanto come uno scenario multiforme nel quale aspetti diversi del benessere del paziente, come l'equilibrio fisico, mentale, psicologico e sociale, si intersecano e si sovrappongono costantemente. L'esigenza di creare quindi un "sistema" di follow up efficace ed adeguato non può non essere una delle moderne sfide dell'oncologia moderna. Ricordando infine che un corretto e ottimale percorso di follow up, dovrebbe essere condiviso più largamente possibile con il medico di medicina generale secondo semplici e chiari programmi individuali ("survivorship care plans") conformi alle linee guida. Da quanto sopraesplicito, la pianificazione e l'organizzazione del follow up costituiscono gli strumenti necessari al precoce riconoscimento della recidiva locale e/o la metastatizzazione di malattia nei pazienti oncologici. La diligente richiesta di servizi e l'assenza di un pensiero organizzativo che orienti le scelte operative si pongono come cardini attorno ai quali la ricerca economico-sanitaria si deve muovere nel tentativo di ottimizzare i percorsi clinici del follow up oncologico. A tale proposito, associazioni scientifiche ad indirizzo oncologico si sono, da sole e in collaborazione multidisciplinare, a lungo interrogate nel tentativo di individuare i nodi cruciali del processo di follow up oncologico per condividerlo unanimemente e soprattutto per renderlo standardizzato e in linea con le direttive scientifiche internazionali più aggiornate. Nel "4° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici" (2012), documento redatto dal gruppo di lavoro nazionale avviato da AIOM in collaborazione con il Collegio Italiano Primari di Oncologia (CIPOMO), la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), l'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) e FAVO sul tema del follow up oncologico, sono state identificate dieci raccomandazioni che contengono modelli operativi al fine di costruire un percorso condiviso ed efficace di follow up oncologico. Tra le raccomandazioni elaborate particolare attenzione viene posta al frequente problema della sovrapposizione delle visite e degli esami richiesti dai diversi specialisti che, avendo contribuito nella fase iniziale di diagnosi e terapia, si succedono anche nel follow up; questo può condurre ad una ridondanza del numero di visite e di accertamenti richiesti senza un concreto beneficio per il paziente. Si assiste in molti casi a follow-up distinti per singolo specialista quali il chirurgo, l'oncologo medico e l'oncologo radioterapista con visite ripetute e spesso inutili per il paziente. Appare ormai chiaro che l'eccessivo prolungamento del follow up specialistico va considerato inappropriato e contrario all'interesse del paziente stesso, il quale può percepire la continua "medicalizzazione" della propria con-

dizione come un aspetto peggiorativo della qualità di vita. Inoltre tale situazione determina uno spreco di risorse e contemporaneamente un aumento del rischio legato all'uso improprio delle indagini diagnostiche. Il modello assistenziale prevalente è oggi quello sequenziale, in cui, ad una fase di pertinenza specialistica segue una fase interamente delegata alla medicina territoriale; il momento in cui viene stabilito il passaggio dall'una all'altra fase, non corrispondendo in realtà ad una reale variazione del livello di rischio di ricaduta e viene generalmente stabilito in modo arbitrario. Tale modello, tuttavia, per funzionare adeguatamente, richiederebbe una particolare attenzione alla gestione della transizione tra le due modalità al fine di distribuire in modo più razionale il peso dell'assistenza tra ospedale e territorio e coinvolgere quindi in maniera diretta altre figure professionali oltre a quella dello specialista oncologo (es. il medico di medicina generale). La comparsa di segni o sintomi sospetti per ripresa di malattia impongono allo specialista l'indicazione a richiedere un approfondimento clinico-strumentale mirato; la possibilità e l'accesso a tali approfondimenti attraverso canali preferenziali costituiscono un importante aspetto del percorso assistenziale oncologico: infatti una buona organizzazione del follow up si fonda non tanto sulla frequenza delle visite di controllo quanto sulla possibilità che il paziente possa essere avviato a percorsi diagnostico-terapeutici idonei in tempi adeguati. Difatti, la frequenza delle visite di follow-up può essere sommariamente riconosciuta in funzione dell'aggressività biologica della neoplasia ed anche del distretto anatomico di insorgenza ma la reale differenza per un follow-up che possa essere utile per il paziente risulta essere la creazione di uno specifico percorso, sia diagnostico che terapeutico, per i pazienti che presentino una recidiva neoplastica. Inoltre, potrebbe essere importante, ed il paziente lo richiede, il riconoscimento di un medico specialista che possa essere di maggiore collegamento con le altre figure professionali durante il follow-up della malattia oncologica. Tale figura potrebbe essere quello che principalmente ha contribuito all'eradicazione della neoplasia o che maggiormente è stato a contatto con il paziente nel trattamento primario oppure che possiede le caratteristiche per poter intervenire rapidamente sulla recidiva senza ulteriori allungamenti dei tempi di attesa. In ogni caso la complessità della recidiva neoplastica, sia per la sua individuazione diagnostica ma specialmente per il suo trattamento, necessita di una gestione multidisciplinare e multiprofessionale per poter scegliere in modo collegiale la terapia adatta ma anche l'eventuale non trattamento. Da tutte queste considerazioni alla base dell'impostazione del follow up oncologico, si possono individuare 5 punti essenziali nella sua pianificazione:

1. Le visite di follow up necessitano di una via parallela ma diversa da quella effettuata ai pazienti con neoplasia attiva
2. Le visite devono essere impostate secondo storia clinica della neoplasia e caratteristiche del paziente, ma cercando di ridurle in termini di frequenza e sempre coordinandosi con le altre figure oncologiche spe-

- cialistiche
3. Al sospetto clinico di recidiva di malattia, il paziente deve poter essere prontamente reinserito in un percorso diagnostico-assistenziale adeguato
 4. Le competenze necessarie sono molteplici e non rilevabili in un'unica figura specialistica, un medico specialista di riferimento potrebbe comunque identificarsi secondo possibilità di pronto intervento terapeutico
 5. Fondamentale è la modalità di interazione tra i diversi specialisti chiamati in causa nella gestione del paziente oncologico, al fine di evitare molteplici richieste di esami strumentali ma specialmente per scegliere e condividere una scelta terapeutica spesso difficile.

Bibliografia

1. Annunziata, M. A., Muzzatti, B., Bianchet, K., Beretta, M., Chimienti, E., Lleshi, A., e Tirelli, U. (2009). Sopravvivere al cancro: una rassegna sulla qualità di vita nella cancer survivorship. *Psicologia della Salute*, 10(3), 55-71.
2. Snyder CF, Frick KD, Kantsiper ME, et al. Prevention, Screening, and Surveillance Care for Breast Cancer Survivors Compared With Controls: Changes from 1998 to 2002. *J Clin Oncol* 2009, 27: 1054-1061.
3. Earle CC: Failing to plan is planning to fail: improving the quality of care with survivorship care plans. *J Clin Oncol* 24:5112-5116, 2006
4. Snyder CF, Frick KD, Kantsiper ME, et al. Prevention, Screening, and Surveillance Care for Breast Cancer Survivors Compared With Controls: Changes from 1998 to 2002. *J Clin Oncol* 2009, 27: 1054-1061.
5. 5° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici (maggio 2013). AIOM-AIRO-FAVO

LA GESTIONE DEI COSTI

F. Lucà

Presidente Fondazione Snr, Roma, Italia

In sanità quando l'analisi dei costi si riferisce ad una specifica patologia, prende il nome di "studio del costo di malattia". Si tratta di una valutazione economica incompleta in quanto analizza solo i costi diretti legati alla patologia. Se nell'analisi dei costi si assume anche il punto di vista della società nel suo complesso, la valutazione prende il nome di: "costo sociale della malattia". Il "costo sociale" fa riferimento a tre principali categorie: a) costi diretti costituiti dalle spese relative all'attività di prevenzione, diagnosi e cura come i farmaci, i ricoveri, le visite specialistiche, gli esami strumentali. Mentre gli aiuti domestici retribuiti, i trasporti sono un costo diretto ma non sanitario; b) costi indiretti costituiti dalla perdita della produttività lavorativa. Comprendono anche il tempo utilizzato dai familiari con riduzione della produzione per la società. Una recente revisione della letteratura internazionale ha dimostrato che i costi indiretti costituiscono mediamente più della metà del costo totale sanitario; c) costi intangibili che sono costituiti da tutti quei fattori soggettivi come la perdita di benessere, diminuita percezione di felicità, peggioramento della qualità di vita, dolore. Sono anche identificabili in tutti quegli effetti negativi provocati dalla malattia che

determinano un peggioramento della qualità di vita anche nei confronti di familiari ed amici. Esistono due procedimenti per individuare il "costo sociale": il metodo bottom-up e quello top-down. Il primo è un metodo analitico in cui il costo si ottiene applicando il costo unitario delle singole operazioni alle relative frequenze. È indispensabile un'analisi puntuale dei consumi e la conoscenza dei costi unitari dei singoli fattori. Nel metodo top-down invece il punto di partenza è la disponibilità dei dati aggregati sui consumi e sui costi sanitari, suddivisi nelle singole voci. Da questi valori conoscendo i dati statistici relativi alla malattia è possibile dedurre gli insiemi pertinenti alla patologia studiata. Tenuto presente che l'art.1, comma 170 della Legge n. 311/04, Finanziaria 2005 aveva stabilito dei principi fondamentali in riferimento alla determinazione delle tariffe delle prestazioni:

- che gli importi tariffari fissate dalle singole regioni, superiori alle tariffe massime individuate dal SSN, restano a carico dei bilanci regionali;
- le tariffe massime sono definite in coerenza con le risorse programmate per il SSN;
- con cadenza triennale e comunque non oltre il 31 dicembre 2008, si procede all'aggiornamento delle tariffe massime anche comparando i tariffari regionali e sentite le società scientifiche e la associazioni di categoria interessate.

SONO ANCORA VIGENTI LE TARIFFE DEL D.M. 22/07/1996

COSTO MEDIO IN ITALIA DELL'ASSISTENZA (dati Ceis 2008)

1° Profilo di base	€362,00
2° Profilo per pazienti complessi	€464,00
3° Profilo per pazienti terminali	€619,00

SPESA PER LA SALUTE LIVELLO SOCIO ECONOMICO (dati Fbm-Censis 2009)

Cresce il rischio di impoverimento delle famiglie che debbano sostenere spese sanitarie non coperte dal SSN. Sono ben 948.253 le famiglie, pari al 4,1%, gravati dalle cosiddette spese "catastrofiche" devastanti per i propri bilanci. Rischio massimo in Calabria con l'11,2%, minimo in Emilia Romagna con l'1,2%. Corrono pericolo non solo i ceti meno abbienti ma anche quelli medi.

250.000 Malati terminali che avrebbero bisogno di ricorrere a cure palliative

206 Le strutture hospice per 2.025 posti letto previsti dal programma nazionale di sviluppo delle cure palliative

48% dei malati terminali non riceve alcun trattamento contro il dolore

96% dei malati è colpito da dolore oncologico

0,74 euro pro capite è la spesa in Italia per oppioi contro la media UE di 3.92 euro

Vi è la necessità di cospicui investimenti ma soprattutto la creazione di reti assistenziali integrate che debbano mirare alla ottimizzazione degli aspetti organizzativi, professionali e gestionali. Se il traguardo assistenziale è non solo diagnosticare e curare settorialmente ma prendersi cura del paziente in modo globale, non si può prescindere da principi di solidarietà, qualità e soprattutto continuità dell'assistenza.

	2008	2009	2010	2011	2012
Attivo (n. pazienti)	22.5	24.3	19.5	18.1	27.3
Mortalità (n. pazienti)	15.5	7.5	7.1	7.3	8.3
Qualità (n. pazienti)	22.8	22.2	14.4	16.0	20.2
Intensità (n. pazienti)	5.8	7.0	7.7	6.4	7.0
Totale	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

IL CARCINOMA PROSTATICO AD INTERMEDIO ED ALTO RISCHIO

F. Bertoni, E. Mazzeo, A. Bruni

Unità Operativa complessa di Radioterapia Oncologica, AOU – Policlinico di Modena, Italia

La trattazione riporta i recenti dati derivanti dalla letteratura e dalle più significative linee guida che riguardano il trattamento delle neoplasie prostatiche organo-confinate e localmente avanzate ad intermedio ed alto rischio. Dopo alcune precisazioni sulla possibilità di realizzare protocolli interni diagnostico-terapeutici che tengano conto di dati di evidence based medicine definendo qualità delle linee guida proposte (metodo AGREE) e le diverse modalità di caratterizzare i livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni (Oxford CEBM, categorie NCCN, categorie SIGN, metodo GRADE) verranno trattati i principali punti del percorso diagnostico-terapeutico con particolare riguardo alle indicazioni radioterapiche e alle opportunità offerte dalle nuove tecnologie per trattamenti di tipo radicale esclusivo, post-operatorio associati o meno ad altre modalità terapeutiche. In Emilia Romagna l'analisi delle diverse linee guida disponibili, quali ad esempio NCCN 2013, EAU 2013, AIOM 2012, ha portato il gruppo di studio regionale a far riferimento all'EAU quale linea guida qualitativamente più adeguata per definire percorsi diagnostico-terapeutici condivisi a livello regionale. Scelte di questo tipo pongono tuttavia problemi di interconfronto tra i percorsi diagnostico-terapeutici già a partire dalla definizione dei gruppi di rischio di riferimento. D'Amico *et al.* nel 1998 avevano definito 3 classi di rischio così determinate: low-risk (T1c, T2a e PSA ≤ 10 ng/mL e GS ≤ 6); intermediate-risk (T2b o GS 7 o PSA > 10 e ≤ 20 ng/mL); high-risk (T2c o PSA > 20 ng/mL o GS ≥ 8). Le diverse linee guida tuttavia suddividono in modo differente i gruppi di rischio, ad esempio l'NCCN per quanto riguarda i gruppi a rischio intermedio e alto prevede suddivisione in intermediate (T2b, T2c, GS ≥ 7 , PSA 10-20 ng/ml), High (T3a o GS 8-10, PSA > 20 ng/ml) e locally advanced patients e tra questi i very high (T3-T4) e i metastatic (any T, N1 or M1) che non coincidono con altre classificazioni. In letteratura sono recentemente comparsi nuovi criteri classificativi che potrebbero rivelarsi utili per il miglioramento della stratificazione dei pazienti e garantire approcci terapeutici più personalizzati specie per i pazienti proponibili per intervento chirurgico. Non esistono studi randomizzati che giustifichino specifici approcci stadiali e molte scelte vengono proposte in assenza di studi clinici di buona qualità. Tuttavia viene assegnato un ruolo importante alle metodiche di imaging in particolare RMN multiparametrica con bobina endorettale

cui possono aggiungersi, in presenza di fattori per neoplasie a rischio intermedio e alto (PSA, GS e numero di biopsie positive e quadro ecografico), approfondimenti mediante RMN e TC dell'addome con mdc e anche scintigrafia ossea in presenza di sintomi o rialzo della fosfatasi alcalina e/o del PSA (NCCN, EAU, AIOM). Le indagini PET per la stadiazione iniziale sono ancora oggetto di studio e sono necessarie ulteriori valutazioni per un suo utilizzo routinario. Le opzioni terapeutiche per pazienti con neoplasia prostatica a rischio intermedio ed alto variano molto da centro a centro e dipendono prevalentemente da scelta di scuola più che da reali consistenze scientifiche. Vi sono contesti nei quali di fatto i pazienti vengono sottoposti quasi esclusivamente a chirurgia tuttavia le linee guida prevedono sorveglianza attiva, radioterapia e prostatectomia per i pazienti a rischio intermedio e radioterapia e prostatectomia per i pazienti ad alto rischio con eventuale associazione a ormonoterapia. La possibilità di gestire in modo congruo e con autorevolezza i percorsi terapeutici impongono al radioterapista di conoscere approfonditamente e in modo critico i dati della letteratura in particolare quelli riguardanti la radioterapia in termini di metodiche, risultati ed esiti. Se per i pazienti a rischio intermedio la prostatectomia può trovare ragionevolmente indicazione in particolare tenendo conto della speranza di vita in altre situazioni non dovrebbe essere raccomandata in particolare se il rischio di coinvolgimento linfonodale in base ai diversi nomogrammi disponibili è superiore al 15%. Nei pazienti ad alto rischio infatti il tasso di margini positivi e di coinvolgimento linfonodale è elevato e dopo chirurgia è necessario prevedere un trattamento radioterapico post-operatorio gravato da maggior tossicità. Una metanalisi Cochrane del 2011 che include i tre più importanti studi randomizzati di radioterapia post-operatoria (EORTC, SWOG, ARO)¹ ha confermato che la radioterapia adiuvante migliora la sopravvivenza e riduce il rischio di metastasi (differenza di rischio 11%) ma aumenta il rischio di stenosi uretrale e incontinenza. La Radioterapia come trattamento esclusivo o in associazione a ormonoterapia ha un ruolo importante nel trattamento curativo delle neoplasie prostatiche organo-confinate e localmente avanzate. La disponibilità di pianificazioni avanzate per 3D-CRT e IMRT consente in questo contesto potenziali vantaggi con possibili guadagni terapeutici ottenibili erogando dosi più elevate con minori effetti collaterali, in particolare per volumi bersaglio anche estesi. In Italia tali metodiche sono sempre più frequentemente adottate alla luce di numerosi contributi riportati in letteratura che tuttavia devono essere analizzati anche in senso critico. Confronti con le vecchie metodiche non sempre hanno dimostrato reali vantaggi in termini di controllo locale e di sopravvivenza. L'IMRT e tecniche di Image Guided Radiotherapy possono garantire una migliore precisione balistica per programmi di "dose escalation" ma i risultati evidenziano solo trend positivi per gli end-point clinici e i livelli di evidenza portano a gradi di raccomandazione estrapolati in assenza di confronti diretti con studi randomizzati confermativi. Le principali linee guida suggeriscono l'impiego di IMRT

quando i volumi di trattamento prevedono l'irradiazione delle stazioni linfonodali e si utilizzano dosi elevate. L'NCCN propone l'utilizzo della IGRT quando si prescrivono dosi uguali o superiori ai 78 Gy. Il reale vantaggio della IMRT con tecniche IGRT potrebbe derivare dall'impiego di queste metodiche in trattamenti transcutanei con ipofrazionamenti spinti eseguibili in 1-2 settimane per i quali sono attualmente in corso studi clinici di fase I/II. Per il momento la Radioterapia conformazionale (3DcRT) rimane lo standard di riferimento per il trattamento delle neoplasie prostatiche localizzate e localmente avanzate. La brachiterapia può essere proposta come modalità esclusiva solo nei pazienti a basso rischio mentre nelle neoplasie a rischio intermedio può trovare indicazione come boost in programmi di dose escalation per i quali ci sono studi con dati incoraggianti. Nelle neoplasie a rischio intermedio/alto e localmente avanzate gli algoritmi terapeutici proposti includono radioterapia esterna (3DcRT/ IMRT) associata ad ormonoterapia neoadiuvante/concomitante. L'ormonoterapia sembra offrire vantaggi importanti nelle neoplasie ad alto rischio e localmente avanzate mentre programmi radioterapici esclusivi con dose escalation senza ormonoterapia possono essere adeguati nelle neoplasie a rischio intermedio. Nella scelta dei trattamenti multimodali si deve tener conto infatti anche delle problematiche connesse alla qualità della vita e al rischio iatrogeno legato alla deprivazione androgenica e alla cosiddetta sindrome metabolica riportata nel 50% dei pazienti con neoplasie prostatiche e in terapia ormonosoppressiva, già dopo un solo anno di trattamento. Una conferma dell'utilità dell'ormonoterapia neoadiuvante/adiuvante associata alla radioterapia nei pazienti con neoplasia prostatica localmente avanzata deriva da studi clinici importanti (RTOG, EORTC) con buoni livelli di evidenza e raccomandazione. Più dibattuta è la scelta dei volumi di irradiazione che sono limitati al volume prostatico nei pazienti a rischio intermedio, ma possono includere le stazioni linfonodali in presenza di malattia ad alto rischio e localmente avanzata. Il ruolo delle irradiazioni delle stazioni linfonodali pelviche è ancora molto controverso e sono in corso due studi RTOG per confermarne l'utilità al momento solo suggerita per i pazienti ad alto rischio dallo studio RTOG94-13.² La trattazione e i dati che verranno presentati forniranno un adeguato update per proporre e condividere con Colleghi di altre specialità programmi diagnostico-terapeutici che prevedano un maggior utilizzo della radioterapia in un'ottica di "evidence based medicine" con vantaggi per i pazienti e in termini di governo clinico e consumo di risorse. Le informazioni consentiranno una miglior gestione di questi pazienti all'interno di strutture multidisciplinari dalla diagnosi fino al follow-up nell'ambito di "Prostate Unit" su modelli già attivi a livello internazionale.³

Bibliografia

- Linee Guida NCCN 2013, EAU 2013, AIOM 2012
1. Daly T., Hickey B., Lehman M. Adjuvant Radiotherapy following radical prostatectomy. The Cochrane library, Cochrane database Syst Rev. 2011

2. Lawton CA, Desilvio M, Roach M. 3rd et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *IJROBP* 2007, 69: 646-55.
3. R. Valdagni, P. Albers, C. Bangma. The requirements of a specialist Prostate Cancer Unit: A discussion paper from the European School of Oncology; *European J Of Cancer* 47 (2011) 1-7

MODALITÀ DI IG-BRT

L. Tagliaferri

Roma, Italia

Negli ultimi 20 anni abbiamo assistito ad una evoluzione tecnologica nel campo della brachiterapia che ha toccato in particolare il "planning", la "delivery" e le modalità di posizionamento dei cateteri.¹ Queste innovazioni insieme alla diffusione dell'uso di tecniche di imaging 3D, come l'impiego della TC ma anche della Risonanza Magnetica (RM), PET/CT e l'ecografia hanno determinato l'affermarsi dell'IGBT (Image Guided BrachyTherapy)² con un importante beneficio clinico. Un contributo notevole a tale evoluzione è arrivato dall'industria con lo sviluppo di apparecchiature con sorgenti di trattamento miniaturizzate (apparecchi Remote After Loading HDR e PDR) e applicatori sempre più piccoli, maneggevoli e RM/TC compatibili.¹ La diffusione di apparecchi monosorgente ha permesso l'effettuazione di piani di trattamento con la possibilità di una ottimizzazione nella copertura del target limitando la dose agli organi a rischio (Intensity Modulated BrachyTherapy).³ Questo, se da una parte ha determinato un aumento della precisione del trattamento, dall'altra ha portato allo sviluppo di complessi sistemi di controllo "image-based" della stabilità dell'impianto (1) e di protocolli di assicurazione di qualità.⁴ L'impiego di IMBT affiancato dall'IGBT ha portato a degli interessanti benefici clinici in termini di aumento del controllo locale e di diminuzione della tossicità.⁵ La necessità di eseguire modalità di IGBT complesse ha stimolato la ricerca in campo radiobiologico per l'individuazione di protocolli terapeutici sempre più ipofrazionati.^{1,6} I principali progressi nel campo del "planning" sono stati determinati dall'introduzione di sistemi di "image fusion", di autocontornazione, di ottimizzazione della distribuzione della dose e di ricostruzione automatica dei cateteri.^{7,8} Per quest'ultimo punto, particolare attenzione deve essere dedicata alla ricostruzione degli applicatori soprattutto quando si utilizzano immagini assiali di Risonanza Magnetica. Recentemente sono state pubblicate le raccomandazioni in merito da parte del GYN GEC-ESTRO group.⁹ Nel trattamento dei tumori della cervice uterina è ormai largamente diffuso il concetto di Adaptive Image BrachyTherapy (AIBT). In particolare l'identificazione dell'high risk CTV e dell'intermediate risk CTV considerando la diffusione del tumore al tempo della brachiterapia e alla diagnosi.² Infatti la moderna brachiterapia per i tumori della cervice uterina prevede un approccio basato sull'imaging con il target delineato individualmente su RM^{10,11} superando la modalità

basata sulla prescrizione al “punto A” attraverso l’uso di imaging 2D. Al momento il piano di trattamento effettuato su Risonanza Magnetica è considerato il “gold standard”.¹² Tuttavia possono essere utilizzate in aggiunta la TC e l’ecografia.¹³⁻¹⁶ Ancora non è chiaro il ruolo della PET/TC e della RM funzionale.¹⁷⁻²² In considerazione dell’esigenza di effettuare più frazionamenti di brachiterapia il posizionamento può essere effettuato attraverso l’inserimento diretto intrauterino degli applicatori oppure utilizzando i “cervical sleeve”. Se per la prima tecnica è necessario effettuare una anestesia per ogni applicazione per la seconda è possibile effettuare senza anestesia le frazioni successive a quella che prevede il posizionamento dello “sleeve”.²³ L’esperienza del Gyn GEC ESTRO network workshop di Lubljana nel 2007 ha mostrato che la variazioni nella prescrizione della dose tra le diverse istituzioni si riduce significativamente con l’uso di protocolli condivisi (prescrizione della dose al target e “dose constrains” per gli organi a rischio).²⁴ Numerosi studi hanno dimostrato un vantaggio in termini di aumento del controllo locale e di diminuzione della tossicità. Infatti l’uso dell’IGBT nel tumore della cervice uterina IIB-IIIb ha determinato un vantaggio nel controllo locale che è salito dal 40-75% all’80-95%. La brachiterapia della prostata può essere effettuata come trattamento esclusivo o come boost dopo terapia a fasci esterni. Si distingue la tecnica con impianto permanente con semi di I125 oppure quella con impianto temporaneo con l’uso di apparecchi remote afterloading HDR.²⁵ La tecnica di impianto al momento più diffusa è il posizionamento transperineale di semi o cateteri sotto guida ecografica.^{1,26} L’evoluzione dei semi di I125 ha determinato un miglioramento della geometria e quindi della qualità dell’impianto. Le principali innovazioni sono state il miglioramento della visualizzazione dei semi all’ecografia e l’introduzione di “stranded seeds” al posto di “loose seeds”.²⁷ La tecnica originale “2-stage”^{26,27} è ancora in uso presso alcuni centri mentre è largamente diffusa la modalità di brachiterapia guidata dall’ecografia (US-GBT) con “online real-time planning” durante l’impianto che permette di definire la giusta posizione dei semi o dei cateteri e la dosimetria. La storica tecnica eseguita in due tempi ha degli svantaggi: 1) la prostata può modificare il volume e la forma tra il momento di esecuzione del piano di trattamento previsionale e quello dell’impianto 2) è necessario riprodurre la stessa posizione del paziente nei due tempi.¹ Queste problematiche vengono superate dalla tecnica “online”²⁸ la quale permette anche delle modifiche real-time rispetto al piano previsionale del posizionamento dei cateteri o dei semi quando è già iniziata la procedura di impianto (interactive planning).²⁹ Sofisticati software in commercio suggeriscono durante l’impianto la corretta geometria di impianto dei semi o dei cateteri al fine di garantire la giusta copertura del target limitando la dose agli organi a rischio. È necessario effettuare ad ogni impianto un imaging di controllo sul quale sviluppare il piano di trattamento che deve essere specifico per ogni frazione di brachiterapia.² Alcuni centri effettuano il piano di trattamento definitivo su CT

oppure su RM. Questo è possibile effettuando una fusione di immagine tra un imaging pre-trattamento e le immagini ecografiche oppure, se gli applicatori sono compatibili, eseguendo il piano di trattamento su imaging post-impianto. La TC non offre una visualizzazione completa della base e dell’apice della prostata^{30,31} a differenza della RM che offre dei vantaggi nella contornazione della prostata.³² Il “dose-painting” basato su un imaging funzionale, in particolare su PET/TC o RM spettroscopica, sta riscotendo interesse nella comunità scientifica internazionale e potrebbe essere uno dei punti di maggiore discussione in futuro.^{2,33} La brachiterapia nell’irradiazione della mammella può essere effettuata come tecnica di boost dopo radioterapia a fasci esterni o nella “Partial Breast Irradiation” per ridurre l’incidenza di secondi tumori o tossicità cardiaca.^{34,35} Distinguiamo due tecniche a seconda del tipo di applicatore utilizzato: multicatetere o “intracavitary balloon”. Il posizionamento può essere fatto intraoperatorio attraverso la visione diretta del letto tumorale oppure dopo l’intervento chirurgico. In questa seconda modalità è necessario effettuare una IGBT attraverso il supporto dell’ecografia oppure attraverso l’imaging 2D (in scopia o controllo RX post-impianto) con l’aiuto di clips chirurgiche posizionate sul letto tumorale. Il piano di trattamento può essere eseguito su RX 2D oppure su TC o RM post-impianto.^{1,36} È ancora argomento di discussione l’individuazione della migliore modalità di imaging per la delimitazione del target volume: Ecografia, CT e MR.³⁷ La brachiterapia nel tumore del canale anale è spesso supportata da un imaging ecografico. Doniec et al hanno pubblicato i risultati di pazienti affetti da carcinoma del canale anale trattati con radioterapia a fasci esterni seguita da boost con US-GBT.³⁸ I risultati sono stati incoraggianti in quanto questa tecnica è sicura e migliora il controllo locale e la tossicità. In conclusione l’evoluzione tecnologica legata alla brachiterapia ha determinato una progressiva diffusione di questa tecnica negli ultimi anni. La possibilità di effettuare IMBT ha determinato progressi nella ottimizzazione della dose con miglioramenti degli outcomes clinici, e la ricerca di nuove modalità di IGBT sia per il posizionamento dei cateteri sia per l’effettuazione del piano di trattamento. Incoraggianti sono i risultati preliminari dell’uso dell’imaging funzionale nella brachiterapia anche se è ancora necessaria una ampia validazione. L’archiviazione multicentrica di imaging pre-trattamento e di trattamento da correlare a dati di outcome clinico potrebbe contribuire allo studio di modelli previsionali di risposta al trattamento con la creazione di strumenti di supporto per migliorare il posizionamento dei cateteri e la creazione di piani di trattamento.³⁹

Bibliografia

1. Innovative technologies in radiation therapy: brachytherapy. Hoskin PJ, Bownes P. *Semin Radiat Oncol.* 2006 Oct;16(4):209-17.
2. Image guided, adaptive, accelerated, high dose brachytherapy as model for advanced small volume radiotherapy. Haie-Meder C, Siebert FA, Pötter R. *Radiother Oncol.* 2011 Sep;100(3):333-43.

3. High-dose-rate (HDR) or pulsed-dose-rate (PDR) perioperative interstitial intensity-modulated brachytherapy (IMBT) for local recurrences of previously irradiated breast or thoracic wall following breast cancer. Niehoff P, Dietrich J, Ostertag H, Schmid A, Kohr P, Kimmig B, Kovács G. *Strahlenther Onkol*. 2006 Feb;182(2):102-7.
4. Current brachytherapy quality assurance guidance: does it meet the challenges of emerging image-guided technologies? Williamson JF. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008
5. Multimodal therapy of anal cancer added by new endosonographic-guided brachytherapy. Doniec JM, Schniewind B, Kovács G, Kahlke V, Loehnert M, Kremer B. *Surg Endosc*. 2006 Apr;20(4):673-8. Epub 2006 Jan 21.
6. Radiobiological modelling of dose-gradient effects in low dose rate, high dose rate and pulsed brachytherapy. Armpilia C, Dale RG, Sandilos P, Vlachos L. *Phys Med Biol*. 2006 Sep 7;51(17)
7. Van Der Laarse R, Luthman RW: Computer in brachytherapy, in Joslin CAF, Flynn A, Hall EJ (eds): *Principles and Practice of Brachytherapy Using Afterloading Systems*. London, Arnold, 2001
8. Mould RF, Bateria JJ, Martinez AA, Speiser BL (eds): *Brachytherapy From Radium to Optimisation*. The Netherlands, Nucletron International B.V, 1994
9. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, et al. *Radiother Oncol* 2010;96:153-60.
10. Recommendations from gynaecological (Gyn) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image based brachytherapy, radiation physics, radiobiology. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. *Radiother Oncol* 78:67-77, 2006
11. Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, et al. *Radiother Oncol* 74:235-245, 2005
12. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image guided brachytherapy. Dimopoulos J, Lang S, Kirisits C, et al. *Radiother Oncol* 2009;93:311-5.
13. Clinical impact of computed tomography based image-guided brachytherapy for cervix cancer using the tandem-ring applicator – the Addenbrooke's experience. Tan LT, Coles CE, Hart C, Tait E. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21:175-82.
14. Conformal brachytherapy planning for cervical cancer using transabdominal ultrasound. Van Dyk S, Narayan K, Fisher R, Bernshaw D. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:64-70.
15. 3D CT-based high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: clinical impact on late rectal bleeding and local control. Kang HC, Shin KH, Park SY, Kim JY. *Radiother Oncol* 2010;97:507-13.
16. Dosimetric and clinical results of a French prospective study of 3D brachytherapy for cervix carcinoma. Charra-Brunaud C, Levitchi M, Delannes M, et al. *Radiother Oncol* 2011;99.
17. Tumor volume discrepancies between FDG-PET and MRI for cervical cancer. Ma DJ, Zhu JM, Grigsby PW. *Radiother Oncol* 2011;98:139-42.
18. Adaptive brachytherapy treatment planning for cervical cancer using FDG-PET. Lin LL, Mutic S, Low DA, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:91-6.
19. Clinical evidence on PET-CT for radiation therapy planning in cervix and endometrial cancers. Haie-Meder C, Mazeron R, Magne N. *Radiother Oncol* 2010;96:351-5.
20. Apparent diffusion coefficients in GEC ESTRO target volumes for image guided adaptive brachytherapy of locally advanced cervical cancer. Haack S, Pedersen EM, Jespersen SN, Kallehauge JF, Lindegaard JC, Tanderup K. *Acta Oncol* 2010;49:978-83.
21. Apparent Diffusion Coefficient (ADC) as a quantitative parameter in diffusion weighted MR imaging in gynecologic cancer: dependence on b-values used. Kallehauge JF, Tanderup K, Haack S, et al. *Acta Oncol* 2010;49:1017-22.
22. Evaluating repetitive ¹⁸F-fluoroazomycin-araboside (18FAZA) PET in the setting of MRI guided adaptive radiotherapy in cervical cancer. Schuetz M, Schmid MP, Potter R, et al. *Acta Oncol* 2010;49:941-7.
23. Intrauterine high dose rate afterloading brachytherapy: Experience of fractionated therapy using a cervical sleeve technique. Tyrrie LK, Hoskin PJ. *Clin Oncol* 69:671-672, 1996
24. Variation of treatment planning parameters (D90 HR-CTV, D2cc for OAR) for cervical cancer tandem ring brachytherapy in a multicentre setting: comparison of standard planning and 3D image guided optimisation based on a joint protocol for dose-volume constraints. Jürgenliemk-Schulz IM, Lang S, Tanderup K, et al. *Radiother Oncol* 2010;94:339-45.
25. Principles of brachytherapy dosimetry, in Hoskin PJ, Coyle C (eds): *Radiotherapy in Practice: Brachytherapy*. Coyle C. Oxford University Press, Oxford, 2011
26. Brachytherapy and organ preservation in the management of carcinoma of the prostate. Blasko JC, Grimm PD, Ragde H. *Semin Radiat Oncol* 3:240-249, 1993
27. Permanent prostate seed implant brachytherapy: Report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64. Yu Y, Anderson LL, Li Z, et al. *Med Phys* 26:2054-2076, 1999
28. Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: Report of the American brachytherapy society. Nag S, Ciezki JP, Cormack R, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:1422-1430, 2001
29. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. Nag S, Bice W, DeWyngaert K, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:221-230, 2000
30. Impact of prostate volume evaluation by different observers on CT-based post-implant dosimetry. Al-Qaisieh B, Ash D, Bottomley DM, et al. *Radiother Oncol* 62:267-273, 2002
31. Pre- and post-implant dosimetry: an inter-comparison between UK prostate brachytherapy centres. Al-Qaisieh B. *Radiother Oncol* 66:181-183, 2003
32. Magnetic Resonance imaging anatomy of the prostate and periprostatic area: A guide for radiotherapists. Villiers GM, Vestræte KL, De Neve WJ, et al. *Radiother Oncol* 76:99-106, 2005
33. Long-term outcome of MRSI-directed dose escalation for prostate brachytherapy. Yuen J, Zelefsky MJ, Park JJ, et al. *Brachytherapy* 2009;8:168.
34. Current perspective on the MammoSite Radiation Therapy System—A balloon breast brachytherapy applicator. Keisch M, Arthur DW. *Brachytherapy* 4:177-180, 2005
35. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. *Radiother Oncol* 2009;90:1-13.
36. Localization of the surgical bed using supine magnetic resonance and computed tomography scan fusion for planification of breast interstitial brachytherapy. Jolicœur M, Racine ML, Trop I, et al. *Radiother Oncol* 2011;100:480-4.
37. Target volume definition for external beam partial breast radiotherapy: clinical, pathological and technical studies informing current approaches. Kirby AM, Coles CE, Yarnold JR. *Radiother Oncol* 2010;94:255-63.
38. Multimodal therapy of anal cancer added by new endosonographic-guided brachytherapy. Doniec et al. *Surg Endosc* 2006; 20:673-678
39. The future of predictive models in radiation oncology: from extensive data mining to reliable modeling of the results. Valentini V, Dinapoli N, Damiani A. *Future Oncol*. 2013 Mar;9(3):311-3

APPLICAZIONI CLINICHE NEI TUMORI DELLA PROSTATA

M. Mignogna

S.C. Radioterapia Oncologica. P.O. Campo di Marte-Lucca, Italia

L'impiego della brachiterapia per il trattamento radicale del carcinoma prostatico localizzato si è consolidato, nel corso degli ultimi 20 anni, quale trattamento in grado di riportare, per le forme a basso rischio, un outcome sovrapponibile ai risultati ottenuti con la prostatectomia radicale e la radioterapia esterna.¹⁻⁶ In studi retrospettivi monocentrici con casistiche numericamente consistenti e con lungo follow-up si è dimostrato un risultato favorevole in termini sia di end-point biochimico sia di OS, di DFS e di DSS.⁷⁻⁹ In contemporanea in questi ultimi anni è stato fatto un ragguardevole progresso in radioterapia grazie allo sviluppo di apparecchiature e di tecnologie informatiche (computer e software) che consentono la manipolazione delle immagini (US, CT e RM). La radioterapia esterna è stata senz'altro il primo settore ad aver risentito di questi progressi, e ciò ha portato allo sviluppo delle tecnologie IMRT-IGRT.^{10,11} Ma questi progressi hanno avuto anche una ricaduta significativa sulle tecniche brachiterapiche. Del resto storicamente la brachiterapia è stata la tecnica, lì dove proponibile, che meglio ha risposto al paradigma fondamentale della radioterapia: "la più elevata dose possibile al tumore con il massimo risparmio dei tessuti sani". I progressi tecnologici sopra ricordati hanno consentito pertanto, anche in questo settore, grazie alla possibilità di eseguire impianti ecoguidati, la realizzazione di piani con distribuzione di dose migliore rispetto a quelli ottenuti con le tecniche di radioterapia esterna, con l'indubbio vantaggio di una procedura che richiede un solo giorno di trattamento, e che elimina alcuni problemi tipici della radioterapia esterna quali ad es. la riproducibilità del set-up del paziente o dell'organ motion. Una altra ricaduta, dovuta a questi progressi tecnologici, si è avuta sulla diffusione di questa modalità di trattamento (oggi ben diffusa negli Stati Uniti e nel Nord Europa), in quanto la maggiore affidabilità del posizionamento delle sorgenti durante l'impianto "image guided", introdotto nella pratica clinica negli anni '80, ha reso più agevole il rispetto della dose di prescrizione e dei limiti di dose agli OAR, rendendo più facile il raggiungimento di risultati clinici simili a quelli ottenuti nei centri di eccellenza e di riferimento.^{12,13} Questa maggiore diffusione della tecnica brachiterapica per il trattamento delle neoplasie prostatiche, trova quindi la sua propria ragione nello sviluppo delle tecniche d'immagine, che consentono di individuare i volumi di trattamento e di guidare un corretto posizionamento delle sorgenti radioattive all'interno del volume ghiandolare. Da ciò deriva un cambiamento nelle modalità di impianto che ha visto abbandonare, in questi ultimi anni, l'esecuzione di un preplanning a favore di un "intraoperative planning", che deve essere inteso secondo la definizione ABS (American Brachytherapy Society) come la creazione di un piano in sala operatoria subito prima della procedura d'impianto, con l'im-

mediata esecuzione dell'impianto programmato. L'esecuzione di un preplanning, effettuato alcuni giorni o settimane prima della procedura d'impianto, al fine di produrre un piano ottimizzato e di prevedere la quantità di sorgenti necessarie, presenta alcune problematiche prima tra le quali, la riproducibilità della posizione del paziente e delle immagini ecografiche, dovuta anche al rilassamento dei muscoli del pavimento pelvico conseguente all'anestesia. Ulteriori sviluppi dell'utilizzo dell'immagine, in particolare ecografica, in brachiterapia prostatica, consistono nell'"interactive planning" e nel "dynamic dose calculation". L'"interactive planning" (ABS) si riferisce alla possibilità di ottimizzare il posizionamento delle sorgenti, progressivamente durante l'impianto, in quanto è possibile apprezzare sull'immagine ecografica il progressivo conformarsi della dose al rilascio delle sorgenti stesse, in tempo reale, con un feedback image-based che consente il confronto con le posizioni pianificate in precedenza, che è possibile aggiornare al momento. Si ottiene così la visualizzazione diretta ed in tempo reale della distribuzione di dose, che se si rileva sub ottimale, consente una correzione: dynamic dose calculation. Quest'ultima richiama in qualche maniera quello che nella terapia a fasci esterni chiamiamo "adaptive". Per alcuni aspetti gli studi che riferiscono questi miglioramenti hanno alcuni bias legati alla esperienza del brachiterapista ed in genere del team che partecipa all'impianto, ma alcune tecniche di impianto, basate sull' "image guided" hanno dimostrato una riduzione della curva d'apprendimento degli operatori, che sono meno guidati dalla propria specifica attitudine manuale.¹⁴⁻¹⁶ Alcuni aspetti di quanto sopra riportato, riferiti principalmente agli impianti permanenti LDR, trovano riscontro anche nella brachiterapia prostatica effettuata con impianti temporanei HDR. Questa modalità di trattamento è usata sia per il trattamento esclusivo con buoni risultati,¹⁷ sia quale sovradosaggio dopo radioterapia esterna in neoplasie a rischio intermedio o alto, con frazionamenti diversi.¹⁸⁻²⁰ In brachiterapia HDR, così come per la sorgente nel LDR, il corretto posizionamento dei cateteri e la buona geometria dell'impianto costituiscono un problema fondamentale, in particolare nei trattamenti effettuati con più frazioni. Il diverso riposizionamento dei cateteri, o eventuali spostamenti costringono a riacquisire nuovamente le immagini sulle quali ripianificare il trattamento allo Scopo: di garantire una alta precisione. Anche in questo settore pertanto l'immagine guida l'accuratezza dell'impianto e di conseguenza i risultati clinici. Un settore di ricerca nell' "image guided" in brachiterapia prostatica è rappresentato dalla RM. L'impiego della RM potrebbe avere dei vantaggi nel guidare l'impianto permanente, in quanto consente una maggiore visualizzazione dell'anatomia prostatica ed una più accurata valutazione volumetrica rispetto all'ecografia transrettale, ma presenta alcune problematiche non indifferenti, prima fra tutte la difficoltà ad eseguire l'impianto in una posizione che consenta anche il rilievo delle immagini, sulle quali poi pianificare e realizzare l'impianto delle sorgenti o dei cateteri.^{21,22} L'impiego di tecniche d'"image guided" nell'esecuzione della brachi-

terapia prostatica, non solo ecografiche, ma di risonanza magnetica o di immagini TC rilevate con cone beam, rappresenta senz'altro un settore di ricerca, che ha già qualche riscontro in letteratura, che potrebbe aggiungere ulteriori elementi di qualità con una ricaduta sui risultati clinici di indubbio interesse.

Bibliografia

- Lee WR et al. The 1999 patterns of care study of radiotherapy in localized prostate carcinoma: a comprehensive survey of prostate brachytherapy in the United States. *Cancer* 2003; 98,9: 1987-94
- D'Amico AV et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280, 11: 969-74
- Beyer DC et al. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 57, 3: 263-7
- Brachman DG et al. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumor in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48, 1: 111-7
- Sharkey J et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005; 4, 1: 34-44
- Potters L et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004; 71, 1: 29-33
- Potters L et al. 12-years outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005; 173, 5: 1562-6
- Stock RG et al. Disease-specific survival following the brachytherapy management of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64, 3: 810-6
- Stock RG et al. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64, 2: 527-33
- Vellere D et al. A (short) history of imaged guided radiotherapy. *Radiother Oncol* 2008; 86: 4-13
- Nystrom H et al. Physics and high-technology advances in radiotherapy: are they still worth it? *Radiother Oncol* 2008; 86: 1-3
- Potter R et al. Image-guided brachytherapy sets benchmarks in advanced radiotherapy. *Radiother Oncol* 2009; 91: 141-6
- Mazeron JJ et al. Brachytherapy: a new era. *Radiother Oncol* 2005; 74:223-5
- Polo A et al and behalf of the PROBATE group of the GEC-ESTRO. Review of intraoperative imaging and planning techniques in permanent seed prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2010; 94: 12-23
- Haie-Meder C. et al. Image guided, adaptive, accelerated, high dose brachytherapy as model for advanced small volume radiotherapy. *Radiother Oncol* 2011; 100: 333-343
- Choi YI et al. Interobserver variability of transrectal ultrasound for prostate volume measurement according to volume and observer experience. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 444-449
- Martinez AA et al. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 481-8
- Neviani CB et al. Results of high-dose-rate brachytherapy boost before 2D or 3D external beam irradiation for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2011; 98: 169-74
- Martinez AA et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 363-70
- Morton G et al. Is single fraction 15 Gy the preferred high dose rate brachytherapy boost dose for prostate cancer? *Radiother Oncol* 2011; 100: 463-7
- Burkati M et al. The use of magnetic resonance imaging for image-guided brachytherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010; 54: 137-141
- D'Amico AV et al. Real-time magnetic resonance image-guided interstitial brachytherapy in the treatment of select patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 507-515

LA TERAPIA DI SUPPORTO IN RADIOTERAPIA ONCOLOGICA. DISTRETTO TESTA-COLLO

V. De Sanctis

Radioterapia Oncologica, "Sapienza" Università di Roma, Italia

Il tumore del testa-collo ha una incidenza di 645 000 nuovi casi ogni anno, in tutto il mondo, il 75% dei quali con stadio III e IV della malattia, causando più di 350 000 morti l'anno.¹ Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che regimi di trattamento multimodale migliorano l'outcome nei pazienti con tumore della testa e del collo con malattia localmente avanzata, sia in adiuvante che con finalità curativa.^{2,3} Questo vantaggio sulla sopravvivenza si è proporzionalmente accompagnato ad un sostanziale aumento della tossicità. Nello studio RTOG 95-01, di chemio-radioterapia adiuvante,² la frequenza di tossicità acuta grado ³ è stata del 77% in pazienti sottoposti a chemio-radioterapia contro il 34% dei pazienti sottoposti a sola radioterapia (p<0,0001). Mucosite, dermatite e tossicità ematologica sono alcune delle tossicità acute più comunemente osservate in pazienti con tumore del testa collo trattati con chemio e/o radioterapia. Oltre ad un impatto negativo sulla qualità della vita, la tossicità acuta grado ≥ 3 può avere un impatto negativo sui tassi di sopravvivenza, dovuto alle non programmate interruzioni della terapia stessa. In questo scenario, la terapia di supporto nel paziente con tumore del testa-collo ha un ruolo cruciale. La mucosite del cavo orale è una delle principali complicanze del trattamento con radio±chemioterapia nel paziente con tumore del testa-collo. La prevenzione e la gestione della mucosite orale in pazienti con tumore della testa e del collo trattati con radioterapia (con o senza chemioterapia o agenti biologici) rimane ancora il principale ostacolo per trattare aggressivamente questi pazienti. Il verificarsi di mucosite orale grado ³ costringe spesso a interruzioni del trattamento, con una riduzione del controllo locale e un effetto negativo sulla sopravvivenza libera da malattia.^{4,5} Inoltre, la mucosite orale è associata a dolore, sanguinamento, disfagia, aumento di infezioni locali e sistemiche, deterioramento della capacità di alimentazione, alto tasso di ospedalizzazione e colpisce profondamente la qualità della vita dei pazienti affetti da tumore della testa e del collo.^{6,7} Le nuove tecnologie e le tecniche radioterapiche, come la IMRT, si sono dimostrate utili nel risparmio delle ghiandole salivari. Questo approccio radioterapico è stato studiato anche per un risparmio della mucosa orale: esso sembra essere correlato ad una minore incidenza di mucosite orale di grado elevato, ma la magni-

tudine dei sintomi correlati alla mucosite orale continua ad essere estremamente importante anche con le nuove tecnologie.⁸⁻¹⁰ Anche se molte molecole, farmaci e altre misure sono state proposte come prevenzione della mucosite orale, approcci standardizzati non sono stati definiti fino ad oggi. L'igiene orale, la profilassi con fluconazolo, benzidamina, "low-laser therapy", terapia con palifermin, sono legati a un certo grado di riduzione della mucosite orale, ma nessuno di essi può ancora essere considerato un approccio standard per la prevenzione della mucosite orale.¹¹ Numerosi studi sono focalizzati su polimorfismi genetici per individuare strategie di trattamento "tailored". Infine, negli ultimi anni la risposta immunitaria innata e adattativa secondaria alla morte o danno cellulare da trattamento radio e/o chemioterapico delle cellule della mucosa del cavo orale, sono state integrate nella patogenesi della mucosite orale. Ciò aprirà nuovi scenari nella profilassi e nel trattamento della mucosite del cavo orale. Come conseguenza della mucosite, disfagia e odinofagia sono comunemente riportati in pazienti con tumore del testa collo trattati con radio e/o chemioterapia. L'uso di sondino naso-gastrico o PEG in profilassi è controverso, ma può essere necessario in alcuni pazienti ad alto rischio.¹² La deglutizione (almeno di liquidi) e esercizi mirati per la deglutizione devono essere sempre incoraggiati, anche in quei pazienti che hanno sondino naso-gastrico o PEG. La sintomatologia dolorosa richiede l'uso di oppioidi sistemici e i pazienti devono essere avviati a stretto monitoraggio dello stato nutrizionale e della eventuale disidratazione, con ricorso a regime di ospedalizzazione soprattutto in caso di infezione sistemica o in presenza di segni/sintomi di SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome). La dermatite in corso di radioterapia per HNSCC, è generalmente da lieve a moderata (grado 1-2), ma il 25-35% dei pazienti mostra tossicità grave (grado ≥ 3). Utile approccio multidisciplinare (oncologo, radioterapista, dermatologo e infermiere), che nel caso di dermatite grado 3-4 è mandatorio. Sebbene non esistono studi randomizzati, dati della letteratura suggeriscono che con radioterapia e cetuximab l'incidenza di dermatite G3/4 è più alta rispetto alla sola radioterapia e alla radiochemioterapia. Non ci sono studi randomizzati che valutino nello specifico trattamenti profilattici per la tossicità cutanea da cetuximab nei trattamenti con radioterapia del distretto testa-collo. Studi randomizzati in vari tipi di tumore con diversi tipi di anticorpi monoclonali non hanno dimostrato un vantaggio nell'utilizzo preventivo di derivati della vitamina A ed E, tetraciclina orale, steroidi topici. Vi è anche una limitata evidenza per sostenere l'uso di sucralfato, bifine crema, aloe vera, crema alla camomilla, o medicazioni varie per la prevenzione di reazioni cutanee acute da radiazioni e cetuximab. La pratica clinica diffusa sembra comunque ritenere utili misure di carattere generali igieniche/"di buon senso", come mantenere la zona irradiata pulita e, lavarsi le mani prima di toccare l'area interessata e usare gli asciugamani puliti, lavare l'area interessata non più di due volte al giorno, con saponi pH 5 e / o oli per la pelle sensibile, mantenere la pelle idratata con creme

idratanti (a base di urea, acido lattico, ecc). Inoltre è opportuno evitare l'esposizione solare, anzi consigliato l'utilizzo di schermi solari; evitare di indossare abiti di materiale sintetico; non utilizzare prodotti che irritino la cute, rendendola secca (acqua troppo calda, cosmetici e deodoranti a base di alcool); si consiglia di evitare una crescita eccessiva della barba, radendosi quotidianamente con rasoi multilame utilizzando creme emollienti pre-barba e creme idratanti post-barba (non contenenti alcool); evitare poli-micro-traumatismi. Le reazioni cutanee devono essere valutate almeno una volta a settimana. (13-15) La xerostomia acuta o subacuta di grado CTCAE ≥ 2 , presente entro 6-8 mesi dall'inizio della radioterapia, si osserva nel 50% dei pazienti sottoposti ad irradiazione delle ghiandole parotidi con dosi di 33-35 Gy. Il range di dose media che rappresenta la soglia per una riduzione del flusso salivare clinicamente sensibile è 24-28 Gy anche se non sembra ci sia una chiara dose soglia per una generica riduzione della funzione ghiandolaire. È indubbio il vantaggio di prevenzione sull'incidenza della xerostomia con l'utilizzo di tecniche IMRT (una riduzione della dose alle parotidi di circa il 30% in diversi studi porta ad una riduzione dell'incidenza di xerostomia di grado RTOG/EORTC ≥ 2 del 30-40%). L'amifostina, un tioposfato organico, che proteggerebbe DNA e membrane cellulari dai danni dei radicali liberi ha dimostrato qualche risultato nella prevenzione della xerostomia radioindotta.¹⁶ La Pilocarpina, inoltre, è l'unico farmaco approvato dalla US Food and Drug Administration per il trattamento della xerostomia radioterapia-indotta, sebbene non induca un sostanziale miglioramento della qualità della vita.¹⁷ Attualmente, un approccio multidisciplinare è obbligatorio nei pazienti con tumore della testa e del collo, non solo nella fase di stadiazione e trattamento, ma soprattutto nella gestione degli effetti collaterali. Pertanto, la condivisione di procedure di terapie di supporto uniformi da parte di radioterapisti, oncologi, chirurghi e di specifici professionisti, è uno strumento essenziale per ottenere la finalità terapeutica nel rispetto della qualità di vita.

Bibliografia

1. Kamangar F et al. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24:2137-2150
2. Bernier J, et al Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005; 27:843-850.
3. Pignon JP et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92:4-14.
4. Trotti A et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003; 66:253-262.
5. Elting LS et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation and impact on quality of life. *Cancer* 2008; 113:2704 - 2713.
6. Raber Durlacher, et al. Oral mucositis: Review. *Oral*

- Oncology 2010;46:452–6
7. Logan RM. Advances in understanding of toxicities of treatment for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2009;45(10):844–8.
 8. G. Sanguineti et al. IS THERE A “MUCOSA-SPARING” BENEFIT OF IMRT FOR HEAD-AND-NECK CANCER? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 66, No. 3, pp. 931–938, 2006.
 9. G. Sanguineti et al. Weekly dose–volume parameters of mucosa and constrictor muscles predict the use of percutaneous endoscopic gastrostomy during exclusive intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 79, no. 1, pp. 52–59, 2011.
 10. Zhong-He Wang, et al. Protecting the Oral Mucosa in Patients With Oral Tongue Squamous. *Cell Carcinoma Treated Postoperatively With Intensity-Modulated Radiotherapy: A Randomized Study. Laryngoscope*, 122:291–298, 2012
 11. Worthington HV et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011
 12. Rosenthal DI et al Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19:29–34.
 13. Luis Cabezón Gutiérrez et al. Management of dermatitis in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab and radiotherapy. *Oral Oncology* 48 (2012) 293–297
 14. J. Bernier et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Annals of Oncology* 22: 2191–2200, 2011
 15. Carmine Pinto et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *The Oncologist* 2011;16.
 16. Jensen SB et al A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer*. 2010 Mar 25.
 17. Fisher J et al. Phase III quality-of-life study results: impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer – RTOG 97-09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:832–836

LA TERAPIA DI SUPPORTO IN RADIOTERAPIA ONCOLOGICA: DISTRETTO PELVICO

M.A. Gambacorta

Divisione di Radioterapia, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

La radioterapia con o senza chemioterapia è utilizzata nella terapia delle neoplasie maligne della pelvi: ginecologiche, genitourinarie e gastrointestinali. La radioterapia può causare alterazioni funzionali a livello degli organi a rischio, strutture non coinvolte dalla neoplasia che vengono, a seconda della sede, parzialmente od interamente incluse nel campo di radioterapia. L'organo più sensibile all'effetto delle radiazioni è l'intestino tenue, gli altri organi che possono subire il danno causato dalle radiazioni nel distretto pelvico sono il retto, l'ano, la vescica, la vagina e gli organi sessuali ed il midollo osseo. Il danno da radioterapia viene classificato come acuto e cronico. Il danno acuto è quello che si manifesta durante la radioterapia ed entro i 3 mesi dalla fine di essa, il danno cronico è quello che tipicamente si manifesta a partire dai 6 mesi dalla fine

della radioterapia e per anni successivamente. I diversi tessuti od organi possono variamente manifestare una tossicità acuta o cronica alle radiazioni, ciò dipende dalla “radiosensibilità”, fenomeno complesso che semplicisticamente può essere correlato alla velocità del turn-over cellulare dei diversi tessuti. La comprensione della fisiopatologia del danno tissutale risulta importante per la scelta della più appropriata terapia di supporto da somministrare al paziente in corso di radioterapia o successivamente ad essa. I meccanismi fisiopatologici sottostanti il danno funzionale sono sostanzialmente sovrapponibili nei diversi organi o tessuti. Fino a qualche anno fa il danno tissutale veniva attribuito ad un insulto diretto delle radiazioni a livello dello strato basale dell'epitelio, con la morte delle cellule clonogeniche e l'impossibilità di rinnovare l'epitelio con conseguente atrofia e ulcerazione dello stesso. Oggi si ritiene che il danno derivi da una contemporanea azione delle radiazioni sia a livello dell'epitelio che delle strutture della matrice extra-cellulare della sottostante sottomucosa. In tale contesto, l'alterazione microvascolare, con l'apoptosi delle cellule endoteliali, sembra essere la manifestazione che precede le modificazioni della mucosa. In maniera semplicistica il danno viene mediato dalla produzione di radicali liberi dell'ossigeno che producono un danno diretto sia a livello delle cellule della mucosa e della sottomucosa, sia l'attivazione di fattori di trascrizione che ‘up-regolano’ i geni del TNF e delle interleuchine che causano l'apoptosi delle cellule della mucosa e della sottomucosa. Il danno tardivo o cronico è generalmente legato alla endarterite dei vasi della sottomucosa, all'incremento del tessuto fibroso, fenomeni che generano ischemia della mucosa con conseguente atrofia, ulcerazioni e perdita di elasticità dell'organo. Benché giudicati fisiopatologicamente distinti, ad oggi si suppone che ci sia una stretta correlazione fra i due meccanismi fisiopatologici e che il perdurare del danno acuto, non esitante nella ‘restitutio ad integrum’, sia correlato della comparsa e della gravità del danno tardivo. La sintomatologia dipende dall'organo in cui il danno si manifesta. Intestino tenue: i sintomi acuti si manifestano con diarrea, dolore addominale, anoressia, nausea vomito e malessere generale. Generalmente scompaiono dopo 2-3 settimane dalla fine della radioterapia. I sintomi cronici includono la diarrea, aumentato transito intestinale, malassorbimento che nei casi più gravi può comportare malnutrizione con anemia ed ipoalbuminemia. Sintomi gravi possono più raramente derivare dalle stenosi, ulcere e fistole comparsa di ascessi. Retto: i sintomi legati al danno acuto sono generalmente, il tenesmo, la diarrea e più raramente il sanguinamento essi si manifestano generalmente dopo la somministrazione di circa 20 Gy di terapia. I sintomi della proctite tardiva variano a secondo del danno sottostante: il sanguinamento rettale (teleangectasie e friabilità dei neovasi), la difficoltà nell'evacuazione (stenosi), l'evacuazione frequente, l'urgenza e l'incontinenza (diminuita elasticità della parete rettale). Essi si manifestano tipicamente a partire dai 12-18 mesi dalla fine della radioterapia. Ano: i sintomi acuti sono legati alla comparsa di erosioni superficiali della

mucosa che generano evacuazioni dolorose e tenesmo. I sintomi tardivi sono generati dal danno allo sfintere e possono manifestarsi con incontinenza o difficoltà nell'evacuazione legata alla stenosi del canale anale. Vescica: sintomi acuti sono rappresentati dalla disuria, generalmente compaiono dopo i 20 Gy e si risolvono 2-3 settimane dopo la fine della terapia. I sintomi cronici includono la disuria, il dolore, la contrazione della vescica, la fistola vescicovaginale, ma soprattutto diversi gradi di ematuria. Vagina: i sintomi acuti si manifestano generalmente con secchezza vaginale e sovrainfezioni. I sintomi cronici sono la secchezza, la stenosi o la diminuzione della lunghezza (generalmente dopo trattamenti brachiterapici) e più raramente sanguinamento vaginale. Complicazioni più gravi e meno frequenti sono la necrosi e la comparsa di fistole. Midollo osseo: circa il 40% del midollo osseo è localizzato a livello pelvico. Quando irradiato il MO reagisce con l'incremento della proliferazione dei progenitori, quindi la tossicità acuta si manifesta raramente. Con l'esposizione di grandi volumi di midollo osseo alle radiazioni, la neutropenia si manifesta dopo 2-3 settimane dall'inizio della radioterapia, seguita da trombocitopenia e poi anemia in 2-3 mesi. La chemioterapia agisce sul midollo osseo con lo stesso meccanismo della radioterapia, quindi la combinazione delle due modalità terapeutiche può avere un effetto additivo. La tossicità da radioterapia viene classificata con diverse scale che, tenendo conto di diversi parametri, ne parametrizzano la gravità. Ad oggi quella raccomandata è la CTC_AE (common toxicity criteria adverse events), che classifica le tossicità dei diversi tessuti od organi, non distinguendone l'evento terapeutico che la ha causata (chirurgia piuttosto che radioterapia o chemioterapi), né il periodo in cui essa si è manifestata (acuta vs cronica). Il vantaggio di questa scala di tossicità rispetto a quelle comunemente usate in precedenza (RTOG) risiede nel fatto che quest'ultima tiene in conto che ad oggi la maggior parte dei tumori viene trattata con terapia multimodali (radioterapia +/- chemioterapia +/- chirurgia), che può essere indistintamente utilizzata per il danno durante terapia che conseguente alla stessa. Tuttavia la sua apparente complessità rispetto alle scale tradizionalmente utilizzate nella classificazione del danno da radiazione, ne ha reso, in taluni casi, lenta la sua introduzione nella pratica clinica. In genere tutte le scale classificano la tossicità in 4 o 5 gradi dove il numero più alto corrisponde alla tossicità più grave. La comparsa della tossicità durante la radioterapia genera 'disconfort' per il paziente e nei casi più gravi comporta l'interruzione del trattamento. Quest'ultimo rimedio, specialmente nelle neoplasie con un turnover cellulare molto veloce, può causare un detrimento all'efficacia della radioterapia, dovuta al ripopolamento cellulare che risulta essere maggiore proprio nel periodo in cui maggiore è la manifestazione della tossicità. Inoltre un danno acuto prolungato può contribuire alla comparsa e gravità del danno tardivo e da dati non pubblicati, nel tumore del retto, una maggiore tossicità acuta sembra essere indipendentemente correlata ad una minore risposta del tumore. La comparsa della tossicità tardiva in pazienti lungo

sopravvivenza può causare sintomi che rendono difficile la vita di relazione ed impattano negativamente sulla qualità della vita ed in taluni rari casi possono mettere in pericolo la sopravvivenza stessa del paziente. Per tali motivi il controllo della tossicità acuta ed una corretta gestione della tossicità tardiva risultano parimenti importanti alla somministrazione della terapia oncologica. La letteratura riguardante la gestione delle terapie di supporto in radioterapia è spesso poco sistematizzata, tranne nella gestione della tossicità gastro-intestinale, dove Gruppi di Studio si sono riuniti per generare, attraverso la revisione della letteratura disponibile, delle linee guida nelle quali i diversi medicinali vengono raccomandati o suggeriti. L'ultima revisione è stata pubblicata nel 2013. La terapia di supporto per gestione della tossicità gastro-intestinale è stata divisa in preventiva e curativa. Nella terapia preventiva viene raccomandata la prescrizione di fermenti lattici contenenti i *Lattobacillo spp*, l'utilizzo dell'amifostina ev, la somministrazione orale di sulfalazina. Nel trattamento della proctite cronica viene confermato l'uso dei microclismi di sucralofato e suggerita l'ossigenoterapia, benché venga sottolineato che il costo di quest'ultimo trattamento potrebbe renderne proibitivo il suo utilizzo routinario. Nel trattamento della diarrea, associata alla somministrazione della chemioterapia concomitante, non controllabile con loperamide viene raccomandata la somministrazione di octreotide sc. Gli interventi terapeutici nella gestione della tossicità anale prevedono la somministrazione di antidiarroici (loperamide) in caso di incontinenza, codeina come anestetico locale, inoltre è raccomandato l'utilizzo di detergenti delicati e l'applicazione locale di aloe, violetta genziana e lidocaina topica. In caso di stenosi viene raccomandato l'utilizzo di farmaci che ammorbidiscono le feci. Nei casi di sintomi incoercibili il trattamento primario è il posizionamento di una colonostomia. Esistono, per il trattamento dei sintomi tardivi, esperienze con ossigenoterapia. La terapia preventiva della cistite attinica non è stata ancora codificata, in letteratura è stata recentemente testata la somministrazione di cramberry senza risultati positivi. Le opzioni terapeutiche sono i trattamenti intravesicali con acido ialuronico che ripristina lo strato di glicosaminoglicani dell'urotelio, le irrigazioni con sali di alluminio che agiscono a livello dei capillari della sottomucosa ed instillazioni di formalina rimedio utilizzato per controllare l'ematuria nel carcinoma della vescica, tuttavia gravato da numerosi effetti collaterali. I trattamenti sistemici prevedono la somministrazione di estrogeni che modulano l'effetto immune delle citochine e stimolano l'attività endoteliale, la somministrazione di sodio pentosano polifosfato che ripara lo strato di glicosammino glicani dell'urotelio, l'utilizzo dell'acido epsilon aminocaproico, che deve essere utilizzato con cautela soprattutto nei pazienti con emodiscrasie, la somministrazione del fattore VIIa che promuove la formazione di coaguli a livello della zona con il danno vascolare. Le procedure fisiche nel controllo dell'ematuria prevedono l'ossigenoterapia, la compressione del sito di sanguinamento e nei casi di ematuria grave ed incoercibile l'embolizzazione delle arteriose fino alla

cistectomia. La prevenzione delle stenosi vaginali prevede la somministrazione sia locale che sistemica di estrogeni che contribuiscono al rinnovamento delle cellule della mucosa ed all'incremento dell'elasticità delle pareti, inoltre viene consigliato alle donne di avere rapporti sessuali o l'utilizzo di dilatatori vaginali, è stato dimostrato che un supporto psicoeducazionale può aumentare la compliance all'uso di dilatatori e diminuire la paura dei rapporti sessuali. Conclusioni: Gli effetti tossici acuti e tardivi dei trattamenti radioterapici a livello del distretto pelvico possono comportare sia l'interruzione del trattamento durante la terapia, con minore efficacia della stessa, sia un significativo peggioramento della qualità di vita in pazienti lungo sopravvissuti. È importante quindi sia agire nella prevenzione che nella terapia degli effetti collaterali. La scarsità di linee guida comporta una eterogeneità di trattamenti nella pratica clinica, tuttavia una iniziale sistematizzazione dei dati comincia a comparire in letteratura. L'utilizzo di protocolli terapeutici è fortemente raccomandato, così come la raccolta dei dati e la promozione di studi clinici controllati anche nel campo della gestione delle tossicità.

IL RUOLO DEL CHIRURGO: INDICAZIONI E RISULTATI

V. Saita

Catania, Italia

La chirurgia conservativa dei tumori sovraglottici oltre alla conservazione della voce laringea offre al paziente elevate probabilità di guarigione a condizione di una rigorosa stadiazione. La sovraglottide è una unità anatomica indipendente dalla regione glottica e sottoglottica. La derivazione faringea (IV arco brachiale) della regione sovraglottica rispetto a quella respiratoria (solco laringo-tracheale) della regione glottica-sottoglottica giustifica il comportamento diffusivo dei tumori di questa sede. Per lo stesso motivo il drenaggio linfatico sovraglottico alle stazioni linfonodali laterocervicali (livelli II, III, IV) bilateralmente è estremamente elevato. Il carcinoma sovraglottico può facilmente estendersi alle aree limitrofe (base lingua e faringe), ma tende ad arrestarsi a livello della demarcazione embriologica rappresentata dal ventricolo di Morgagni. Punti di minore resistenza alla diffusione del tumore sovraglottico sono:

- epiglottide che, costituita da cartilagine elastica, per la presenza nel suo contesto di vasi, nervi e dotti escretori di ghiandole sieromucose consente ai tumori della faccia laringea di infiltrare la loggia iotiro-epiglottica. I tumori della porzione libera dell'epiglottide e dei suoi margini invece diffondono facilmente verso le vallecule glosso-epiglottiche;
- la cartilagine tiroide, che va incontro ad un processo di ossificazione sottopericondrile che si concretizza intorno ai 50 anni, è facilmente aggredibile dalla neoplasia che si propaga lungo i suoi spazi vascolari ossei;
- la falsa corda: tumori che insorgono in questa sede possono infiltrare lo spazio paraglottico e da qui

sconfinare nel piano glottico;

- l'articolazione cricoaritenoidica per la sua ricca vascolarizzazione costituisce un elevato rischio di metastatizzazione.

La scelta terapeutica (più o meno demolitiva) è strettamente legata alla stadiazione del tumore. Nei T1 la scelta è tra chirurgia endoscopica laser CO₂ assistita e RT; nei casi di broncopneumopatia l'unica opzione è la RT, mentre nelle recidive dopo RT l'unica opzione è la laserchirurgia. Lo svuotamento laterocervicale è opzionale. Nei T2 è indicata la laringectomia orizzontale sovraglottica e lo svuotamento laterocervicale bilaterale. T2 esofitici localizzati all'epiglottide sovraioidea possono essere affidati alla RT esclusiva. Nei T3, in relazione alla sottosele interessata, l'approccio è chirurgico mediante laringectomia sovraglottica o sovracricoidea con svuotamento laterocervicale bilaterale. Nei T4 è indicata la laringectomia totale con svuotamento laterocervicale bilateralmente e RT. La radiochemioterapia è riservata ai pazienti che per motivi clinici o per scelta personale non sono arruolabili alla chirurgia. Stadiazione rigorosa e approccio pluridisciplinare (chirurgico e radio-oncologico) sono gli elementi indispensabili per l'ottimizzazione dei Risultati:

TRATTAMENTI INTEGRATI NELLA CONSERVAZIONE D'ORGANO: INDICAZIONI E RISULTATI

F. Miccichè

Roma, Italia

I carcinomi squamosi a partenza dalla regione laringea sovraglottica rappresentano circa il 40% di tutte le neoplasie laringee e si presentano frequentemente in stadio localmente avanzato. L'obiettivo terapeutico di maggiore controllo locale e sopravvivenza globale in questi pazienti si affianca oggi ad una maggiore attenzione alla qualità di vita e quindi alla preservazione della funzione d'organo. Le moderne linee guida in Oncologia suggeriscono quali strategie seguire a seconda dello stadio e della sede di insorgenza di tali malattie, offrendo tuttavia delle soglie di discrezionalità a volte ampie a causa dell'assenza di casistiche numerose e di livelli di evidenza maggiori. Diversi lavori in letteratura hanno evidenziato negli ultimi come i trattamenti integrati di radioterapia e chemioterapia con farmaci tradizionali e più recentemente con anticorpi monoclonali, migliorino i risultati sia oncologici che di preservazione di funzione d'organo, a fronte di tossicità acute e tardive maggiori. Importanti metanalisi hanno risposto ad alcuni dei quesiti relativi a quale sia il miglior timing di associazione tra radioterapia e farmaci, quale farmaco utilizzare e in base a quale età selezionare i pazienti più idonei. L'avvento dei taxani, degli anticorpi monoclonali, delle nuove tecnologie radioterapiche e chirurgiche richiede oggi sempre maggiore attenzione nella selezione dei pazienti, nella stadiazione di queste neoplasie e nell'attenta registrazione dei risultati sia in termini di endpoint come controllo locale e sopravvivenza ma anche delle tossicità acute e tardive e della qualità di

vita. Fondamentale diviene quindi, nell'ambito della preservazione d'organo laringea, disegnare studi che seguano delle raccomandazioni precise volte a meglio identificare e valutare questo end-point oltre tradizionali outcomes oncologici. Tra le raccomandazioni, vi è sicuramente, per meglio stratificare i pazienti e le diverse risposte individuali alle terapie, l'importanza di raccolta di biomarcatori così come l'opportunità di utilizzo dell'imaging funzionale come fattori prognostici e predittivi.

Bibliografia

- Evaluations of Quality of Life and Organ Function Marcy A. List and S. Pinar Bilir *Semin Oncol* 31:827-835, 2004
- Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations—a consensus panel summary. Jean-louis lefebvre, m.d.,* and k. kian ang, m.d., y on behalf of the larynx preservation consensus panel *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 73, No. 5, pp. 1293–1303, 2009
- Oncologic outcomes in advanced laryngeal squamous cell carcinomas treated with different modalities in a single institution: a retrospective analysis of 65 cases. Francesco Bussu, Francesco Micciche` et Al. *Head & Neck*—doi 10.1002/hed april 2012
- The Current Role of Partial Surgery As a Strategy for Functional Preservation in Laryngeal Carcinoma. Juan Pablo Rodrigo, Andrés Coca-Pelaz*, Carlos Suárez. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011;62(3):231--238
- Can "early" and "late" 18F-FDG PET-CT be used as prognostic factors for the clinical outcome of patients with locally advanced head and neck cancer treated with radio-chemotherapy? Paola Castaldi, Vittoria Rufini et Al. *Radiotherapy and Oncology* 103 (2012) 63–68
- American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline for the Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer David G. Pfister, Scott A. Laurie *J Clin Oncol* 24:3693-3704. 2006
- Organ preservation with concurrent chemoradiation for advanced laryngeal cancer: are we succeeding? Louise Lambert, Bernard Fortin et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 2, pp. 398–402, 2010
- Larynx preservation: What is the standard treatment? Samy Horn, Mahmut Ozsahin et Al. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2011
- Circulating Tumour Cells in locally advanced head and neck cancer: Preliminary report about their possible role in predicting response to non-surgical treatment and survival. Michela Buglione, Salvatore Grisanti et Al *European Journal of Cancer* 2012
- Functional Outcomes after Chemoradiotherapy of Laryngeal and Pharyngeal Cancers. Katherine A. Hutcheson & Jan S. Lewin. *Curr Oncol Rep* (2012) 14:158–165

LE ASSOCIAZIONI CON I NUOVI FARMACI BIOLOGICI

F. Paiar

Firenze, Italia

I trattamenti multimodali nell'ambito dei tumori laringei e ipofaringei sono stati sviluppati con lo scopo: di raggiungere due importanti obiettivi da un lato un miglioramento della sopravvivenza e dall'altro la possibilità di preservare la funzione laringea. Le principali strategie terapeutiche affermatesi in questo ambito sono rappresentate dalla chemioterapia di induzione secondo l'esperienza del the Veterans' Administration Larynx Preservation trial e la radiochemioterapia concomitante. Studi randomizzati hanno dimostrato che la combinazione cisplatino e 5-

fluorouracile come chemioterapia di induzione e la radioterapia in concomitanza con cisplatino trisettimanale sono trattamenti fattibili ed efficaci in questo scenario. In particolare dopo la pubblicazione dei risultati dello studio RTOG 91-11 lo standard di cura al fine di preservare la laringe e la sua funzione divenne la radiochemioterapia concomitante. Tali risultati peraltro risultavano in accordo anche con quanto emerso dalla Metaanalisi di Pignon dove emergeva che il miglior risultato in termini di sopravvivenza e di controllo locale nei tumori testa collo in stadio avanzato era ottenibile con radiochemioterapia concomitante con un guadagno dell'8%. Vantaggio in sopravvivenza che veniva dimostrato per tutte le sottosedi incluse laringe ed ipofaringe. Tuttavia oggi con la pubblicazione dei risultati dello studio RTOG 91-11 a 10 anni (follow-up mediano 10.8 anni) l'interpretazione dei dati sembra meno incoraggiante infatti a lungo termine emerge un tasso di morti non correlate alla malattia tumorale del 30.8% nel braccio concomitante verosimilmente da correlare in parte alla tossicità tardiva. Da qui la necessità di sviluppare trattamenti efficaci ma meno tossici. In questo ambito si possono collocare gli studi clinici con nuove combinazioni farmacologiche (TPF) o con farmaci innovativi come i farmaci biologici. L'aggiunta dei taxani allo schema PF nei tumori cervico-cefalici in stadio avanzato si è dimostrato superiore allo schema PF in termini di sopravvivenza. Lo schema TPF si è dimostrato inoltre superiore rispetto al PF anche per la preservazione laringea. I risultati nel complesso ancora deludenti e l'importante tossicità legata ai trattamenti radiochemioterapici, nonché le maggiori conoscenze nella comprensione dei meccanismi alla base della carcinogenesi ha contribuito negli ultimi anni a sviluppare nuove classi di farmaci cosiddetti biologici in grado di inibire la crescita tumorale e la metastatizzazione interferendo con il microambiente tumorale o vascolare (lasciando inalterate le cellule normali) o agendo su proteine o specifiche vie di trasduzione del segnale. Il recettore per il fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) appartenente alla famiglia dei recettori HER transmembranari dotati di attività tirosin chinasi svolge un ruolo fondamentale per la crescita cellulare, la riparazione e la differenziazione funzionale delle cellule. L'iperespressione di questo recettore è presente in circa l'80% dei tumori testa collo ed è correlata ad una prognosi sfavorevole. Il blocco di tale recettore è emerso quindi come nuova strategia di trattamento in questa tipologia di tumori. Sono state pertanto sviluppate diverse molecole in grado di interferire selettivamente o con il dominio extracellulare dell'EGFR, responsabile del legame con il proprio ligando fisiologico (anticorpi monoclonali es cetuximab, panitumumab, immunotossine, agenti tossici coniugati con il ligando) o con la regione intracellulare dotata di attività tirosin chinasi (inibitori a basso peso molecolare come erlotinib e gefitinib). Delle numerose molecole testate l'unica che al momento è stata introdotta nella pratica clinica è il Cetuximab. Cetuximab è un anticorpo monoclonale di classe IgG1 in grado di bloccare l'EGFR e quindi di determinare un'inibizione della crescita tumorale, del-

l'invasione e della metastatizzazione. Inoltre inibendo la via di segnale a valle di EGFR renderebbe le cellule neoplastiche più sensibili alla chemioterapia e alla radioterapia. L'effetto antineoplastico di Cetuximab nel HNSCC è stato ampiamente studiato in modelli pre-clinici ed è stato quindi validato clinicamente in studi di fase I, II e III. Lo studio randomizzato di fase III condotto da Bonner e coll. ha confrontato l'efficacia di Cetuximab in combinazione con la radioterapia rispetto a radioterapia da sola. Gli obiettivi di questo studio erano rappresentati dalla durata del controllo loco-regionale, dalla sopravvivenza globale e libera da progressione, dalla tollerabilità del trattamento e dalla valutazione della qualità di vita. Ad un follow-up mediano di 54 mesi, i risultati di questo studio multicentrico internazionale hanno mostrato che l'associazione di Cetuximab con la radioterapia migliora il controllo loco-regionale di malattia (24,4 vs 14,9 mesi, HR 0,68, p 0,005), prolunga la sopravvivenza globale (49,0 vs 29,3 mesi, HR 0,74, p 0,03) e riduce il rischio di progressione di malattia (17,1 vs 12,4 mesi, HR 0,70, p 0,006). Recentemente, l'aggiornamento dei dati di sopravvivenza a 5 anni ha permesso di confermare e validare i risultati iniziali. Sulla base delle esperienze derivate dai molteplici studi randomizzati sulla preservazione d'organo, condotti a partire dai primi anni '90 sono stati successivamente elaborati studi di nuova generazione il primo dei quali è da considerarsi lo studio randomizzato di fase II TREMPIN. Lo studio TREMPIN concepito e condotto al fine di provare a migliorare i tassi di preservazione della funzione laringea e possibilmente anche la sopravvivenza prevede una fase di induzione con TPF seguita da radio chemioterapia con cisplatino o radioterapia-cetuximab. Sono stati arruolati un totale di 153 pazienti trattati con chemioterapia di induzione secondo lo schema TPF con un tasso di risposta atteso dell'82% (126 su 153 pazienti). Tuttavia, solo 116 pazienti sono stati successivamente randomizzati tra radio-chemioterapia e bioradioterapia come conseguenza di una scarsa risposta al regime di induzione o per incremento di tossicità. L'analisi di questo gruppo ha mostrato un tasso di preservazione laringea del 95% e 93% rispettivamente con una sopravvivenza a 18 mesi di 92% e 89% rispettivamente. Gli autori concludono che nessuno dei due trattamenti risulta particolarmente più attivo da meritare ulteriori studi di fase tre. Non è possibile concludere inoltre che la radio chemioterapia concomitante a base di cisplatino e l'associazione cetuximab-radioterapia siano equivalenti poiché i tassi di sopravvivenza osservati sono probabilmente legati alla chemioterapia di induzione con TPF e alla successiva selezione dei pazienti piuttosto che alla intensificazione della radioterapia. Ad oggi sicuramente la principale sfida per i protocolli di preservazione d'organo non è rappresentata tanto dall'aumentare l'outcome dei pazienti responder quanto dal migliorare il risultato dei pazienti non responder. In conclusione lo studio TREMPIN conferma come nell'ambito della pratica clinica la scelta per una preservazione d'organo deve essere fatta tra la chemioterapia di induzione o la radio chemioterapia concomitante e non di entrambe. Tale studio inoltre

non dimostra che vi sia un ruolo in questo scenario per il cetuximab.

VOLUMI E TECNICHE PER L'ORGAN SPARING

A. Merlotti

U.O. di Radioterapia, A.O Busto Arsizio VA, Italy

Nel 2009 un panel internazionale di esperti ha pubblicato le linee guida per il disegno di studi clinici di fase III sulla preservazione della laringe. Vengono discussi i criteri di ammissibilità, la definizione di laringe funzionale e dei migliori metodi per la valutazione dell'end point finale. Il panel ha raccomandato l'inclusione di pazienti con carcinoma a cellule squamose T2 o T3 della laringe (glottica o sopraglottica) o dell'ipofaringe non suscettibili di laringectomia parziale. I criteri di esclusione dovrebbero includere disfunzione laringea definita come tracheotomia pre-trattamento, disfagia tumore-correlata che richiede il posizionamento di nutrizione enterale o polmoniti ricorrenti entro i 12 mesi precedenti, che richiedono ospedalizzazione.¹ Nei Trials più recenti sono stati inoltre esclusi pts con tumori della laringe T4 estesi (in studi precedenti rappresentano circa il 10% dei pazienti). Tali criteri definiscono i pazienti per i quali vengono descritti di seguito volumi e tecniche per trattamenti radioterapici con finalità di preservazione d'organo. Il livello di complessità richiesto per l'irradiazione dei tumori della laringe è molto variabile e l'IMRT può fornire vantaggi rispetto alla 3DCRT nel risparmio degli OARs (parotidi, carotidi per le lesioni in fase iniziale) e nella copertura dei volumi bersaglio (evitando giunzioni tra campi e nei pazienti con un "collo corto"). Data la vicinanza della muscolatura faringea, la disfagia grave e l'aspirazione rimangono tuttavia inevitabili, con dosi curative di radioterapia alla laringe, anche con tecniche IMRT. Nell'era 3DCRT tutta laringe o la maggior parte di essa era inclusa nel CTV-HD, oggi vi è la tendenza a includere nel CTV-HD solo il GTV espanso; tuttavia, dovrebbero essere sempre prese in considerazione la profondità dell'invasione, la storia naturale della malattia, la presenza / assenza di barriere anatomiche (cioè la continuità tra spazi pre-epiglottico e para-glottico) e la qualità delle immagini utilizzate per il planning. Nella tabella sottostante sono riassunti i limiti dei volumi clinici di T.³ Il drenaggio dei vasi linfatici della laringe sopraglottica termina nei linfonodi omolaterali del livello II, mentre una secondo componente si estende lateralmente verso i linfonodi del II e III. C'è una terza componente di vasi linfatici che drena direttamente nei linfonodi del III livello. I tumori che coinvolgono la laringe sopraglottica presentano spesso un drenaggio linfatico incrociato. Il rischio di linfonodi clinicamente positivi alla diagnosi è più elevato per i tumori dell'epilaringe rispetto a quelli della laringe sopraglottica infraioidea.⁵ La tabella sottostante riassume i livelli linfonodali da includere nel CTVLR di N se NO. In caso di linfonodi sospetti all'imaging non è chiaro se solo il linfonodo sospetto o l'intero livello debbano essere inclusi nel CTV-HR. Per i linfonodi appartenenti a stazioni linfonodali

diverse dai livelli ipsilaterali II e III, il linfonodo sospetto e non l'intero livello dovrebbe essere delineato come CTV-HR. Per linfonodi che mostrano estensione extracapsulare è aggiunto solitamente un margine di 5-10 mm intorno al GTV visibile, in caso di infiltrazione muscolare da parte di un linfonodo patologico si raccomanda di includere almeno la porzione del muscolo adiacente il linfonodo.⁶

Tabella 1.

Laringe sovraglottica	Limite superiore	Limite inferiore	Limite omolaterale	Limite controlaterale	Limite anteriore	Limite posteriore
CTV HD *	GTV + 0.5-1 cm	idem	idem	idem	idem	idem
CTV HR **	Epiglottide, base della lingua (1 cm dal CTV HD), aritenoidi	Bordo inferiore della cartilagine cricoide	Osso ioide, muscolo tiroideo, omoioideo e sternoioide lateralmente alla cartilagine tiroidea, cartilagine cricoide (più seno piriforme secondo GTV.	Osso ioide, muscoli tiroideo, omoioideo ostermoioideo lateralmente alla cartilagine tiroidea, cartilagine cricoide	Osso ioide, cartilagine tiroidea, muscolo omoioideo e sternoioideo anteriori allo spazio pre-epiglottico, cartilagine tiroidea, cartilagine cricoide	Epiglottide, limite posteriore della cartilagine tiroidea, arythenoids
CTV LR	Opzionale (aggiungere un margine dal CTV HR)	Idem	Idem	Idem	Idem	idem

*Il CTV HD corrisponde al GTV, più un margine di 5 mm a 1 cm o più, a seconda delle modalità di diffusione o della presenza/assenza di barriere anatomiche (per tumori sopraglottici che si estendono alle pliche ariepiglottiche il margine superiore del CTV è da porre a 2 cm dal GTV, in caso di infiltrazione della base della lingua, una struttura che non presenta barriere anatomiche, un margine di 1,5-2 cm è appropriato) e non deve essere modificata secondo la risposta alla chemioterapia di induzione.⁽⁴⁾

In corrispondenza di ostacoli anatomici GTV all'espansione CTV non dovrebbe superare tali strutture (es. fascia prevertebrale, osso). In caso di dubbio di estensione sottomucosa, è meglio allargare i volumi per ridurre il rischio di recidiva. ** CTV HR corrisponde al CTV HD più un volume aggiuntivo stimato a rischio (in base alle barriere e diffusione nelle aree più remote). Se non infiltrata, la pelle non deve essere incluso nel televisore a colori.

Tabella 2.

Site	TN stage	Levels to be included	Remarks
SupraGL	T1-2N0	II-III (bil)	
GL/SupraGL/SubGL	T3-4 and/or cN+	II-IV (bil)	V on the side of positive neck IB only on the side level II is pos* VI only if subgl ext RP only if ext to pharynx Paratr if subGL ext and cN+

Bibliografia

- Jean-Louis Lefebvre, K. Kian Ang, e on behalf of the Larynx Preservation Consensus Panel, «Larynx preservation clinical trial design: Key issues and recommendations-A consensus panel summary», *Head & Neck* 31, n. 4 (aprile 2009): 429-441, doi:10.1002/hed.21081.
- M. Lapeyre et al., «Délinéation des volumes cibles des cancers des voies aérodigestives supérieures en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité», *Cancer/Radiothérapie* 15, n. 6-7 (ottobre 2011): 466-472, doi:10.1016/j.canrad.2011.07.239.
- A. Eisbruch, «Commentary: Induction Chemotherapy for Head and Neck Cancer: Hypothesis-Based Rather Than Evidence-Based Medicine», *The Oncologist* 12, n. 8 (1 agosto 2007): 975-977, doi:10.1634/theoncologist.12-8-975.
- W Van den Bogaert, F Ostyn, e E van der Schueren, «The different clinical presentation, behaviour and prognosis of carcinomas originating in the epilarynx and the lower supraglottis», *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1, n. 2 (novembre 1983): 117-131.
- Chao KSC, Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 53, n. 5 (2002): 1174-1184.

INQUADRAMENTO CLINICO-BIOLOGICO DELLA MIELOPATIA DA RAGGI

M.F. Osti, T. Falco, R. Maurizi Enrici

Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università "Sapienza", Roma, Italia

Il midollo spinale è la porzione extracranica del sistema nervoso centrale, collocata all'interno del canale vertebrale. Comincia dal foro occipitale, come prosecuzione del bulbo, e continua in senso caudale fino al cono midollare. Il livello in cui termina il midollo spinale è variabile: più frequentemente l'apice inferiore è posto a livello dello spazio intervertebrale tra L1 e L2, ma può terminare anche tra L2 e L3, o più raramente tra T12 e L1. La mielopatia da raggi (MR) è una complicanza, relativamente rara, caratterizzata dal danno della sostanza bianca del midollo spinale successiva all'irradiazione. Spesso, infatti, porzioni del midollo spinale sono incluse nei campi di trattamento radioterapici coinvolgenti il distretto testa-collo, il torace e l'addome. Inoltre, in circa il 40% dei pazienti neoplastici, è necessario l'utilizzo della radioterapia per le localizzazioni a carico della colonna vertebrale. Rientra nell'ambito dei danni somatici tardivi. Il primo caso di mielopatia post-irradiatoria (MR) fu osservato nel 1941, ma solo negli anni '80 sono state disponibili maggiori informazioni sulla tolleranza di quest'organo. La maggior parte dei casi di MR clinicamente segnalati si sono verificati successivamente alla terapia radiante di tumori a carico di organi quali il polmone, l'esofago e il distretto testa collo nei quali era stato erroneamente incluso il midollo spinale nei campi di trattamento. Sono stati proposti due meccanismi per la patogenesi della MR, uno che vede come bersaglio principale le cellule gliali e gli oligodendrociti (glial theory) e l'altro nel quale il danno sembrerebbe essere correlato in primo luogo ad alterazioni vascolari/endoteliali (vascular hypothesis). Studi istopatologici hanno mostrato necrosi della sostanza bianca, demielinizzazione e ispessimento della parete dei vasi venosi. Anche se le cellule gliali sembrano essere gli obiettivi principali nella patogenesi della MR, ricerche sperimentali hanno mostrato che tra i meccanismi di base del danno vi è un'alterazione a carico dei vasi

con conseguente alterazione della permeabilità vascolare ed essudazione venosa. Tuttavia non esistono ancora dati sufficienti sugli effetti delle radiazioni ionizzanti su ciascun componente cellulare del sistema nervoso centrale e sul loro contributo sull'insorgenza della mielopatia. Il danno provocato dalle radiazioni a carico del midollo spinale può essere di tipo transitorio o permanente. La dose totale, la dose per frazione, il volume di trattamento, l'intervallo tra le frazioni, l'età del paziente ed eventuali comorbidità sono alcuni dei principali fattori che influenzano la tolleranza del midollo spinale. I sintomi clinici della MR variano a seconda del livello del midollo spinale che viene incluso nel campo di trattamento e del volume da irradiare. I sintomi classici correlati al danno midollare possono manifestarsi con deficit sensoriali quali parestesie, deficit motori dalla debolezza muscolare alla paralisi di vario grado, la sindrome di Brown-Sequard e con disturbi sfinterici fino alla grave disabilità fisica o alla morte in genere da infezioni secondarie. Poiché non vi sono dei sintomi caratteristici la diagnosi va fatta basandosi su alcuni criteri. Tra questi criteri vi è il tempo che intercorre tra la fine del trattamento radioterapico e la manifestazione della sintomatologia clinica che solitamente è superiore ai 6 mesi. I segni della MR insorgono almeno 6 mesi dopo il trattamento (mediana 20 mesi) e hanno un andamento ingravescente. Nei casi in cui la latenza sia inferiore, vanno presi in considerazione parametri come la dose o fattori che potrebbero aver ridotto la tolleranza alle radiazioni. La MR è dose dipendente e interessa circa il 5% dei pazienti che sopravvivono almeno 18 mesi dopo un trattamento radioterapico, inoltre la latenza della sintomatologia si abbrevia con l'aumento della dose complessiva. Nei pazienti sottoposti a re-irradiazione si può osservare una latenza dei sintomi inferiore ai 6 mesi. Dati di letteratura mostrano che il rischio di MR è inferiore allo 0.5% con dosi di 45-50 Gy in frazioni da 1,8-2 Gy (25). Dati più recenti mostrano che con il frazionamento convenzionale il rischio stimato di mielopatia è inferiore all'1% con una dose totale di 54 Gy e inferiore al 10% con una dose totale di 61 Gy se si considera un indice alfa/beta pari a 0.87 Gy. Il rischio aumenta notevolmente con aumento della dose totale e della dose per frazione ed è inversamente proporzionale all'età del paziente. Questo potrebbe essere correlato ai dati di alcuni studi su animali nei quali è stato constatato che un midollo spinale immaturo è più suscettibile alle complicanze indotte dalle radiazioni con un periodo di latenza più breve. Altro aspetto che può influenzare l'insorgenza della mielopatia è l'associazione con la chemioterapia. Nei ratti, l'uso di vari agenti chemioterapici durante la radioterapia aumenta la radiosensibilità del midollo spinale. Inoltre la somministrazione intratecale di Ara-C e/o Metrotrexate o intraperitoneale di fludarabina immediatamente prima dell'irradiazione del midollo spinale ha mostrato un incremento della tossicità. Comunque i dati sulle MR in pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia sono scarsi. Un aspetto importante da considerare oltre all'irradiazione de novo è la possibilità di eseguire una re-irradiazione. Nella re-irradiazione del midollo

spinale devono essere presi in considerazione il regime di dose totale, il volume (re) irradiato e l'intervallo di tempo intercorso dall'ultimo trattamento radioterapico. Per quanto riguarda la dose totale è necessario calcolare la dose cumulativa effettivamente somministrata al midollo spinale. Pertanto bisogna analizzare la dose biologicamente efficace (BED) sulla base del modello lineare quadratico. Dati di letteratura ipotizzano un rapporto alfa/beta per il tratto cervico-toracico e lombare del midollo spinale rispettivamente di 2Gy e 4Gy con un valore di BED tolerance rispettivamente di 100Gy e 84Gy. Per quanto concerne l'intervallo medio di re-irradiazione, nella maggior parte degli studi, è di almeno 6 mesi. Solo un piccolo numero di casi è stato trattato a intervalli inferiori ai 6 mesi. In questi studi sono stati segnalati pochi casi di mielopatia che si sono verificati per dosi cumulative maggiori di 60 Gy con frazionamento convenzionale. Dati sulla re-irradiazione negli animali e nell'uomo suggeriscono una riparazione parziale dopo irradiazione del danno sub-clinico che diventa evidente dopo circa 6 mesi e aumenta nel corso dei 2 anni successivi. Vi sono alcuni dati anche sulla MR da radiocirurgia stereotassica di lesioni spinali in particolare con dosi equivalenti sul midollo spinale somministrate con 13 Gy in singola frazione o 20 Gy in tre frazioni. Tuttavia, non vi sono sufficienti dati a lungo termine per calcolare una relazione tra dose-volume e mielopatia nei trattamenti ipofrazionati. Per una corretta diagnosi della MR il gold standard è rappresentato dalle immagini di risonanza magnetica corroborate dai dati neurofisiologici. L'iniziale edema del midollo spinale può essere visibile come iperintensità nelle sequenze pesate in T2 e potenziamento dopo somministrazione di gadolinio in T1. La risonanza magnetica ci permette anche la diagnosi differenziale dalla compressione da malattia endomidollare primitiva e/o metastatica e dalla mielopatia necrotica da sindrome paraneoplastica. Altro strumento diagnostico che potrebbe dare informazioni utili nella diagnosi differenziale della mielopatia post-attinica è la PET con il 18 fluorodeossiglucosio (F-18 FDG). Il fluorodesossiglucosio (FDG) è un analogo del glucosio fosforilato. Tuttavia gran parte degli studi PET sono stati eseguiti sull'encefalo e solo pochi studi sono stati condotti sul midollo spinale. Attualmente non esistono terapie adeguate, diverse strategie terapeutiche sono state prese in considerazione quali l'utilizzo di corticosteroidi, anti-coagulanti e ossigenazione iperbarica con scarsi benefici.

Bibliografia

1. Abramson N, Cavanaugh PJ. Short-course radiation therapy in carcinoma of the lung. *Radiology* 1973;108:685-687.
2. Ahlbom HE. The results of radiotherapy of hypopharyngeal cancer at the Radium-Hummet, Stockholm, 1930-39. *Acta Radiologica* 1941; 22: 155-171.
3. Antunes NL, Wolden S, Souweidane MM, Lis E, Rosenblum M, Steiner PG. Radiation myelitis in a 5-year-old girl. *J Child Neurol*. 2002;17:217-9.
4. Bloss JD, DiSaia PJ, Mannel RS, et al. Radiation myelitis: A complication of concurrent cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with extended field radiotherapy for carcinoma of

- the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1991;43:305-308.
5. Chao MW, Wirth A, Ryan G, et al. Radiation myelopathy following transplantation and radiotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1057-1061.
 6. Choi NCH, Grillo HC, Gardiello M, et al. Basis for new strategies in postoperative radiotherapy of bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:31-35.
 7. Coderre JA, Morris GM, Micca PL, et al. Late effects of radiation on the central nervous system: Role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. *Radiat Res* 2006;166:495-503.
 8. Dische S, Martin WMC, Anderson P. Radiation myelopathy in patients treated for carcinoma of bronchus using a six fraction regime of radiotherapy. *Br J Radiol* 1981; 54: 29-35.
 9. Fitzgerald RH, Marks RD, Wallace KM. Chronic radiation myelitis. *Radiology* 1982;144:609-612.
 10. Goetz C. *Textbook of clinical neurology*. 2nd ed. Chicago, IL: Saunders; 2003.
 11. Gre'goire V, Ruifrok AC, Price RE, et al. Effect of intra-peritoneal fludarabine on rat spinal cord tolerance to fractionated irradiation. *Radiat Oncol* 1995;36:50-55.
 12. Guthrie RT, Ptacek JJ, Hjass AC. Comparative analysis of two regimens of split course radiation in carcinoma of the lung. *Am J Roentgenol* 1973;117:605-608.
 13. Hazra TA, Chandrasekaran MS, Colman M, et al. Survival in carcinoma of the lung after a split course of radiotherapy. *Br J Radiol* 1974;47:464-466.
 14. Jeremic B, Djuric L, Mijatovic L. Incidence of radiation myelitis of the cervical spinal cord at doses of 5500cGy or greater. *Cancer* 1991; 68: 2138- 2141.
 15. Madden FJF, English JSC, Moore AK, et al. Split course radiation in inoperable carcinoma of the bronchus. *Eur J Cancer* 1979;15:1175-1177.
 16. Maranzano E, Bellavita R, Floridi P, Celani G, Righetti E, Lupattelli M, et al. Radiation-induced myelopathy in long-term surviving metastatic spinal cord compression patients after hypofractionated radiotherapy: A clinical and magnetic resonance imaging analysis. *Radiat Oncol*. 2001;60:281-8.
 17. Marcus RG, Million RR. The incidence of myelitis after irradiation of the cervical spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 3-8.
 18. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, et al. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:851-855.
 19. Okada S, Okeda R. Pathology of radiation myelopathy. *Neuropathology*. 2001;21:247-65.
 20. Philips TL, Buschke F. Radiation tolerance of the thoracic spinal cord. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1969;105:659-64.
 21. Ruifrok AC, Kleiboer BJ, van der Kogel AJ. Radiation tolerance and fractionation sensitivity of the developing rat cervical spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24: 505-510.
 22. Ruifrok AC, Kleiboer BJ, van der Kogel AJ. Radiation tolerance of the immature rat spinal cord. *Radiat Oncol* 1992; 23:249-256.
 23. Ruifrok AC, Stephens LC, van der Kogel AJ. Radiation response of the rat cervical spinal cord after irradiation at different ages: Tolerance, latency and pathology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:73-79.
 24. Ruifrok AC, van der Kogel AJ. The effect of intraspinal cytosine arabinoside on the re-irradiation tolerance of the cervical spinal cord of young and adult rats. *Eur J Cancer* 1993;29A: 1766-1770.
 25. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, et al. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1093-1112.
 26. Schultheiss TE, Stevens LC. Radiation myelopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992;13:1056-8.
 27. Seddon BM, Cassoni AM, Galloway MJ, et al. Fatal radiation myelopathy after high-dose busulfan and melphalan chemotherapy and radiotherapy for Ewing's sarcoma: A review of the literature and implications for practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:385-390.
 28. Valk SE, Dillon WP. Diagnostic imaging of central nervous system radiation injury. In: Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE, editors. *Radiation injury to the nervous system*. New York: Raven Press; 1991. pp. 211-37.
 29. Wong CS, Van Dyk J, Milosevic M, Laperriere NJ. Radiation Myelopathy following single courses of radiotherapy and retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 575-581.
 30. Yasui T, Yagura H, Komiyama M, Fu Y, Nagata Y, Tamura K, et al. Significance of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in differentiating spinal cord radiation myelopathy from tumor: Case report. *J Neurosurg*. 1992;77:628-31.

MECCANISMI BIOLOGICI DEGLI EFFETTI DOSE-VOLUME

M. Mangoni

Firenze, Italy

Il danno radio indotto a carico del midollo spinale può causare due distinte condizioni cliniche. La prima è la sindrome di Lhermitte, una condizione che può manifestarsi con una latenza di 2-4 mesi dal trattamento radioterapico, persiste in genere alcuni mesi e si risolve lentamente senza lasciare traccia. Si manifesta clinicamente con ipoestesia e parestesia distali e sensazione di scossa elettrica dopo flessione del capo e del collo, senza turbe di carattere motorio. L'esatta patogenesi è sconosciuta, ma si sospetta che sia causata da un processo di demielinizzazione transitoria. La seconda condizione clinica è la mielite trasversa, che rappresenta uno dei più gravi effetti collaterali radio indotti. Generalmente insorge dopo una latenza di un anno, ma sono stati descritti casi di insorgenza anche dopo 3-4 anni. I segni o sintomi iniziali sono rappresentati da parestesie talora dolorose, deficit motori e sfinterici, paraplegia o quadripiegia in rapporto al livello lesionale. L'evoluzione è nella maggior parte dei casi sfavorevole, con limitate possibilità di recupero funzionale. La diagnosi di mielite postattinica si basa sui segni e sintomi neurologici consistenti con il segmento midollare irradiato ed è supportata da alterazioni rilevabili alla RM (bassa o normale intensità di segnale in T1, alta intensità di segnale in T2 e, dopo iniezione di mezzo di contrasto, enhancement focale o diffuso nei segmenti irradiati ad indicare necrosi). Può inoltre essere presente atrofia del segmento spinale irradiato. L'alterazione istopatologica principale è rappresentata da necrosi della sostanza bianca. In studi su modelli animali, soprattutto ratti, sono state osservate aree con ridotto contenuto cellulare, detriti necrotici, rigonfiamento assonico, e demielinizzazione focale o estesa. Talvolta è osservato uno scarso infiltrato mononucleare. Nel midollo spinale di ratto sono state osservate alterazioni vascolari che insorgono circa ad un anno dall'irradiazione e che includono telangectasia, fibrosi perivascolare e infiammazione., degenerazione ialina, ispessimento, edema, essudato fibrinico, trombosi ed emorragie. In ratti trattati con dosi da 5 a 10 Gy sono stati descritti demielinizzazione paranodale, dilatazione nodale e degenerazione walleriana del segmento distale del nervo circa 2 settimane dopo l'irradiazione, seguite da remielinizzazione. Questa osservazione ha portato alla conclusione che la sindrome di Lhermitte è dovuta ad un processo di demielinizzazione

transitoria. Le osservazioni istologiche effettuate sull'uomo sono scarse ed eterogenee, alcune hanno evidenziato solo un interessamento della sostanza bianca con scarso interessamento vascolare, alcune lesioni soprattutto vascolari ed altre lesioni sia vascolari che a carico della sostanza bianca. Le cellule principalmente interessate dal danno sembrano essere gli oligodendrociti e gli endotelociti. L'ipotesi oligodendrogliale" deriva dall'osservazione della demielinizzazione e della presenza di lesioni confinate alla sostanza bianca. Inoltre sono state rilevate numerose alterazioni molecolari e cellulari come modificazioni dell'espressione genica oligodendrogliale e mielinica, apoptosi di oligodendrociti, riduzione del numero di progenitori oligodendrogliali e degli oligodendrociti. Molti eventi acuti e tardivi a carico degli oligodendrociti però sono osservati già a dosi molto inferiori a quella soglia per la demielinizzazione e la necrosi, quindi tali alterazioni possono non essere la causa delle lesioni a carico della sostanza bianca. L'ipotesi vascolare" è supportata dalla distruzione della barriera emato-liquorale che precede o è associata alla demielinizzazione e con le lesioni della sostanza bianca. I microvasi costituiscono circa il 95% dell'interfaccia sangue-tessuto e si ritiene che il danno radio indotto agli endotelociti abbia un ruolo critico nello sviluppo della tossicità. Importanti dati a supporto dell'ipotesi vascolare derivano da studi effettuati sul midollo di ratto con terapia per cattura neutronica con boro. L'utilizzo di agenti per la cattura neutronica che cross reagiscono o meno con la barriera emato-liquorale permette l'irradiazione selettiva dei microvasi del midollo. La demielinizzazione e le lesioni della sostanza bianca sono state osservate anche quando la cattura neutronica era limitata all'endotelio vascolare. Inoltre la limitazione della cattura ai vasi comportava una più alta sopravvivenza clonogenica in vitro dei progenitori degli oligodendrociti, in confronto all'irradiazione con fotoni, mentre entrambi i trattamenti comportano una uguale incidenza di necrosi della sostanza bianca. Questi dati tendono a supportare il ruolo critico dei vasi più che della sopravvivenza clonogenica degli oligodendrociti e dei loro progenitori nel mediare il danno alla sostanza bianca dopo l'irradiazione. Tuttavia, con i progressi più recenti in neurobiologia, risulta estremamente semplicistico attribuire la patogenesi della mielopatia attinica separatamente all'ipotesi gliale o vascolare e probabilmente il danno non è dovuto alla morte clonogenica di soli due tipi cellulari. Quindi la patogenesi della tossicità midollare è da vedersi come un danno continuo che culmina nella necrosi con eventualmente i segni e sintomi della mielopatia. Nel midollo spinale di ratto è stata osservata una prevalenza di lesioni del tratto dorsale dopo irradiazione dei segmenti cervicali alti, una prevalenza di lesioni lateroventrali dopo irradiazione medio cervicale e di nuovo una prevalenza di lesioni dorsali dopo irradiazione del midollo toracico superiore (con estrema variabilità). Nonostante questa variabilità nella distribuzione delle lesioni, non ci sono evidenze di differenze di radiosensibilità nelle diverse sedi midollari. Dati simili sono stati ottenuti anche sulla scimmia Rhesus e fanno supporre che

anche nell'uomo non debba esserci una differenza significativa nella radiosensibilità fra i diversi segmenti midollari. Nei roditori, la patologia a carico lombosacrale e della cauda equina è completamente diversa rispetto alle regioni cervicali e toraciche e si osserva una graduale diminuzione della severità del danno. Al di sotto di L1/L2 il danno della cauda equina è costituito soprattutto dalla necrosi delle radici nervose. Simili pattern di risposta sono stati riportati nei topi e nei porcellini d'india. Il midollo spinale presenta un'alta sensibilità al frazionamento, questo è stato studiato in particolare nel midollo di ratti dove si può indurre paresi al di sopra di una dose soglia di 20-22 Gy in frazione unica. Gli studi sui ratti hanno portato ad effettuare studi clinici di frazionamento alterato negli anni 80. È stato studiato l'effetto della riduzione della dose per frazione e del bi frazionamento giornaliero nell'intento di migliorare l'indice terapeutico. Era stato ipotizzato che l'impiego di multiple frazioni giornaliero migliorasse la tolleranza midollare, ma questo è stato smentito clinicamente. Inoltre sono stati eseguiti studi sul midollo cervicale di ratto al fine di determinare la cinetica di riparazione del danno sub letale a livello midollare. Sebbene ci sia una grande variabilità fra gli studi in termini di modelli matematici che descrivono la cinetica di riparazione, è stato comunemente osservato che quando viene eseguita più di una frazione al giorno non si ha una completa riparazione. Per tale motivo, nei protocolli di frazionamento alterato, una riduzione dell'intervallo interfrazione di 6-8 ore è associato ad una piccola ma significativa riduzione della tolleranza midollare del 10-15%. Quindi il rischio di danno midollare aumenta con l'aumento della dose per frazione, con la dose totale e, nel caso di frazionamenti multipli giornalieri, con la riduzione dell'intervallo fra frazioni. Generalmente la tolleranza dei tessuti normai all'irradiazione dipende dalla loro organizzazione in sub unità funzionali, cioè strutture distinte, definite anatomicamente, che hanno una chiara relazione con la funzionalità dei tessuti. Quindi la sopravvivenza può dipendere dall'organizzazione in subunità funzionali e dalla proporzione di sub unità funzionali necessarie per un'adeguata funzione dell'organo. Tuttavia, per quanto riguarda il midollo spinale, i modelli matematici che tengono conto del parametro sub unità funzionale, non sono in grado di descrivere i dati sperimentali. Nella scimmia Rhesus non è stato osservato un effetto volume quando sono stati irradiati tratti midollari di 4, 8 e 16 cm con una dose totale di 70,4Gy con frazioni di 2,2Gy. È emersa una dipendenza dal volume solo quando i dati sono stati estrapolati a dosi più alte e volumi più piccoli di quelli impiegati nell'esperimento. Anche nel midollo di maiale non c'è stata evidenza di significativo effetto volume e simili valori di ED50 sono stati osservati per tratti irradiati di 2,5, 5 e 10 cm. Un significativo effetto volume è stato osservato in beagle irradiati con frazioni di 4 Gy in tratti compresi fra 4 e 20 cm a livello del midollo dorsale, con ED50 di 56,9Gy nell'irradiazione di tratti di 20 cm e 68,8Gy in campi di 4 cm. In studi precedenti sul midollo di ratto era stato ipotizzato che l'effetto volume fosse complesso e dipendesse da quale endpoint

istologico era esaminato. Un effetto volume maggiore era osservato prendendo le lesioni della sostanza bianca come endpoint, rispetto a quando l'endpoint era rappresentato da lesioni vascolari. I limiti tecnici dei primi esperimenti, ad esempio incertezze dosimetriche e in omogeneità della dose, hanno portato recentemente all'effettuazione di esperimenti con fasci di protoni ad alta precisione per irradiare tratti molto piccoli di midollo di ratto. In recenti esperimenti sono stati irradiati tratti di midollo di ratto di 4 diverse lunghezze (2, 4, 8 e 20 mm) con protoni (150-190 MeV) con la paralisi come endpoint funzionale. Un lieve aumento della tolleranza era osservato quando il tratto irradiato passava da 20 mm (ED50= 20,4Gy) a 8 mm (ED50= 24,9 Gy), mentre un incremento della tolleranza molto maggiore era osservato quando si passava a 4 mm (ED50= 53,7Gy) e 2 mm (ED50= 87,8 Gy). Questi dati suggeriscono che per piccoli campi ci può essere un effetto volume. Gli stessi autori hanno studiato anche il significato dell'irradiazione parziale e della distruzione di dose disomogenea nel midollo effettuando un approccio "bath and shower". L'irradiazione "bath" è rappresentata da dosi ad ampi volumi, l'irradiazione "shower" da dosi a piccoli volumi. L'effetto è stato confrontato con l'irradiazione omogenea a tratti di midollo dello stesso volume. È stato dimostrato che gli alti valori di ED50 osservati precedentemente nel caso di irradiazione di piccoli tratti di 4 mm, diminuivano significativamente quando il tessuto adiacente riceveva un bagno di dose, anche se a dosi molto basse (4 Gy). Inoltre l'effetto del basso bagno di dose adiacente era maggiore per campi molto piccoli (2 mm), minore per 4 mm ed assente per 8 mm. Quando era erogata una distribuzione di dose disomogenea con irradiazione a bagno "bath" con 4 Gy di un tratto di 12 mm, irradiando solo 2 mm caudali del tratto con una dose "shower" singola di entità variabile, l'aggiunta di una dose "bath" di 4 Gy anche da un solo lato del tratto di 2 mm, mostrava un grande effetto. Quindi non sono importanti solo la dose ed il volume irradiati, ma anche la distribuzione della dose. È interessante notare che il bagno di basse dosi non comportava alterazioni istologiche apparenti. Quindi l'integrità dei tessuti adiacenti intorno ad un'area di danno da alte dosi può influenzare la riparazione e può essere alterata anche da dosi che da sole non causano danno funzionale. In studi di irradiazione con protoni della parte laterale o centrale del midollo cervicale di ratto è stata osservata una maggiore sensibilità della sostanza bianca del midollo laterale rispetto alla parte centrale ed alla sostanza grigia. La diversa radiosensibilità osservata è probabilmente basata su una diversa sensibilità nella diverse regioni della sostanza bianca più che su un effetto volume. È stato osservato che la sostanza grigia ha un'alta radioresistenza e mostra scarse alterazioni istopatologiche anche dopo dosi di 80Gy.

TOLLERANZA MIDOLLARE ALL'IRRAGGIAMENTO CON ADRONI: RISULTATI SPERIMENTALI ED IMPLICAZIONI CLINICHE

B. Vischioni

Pavia, Italy

Circa il 50% dei pazienti con tumore vengono trattati con radioterapia, come unica modalità terapeutica oppure in combinazione a chirurgia e/o chemioterapia. Lo Scopo: principale della radioterapia è di dare un'alta dose al tumore con minimi effetti collaterali agli organi sani vitali circostanti. Molte volte nella pianificazione di un trattamento di radioterapia la tolleranza alla radiazione del tessuto sano impone il limite di dose al tumore. La colonna vertebrale è uno degli organi critici in radioterapia, e, a seconda della sede dose e volume che ne viene irraggiata, ne può risultare un danno alle strutture nervose che si traduce in difetti di sensibilità o motricità per il paziente di diverso livello e gravità, con ovvio impatto sulla qualità di vita. La mielopatia da raggi può avere diverse manifestazioni cliniche, che si possono accompagnare ad alterazioni anatomicopatologiche caratteristiche. Il danno più devastante è la necrosi della sostanza bianca, fenomeno irreversibile e grave rischio nel trattamento di neoplasie paraspinali che necessitano di dose escalation per aumentarne la probabilità di controllo locale nel tempo. L'interesse per l'adroterapia negli ultimi anni come forma avanzata di radioterapia è in costante aumento. Questo per l'allungamento del follow-up dei pazienti già trattati negli anni, e per l'incremento del numero di pazienti ogni anno sottoposti a trattamento, visto l'incremento del numero di centri di adroterapia con la tecnologia e l'esperienza per il trattamento del paziente oncologico in Europa e nel mondo. In Italia, dal 2011 è operativo per il trattamento dei pazienti il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica CNAO di Pavia, che dispone di un sincrotrone per la produzione di protoni e ioni carbonio di diversa energia da utilizzare a Scopo: terapeutico. Finora presso il CNAO più di 100 pazienti hanno ultimato il trattamento con protoni o ioni carbonio con un ottimo profilo di tolleranza, e con risultati clinici soddisfacenti, in considerazione comunque del limitato follow-up (non più di 2 anni dall'apertura del Centro). Il profilo di dose inverso rispetto ai fotoni, l'alta selettività di deposizione di energia in profondità, e l'alta efficacia radiobiologica (RBE), fanno dei protoni ma ancor più degli ioni carbonio uno strumento molto vantaggioso per il trattamento dei tumori radioresistenti localizzati in sedi difficili da trattare per la vicinanza di organi sani molto critici, quali quelli del sistema nervoso centrale. Pochi dati sono oggi a disposizione riguardo all'incidenza della mielopatia da raggi, non solo dopo radioterapia convenzionale, ma anche dopo trattamento con adroterapia. Inoltre, in particolare per gli ioni carbonio, la tolleranza alla radiazione dei tessuti normali attorno al tumore non è molte volte conosciuta a causa dell'incertezza del valore dell'RBE degli ioni pesanti, che comunque è noto essere variabile in considerazione del tipo di ione e della sua energia, della dose, del rateo di dose, del frazionamento, del tipo di tessuto irraggiato

e dell'effetto biologico considerato. Con lo Scopo: di ovviare alla mancanza di dati sulla tolleranza midollare sono stati fatti parecchi studi animali irraggiando il midollo spinale, e indagati i meccanismi coinvolti nel danno mediato dalla radiazione sul tessuto nervoso. Le somiglianze anatomiche tra la colonna vertebrale umana e quella di ratto, rendono quest'ultima un modello ideale di studio degli effetti biologici della radiazione sulla colonna vertebrale. Riguardo all'irraggiamento con ioni carbonio della colonna di ratto è stato provata una riduzione della tolleranza midollare nella regione ad alto LET del picco di Bragg rispetto al plateau. Inoltre, l'RBE di un fascio di ioni carbonio risulta più basso se si considera l'endpoint di deficit funzionale per l'irraggiamento con frazione unica rispetto alla stessa dose totale frazionata. Allo CNAO di Pavia per il trattamento dei pazienti è utilizzato un sistema di dose delivery a scansione attiva, con il fascio che rilascia la dose voxel per voxel muovendosi lateralmente nel volume target guidato dai magneti di scansione, ed in profondità dalle variazioni in energia dei fasci generati nel sincrotrone. Questa modalità di irraggiamento prevede il calcolo dell'RBE del fascio di carbonio per ogni punto del campo di trattamento, utilizzando, nel caso specifico dello CNAO, il Local Effect Model (LEM) sviluppato dalla Siemens per il Treatment Planning System (TPS). Date le limitazioni del LEM come modello matematico, sono necessari esperimenti animali oltre ai dati clinici per accompagnare i valori sperimentali riguardo alla sensibilità tardiva del tessuto nervoso all'irraggiamento con adroni, di validazione del modello. Tali esperimenti animali sono stati condotti in Germania presso il Gesellschaft für Schwerionenforschung di Darmstadt (Debus J et al, 2003; Karger CP et al, 2006), e sembrerebbero, seppur con qualche limitazione, validare il modello all'uso clinico. L'esperienza più lunga nel trattamento di pazienti con ioni carbonio rimane quella del National Center for Radiological Sciences (NIRS) di Chiba in Giappone, dove vengono di routine utilizzate dosi e frazionamenti simili a quelli dello CNAO di Pavia, che possiede d'altra parte un fascio di ioni carbonio con RBE con valori del tutto paragonabili (dati non pubblicati). In pazienti con sarcoma spinale non resecabile i risultati di controllo locale e tossicità midollare tardiva sono stati molto buoni con un follow-up mediano di circa 4 anni, anche se sono attesi dati con follow-up ancora più lunghi (Matsumoto K et al, 2013). In particolare, è stato riportato che l'efficacia del trattamento con ioni carbonio di sarcomi spinali aumenta nel caso di tumori piccoli e a distanza dal midollo spinale > di 5 mm, dato che consentirebbe l'irraggiamento con dosi elevate di ioni carbonio in piena sicurezza.

TRATTAMENTI NEOADIUVANTI ED ADIUVANTI

S. Ramella, M. Fiore, E. Molfese, R.M. D'Angelillo
RT-CT neoadiuvante, Roma, Italia

Lo stadio III del NSCLC comprende un spettro molto eterogeneo di presentazione di malattia che varia da forme operabili con riscontro solamente all'e-

same istologico di micrometastasi linfonodali mediastiniche a forme localmente estese con infiltrazione mediastinica o linfonodi controlaterali o sovraclaveari. Questa eterogeneità nella classificazione spiega perché non è possibile ipotizzare un approccio terapeutico uniforme e sottolinea la necessità di considerare ogni stadio clinico come un'entità nosologica autonoma.¹ La classificazione in sottogruppi dello stadio III che seguiremo è quella proposta dalle linee guida CHEST aggiornate nel 2013 che individua semplificando tre categorie: 1) la forma infiltrativa ("bulky") in cui il trattamento standard proposto è la radio-chemioterapia concomitante esclusiva; 2) la forma con interessamento "discreto" delle stazioni linfonodali mediastiniche clinicamente evidenti; 3) la forma N2 "occulta" ovvero in cui la stadiazione preoperatoria non ha evidenziato coinvolgimento mediastinico, risultato poi all'esame istologico.² In particolar modo, in questa nostra disamina valuteremo esclusivamente le differenti ipotesi terapeutiche per lo stadio IIIA-N2 non-bulky, ovvero lo stadio in cui è possibile l'integrazione della chirurgia con le altre due armi oncologiche, la chemioterapia e la radioterapia, cercando di focalizzare le indicazioni al trattamento neoadiuvante ed adiuvante. Per quanto riguarda il sottogruppo cN2 (secondo sottogruppo) la sola chirurgia consente di ottenere risultati non soddisfacenti con sopravvivenze a lungo termine al di sotto del 10% (3). Proprio per questi risultati l'atteggiamento americano esclude completamente l'atto chirurgico dal trattamento del paziente IIIAN2 riconoscendo nella radio-chemioterapia concomitante a base di platino il trattamento di prima scelta. Di diverso approccio la scuola europea che, a fronte dei buoni risultati ottenuti con l'induzione chemioterapica alla chirurgia, raccomanda invece questa modalità terapeutica per lo stesso gruppo di pazienti.³ I dati di letteratura ad oggi disponibili vedono l'assenza di studi di fase III di confronto diretto tra le due modalità terapeutiche. L'ipotesi più accreditata, tuttavia, è che esista un sottogruppo di pazienti, la cui selezione è ancora fonte di dibattito, che può beneficiare di un trattamento combinato più aggressivo, ovvero che si possa avvalere dell'atto chirurgico. Gli obiettivi delle terapie neoadiuvanti possono essere riassunti in tre punti: 1) L'ottenimento della retro-stadiazione patologica (o "downstaging"); 2) La possibilità di eseguire una resezione completa; 3) L'esecuzione di una chirurgia di tipo conservativo (lobectomia vs pneumonectomia). Diverse esperienze cliniche hanno evidenziato come il downstaging patologico (stadio 0-1) può essere considerato un indicatore diretto (anche detto "surrogato") dell'efficacia di un approccio multimodale. La retro-stadiazione patologica è significativamente correlata con l'intervallo libero da malattia e con la ripresa di malattia a distanza. La sola chemioterapia è in grado mediamente di far ottenere una risposta patologica completa nel 5-10% dei pazienti sottoposti a trattamento,⁴ con un downstaging linfonodale mediastinico completo (pN0) di circa il 22%.⁵⁻⁹ Con l'avvento dei farmaci di terza generazione in aggiunta al platino i risultati sono in parte migliorati. Nell'esperienza di Betticher⁷ l'associazione tra cisplatino e docetaxel ha

consentito di ottenere un downstaging linfonodale mediastinico del 31%. In un recente up-date del lavoro il tasso di riprese locali di malattia in coloro che avevano ottenuto una risposta patologica è risultato pari al 60%, un dato così rilevante da portare gli autori stessi ad affermare la necessità di trovare soluzioni per aumentare il controllo locale oltre quello a distanza.¹⁰ Associando alla chemioterapia un arma particolarmente efficace localmente quale il trattamento radioterapico il tasso di retrostadiazione patologica aumenta nettamente. Già nel 1995 K.S. Albain pubblicava i risultati di uno studio di radio chemioterapia neoadiuvante di fase II (SWOG 8805),¹¹ in cui si documentava un downstaging linfonodale pari al 38% con sopravvivenza di 30 mesi nei pazienti pN0 e 10 mesi in quelli in cui persisteva un interessamento linfonodale. Successivamente nel lavoro di Choi C.¹² la sopravvivenza mediana a 3 anni fu del 37% e risultò correlata in modo statisticamente significativo al grado di downstaging tumorale ottenuto. Si osservò un impressionante miglioramento della sopravvivenza a 5 anni negli stadi patologici 0 e I (79% contro il 42% e il 18% negli stadi II e III). A tal proposito anche presso il nostro istituto è stato condotto uno studio di radio-chemioterapia.¹³ Il down-staging patologico è stato del 75%: stadio 0 28,6%, stadio I 17,8%, stadio II 28,6%. Una differenza statisticamente significativa ($p < 0.001$) è stata trovata tra i pazienti operati in maniera radicale (mediana di sopravvivenza pari a 23.3 mesi) e quelli non operati (MST 10.2 mesi). Anche il down-staging patologico ha avuto un importante valore prognostico: nei pazienti senza interessamento linfonodale all'esame istologico (stadio 0-1) la sopravvivenza mediana è stata di 32.5 mesi, mentre in quelli con stadio patologico II-III di 18.3 mesi ($p = 0.025$). Nel 2009 Albain e collaboratori¹⁴ hanno pubblicato uno studio collaborativo di fase III (Intergroup 0139- RTOG 93-09) in cui sono stati posti a confronto due bracci di terapia, quella considerata standard in America ovvero la radio chemioterapia radicale versus la radio-chemioterapia neoadiuvante (sempre con cisplatino e etoposide). I risultati confermano anch'essi l'impatto sulla sopravvivenza della retrostadiazione patologica, con il gruppo di pazienti in cui si ottiene il pN0 che mostrano certamente una sopravvivenza nettamente superiore al gruppo non operato, ma dato più rilevante anche rispetto al gruppo di pazienti pN1-N2. Globalmente il dato del downstaging linfonodale (cN0) è risultato pari al 37% e le risposte patologiche complete al 14%. I risultati hanno evidenziato un vantaggio statisticamente significativo della radiochemioterapia neoadiuvante rispetto a quella radicale in termini di sopravvivenza libera da progressione a 3 anni (29% vs 19%), mentre non sono state rilevate differenze nella sopravvivenza globale, pur se analizzando meglio il lavoro le differenze emergono nel momento in cui si analizzano separatamente i pazienti sottoposti a chirurgia conservativa rispetto alla pneumonectomia. Per quanto riguarda la possibilità di eseguire una chirurgia cosiddetta R0 (senza residuo né macroscopico né microscopico di malattia), nel 2007 è stato pubblicato uno studio di fase III dell'EORTC¹⁵ in cui lo stan-

dard europeo nello stadio IIAN2 (la chemioterapia neoadiuvante alla chirurgia) veniva confrontato con la chemioterapia seguita dal trattamento radioterapico. I risultati non mostrano differenze statisticamente significative a favore di uno dei due bracci e conferma anche il basso tasso di risposte patologiche complete ottenibili con la sola chemioterapia neoadiuvante (5%). Probabilmente uno dei dati più significativi del lavoro risiede nell'aver confermato nel sottogruppo sottoposto a chirurgia il ruolo prognostico dei 3 punti già riconosciuti come obiettivi delle terapie neoadiuvanti, quindi la clearance linfonodale (la sopravvivenza a 5 anni varia dal 29 al 7%, $p = 0.04$ nei pazienti rispettivamente pN2 e pN0); l'estensione della resezione (bi/lobectomia versus pneumonectomia: 27 versus 12 mesi, $p = 0.03$) e tipo di resezione (completa versus incompleta: 27% versus 7%, $p = 0.01$). Infine per quanto riguarda la possibilità di eseguire una chirurgia conservativa (lobectomia versus pneumonectomia), il lavoro dell'Intergroup Americano 0139¹⁴ ha mostrato il vantaggio in sopravvivenza del braccio sottoposto a lobectomia rispetto pneumonectomia. Emerge quindi come la mortalità sia strettamente correlata e limitata ai pazienti sottoposti a intervento di asportazione del polmone in toto (pazienti morti dopo pneumonectomia: 14/16). L'ulteriore dato provocatorio è invece quello relativo alle risposte complete: dei 29 pazienti TONO, 13 (ovvero il 45%) sono stati sottoposti ad intervento di pneumonectomia e quindi esposti alla morbidità ed alla mortalità pur in assenza di persistenza di malattia. La corretta integrazione tra radiochemioterapia neoadiuvante e chirurgia, quindi, vede la necessità di tener conto di due aspetti fondamentali: il primo, come detto fino ad ora, concerne la tipologia di intervento chirurgico cui il paziente è candidato; il secondo invece riguarda il corretto "timing" tra l'esecuzione delle varie modalità terapeutiche. L'intervallo raccomandato tra il termine della radiochemioterapia e la chirurgia non dovrebbe superare le 6-8 settimane, al fine di ridurre il rischio di tossicità perioperatoria correlata all'attivazione di processi infiammatori che esitano in fibrosi polmonare. L'area di ricerca più attuale nell'ambito dei trattamenti neoadiuvanti riguarda certamente la possibilità di intensificare il trattamento con l'obiettivo di aumentare il downstaging patologico. In tal senso le due strade che si stanno percorrendo e che sembrano fornire dati già decisamente interessanti, sono quella di aumentare la dose totale del trattamento concomitante radio chemioterapico (raggiungendo la dose di 60Gy si ottiene un tasso di clearance linfonodale mediastinica del 63%)^{16,17} e quella di utilizzare frazionamenti non convenzionali (come ad esempio l'iperfrazionamento accelerato, 150cGy per due volte al giorno per una dose totale di 45Gy).^{18,19} *RT Adiuante*. Lo Scopo: del trattamento radioterapico adiuante risiede nella possibilità di aumentare il controllo locale dopo chirurgia anche negli stadi iniziali. È infatti oramai dato conosciuto e condiviso quello che la ricaduta locale di malattia è un evento affatto secondario alla meta statizzazione a distanza e come tale incide quindi sulla sopravvivenza globale. Il razionale della radioterapia postoperatoria (PORT) si fonda sulla capa-

cità della radioterapia di sterilizzare i microfoni neoplastici residuati all'intervento, sia nel letto operatorio che nelle stazioni di drenaggio linfonodale regionali non asportate chirurgicamente. Recenti lavori riportano, per i pazienti trattati con la sola chirurgia, una incidenza di recidive locoregionali che varia tra il 6-8% ed il 20-28% per lo stadio I e del 20-40% per il secondo stadio (20). Tassi ben più elevati di ripresa locale di malattia sono riportati per stadi III di malattia che subiscono la chirurgia come primo approccio terapeutico (pN2). Un recente lavoro su 221 pazienti operati pN2 documenta chiaramente come la sopravvivenza a 5 anni e la sopravvivenza libera da malattia siano strettamente correlati all'esecuzione o meno di trattamento radioterapico adiuvante (36.6% vs 30.6%, $p=0.046$; 32.1% vs 16.5%, $p=0.009$) (21). D'altro canto lavori come l'ANITA avevano già documentato in precedenza come sia nel gruppo di pazienti sottoposto a chemioterapia adiuvante, sia in quello non sottoposto al trattamento sistemico, il beneficio del trattamento radioterapico si manifesta chiaramente in termini di miglioramento della sopravvivenza mediana ed a 5 anni. In particolare nel gruppo pN2 sottoposto a chemioterapia la sopravvivenza mediana varia da 23.8 a 47.4 mesi se si esegue la radioterapia adiuvante, e da 12.7 a 22.7 mesi nel gruppo senza chemioterapia. La PORT è stata oggetto di molti studi, randomizzati e non randomizzati, e di metanalisi. Riveste particolare importanza la metanalisi condotta dal Medical Research Council²² su 9 trials comprendenti 2128 pazienti sottoposti a resezione completa e randomizzati a PORT versus nessun altro trattamento adiuvante. Lo studio includeva tutti i pazienti affetti da NSCLC, indipendentemente dal grado di impegno linfonodale. La metanalisi è stata successivamente aggiornata²³ con l'inclusione di un ulteriore studio randomizzato condotto su 102 pazienti pT1-2 pN0 irradiati su di un piccolo volume (ilo omolaterale e trancia bronchiale) con 50.4 Gy in 28 frazioni e tecnica 3D conformata.²⁴ Una ulteriore rielaborazione dei dati della metanalisi²⁵ ha confermato quanto già noto dai precedenti studi randomizzati, ovvero che la PORT, almeno con le indicazioni e le modalità con le quali è stata condotta negli studi presi in esame, non è di alcun beneficio nei pazienti pN0 e pN1, anzi, almeno in questi due sottogruppi, è stata osservata una riduzione della sopravvivenza a causa delle complicanze e sequele indotte dalla radioterapia stessa. Anche se lo studio randomizzato su pazienti pN0 precedentemente richiamato ha evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza dopo PORT negli stadi iniziali, tale vantaggio necessita di essere confermato da parte di altri ricercatori prima di poter accettare la PORT come standard terapeutico in questo sottogruppo di pazienti. Le critiche relative alla selezione dei pazienti, alla modalità di esecuzione della radioterapia ed alla tecnologia allora disponibile, hanno evidenziato come nella letteratura moderna manchi una chiara evidenza del ruolo della radioterapia adiuvante e molti ricercatori stanno cercando di far luce sui diversi aspetti che possono influenzare sia l'efficacia del trattamento radioterapico (che la tossicità ad esso correlata. Di grande interesse con l'avvento della

radioterapia tridimensionale è diventata la corretta definizione del volume bersaglio, quale fattore imprescindibile per ottenere il controllo locale di malattia. In tal ambito di grande utilità appaiono gli studi di chirurgia dedicati non solo alla quantificazione del tasso di riprese locali ma anche e soprattutto alla sede di ripresa di malattia (26-27). La conoscenza sempre più approfondita di tali sedi consentirà non solo di individuare il volume bersaglio idoneo, ma consentirà anche di ridurre la quota di tessuti sani esposti alle radiazioni, garantendo la possibilità di eseguire un trattamento efficace e sicuro.

Bibliografia

1. Spira A, Ettinger D. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:379-92.
2. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e314S-40S. doi: 10.1378/chest.12-2360.
3. L. Crino, W. Weder, J. van Meerbeeck, Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2010; 21 (Supplement 5): v103-v115.
4. Pezzetta E, Stupp R, Zouhair A: Comparison of neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy versus radiochemotherapy followed by resection for stage III (N2) NSCLC. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2005; 27: 1092-1098
5. Migliorino MR, De Marinis F, Nelli F: A 3-week schedule of gemcitabine plus cisplatin as induction chemotherapy for Stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*; 2002; 35: 319-327.
6. De Marinis F, Nelli F, Migliorino MR: Gemcitabine, paclitaxel, and cisplatin as induction chemotherapy for patients with biopsy-proven Stage IIIA(N2) non small cell lung carcinoma: a Phase II multicenter study. *Cancer*, 2003; 98: 1707-1715.
7. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M: Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.*, 2003; 21: 1752-1759.
8. León L, Cueva-Banuelos JF, Huidobro: G Gemcitabine, cisplatin and vinorelbine as induction chemotherapy followed by radical therapy in stage III non-small-cell lung cancer: a multicentre study of galician-lung-cancer-group. *Lung Cancer*, 2003; 40: 215-220.
9. Cappuzzo F, De Marinis F, Nelli F: Phase II study of gemcitabine-cisplatin-paclitaxel triplet as induction chemotherapy in inoperable, locally-advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2003; 42: 355-361.
10. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M: Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer*, 2006; 94: 1099-1106.
11. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al: Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: Mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*, 1995; 13:1880-1892.
12. Choi NC, Carey RW, Daly W, et al: Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1997; 15: 712-722.
13. Trodella L: Neoadjuvant Concurrent Radiochemotherapy in Locally Advanced (IIIA-IIIB) Non-Small Cell Lung Cancer: long term results according to downstaging. *Ann Oncol.*, 2004; 15: 389-398.
14. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al: Radiotherapy plus

- chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 2009; 1:379-386.
15. Van Meerbeeck J, Kramer GW, Van Schil PE, Randomized controller trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2007; 99: 442-450.
 16. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman MJ, et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Oct 1;84(2):456-63.
 17. Seder CW, Allen MS, Cassivi SD, et al. Stage IIIA non-small cell lung cancer: morbidity and mortality of three distinct multimodality regimens. *Ann Thorac Surg*. 2013 May;95(5): 1708-16.
 18. Friedel G, Budach W, Dippon J, et al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):942-8.
 19. Manapov F, Sepe S, Niyazi M, et al. Dose-volumetric parameters and prediction of severe acute esophagitis in patients with locally-advanced non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant concurrent hyperfractionated-accelerated chemoradiotherapy. *Radiat Oncol*. 2013 May 17;8(1):122. [Epub ahead of print]
 20. Boyd JA, Hubbs JL, Kim DW, et al. Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure. *J Thorac Oncol*. 2010 Feb;5(2):211-4.
 21. Dai H, Hui Z, Ji W, et al. Postoperative radiotherapy for resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a retrospective study of 221 cases from a single institution. *Oncologist*. 2011;16(5):641-50.
 22. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*, 1998; 352(9124):257-63
 23. Burdett S, Stewart L on behalf of PORT Meta-analysis Group: Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer*, 2005; 47:81-3
 24. Trodella L, Granone P, Valente S, et al Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiation Oncol*, 2002;62(1):11-9
 25. PORT Meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2CD002142
 26. Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):1097-105
 27. Higgins KA, Chino JP, Berry M, et al. Local failure in resected N1 lung cancer: implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 1;83(2):727-33.

TRATTAMENTI INTEGRATI RADICALI

S. Arcangeli
Milano, Italy

Il trattamento del carcinoma polmonare NSCLC allo stadio III, che rappresenta il 30% dei casi alla diagnosi, rimane difficile e controverso principalmente a causa dell'ampia eterogeneità delle diverse entità patologiche rappresentate nello stadio III nonostante l'ultimo aggiornamento del TNM. Dal database IASLC, la SVV a 5 aa passa dal 16% dello stadio IIIA al 3-7% dello stadio IIIB, anche se in quest'ultimo vi sono

inclusi pazienti con versamento pleurico maligno, ad oggi riclassificati come stadio IV. Lo stadio IIIA rappresenta un gruppo eterogeneo di pazienti in cui l'estensione del tumore è limitata al polmone interessato (T3N1), ma include anche quelli con malattia metastatica ai linfonodi mediastinici omolaterali (T1-3N2). Questi ultimi rappresentano un target in cui il confronto tra discipline diverse appare più sentito, e non senza controversie che ne riflettono la sostanziale eterogeneità. Per questa ragione è opportuno identificare nel contesto dello stadio III-N2, tre sottogruppi, che corrispondono a diverse categorie prognostiche e prevedono iter terapeutici differenziati. *Malattia N2/N3 bulky*. Questo rappresenta un sottogruppo di pazienti non resecabile ab initio, con una SVV a 5 aa del 5-10%. In questi casi la terapia di elezione prevede la combinazione di chemioterapia e radioterapia: diversi studi di fase III e due metanalisi comprensive di più di 50 trials hanno infatti evidenziato un vantaggio in termini di OS a favore dei regimi combinati radio-chemioterapici (a base di platino) rispetto alla sola radioterapia. Il razionale dell'associazione è quello di incrementare il controllo locale di malattia con la radioterapia e di utilizzare l'integrazione con la chemioterapia con il duplice scopo: di ottenere un effetto radiosensibilizzante e al contempo di sfruttare il potenziale citotossico del farmaco per eradicare le micrometastasi occulte. Due metanalisi hanno evidenziato come l'associazione concomitante rispetto a quella sequenziale si traduca in un beneficio assoluto in OS del 10% a 2 aa, e del 5.7% e 4.5% rispettivamente a 3 aa e a 5 aa nei pazienti con stadio IIIA-B. In entrambe, l'incremento della OS appare correlato ad un aumento statisticamente significativo del controllo locale, mentre non vi è alcuna differenza in termini di riduzione del rischio di metastasi a distanza. L'associazione chemio-radioterapica concomitante inoltre è associata ad un significativo incremento della tossicità acuta esofagea (grado 3-4) rispetto a quella sequenziale (18% vs 4%), ma non di quella polmonare. L'approccio sequenziale tuttavia può ancora essere privilegiato nei pazienti con scarso PS, ove il rischio di una maggiore tossicità con lo schema concomitante va scoraggiato. Lo schema chemioterapico ottimale non è ancora stato determinato e nuovi farmaci come il pemetrexed, i taxani e gli inibitori EGFR sono in fase di studio. Va segnalato comunque che in tutti i trials esaminati dalla metanalisi Cochrane 2007 sono state impiegate doppie a base di Cisplatino. La dose di radioterapia impiegata nell'associazione è stata in tutti nell'ordine di 60-70 Gy. Il tentativo di intensificare la dose è stato recentemente messo in discussione dalla pubblicazione dell'analisi ad interim dello studio RTOG 0617, il primo a testare in modo randomizzato chemio-radioterapia a dosi convenzionali (60 Gy) vs chemio-radioterapia a dosi intensificate (74 Gy), che ha mostrato addirittura un effetto detrimentalmente in termini di OS nei pazienti inclusi nel braccio di dose escalation, con una OS a 1 aa del 70.4% (74-Gy) vs 81% (60-Gy). Nonostante il risultato deludente, il tentativo di intensificare la dose non va abbandonato in quanto è stato dimostrato che occorrono dosi >70 Gy per raggiungere un controllo locale nel 50% dei casi.

L'adozione di strategie alternative che ricorrono ad una diversa modulazione del frazionamento (iper, o ipofrazionamento) potrebbero rappresentare una modalità efficace per somministrare dosi più elevate senza che la protrazione del tempo di trattamento oltre 6 settimane ne vanifichi l'esito. Infine nonostante l'aumento di OS con l'approccio radio-chemioterapico concomitante, l'incidenza di metastasi a distanza rimane purtroppo elevata. L'opportunità di prevedere un supplemento di terapia sistemica, in fase di induzione o di consolidamento al regime integrato, è stata valutata in alcuni trials randomizzati, senza tuttavia mostrare un vantaggio statisticamente significativo a favore degli schemi che hanno intensificato la chemioterapia. Un'evidenza definitiva in merito alla chemioterapia di consolidamento giungerà da due trials di fase III attualmente in corso (SWOG 0023, che prevede l'arruolamento di 500 pazienti, e il Hoosier OncologyGroup LUN 01-24), dove viene utilizzato il docetaxel che negli studi di fase II ha mostrato risultati promettenti.

Malattia N2 clinica. Questo rappresenta un sottogruppo di pazienti potenzialmente resecabile. In questo stadio tuttavia la sola chirurgia è associata a risultati di OS significativamente inferiori rispetto alla combinazione con terapie neoadiuvanti. Questo dato è stato confermato in due successive metanalisi: la metanalisi Cochrane 2007 ha evidenziato come l'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante risulti associato al 18% di riduzione relativa del rischio di morte, che corrisponde ad un beneficio assoluto del 6% in 5 anni, ed un aumento della OS dal 14% al 20%. Una revisione degli studi precedenti a cui è stato aggiunto lo studio MRC/EORTC/NVALT, ha confermato che la chemioterapia neoadiuvante determina un aumento assoluto in sopravvivenza del 5% a 5 anni. Quale trattamento locoregionale eseguire dopo il trattamento neoadiuvante è ancora comunque un problema aperto: due trials randomizzati, uno europeo (EORTC 08941) e l'altro nordamericano (InterGroup 0139), hanno valutato il ruolo della chirurgia successiva a un regime chemioterapico di induzione in pazienti con NSCLC allo stadio clinico IIIA-N2, considerati operabili dal punto di vista funzionale. Nel trial EORTC, i pazienti hanno ricevuto 3 cicli di chemioterapia d'induzione a base di platino: 332 pazienti responders sono stati randomizzati a successiva chirurgia o radioterapia (con dosi di 60 Gy sul tumore primitivo e di 40-46 Gy su mediastino); la radioterapia postoperatoria (PORT) è stata invece somministrata in 62 (40%) dei pazienti operati. Il tempo di SVV mediano e la SVV a 5 aa sono stati rispettivamente di 16.4 mesi e del 16% nei pazienti operati verso 17.5 mesi e 14% nei pazienti radiotrattati (p=NS). Inoltre, tra i pazienti sottoposti a chirurgia, solo la metà ha potuto subire una resezione completa. Nello studio nordamericano 492 pazienti allo stadio IIIA-N2 sono stati randomizzati a ricevere radio-chemioterapia (2 cicli di cisplatino+etoposide in associazione a RT fino a 45 Gy) e successivamente chirurgia (trattamento trimodale) verso radio-chemioterapia esclusiva somministrata (con lo stesso regime chemioterapico) fino a 61 Gy. Entrambi i gruppi hanno ricevuto 2 ulteriori cicli di chemioterapia di consolidamento

con cisplatino+etoposide. OS non è incrementata con l'aggiunta della chirurgia, anche se la PFS è risultata significativamente migliore e l'incidenza di recidive locali più bassa nel braccio sottoposto a trattamento trimodale. Probabilmente la principale causa che giustifica il mancato incremento della OS nel braccio chirurgico è legata all'eccesso di mortalità dopo pneumonectomia, per lo più correlato all'insorgere di una s. da distress respiratorio. In seguito ad una analisi matched-pair tra i pazienti resecati e quelli non, gli autori dello studio hanno concluso che il trattamento trimodale può essere preso in considerazione laddove sia possibile eseguire una lobectomia ed evitare la pneumonectomia. In realtà il tasso di morbidità perioperatoria dopo pneumonectomia riportato nello studio Intergroup è risultato uno dei più elevati, e i risultati di una recente metanalisi ad hoc sembrano confermarlo. Concludendo, in entrambi i trials non vi è stata una differenza significativa nella OS tra i pazienti operati e quelli radio trattati, ed in considerazione dell'elevato tasso di mortalità e morbidità perioperatoria, a parità di outcome andrebbe privilegiata la strategia terapeutica più sicura. Ad oggi infatti, l'inclusione della chirurgia in una strategia terapeutica multimodale, con la possibilità di eseguire una resezione completa mediante lobectomia dopo terapia neoadiuvante, rimane un approccio supportato solo da un basso livello di evidenza (in quanto ottenuto da un'analisi di sottogruppo non programmata).

Malattia pN2 incidentale. In questo sottogruppo rientrano i pazienti in cui l'interessamento linfonodale mediastinico risulta incidentalmente all'esame istologico estemporaneo o definitivo, a fronte quindi di una stadiazione preoperatoria negativa. Infatti circa il 25% dei pazienti stadati cN0-1 mediante TC o TC PET risultano pN2. Quando la presenza di adenopatie metastatiche rinvenute all'esame estemporaneo non renda possibile una resezione completa, sarebbe opportuno rinunciare all'intervento, dal momento che in questi casi la SVV a 5 aa è < 5%, tale da non giustificare un approccio chirurgico. È importante enfatizzare come in caso di malattia pN2 incidentale, il principale fattore prognostico sia rappresentato dalla correttezza e dalla completezza della stadiazione preoperatoria: nei "veri" cN0-1 la OS a 5 aa può variare dal 20 al 40%, mentre scende al 15% in quei pazienti che risultano pN2 a causa di una stadiazione preoperatoria omessa o inadeguata. La metanalisi LACE che ha analizzato 4.584 pazienti randomizzati in 5 studi clinici con farmaci di seconda o terza generazione a base di platino, ha mostrato che nel sottogruppo allo stadio III (R0), completamente resecati, l'aggiunta della chemioterapia adiuvante incrementa la SVV (HR 0.83), e non sorprende osservare come in termini di beneficio assoluto a 5 aa, si sia raggiunta la significatività statistica proprio nei casi con malattia localmente avanzata - con una elevata propensione alla progressione a distanza - dove la chemioterapia è in grado di ridurre la presenza di micrometastasi. Considerati tutti gli studi, l'aggiunta della chemioterapia adiuvante conferisce ai pazienti in questo stadio un incremento del 5% della SVV a 5 aa a fronte di un rischio di mortalità iatrogena <1%.

Nessun trial randomizzato ha testato quale sia lo schema ottimale di chemioterapia, né quanti cicli, né quando iniziarla. Appare tuttavia ragionevole l'utilizzo di doppie a base di cisplatino, per 3-4 cicli, da iniziare entro 12 settimane dalla chirurgia. In alcuni dei trials compresi nelle metanalisi vi erano anche pazienti sottoposti a radioterapia: il vantaggio dell'aggiunta della chemioterapia adiuvante si è confermato nonostante fosse stata somministrata con/senza radioterapia. L'aggiornamento della meta-analisi PORT ha evidenziato come nel sottogruppo di pazienti pN2 l'aggiunta della RT postoperatoria abbia comportato un seppur minimo vantaggio sulla sopravvivenza (HR 0.97), mentre indubbio appare il vantaggio in termini di controllo locale. In un'analisi retrospettiva del database del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), su 7.465 pazienti radicalmente operati, la PORT ha dimostrato un effetto positivo sulla sopravvivenza negli stadi pN2 con HR di 0.855 che risulta statisticamente significativo ($p = 0.0077$) ed un aumento della sopravvivenza a 5 anni (22 % versus 16%). In attesa dei risultati dello studio LUNGART, ancora in corso, che sta valutando il ruolo della radioterapia adiuvante nello stadio pN2 radicalmente operato, l'utilizzo della RT postop ad oggi andrebbe riservato nei casi in cui vi sia un elevato rischio di recidiva locale. Infine, nel caso di una resezione incompleta (R1-R2) non vi è evidenza che una chirurgia di debulking risulti di alcun beneficio, piuttosto va considerata alla stregua di una biopsia. Questi casi dovrebbero pertanto rientrare nel trattamento della malattia localmente avanzata inoperabile.

Sottogruppo	Definizione
Malattia N2/N3 multistazione e/o bulky	Esteso interessamento linfonodale mediastinico con infiltrazione della trachea e/o dei grossi vasi
Malattia N2 clinica (diagnosticata alla TC e/o CT_PET)	Adenopatie mediastiniche non infiltranti la trachea né i grossi vasi. I linfonodi possono risultare di volume normale o aumentato alla TC e/o risultare captanti alla PET
Malattia pN2 incidentale rinvenuta all'esame istologico definitivo del pezzo operatorio	Metastasi linfonodali mediastiniche rinvenute intraoperatoriamente, con stadiazione preoperatoria negativa

IMAGING MORFO-FUNZIONALE NELL'IDENTIFICAZIONE DEI VOLUMI CLINICI

C. Iotti

Radioterapia Oncologica – Arcispedale S. Maria Nuova – IRCCS, Reggio Emilia, Italia

Il tumore polmonare è uno dei più comuni nonché la causa principale di morte per neoplasia nel mondo. Il tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta il 75% di tutti i casi. Lo standard attuale di trattamento per il NSCLC localmente avanzato inoperabile è rappresentato dalla radio-chemioterapia concomitante, ma i risultati clinici sono poco soddisfacenti. Vi è un diffuso convincimento che le metastasi a distanza siano di gran lunga il principale ostacolo alla guarigione e che, pertanto, l'intensificazione della terapia sistemica sia l'unica strategia logica per migliorare il risultato.

Tuttavia, è di fondamentale importanza capire che nei tumori polmonari localmente avanzati trattati con radio-chemioterapia anche i tassi di recidiva locale sono estremamente elevati. Pertanto è improbabile che l'intensificazione della chemioterapia possa portare ad ulteriori significativi miglioramenti della sopravvivenza. Per superare questo problema ci si è indirizzati verso l'intensificazione della terapia radiante. Vi sono prove che l'aumento della dose è correlata ad un aumento del controllo locale e della sopravvivenza totale, ma tale incremento comporta anche un aumento della tossicità polmonare e ad alti gravi effetti collaterali. Le tecniche avanzate di radioterapia ad alta conformazione offrono la possibilità di attuare un'escalation di dose senza che ciò sia pagato al prezzo di una maggiore compromissione dei tessuti sani. Tuttavia, la messa in campo di tali tecniche ad alta conformazione richiede una conoscenza precisa del paziente e della "geometria" del bersaglio. Allo stesso tempo, è auspicabile che le terapie divengano sempre più individualizzate sulla singola persona. Nei pazienti con NSCLC la tomografia computerizzata (CT), costituisce l'imaging di riferimento per la stadiazione del tumore e per la preparazione del trattamento radiante. Tuttavia, la CT mostra una affidabilità limitata nella valutazione dello stato linfonodale mediastinico e, esplorando in genere solo il torace e l'addome superiore, una ridotta sensibilità per la individuazione di metastasi a distanza. Durante l'ultimo decennio l'FDG-PET/CT è diventata sempre più utilizzata nel work-up dei pazienti con NSCLC. Numerosi studi ne hanno ormai dimostrato l'efficacia nel migliorare l'accuratezza della stadiazione (se confrontata alla CT sola), grazie alla individuazione di più metastasi a distanza, alla migliore definizione dello stato linfonodale e alla capacità di discriminare meglio tra tessuto tumorale e atelettasia e necrosi. Nell'ultimo decennio è contemporaneamente evoluto anche il ruolo della PET nella pianificazione del trattamento radiante. Innanzitutto, nel NSCLC inoperabile deve essere stabilito se irradiare con intento curativo o palliativo. I soli dati clinici, quali la classificazione TNM, non consentono sempre di attuare la scelta più opportuna ed efficace. La PET/CT offre informazioni molto utili per decidere tra radioterapia palliativa e curativa e quindi da un lato risparmiare al paziente trattamenti tanto aggressivi quanto inutili e, dall'altro, concedere a pazienti potenzialmente curabili una chance di guarigione. I dati PET/CT possono anche essere impiegati per la contornazione dei volumi tumorali (GTVs). Numerosi studi hanno evidenziato come l'integrazione dei dati PET nella pianificazione del trattamento sia in grado di minimizzare il rischio di missing geografici, di ridurre la variabilità interoperatore nell'identificazione dei volumi, di ridurre l'irradiazione di tessuti sani. Particolarmente importante è l'aiuto offerto dalla PET nella identificazione delle adenopatie mediastiniche patologiche e quindi il suo ruolo guida nell'involved field irradiation, pratica oramai consigliata da tutte le linee guida. Promuovendo una maggiore accuratezza nella delineazione del tumore, la PET è quindi potenzialmente in grado di migliorare la qualità del piano radioterapico ed anche contribuire a rendere sicure e reali le promesse di risparmio dei tessuti sani di tecniche sofisticate.

te quali la IMRT. Tuttavia, in presenza di tumori soggetti al movimento respiratorio quali quello polmonare, la localizzazione precisa del bersaglio sulle immagini PET e CT è problematica. La respirazione può introdurre artefatti sulle immagini CT che possono deteriorarne la qualità e, di conseguenza, l'accuratezza nella localizzazione delle lesioni. Nella PET il movimento respiratorio provoca artefatti che si traducono in un degradamento della qualità e della "quantificazione" dell'immagine e, in ultima analisi, in sottostima del SUV e sovrastima del volume della lesione (fatto, quest'ultimo, che può portare ad un inutile irradiazione ad alta dose di tessuti normali). Un'altra causa possibile di sottostima del SUV ha la sua origine nella mancata corrispondenza spaziale tra PET e TC. Tale disallineamento si verifica a causa della differenza nei tempi di acquisizione di immagini tra PET e TC, e può anche compromettere l'interpretazione delle immagini, con conseguente potenziale "mislocalization" della lesione. Da tutto ciò deriva l'opportunità di adottare metodi per correggere gli effetti del movimento respiratorio in ogni modalità di imaging: TAC, PET e PET/CT. Le metodiche a disposizione sono di vario tipo e complessità e possono essere distinti in sistemi che "compensano" il movimento respiratore (quali il gating respiratorio 4DPET/CT) e sistemi che lo "sopprimono" (Breath-hold techniques). Anche se è stabilito che la FDG-PET ha un valore aggiunto rispetto alla CT sola, soprattutto se effettuata senza mezzo di contrasto, non vi sono a tutt'oggi dati sufficienti per definire il suo impatto sull'esito clinico e quindi il suo ruolo nella pratica quotidiana. La principale motivazione di questo sta nel fatto che informazioni e dati raccolti sono eterogenei e non sempre comparabili tra loro. Inoltre, la metodologia con cui le immagini PET devono essere utilizzate per la delimitazione del tumore è ancora controversa. È necessario prestare particolare attenzione nell'interpretazione delle immagini PET e, quanto più possibile, avvalersi della competenza di un medico nucleare esperto. Infatti, a fronte di un potenziale vantaggio sulla qualità del trattamento, è indubbio che l'applicazione acritica della PET potrebbe peggiorare piuttosto che migliorare la prognosi dei pazienti. Vi sono altre applicazioni della PET/CT nella radioterapia del NSCLC estremamente attraenti e promettenti, ma ancora oggetto di ricerca. La PET può essere impiegata per visualizzare (in modo non invasivo) aree all'interno del tumore che sono metabolicamente più attive e verosimilmente più aggressive e/o resistenti e che, pertanto, necessitano di una dose aggiuntiva di radioterapia (che può essere somministrata con una metodica comunemente nota come "dose painting"). Uno dei più noti fattori di radio resistenza è l'ipossia. Un tracciante ampiamente studiato per la visualizzazione di ipossia tumorale è l'¹⁸F-FMISO (fra gli altri anche il Cu-ATSM e il FAZA). Ulteriori metodi non invasivi per il monitoraggio dell'ossigenazione in vivo includono la risonanza magnetica funzionale. In ogni modo, come anticipato, il dose painting guidato dall'imaging biologico è da considerare ancora in una sfera esplorativa. Con la PET/TC si può anche affrontare il problema della tossicità sui tessuti sani. In particolare, si potrebbe sfruttare l'eterogeneità evidenziata nel tessuto polmonare normale per minimizzare i danni durante

l'irradiazione. L'imaging funzionale può rivelare infatti aree di polmone normale (non neoplastico) con elevato assorbimento di tracciante, indice di infiammazione e di maggiore radiosensibilità. Poterle identificare e delimitare, consentirebbe di pianificare un trattamento che minimizzi la dose erogata a queste regioni. Viceversa, la PET/TC può rivelare aree di cattiva perfusione e quindi non o ipo-funzionanti che potrebbero costituire un volume di tessuto normale di destinazione preferenziale della dose. In conclusione, un miglioramento nel controllo locale dopo radioterapia in pazienti con NSCLC localmente avanzato potrebbe essere ottenuto attraverso una definizione del target resa più accurata dall'uso combinato di PET e TC. Lo studio TC dovrebbe essere fatto preferibilmente con mezzo di contrasto. Se non fosse possibile, il valore aggiunto della combinazione con la PET è maggiore. Tuttavia, deve essere fatto un impiego "intelligente" delle informazioni PET, che devono necessariamente essere integrate con tutte le altre possibili fonti di informazione

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NEL CARCINOMA DELLA VESCICA: IL PUNTO DI VISTA DEL RADIO-ONCOLOGO

M. Orsatti

Struttura Complessa di Radioterapia, Ospedale di Sanremo-Asl¹ Imperiese, Italia

Abstract. Il carcinoma uroteliale infiltrante della vescica è trattato tradizionalmente con la cistectomia radicale, che rimane il "gold standard" terapeutico con percentuali di sopravvivenza a 5 anni del 75% nella malattia organo confinata. Tuttavia, la metà circa dei pazienti manifesta localizzazioni secondarie a distanza oltre alla morbidità ed al cambiamento dello stile di vita legati al trattamento chirurgico.¹ Anche se la radioterapia è stata il baluardo dei trattamenti non chirurgici, con percentuali di sopravvivenza a 5 anni del 30-50%,² il suo impiego è andato declinando in molti centri a causa della percezione che la cistectomia radicale è più efficace nel controllare il tumore primitivo e nel prevenire l'insorgenza di nuove neoplasie vescicali grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche ed alla disponibilità di alternative più accettabili di diversione urinaria, incluse la neovescica ortotopica. Tuttavia, il parallelo miglioramento tecnologico radioterapico, unita alla migliore conoscenza della radiobiologia e della cinetica cellulare vescicale ed all'avvento di nuove metodiche immunoistochimiche, hanno rinforzato il ruolo della radioterapia nel trattamento di questa neoplasia. Il trattamento radioterapico viene attualmente associato alla chemioterapia con lo Scopo: di migliorare il controllo locale e prevenire l'insorgenza delle metastasi a distanza. La combinazione della radioterapia con la chemioterapia si fonda su due principi essenziali: a) Circa il 50% dei pazienti con tumore vescicale invasivo o localmente avanzato sviluppano metastasi a distanza entro 1-2 anni dalla diagnosi. Un miglioramento della sopravvivenza può essere raggiunto impiegando un trattamento sistemico efficace. L'efficacia della combinazione chemioterapica MVAC (metotrexato

te, vinblastina, adriamicina e cisplatino) è stata documentata in 2 studi randomizzati di fase III (3). b) Alcuni farmaci citotossici, come il cisplatino e il 5-fluorouracile, hanno la capacità di indurre una sensibilizzazione dei tessuti neoplastici, aumentando in tal modo l'uccisione cellulare in modo sinergico (4). In accordo ai suddetti principi, la chemioterapia può essere impiegata in modo sequenziale, prima (chemioterapia di induzione) o dopo (chemioterapia adiuvante) la radioterapia, in modo concomitante, o in entrambi i modi, induzione e concomitante.

Chemioterapia sequenziale e radioterapia. Una meta-analisi degli studi randomizzati di chemioterapia con solo cisplatino combinata con trattamento locale (cistectomia o, più frequentemente, radioterapia), pubblicata dal British Medical Clinical Cancer Trial Office, non ha evidenziato alcuna differenza nella sopravvivenza.³ Nessuna differenza nella sopravvivenza è stata osservata nel trial randomizzato MRC/EORTC che confrontava chemioterapia di induzione (3 cicli di MCV) o nessuna chemioterapia prima di un trattamento definitivo (radioterapia sola, cistectomia sola, o combinazione di entrambe).⁵ Nessun miglioramento della sopravvivenza è stato evidenziato in uno studio randomizzato di fase III con l'impiego di 4 cicli di adriamicina e 5-fluorouracile dopo la radioterapia.

Chemioterapia e radioterapia concomitanti con o senza chemioterapia di induzione. Uno studio randomizzato che ha confrontato nessuna chemioterapia verso la somministrazione di 100 mg/m² di cisplatino ogni 2 settimane durante la radioterapia esclusiva o preoperatoria su un totale di 92 pazienti, ha evidenziato un significativo aumento del controllo loco-regionale a 5 anni, 53% vs. 40% (p=0,036), e una migliore sopravvivenza 61% vs. 43%, che, tuttavia, non ha ancora raggiunto il livello di significatività statistica (p=0,06).⁴ Se l'eventuale miglioramento di sopravvivenza sia attribuibile ad un aumento del controllo locale o ad un effetto sulle micrometastasi occulte necessita di ulteriore follow up e di altri studi che confermino questi dati. Tuttavia, anche se la sopravvivenza non fosse influenzata, il miglioramento del controllo locale dopo radiochemioterapia riduce la necessità della cistectomia ed aumenta la probabilità di conservazione della vescica. Non ci sono pubblicazioni di studi randomizzati che confrontano la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a cistectomia versus radiochemioterapia concomitanti. Tuttavia, negli ultimi 10 anni, sono stati pubblicati diversi studi che hanno impiegato un approccio terapeutico multidisciplinare con l'intento di risparmiare la vescica, consistenti nella effettuazione di una resezione transuretrale aggressiva del tumore (TURBT) seguita da una radiochemioterapia concomitante con 5-fluorouracile e/o cisplatino preceduta o meno da chemioterapia di induzione (in genere lo schema MCV). Una delle più chiare dimostrazioni dell'efficacia dell'associazione concomitante radiochemioterapica è riportata dallo studio prospettico dell'università di Parigi che, inizialmente, impiegava la radiochemioterapia con cisplatino e 5-FU come regime preoperatorio. Nei primi 18 pazienti con cCR dopo radiochemioterapia preoperatoria, non fu

riscontrata presenza di malattia all'esame istopatologico del campione vescicale della cistectomia. Per tale motivo, l'approccio terapeutico fu modificato per cui i pazienti con cCR furono sottoposti a radiochemioterapia esclusiva e gli altri avviati a cistectomia; un recente aggiornamento dei risultati su 120 pazienti ha mostrato una cCR nel 77% dei pazienti, con una sopravvivenza totale a 5 anni del 63% e un risparmio d'organo nel 60%.⁶ In alcuni studi americani dell'RTOG e dell'MGH,^{7,8} i pazienti sottoposti a trattamento conservativo sono stati selezionati in base alla risposta clinica completa dopo una prima parte del trattamento radiochemioterapico (40 Gy in 20 sedute + 100 mg/m² di cisplatino il 1° e il 22° giorno) o del trattamento radiochemioterapico preceduto da TURBT e 2 cicli di MCV. In altri studi europei, la cistectomia è stata eseguita nei pazienti con presenza di tumore al termine dell'intero trattamento radiochemioterapico con cisplatino/5-FU, preceduto da TURBT con o senza 2 cicli di MCV, oltre che, ovviamente, nelle recidive infiltranti. Tutti questi studi recenti di preservazione della vescica hanno mostrato una sopravvivenza totale a 5 anni tra il 45% ed il 52% (60-70% nei T2), con il 54-67% dei pazienti sopravvissuti con la propria vescica senza cancro e normalmente funzionante. Sebbene i risultati di sopravvivenza non siano stati confrontati in modo randomizzato, essi appaiono decisamente superiori a quelli riportati negli studi che hanno impiegato la sola radioterapia, e simili a quelli riportati per i pazienti sottoposti a cistectomia radicale per tumori con simile stadio clinico ed età. Facendo un confronto tra gli studi europei ed americani, si osserva che la sopravvivenza a 5 anni è simile, come è simile la sopravvivenza dei pazienti con vescica intatta. Ciò che si può notare è la più elevata percentuale di conservazione d'organo (~80%) negli studi europei che hanno somministrato l'intero trattamento senza effettuare alcuna selezione, rispetto agli studi americani (52-66%) che hanno selezionato i pazienti 2 settimane dopo una prima parte del trattamento radiochemioterapico. La cistectomia di salvataggio è stata impiegata nel trattamento dei fallimenti locali dopo radioterapia radicale in diversi centri, consentendo la preservazione della vescica nei pazienti in risposta completa. Lo studio randomizzato danese dimostra una simile incidenza di complicazioni tra radioterapia preoperatoria a dosi moderate seguita da cistectomia immediata, e cistectomia di salvataggio dopo radioterapia a dosi radicali. Inoltre, la cistectomia per complicazioni vescicali o per scarsa funzionalità vescicale dopo radiochemioterapia è raramente riportata (solo nell'1% circa nello studio RTOG 8802 e in quello di Erlangen). Le moderne tecniche di irradiazione e chirurgiche consentono persino la confezione di neovesiciche ortotopiche (quando indicate) senza alcuna complicazione, come si è verificato in qualche caso dello studio di Roma. Alcuni studi hanno riportato una incidenza del 15-20% di recidive vescicali superficiali, trattate con successo con TURBT e terapia medica endovesicale. Per quanto concerne la terapia neoadiuvante sistemica (2 cicli di MCV), alcuni studi avevano evidenziato una maggiore tossicità sia locale che sistemica senza alcun sostan-

ziale beneficio. Il recente studio randomizzato RTOG 8903 ha definitivamente mostrato l'assenza di benefici con 2 cicli di MCV di induzione, e una inaspettata maggior tossicità. Per tale motivo si sta ora testando la tolleranza della chemioterapia adiuvante dopo radiochemioterapia mediante il protocollo RTOG 97-06. In uno studio successivo, l'RTOG ha testato un frazionamento accelerato con due frazioni/die. In totale sono stati arruolati 415 pazienti nei trials dell'RTOG: la sopravvivenza media è stata del 50%, con circa 3/4 dei pazienti che hanno completato per intero il programma radiochemioterapico mantenendo una vescica funzionante e libera da malattia. Complessivamente, i risultati ottimali della terapia trimodale si sono ottenuti nelle neoplasie in stadio limitato (T2-T3a), con assenza di idronefrosi o carcinoma in situ multifocale, e con adeguata funzionalità renale per permettere l'associazione del Cisplatino alla radioterapia. Una ulteriore ricerca dell'RTOG Genitourinary Translation Research Group sugli studi dell'RTOG ha inoltre valutato l'anomala espressione dell'HER-2 e dell'ERB-2 sull'esito terapeutico, evidenziando come la sovraespressione dell'HER-2 era associata ad una significativa riduzione del tasso di risposte complete (50% Vs. 81%), mentre la positività all'EGFR era associata ad una migliore sopravvivenza libera da malattia. Circa un terzo dei pazienti necessita di una cistectomia di salvataggio per persistenza o recidiva infiltrante di malattia: la sopravvivenza libera da malattia a 5 e 10 anni dopo immediata cistectomia di salvataggio è del 45% e 40% rispettivamente. Sebbene la cistectomia radicale rimanga lo standard terapeutico nel carcinoma vescicale infiltrante, gli studi con terapia conservativa trimodale (Turv radicale seguita da radiochemioterapia) hanno dimostrato percentuali di sopravvivenza globale sovrapponibili alla chirurgia. Anche la tossicità tardiva di grado III-IV del trattamento trimodale, emersa dagli studi dell'RTOG, è generalmente bassa nell'ordine del 3-4% e quindi sovrapponibile alla morbidità chirurgica. L'inserimento dei pazienti in schemi di terapia trimodale conservativa non deve pertanto essere limitata da potenziali rischi di alta tossicità tardiva o da minore possibilità di cura rispetto alla cistectomia.

Bibliografia

- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:666-75.
- Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol* 1989; 142:1448-53.
- Winkvist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004; 171: 561-69.
- Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definite radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol* 1996; 14:2901-07.
- International Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine for muscle invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 533-46.
- Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 1993;11:2150-57.
- Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle invading bladder cancer of RTOG 95-06: phase I-II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 2000; 5:471-76.
- Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60:62-67.
- Rodel C, Grabenbauer G, Kuhn R, et al. Combined modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061-71.

IL PUNTO DI VISTA DELL'ONCOLOGO

D. Amoroso, C. Valsuani

UOC di Oncologia Medica, Ospedale Versilia, Lido di Camaiore (LU), Italia

Il tumore alla vescica rappresenta una entità patologica importante per le ricadute assistenziali e terapeutiche. Rappresenta infatti la quarta neoplasia per incidenza nel mondo occidentale, ed è definita da uno spettro di 3 categorie differenti per prognosi e trattamento. Da una parte, la malattia non muscolo-infiltrante per la quale i trattamenti oggi disponibili mirano ad evitare/rallentare l'evoluzione verso forme infiltranti; la categoria della malattia infiltrante per la quale lo Scopo: della terapia è definire se rimuovere l'organo o preservarlo senza compromettere l'outcome dei pazienti, e determinare la necessità, per i pazienti a più alto rischio, se effettuare una terapia adiuvante; la categoria, infine, dei pazienti con malattia metastatica per la quale vi è la necessità di migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita. Se la storia naturale del carcinoma della vescica passa attraverso la presentazione in forma non infiltrante (60-70% dei casi alla presentazione), l'evoluzione verso forme infiltranti e/o metastatiche avviene inevitabilmente, con un drastico cambiamento nella prognosi e negli atteggiamenti terapeutici. Scopo: del presente lavoro è fornire, in forma succinta, le evidenze scientifiche soprattutto nel campo della chemioterapia neoadiuvante, adiuvante e per la malattia metastatica. Tenendo conto della necessità di un approccio multidisciplinare alla gestione del carcinoma vescicale, per il quale le figure dell'Oncologo, del Radioterapista e dell'Urologo sono fondamentali nella personalizzazione del trattamento. Un numero sempre maggiore di studi oggi supporta il ruolo della chemioterapia neoadiuvante per le neoplasie vescicali T2 e T3. Una metanalisi di 11 studi di terapia neoadiuvante, che ha preso in esame più di 3.000 pazienti, ha mostrato come schemi contenenti cisplatino siano in grado di migliorare la sopravvivenza libera da malattia e globale (5% e 9% rispettivamente), rispetto all'approccio standard (chirurgia+chemioterapia). All'interno della categoria delle neoplasie T2 e T3, esiste un gruppo di casi selezionati per i quali è possibile un approccio che preveda la conservazione dell'organo (bladder-sparing

approaches). Questo approccio è particolarmente indicato per pazienti unfit per la chirurgia o che preferiscono un approccio non chirurgico. Ovviamente la selezione dei pazienti è fondamentale, dato che, ad es., pazienti unfit per la chirurgia ma con idronefrosi sono candidati non ideali a tale approccio. Al di là dei problemi riguardanti la definizione reale del pT0 (circa un terzo dei pazienti T0 alla TUR hanno in realtà malattia alla cistectomia), l'integrazione di radioterapia e chemioterapia (con platino + 5-FU, + taxani) dà migliori risultati tanto minore è il T della malattia. Molti studi randomizzati hanno valutato l'impatto di radioterapia e cisplatino a dosi radiosensibilizzanti nel trattamento della malattia muscolo-invasiva, e questo approccio, condotto all'interno di diversi studi RTOG, ha mostrato la sua fattibilità ed efficacia, con l'ottenimento di risposte complete tra il 59% e l'81%. Di rilievo, circa l'80% dei pazienti sottoposti a tale approccio conserva l'organo. Per quanto riguarda la terapia adiuvante, esistono dati conflittuali sull'uso della stessa nei pazienti sottoposti a cistectomia radicale, dal momento che diversi studi clinici randomizzati non adeguati dal punto vista della dimensione del campione non hanno mai mostrato un beneficio evidente in sopravvivenza globale. Una metanalisi di 6 studi ha evidenziato una riduzione del 25% in mortalità con l'uso della chemioterapia adiuvante, anche se i bias correlati all'analisi fanno concludere gli autori con una nota di cautela circa l'attendibilità dei Risultati: I dati a disposizione comunque sembrano indicare una dilazione del tempo alla progressione, che può giustificare l'uso del trattamento nei pazienti a più elevato rischio di ricaduta. Lo schema attualmente di riferimento è Cisplatino-Gemcitabina, che ha mostrato la stessa efficacia terapeutica dell'MVAC, ma una tossicità significativamente minore. I pazienti con malattia T2 o minore, e con linfonodi positivi, non necessitano di trattamento adiuvante. Ancora oggi, peraltro, non abbiamo a disposizione fattori predittivi di risposta e/o prognostici in grado di funzionare da "drivers" del trattamento. Uno di essi, la p53, è attualmente in fase di valutazione come fattore prognostico. Per quanto concerne la malattia avanzata, la selezione del paziente è importante ai fini dell'outcome del trattamento. Infatti, solo i pazienti cosiddetti "good-risk" (buon performance status, senza malattia viscerale, con valori normali di fosfatasi alcalina ed LDH) hanno mostrato un aumento di sopravvivenza. Spesso, tuttavia, le comorbidità presenti (cardiovascolari e renali) e l'età dei pazienti condizionano la scelta del trattamento e la prognosi. Attualmente, tre categorie di farmaci, variamente combinati, rappresentano lo stato dell'arte nel trattamento della malattia metastatica: il cisplatino, la gemcitabina ed i taxani. Lo schema attualmente standard e di riferimento è lo schema Cisplatino-Gemcitabina, che, nel confronto con lo schema MVAC (update a 5 anni di von der Maase, 2005), ha mostrato la stessa efficacia ma un profilo di tossicità decisamente più favorevole. Altri approcci, come l'MVAC dose dense o la tripletta (cisplatino, taxolo e gemcitabina) non hanno di fatto dato risultati migliori rispetto a cisplatino-gemcitabina. Dal momento che molti pazienti con malattia avanzata si presentano comorbidità importanti e con funzione rena-

le compromessa, è stato studiato l'utilizzo del carboplatino come sostituto del cisplatino. Un unico studio di fase III randomizzato ha evidenziato la sostanziale equiefficacia dello schema carboplatino-gemcitabina rispetto allo schema M-CAVI (methotrexate-carboplatino-vinblastina), rendendo di fatto questo schema lo standard in questo particolare setting di pazienti. Un ulteriore importante aspetto riguarda il trattamento dei pazienti che falliscono la prima linea di trattamento con platino. Attualmente, esiste in Europa un solo farmaco autorizzato dall'EMA, la viflunina, che tuttavia non ha ottenuto l'autorizzazione invece dall'FDA, per i risultati ottenuti dagli studi clinici di Fase III nei quali, all'analisi intention-to-treat, non si sono osservate differenze in OS, che vengono invece osservate quando si limita l'analisi ai pazienti eleggibili al trattamento. Di fatto, oltre alla vinflunina, i trattamenti oggi più utilizzati sono i taxani. Un ultimo aspetto riguarda, nel trattamento della malattia metastatica, l'utilizzo dei farmaci cosiddetti "targeted". Numerose molecole sono state testate, in studi di Fase II, nel trattamento del carcinoma vescicale avanzato, (inibitori tirosin-chinasici, inibitori di mTOR, anti VEGF, etc) le quali tuttavia non hanno mostrato una attività clinica di particolare rilievo. Un unico studio di Fase II randomizzato di confronto tra docetaxel + vandetanib non ha mostrato un vantaggio né in PFS né in OS dall'aggiunta dell'inibitore del VEGFR-2. Indubbiamente, esiste ancora oggi una grande difficoltà nella selezione del "target" più appropriato nonostante i risultati ottenuti nei modelli preclinici.

Bibliografia

- Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol.* 2005 Aug;48(2):202-5
- Hussain MH, Wood DP, Bajorin DF, et al. Bladder cancer: narrowing the gap between evidence and practice. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5680-4
- Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol.* 2005 Aug;48(2):189-199
- Mak RH, Zietman AL, Heney NM et al. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. *BJU Int.* 2008 Nov;102(9 Pt B):1345-53
- Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol.* 2012 Apr;61(4):705-11
- Zapatero A, Martin De Vidales C, et al. Long-term results of two prospective bladder-sparing trimodality approaches for invasive bladder cancer: neoadjuvant chemotherapy and concurrent radio-chemotherapy. *Urology.* 2012 Nov;80(5):1056-62
- von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4602-8
- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II—results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 20;27(33):5634-9 ABSTRACT AIRO 2013

TOSSICITÀ ATTESE E MANAGEMENT

S. Barra

Genova

Il rhabdomyosarcoma il più comune tumore dei tessuti molli in età pediatrica. Esso rappresenta circa il 50 % dei sarcomi diagnosticati tra 1 e 15 anni. In Italia ogni anno vengono identificati 52 nuovi casi per una incidenza di 8-12 per milione. Istologicamente si distinguono tre forme differenti: embrionale e alveolare e pleomorfo. In età pediatrica La variante embrionale è la più frequente (75%) presenta una prognosi migliore, interessa maggiormente l'apparato urogenitale e il distretto testa e collo. La variante alveolare, associato alla traslocazione t(2;13) si presenta maggiormente a gli arti, al tronco e in sede parameningea. Il rhabdomyosarcoma pleomorfo, invece, è infrequente in età pediatrica e viene considerata una entità più simile ai sarcomi delle parti molli dell'adulto. La stratificazione della malattia segue le linee dell'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Questa complessa suddivisione tiene conto di una prima stratificazione in stadi pre-chirurgica tenendo conto della sede, suddivisa in favorevole o sfavorevole, della dimensione del T, dello stato dell'N e dell'M. Dopo la chirurgia viene rielaborato la suddivisione in gruppi a seconda del residuo o no della malattia per infine raggruppare le due suddivisioni precedenti in fasce di rischio arricchite dalla istologia. Basso, intermedio e alto rischio è il risultato finale di questa stratificazione alla quale è legata un diverso approccio terapeutico e diverso failure free survival (FFR): 88%, 55-70%, 30% a 3 anni rispettivamente.

Tabella 1.

Basso rischio	Stadio 1 /gruppo I-II con variante embrionale Stadio 2-3/gruppo I-II con variante embrionale
Rischio intermedio	Stadio 2-3/gruppo III con variante embrionale Stadio 1-3/gruppo III variante alveolare i
Alto rischio	Stadio 4/gruppo IV qualunque istologia.

Il rhabdomyosarcoma viene trattato con un approccio terapeutico multidisciplinare. In questi anni diversi gruppi internazionali come il : Children Oncology Group (COG), Soft Tissue Sarcoma Committee, Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) il gruppo cooperativo europeo European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG), Associazione Italiana Ematologia Oncologia - Pediatrica Soft Tissue Sarcoma Committee (AIEOP-STSC), hanno condotto numerosi studi clinici permettendo di ottenere importanti risultati di sopravvivenza globale e di controllo locale della malattia. Questa patologia ha raggiunto valori di OS pari al 70 % a 5 anni. Nell'ambito di un approccio terapeutico multidisciplinare, la radioterapia costituisce un momento fondamentale nel trattamento del rhabdomyosarcoma. L'utilizzo con la chirurgia permette di ottenere un controllo locale di malattia in circa il 75% dei casi, anche in assenza di una chirurgia demolitiva. L'approccio più classico prevede il ricorso alla radioterapia in fase postoperatoria. In alcuni casi la radioterapia viene proposta in fase preoperatoria insieme alla

chemioterapia neoadiuvante, al fine di poter garantire una chirurgia radicale e conservativa. In altri casi la radioterapia, viene considerata l'unica modalità di trattamento locale come nel rhabdomyosarcoma parameningeo, orbitario, del distretto testa e collo, in regione retroperitoneale. Dagli studi condotti si è dimostrato che la radioterapia può essere omessa solo in casi di rhabdomyosarcoma embrionale asportati con chirurgia microscopicamente radicale, mentre è indicata in tutti i casi di rhabdomyosarcoma alveolare, indipendentemente dal risultato della chirurgia. La tossicità radio indotta grava pesantemente su questi pazienti sia per il picco di insorgenza in giovane età(5 anni) sia per la dose sia per le sedi di sviluppo. L'orbita rappresenta la sede più frequente dell'istotipo embrionale, i risultati sono ottimi con una FFR a 3 anni pari all'89% e una incidenza di ricaduta locale di solo 2% a 5 anni. In questa sede la radioterapia è il trattamento di elezione gravato da numerosi effetti collaterali tardivi come: ipoplasia orbitale, enoftalmo, cataratta, cheratopatia e diminuzione della capacità visiva. L'interessamento della regione del testa e collo è considerata una sede favorevole. I risultati clinici sono buoni mentre la tossicità tardiva è gravata da xerostomia, disgeusia, alterazioni dello sviluppo dentario, asimmetria dello sviluppo del massiccio facciale, ipopituitarismo disfunzioni tiroidee e secondi tumori. Il 50% dei rabdo in questo distretto sono tumori parameningei, cioè ad insorgenza dal nasofaringe, dai seni paranasali, dalla fossa pterigopalatina infratemporale, dall'orecchio medio e dalla mastoide. La presenza di paralisi dei nervi cranici o di sintomi da ipertensione endocranica, come cefalea e vomito, devono far ipotizzare l'erosione delle strutture ossee della base cranica e lo sconfinamento endocranico della neoplasia. L'irradiazione della pelvi in età pediatrica comporta l'insorgenza di numerosi effetti tardivi. La sterilità, la stenosi vaginale e la comparsa disfunzioni vescicali sono tra i disturbi più frequenti. Gli arti nel 60 % sono interessati dalla variante istologica alveolare e frequentemente sono accompagnati da linfadenopatia. La radioterapia può implicare l'insorgenza di disturbi tardivi caratterizzati da deficit di accrescimento, linfedema, danni funzionali motori, ipotrofia muscolare. I tempi, le modalità e l'intensità della radioterapia devono essere programmate tenendo conto, non solo del gruppo di rischio, ma anche delle sequele di terapia che il singolo paziente riceve e dei danni che tale "carico" può comportare. Per limitare gli effetti iatrogeni senza però compromettere il controllo locale di malattia, gli studi più recenti hanno ridotto la dose somministrata, dai 55-60 Gy dei primi protocolli a 40-50 Gy, fino a 36 Gy per i casi più "favorevoli". Alcuni studi hanno indagato sul ruolo dell'iperfrazionamento sul controllo locale e sulla incidenza degli effetti tardivi. I risultati dello IRS IV che ha confrontato 50.4 Gy /1.8/28 fx con 59.4 Gy/1.1/54 fx non ha evidenziato nessun impatto positivo. Moderne tecniche di radioterapia sono oggi impiegate per il trattamento di questa patologia. L'Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) è oggi usata per ridurre la dose a gli organi a rischio. Gli IMRT sono molto utili per il trattamento dei rhabdomyosarcomi localizzati in testa e

collo e in presenza di residuo macroscopico in stretta vicinanza di organi non coinvolti dalla malattia e quindi da preservare. Alcuni autori hanno confrontato i parametri dosimetrici tra 3D-CRT (Three Dimensional Conformal Radiotherapy) e IMRT di 375 pazienti arruolati nel protocollo COG-D9803. Lo studio ha evidenziava una migliore copertura del target e una riduzione di dose nei tessuti limitrofi dopo IMRT ma non si sono trovate differenze sul FFS a 5 anni (72% vs 76%). L'uso dei protoni è oggi oggetto di studio. I dati dosimetrici appaiono molto promettenti ma attualmente non esistono i risultati dell' FFR e della tossicità a lungo termine. Gli ottimi risultati della OS di questa patologia ottenuta dalla integrazione terapeutica multidisciplinare presenta una tossicità ancora elevata. La radioterapia può contribuire alla riduzione di questa grazie all'utilizzo delle nuove tecnologie. Attualmente i dati di letteratura sulla tossicità tardiva a distanza di 5-10 anni sono riferiti a una radioterapia 3D-CRT, si suppone pertanto, che l'introduzione degli IMRT, il futuro uso dei protoni, l'applicazione di della radiochirurgia e l'utilizzo immagini funzionali come la [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose (FDG). Positron emission tomography (PET) possa aiutare a ridurre gli effetti collaterali che pesano notevolmente sulla qualità di vita di questi pazienti" guariti".

Bibliografia

- Curtis AE, Okcu MF, Chintagumpala M, et al. Local control after intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;73: 173-177 (2009)
- Oberlin O, Rey A, Lyden E et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol*, 26(14), 2384-2389(2008)
- Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 24(24), 3844-3851 (2006).
- Chi Lin, Donaldson S, Meza J.L. et al . Effect of radiotherapy techniques (IMRT vs 3D-CRT) on outcome in patients with intermediate-risk rhabdomyosarcoma enrolled in COG D9803-a report from the children's oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Vol. 82 5, 1764-1770, (2012)
- Kozak K., Adams J., Krejcarek S., et al A dosimetric comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 74, 1, 179-186, (2009)
- Combs SE, Behnisch W, Kulozik AE, et al. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and Fractionated Stereotactic Radiotherapy (FSRT) for children with head-and-neck rhabdomyosarcoma .*BMC Cancer*; 7:177 (2007)
- Michalski JM, Meza J, Breneman JC, et al. Influence of radiation therapy parameters on outcome in children treated with radiation therapy for localized parameningeal rhabdomyosarcoma in Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group trials II through IV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59:1027-1038.
- Hein PA, Gladstone DJ, Bellerive MR, et al. Importance of protocol target definition on the ability to spare normal tissue: an IMRT and 3D-CRT planning comparison for intraorbital tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 62:1540-1548.(2005)

DOMANDE:

1. In quale variante istologica del rhabdomyosarcoma la dose totale di Radioterapia somministrata è maggiore:

Istotipo embrionale

Istotipo alveolare

Entrambi

2. Il protocollo D9803 del Children's Oncology Group ha riportato una failure of locoregional control tra 3D-CRT e IMRT uguale a

20% vs 50%

10% vs 60%

18% vs. 15%

CARDIOTOSSICITÀ

M. Guenzi

IRCCS azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro-Genova, Italia

La prognosi del carcinoma mammario è globalmente migliorata grazie all'ottimizzazione dei presidi diagnostici e terapeutici. Nelle presentazioni early la radioterapia dopo chirurgia conservativa si considera parte integrante del trattamento del carcinoma mammario. Nelle presentazioni ad alto rischio dopo mastectomia è riconosciuto un ruolo del trattamento radiante nel migliorare il controllo locale e la sopravvivenza.^{1,2} È noto e discusso da tempo il potenziale rischio della radioterapia della regione mammaria sinistra nell'indurre una cardiotoxicità, legato all'incidentale irradiazione del cuore, anche se non sono chiaramente definiti i meccanismi, l'influenza sulla mortalità, le dosi soglia e le procedure ottimali per risparmiare le strutture a rischio. Diverse manifestazioni patologiche sono state correlate all'irradiazione delle strutture cardiache irradiate: pericarditi, alterazioni valvolari, difetti di conduzione, alterazioni coronariche.³ Queste ultime sono le manifestazioni patologiche di più frequente riscontro dopo irradiazione mammaria sinistra, come è ovvio in considerazione del decorso del ramo discendente della coronaria sinistra. Tali alterazioni possono condurre a deficit di perfusione ventricolare (generalmente asintomatici, ma il cui impatto a lungo termine è ancora incerto)^{4,5} o a una vera e propria patologia anginosa o infartuale. Sicuramente esiste una correlazione tra il volume cardiaco irradiato e la dose adesso somministrata e l'insorgenza della patologia, ma non esistono dati assoluti al riguardo. Alcuni autori considerano importante limitare la V25 a meno del 10% per consentire un rischio di mortalità a 15 anni inferiore all' 1%,⁶ mentre dati estrapolabili da esperienze di irradiazione cardiaca limitata con vecchie metodiche per patologie non neoplastiche suggeriscono che il rischio relativo di coronaropatia possa aumentare se la dose all'apice cardiaco supera i 12 Gy (con una dose media al cuore stimata superiore ai 2.6 Gy).⁷ Altre valutazioni suggeriscono di limitare la V30 < 20 cm³, la V40 < 10 cm³, la V50 < 2 cm³ per contenere il rischio di mortalità radioindotta livelli inferiori all' 1%.⁸ I deficit perfusionali asintomatici sembrano limitarsi a al 10-20% se i campi tangenziali coinvolgono meno del 5% del ventricolo sinistro, ma salgono al 50-60% in caso di irradiazione di un volume superiore.⁹ È riconosciuto dalla maggior parte degli autori il ruolo della dose somministrata al ramo discendente dell'arteria coronaria

anteriore sinistra nell'induzione di una potenziale patologia cardiaca.¹⁰ I dati al momento disponibili sono desunti dall'analisi di pazienti trattate con frazionamento standard. Il trattamento ipofrazionato si inserisce sempre di più nella pratica clinica quotidiana e non sono al momento disponibili certezze sull'influenza che questo schema possa avere nell'insorgenza di una patologia cardiaca: dati laboratoristici suggeriscono un rapporto alfa/beta delle cellule cardiache compreso fra 1 e 3¹¹ ma non è stata evidenziata una correlazione tra la dose per frazione e la tossicità cardiaca post-irradiazione. Inoltre la valutazione delle pazienti trattate con ipofrazionamento negli studi inglesi START A e START B non ha evidenziato un aumento della patologia ischemica nel braccio ipofrazionato con un follow up di 5 anni. È noto che le alterazioni cardiache si manifestano più tardivamente ma i dati dello studio pilota RMH/GOC con follow-up mediano di 10 anni, hanno evidenziato una stabilità nel tempo degli effetti collaterali (quindi una assenza di incremento di patologia cardiaca radioindotta correlata all'ipofrazionamento).^{12,13} Diversi autori hanno sottolineato il ruolo di altri fattori nell'insorgenza di patologia coronarica maggiore, fattori legati alla paziente (una preesistente patologia ischemica, disturbi del circolo, diabete, pneumopatia cronica ostruttiva, elevato body index, fumo, età)¹⁴ e fattori legati al trattamento medico adiuvante. È noto che i derivati antraciclinici possono indurre una miocardiopatia, sia pur in una limitata percentuale di pazienti, che i taxani possano essere correlati in rari casi ad aritmie ed infarto, che il trastuzumab può indurre una riduzione della frazione di eiezione e uno scompenso cardiaco, anche se reversibile.¹⁵ L'associazione terapeutica dei presidi medici sopra citati consente un miglior controllo di malattia ma potrebbe amplificare il rischio di tossicità cardiaca e l'ulteriore irradiazione della mammella sinistra potrebbe tradursi in un aggiuntivo potenziale aumento del rischio, anche se i dati presenti in letteratura sono discordanti.¹⁶ Una analisi recentemente pubblicata ha confermato l'importanza della dose di radioterapica ricevuta dal cuore nell'indurre un aumento della patologia coronarica, segnalando un aumento di eventi correlato all'incremento della dose somministrata, pur nell'indisponibilità di dati certi, poiché le pazienti analizzate sono state trattate in epoche antecedenti l'introduzione della radioterapia tridimensionale conformazionale basata su immagini CT, con conoscenza e analisi della distribuzione di dose (e con probabile maggiore irradiazione degli organi sani). Gli autori sottolineano la latenza degli eventi cardiaci che si manifestano a distanza di anni dall'esposizione alla radioterapia e l'importanza dei già citati fattori aggiuntivi correlati, confermando che le pazienti con preesistenti fattori di rischio hanno un aumentato possibilità di sviluppare una patologia cardiologica in seguito all'irradiazione.¹⁴ La tecnica utilizzata ha sicuramente un impatto sull'irradiazione cardiaca e sulla sua potenziale tossicità e i dati sono desumibili da pazienti irradiate in anni trascorsi, con tecniche oggi considerate obsolete. L'analisi condotta ha condotto gli autori a ipotizzare che in una donna di 50 anni, senza preesistenti fattori di rischio cardiaco, la somministrazione di una dose media al cuore di 3 Gy sembra

aumentare il suo rischio di morte per ischemia cardiaca entro gli 80 anni dall'1,9% al 2,4% e il suo rischio di avere un evento coronarico acuto dal 4,5% al 5,4%. Maggiori sembrano gli incrementi dei rischi (rispettivamente dall'1,9% al 3,4% per il rischio di morte e dal 4,5% al 7,7% per la patologia ischemica) con una dose media al cuore di 10 Gy. Nei paesi industrializzati le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte e di disabilità della donna nella terza età.¹⁷ La radioterapia può pertanto influire su un evento già di per sé frequente. I dati di un'analisi condotta su un elevato numero di pazienti, trattate fra il 1977 e il 1988 dimostrano che una donna trattata per una neoplasia mammaria senza RT all'età di 50 e sopravvissuta fino a 65 anni, sembra avere un rischio del 22% di morire di malattie cardiovascolari nei successivi 20 anni, fino all'età di 85. Tale rischio è aumentato al 30% dall'aggiunta del trattamento radiante.¹⁸ Gli autori concludono che sicuramente la RT somministrata negli anni '70-'80, con metodiche oggi considerate obsolete, pur nei vantaggi offerti nel trattamento del carcinoma mammario, aumenta il rischio di cardio tossicità, ma che l'introduzione di nuove e accurate metodiche di pianificazione consente la riduzione dell'irradiazione cardiaca. La somministrazione della radioterapia che si è dimostrata fondamentale nel migliorare il controllo locale e la sopravvivenza delle pazienti affette da neoplasia mammaria e al fine di mantenere il vantaggio così ottenuto si ritiene basilare una pianificazione corretta e accurata, con attenta definizione del CTV, del PTV, degli organi a rischio e con uno studio delle distribuzioni di dose e delle metodiche di trattamento che si avvalga dei moderni presidi oggi disponibili.¹⁹ Non si può inoltre prescindere da una strategia terapeutica multidisciplinare che consenta l'ottimizzazione delle scelte in base alle caratteristiche della paziente e della malattia da cui è affetta.

Bibliografia

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C et al Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378:1707-16
2. Clarke M, Collins R, Darby S et al Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366:2087-106
3. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;7:656-65
4. Correa CR, Litt HI, Hwang WT et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:3031-7
5. Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans E et al. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer*. 2007 15;110:1840-50.
6. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:S77-85.
7. Carr ZA, Land CE, Kleinerman RA et al. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:842-50.
8. Pili G, Grimaldi L, Fidanza C et al. Geometric and dosimetric approach to determine probability of late cardiac mortality

- lity in left tangential breast irradiation: comparison between wedged beams and field-in-field technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 894-900.
9. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;63:214-23.
 10. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN et al. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol.* 2013;52:703-10
 11. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:10-8
 12. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9:331-41.
 13. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM et al The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.*2008; 29: 371:1098-107.
 14. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013 Mar 14;368(11):987-98
 15. Albini A, Pennesi G, Donatelli F et al. Cardiotoxicity of anti-cancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Jan 6;102(1):14-25
 16. Magné N, Castadot P, Chargari C et al. Special focus on cardiac toxicity of different sequences of adjuvant doxorubicin/docetaxel/CMF regimens combined with radiotherapy in breast cancer patients. *Radiother Oncol.* 2009 Jan;90(1):116-21
 17. European Heart Network. European cardiovascular disease statistics 2008. [http:// www.ehnheart.org/component/download/](http://www.ehnheart.org/component/download/)
 18. R Roychoudhuri, D Robinson, V Putcha et al. Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study *BMC Cancer* 2007, 7:9.
 19. Pezner RD. Coronary artery disease and breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Aug 1;86(5):816-8

TOSSICITÀ POLMONARE

C. Vidali

S.C. Radioterapia Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste, Italia

È ben noto che nel carcinoma della mammella, la radioterapia (RT) adiuvante, dopo chirurgia conservativa, è in grado di ridurre l'incidenza di recidive locali e di migliorare la sopravvivenza globale. La RT, tuttavia, può determinare la comparsa di tossicità, sia acuta che tardiva, a livello degli organi e dei tessuti sani compresi nei campi di trattamento. Particolare rilevanza assumono la tossicità cardiaca e quella polmonare sia nella singola paziente che nel contesto sociale, tenuto conto della lunga aspettativa di vita delle donne con carcinoma mammario in stadio iniziale. Per quanto attiene la tossicità polmonare, si distinguono: la polmonite da radiazioni (tossicità acuta), con insorgenza entro 6 mesi dalla conclusione della RT, e la fibrosi polmonare (tossicità tardiva). La polmonite da radiazioni compare di solito 4-12 settimane dopo la fine della RT. Clinicamente può essere silente; quando è sintomatica si manifesta con tosse, dispnea, febbre e dolore toracico e può regredire completamente o evolvere in fibrosi. Dal punto di vista

radiologico si manifesta con opacità a vetro smerigliato e/o aree di consolidamento polmonare localizzate nell'area irradiata. La fibrosi polmonare compare da 6 a 12 mesi dopo la fine della RT e può evolvere per almeno 2 anni prima che il quadro si stabilizzi. Il riscontro clinico non è frequente; di solito viene diagnosticata attraverso gli esami radiologici e di funzionalità respiratoria. L'aspetto radiologico è quello di un'area di consolidamento a margini ben definiti, la cui forma rispecchia i campi di irradiazione piuttosto che l'anatomia polmonare, con retrazione del parenchima polmonare, strie radiopache lineari e bronchiectasie. È stata descritta anche una forma di bronchiolite obliterante - polmonite in organizzazione (BOPP), che si estende oltre l'area di irradiazione ed è talora bilaterale. L'incidenza di danno a livello polmonare, nelle pazienti sottoposte al trattamento radioterapico RT sia locale che loco-regionale per carcinoma mammario, varia tra 4,5 e 63% negli studi prospettici e tra 0,9 e 30% negli studi retrospettivi pubblicati.¹ L'ampia variabilità di incidenza riportata nei diversi studi può essere correlata alle diverse metodiche di indagine impiegate per diagnosticarlo: l'esame clinico, l'Rx torace, la TC ad alta risoluzione (HRCT), le prove di funzionalità respiratoria (PFR), oltre che ai differenti criteri utilizzati nei lavori scientifici per definirlo e graduarlo (CTCAE, LENT/SOMA, SWOG). Numerosi autori hanno indagato i fattori di rischio correlati all'insorgenza del danno polmonare. Si possono distinguere: a) fattori legati alla paziente; b) fattori legati alle modalità del trattamento radioterapico e agli aspetti dosimetrici; c) fattori legati alla terapia sistemica associata. L'età elevata rappresenta il fattore più importante. Gagliardi *et al.*, impiegando il modello di serialità relativa, hanno elegantemente evidenziato l'importanza dell'età in relazione alla probabilità di complicazioni.² Altri fattori di rischio sono: la presenza di pre-esistenti alterazioni della funzionalità polmonare e l'abitudine al fumo. L'associazione tra fumo e danno polmonare è comunque controversa: alcuni autori non hanno riscontrato differenze significative nell'incidenza di danno polmonare tra fumatori e non fumatori o addirittura hanno osservato una ridotta comparsa di polmonite post-attinica nei fumatori, che ipotizzano possa essere correlata all'effetto immunosoppressivo della nicotina.¹ Le pazienti che sviluppano una polmonite da radiazioni sintomatica presentano di solito un aumento significativo del valore plasmatico di TGF- β a 3 mesi dalla fine della RT; TGF- β ed altre citochine, come IL-6 e IL-1 α , sono stati ampiamente indagati quali potenziali fattori predittivi del danno polmonare. Sia la probabilità che la gravità del danno polmonare precoce e tardivo sono correlati alla dose totale, alla dose/frazione e al volume polmonare irradiato. L'incidenza del danno polmonare è più elevata quando alla whole breast irradiation (WBI) si associa l'irradiazione delle stazioni linfonodali (aumento del volume irradiato). La dose media al polmone ipsilaterale (MLD) ed il valore di V20 (volume percentuale di polmone che riceve una dose \geq 20 Gy) sono ritenuti i parametri predittivi più importanti.³ Valori di MLD \leq 20 Gy e di V20 \leq 20% al pomone ipsilaterale sono considerati accettabili nella WBI. Alcuni autori suggeriscono di considerare non soltanto il valore di

V20, ma anche altri Vd nella valutazione del rischio. In particolare si è vista una buona corrispondenza tra il valore di V13 e le alterazioni radiologiche sulla TC ed una correlazione di V13 con la MLD più stretta rispetto a V20.⁴ Un altro parametro che è stato ampiamente valutato, soprattutto prima dell'impiego sistematico della RT 3D- conformazionale, è la central lung distance (CLD): per limitare il rischio di tossicità polmonare tale parametro non dovrebbe superare 3 cm. Più recentemente si ricorre ai modelli di NTCP (normal tissue complication probability); diversi modelli sono stati finora studiati, considerando come endpoints sia la polmonite da radiazioni sintomatica che le variazioni della densità polmonare sull'Rx torace o sulla TC.⁵ Anche la modalità di posizionamento della paziente può incidere sul volume polmonare compreso nei campi di RT: il trattamento in posizione prona determina una riduzione del volume polmonare irradiato, mentre non sempre comporta una riduzione del volume cardiaco irradiato nel trattamento della mammella sinistra.⁶ La recente evoluzione tecnologica, con l'impiego della IMRT, della V-MAT, della Tomoterapia hanno contribuito ad ottimizzare la dose al PTV e a ridurre la dose al livello degli organi a rischio. Gli studi pubblicati mostrano una maggiore omogeneità di dose al PTV ed una minore tossicità cutanea acuta e tardiva con l'impiego della IMRT. Un vantaggio più modesto viene evidenziato nella distribuzione della dose a livello polmonare: la IMRT in alcuni casi può potenzialmente aumentare l'esposizione del polmone, soprattutto per i livelli di dose più bassi e, quindi, particolare attenzione va posta nella valutazione della distribuzione di dose in tutto il piano di trattamento. Per quanto attiene l'impiego di frazionamenti non convenzionali, va sottolineato che con l'aumento della dose/frazione è prevista una riduzione della tolleranza del tessuto polmonare. Vanno considerati sia gli schemi di WBI ipofrazionata che la APBI (accelerated partial breast irradiation), la quale, pur non rappresentando ad oggi uno standard terapeutico, trova una diffusione sempre più ampia nei Centri di Radioterapia. Nei principali trials clinici di WBI ipofrazionata non sono state riscontrate differenze significative nell'incidenza del danno polmonare nei diversi bracci di studio.⁷ Il rischio di tossicità polmonare con la APBI è basso e dipende dalla tecnica impiegata: la 3D-CRT comporta valori di Vd leggermente più elevati rispetto alle altre tecniche.⁸ Diversi studi hanno evidenziato che il trattamento concomitante con il Tamoxifene rappresenta un fattore di rischio per la fibrosi polmonare.³ Negli studi non sono state, tuttavia, considerate altre variabili, quali l'età delle pazienti e gli aspetti dosimetrici, per poter confermare che il Tamoxifene rappresenta un fattore di rischio indipendente. Non è stato dimostrato un incremento del rischio con l'impiego degli Inibitori dell'Aromatasi concomitante alla RT; benché la deprivazione estrogenica sia teoricamente in grado di esercitare un effetto negativo sul rimodellamento tissutale post-RT, nessuna alterazione è stata osservata nel tessuto polmonare irradiato. Diversi farmaci chemioterapici sono radiosensibilizzanti e possono, inoltre, indurre autonomamente tossicità a livello polmonare. La somministrazione di Paclitaxel concomitante alla RT aumenta significativamente il rischio di

danno polmonare e va, pertanto, evitata.³ Più controverso appare il rischio di danno polmonare correlato all'impiego sequenziale dei chemioterapici. In conclusione il rischio di tossicità polmonare nel trattamento radioterapico del carcinoma mammario in stadio iniziale è limitato. Nella scelta della tecnica e della modalità di trattamento vanno presi in considerazione: l'età della paziente, la presenza di malattie polmonari e di terapie sistemiche pregresse o concomitanti ed inoltre la conformazione anatomica del torace, che può compromettere la distribuzione ottimale della dose. L'impegno maggiore è oggi rivolto ad identificare la radiosensibilità individuale delle pazienti, soprattutto allo Scopo: di poter riconoscere i casi in cui gli effetti collaterali acuti evolveranno verso la tossicità polmonare cronica.

Bibliografia

1. Kahan Z, Csenki M, Varga Z, et al. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Phys* 2007; 68: 673-681.
2. Gagliardi G, Bjohle J, Lax I, et al. Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 373-381.
3. Kubo A, Osaki K, Kawanaka T, et al. Risk factors for radiation pneumonitis caused by whole breast irradiation following breast-conserving surgery. *J Med Invest*; 2009; 56: 99-110.
4. Blom Goldman U, Wennberg B, Svane G, et al. Reduction of radiation pneumonitis by V20-constraints in breast cancer. *Radiat Oncol* 2010; 5: 99.
5. Rancati T, Wennberg B, Lind P, et al. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models. *Radiother Oncol* 2007; 82: 308-316.
6. Formenti SC, DeWyngaert JK, Jozef G, et al. Prone vs Supine Positioning for Breast Cancer Radiotherapy *JAMA* 2012; 308: 861-863.
7. Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, et al. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1-9.
8. Weed DW, Edmundson GK, Vicini FA, et al. Accelerated partial breast irradiation: A dosimetric comparison of three different techniques. *Brachytherapy* 2005; 4: 121-129.

ESITI COSMETICI

P. Rovea, A. Fozza

Torino, Italy

Ad oggi il trattamento standard del carcinoma mammario in stadio iniziale prevede l'intervento conservativo (BCT) seguito da Radioterapia, con o senza trattamenti sistemici adiuvanti. Gli studi di BCT e Radioterapia riportano un rischio di ricaduta locale relativamente basso, associato ad una limitata morbilità a lungo termine e, solitamente, ad un alto livello di soddisfazione da parte delle pazienti per quanto concerne gli esiti estetici. La lunga aspettativa di vita delle pazienti in stadio iniziale di malattia implica comunque una più alta possibilità di comparsa di tossicità a lungo termine con conseguenti sequele anche sulla cosmesi e sulla qualità di vita. I dati storici sulla cosmesi indicano in genere una bassa incidenza di risultati estetici definibili scadenti o sufficienti, pari a circa il 15-20% delle pazienti trattate; in passato però questo dato non era ricercato e studiato accu-

ratamente. I risultati degli esiti estetici si possono valutare in maniera soggettiva ed in maniera oggettiva. Nel primo caso la valutazione può essere fatta dalla paziente o dai medici che l'hanno trattata. Le valutazioni possono anche essere frutto di indagini tra medici non coinvolti dal trattamento o da non medici. Queste ultime due opzioni sono state raramente utilizzate. Dai dati pubblicati i risultati sono considerati, dai vari medici, buoni o eccellenti nella maggior parte dei casi, in alcuni studi fino all'85%. In realtà che il risultato definitivo sia esteticamente accettabile è, più propriamente, un giudizio della paziente e questo, in genere, è più benevolo rispetto a quello di un osservatore medico: si giunge fino al 95% di risultati buoni o accettabili in alcune casistiche. In effetti il grado di soddisfazione della paziente è un obiettivo importante. Più recentemente in letteratura compaiono tentativi di individuare anche parametri obiettivi per valutare i risultati del trattamento sul piano estetico. Queste valutazioni tendono a non considerare un esito buono o non buono ma a valutare la differenza rispetto a come era prima del trattamento o con la mammella controlaterale. Nel 1995 EORTC e RTOG hanno proposto, dopo molti anni di utilizzo dell'RTOG/EORTC Toxicity System, una scala soggettiva-oggettiva e di management (LENT-SOMA scale) della tossicità tardiva a carico dei diversi tessuti sani, per permettere di quantificare e standardizzare tali parametri, minimizzando la sovrastima dell'incidenza di morbidità tardiva. Altra scala comunemente usata per la valutazione della tossicità acuta e tardiva a carico dei diversi organi è la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), di cui è attualmente in uso, da giugno 2009, la versione 4.0. Per quanto riguarda, invece, la valutazione della cosmesi vera e propria, le due scale più comunemente usate sono la EORTC Cosmetic Rating System e la Harvard NSABP/RTOG Scoring Scale (entrambe correlate e dipendenti dallo sviluppo di tossicità tardiva). La probabilità di comparsa di sequele tardive radio-indotte, correlate poi a loro volta ad esiti cosmetici non buoni, dipende sostanzialmente da una serie varia di concause, tra le quali la Radioterapia è solo l'ultimo anello di una lunga catena: fattori individuali, dipendenti quindi dalla singola paziente (costituzione, abitudini di vita, patologie già presenti o latenti); fattori correlati alle varie terapie impiegate prima della Radioterapia (tipologia e qualità della chirurgia, eventuale impiego della chemioterapia e della terapia ormonale) ed infine fattori riconducibili al trattamento radiante.

1) *Fattori intrinseci/individuali.* Sono di solito identificate come significative alcune caratteristiche quali l'età, il volume mammario, la presenza di sovrappeso-obesità, di co-morbidità vascolari e abitudini di vita quali fumo o abuso di alcol. L'età, e il conseguente stato pre- o post-menopausale, come fattore favorente una peggiore cosmesi è un dato non rilevato in tutti gli studi. L'etiopatogenesi, in questo caso, sembra fondamentalmente correlata alla più alta percentuale di tessuto adiposo presente nella ghiandola e in parte giustificata anche da una maggiore quantità di tessuto che in media viene asportato durante l'atto chirurgico. Sembra inoltre che le abitudini di vita quali il fumo e le co-morbidità cardio-vascolari quali l'ipertensione, le vasculo-

patie, l'obesità e le dislipidemie, svolgano un ruolo importante nelle possibili complicazioni post chirurgiche e radioterapiche con discreto impatto sul risultato cosmetico finale.

2) *Fattori dovuti ad interventi pre-Radioterapia.* La chirurgia: non è argomento della presente disamina; essa costituisce comunque un atto fondamentale anche ai fini dell'esito estetico, che risulta correlato a molteplici fattori quali ad esempio la tipologia ed orientamento dell'incisione cutanea, l'eventuale sutura del parenchima, l'utilizzo di drenaggi. Il fattore che comunque pare avere il maggior impatto sull'aspetto finale della mammella residua risulta essere la quantità di tessuto asportato. Il ruolo delle chemioterapie sistemiche adjuvanti nell'incrementare incidenza e gravità delle tossicità acute e tardive, soprattutto di tipo cutaneo, è stata dimostrata in studi che prevedevano la somministrazione di chemioterapia adjuvante contenente principalmente taxani e/o antracicline in concomitanza con la Radioterapia. Non risulta invece essere maggiormente tossico lo schema CMF somministrato in concomitanza. Al momento, infine, non ci sono dati che supportino l'ipotesi di un aumento delle complicazioni correlate alla contemporaneità di utilizzo di Radioterapia e terapia ormonale (OT), che pertanto possono essere somministrate anche in concomitanza senza impatto sulla tossicità e quindi anche sulla cosmesi.

3) *Fattori correlati all'esito estetico più strettamente dipendenti dalla RT.* I principali sono considerati i seguenti: schedula di trattamento (volume irradiato, dose per frazione, dose totale, tempo di trattamento), l'utilizzo o meno del boost, le dosi impiegate per il sovradosaggio, la tecnica di irradiazione (correlazione con indice di omogeneità e conformità). I dati clinici estrapolati dalle diverse casistiche presenti in letteratura riportano uno spettro piuttosto eterogeneo di effetti collaterali tardivi quali l'edema, l'atrofia, la fibrosi con variabili variazioni volumetriche (soprattutto retrazioni) della mammella irradiata, le teleangectasie, le iperpigmentazioni e le alterazioni cromatiche cutanee, la liponecrosi e le ulcerazioni, con conseguente impatto molto variabile sul risultato cosmetico finale. Un dato consolidato è che il maggiore impatto negativo sul risultato estetico è sicuramente correlato ad una dose totale superiore a 50 Gy. L'influenza della dose totale, dose per frazione e del tempo di trattamento nell'induzione di fibrosi, è stata dimostrata da uno studio dell'Università di Amburgo che ha valutato la comparsa di sequele tardive usando la scala SOMA-LENT. L'incidenza di fibrosi G2-3 è risultata del 58%, 51% e 20% nelle 590 donne trattate rispettivamente con 60 Gy/24 fr (2,5 Gy/fr), 55 Gy/22fr (2,5 Gy/fr) e 54 Gy/27 fr (2 Gy/fr). L'effetto dell'ipofrazionamento e il tempo di latenza per lo sviluppo di fibrosi mammaria sottocutanea sono stati studiati da Bentzen e Overgaard già alla fine degli anni '80. Nell'analisi di pz mastectomizzate e avviate a RT adjuvante in 12 fr (2 fr alla settimana) per un tempo totale di trattamento compreso fra 37 e 46 giorni, il tasso di fibrosi moderata o severa era stata del 96% nel braccio ipofrazionato (3,05 Gy/fr) e del solo 45% nel braccio di RT standard (2 Gy/fr). Era stato inoltre riscontrato un aumento dell'incidenza di fibrosi durante i primi 4 anni di FU, con un picco del

90% a 3,2 anni di FU. I tre principali e più recenti trial sull'ipofrazionamento (START A, START B, Whelan-Canada) hanno dimostrato che, con un follow up maggiore o uguale a 5 anni, una dose totale di 40-42 Gy con un ipofrazionamento "moderato" a dosi per frazione non superiori a 2,5-2,7 Gy, è sicura del punto di vista del controllo locale e della tossicità sui tessuti sani a risposta tardiva, senza impatto negativo sulla cosmesi. Il ruolo del boost sulla cosmesi è argomento a tutt'oggi controverso, ma è certa una maggiore tossicità tardiva ad esso correlata. Alcuni Autori riportano che il boost sembra non impattare sul grado di retrazione-indurimento del tessuto ghiandolare, mentre parrebbe incidere sulla possibilità di comparsa di teleangectasie. Altri Autori hanno invece riportato con l'utilizzo del boost un impatto negativo proprio in termini di fibrosi e quindi di cosmesi. Sono attualmente in corso diversi trial di fase III di confronto fra WBRT con o senza aggiunta di boost a diversi dosaggi. Il più importante trial, già concluso e pubblicato, è sicuramente quello dell'EORTC 22881/10882 (no boost vs boost 16 Gy vs boost 26 Gy). Nel 2008 con FU a 10 anni gli Autori hanno evidenziato un importante differenza nell'incidenza e grado di fibrosi nei diversi bracci di terapia, risultata essere del 1,6%, 3,3% e 14,4% rispettivamente senza boost, 16 Gy e 26 Gy. A supporto di questi dati sono i risultati del trial Milano III, che randomizzava pz sottoposte a BCT, a successiva RT +/- boost di 10 Gy/5fr. Le pz trattate con WBRT e boost non hanno manifestato maggiori sequele tardive dall'aggiunta di un boost a dosaggio inferiore rispetto a quello del trial dell'EORTC. Per quanto riguarda l'utilizzo delle diverse tecniche di irradiazione, è dato consolidato che un migliore indice di omogeneità (H.I.), ottenuto ad esempio con l'impiego di filtri a cuneo, l'aumento del numero di fasci e/o con eventuale modulazione di intensità, fino ad ottenere una dose massima compresa fra la 105% e la 108%, impatta significativamente in maniera positiva sulla cosmesi, con una maggiore percentuale di risultati estetici eccellenti/ottimi. L'APBI è a tutt'oggi oggetto di trial randomizzati di fase III nei quali sono messe a confronto le diverse tecniche di trattamento (Brachiterapia - BT interstiziale o Mammosite, fasci esterni e la IORT) con il trattamento standard WBRT. La BT, e verosimilmente la IORT, rispetto alla APBI a fasci esterni presentano un indice di conformità (C.I.) migliore per la coincidenza fra CTV e PTV, con conseguente minor quantità di volume mammario, inteso come OAR, compreso nelle isodosi di trattamento. D'altra parte però l'invasività della BT e della IORT e la minore copertura con l'isodose di prescrizione del PTV in periferia, rispetto all'APBI a fasci esterni, ne determinano un H.I. inferiore, con conseguente possibile impatto negativo sulla tossicità e di conseguenza sulla cosmesi. Un parametro, infine, che sicuramente incide sui diversi risultati cosmetici riportati nei trial è il tempo medio di FU. Infatti come dimostrato da diversi Autori, i risultati cosmetici cambiano in maniera rilevante col tempo, con un picco di incidenza di tossicità di più alto grado entro i primi 4 anni dal termine del trattamento radiante.

TOSSICITÀ NELLE ASSOCIAZIONI CON LE TERAPIE SISTEMICHE

I. Meattini

Firenze, Italy

Nel corso degli anni, grazie all'utilizzo di schemi terapeutici, di farmaci ed agenti chemioterapici di nuova generazione, nonché all'utilizzo di tecniche radioterapiche sempre più evolute ed accurate nei confronti dei target da trattare, si è riusciti ad ottenere un elevato tasso di curabilità del tumore della mammella con una sopravvivenza globale a distanza di 10 anni stimabile pari a circa l'80%. Le antracicline rivestono un ruolo fondamentale nel trattamento del carcinoma mammario. Uno studio randomizzato multicentrico italiano ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza libera da malattia nelle pazienti con linfonodi positivi trattate con antracicline e successivo schema CMF rispetto alla sola CMF.¹ Questi risultati sono confermati dall'analisi combinata di due studi analoghi inglesi, che indicano un beneficio in sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale per chi ha ricevuto Epirubicina e successiva chemioterapia con schema CMF rispetto a chi ha ricevuto solo CMF.² Molteplici sono gli schemi chemioterapici contenenti antracicline e taxani nella pratica clinica del trattamento del tumore mammario. Numerosi studi randomizzati hanno confermato il beneficio dell'aggiunta dei taxani alle antracicline. Il Trastuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato con specificità per il dominio extracellulare dell'HER2. L'utilizzo del Trastuzumab, somministrato in sequenza o in concomitanza alla chemioterapia adiuvante rispetto alla chemioterapia nelle pazienti con HER2 positivo è stato valutato da sei studi randomizzati. Due studi condotti in Nord America, NSABP B-31 e NCCTG 9831^{3,4} hanno confrontato la chemioterapia (regime AC seguito da paclitaxel) in associazione a trastuzumab verso la sola chemioterapia in pazienti con carcinoma mammario operato con linfonodo ascellari positivi o con linfonodi negativi ad alto rischio di ricaduta (7% di tutta la popolazione). L'aggiunta di trastuzumab ha determinato una riduzione del rischio di ricidiva del 12,8% assoluto e un vantaggio assoluto in sopravvivenza globale del 3,2% ad un follow-up mediano di 2,9 anni. L'analisi combinata dei due studi è stata recentemente aggiornata ad un follow-up mediano di circa 4 anni e continua a dimostrare una riduzione del rischio di ricaduta del 52% e di morte del 39% a favore dell'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia. In un altro studio condotto in Europa HERA⁵ le pazienti con linfonodi ascellari positivi oppure negativi ad alto rischio sono state randomizzate, dopo chemioterapia e radioterapia adiuvanti, a ricevere trastuzumab ogni 3 settimane (per 1 o 2 anni) o a nessun trattamento. Il trastuzumab per un anno ha ridotto in maniera significativa il rischio di ricidiva. È stato confermato infatti ad un follow-up mediano di due anni il beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia (6,3%) ed è stato evidenziato inoltre un vantaggio significativo di sopravvivenza globale (2,7%). Per quanto riguarda la somministrazione di Trastuzumab per due anni totali rispetto alla somministrazione

di un anno, non è stato evidenziato alcun vantaggio statisticamente significativo né in sopravvivenza libera da malattia né in sopravvivenza globale.⁶ Globalmente la maggior parte degli studi condotti con trastuzumab in fase adiuvante hanno evidenziato ad esclusione degli studi con il campione più piccolo (PACS-04 e FINHER), un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia significativa e variabile dal 6% al 12.8% rispetto al controllo con la somministrazione per un anno. Il vantaggio in sopravvivenza globale è stato invece ottenuto solo con la somministrazione di trastuzumab in concomitanza con la chemioterapia (taxano) ma non in sequenza ad essa con un vantaggio assoluto variabile dal 3,2% al 5%. Nello studio di Perez⁸ è stato evidenziato come su un totale di 1576 pazienti, ben 745 di questi presentassero una diminuzione della LVEF pari a < del 15% ed in un 6.7%, 96 pazienti, si verificasse un Grado 2 di tossicità cardiaca. In un altro recente studio del gruppo di Perez, pubblicato nel 2008 si è dimostrato come l'associazione alle Antracicline ed alla Ciclofosfamide del Trastuzumab, conduca ad un incremento, pari circa al 10%, del rischio di sviluppare cardiotoxicità ed in particolare una disfunzione ventricolare sinistra.⁹ Il Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato contro il VEGF (vascular endothelial growth factor) che inibisce l'angiogenesi dei tumori. Bevacizumab è stato testato in studi clinici di fase III randomizzati in prima linea metastatica o in linee successive alla prima nel carcinoma mammario HER-2 negativo. Uno studio randomizzato di fase III in pazienti con malattia metastatica ha confrontato il paclitaxel con il paclitaxel e bevacizumab, come terapia di prima linea del carcinoma (studio E2100).¹⁰ Un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (18,8 mesi vs 5,9 mesi; HR 0,60;95% CI 0,51-0,70; p<0,001) e delle risposte obiettive (36,9 % vs 21,2%; p>0,001) sono stati osservati con l'aggiunta del bevacizumab. La sopravvivenza globale è risultata superiore con la terapia di combinazione ma senza differenze statisticamente significative. Recentemente sono stati presentati i risultati del terzo studio (RIBBON-1) in cui bevacizumab aggiunto a diversi regimi di chemioterapia (una coorte ha ricevuto capecitabina e l'altra antracicline o taxani) ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da malattia e la percentuale di risposte ma non la sopravvivenza globale.¹¹ Lo studio RIBBON-2 è uno studio di fase III randomizzato condotto in pazienti con carcinoma mammario HER2 negativo pretrattate per malattia metastatica. Le possibilità terapeutiche prevedevano taxano, gemcitabina, capecitabina, vinorelbina verso lo stesso trattamento associato a bevacizumab. Lo studio ha evidenziato un vantaggio di circa 2 mesi in PFS, del tasso di risposte obiettive. L'analisi ad interim della sopravvivenza globale non ha evidenziato differenze tra i due trattamenti.¹² Il miglioramento statisticamente significativo della PFS ottenuto con il bevacizumab ed una

chemioterapia di prima linea è stato confermato da una meta-analisi dei tre studi mentre è stato evidenziato un miglioramento non statisticamente significativo della sopravvivenza globale.¹³

Bibliografia

1. De Placido S, De Laurentis M, De Lena M, et al. A randomized factorial of sequential doxorubicin and CMF vs CMF and chemotherapy alone vs chemotherapy followed by goserelin plus tamoxifen as adjuvant treatment of node-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2005;92:467-474.
2. Poole CJ, Earl HM, Hiller LH, et al. Epirubicin and Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer influence serviva? *J Clin Oncol* 2003;21:3792-3797.
3. Romond E, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus Adjuvant chemotherapy for operable HER 2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
4. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four year follow-up of Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
5. Piccart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER 2-Positive Breast Cancer. First result of HERA trial. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-1672.
6. Goldhirsch A, et al. HERA trial: 2 Years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow-up. *ESMO Annual Meeting 2012; Abstract No;LBA6*.
7. Slamon D, Eirmann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER 2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283.
8. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1231-1238.
9. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3859-3865.
10. Miles dw, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer *J Clin Oncol* 2010;28:3239-3247.
11. Robert nj, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double blind, placebo controller, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1252-1260.
12. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, et al. RIBBON-2: a randomized, double blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4286-4293.
13. O'Shaughnessey J, Miles D, Gray RJ, et al. A meta-analysis of overall serviva data from three randomized trials of bevacizumab and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28 (15S): abstract 1005



Oral Communications

C001

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT) ASSOCIATA A CHIRURGIA MAMMARIA CONSERVATIVA COME OPZIONE DI RI-TRATTAMENTO IN PAZIENTI PRECEDENTEMENTE SOTTOPOSTE A RADIOTERAPIA LOCOREGIONALE

A. Fozza¹, D. Bosetti², M.L. Milanese², G. Blandino², R. Corvò^{1,2}, M. Guenzi¹

¹Oncologia Radioterapica, IRCCS AOU San Martino IST; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia, Università degli Studi di Genova, Italia

Scopi: Valutare la fattibilità, la tolleranza, il risultato estetico e il controllo di malattia della IORT associata a chirurgia mammaria conservativa (BCT) come alternativa alla mastectomia in pz precedentemente irradiate per carcinoma mammario o per linfoma di Hodgkin.

Materiali e Metodi: Tra Ottobre 2009 e Maggio 2013 27 pz sono state trattate con BCT e re-irradiazione con IORT, dopo precedente RT locoregionale. L'età mediana è 67 anni (48-82). 13 pz avevano malattia nello stesso quadrante e stessa istologia (IBR), 3 pz malattia nello stesso quadrante e istologia infiltrante dopo precedente CDIS (Infr), 4 pz malattia nello stesso quadrante e istologia CDIS dopo precedente carcinoma infiltrante (IsR), 4 pz malattia in quadrante diverso e stessa istologia (ER) e 3 pz un precedente linfoma di Hodgkin (BC-HD). Il tempo mediano fra la prima e la seconda RT è 106 mesi (range 38-600). Le seconde neoplasie erano 21 CDI, 1 CLI, e 5 CDIS. I linfonodi sentinella erano negativi all'esame al congelatore. In base ai fattori biologici abbiamo trattato 11 luminal A, 9 luminal B, 1 triple negative, e 1 HER-2 like. L'energia IORT utilizzata è variata fra 6 e 10 MeV, con acceleratore LIAC. La dose è stata 18 Gy, calcolata all'isodose 90%. L'applicatore più usato è stato quello da 5 cm (4-6) e da 7 cm (5-8) quello del disco attenuatore. In 24 pz il trattamento adiuvante ha compreso una terapia sistemica: OT in 22 pz, OT e CT in 1 pz, e sola

CT in 1 pz. La tossicità acuta e sub-acuta è stata valutata secondo la scala CTC/EORTC, mentre la tossicità tardiva secondo la scala SOMA LENT. La valutazione estetica è stata data con la scala Harvard. Risultati: con FU mediano di 12 mesi (1-36) tutte le pz sono libere da malattia. La tossicità acuta e subacuta è stata lieve. Non si sono verificati ritardi di guarigione delle ferite, né deiscenze, né infezioni. La tossicità tardiva (fibrosi e retrazione cicatriziale) è stata di grado lieve-moderato in 5/20 pz e di grado moderato-severo in 4/20 pz. L'estetica è ottima in 5 pz, buona in 7 pz, accettabile in 12 pz e scarsa in 3 pz, principalmente correlata a esiti chirurgici.

Conclusioni: I pochi dati sembrano indicare che la IORT in pz già irradiate possa essere un trattamento fattibile e ben tollerato. Tuttavia l'esiguità del campione e il breve FU non permettono di considerare questa metodica come un trattamento standard ma come un'opzione da riservare a pz selezionate e ben informate in merito alla mancanza di dati certi.

Tabella 1. Caratteristiche delle pazienti sottoposte a ritrattamento IORT.

Età	67
CT	1
Località	13
IBR	13
Infr	4
IsR	4
ER	3
BC-HD	3
Tempo RT	106
Seconda neoplasia	21
CDI	21
CLI	1
CDIS	5
Linfonodi sentinella	0
Terapia sistemica	24
OT	22
OT e CT	1
CT	1
Herceptin	1
Docetaxel	1
Trastuzumab	1
Endocrino	1
Altri	1
Stato di salute	1
Stato di salute	1

C002**REIRRADIAZIONE CON RADIOTERAPIA ESTERNA NELLA RECIDIVA CLINICA LOCALE DI CARCINOMA PROSTATICO DOPO TRATTAMENTO RADIANTE RADICALE O POST-OPERATORIO/ SALVATAGGIO: VALUTAZIONE DELLE TOSSICITÀ E DELL'OUTCOME**

A. Maucieri,^{1,4} D. Zerini,¹ B.A. Jereczek-Fossa,^{1,4} S. Ronchi,^{1,4} C. Fodor,¹ S. Ferrario,^{1,4} S. Colangione,^{1,4} M. Dispinzieri,^{1,4} M. Caputo,^{1,4} D. Zannoni,^{1,4} F. Gherardi,¹ A. Vavassori,¹ A. Cecconi,¹ R. Cambria,² C. Garibaldi,² F. Cattani,² O. De Cobelli,^{3,4} R. Orecchia^{1,4}

Università Degli Studi di Milano, Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia

Scopi: Valutare retrospettivamente la reirradiazione con radioterapia a fasci esterni (EBRT), applicata alla prostata o al letto tumorale in seguito a diagnosi di recidiva clinica locale, dopo trattamento radiante radicale, postoperatorio o di salvataggio. Materiali e Metodi: 22 pazienti (pz) sono stati trattati con EBRT tra il 02/2008 e il 04/2013. Tutti i pz hanno riportato una recidiva locale a livello della prostata o del letto tumorale in assenza di metastasi a distanza, diagnosticata mediante esami parametrici quali TC total body o PET colina; in 14 casi è stata eseguita una biopsia in sede di recidiva locale di malattia. Età media, iPSA e GS (disponibile in 19 pz) alla diagnosi sono stati rispettivamente 61 anni, 16 ng/ml e 6. Le tecniche radioterapiche utilizzate per la reirradiazione sono state: 3D-CRT, IGRT, stereotassi, IMRT, stereotassi+IMRT, Cyberknife rispettivamente in 1, 10, 9, 1, 1 pz; gli schemi radioterapici utilizzati: 25 Gy/5fr (17 pz), 30 Gy/6fr (4 pz) e 15 Gy/3fr (un pz). Un trattamento ormonale concomitante è stato somministrato a 10 pz. La tossicità (tox) e la risposta della neoplasia sono stati valutati utilizzando i criteri RTOG/EORTC e RECIST rispettivamente; sono state registrate inoltre la risposta biochimica e clinica al trattamento radiante.

Risultati: I dati relativi al profilo di tox acuta sono stati: 13 pz non hanno mostrato tox, uno e 5 pz tox genitourinaria (GU) rispettivamente G2 e G1, uno e 2 pz tox gastrointestinale (GI) rispettivamente G2 e G1. I dati relativi al profilo di tox cronica (f.u. di almeno 6 mesi post reirradiazione disponibile in 18 pz) sono stati: 12 pz con nessuna tox, 2 pz con tox GI G1, un pz con tox genitourinaria (GU) G2 e 3 pz con tox GU G1. L'intervallo medio tra il primo trattamento radiante e la recidiva clinica locale è stato di 62 mesi, il f.u. medio dopo reirradiazione (calcolato su 18 pz) è stato di 17 mesi. 2 pz sono deceduti per progressione di malattia a distanza: in entrambi i casi l'intervallo di tempo tra la reirradiazione e la morte è stato di 30 mesi. Tra i rimanenti, 14 pz sono attualmente vivi e non presentano malattia, 6 pz sono vivi con malattia in controllo clinico con ormonoterapia.

Conclusioni: La reirradiazione della recidiva locale del carcinoma prostatico appare sicura e ben tollerata. Il controllo locale della malattia è risultato eccellente (non sono stati registrati casi di recidiva locale nell'arco di un f.u. medio di 17 mesi) ed il 64% dei pz è vivo in assenza di malattia.

C003**RITRATTAMENTO STEREOTASSICO CON CYBERKNIFE DELLA RECIDIVA LOCALE DI CARCINOMA SQUMOCCELLULARE DEL DISTRETTO TESTA COLLO: ESPERIENZA PRELIMINARE**

S. Cipressi¹, P. Bonomo¹, C. Iermano¹, I. Bonucci¹, L. Masi¹, R. Doro¹, V. Favuzza¹, V. Di Cataldo², S. Cassani², C. Franzese², L. Livi², G.P. Biti²

¹Istituto Fiorentino di Cura ed Assistenza IFCA, Università di Firenze; ²Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi AOUC, Università di Firenze, Italia

Scopo: valutare retrospettivamente i risultati preliminari di pazienti affetti da recidiva loco-regionale di carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo (SCCHN) sottoposti a ritrattamento stereotassico (ReSRT) mediante Cyberknife presso la nostra struttura.

Materiali e Metodi: dal gennaio '12 all'aprile '13, 16 pazienti affetti da recidiva loco-regionale non reseccabile di SSCCHN sono stati sottoposti a ReSRT con tecnica robotica. Il volume bersaglio (GTV) è stato definito mediante la fusione di PET FDG e/o RM con MDC con la TC di centraggio (PTV=GTV+1mm). Al termine del trattamento, sono stati effettuati controlli clinici a 25 giorni, a 60 giorni e poi ogni 3 mesi con imaging morfologico.

Risultati: al momento dell'analisi, 14/16 pazienti sono valutabili. Tutti i pazienti hanno completato il trattamento previsto. Il follow-up mediano era pari a 5 mesi. L'età mediana del campione era pari a 64 anni; il PS secondo ECOG era 0 in 6 pazienti, 1 in 7 pazienti, 2 in 3 pazienti. La sede del tumore primitivo era costituita da: seni paranasali in 5 casi, orofaringe in 4 casi, parotide in 2 casi, laringe in 2 casi, ipofaringe, rinofaringe e cavo orale in 1 caso ciascuno. Tutti i pazienti erano stati precedentemente sottoposti ad un trattamento radioterapico ad intento radicale (dose mediana: 67 Gy). La recidiva di malattia sottoposta a ReSRT era caratterizzata da un PTV mediano di 58.7 cc. Dal termine del trattamento radioterapico primario, l'intervallo mediano alla recidiva era pari a 24 mesi. La dose mediana di prescrizione, in tutti i casi all'isodose dell'80%, è stata pari a 30Gy in 5 frazioni a giorni alterni. Per quanto concerne la valutazione della risposta, in 3 casi si è osservata RC, in 4 PR, in 7 SD, con un ORR (CR+PR) pari al 50%. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana era pari a 5 mesi. Per quanto concerne la tossicità acuta, in 7 pazienti non è stata rilevata alcun effetto collaterale; si sono osservati 4 casi di tossicità acuta di grado 1 ed in 2 casi di grado 2. È stato registrato un solo caso di mucosite di grado 3. Sinora, non si è osservata alcuna tossicità tardiva superiore od uguale a grado 3. Dei 16 pazienti totali, 2 sono deceduti, in 1 caso per progressione sistemica di malattia.

Conclusioni: la nostra preliminare esperienza, supportata, in linea con i recenti dati di letteratura, il possibile ruolo della ReSRT in pazienti selezionati affetti da recidiva loco-regionale di SCCHN.

C004**QUALI ASPETTATIVE DALLA RE-IRRADIAZIONE RISPETTO ALLA CHIRURGIA DI SALVATAGGIO NELLE RECIDIVE O SECONDE NEOPLASIE DOPO PRECEDENTE RADIOTERAPIA NEL CARCINOMA DELL'OROFARINGE?**

C. Furlan¹, G. Franchin¹, M. Trovò¹, E. Vaccher¹, R. Talamini¹, C. Gobitti¹, G. Grando², E. Minatel¹, A. Drigo¹, M.G. Trovò¹, L. Barzan²

¹Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano; ²Otorinolaringoiatria, Ospedale "S. Maria degli Angeli", Pordenone, Italia

Scopo: L'innovazione tecnologica ha permesso di introdurre nella pratica clinica la possibilità di ritrattamenti radianti nei tumori del capo-collo. È però necessario un riscontro dei risultati paragonati allo standard rappresentato dalla chirurgia di salvataggio. Abbiamo perciò voluto confrontare risultati in termini di sopravvivenza di diverse terapie di salvataggio, inclusa la re-irradiazione (re-RT), in pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia radicale o postoperatoria per carcinoma dell'orofaringe, affetti da seconda neoplasia o recidiva.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente 54 casi di ricadute locoregionali (41 casi) o secondo tumore (13 casi) sviluppati in un'area precedentemente irradiata per carcinoma orofaringeo con intento radicale o postoperatorio. 15 pazienti hanno ricevuto la sola chirurgia di salvataggio, 7 chirurgia di salvataggio + re-RT, 10 re-RT (dose cumulativa mediana di 110 Gy; range, 90-136 Gy), 3 sola chemioterapia, e 19 best supportive care (BSC).

Risultati: Il follow-up mediano era di 6 mesi (range, 1-35 mesi). La sopravvivenza mediana (OS) dei pazienti sottoposti a chirurgia ± re-RT, sola re-RT, chemioterapia, o BSC è stata di 15 mesi, 7 mesi, 2 mesi, e 3 mesi, rispettivamente. All'analisi univariata e multivariata i soli fattori significativamente associati ad una miglior OS sono risultati essere la chirurgia di salvataggio ($p < 0.0001$) e la ricaduta locale *vs* regionale ($p < 0.01$). Non è stata documentata alcuna differenza significativa in sopravvivenza tra recidiva *vs* secondo tumore. La re-RT è risultata associarsi ad una miglior OS rispetto la sola chemioterapia o BSC ($p < 0.03$).

Conclusioni: La chirurgia di salvataggio permette di ottenere sopravvivenze maggiori rispetto alla re-RT nei pazienti con ripresa di malattia in un'area precedentemente irradiata per tumore dell'orofaringe. La chirurgia deve essere quindi sempre considerata come la prima opzione terapeutica. La re-RT, tuttavia, mostra un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ad altre terapie palliative come la chemioterapia o il BSC.

C005**REIRRADIAZIONE CON RADIOTERAPIA STEREOTASSICA IPOFRAZIONATA E TEMOZOLOMIDE A BASSA DOSE CONTINUATIVA IN PAZIENTI CON GLIOMA MALIGNO RECIDIVANTE O IN PROGRESSIONE**

C. Scaringi¹, E. Clarke¹, G. Minniti^{1,2}, T. Falco¹, V. De Sanctis¹, M. Valeriani¹, M. Luciani¹, S. Narici³, R. Maurizi Enrici¹

¹UOC Radioterapia, Ospedale Sant'Andrea, Università "Sapienza", Roma; ²Dipartimento di Scienze Neurologiche, IRCCS Neuromed, Pozzilli IS; ³UOC Fisica Sanitaria, Ospedale Sant'Andrea, Università "Sapienza", Roma, Italia

Scopo: Obiettivo del presente lavoro è stato valutare l'efficacia della reirradiazione associata a chemioterapia sistemica come trattamento di salvataggio in pazienti con glioma maligno recidivante.

Materiali e Metodi: Tra Maggio 2006 e Dicembre 2011, 54 pazienti con glioma maligno recidivante sono stati trattati con radioterapia stereotassica ipofrazionata (HSRT) associata a terapia sistemica. Tutti i pazienti presentavano un Karnofsky Performance Score (KPS) ≥ 60 ed erano stati precedentemente trattati con RT conformazionale standard (60 Gy) associata a temozolomide (TMZ) concomitante e adiuvante fino a 12 cicli. Trentotto pazienti presentavano un glioblastoma (GBM) e 16 pazienti un glioma di grado 3. L'intervallo di tempo mediano tra la RT primaria e la reirradiazione è stato di 15.5 mesi. Al momento della recidiva tutti i pazienti hanno ricevuto HSRT (30 Gy in frazioni da 6 Gy) e TMZ concomitante (75 mg/m²/giorno) seguito da TMZ continuativo alla dose di 50 mg/m² al giorno fino ad un massimo di un anno o alla progressione.

Risultati: La sopravvivenza globale mediana dopo HSRT è stata di 12.4 mesi, e i tassi di sopravvivenza a 12 e 24 mesi sono stati del 53% e 16%, rispettivamente. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è stata di 6 mesi, e i tassi di PFS a 12 e 24 mesi sono stati del 24% e 10%, rispettivamente. Un KPS > 70 ($P = 0.04$) e un glioma di grado 3 sono risultati essere fattori prognostici positivi indipendenti per la sopravvivenza. In generale il regime chemioradioterapico è stato ben tollerato con una tossicità correlata al trattamento relativamente bassa.

Conclusioni: La reirradiazione con HSRT e TMZ seguita da TMZ a bassa dose continuativa rappresenta una opzione di trattamento fattibile associata con vantaggi di sopravvivenza e un basso rischio di complicanze in pazienti selezionati con glioma maligno recidivante. I potenziali vantaggi dei regimi di trattamento chemioradioterapici combinati dovranno essere esplorati in studi futuri.

C006**RUOLO DELLA REIRRADIAZIONE NEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO: L'ESPERIENZA DEL POLICLINICO DI MODENA**

P. Barbieri¹, E. Mazzeo¹, M. Parmiggiani¹, L. Rubino¹, B. Lanfranchi¹, E. D'Angelo¹, G. De Marco¹, E. Turco¹, M. Lamin Laroussi¹, F. Bertoni¹

¹U.O. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena, Italia

Scopo: Riportare l'esperienza della Radioterapia di Modena nella reirradiazione di pazienti (pz) con recidive o seconde neoplasie del distretto cervico-cefalico mediante l'utilizzo delle nuove tecnologie radioterapiche che consentono di erogare dosi terapeuticamente utili senza superare i limiti di dose agli organi a rischio (OAR).

Materiali e Metodi: Studio retrospettivo su 29 pz consecutivi reirradiati sulla sola sede di recidiva dal novembre 2006 al maggio 2013 per recidive o seconde neoplasie del distretto cervico-cefalico: 10 recidive di tumori rinofaringei (7 epifaringee, 1 rocca petrosa, 1 linfonodale ed un'adenocarcinoma della parotide sx), 8 recidive mucose di carcinoma squamoso (Ca) orofaringeo. 7 recidive di Ca della laringe (4 linfonodale, 1 laringea, 1 peristomale, 1 neopofaringea). 2 recidive di Ca della lingua mobile a livello del margine linguale, 2 recidive mucose da Ca della piramide nasale. 26 pz (90%) sono stati trattati con IMRT (18 con IG-IMRT con Tomotherapy®), 2 pz con 3D-CRT ed un paziente con brachiterapia endocavitaria. L'età media alla reirradiazione era 63 anni \pm DS 13,9 e la dose media erogata con il primo trattamento era 63,4 Gy \pm DS 8,2.

Risultati: L'intervallo medio tra primo e secondo trattamento radioterapico è stato 7 anni \pm DS 7,8. La media della dose totale della reirradiazione è stata 57 Gy \pm 9,7 DS (dose mediana 60 Gy; media dose/fr 1,6 Gy \pm DS 0,3). In 11 pz si è adottato un frazionamento bigiornaliero (1,2 Gy in 9 pz, 1,3 Gy in 1 paziente e 1,5 Gy in 1 paziente). Un paziente è stato trattato con brachiterapia per una dose di 30 Gy in 5 frazioni di 6 Gy/fr. Ventisei/29 pz hanno follow-up superiore a 3 mesi (mediana 18 mesi, max 79 mesi); a 2,5 anni la sopravvivenza libera da progressione è stata del 37,3% \pm 12% ES e la sopravvivenza globale 49% \pm 11% ES. Si sono verificati solo caso di tossicità acuta G3 e 2 tossicità tardive gravi (osteonecrosi mandibolare; emorragia carotidea a circa 20 giorni dalla fine della RT).

Conclusioni: I risultati riportati, seppur relativi ad un campione piccolo e disomogeneo, confermano la possibilità di reirradiare pz con neoplasie del distretto testa-collo già precedentemente sottoposti a RT con finalità radicali. Le nuove tecnologie consentono metodiche che limitano la dose agli OAR ma è necessaria un'adeguata selezione dei pazienti con attenta valutazione degli stessi durante e dopo il trattamento per ridurre il rischio potenziale di grave tossicità.

C007**LA RADIOTERAPIA A PICCOLE DOSI PUÒ AVERE UN RUOLO NEL RITRATTAMENTO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME IN RECIDIVA O PROGRESSIONE DOPO TRATTAMENTO STANDARD?**

B. Diletto, S. Chiesa, A.R. Alitto, A. Mangiola¹, M. Ferro, G.R. D'Agostino, L. De Filippo, G. Mantini, S. Gaudino², C. Anile¹, V. Valentini, M. Balducci

Divisione di Radioterapia, Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ¹Istituto di Radiologia, Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Istituto di Neurochirurgia, Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità e l'efficacia di un ritrattamento con piccole dosi di radioterapia (PDRT), associate a chemioterapia concomitante, in pazienti affetti da glioblastoma multiforme (GBM) in recidiva o progressione di malattia, dopo terapia standard.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati pazienti con KPS > 70 con diagnosi di GBM in progressione o recidiva sottoposti dopo intervento chirurgico di asportazione completa o parziale della lesione, radioterapia, temozolomide (TMZ) concomitante, e successiva TMZ adiuvante. I pazienti che hanno presentato recidiva/progressione in corso di TMZ adiuvante hanno ricevuto 30 cGy, due volte die, concomitante alla somministrazione di cisplatino (CDDP) (30 mg/m² 1,8,15) e fotemustina (FTM) (40 mg/m² 2,9,16); i pazienti con diagnosi di recidiva/progressione dopo almeno 4 mesi dal termine del trattamento con TMZ adiuvante hanno ricevuto 40 cGy, due volte die, e TMZ concomitante (150/200 mg/m², 1-5). Sono state valutate la tossicità ematologica e neurologica, acuta e cronica, e gli outcomes clinici in termini di clinical benefit (CB), overall survival (OS) e progression free survival (PFS).

Risultati: Sono stati arruolati 32 pazienti, 22 M e 10 F, con età mediana pari a 61 anni (range, 21-78). La dose totale mediana somministrata è stata di 800 cGy (range, 240-2160), corrispondente ad un numero mediano di cicli pari a 2 (range, 1-6). Ventuno pazienti (65.6%) hanno ricevuto PDRT e TMZ, 11 pazienti (34.4%) PDRT in associazione a CDDP e FTM. Il 18.7% dei pazienti ha presentato tossicità ematologica di grado G1-2, il 9.4% di grado G3-4, rappresentata principalmente da leuco-neutropenia. Non è stata osservata alcuna tossicità neurologica acuta o cronica. Un paziente (3.1%) ha presentato un quadro di risposta completa al trattamento, in 3 pazienti (9.4%) è stata osservata una risposta parziale (PR), 8 (25%) hanno mostrato un quadro di stabilità di malattia (SD); in 20 pazienti (62.5%) è stata riscontrata progressione di malattia. Il CB è risultato pari a 37.5%. Ad un follow-up mediano di 22.5 mesi (range 3-48), la PFS e l'OS sono di 5 e 8 mesi rispettivamente. La sopravvivenza a 12 mesi risulta pari al 27.8%.

Conclusioni: I risultati di questo studio pilota

dimostrano che il ritrattamento della recidiva o progressione di glioblastoma multiforme con PDRT e chemioterapia concomitante è ben tollerato, caratterizzato da un basso profilo di tossicità, ed offre buoni risultati in termini di outcomes clinici.

C008

REIRRADIAZIONE CON TECNICA STEREOTASSICA: ANALISI RETROSPETTIVA DEL TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE DEI GLIOMI DI ALTO GRADO

V. Pinzi¹, I.M. Milanese¹, M. Marchetti¹,
L. Fumagalli², A. Silvani³, F. Dimeco⁴,
G. Finocchiaro³, L. Fariselli¹

¹U.O. Radioterapia, Dipartimento di Neurochirurgia, Istituto Neurologico IRCCS Fondazione "C. Besta", Milano; ²Dipartimento di Fisica Sanitaria, Istituto Neurologico IRCCS Fondazione "C. Besta", Milano; ³Dipartimento di Neuro-Oncologia, Istituto Neurologico IRCCS Fondazione "C. Besta", Milano; ⁴Dipartimento di Neurochirurgia, Istituto Neurologico IRCCS Fondazione "C. Besta", Milano, Italia

Scopo: la radioterapia rappresenta una delle opzioni terapeutiche per le recidive di glioma di alto grado, sia in singola frazione che in regime frazionato. La re-irradiazione di tali lesioni, però, presenta notevoli limitazioni relativamente alla dose di prescrizione e al volume del target. La tecnica stereotassica consente di effettuare trattamenti radianti ad alte dosi ottenendo, contemporaneamente, il massimo risparmio dei tessuti sani adiacenti. Lo Scopo: di questo studio retrospettivo è di valutare l'efficacia della reirradiazione dei gliomi di alto grado con tecnica stereotassica in termini di sopravvivenza globale, risposta radiologica e tossicità.

Materiali e Metodi: tra il 2004 e il 2011 sono stati trattati con radioterapia stereotassica con CyberKnife 128 pazienti (158 lesioni) con recidiva di glioma di alto grado (63% Glioblastoma, WHO grado IV; 37% WHO grado III). Il trattamento è stato erogato in regime frazionato in 96 lesioni (3-5 frazioni) e con regime radiochirurgico in 62 lesioni. Il tempo mediano tra la prima irradiazione e la reirradiazione è stato di 12 mesi (range 6-157 mesi).

Risultati: la sopravvivenza mediana dalla diagnosi è stata di 21.1 mesi (range 25.2-42.9 mesi, CI 95%). La sopravvivenza mediana dalla reirradiazione è stata di 11.5 mesi (range 10-12 mesi, CI 95%). Diciannove pazienti (15%) hanno mostrato a 12 mesi una risposta radiologica (8% di risposte complete); 20 (16%) e 10 (8%) pazienti hanno mostrato rispettivamente a 6 e 12 mesi una stabilità di malattia alle indagini radiologiche. La tossicità acuta è stata di grado G1-G2 in 19 pazienti (15%) (cefalea, nausea, fatigue e alopecia); sette (6%) pazienti hanno presentato una tossicità tardiva con radionecrosi e deterioramento neurologico.

Conclusioni: la reirradiazione con tecnica stereotassica come trattamento di salvataggio per le recidive di glioma di alto grado sembra essere ben tollerata. Le risposte radiologiche e la sopravvivenza suggeriscono che questa strategia terapeutica risulta efficace per il trattamento di queste lesioni.

C009

TRATTAMENTI RADIO-CHEMIOTERICI INTEGRATI DEI TUMORI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO NEGLI ANZIANI: SELEZIONE DEI PAZIENTI E VALUTAZIONE DI FATTIBILITÀ, TOLLERANZA E TOSSICITÀ ACUTA

R.L.E. Liardo, A. Scuderi, B. De Pasquale,
R. Bevilacqua, E.F. Rizzo, G.G. Saita, A. Tocco,
D. Marletta, C. Spatola, G. Privitera

U.O. Radiodiagnostica e Radioterapia Oncologica, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania; U.O. Radiodiagnostica e Radioterapia Oncologica, PO Gaspare Rodolico, Catania, Italia

Scopo: Obiettivo dello studio è stato quello di selezionare, tra i pz anziani affetti da neoplasie del distretto testa-collo, quelli "fit" al trattamento integrato radio-chemioterapico per valutarne fattibilità, tolleranza e tossicità acuta.

Materiali e Metodi: Tra gennaio 2010 e dicembre 2012, sono stati inseriti 15 pz (8 M e 7 F), affetti da neoplasie epiteliali del distretto testa-collo, di età compresa tra 70 e 84 anni (mediana 77). La selezione, espletata secondo i criteri della multidimensionalità, ha valutato gli indici di comorbilità (CIRS) e la non autosufficienza (scala DMI), escludendo ogni pz fragile. Le sedi erano così suddivise: 8 ipofaringe, 2 rinofaringe, 1 fosse nasali, 1 cavo orale, 1 labbro e 1 parotide. Dopo TC-RM, 10 pz risultavano in stadio II e 5 in stadio III. Tutti hanno effettuato 2 cicli di chemioterapia di induzione con 5-FU e CDDP, seguiti da radio-chemioterapia concomitante (CDDP settimanale). La EBRT è stata realizzata con tecnica 3D-CRT. Durante il trattamento, la valutazione clinica settimanale è stata rivolta allo stato nutrizionale (peso corporeo e BMI) per eventuale supporto, anche parenterale. Gli eventi avversi durante e dopo il trattamento sono stati valutati utilizzando la scala CTCAE 4.03.

Risultati: L'aderenza alla chemioterapia è stata dell'85%. La radioterapia è stata ben tollerata e completata da tutti i pz, con interruzione < 5 gg in tre pz. La dose media erogata è stata di 63 Gy, 1,8 Gy/die (range 60-66 Gy) sul T e di 52,5 Gy (range 50,4-54 Gy) sull' N. La mucosite acuta è stata G1 nel 46.6% (7 pz), G2 nel 40% (6 pz) e G3 nel 13,3% (2 pz). Quella ematologica, solo G1, nel 40% (6 pz). Nessun evento G3-G4. Nella fase finale del trattamento, alla dose media erogata di 50 Gy sul T, 8 pz (54%) sono stati ricoverati, per terapia di supporto. Quattro pz con decremento ponderale >5 Kg, hanno eseguito supporto parenterale di 1800 kCal/die per 10 giorni. Al follow up (mediana 12 mesi), 13 pz (88%) sono in RC, 1 pz non si è presentato ai controlli. Il pz con ca parotideo ha presentato mts linfonodali.

Conclusioni: I risultati clinici ottenuti, confermano la fattibilità del trattamento integrato, mostrando buona tolleranza e tossicità acute accettabili. È fondamentale l'accurata selezione dei pz, lo stretto monitoraggio e la possibilità di ricovero nelle fasi di completamento dell'associazione radio chemioterapica per superare gli inevitabili momenti di criticità del trattamento.

C010**RADIOCHEMIOTERAPIA CON TEMOZOLOMIDE NEI PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA GLIOBLASTOMA**

A. Fiorentino, C. Chiumento, R. Caivano, M. Cozzolino, V. Fusco

Radiation Oncology Department, IRCCS-CROB Rionero in Vulture PZ, Italia

Scopo: L'obiettivo è quello di valutare la tossicità acuta e la compliance al trattamento radiochemioterapico con Temozolomide (TMZ) nei pazienti anziani affetti da glioblastoma.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati tutti i pazienti con età superiore a 65 anni, affetti da GBM e sottoposti a trattamento chirurgico (asportazione completa, parziale o biopsia) e radiochemioterapia con TMZ. Il trattamento radiante è stato somministrato con dose totale di 60 Gy in 30 frazioni (approccio standard) o 67.5Gy in 15 frazioni per i pazienti arruolati nello studio di fase II condotto dall'AIRO (SIB-GBM). Tutti i pazienti hanno ricevuto TMZ concomitante alla dose di 75mg/mq/die ed adiuvante (150-200 mg/mq/die, per 5 giorni ogni 28). Le comorbidità dei pazienti sono state valutate in base al Charlson Comorbidity Index (CCI).

Risultati: Da Aprile a Dicembre 2012, 70 pazienti sono stati trattati nel nostro Istituto e 50 pazienti (età mediana 72 anni) sono stati valutati per questa analisi: 24 pazienti avevano un CCI maggiore di 3. 47 pazienti (94%) hanno eseguito il trattamento standard, mentre 3 pazienti (6%) sono stati arruolati nello studio SIB-GBM. La compliance al trattamento radiochemioterapico è stata del 94%, solo tre pazienti non l'hanno completato (2 per progressione di malattia ed un paziente per piastrinopenia di grado 4). Ventidue pazienti (44%) sono stati sottoposti a TMZ adiuvante, mentre 28 pazienti non hanno iniziato il trattamento adiuvante per progressione di malattia, tossicità o comorbidità. La tossicità acuta è stata moderata: la piastrinopenia G3-4 è stata riscontrata in 6 pazienti (12%), mentre tossicità neurologica G3 in 4 pazienti (8%). La progression-free survival e la sopravvivenza mediana sono state pari a 7 e 12 mesi, rispettivamente. All'analisi univariata l'estensione chirurgica ha influenzato la sopravvivenza ($p=0.02$), mentre non si è dimostrata la correlazione con l'età (<70 vs >70 ; $p=0.2$). Il CCI ha mostrato una correlazione con la sopravvivenza sia all'analisi univariata che alla multivariata ($p=0.004$; $p=0.001$).

Risultati: I dati suggeriscono che il trattamento radiochemioterapico con TMZ è una sicura e valida opzione terapeutica anche nei pazienti anziani affetti da GBM. La valutazione delle comorbidità dell'anziano può influire nella scelta del trattamento.

C011**QUALITÀ DELLA VITA IN PAZIENTI ANZIANI CON GLIOBLASTOMA DI NUOVA DIAGNOSI TRATTATI CON RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA ASSOCIATA A CHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE E ADIUVANTE CON TEMOZOLOMIDE**

C. Scaringi¹, E. Clarke¹, G. Minniti^{1,2}, F. Mancuso¹, V. Armosini¹, M.F. Osti¹, C. De Iudicibus¹, L. Chiacchiararelli³, R. Maurizi Enrici¹

¹UOC Radioterapia, Ospedale Sant' Andrea, Università "Sapienza", Roma; ²Dipartimento di Scienze Neurologiche, IRCCS Neuromed, Pozzilli IS; ³UOC Fisica Sanitaria, Ospedale Sant' Andrea, Università "Sapienza", Roma, Italia

Scopo: Obiettivo del presente lavoro è stato valutare la qualità della vita (QOL) in pazienti anziani con glioblastoma (GBM) curati con un trattamento abbreviato di radioterapia (RT; 40 Gy in 15 frazioni) associata a chemioterapia concomitante e adiuvante con temozolomide (TMZ).

Materiali e Metodi: La qualità della vita è stata valutata con il questionario Core-30 (QLQ-C30, versione 3) dell'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) e con l'EORTC Quality of Life Questionnaire Brain Cancer Module (QLQ-BN20). I cambiamenti dai valori di base nel punteggio di 9 domini preselezionati (QOL globale, funzione sociale, funzione cognitiva, funzione emozionale, funzione fisica, disfunzione motoria, deficit di comunicazione, fatigue, insonnia) sono stati registrati 4 settimane dopo la RT e successivamente ogni 8 settimane durante il trattamento adiuvante e fino a progressione di malattia. È stato calcolato il numero di pazienti che presentavano miglioramento nei punteggi della QOL, definito come un cambiamento di 10 o più punti.

Risultati: Sessantacinque pazienti hanno completato i questionari all'inizio del trattamento. Il trattamento è stato associato a miglioramento o stabilità nella maggior parte dei domini preselezionati della QOL. La salute globale è migliorata nel tempo; il punteggio medio differiva di 9.6 punti tra il valore basale e il follow-up a 6 mesi ($P=0.03$). Per quanto riguarda la funzione sociale e cognitiva, i punteggi medi sono migliorati nel tempo, con una differenza massima di 10.4 e 9.5 punti tra il valore basale e il follow-up a 6 mesi ($P=0.01$ e $P=0.02$), rispettivamente. In contrasto, la fatigue è peggiorata nel tempo, con una differenza nel punteggio medio di 5.6 punti tra il valore basale e il follow-up a 4 mesi ($P=0.02$).

Conclusioni: Un trattamento abbreviato di RT in combinazione con TMZ in pazienti anziani con GBM è risultato essere associato con un vantaggio di sopravvivenza senza alcun effetto negativo sulla QOL fino alla progressione di malattia.

C012**IMRT POSTOPERATORIA ACCELERATA-IPOFRAZIONATA IN PAZIENTI ANZIANE (> 75 ANNI) AFFETTE DA CARCINOMA MAMMARIO: ANALISI SECONDARIA DI UN TRIAL DI FASE II**

M. Massaccesi¹, C. Digesù¹, S. Cilla², G. Macchia¹, F. Deodato¹, L. Nardone³, B. Diletto³, L. Caravatta¹, F. Scarabeo⁴, E. Rispoli⁴, L. Di Lullo⁵, G. Ferrandina⁶, C. Cavicchioni⁷, V. Valentini³, A.G. Morganti^{1,3}

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ²Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ³Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴Unità Operativa di Chirurgia Senologica, Ospedale "F. Veneziale" - Isernia; ⁵Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica, Ospedale "F. Veneziale" - Isernia; ⁶Unità Operativa Complessa di Ginecologia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁷Unità Operativa Complessa di Chirurgia Oncologica, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso

Scopo: La radioterapia accelerata-ipo-frazionata è una nuova opzione nel trattamento adiuvante del carcinoma infiltrante della mammella (CIM) sottoposto a terapia conservativa. Questo tipo di frazionamento, tuttavia, è teoricamente associato ad un maggior rischio di tossicità acuta (TA) e tardiva (TT). La sua tollerabilità, in particolare, potrebbe essere inferiore nelle pazienti più anziane. Scopo: dell'analisi è quello di valutare TA e TT in pazienti > 75 anni arruolate in un trial di fase II (MARA-1).

Materiali e Metodi: È stato disegnato uno studio di fase II (MARA-1) per valutare la TT ed il controllo locale in pazienti sottoposte a IMRT accelerata-ipo-frazionata. È stato definito un campione complessivo di 300 pazienti. I criteri di inclusione sono stati: CIM pT1-3 sottoposto a quadrantectomia-tumorectomia R0, non indicazione alla irradiazione profilattica linfonodale, stato post-menopausale. La dose prescritta alla mammella operata è stata di 40 Gy (2.5 Gy/frazione) con boost concomitante al letto tumorale per una dose totale di 44 Gy (2.75 Gy/frazione) in un numero complessivo di 16 frazioni. 316 pazienti sottoposte a chirurgia conservativa per CIM sono state arruolate e suddivise, per gli scopi di questa analisi, in pazienti di età < 75 anni (gruppo A: 273 pazienti) e di età > 75 anni (gruppo B: 43 pazienti).

Risultati: L'incidenza della TA cutanea è stata: G1: 63.9%, G2: 13.0%, G3: 0.6%; in particolare, la TA cutanea di grado > 1 è stata del 13.2% nel gruppo A e del 16.3% nel gruppo B (p=0.364). La sopravvivenza libera da TT cutanea a 5 anni è stata: G1: 51%, G2: 96.7%, G3: 100%; in particolare, la sopravvivenza libera da TT cutanea di grado > 1 a 5 anni è stata del 97.3% nel gruppo A e del 93.4% nel gruppo B

(logrank: p=0.090). La sopravvivenza libera da TT sottocutanea a 5 anni è stata: G1: 44.2%, G2: 93.4%, G3: 99.6%; in particolare, la sopravvivenza libera da TT sottocutanea di grado > 1 a 5 anni è stata del 93.3% nel gruppo A e del 90.9% nel gruppo B (logrank: p=0.968). Con un follow-up mediano di 77 mesi (range: 8 - 117), nessuna paziente ha mostrato recidiva locale o linfonodale in entrambi i gruppi.

Conclusioni: La IMRT postoperatoria con frazionamento accelerato è ben tollerata, con una minima incidenza di effetti collaterali severi. Non sono state registrate differenze significative tra pazienti più giovani e più anziane. Solo la TT cutanea tardiva ha mostrato un trend per una maggiore incidenza nelle pazienti di età > 75 anni.

C013**RADIOCHEMIOTERAPIA POSTOPERATORIA NEL CARCINOMA PANCREATICO: VALUTAZIONE DI EFFICACIA IN PAZIENTI ANZIANI (> 75 ANNI)**

G.C. Mattiucci¹, R.G.P.M. van Stiphout², S. Alfieri³, F.A. Calvo⁴, J.B. Dubois⁵, B.W. Maidment III⁶, R.C. Miller⁷, M. Reni⁸, N. Sharma⁹, M. Falconi¹⁰, G.R. D'Agostino¹, G. Macchia¹¹, V. Picardi¹¹, L. De Filippo¹, A.G. Morganti^{1,11}, V. Valentini¹

¹Università Cattolica del Sacro Cuore-Policlinico A. Gemelli, Radiotherapy, Rome, Italy; ²MAASTRO GROW University Medical Centre, Radiation Oncology, Maastricht, The Netherlands; ³Università Cattolica S. Cuore, Surgery, Rome, Italy; ⁴Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Oncology, Madrid, Spain; ⁵CRLC, Radiotherapy, Montpellier, France; ⁶University of Maryland School of Medicine, Radiotherapy, Baltimore, USA; ⁷Mayo Clinic, Radiation Oncology, Rochester, USA; ⁸S. Raffaele Scientific Institute, Oncology, Milan, Italy; ⁹University of Maryland School of Medicine, Radiation Oncology, Baltimore, USA; ¹⁰University of Verona, Surgery, Verona, Italy; ¹¹Fondazione Giovanni Paolo II, Radiation Oncology, Campobasso, Italia

Scopo: Valutare l'impatto sulla sopravvivenza globale (OS) della radiochemioterapia postoperatoria (RCPO) in pazienti anziani (>75 anni) affetti da adenocarcinoma resecato del pancreas esocrino.

Materiali e Metodi: È stata eseguita una pooled-analysis multicentrica su pazienti consecutivamente sottoposti a pancreasectomia radicale +/- terapia adiuvante (RCPO e/o chemioterapia adiuvante). I criteri di inclusione sono stati: resezione macroscopicamente negativa (R0-1) per adenocarcinoma invasivo (pT1-4N0-1M0) del pancreas esocrino. I criteri di esclusione sono stati: malattia non resecabile o metastatica alla diagnosi, mortalità postoperatoria (entro 2 mesi dall'intervento), residuo macroscopico di malattia (R2), trattamento con radioterapia intraoperatoria, istotipo indolente (neoplasie a cellule insulari e cistoadenocarcinoma mucinoso). È stata quindi eseguita un'analisi separata nei pazienti di età > 75 anni per valutare l'impatto della RCPO sulla OS.

Risultati: Sono stati complessivamente raccolti i

dati riguardanti 955 pazienti. 98 pazienti avevano un'età > 75 anni (M: 39.8%, F: 60.2%; età mediana: 77.2 anni; range: 75-86 anni; resezione R0: 64.9%, R1: 35.1%; stadio patologico pN0: 38.8%, pN1: 61.2%). RCPO e chemioterapia adiuvante sono stati eseguiti rispettivamente nel 64.9% e nel 27.1% dei casi. Nei pazienti di età > 75 anni la OS a 5 anni è stata del 58% nei pazienti sottoposti a RCPO e del 16% nei pazienti non sottoposti a RCPO ($p < 0.001$). La OS a 5 anni è stata del 45% nei pazienti sottoposti a chemioterapia adiuvante e del 24% nei pazienti non sottoposti a chemioterapia ($p = 0.188$). La OS a 5 anni è stata del 13% nei pazienti sottoposti a resezione R1 e del 35% nei pazienti sottoposti a resezione R0 ($p = 0.037$). La OS a 5 anni è stata del 32% nei pazienti con stadio patologico pN0 e del 22% nei pazienti con stadio pN1 ($p = 0.447$). L'analisi multivariata ha confermato l'impatto positivo sulla OS della RCPO (Cox: $p = 0.001$).

Conclusioni: La RCPO rappresenta un'opzione di terapia adiuvante nel carcinoma pancreatico operato. I risultati di questa analisi confermano l'impatto positivo sulla OS anche in una popolazione selezionata di pazienti anziani.

C014

RADIOCHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE NEI TUMORI DEL RETTO NEL PAZIENTE ANZIANO: È NECESSARIO IRRADIARE I LINFONODI PELVICI?

C. Greco, F. Cellini, L.E. Trodella, A. Iurato, C.G. Rinaldi, E. Ippolito, R.M. D'Angelillo, L. Trodella
Radioterapia Oncologica, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia

Scopo: L'obiettivo dello studio è di valutare l'efficacia e la tossicità del trattamento neoadiuvante radiochemioterapico nel paziente anziano, evitando l'irradiazione elettiva dei linfonodi pelvici.

Materiali e Metodi: All'interno di uno studio di fase II, sono stati arruolati pazienti con diagnosi istologica di adenocarcinoma del retto, in buone condizioni generali (ECOG 0-1), con malattia extraparietale e fino a 3 linfonodi del mesoretto positivi. La stadiazione è stata eseguita mediante TC e/o RM e 18F-FDG PET/TC per escludere la presenza di malattia extra-mesoretale. Nel volume bersaglio è stato incluso il tumore primitivo, il mesoretto corrispondente e gli eventuali linfonodi mesoretali positivi. In nessun caso sono stati inclusi nel CTV i linfonodi delle stazioni iliache od otturatorie. La dose totale al PTV (CTV+1cm) è stata di 50.4 Gy, con frazionamento giornaliero di 1.8 Gy. Tutti i pazienti hanno eseguito chemioterapia concomitante con fluoropirimidinici associati o meno a platinoidi. La tossicità acuta è stata definita secondo i criteri della III versione della scala CTC del NCI. L'intervento chirurgico è stato programmato a distanza di 6-8 settimane dal termine della radiochemioterapia.

Risultati: Dal giugno 2008 al Gennaio 2013, sono stati arruolati 44 pazienti di cui 25 con età superiore ai 70 anni. La compliance al trattamento è stata ottima; tutti i pazienti hanno completato il trattamento come previsto. In soli due casi è stato necessario sospendere

la radioterapia per tossicità gastroenterica (proctite e diarrea per un totale di 2 giorni per ciascun paziente). La risposta clinica globale è stata del 60%. Due pazienti, dopo il controllo post-RTCT, hanno rifiutato la chirurgia e sono vivi senza progressione di malattia. Dei 21 pazienti operati, il 71% è stato sottoposto a resezione anteriore del retto e il 19% ad amputazione addomino-perineale. Due pazienti non candidabili a una chirurgia maggiore per comorbidità, sono stati sottoposti a resezione trans-ale. Il 38% dei pazienti ha presentato una risposta patologica completa. Dopo un follow-up medio di 24 mesi, 17 pazienti sopravvivono senza evidenza di malattia; due sono deceduti nell'immediato postoperatorio per complicanze infettive. In due pazienti si è registrata una progressione sistemica di malattia. Nessun paziente ha presentato recidive locali.

Conclusioni: La Radioterapia senza irradiazione profilattica dei linfonodi aumenta la compliance del trattamento senza comprometterne l'efficacia.

C015

RADIOTERAPIA ADIUVANTE 3D-CONFORMAZIONALE STANDARD, IMRT IPOFRAZIONATA O SIB-IMRT IN ASSOCIAZIONE A TEMOZOLOMIDE NEL TRATTAMENTO DEL GLIOMA DI ALTO GRADO DEL PAZIENTE ANZIANO

A. Papaleo¹, D. Russo¹, E. Cavallera¹, A. Leone¹, F.P. Ricci¹, G. Di Paola¹, C. Accettura², C.D. Gianfreda³, A. Paladini⁴, M. Santantonio¹

¹UOC Radioterapia Oncologica; ²UOC Oncologia Medica; ³UOC Neurochirurgia; ⁴UOC Neuroradiologia, Ospedale V. Fazzi, Lecce, Italia

Aim: The incidence of high grade glioma (HGG) in the elderly population is currently increasing. The Stupp study demonstrated a survival advantage with concomitant and adjuvant TMZ with standard radiotherapy (RT) in glioblastoma multiforme (GBM) patients, but excluded those older than 70 years. The optimal treatment for elderly pts (>70 years old) still remains a relevant and debated issue today. We report our experience about the feasibility of RT+TMZ in elderly patients.

Methods: Between November 2011 and February 2013, 70 pts for HGG were treated. Twenty-five pts were ≥70 years old (median age 76 years); ECOG Performance Status (PS) 0/1/2 was reported among 2/13/10 pts. All pts were treated with standard 3D-CRT (60Gy/30fractions) plus concomitant TMZ (75 mg/m²/die) followed by 6 cycles of adjuvant TMZ (150-200 mg/m² for 5 days every 28). Five patients were treated with IMRT: using a concomitant boost technique, a dose of 75 Gy and 60 Gy were delivered in 30 fractions prescribed to the residual gross tumor volume plus 5 mm (CTV) and planning target volume (PTV), respectively. Four patients received hypofractionated IMRT (39,9Gy/15 fr to the PTV), due to PS 2 or early deterioration and/or disease progression. We retrospectively evaluated toxicities.

Results: Median OS was 11.4 months and median DFS was 5.7 months. The median survival time differed

significantly between pts who underwent biopsy and those who underwent partial or total resection (6.1 vs 8.2 months) and between pts with PS 0 and PS 2 (9.2 vs 6.3 months). Toxicity reports of 25 pts were evaluated. No G3-G4 hematologic toxicities were observed during RT+TMZ. Four pts experienced G1-G2 thrombocytopenia, 3 pts showed anemia G1. All pts received adjuvant treatment, 6 of them received chemotherapy at the dose of 150 mg/m²/die (75%) due to hematologic toxicity during RT+TMZ or ECOG PS 2. Four of the pts who received adjuvant TMZ experienced thrombocytopenia G1, 3 presented anemia G1, 1 pt referred nausea G1. Not significantly different were, in toxicity profile, between pts with standard 3D-CRT and SIB-IMRT or hypo-IMRT.

Conclusions: Our experience, even if with a small number of pts, demonstrates that adjuvant 3D-CRT, SIB-IMRT and Hypo-IMRT plus TMZ are well tolerated, feasible and safe for elderly pts with newly diagnosed HGG. The shortening of treatment time by using hypo-IMRT may be of value, although further investigation is warranted to prove its survival advantage.

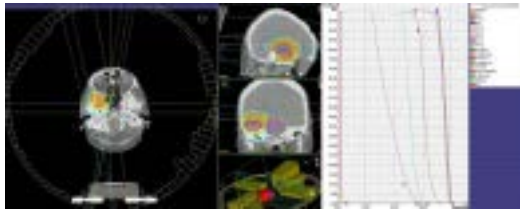


Figura 1.

C016

PUO' L'ETA' CONDIZIONARE L'ARRUOLAMENTO DEI PAZIENTI ANZIANI IN STUDI PROSPETTICI? VALUTAZIONE DI TRE STUDI DI FASE II

S. Chiesa¹, M. Ferro¹, A. Albanese², M. Ferro³, A. Fiorentino⁴, M. Vernaleone¹, D. Marchesano¹, R. Autorino¹, F. Miccichè¹, D. Smaniotto¹, C. Anile², M. Balducci¹

¹Divisione di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Dipartimento di Neurochirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Unità di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura Giovanni Paolo II, Università Cattolica, Campobasso; ⁴Dipartimento di Radioterapia Oncologica, IRCCS CROB, Rionero in Vulture, Potenza, Italia

Scopo: Scopo di questa analisi è valutare l'impatto dell'età e delle comorbidità sulla compliance e sull'outcome nei pazienti (pz) anziani affetti da Glioblastoma Multiforme (GBM) arruolati in tre differenti studi prospettici di fase II.

Materiali e Metodi: sono stati considerati per l'analisi pz di età ≥18 anni con una diagnosi di GBM, sottoposti a radioterapia su letto tumorale +/- residuo + 1.5 cm di margine (CTV1 - 5960 cGy) e su letto tumo-

rale +/- residuo + edema fino a Marzo 2008 e + 3 cm successivamente (CTV2 - 4500 cGy). I pazienti sono stati arruolati in tre studi prospettici di fase II. I tre studi si differenziavano per il timing della Temozolomide concomitante (prima e ultima settimana o ogni settimana) e per la dose di RT al CTV1 (5940 cGy vs 6940 cGy con boost stereotassico). Tutti i pz sono stati sottoposti a trattamento chemioterapico adiuvante standard. Le comorbidità sono state quantificate in base al Charlson Index of Co-morbidity (CCI). La tossicità acuta è stata valutata secondo lo score RTOG.

Risultati: Dall' Ottobre 2001 al Dicembre 2012 sono stati arruolati 181 pz: 109 (60%) di età < 65 aa e 72 (40%) di età > 65 aa. Nei pz più anziani, l'età mediana era di 69 aa (65-80aa): 31 (43%) femmine e 41 (57%) maschi. Nei pz più giovani, l'età mediana era di 52 aa (21-64aa): 39 (36%) femmine e 70 (64%) maschi. Il valore massimo di CCI registrato è stato pari a 3. La compliance al trattamento è stata del 98% senza differenza in relazione all'età. La tossicità, in tutti i casi reversibile, è riportata in Tabella 1.

Tabella 1.

	<65aa	>65aa
Tossicità acuta neurologica	12/109: 11%	22/72: 30%
	G1-G2: 9/12 (75%)	G1-G2: 11/22 (50%)
	G3: 3/12 (25%)	G3-G4: 11/22 (50%)
Tossicità acuta ematologica	23/72: 32%	13/72: 18%
	G1-G2: 10/23 (43%)	G1-G2: 11/13 (85%)
	G3-G4: 13/23 (57%)	G3-G4: 2/13 (15%)
Sopravvivenza globale	Mediana: 23 mesi	Mediana: 15 mesi
	2aa: 47%	2aa: 30%
	5aa: 8%	5aa: 0%
Sopravvivenza libera da malattia	Mediana: 15 mesi	Mediana: 12 mesi
	2aa: 39%	2aa: 29%
	5aa: 11%	5aa: 0%

Con una mediana di follow-up di 72 mesi (6-139 mesi), l'età ha impattato sulla sopravvivenza globale (p=0.0007). I dati di sopravvivenza per i due gruppi sono riportati in Tabella 1. Né la stratificazione degli anziani in diversi sottogruppi di età (<70 anni o <70, tra 70-74 and > 75 anni), né il CCI <2 hanno influenzato in modo significativo il tasso di sopravvivenza. Non valutabile l'impatto del CCI pari a 3 per l'esiguo numero di casi registrati.

Conclusioni: dalla nostra esperienza si evince che la radiochemioterapia è un trattamento fattibile e ben tollerato anche nell'anziano. I 65 anni rappresentano il cut-off per considerare l'età come un fattore prognosticamente sfavorevole. Il CCI <2 non influenza significativamente gli outcomes.

C017**VALUTAZIONE DELLE MODIFICHE NEI VOLUMI DI TRATTAMENTO TRA RISONANZA MAGNETICA POST-OPERATORIA E RISONANZA MAGNETICA ESEGUITA LO STESSO GIORNO DELLA SIMULAZIONE RADIOTERAPICA IN PAZIENTI CON GLIOMA D'ALTO GRADO SOTTOPOSTI AD IMPIANTO DI WAFERS DI GLIADEL**

C. Tuscano¹, G. Sceni², A.M. Marchione¹, R.C. Spagna¹, R. Giannicola³, P. Versace⁴, N. Arcadi⁴, I. Cannata¹, F. Toscano¹, F. Turiano⁵, M. Campello⁵, A. Melita¹, S. Al Sayyad¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica; ²U.O.C. Fisica Sanitaria; ³U.O.C. Oncologia Medica; ⁴U.O.C. Radiologia; ⁵U.O.C. Neurochirurgia; A.O. Bianchi-Melacrino-Morelli di Reggio Calabria, Italia

Scopo: La radioterapia (RT) adiuvante con temozolomide (TMZ) rappresenta lo standard terapeutico per i pazienti con gliomi d'alto grado (HGG). L'osservazione proposta da alcuni studi in base alla quale una quota rilevante di recidive di malattia avviene all'interno della linea di isodosi del 95% ha fatto guadagnare nuovo interesse a strategie, quali l'impianto di wafers di [1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea] (GLIADEL), potenzialmente in grado di aumentare il controllo di malattia a livello del cavo chirurgico. Questo studio esamina la rilevanza dei cambiamenti volumetrici nel letto chirurgico post-operatorio ed il loro potenziale impatto nella pianificazione radioterapica in pazienti sottoposti a craniotomia con impianto di wafers di GLIADEL.

Materiali e Metodi: Lo studio include 10 pazienti con HGG che sono stati sottoposti presso il nostro centro a craniotomia con impianto di wafers di GLIADEL ed a radioterapia adiuvante con temozolomide. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a risonanza magnetica (RMN) a 3 giorni dall'intervento chirurgico ed hanno ripetuto la procedura di imaging lo stesso giorno della simulazione radioterapica. I Gross Tumor Volumes (GTV), i Clinical Target Volumes (CTV) degli iniziali 46-50 Gy (CTV1) e del boost fino a 60 Gy (CTV2) sono stati contornati su ambedue i sets di immagini di risonanza, ottenuti in tempi differenti, in accordo alle linee guida proposte dalla RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

Risultati: Una media di 24 giorni è intercorsa fra la prima e la seconda RMN. I GTV1 (anormalità in FLAIR e letto tumorale) si sono ridotti significativamente alla seconda RMN in comparazione con quella eseguita a 3 giorni dall'intervento chirurgico (in media di 35.4 cc), mentre i GTV2 (anomalie nella sequenza T1 con mezzo di contrasto e letto tumorale) non hanno subito variazioni significative. Tali cambiamenti conducono ad una importante riduzione del CTV1 (riduzione media del volume misurato alla consolle di pianificazione 123.9 cc) e ad una costanza del CTV2. Ad un follow-up di 10 mesi soltanto 1 paziente ha recidivato al di fuori del CTV1 così come delineato in funzione dell'imaging ottenuto dalla seconda RMN.

Conclusioni: Il letto tumorale degli HGG è caratte-

rizzato da sostanziali cambiamenti volumetrici dopo chirurgia con impianto di wafers di GLIADEL. La marcata riduzione del volume trattato fino a 46-50 Gy comporta una maggiore facilità nel rispetto dei constraints relativi agli organi a rischio seriali.

C018**È POSSIBILE ESCLUDERE L'EDEMA NELLA DEFINIZIONE DEL CTV SENZA AUMENTARE IL RISCHIO DI COMPARSA DELLE RECIDIVE?**

S. Chiesa¹, C. Mazzarella¹, M. Ferro¹, G.R. D'Agostino¹, M. Ferro², V. Frascino¹, G. C. Mattiucci¹, C. Anile³, C. Colosimo⁴, A.G. Morganti², V. Valentini¹, M. Balducci¹

¹Divisione di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Unità di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura Giovanni Paolo II, Università Cattolica, Campobasso; ³Dipartimento di Neurochirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴Dipartimento di Radiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: Valutare l'impatto della definizione del CTV2, comprendente o meno l'edema, sul controllo locale e sulla sopravvivenza di pazienti (pz) affetti da GBM trattati con radioterapia (RT) e Temozolomide (TMZ) concomitante e sequenziale.

Materiali e Metodi: Sono stati considerati per l'analisi pz di età ≥ 18 aa affetti da GBM, omogenei per dose al CTV1 e schedula di chemioterapia. La RT conformazionale prevedeva una dose di 5940 cGy al CTV1 (letto tumorale +/- residuo + 1.5 cm) e una dose di 4500 cGy al CTV2 inteso come letto tumorale +/- residuo + edema fino a Marzo 2008 (Gruppo A) e come letto tumorale +/- residuo + 3 cm (Gruppo B) successivamente. La tossicità acuta è stata valutata secondo la scala RTOG. Obiettivo principale dell'analisi è stato la valutazione dell'impatto delle due definizioni del CTV2 sulla comparsa e sulla sede della recidiva. Obiettivi secondari l'analisi della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da malattia.

Risultati: Dei 261 pz valutati, 141 pazienti sono risultati eleggibili. L'età mediana era di 61 aa (range 21-80), 88 di sesso maschile (62.5%) e 53 femminile (37.5%): 66 considerati nel gruppo A e 75 nel gruppo B. Dei 141 pazienti, 99 (70%) hanno presentato una ripresa di malattia: 60 (61%) in field, 31(31%) marginale e 8 (8%) a distanza. La distribuzione delle riprese per singoli gruppi è riportata nella Tabella 1. La tossicità acuta riconducibile a sintomi da ipertensione endocranica e/o neurologici (stato funzionale e crisi convulsive) è stata reversibile con tossicità G3 solo in 4/66 (6%) pz nel gruppo A e in un solo pz del gruppo B. Con un follow-up mediano di 57 mesi (range 6-116), la sopravvivenza globale mediana è stata pari a 17,8 mesi (a 3 aa del 17.5%), mentre quella mediana libera da malattia è stata pari a 13 mesi (a 3aa del 12%). L'esclusione dell'edema dal CTV2 non sembra influenzare questi due outcomes, mentre la chirurgia radicale impatta in modo significativo sulla sopravvivenza

libera da malattia ($p=0.05$). I dati relativi agli outcomes per i due gruppi sono riportati in Tabella 1.

Conclusione: La recidiva locale rimane il pattern di più frequente riscontro in questi pazienti; dai nostri dati l'esclusione dell'edema nella definizione del CTV non sembra influenzare in modo significativo né il controllo locale di malattia, né la sopravvivenza. Studi prospettici randomizzati sono necessari per confermare questo dato.

Tabella 1.

	Gruppo A	Gruppo B
Sede della ripresa di malattia	48/66 (73%)	51/75 (68%)
	In field: 30 (63%)	In field: 30 (59%)
	Marginali: 14 (29%)	Marginali: 17 (33%)
	A distanza: 4 (8%)	A distanza: 4 (8%)
Sopravvivenza globale	Mediana: 15,4 mesi	Mediana: 20,6 mesi
	2aa: 35%	2aa: 42%
	3aa: 20%	3aa: 8%
Sopravvivenza libera da malattia	Mediana: 12 mesi	Mediana: 14 mesi
	2aa: 38%	2aa: 30%
	3aa: 15%	3aa: 12%

C019

CONFRONTO TRA TECNICHE T2 E FLAIR NELLA DEFINIZIONE DEL TARGET PER I GLIOBLASTOMI: IMPATTO SULLA COPERTURA DEL TARGET, RISPARMIO DEGLI ORGANI A RISCHIO E SEDE DI RECIDIVA

P. Ciammella¹, M. Galeandro¹, N. D'Abbiero¹, A. Podgornii¹, C. Bassi¹, E. Cagni², A. Botti², D. Lambertini², M. Iori², C. Iotti¹

¹Radiation Therapy Unit, Department of Oncology and Advanced Technology, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italy; ²Medical Physics Unit, Department of Oncology and Advanced Technology, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italy

Purpose: We aimed to evaluate the differences in terms of treatment volumes, changes in dose distribution to target and critical structures using different MRI sequences.

Methods and Materials: We used treatment planning images of 20 adults patients with GBM. CT and MRI registrations was performed in all patient for target delineation. The clinical target volume (CTV) consisted of the enhancing lesion and surrounding edema. This CTV was contoured on the T2(CTVT2) and FLAIR(CTVFLAIR) sequences without comparison to the alternative sequence by a single observer. Using the "calculate volume" function, the CTVs in cc for all patients were recorded. For each patients the differences between the CTVs were tabulated and a mean percent difference was calculated for the target volumes. The Dice coefficient, was calculated to evaluate overlap between the contours identified with the different MRI modalities (T2 and FLAIR). Next we investigated the

potential consequences in respect to target coverage and normal tissue exposure using the PTVs generated with different MRI sequences.

Results: There was a large range in the size of CTVs across the patient cohort. The CTVT2 volumes were significantly larger than CTVFLAIR. The mean CTVT2 and CTVFLAIR volumes were 84.181 cc and 77.535 cc. The mean percent deviation between CTVFLAIR and CTVT2 was 25%. The average overlap of the T2 and FLAIR CTVs was 54.6 cc and average union was 80.57 cc. The mean Dice coefficient was 0.74. The average PTV T2 and PTVFLAIR, created from each CTVT2 and CTVFLAIR with a 0.5 cm volumetric expansion, were 191.2 cc and 173 cc. Then for each patients two IMRT plans were created by optimization on PTVT2 and PTVFLAIR, and analyzed with special focus on PTVs coverage and normal tissue overdosing. The "Conformity Index" (CI) was 0.83 and 0.62 for T2 and FLAIR optimized T2-IMRT plan. For the FLAIR-IMRT optimized plan the CIs were 0.71 for T2 and 0.76 for FLAIR. On T2-IMRT plan (with a prescription dose of 60 Gy), the mean V95, D98 and D2 for PTVT2 and PTVFLAIR were similar (99.9% vs 99.9%; 59.7 Gy vs 59.8 Gy; 63.1 Gy vs 63.27 Gy); analyzing the FLAIR-IMRT plan, the mean V95 and D2 were similar for the two PTVs but the D98 parameter was significantly lower for PTVT2 than for the PTVFLAIR (47.79 Gy vs 59.8 Gy). This was expression of lack of coverage of the PTV obtained by CTVT2 expansion, which in our small population was about 6%.

Conclusions: Our results show that the volumes generated using these techniques are different and not interchangeable.

C020

CORRELAZIONE TRA ESPRESSIONE DI EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) E I PATTERNS DI RECIDIVA/ PROGRESSIONE DI MALATTIA DOPO TRATTAMENTO RADIO-CHEMIOTERAPICO (RT-TMZ) IN PAZIENTI AFFETTI DA GLIOBLASTOMA (GB)

P. Tini^{1,2}, S. Palumbo⁵, N. Palla^{1,3}, M. Toscano^{1,3}, G. Rubino^{1,2}, C. Miracco^{1,4}, L. Pirtoli^{1,3}

¹Istituto Toscano Tumori; ²Unità di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese; ³Unità di Scienze Radiologiche, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Siena; ⁴Unità di Anatomia Patologica, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Siena; ⁵Dipartimento di Biologia e Biotecnologia, Università di Pavia, Italia

Scopo: Scopo: del lavoro è indagare la correlazione tra livelli espressivi di EGFR e pattern di recidiva/progressione di malattia dopo trattamento RT-TMZ in pazienti affetti da GB.

Materiali e Metodi: Lo studio, condotto su 51 pazienti con recidiva o progressione, trattati tra Febbraio 2008 e Settembre 2012, è basato sull'ima-

ging RM, co-registrato con la TC del piano di trattamento radioterapico; è stata valutata la corrispondenza tra volume della recidiva e la distribuzione di dose del trattamento RT. Tutti i pazienti selezionati avevano presentazione unifocale. La recidiva è stata classificata come: Centrale, se > 95% del volume era compreso nell'isodose del 95% della dose prescritta; In-field: se > 95% del volume era compreso nell'isodose dell'80%; Marginale: se > 95% del volume era contenuto nell'isodose compresa tra 80% e 20% della dose prescritta. A distanza: > 95% del volume della recidiva era nell'isodose < 20% della dose prescritta. L'espressione di EGFR è stata valutata con tecnica immunohistochimica su sezioni di tessuto tumorale suddividendo i casi in due gruppi: bassa (EGFRlow) vs alta espressione di EGFR (EGFRhigh). È stata quindi eseguita un'analisi di correlazione tra pattern di recidiva/progressione di malattia e livelli espressivi di EGFR (Fisher's exact test).

Risultati: La mediana sopravvivenza libera da progressione è stata di soli 4 mesi dalla fine della RT, dato coerente con i criteri di selezione della casistica. La sopravvivenza complessiva mediana è stata di 9 mesi. Sedici pazienti hanno avuto una recidiva centrale, 16 una recidiva in-field, 9 una recidiva marginale al campo di trattamento e 10 una recidiva a distanza. L'analisi della distribuzione dei pattern di recidiva con i livelli espressivi di EGFR ha dimostrato che i pazienti con EGFRhigh mostravano una maggiore tendenza alle riprese marginali e a distanza, rispettivamente 7 pazienti e 9 pazienti, rispetto al gruppo con EGFRlow, rispettivamente 2 pazienti e 1 paziente ($p = 0,016$).

Conclusioni: I risultati, se confermati su un numero più elevato di pazienti, sembrano indicare che l'iper-espressione di EGFR nei pazienti affetti da GB potrebbe costituire un limite all'attuale tendenza a delineare margini molto limitati per i volumi clinici e dosimetrici intorno alla massa tumorale, nel tentativo di usare scelte aggressive per quanto riguarda dosi totali e schemi di frazionamento, con gradienti molto elevati a salvaguardia del tessuto sano.

C021

IDENTIFICAZIONE DEL VOLUME DI TRATTAMENTO RADIANTE NEI PAZIENTI CON GLIOMA AD ALTO GRADO SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO MULTIMODALE, CHIRURGICO RADIO E CHEMIOTERAPICO, UTILIZZANDO L'IMAGING FUNZIONALE

P. Navarra, E. Clerici, A.M. Ascolese, S. Tomatis, P. Mancosu, F. Alongi, E. Villa, T. Comito, M. Scorsetti

Dipartimento di Radioterapia e Radiochirurgia, Istituto Clinico Humanitas Cancer Center, Rozzano Milano, Italia

Introduzione: Vi sono poche evidenze sul beneficio della PET con metionina nella definizione dei volumi di trattamento radioterapico nei pazienti affetti da glioma ad alto grado dopo intervento chirurgico. Scopo: di questo studio è stato valutarne l'influenza ed eventuali modificazioni indotte dall'uso della PET in un gruppo di

pazienti.

Materiali e Metodi: Dal novembre 2011 al dicembre 2012, 102 pazienti con glioma ad alto grado di malignità (Gliomi grado III e Glioblastomi) sono stati sottoposti a chirurgia, trattamento radio chemioterapico concomitante e trattamento chemioterapico adiuvante con Temozolomide. Di questi, 20 sono stati sottoposti a TC con mdc, RM con sequenze T1 con contrasto e FLAIR e a PET con metionina di simulazione per l'individuazione del volume bersaglio e la successiva pianificazione del piano di trattamento. Le immagini sono state coregistrate tra loro e con le immagini di RM pre-chirurgia. Il volume tumorale è stato identificato sulle immagini RM pre-chirurgia, nelle sequenze FLAIR ed il CTV finale ha compreso oltre l'area FLAIR, la cavità chirurgica e le aree PET captanti. Il PTV è stato definito come il CTV + 0.5-1 cm di margine.

Risultati: Dei 20 pazienti, 7 erano femmine e 13 maschi con un'età mediana di 57 anni (range 27-69 anni). 13 pazienti avevano diagnosi di Glioblastoma, 6 di astrocitoma anaplastico e 1 di oligodendroglioma anaplastico. Una chirurgia completa è stata ottenuta in 9 pazienti e subtotale in 11. Tutti i pazienti presentavano alla PET di simulazione un'area captante variabile da 0.4 a 17.4 cm³. Nei pazienti sottoposti a chirurgia completa l'area PET captante era localizzata lungo i margini della cavità chirurgica in 8/9 pazienti e in 1/9 a circa 2 cm dall'area captante il contrasto. Nei pazienti con residuo di malattia l'area PET captante era localizzata all'interno del volume residuo in 7/11 e in 4/11 anche all'esterno dell'area captante il contrasto pre-chirurgia. In tutti i casi le aree PET captanti erano all'interno del volume di trattamento (CTV) delineato sulle immagini FLAIR pre-intervento chirurgico. All'ultimo follow up tutti i pazienti sono vivi, 15/20 con malattia in controllo e 5/20 con malattia in progressione locale a 15, 9, 10, 13 e 5 mesi dalla diagnosi.

Conclusioni: Nella nostra esperienza l'utilizzo della PET con metionina non ha modificato la definizione del volume di trattamento radiante nei casi di delimitazione del volume bersaglio sulle sequenze FLAIR della RM preoperatoria.

C022

VARIABILITA' INTEROSSERVATORE NELLA DEFINIZIONE DEL CLINICAL TARGET VOLUME NEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME: RISONANZA MAGNETICA PREOPERATORIA VS POSTOPERATORIA

M. Trignani¹, C. Maione¹, L. Ranalli¹, M. Caulo², A. Augurio¹, D. Genovesi¹, G. Ausili Cefaro¹

¹Istituto di Radioterapia Oncologica; ²Istituto di Diagnostica per Immagini, Ospedale Clinizzato, Università "G. D'Annunzio" Chieti, Italia

Scopo: Anche se la radioterapia postoperatoria nel Glioblastoma Multifforme (GBM) è uno standard da oltre 25 anni, persistono controversie sulla definizione del Volume Target (TV). Sono punti cruciali: la scelta di un imaging MRI pre oppure postoperatorio, delle sequenze

(T1 vs T2), l'inclusione o meno dell'edema, il margine applicato intorno al tumore macroscopico (GTV) o al cavo operatorio per ottenere il Clinical Target Volume (CTV). Scopo: dello studio è valutare l'impatto delle sequenze T1-gadolinio, Flair e dell'imaging di perfusione nella delimitazione del CTV.

Materiali e Metodi: Un paziente affetto da GBM, con un residuo macroscopico di malattia è stato selezionato per lo studio. Per la definizione del CTV sono state scelte le sequenze T1-gadolinio e FLAIR pre e postoperatorie, fuse con la CT di pianificazione radioterapica. È stato chiesto a due radioterapisti e ad un neuroradiologo di contornare il GTV su ciascuna delle quattro MRIs. Un margine di 2 cm è stato applicato per ottenere il CTV. Un totale di 12 CTVs è stato valutato. Per ciascuna sequenza i CTVs sono stati confrontati in termini di volume espresso in centimetri cubici, diametro antero-posteriore, laterolaterale, craniocaudale. È stato utilizzato l'indice di conformità (CI) per valutare le differenze tra gli osservatori. Analogamente è stata effettuata una valutazione collaterale dei CTVs disegnati dai soli radioterapisti sulle sequenze di perfusione.

Risultati: Non sono state evidenziate differenze significative tra i CTVs FLAIR e T1-gadolinio (range 64-84 cc), ad eccezione dei CTVs contornati dai radioterapisti sulle T1-postoperatorie che sono risultati più grandi (104 e 107 cc). Il CI è risultato inferiore al 70% per i CTVs relativi alle MRIs postoperatorie ed in particolare i valori peggiori sono risultati dal confronto tra la contornatura del neuroradiologo e quella di un radioterapista meno esperto. L'analisi dei CTVs contornati dai radioterapisti sulle MRIs di perfusione ha evidenziato la tendenza a disegnare volumi più grandi rispetto a quelli ottenuti con l'imaging morfologico, confermando un CI basso (0.25) tra i CTVs postoperatori.

Conclusioni: I volumi generati con sequenze T1-gadolinio e Flair differiscono sensibilmente, soprattutto quando si utilizza l'imaging postoperatorio. L'associazione di un imaging funzionale, come la perfusione, potrebbe aiutare a minimizzare tali differenze, ma per questo è necessario un adeguato training del radioterapista.

C023

L'IRRADIAZIONE CUTANEA TOTALE (TOTAL SKIN IRRADIATION) NELLE PATOLOGIE ONCOLOGICHE A LOCALIZZAZIONE CUTANEA; DURATA RIDOTTA DEL TRATTAMENTO RISPETTO ALLO STANDARD DI STENFORD

A. Bonanni, O. Caspiani, M. Leone, C. Guidi, F. Tortoreto, R. Guarnaccia, G. Mazzarella, P. Caparrotti, A. Bufacchi¹, T. Malatesta¹, L. Marmioli

Unità Complessa Radioterapia Ospedale San Giovanni Calibita, Fatebenefratelli, Isola Tiberina Roma; ¹Unità Complessa Fisica Sanitaria Ospedale San Giovanni Calibita, Fatebenefratelli, Isola Tiberina Roma, Italia

Scopo: I linfomi cutanei a cellule T sono una patologia ad andamento in genere "indolente" a lungo decorso e

tale varietà di LNH rappresenta la più frequente indicazione al trattamento radiante su tutta la cute. Le terapie utilizzabili per malattie a localizzazione cutanea sono sistemiche (interferone e antitumorali) o locali (radioterapia loco-regionale, pomate con 5FU, UVA). La Total Skin Irradiation (TSET) rappresenta un presidio terapeutico valido sia a Scopo: curativo che palliativo. Di prassi giungono alla nostra osservazione pazienti con una malattia in stadio avanzato e già sottoposti ad altre terapie. **Materiali e Metodi:** Negli ultimi 7 anni abbiamo trattato 9 pazienti: 7 casi di micosi fungoide, 1 caso di leucemia mieloide acuta con solo localizzazioni cutanee attive ed 1 sindrome di Sezary. Rispetto alla tecnica standard di Stanford (che prevede 1Gy/die per 5/w) abbiamo ridotto il tempo globale di trattamento aumentando la dose giornaliera a 2Gy/die per 1-2 giorni la settimana; in alcuni casi si è proceduto con più frazioni complete settimanali. La mediana dei giorni di trattamento TSET è stata di 46 giorni (range 25-63), invece dei 51 giorni previsti con la tecnica standard, mentre la mediana comprensiva dei boost è stata di 80 (range 32-93). La dose totale erogata su tutta la cute di media è stata di 36Gy (range 24-36Gy). **Risultati:** La risposta completa a livello cutaneo è stata osservata in 8 su 9 pazienti (88%). In un paziente, deceduto per linfoma rinofaringeo, si è osservata progressione di malattia linfonodale e cutanea. Una paziente (affetta da leucemia mieloide acuta) è deceduta per progressione cerebrale. Uno è deceduto per altra patologia subito dopo il trattamento. In 3 su 4 pazienti affetti da sintomatologia pruriginosa invalidante, il sintomo è completamente regredito. La tossicità cutanea è stata di grado 1 e 2 (in tutti i pazienti) e grado 3 in 5 pazienti (scala RTOG). Tale tossicità è stata ritenuta accettabile e comunque non ha richiesto l'interruzione del trattamento. La sopravvivenza mediana è stata di 10 mesi, con un follow-up mediano di 45 mesi. La durata mediana della risposta cutanea è stata di 10 mesi (range 1-84).

Conclusioni: La TSET ha ottenuto ottime risposte locali e in termini di palliazione dei sintomi. Pur in assenza di significatività statistica abbiamo notato che l'unico paziente che ha mostrato progressione cutanea aveva effettuato il trattamento in un arco di tempo di oltre due mesi.

C024

RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI NEL TRATTAMENTO DEI LINFOMI CUTANEI DI TIPO B: RISULTATI PRELIMINARI DELL'ESPERIENZA DEL NOSTRO CENTRO

G. Moroni, F. Maurizi, M. Mazza, A. Bavasso, C. Blasi, F. Bunkheila

U.O.C. Radioterapia - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord - Presidio Ospedaliero San Salvatore di Pesaro, Italia

Scopo: I linfomi cutanei (CL) rappresentano un eterogeneo gruppo di emopatie con una bassa incidenza. I CL primitivi di tipo B (CBCL) costituiscono il 25-30% di tutti i CL primitivi. Di seguito sono riportati i risultati della radioterapia (LRT), eseguita presso

il nostro centro, in pazienti con diagnosi di CL di tipo B (CBCL).

Materiali e Metodi: Sono stati raccolti i dati relativi a 10 pazienti (8 maschi e 2 femmine - età mediana: 65 anni) con diagnosi di CBCL sottoposti, fino al dicembre 2012, a LRT sulla/e sede/i di malattia. I risultati sono stati analizzati utilizzando il Kaplan-Meier log-rank test. Uno dei pazienti trattati presentava un linfoma centro-follicolare (FCL), 7 un linfoma della zona marginale (MZL) e 2 pazienti un CL primitivo di tipo B diffuso a grandi cellule (DLBL). I soggetti trattati erano portatori di un numero medio di lesioni pari a 2. Il 40% (4/10) presentava più di 2 lesioni e soltanto un paziente un interessamento degli arti inferiori. L'80% dei pazienti è stato trattato con sola LRT sulla/e sede/i di malattia dopo biopsia escissionale della/e lesione/i. Due pazienti hanno effettuato anche chemioterapia primaria. Il trattamento radiante è stato eseguito mediante acceleratore lineare, utilizzando elettroni da 6 MeV. Sono state erogate dosi totali comprese fra i 30 ed i 36 Gy (mediana: 35 Gy) con frazionamento convenzionale. La tossicità è stata valutata utilizzando l'Acute RTOG/EORTC Score.

Risultati: Tutti i pazienti trattati hanno avuto una risposta completa al trattamento e tossicità esclusivamente di tipo cutaneo. In 9/10 pazienti è stato riscontrato un eritema cutaneo G1 e soltanto in un paziente un eritema G2. In nessun soggetto sono state rilevate epiteliosi umida o tossicità > G2. Dopo un follow-up (FUP) mediano di 17 mesi (range: 6-175) tutti i pazienti sono vivi ed il 90% è libero da malattia all'ultima visita di FUP. Il 40% dei soggetti ha sviluppato, dopo un intervallo mediano di 11 mesi, una ripresa cutanea. La recurrence-free survival a 2 anni è stata del 70%. Nessun paziente ha presentato una recidiva in-field. Tutti i pazienti con ricaduta di malattia cutanea sono stati trattati con radioterapia in tale sede.

Conclusioni: I risultati preliminari della nostra esperienza, in accordo con i dati della letteratura, supportano l'uso della radioterapia nel trattamento dei CBCL dati l'eccellente controllo locale e l'ottima tollerabilità. Sono previsti un FUP a lungo termine e l'analisi di un numero maggiore di pazienti per confermare questi risultati preliminari.

C025

I TUMORI DELLA GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA: IL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE CON VOLUMETRIC-MODULATED RADIATION THERAPY (VMAT) E CHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE

A. Tozzi, T. Comito, C. Iftode, E. Clerici, A.M. Ascolese, F. Alongi, P. Navarra, E. Villa, A. Gaudino, M. Scorsetti

U.O. Radioterapia e Radiochirurgia, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano, Italia

Obiettivi: Nei tumori della giunzione gastro-esofagea localmente avanzati, il trattamento radio-chemioterapico concomitante a finalità neoadiuvante aumenta il tasso di controllo locale di malattia. L'obiettivo del nostro studio è valutare la fattibilità e l'efficacia del

trattamento radiante con volumetric modulated radiation therapy (VMAT) e chemioterapia concomitante con finalità preoperatoria in pazienti affetti da carcinoma localmente avanzato della giunzione esofago-gastrica.

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2011 a Marzo 2013 sono stati trattati, previo consulto multidisciplinare, 16 pazienti con neoplasia della giunzione esofago-gastrica localmente avanzata. L'istologia era in 13 casi adenocarcinoma e nei restanti 3 carcinoma squamocellulare. Tutti i pazienti sono stati stadiati con esami ematochimici ed emocromo completo, TC torace-addome con mdc, esofagogastroduodenoscopia con biopsia ed accertamento istologico e TC -PET. La TC di Simulazione è stata effettuata con mdc ev e per os e con sistema di posizionamento personalizzato. Il trattamento radiante è stato eseguito con tecnica VMAT sulla sede di malattia e sulle stazioni linfonodali loco regionali. Le prescrizioni sono state le seguenti: 45 Gy in 25 frazioni in 11 pazienti sottoposti a chemioterapia concomitante con platino e fluoro secondo schema Al-Sarraf, e 41.4 Gy in 23 sedute in 5 pazienti sottoposti a chemioterapia concomitante con Platino e Taxolo secondo schema CROSS. Sono stati eseguiti controlli giornalieri mediante cone-beam CT.

Risultati: Nel 90% dei casi il trattamento è stato completato senza interruzioni. In corso di radio-chemioterapia il 23% dei pazienti ha manifestato disfagia G2 secondo scala RTOG. La valutazione della risposta è stata effettuata con TC torace-addome con mdc e TC-PET, secondo i criteri RECIST ed il controllo locale è stato del 100%. Tredici pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico con risposta patologica completa nel 46% dei casi (6/13) e risposta patologica parziale nel 64% dei casi (7/13). In 3 pazienti non è stato indicato procedere con la chirurgia per progressione a distanza di malattia.

Conclusioni: Il trattamento radiante con tecnica VMAT e chemioterapia concomitante nei tumori della giunzione esofago-gastrica è ben tollerato, con un tasso accettabile di tossicità acuta e si associa ad un buon controllo locale di malattia.

C026

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO IN PAZIENTE AFFETTO DA CARCINOMA DELLA GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA: CONFRONTO TRA PIANO VMAT E IMRT STEP AND SHOOT

S. Terrevazzi, C. Gumina, E. Mariani, G. Montanari, A. Podhradská, N. Ceccarini, S. Naimo, R. Petrucci, R.M. Niespolo, G. Gardani

S.C. di Radioterapia Oncologica, A.O San Gerardo, Monza, Italia

Scopo: La recente esperienza nell'utilizzo di trattamenti volumetrici dinamici ad intensità modulata ad arco (VMAT), nella pratica di Radioterapia, ha dimostrato la possibilità di erogare al paziente dosi elevate con alto grado di precisione in un tempo di erogazione ridotto rispetto a tecniche di intensità modulata convenzionali (IMRT step and shoot). In questo lavoro è stato effet-

tuato il confronto del piano di trattamento di un paziente affetto da carcinoma della giunzione gastroesofagea ottenuto con tecnica VMAT e IMRT step and shoot, valutando i possibili vantaggi della prima.

Materiali e Metodi: Nei mesi di aprile-maggio 2013, c/o la nostra SC di Radioterapia, è stato trattato un paziente affetto da carcinoma della giunzione gastro-esofagea (stadio T3N1M0). Si è posta indicazione a trattamento neoadiuvante secondo il seguente schema: 3 cicli Al Sarraf, a seguire terapia radiante concomitante a CDDP. La dose prescritta al PTV è stata di 60 Gy in 30 frazioni, fotoni E=6 MV. È stato elaborato un piano di terapia con tecnica VMAT, ad arco singolo e un piano di terapia IMRT step and shoot a 7 campi, per un'ottimale copertura del target. Per entrambi i piani di trattamento abbiamo valutato PTV D99, PTV D95, PTV mean dose, V20 al polmone, V30 al fegato, V30 al cuore, Dmax al midollo spinale (PRV 7 mm), il numero di unità monitor (MU) e il tempo di erogazione.

Risultati: Nelle due tipologie di piani eseguite, la copertura del target (VMAT e IMRT) è risultata essere equivalente, non ci sono differenze significative tra PTV D99, PTV D95, e dose media al PTV. Anche il risparmio degli organi a rischio è simile. VMAT mostra inoltre, nel caso del nostro paziente, una riduzione dei tempi di trattamento pari a circa il 70% (6 minuti VMAT vs 20 minuti IMRT step and shoot) e una riduzione di MU > 15%, con conseguente minore scatter e leakage. Da ciò ne deriva un maggiore confort del paziente, minori movimenti intra-fraction e quindi si ha un chiaro beneficio clinico, in base alle considerazioni radiobiologiche che dimostrano un maggiore tumor cell killing in erogazioni brevi.

Conclusioni: La tecnica di irradiazione VMAT, rispetto a un piano convenzionale step and shoot, risulta equivalente nella copertura del PTV, nel risparmio degli OAR, ma superiore in termini di riduzione delle unità monitor e del tempo di erogazione della dose. Il paziente ha tollerato in modo eccellente il trattamento radio-chemioterapico, e non si è presentata tossicità tale da dover interrompere la terapia.

C027

SBRT IN 5 FRAZIONI CON VMAT E FASCI FFF PER PAZIENTI CON CANCRO ALLA PROSTATA: RAPPORTO PRELIMINARE DI UNO STUDIO DI FASE II

F. Alongi¹, L. Cozzi², T. Comito¹, C. Iftode¹, E. Villa¹, F. Lobefalo¹, P. Navarra¹, R.L. Liardo¹, G. Reggiori¹, P. Mancosu¹, E. Clerici¹, A. Fogliata², S. Tomatis¹, G. Taverna³, P. Graziotti³, M. Scorsetti¹

¹Istituto Clinico Humanitas Cancer Center, Radiotherapy and Radiosurgery, Rozzano Milan, Italy; ²Oncology Institute of Southern Switzerland, Medical Physics, Bellinzona, Switzerland; ³Istituto Clinico Humanitas Cancer Center, Urologia, Rozzano Milano, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità e gli effetti collaterali precoci di un programma di SBRT ipofrazionato con

Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) e fasci Flattened Filter Free (FFF).

Materiali e Metodi: Si tratta di uno studio prospettico di fase I-II, iniziato nel febbraio 2012. I criteri di inclusione sono stati: età ≤ 80 anni, OMS-PS ≤ 2, PSA ≤ 20 ng/ml, adenocarcinoma prostatico istologicamente confermato, stadio T1-T2, senza metastasi a distanza, senza precedenti interventi chirurgici diversi da TURP, nessun tumore maligno nei 5 anni precedenti, IPSS 0-7. Il programma era di 35 Gy in 5 giorni alterni. Il trattamento SBRT è stato effettuato con RapidArc VMAT, con fotoni 10mV FFF. La valutazione di tossicità è stata eseguita secondo la scala CTCAE v4.0. Questionari EPIC sono stati utilizzati per la valutazione della qualità di vita. La risposta clinica è stata valutata usando la definizione ASTRO di PHOENIX. La Terapia ormonale è stata prescritta secondo la classificazione del rischio. SpaceOAR™, come gel spaziatore autorisorbibile, è stato impiantato opzionalmente per aumentare lo spazio di separazione tra la prostata e la parete rettale.

Risultati: Il follow-up è stato di 290 giorni (40-420); 48 pazienti sono stati reclutati nel protocollo. Secondo i criteri dell'NCCN, 30/48 pazienti erano a basso rischio e 18/48 rischio intermedio. L'età mediana era di 70 anni (56-80), PSA iniziale era 6.25 ng/ml (0.50-13.43 ng/ml). Il Gleason score sum mediano è stato di 6 (6-7). Tutti i pazienti hanno completato il trattamento, come programmato in 11,8 giorni medi (9-22). Le tossicità acute sono state registrate come segue: Retto G0: 34/48 casi (71%); G1: 9/48 (19%); G2: 5/48 (10%). Genito-urinario: G0: 19/48 (40%); G1: 8/40 (17%); G2: 21/48 (43%) In due casi G2 ritenzione urinaria, è stato necessario l'uso di un catetere intermittente. Nessun caso di G3 acuta o tossicità maggiore è stato riscontrato. Il tempo mediano del trattamento è stato di 126sec (120-136) per sessione. SpaceOAR™ è stato impiantato in 10 pazienti. Un riduzione del PSA, rispetto al valore iniziale è stato documentato in tutti i pazienti.

Conclusioni: I risultati preliminari qui riportati suggeriscono in fase acuta che il programma di SBRT in 5 frazioni con RapidArc e FFF per il cancro alla prostata è fattibile e ben tollerato. Un follow-up più lungo è necessario per la valutazione della tossicità tardiva e per definire l'outcome clinico.

C028

EFFICACIA E TOSSICITÀ DELL'IRRADIAZIONE SULLA PELVI NEI PAZIENTI CON TUMORE DELLA PROSTATA AD ALTO RISCHIO

L. Marino¹, V. Umina², G.R. Borzi¹, L. Bordonaro², A.M. Di Grazia^{1,2}

¹Rem radioterapia, Catania, Istituto Oncologico del Mediterraneo IOM, Viagrande CT; ²Fondazione IOM, Viagrande CT, Italia

Scopo: Valutare l'efficacia e la tossicità dell'irradiazione dei linfonodi pelvici nei pazienti con tumore della prostata ad alto rischio, trattati con radioterapia ad alte dosi ed ormonoterapia.

Materiali e Metodi: 19 pazienti con tumore della prostata ad alto rischio (T3, PSA > 20 ng/mL, Gleason \geq 8) sono stati trattati con IMRT sulla pelvi con una dose di 50 Gy (2Gy/die) e sulla prostata sino a 76 Gy. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ormonoterapia (OT) neoadiuvante, iniziando 2 mesi prima della radioterapia e proseguendo durante e dopo il trattamento radiante. I constraints di dose utilizzati per il retto, la vescica, le teste femorali e le anse intestinali sono quelli dello studio QUANTEC. La tossicità acuta è stata valutata secondo le scale RTOG/EORTC. È stato valutato il primo PSA due mesi dopo la fine della radioterapia.

Risultati: I pazienti sono stati trattati dal 01/04/2011 al 15/03/2013. L'età mediana era di 73 anni (range 59-78). Tutti i pazienti avevano un adenocarcinoma con un Gleason Score pari ad 8 (4+4) (range 8-9). Il valore mediano del PSA alla diagnosi era di 27 (range 4,4-113). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad OT. La tossicità acuta genitourinaria è stata: G0 (14 pz: 74%), G1 (4 pz: 21%) e G2 (1 pz: 5%). 6 pazienti (32%) hanno avuto tossicità rettale G1 e la tossicità G3 è stata rilevata in un paziente. Il primo PSA mediano post-RT è stato 0,33 (range 0-10,4).

Conclusioni: Il breve follow-up indica un controllo biochimico con basso profilo di tossicità; un più lungo follow-up è necessario per valutare i risultati a lungo termine.

C029

RADIOBIOLOGIA CLINICA E CONTRIBUTO DELLE CELLULE STAMINALI NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DEL CARCINOMA PROSTATICO AD INTERMEDIO E ALTO RISCHIO

P. Pedicini, A. Fiorentino, V. Fusco

U.O. Radioterapia, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata, Rionero in Vulture, Italia

Scopo: Determinare un set consistente di parametri radiobiologici per il carcinoma prostatico.

Materiali e Metodi: Un numero consistente di studi clinici sono stati analizzati per stimare un set di parametri radiobiologici del carcinoma prostatico, anche differenziando per classe di rischio. Il metodo che è stato utilizzato è basato sul modello lineare quadratico senza l'assunzione dell'ipotesi di isoefficiacia dei trattamenti. Questo ha permesso di estendere enormemente il ventaglio di studi adatti agli scopi del lavoro.

Risultati: La miglior stima per α è 2.96 Gy (2.41-3.53) 95%. Il valore corrispondente per la radiosensibilità intrinseca è 0.16 Gy⁻¹ (0.14-0.18) 95%, che è compatibile con un numero realistico di clonogeni 6.5 10⁶ (1.5 10⁶-2.1 10⁷) 95%. Risultati simili sono stati trovati relativamente alle singole sottocategorie di rischio. Il valore stimato per il tempo di duplicazione cellulare, 5.1 giorni (4.2-7.2) 95%. Ciò corrisponde ad una dose richiesta per compensare la ripopolazione accumulata in un giorno di 0.52 Gy/d (0.32-0.68) 95%. Il tempo di inizio per il fenomeno di proliferazione accelerata è risultato di circa 31 giorni in media (22-41) 95%.

Conclusioni: Il metodo proposto, ha permesso di

interpolare i dati provenienti da vari studi clinici fornendo un set di parametri radiobiologici tra di loro consistenti. La nostra analisi conferma un valore basso per α corrispondente ad una radiosensibilità intrinseca relativamente alta che, a differenza di quanto riportato in molti studi in letteratura, è compatibile con un numero ragionevole di clonogeni. Contestualmente, una ripopolazione accelerata molto rapida ha suggerito l'attivazione di cellule staminali durante l'irradiazione. Tali cellule, si trovano tipicamente nella fase G₀ del ciclo cellulare durante l'irradiazione che è una fase molto radioresistente. Ciò genera una naturale selezione dovuta all'irradiazione. Poiché esse sono normalmente negli stadi iniziali di differenziazione, quando attivate la duplicazione è molto rapida e indipendente dal tessuto o organo di origine. Una tale interpretazione potrebbe cambiare profondamente le modalità di delivery della radiazione con ottime prospettive di un incremento di efficacia del trattamento radiante.

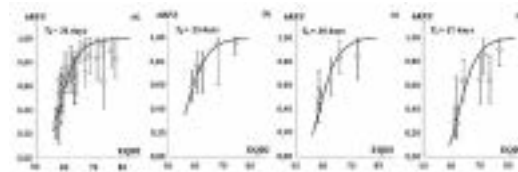


Figura 1. Fit dei dati clinici complessivi (a), basso rischio (b), rischio intermedio (c), alto rischio (d).

C030

IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT) NEL TRATTAMENTO MULTIMODALE DEL CARCINOMA PROSTATICO AD ALTO RISCHIO DI RECIDIVA

D. Beldi¹, G. Apicella¹, E. Ferrara¹, E. Mones², G. Marchioro³, A. Volpe³, C. Terrone³, M. Krenghi¹

¹SCDU Radioterapia AOU "Maggiore della Carità" Novara; ²Fisica Sanitaria AOU "Maggiore della Carità" Novara; ³SCDU Urologia AOU "Maggiore della Carità" Novara, Italia

Scopo: Il trattamento del carcinoma prostatico ad alto rischio di recidiva è tuttora un argomento controverso; un approccio multimodale sembrerebbe fornire i migliori risultati. Scopo di questo lavoro è descrivere gli aspetti tecnici e clinici della radioterapia intraoperatoria (IORT) in pazienti con carcinoma della prostata ad alto rischio candidati a prostatectomia radicale.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 84 pazienti (pz). I criteri di inclusione di questo studio prospettico sono stati: età < 76 aa, assenza di metastasi a distanza e probabilità di malattia organo-confinata, calcolata attraverso i nomogrammi del MSKCC < al 25%. Le caratteristiche dei pz inclusi sono: iPSA mediano di 14.6 ng/ml e Gleason Score (GS) mediano 8, nel 78.7 % dei pazienti stadio clinico > cT3a. La procedura prevede che dopo l'esposizione chirurgica della prostata si proceda con la seduta IORT, utilizzando l'acceleratore lineare dedicato Mobetron (Intraop). L'energia degli elettroni è stata fra 9 e 12 MeV, erogando una dose di 12

Gy. È stata effettuata una dosimetria "in vivo" per valutare la dose ricevuta dal retto, mediante pellicole radiocromiche. I pz con stadio pT3a/b e/o margini positivi sono stati candidati a radioterapia (RT) post-operatoria mediante tecnica 3D conformazionale con dose di 46-50 Gy (2 Gy/fr).

Risultati: La durata media della procedura IORT è stata 30 minuti. Non si sono verificate complicanze maggiori intra o postoperatorie. La dose mediana alla parete rettale anteriore è di 4.45 Gy. Lo stadio patologico è risultato: pT2 nel 31% dei casi, pT3 nel 64.3% e pT4 nel 4.7%. Il GS mediano è stato 9. Il 60.7% dei pz ha avuto margini chirurgici positivi e il 26.2% metastasi linfonodali. Il PSA post-operatorio mediano è stato 0.06 ng/ml. Terapia ormonale è stata prescritta nel 63.1% dei pz. RT post-operatoria è stata erogata nel 79.8% dei pz. Non sono stati osservati casi di tossicità G4. Quattro pz sono deceduti per carcinoma della prostata. Ad un follow up mediano di 47 mesi (range 9-89) 26/84 pz hanno sviluppato recidiva biochimica con tempo mediano alla progressione di 42 mesi. La sopravvivenza libera da recidiva biochimica è risultata del 92% a 2 aa e del 50% a 5aa.

Conclusioni: La IORT durante la prostatectomia radicale risulta fattibile e permette di erogare una radioterapia in adiuvante senza incremento significativo della tossicità. È necessario un follow-up più lungo per analizzare i risultati di sopravvivenza a lungo termine, di controllo biochimico di malattia e di tossicità tardiva.

C031

RADIOTERAPIA GUIDATA DALLE IMMAGINI IPO-FRAZIONATA NEI TUMORI PROSTATICI A RISCHIO INTERMEDIO-ALTO: RISULTATI CLINICI DI 109 PAZIENTI TRATTATI A REGGIO EMILIA

C. Bassi^{1,2}, A. Podgornii^{1,2}, M. Galeandro¹, P. Ciammella¹, R. Micera¹, D. Ramundo¹, F. Vigo¹, C. Iotti¹

¹Radiation Oncology Unit, Department of Advanced Technology, Arcispedale Santa Maria Nuova, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italy; ²Radiation Oncology Unit, Università degli Studi di Parma, Italia

Purpose: To estimate the local control and early and late toxicity of a hypofractionated image-guided external beam radiotherapy (IGRT) for patients with intermediate and high-risk prostate cancer (PC)

Methods and Materials: 162 patients with intermediate and high-risk PC were treated with IGRT using hypofractionated IMRT and simultaneous integrated boost. The CTV1 included the prostate, CTV2 consisted of CTV1 plus seminal vesicles, CTV3 consisted of CTV2 plus pelvic nodes. For intermediate risk patients, PTV included PTV1 and PTV2 up to a total dose of 70-72.8 Gy and 56-61.6 Gy, respectively. For patients at high risk or with positive pelvic lymph nodes, PTV included PTV1, PTV2 and PTV3 up to a total dose of 70-72.8 Gy, 56-61.6 Gy and 50.4 Gy, respectively, plus a nodal boost on N+ (63 Gy). All

patients were treated in 28 fractions.

Results: All patients have completed the treatment. Acute genito-urinary (GU) toxicity was recorded as follows: 49/109 (45%) Grade (G) 0, 49/109 (45%) G1, 10/109 (9.1%) G2 and only one patients (0.9%) G3. Acute gastro-intestinal (GI) toxicities were: 83/109 (76.1%) G0, 14/109 (12.8%) G1, 11/109 (10.1%) G2 and only one patients (0.9%) G3. Sub-acute GU toxicity, evaluated at 3 months after RT completion, was reported as follows: 79.8% G0, 13.8% G1 and 6.4% G2. Sub-acute GI toxicity was 90.8% G0, 5.5% G1 and 3.7% G2. Eight patients were lost to follow-up, and then of late toxicity data are available for 101 patients. During the median follow-up of 36.7 months (range 15.2-61.3 months), forty-three patients (42.6%) showed GU toxicity G1, 11 patients (10.9%) G2 and only 3 patients (3%) G3. At last follow up visit, 76 patients (75.2%) showed late GU toxicity G0, 22 patients (21.8%) G1, one patient (0.9%) G2 and two patients (2.1%) G3. The majority of >G2 GU toxicity was transient. Regarding the late GI toxicity, 84 patients (83.2%) showed G0, 9 patients (8.9%) G1 and 8 patients (7.9%) G2. No patients developed a late GI toxicity worse than G2. Concerning the biochemical failure, to date 96 patients (88.1%) are alive without biochemical relapse, 4 patients (3.7%) died from other causes without biochemical failure, seven patients (6.4%) are alive with biochemical relapse. Two patients (1%) died due to prostate cancer.

Conclusions: This study showed that the hypofractionation schedule is well tolerated, with a low rate of acute GU and GI toxicity worse than G2. The preliminary results in terms of late effects are encouraging, reporting a low rate of GU and GI late toxicity.

C032

È NECESSARIO L'IMPIEGO DI UN LETTINO ROBOTICO CON SEI GRADI DI LIBERTÀ NEI TRATTAMENTI DELLE NEOPLASIE PROSTATICHE CON TECNICA RAPIDARC?

S. Chiesa¹, L. Placidi², L. Azario², G.C. Mattiucci¹, G. Mantini¹, V. Frascino¹, C. Valentini¹, B. Fionda¹, A. Piermattei², V. Valentini¹, M. Balducci¹

¹Divisione di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Istituto di Fisica Sanitaria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: Scopo dello studio è valutare l'entità degli errori traslazionali e rotazionali e il loro impatto dosimetrico nei pazienti (pz) con tumore della prostata ad alto rischio avviati a trattamento IMRT-SIB con tecnica RapidArc.

Materiali e Metodi: sono stati arruolati pz con tumore della prostata cT3aN0M0. Sono stati realizzati piani di trattamento IMRT-SIB con tecnica RapidArc (CTV1= prostata: 80Gy; CTV2= base vescichette seminali: 72 Gy). Il PTV1 prevedeva l'aggiunta di 0,7 cm di margine al CTV1 in tutte le direzioni tranne 1,2 cm inferiormente e 0,2 cm superiormente; il PTV2 prevedeva l'aggiunta di 0,7 cm al CTV2. Gli errori rototras-

slazionali, identificati eseguendo prima di ogni seduta di terapia una CBCT, sono stati corretti mediante l'ausilio del lettino robotico (Robotic Patient Positioning System-CIVCO Medical Solution). Con il software MIM 5.5.2 è stata realizzata una fusione rigida tra le CBCT e la TC di simulazione. Sulla TC risultante dalla fusione sono stati applicati prima gli shift traslazionali (TCt), poi gli shift rototraslazionali (TCtr). Su entrambe le TC è stato calcolato il piano di trattamento (PTt e PTr) per valutare l'impatto dosimetrico della correzione nei 6 gradi di libertà.

Risultati: Da ottobre 2012 ad aprile 2013 sono stati arruolati 11 pz (età mediana di 76 anni, range 72-77aa). Abbiamo eseguito 259 CBCT, TPt e PTr. Il tempo medio per il workflow con l'impiego del lettino robotico è stato di 14,5 ± 2,1 min (incremento medio di solo 1 minuto per l'inserimento manuale degli shift sul software Protura). La media (± DS) degli spostamenti traslazionali e rotazionali è riportata in Tabella 1. Nessuna correlazione è stata osservata tra l'entità degli spostamenti traslazionali e rotazionali.

La valutazione dosimetrica preliminare, effettuata su 134 PTt e 134 PTr mostra due correlazioni lineari: tra il roll e la V20 delle teste dei femori e tra il Pitch e la V50 del retto. La copertura dei PTV non sembra variare in modo significativo.

Conclusione: La nostra esperienza dimostra la rilevanza degli errori rototraslazionali in questa categoria di pazienti e la fattibilità del workflow con l'impiego del lettino robotico. L'impatto dosimetrico della correzione degli errori rotazionali è in corso di definizione.

Tabella 1.

Traslazionali: media (mm) ± DS	Rotazionali : media (°) ± DS
Verticale: -1,8 ± 4,1	Pitch: -0,4 ± 1,1
Laterale: 0,5 ± 3,8	Roll: -0,2 ± 1,1
Longitudinale: -1,8 ± 4,4	Yaw: -0,1 ± 0,7

C033

TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO INTERMEDIO-ALTO CON MODALITA' IG-IMRT

G. Siepe¹, J. Capuccini¹, S. Cima¹, L. Tontini¹, L. Ronchi¹, A. Galuppi¹, A. Veraldi¹, S. Cammelli¹, A.L. Angelini², M. Zompatori¹

¹Dipartimento di Radioterapia f.f.Zompatori Policlinico Sant'Orsola-Malpighi Bologna; ²Fisica Sanitaria Policlinico Sant'Orsola-Malpighi Bologna, Italia

Scopo: Valutare la tossicità acuta e cronica gastro-intestinale (GI) e genito-urinaria (GU) secondo la scala RTOG/EORTC nei pazienti (pz) sottoposti a IG-IMRT per carcinoma prostatico e l'efficacia in termini di controllo biochimico-clinico di malattia.

Materiali e Metodi: Dall'ottobre 2010 a gennaio 2013, sono stati trattati 59 pz affetti da carcinoma prostatico a rischio intermedio-alto con modalità IG-IMRT, previo inserimento di 3 fiducial markers all'interno della ghiandola prostatica e successiva TC e RM

per la definizione del planning radioterapico. I pz, con età media di 70 anni (intervallo, 64-77), avevano un valore medio del PSA di 11,17 ng/ml (intervallo, 4,4-23,3 ng/ml), Gleason Score 3+3 (12 pz; 21%), 3+4 (28 pz; 47%), 4+4 (17 pz; 29%), 4+5 (2 pz; 3%), stadio clinico T2b (24 pz; 41%), T2c (13 pz; 22%), T3a (9 pz; 15%), T3b (7 pz; 12%), T4 (6 pz; 10%). La dose totale erogata (prostata+vescicchette seminali) era di 67,5 Gy (2,7 Gy/die sulla prostata, 2,25 Gy/die sulle vescicchette). In 6 pz (10%) sono stati trattati anche i linfonodi pelvici (50 Gy).

Risultati: Il follow-up medio è stato di 10,7 mesi (intervallo, 3-15). Tossicità acuta GI : 13 pz (22,3%) tossicità G0, 40 pz (67,79%) G1, 16 pz (27,11%) G2, nessun pz ha presentato tossicità G3 e G4. Tossicità acuta GU: 17 pz (28,81%) tossicità G0, 38 pz (64,40%) G1, 4 pz (6,77%) G2, e nessun paziente ha sviluppato tossicità G3 e G4. Per la tossicità cronica, intesa come evidenza di sintomatologia clinica a 15 mesi dal termine del trattamento radiante, sono stati presi in esame solo 37 pz su un totale di 59. Tossicità cronica GI: 34 pz (91,89%) tossicità G0, 3 pz (8,10%) G1, nessun pz tossicità G2, G3, G4. Tossicità cronica GU: 33 pz (89,18%) tossicità G0, 4 pz (10,8%) G1, nessun pz tossicità G1, G2, G3. In tutti i pz è stato raggiunto un controllo biochimico e locale di malattia.

Conclusioni: La nostra esperienza rappresenta, in accordo con i dati della letteratura, una metodica di trattamento radioterapico efficace e gravata da un basso profilo di tossicità.

C034

RUOLO DELLA TC/PET CON 18F-COLINA NELLA STADIAZIONE LINFONODALE E PLANNING RADIOTERAPICO NEI PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA PROSTATA A RISCHIO ALTO ED INTERMEDIO SFAVOREVOLE

A. Magli¹, G. Parisi¹, D. Capobianco², M. Renzi², O. Geatti², S. Fongione¹

¹Azienda Ospedaliero - Universitaria di Udine, Radiation Oncology, Udine, Italy; ²Azienda Ospedaliero - Universitaria di Udine, Medicina Nucleare, Udine, Italia

La radioterapia precauzionale sul drenaggio pelvico (WPRT) può essere proposta nei pazienti con malattia ad alto rischio o rischio intermedio sfavorevole (Score NCCN) in aggiunta alla terapia ormonale, sebbene la letteratura mostri risultati ancora controversi. Uno dei fattori del fallimento terapeutico della WPRT è il possibile sottodosaggio o missing delle metastasi (MTS) linfonodali non obbiettivabili alla TC. La TC/PET con colina è una metodica accurata e sensibile nella identificazione delle MTS linfonodali pelviche con una sensibilità compresa fra il 60-64% ed una specificità del 90-98% (Schiavina 2008).

Obiettivo: Ruolo della PET/TC total - body con 18F-colina nell'identificazione e localizzazione delle lesioni linfonodali in pazienti con rischio di interessamento linfonodale > del 17% (Roach index).

Materiali e Metodi: Dal novembre 2012, 10 pazienti, con carcinoma ad alto rischio o rischio intermedio non favorevole, "naive" per ormonoterapia, sono stati sottoposti ad esame di stadiazione TC/PET. Nei pazienti che hanno mostrato positività linfonodale, è stato proposto un trattamento con: 50 Gy sul drenaggio pelvico, 62,5 Gy sui linfonodi positivi e 67,5 Gy al volume prostatico in 25 frazioni. In tutti i pazienti sono stati impiantati per via trans-rettale ecoguidata 3 gold markers intraprostatici. Il protocollo IGRT impostato prevede controlli on-line giornalieri. La tossicità genitourinaria (GU) e gastrointestinale (GE) acuta sono state registrate con riferimento alle scale di tossicità RTOG.

Risultati: L'esame TC/PET ha identificato la malattia linfonodale nel 20% dei pazienti, in entrambi i casi i linfonodi positivi erano compresi nel volume pelvico di irradiazione definito secondo i criteri RTOG (Lawton 2009). Il livello serico di PSA iniziale > di 10 ng/mL associato ad un valore di Gleason primario \geq 4 hanno mostrato una correlazione con la positività linfonodale della TC/PET (Tab. 1.) La WPRT ad alte dosi abbinata al programma on-line di IG e risultata una tecnica sicura, non abbiamo infatti registrato tossicità acuta GE e GU di grado >2.

Conclusioni: I primi dati emersi dal nostro studio sulla correlazione PSA iniziale e positività linfonodale alla TC/PET sono in linea con quelli della recente letteratura. La possibilità di individuare in fase iniziale una MTS linfonodale ha un potenziale impatto sul planning radioterapico che si potrebbe tradurre in un migliore controllo di malattia.

Tabella 1. Caratteristiche della malattia dei pz arruolati nello studio (n.10)

stadio T	iPSA (ng/mL)	GS	TC/PET
T3a	8	3+5	Negativa
T1c	3,71	4+4	Negativa
T1c	5,12	4+3	Negativa
T3a	17,2	3+4	Negativa
T3a	7	4+5	Negativa
T1c	5,8	4+4	Negativa
T3a	61	5+4	Positiva
T1c	4,17	4+4	Negativa
T1c	13	4+3	Negativa
T2c	11	4+3	Positiva

Abbreviazioni: iPSA = PSA iniziale, GS = Gleason Score

C035

USO DI STAT IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DELLA PROSTATA: CORRELAZIONE CON FATTORI DI RISCHIO ED ANALISI DI RESIDUI DI COORTE

S. Morlino², T. Rancati¹, C. Fiorino³, V. Carillo³, C. Cozzarini⁴, G. Fellin⁵, V. Vavassori⁶, R. Valdagni^{1,2}

¹Programma Prostata, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy - ²Radioterapia oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy; ³Fisica Medica, Ospedale San Raffaele, Milano, Italy; ⁴Radioterapia Oncologica, Ospedale San Raffaele, Milano, Italy; ⁵Radioterapia Oncologica, Ospedale Santa Chiara, Trento, Italy; ⁶Radioterapia oncologica, Humanitas Gavazzeni, Bergamo, Italia

Scopo: Standardized Total Average Toxicity (STAT) è stato proposto da Barnett (IJROBP11) come punteggio standardizzato globale di misura di tossicità tardiva post-attinica per paziente. È possibile con STAT definire se e di quante deviazioni standard la tossicità globale di un paziente si discosti dalla media della tossicità della popolazione in analisi. STAT può facilitare l'analisi di tossicità complessiva da RT da dati di trial multipli ed essere utile nel selezionare pazienti per studi determinanti genetici. **Scopo:** del lavoro è di applicare il coefficiente STAT per la valutazione globale di tossicità da radioterapia in due popolazioni di pazienti con ca prostata, per indagare la correlazione di STAT con noti fattori di rischio clinico-dosimetrici e per determinare la coorte di pazienti particolarmente radio-sensibili da proporre per studi genetici.

Materiali e Metodi: Popolazione A, 646 pazienti (pz), irradiata a dosi di 70-80Gy (1.8-2Gy/fr), sottoposta a questionari di rilevazione tossicità rettale. Popolazione B, 179 pz, 60-80Gy, 1.8-2.65Gy/fr, con rilevazione tossicità genito-urinaria (IPSS). È stato calcolato STAT basale (BSTAT GU) e tardivo (follow-up 36 mesi-STAT GI) per la popolazione A. Per la popolazione B, STAT è calcolato su dati di tossicità acuta (STATGU). Considerando pz con STATGI / STATGU > 0.8 come clinicamente esposti a tossicità maggiore rispetto alla media della coorte abbiamo determinato predittori clinici e dosimetrici di STAT > 0,8 attraverso l'analisi logistica multivariata. Abbiamo individuato i pz particolarmente radiosensibili attraverso l'analisi dei residui.

Risultati: STATGI > 0.8 (43/646pts) è predetto da BSTAT (variabile continua (cv), OR = 2, p = 0.04), precedenti patologie del colon (OR = 3, p = 0.02), V40Gy (cv, OR = 1.02, p = 0.08) e V75Gy (cv, OR = 1.05, p = 0.03) con p = 0,0006, AUC 0,74. STATGU > 0.8 (39/179pts) è stato predetto da IPSSpre-RT (cv, OR = 1.14, p = 0,0008), BMI (cv, OR = 0.94, p = 0,2), stadio clinico T3 (OR = 2, = 0,1), superficie vescicale (SV) che riceve \geq 8,5 Gy/settimana (S8.5w, cv, OR = 1.014, p = 0,03) ed SV \geq 12,5 Gy/settimana (S12.5w, cv, OR = 1.035, p = 0,06) con p < 0,0001, AUC 0,81. L'analisi dei residui ha mostrato 14 e 11 pz rispettivamente per STATGI e STATGU (con STAT non predetto dal modello) potenzialmente radiosensibili.

Conclusioni: STAT è risultato essere un buon indice per la valutazione globale di tossicità ed è valido elemento per determinare la coorte di pazienti potenzialmente radiosensibili.

C036**PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA PROSTATA LOCALIZZATO E LOCALMENTE AVANZATO TRATTATI CON RADIOTERAPIA: VALUTAZIONE DELLA TOSSICITA' TARDIVA**

A. Errico¹, A. De Zio², M.P. Ciliberti¹, A. Natuno¹, G. Squeo¹, S. Carbone¹, A. Lamacchia², A.M. Cicoria², R. D'Agostino², D. Sabatino³, S. Bambace¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari; ³U.O.C. Fisica Sanitaria, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta, Italia

Obiettivo: valutare la tossicità tardiva nei pazienti con carcinoma della prostata localizzato e localmente avanzato trattati con radioterapia (RT) a fasci esterni con finalità radicale oppure post-operatoria.

Metodi: abbiamo analizzato i risultati relativi a 100 pazienti con carcinoma della prostata localizzato e localmente avanzato trattati presso il nostro centro con radioterapia radicale o post-operatoria 3D conformazionale, da 2008 al 2010. L'età mediana dei pazienti era 70 anni (47-80); L'antigene specifico della prostata totale (PSA) mediano alla diagnosi era di 8.34 ng/ml (0.06-94). Il valore di Gleason Score (GS) era ≤ 6 nel 30% dei pazienti, GS=7 nel 38%, GS≥8 nel 32% dei pazienti. L'89% dei pazienti ha ricevuto terapia ormonale: il 54% con bicalutamide, il 15% con blocco androgenico totale (BAT) e il 20% con analogo LH-RH. Il 59% dei pazienti si è sottoposto ad un trattamento radicale per una dose totale di 80 Gy su prostata e 70 Gy su vescichette seminali, il 29% ad un trattamento post-operatorio fino ad una dose di 70 Gy su loggia prostatica, il 7% ad un trattamento per recidiva biochimica fino ad una dose di 76-78 Gy mentre il 5% ad un trattamento per recidiva clinica fino ad una dose di 78-80 Gy. Il 3% è stato sottoposto anche a trattamento su pelvi per una dose totale di 46 Gy. Il 45% dei pazienti appartengono ad una classe di rischio intermedio e il 55% ad una classe di rischio alto. Le tossicità tardive genitourinaria (GU) e gastrointestinale (GI) sono state valutate nel corso del regolare follow-up sulla base della scala CTCAE 4.02.

Risultati: Ad un follow-up mediano di 52 mesi (range 29-64), l'82% dei pazienti non ha presentato tossicità tardiva GU, il 15% tossicità G1, il 2% tossicità di grado G2 e l'1% tossicità di grado G3. Il 94% non ha presentato tossicità tardiva GI, il 5% tossicità G1, nessun paziente ha presentato tossicità di grado G2 e l'1% dei pazienti ha presentato tossicità di grado G3 (sanguinamento rettale per cui è stato necessario intervento per via endoscopica).

Conclusioni: la nostra analisi su 59 pazienti con un follow-up mediano >4 anni ha evidenziato valori di tossicità tardiva GU e GI inferiori a quelli riportati in letteratura.

C037**IRRADIAZIONE PARZIALE IPOFRAZIONATA DELLA MAMMELLA A FASCI ESTERNI BASATA SU UN INNOVATIVO MODELLO DI NORMAL TISSUE COMPLICATION PROBABILITY PER FIBROSI RADIO-INDOTTA: RISULTATI CLINICI**

M. Trovo¹, M. Avanzo¹, J. Stancanello², R. Jena³, E. Micheli⁴, S. Massarut¹, M. Roncadin¹, M.G. Trovo¹

¹Centro di Riferimento Oncologico Aviano; ²MRI Advanced Applications and Workflow, General Electric; ³Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust; ⁴Ospedale Civile di Pordenone, Italia

Scopo: All'AIRO 2012 abbiamo presentato le applicazioni di un innovativo modello di Normal Tissue Complication Probability (NTCP) per la fibrosi radio-indotta (RIF) dopo Irradiazione Parziale Ipofrazionata della Mammella a Fasci Esterni (EB-PBI). Tale modello di NTCP è basato su dati clinici pubblicati in letteratura, ed è stato testato con successo sui nostri dati istituzionale di EB-PBI (Istogrammi Dose-Volume e tossicità), consistente in 40 Gy in 10 frazioni. Tale modello è stato successivamente utilizzato per predire l'incidenza di RIF con schemi di frazionamento diversi. Lo Scopo: di questo studio è riportare endpoint clinici per la validazione del modello NTCP applicato a un nuovo schema di ipofrazionamento consistente in 35 Gy in 7 frazioni.

Materiali e Metodi: 40 pazienti affetti da carcinoma della mammella in stadio iniziale (pT1-2 pN0-1a) sono state sottoposte a EB-PBI, consistente in 35 Gy in 7 frazioni giornaliere, e avevano un follow-up minimo di 6 mesi (range: 6-21 mesi). L'età media era di 69 anni (range, 61-80 anni); la maggioranza (92%) dei pazienti aveva un Performance Status di 0-1. Trentotto pazienti erano affette da Carcinoma Duttale Invasivo, e 2 da Carcinoma Lobulare Invasivo; le dimensioni tumorali medie erano di 10 mm (range, 4-25 mm). Solo 2 pazienti hanno ricevuto chemioterapia adiuvante. EB-PBI è stata erogata utilizzando la tecnica "forward planned intensity-modulated 3-dimensional", o tecnica "field-in-field", per migliorare l'omogeneità di dose nel PTV e la copertura dosimetrica. Le pazienti sono state visitate a intervalli regolari per determinare la presenza di sintomi, e la tossicità è stata valutata secondo la scala Common Toxicity Criteria of Adverse Events, v. 3.0. L'NTCP medio stimato per RIF moderata/severa dopo EB-PBI nei pazienti trattati in questo protocollo è di 2.7% (range, 0.8%-7.2%).

Risultati: Lo schema di radioterapia proposto è stato molto ben tollerato. Fibrosi tardiva di grado 2 è stata osservata in 2 (5%) pazienti. Tale dato è nel range predetto dal nostro modello NTCP (intervallo di confidenza del 95%: 0.8%-7.2%). Un paziente ha riportato dolore di Grado 2 nella zona irradiata; 2 (5%) pazienti hanno riportato eritema di Grado 2.

Conclusioni: Lo schema di EB-PBI di 35 Gy in 7 frazioni giornaliere, adottato sulla base del nostro modello di NTCP per PBI, è un regime molto ben tollerato. Il tasso di fibrosi documentate correla strettamente con la predizione del modello.

C038**ESPOSIZIONE CARDIACA IN 193 PAZIENTI CONSECUTIVE SOTTOPOSTE A TRATTAMENTO ADIUVANTE 3D-CRT PER CARCINOMA MAMMARIO SINISTRO**

F. Lonardi, G. Gioga, M. Coeli, F. Camprostrini

Radioterapia, Ospedale Mater Salutis, ASL21, Legnago VR, Italia

Scopo: Le pazienti (pz) sottoposte a radioterapia adiuvante per carcinoma mammario (CM) sinistro presentano un'esposizione del cuore a dosi medie di 1-7Gy. Una recente, ampia review (1) ha valutato il rischio ischemico da esposizione cardiaca anche in base a dati (ricostruiti) risalenti a fine anni '50. Le attuali tecniche di pianificazione e irradiazione 3D consentono tuttavia di limitare notevolmente il coinvolgimento del cuore. Abbiamo quindi valutato l'interessamento cardiaco in corso di 3D-CRT adiuvante per CM sinistro nella pratica routinaria del nostro centro.

Materiali e Metodi: Sono stati riesaminati i planning records di 193 pz consecutive, non selezionate, sottoposte a 3D-CRT adiuvante per CM sinistro (stadio I-III) negli anni 2011-2012. 171 pz erano state sottoposte a quadrantectomia, 22 a mastectomia, l'età mediana era 54 anni (range 32-90). La dose cumulativa alla mammella o parete toracica è stata di 50Gy/25-28 fr in 150 pz, mentre in 43 quadrantectomie è stato attuato un ipofrazionamento di 45Gy/18 fr. In 26 casi è stato erogato un boost sequenziale o simultaneo mediante fotoni. Sono stati utilizzati mediamente 2 campi tangenziali (range 2-4). I trattamenti sono avvenuti in posizione supina senza l'ausilio di sistemi immobilizzatori. Le pazienti erano state istruite a limitare le escursioni respiratorie durante il centramento e l'esecuzione della terapia.

Risultati: La mediana delle dosi medie (Dm) al volume cardiaco è risultata di 2.99Gy (range 0.08-13.05). Le Dm si sono così distribuite: 1.15-1.99Gy in 33 pz; 2.01-3.00Gy in 58 pz; 3.06-3.98 Gy in 34 pz; 4.16-4.86Gy in 26 pz. La Dm ha superato i 5Gy in 38 pz (20%), mentre è stata inferiore a 1Gy in 4 pz. Nei casi sottoposti a boost la Dm è risultata lievemente superiore (3.33Gy, range 1.50-8.59). Il volume cardiaco medio (Vm) esposto a 5Gy, 10Gy e 15Gy è stato rispettivamente: Vm5 ≤ 4% (range 1-48%), Vm10 ≤ 3% (0.8-30%), Vm15 ≤ 2% (0.5-24%).

Conclusioni: Le dosi medie al cuore da noi registrate appaiono complessivamente inferiori a quelle di Darby et al.¹(4.9Gy, range 0.03-27.72) e confermano il miglioramento reso possibile dalle tecniche 3D-CRT anche nella pratica clinica routinaria. Ciò fa prevedere un impatto favorevole sulla tossicità cardiaca che sarà valutata nei prossimi anni. La stima del coinvolgimento cardiaco basata su casistiche e tecniche molto datate non può essere considerata attendibile e valida oggi.

Referenze:

1. Darby SC et al. NEJM 368, 11, 2013.

C039**RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT) NEL CANCRO DELLA MAMMELLA IN STADIO INIZIALE: STUDIO MONOCENTRICO NON RANDOMIZZATO SU 670 CASI**

L. Lestrade, G. Gritti, M. Källi, F.R. Filippone, L. Maffioletti, L. Feltre, F. Piccoli, E.L. Sbicego, S. Andreoli, L.F. Cazzaniga

U.S.C. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera "Papa Giovanni XXIII" Bergamo, Italia

Scopo: Esistono pochi dati circa i risultati clinici e la tolleranza della IORT esclusiva in grandi popolazioni di pazienti affette da cancro mammario precoce. Si riportano i risultati di uno dei maggiori studi prospettici di pazienti con cancro mammario precoce trattato con IORT esclusiva.

Materiali e Metodi: È stata eseguita un'analisi prospettica non randomizzata di efficacia e sicurezza. L'impatto di diverse variabili cliniche su questi outcomes è stato anche studiato e riportato.

Risultati: Dal 02/2006 e 12/2012, sono state trattate 657 pazienti (età media: 64 anni; range: 48-84). Sono state realizzate 670 procedure ELIOT (ELECTRON-beam Intra-Operative radiation Therapy). La maggior parte delle pazienti (96.7%) ha ricevuto una quadrantectomia con biopsia del linfonodo sentinella (SN), e globalmente, 122 pazienti (18.2%) hanno ricevuto una dissezione ascellare completa. Trentadue pazienti (4.9%) hanno presentato, dopo la dissezione ascellare, uno stato pN2-pN3. Dopo un follow-up mediano di 46 mesi, abbiamo osservato 27 recidive infield e 8 recidive outfield. La Sopravvivenza Libera da Recidiva (SLR) infield e outfield a 5 anni sono, rispettivamente, del 93.6% e 98.2%. Dieci pazienti presentano una progressione linfonodale e 16 una progressione metastatica. Quarantuno pazienti presentano una recidiva loco-regionale, con una SLR Locoregionale a 3 e 5 anni rispettivamente del 95.0% e 90.7%. All'analisi univariata, lo stato linfonodale (pN0-1 vs pN2-3) influenzava in modo significativo la SLR Locoregionale (p=0.02), il grading istologico influenzava in modo significativo la SLR Locoregionale (p = 0.002) e la Sopravvivenza specifica per Cancro (p=0.007), il Ki67 (>20%) influenzava in modo significativo la SLR Locoregionale (p=0.001). All'analisi multivariata, l'età (<60 anni, p=0.001), la mutazione BRCA (p=0.002), le dimensioni del tumore (> 3cm, p <0.0001), l'istologia (lobulare, p=0.001), la focalità (p=0.014) e il sottotipo molecolare (p <0.0001) influenzavano significativamente la SLR Locoregionale. Il tasso di tossicità acuta di Grado 3-4 è stato del 7.1% (48/670) e il tasso di tossicità tardiva Grado 3 del 1.2% (8/670) principalmente come fibrosi (7/8 pazienti)(Tabella 1).

Conclusioni: La IORT ha mostrato un profilo di tossicità accettabile e permette buoni tassi di controllo locale nel cancro precoce della mammella. Tuttavia, i risultati dell'analisi multivariata mostrano chiaramente la necessità di una corretta selezione dei pazienti.

Tabella 1. Risultati dell'analisi multivariata (variabili inserite nel modello iniziale, per tutti gli outcomes considerati: età, status recettori estrogenici, diametro del tumore, sottotipo molecolare, stadiazione pT e pN, mutazione del gene BCRA, Istologia, focalità, Ki-67, margini, Grading, Invasione linfovaskolare, Presenza di componente *in situ*)

OUTCOME	VARIABLE	RELATIVE RISK (95% CI)
Supervivenza Libera da Recidiva Overall	Età	1.00
	18-30 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	31-40 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	41-50 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	51-60 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	61-70 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	71-80 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	81-90 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	>90 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	Non definiti recettori dell'ormone	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
Supervivenza Libera da Recidiva Overall	Età	1.00
	18-30 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	31-40 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	41-50 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	51-60 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	61-70 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	71-80 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	81-90 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	>90 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	Non definiti recettori dell'ormone	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
Supervivenza Libera da Recidiva Overall	Età	1.00
	18-30 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	31-40 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	41-50 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	51-60 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	61-70 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	71-80 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	81-90 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	>90 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	Non definiti recettori dell'ormone	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
Supervivenza Libera da Recidiva Overall	Età	1.00
	18-30 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	31-40 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	41-50 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	51-60 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	61-70 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	71-80 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	81-90 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	>90 anni	0.22 (0.08-0.61) p=0.002
	Non definiti recettori dell'ormone	0.22 (0.08-0.61) p=0.002

dopo il completamento della chemioterapia e poi ogni 3 mesi durante il trattamento con trastuzumab. In corso di regolare follow-up l'ecocardiografia è stata ripetuta ogni 6 mesi. La chemioterapia adiuvante è stata iniziata a circa 4 settimane dalla chirurgia. Gli schemi di chemioterapia adiuvante utilizzati sono stati: epirubicina (q3w/4 cicli) seguita da CMF (q1,8q28/4 cicli; ciclofosfamide, metotrexato e 5-Fluorouracile); AC (q3w/4 cicli; doxorubicina e ciclofosfamide); AC (q3w/4 cicli) seguita da paclitaxel (q3w/4 cicli) o docetaxel (q3w/4 cicli). Il trastuzumab è stato somministrato secondo lo schema HERA trial, 8 mg/pro Kg ev come dose d'attacco, seguiti cicli trisettimanali di mantenimento (6 mg/pro Kg ev).

Risultati: Ad un follow-up mediano di 7.5 anni (range 3 - 10), l'87% dei pazienti risulta senza evidenza di recidiva a distanza o locale di malattia. La terapia adiuvante con trastuzumab è risultata essere ben tollerata, con il 5% di interruzione del trattamento, in tutti casi temporanea e mai superiore ai 15 giorni. La tossicità ematologica è stata inferiore al grado 2 in tutti i casi, anemia G2 è stato l'effetto avverso ematologico più comune. Per quanto riguarda la tolleranza cardiaca, l'incidenza cumulativa di cardiotoxicità è stata del 15%. Il disturbo più frequente è risultato essere una diminuzione della LVEF, compresa tra il 10 e il 20% e asintomatica. In tutti i casi il recupero della funzionalità cardiaca è stato pressoché totale e la terapia adiuvante con trastuzumab è stata regolarmente completata.

Conclusioni: Nella nostra esperienza il trastuzumab si conferma farmaco efficace e complessivamente ben tollerato. E' tuttavia raccomandato uno stretto controllo della funzionalità cardiaca durante la terapia e in corso di follow-up.

C040

EFFICACIA E TOLLERANZA DEL TRASTUZUMAB ADIUVANTE NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO IN FASE INIZIALE: ESPERIENZA DELL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE

S. Cecchini, I. Meattini, G. Francolini, S. Bertocci, G. Zei, C. Franzese, M. Loi, D. Scartoni, T. Masoni, V. Scotti, C. De Luca Cardillo, L. Livi, G. Biti

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi Firenze, SODC Radioterapia, Università di Firenze, Italia

Scopo: Valutare l'efficacia e la tollerabilità del trastuzumab nel trattamento adiuvante del carcinoma della mammella in fase iniziale.

Materiali e Metodi: Sono state analizzate 130 pazienti con carcinoma della mammella sottoposte a trattamento adiuvante tra novembre 2003 e dicembre 2010 presso la Radioterapia dell'Università di Firenze. Tutte le pazienti hanno ricevuto un anno di trattamento sequenziale con trastuzumab dopo chemioterapia. Il controllo della funzionalità cardiaca è stato determinato dalla valutazione ecocardiografica bidimensionale e/o tridimensionale con particolare enfasi nella modificazione del parametro di frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF). I controlli sono stati basali,

C041

MODIFICAZIONI DELL'ASSETTO IMMUNOLOGICO IN PAZIENTI SOTTOPOSTE A TRATTAMENTO RADIOTERAPICO PER NEOPLASIA MAMMARIA.

A. Carnevale, B. Campanella, V. De Sanctis, G. Scalabrino, R. Muni, F. Mancuso, I. Russo, G. Marrone, M. Ciotti, R. Maurizi Enrici

Cattedra di Radioterapia Oncologica, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza", Italia

Scopo: Scopo: del nostro studio è stato di valutare le variazioni dei parametri immunologici in corso di trattamento radioterapico in pazienti affette da carcinoma della mammella.

Materiali e Metodi: Tra Settembre e Dicembre 2011, sono state arruolate 21 donne affette da carcinoma della mammella sottoposte a trattamento radioterapico adiuvante. Tutte le pazienti hanno eseguito: emocromo per conta dei neutrofili, indici di flogosi, Immunoglobuline, e analisi citofluorimetrica delle sottopopolazioni linfocitarie per identificare e determinare le percentuali e le conte assolute delle seguenti sottopopolazioni di linfociti umani maturi nel sangue periferico intero lisato: linfociti T, linfociti T

helper/inducer, linfociti T soppressori/citotossici, linfociti B e linfociti natural killer al baseline, a metà, al termine a 3 e 12 mesi del trattamento radioterapico.

Risultati: La conta dei neutrofilati ed il dosaggio delle 3 classi di Ig non hanno evidenziato modificazioni di rilievo. I linfociti T CD 4 totali sono risultati in diminuzione dal primo controllo fino al follow-up a 3 mesi. I valori dei CD 8, sono risultati al di sotto del range fisiologico già alla valutazione baseline ma non hanno presentato una ulteriore diminuzione al follow-up a 3 mesi. Relativamente al comportamento dei linfociti B, i valori sono risultati inferiori al range fisiologico già alla valutazione baseline, durante il trattamento radioterapico sono rimasti immutati, mentre al follow-up a 3 mesi, si è assistito ad un incremento che però non raggiunge la significatività statistica. I valori delle cellule Natural-Killer sono risultati nel range fisiologico alla partenza, sono diminuiti al primo controllo e al termine del trattamento. Al follow-up a 3 mesi si è assistito invece ad una lieve ripresa. Sono attualmente in corso le valutazioni sulle modificazioni dell'assetto immunologico a 12 mesi dal termine del trattamento radioterapico.

Conclusioni: Nel nostro lavoro si conferma il dato già presente in letteratura di una deplezione significativa e persistente dei linfociti T totali, dei linfociti T helper e dei linfociti T citotossici: I linfociti B non si modificano in corso di radioterapia. I valori delle cellule Natural-Killer diminuiscono in misura statisticamente significativa nel corso della radioterapia e dimostrano un incremento lieve al follow up.

C042

RADIOTERAPIA ADIUVANTE NEL CARCINOMA MAMMARIO. TRATTAMENTO DELLA TOSSICITÀ CUTANEA G2-G3 CON ACIDO BENDAZOLICO

M. Crispi, G. Acquaviva, A. Platania, C. Palazzolo, A. Santacaterina

AOR Papardo-Piemonte Messina- UO Radioterapia Oncologica, Italia

Scopo: Obiettivo dello studio è la valutazione prospettica dell'efficacia del Bendazac pasta ad uso topico nella cura della tossicità cutanea G2-3 in pz con carcinoma mammario iniziale sottoposte a RT sulla mammella residua.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati i risultati nelle pz con tossicità cutanea G2-3 da radioterapia su mammella residua (2 Gy/die per 5 gg la settimana per 5 settimane boost 10 Gy). Al riscontro di eritema con aree di desquamazione umida, tossicità G2-3, è stato intrapreso protocollo terapeutico con Bendazac pasta 1x2/die, interrompendo la terapia profilattica con polinucleotidi. La terapia è stata somministrata sino a 2 settimane dal termine della RT.

Risultati: Da Aprile '12 ad Aprile '13 abbiamo osservato 26 tossicità G2 e 2 G3. Delle 28 pz, 24 (85.7%) erano state sottoposte anche a CT adiuvante con regimi contenenti antracicline (23 pz), o CMF (1 pz). Il trattamento radiante ha avuto inizio tra i 30 e 40 gg dal termine dell'ultimo ciclo di CT (23 pz), e in con-

comitanza nell'unica pz trattata con CMF. Tutte le pz hanno effettuato l'intero trattamento RT senza interruzioni. Dopo applicazione di Acido Bendazolico topico per 3 settimane dal sintomo, la tossicità G2 era osservabile in 4/26 pz; quella G3 in 1/2; dopo ulteriori 2 sett. di applicazione la tossicità cutanea G2 era osservata solo in 1 pz con tossicità iniziale G3 per la quale si è intrapresa terapia cortisonica sistemica. La tabella 1 riassume i risultati dopo 3 e 5 settimane di applicazione.

Conclusioni: I dati ottenuti suggeriscono che l'acido bendazolico topico riesce a ridurre il grado di tossicità acuta G2-G3 nelle pz sottoposte a RT per ca mammario.

Tabella 1.

	G2 (n26)	G3 (n2)
Dopo 3 settimane di bendazac	4 pz (27%)	1 pz (50%)
Dopo 5 settimane di bendazac	1 pz (4%)	1 pz, con cortisonici

C043

TOSSICITÀ CUTANEA ACUTA E SUB-ACUTA DA RADIOTERAPIA CON TECNICA SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST (SIB) IN 381 PAZIENTI DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA DELLA MAMMELLA ASSOCIATA O MENO A CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

V. Mazzotti, S. Spagnesi, L. Fatigante, C. LaLiscia, S. Ursino, N.L.V. Cernusco, P. Cocuzza, P. Ferrazza, V. Menghini, F. Matteucci, C. Greco

U.O. Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Ospedale Santa Chiara, Pisa, Italia

Scopo: La nostra esperienza ha l'obiettivo di valutare la tossicità acuta e sub-acuta dopo radioterapia adiuvante con tecnica SIB nel trattamento integrato del carcinoma mammario in stadio iniziale.

Materiali e Metodi: Presso l'Unità Operativa di Radioterapia Pisana, tra Giugno 2010 e Ottobre 2012, 381 pazienti, di età compresa tra i 27 ed i 96 anni (media 60 anni) ed affette da carcinoma mammario in stadio iniziale, sono state trattate con radioterapia dopo chirurgia conservativa; 96 pazienti (25.2%) sono state sottoposte a chemioterapia nel periodo intercorso tra chirurgia e radioterapia. Il trattamento radioterapico ha previsto l'erogazione di 45 Gy in 20 frazioni da 225 cGy sulla mammella residua, con un concomitante boost di 5 Gy (25 cGy/frazione) su letto tumorale, definito in base alla visualizzazione di clips chirurgiche. La radioterapia è stata effettuata con tecnica 3D-conformazionale mediante 2 campi tangenti la parete toracica per irradiare la mammella in toto e 2 campi obliqui per il concomitante boost. Le tossicità cutanee sono state valutate mediante scala LENT-SOMA.

Risultati: Non abbiamo osservato un'elevata incidenza di tossicità acuta, in particolare nessun caso di tossicità G4 e 16 casi di tossicità G3; nelle 96 pazienti sottoposte a chemioterapia le tossicità G3 sono state 5. Con un follow-up mediano di 7 mesi (3-32)

abbiamo osservato una scarsa tossicità sub-acuta: 3 casi di tossicità G3 e 25 casi di dolorabilità G2. Il risultato estetico ottenuto è stato buono con una sola evidenza di retrazione cicatriziale dovuta a chirurgia. Per quanto concerne il controllo di malattia abbiamo osservato 1 solo caso di recidiva su altro quadrante e 2 casi di progressione a distanza.

Conclusioni: Nella nostra esperienza il SIB si è rivelato ben tollerato con basse percentuali di tossicità cutanea G3 anche nelle pazienti sottoposte a chemioterapia, in linea ai dati della letteratura sul frazionamento standard. Il breve follow-up non permette di fare valutazioni sul controllo locale di malattia ma i dati attuali sono incoraggianti.

C044

RUOLO DELLE VARIAZIONI DEI BIOMARCATORI DI STRESS CARDIOVASCOLARE IN CORSO DI RADIOTERAPIA ADIUVANTE PER NEOPLASIA MAMMARIA SINISTRA

E. Ippolito¹, A. Di Donato¹, C. Patriarca¹, R.E. Campanale², B. Curcio², A. Iurato¹, L.E. Trodella¹, F. Cellini¹, P. Matteucci¹, M. Fiore¹, S. Angeletti³, L. Trodella¹

¹Radioterapia Oncologica; ²Medicina Interna, ³Medicina di Laboratorio, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia

Scopo: Valutare le modificazioni della troponina cardiaca I (TnI), creatinichinasi MB (CK-MB), pro-peptide natriuretico atriale di tipo B (NT-proBNP), proteina C-reattiva (PCR) ed adrenomedullina (ADM) in pazienti sottoposte a radioterapia adjuvante per neoplasia mammaria sinistra.

Materiali e Metodi: Pazienti con neoplasia mammaria sinistra in nota per radioterapia adjuvante sono state prospetticamente sottoposte al dosaggio dei biomarcatori cardiaci prima del trattamento (valutazione basale), durante il corso (3a settimana) ed a 3 e 6 mesi dalla fine della radioterapia. I valori di TnI, CK-MB, PCR, NT-proBNP e ADM sono stati determinati con immunodosaggi. Il test dei ranghi di Wilcoxon è stato utilizzato per confrontare i valori nei vari controlli.

Risultati: Lo studio è tuttora in corso. I dati disponibili sono relativi alle prime 11 pazienti arruolate (età media 55 anni, range = 40-80). Quattro (36,4%) pazienti avevano ricevuto chemioterapia adjuvante. La TnI è sempre rimasta indosabile (<0,015 ng/mL) in tutte le pazienti. I valori medi basali di ADM, CK-MB, PCR ed NT pro BNP sono stati 0,74 nmol / L (SD 0,20), 0,90 ng/ml (SD 0,51), 2,52 mg / ml (SD 2,35), 95,45 pg / ml (SD 72,70) rispettivamente. I livelli basali di pro-BNP sono risultati significativamente più elevati nelle pazienti di età superiore ai 65 anni, quelli di ADM nelle pazienti che in precedenza avevano ricevuto chemioterapia (p = 0,005). Durante il corso della radioterapia il valore medio di ADM è risultato incrementato in 2 pazienti, i valori di CK-MB, PCR, NT pro BNP in 4 pazienti. Tre e sei mesi dopo la radioterapia i valori sierici di NT- pro BNP e ADM sono diminuiti (p = 0,05). Il valore medio della PCR è aumentato a 3 mesi

dalla fine della radioterapia (4,53 SD 5,52 mg/dl) (incrementato in 4 pazienti). Il valore medio di CKMB è aumentato sino al controllo a 6 mesi dalla fine della radioterapia (1,74 ng/ml; SD 2,3) pur rimanendo all'interno del range di riferimento in tutti i pazienti.

Tabella 1

Biomarcatore Media (SD)	Basale	3 ^a settimana RT	3 mesi dopo RT	6 mesi dopo RT
CKMB (ng/ml)	0,90 (0,54)	0,93 (0,55)	1,44 (1,76)	1,74 (2,30)
PCR (mg/ml)	2,52 (2,35)	3,43 (3,92)	4,52 (5,52)	3,06 (4,61)
NT-proBNP (pg/ml)	95,45 (72,70)	107,33 (117,11)	90,66 (75,74)	54,25 (13,62)
ADM (nmol/L)	0,74 (0,20)	0,78 (0,19)	0,61 (0,07)	0,53 (0,09)

Conclusioni: In queste pazienti è stato osservato un aumento di biomarcatori di stress cardiovascolare (fatta eccezione della TnI) durante la radioterapia, anche in assenza di precedente chemioterapia; alcuni biomarcatori sono rimasti alterati anche dopo la fine della radioterapia (PCR e CKMB); questi dati sono preliminari e limitati dal piccolo numero di pazienti, tuttavia i dati relativi alle nuove pazienti arruolate in corso di trattamento sembrano confermarli.

C045

VALUTAZIONE DEI RISULTATI A LUNGO TERMINE DEL TRATTAMENTO DEL RABDOMIOSARCOMA (RMS) IN ETÀ PEDIATRICA: VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ TARDIVA RADIO-INDOTTA

D. Aloï^{1,2}, G. Timon^{1,2}, G. Blandino^{1,2}, G. Vidano^{1,2}, F. Giannelli², M. Gusinu³, R. Bampi³, A. Garaventa⁴, P. Torielli⁵, S. Barra⁶, R. Corvò^{1,2}

¹Università degli Studi di Genova, Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²U.O.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova; ³S.C. Fisica Medica, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova; ⁴Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova; ⁵S.C. Radioterapia Oncologica, AUSL Valle d'Aosta - Ospedale Regionale "U. Parini"; ⁶U.O.S. Radioterapia Infantile e Tecniche speciali, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italia

Scopo: Nelle ultime decadi sono stati ottenuti risultati incoraggianti nel trattamento del RMS in età pediatrica, grazie alle terapie combinate nell'ambito dei diversi trials internazionali. Con l'aumento della sopravvivenza, si attende un consensuale incremento delle tossicità tardive, chemio e radio-indotte. Scopo: del nostro studio è valutare queste ultime.

Materiali e Metodi: Da agosto 1995 a maggio 2013 abbiamo trattato 46 pazienti con RMS, di età compresa tra 1 e 17 aa (età mediana al momento della RT: 5aa/4mm), 24 maschi e 22 femmine. Queste le varianti istologiche riscontrate: Embrionale 26/46 pz (57%),

Alveolare 13/46(28%), Botrioide 2/46(4%), Pleomorfa 1/46(2%); in 4/46 pz (9%) il sottotipo istologico non era specificato. Le sedi di malattia erano le seguenti: testa-collo 21/46(46%), pelvi 12/46(26%), addome 7/46(15%), arti 8/46(17%) e torace 2/46(4%). 23/46 bambini (50%) sono stati prima avviati a Chirurgia, di cui 12/23(52%) presentavano residuo macroscopico. Tutti i pz sono stati trattati con CT+RT±CH, nell'ambito dei protocolli AIEOP RMS 96 ed EpSSG RMS 2005. La RT è stata somministrata con tecnica 3D/IMRT in 45/46 pz (98%). Una bambina è stata invece sottoposta a brachiterapia (BRT) vaginale. La dose mediana dei trattamenti a fasci esterni era di 4480cGy, (range 3030-5400). La BRT prevedeva invece 2400cGy in 6 fr. Abbiamo sottoposto a nuovo trattamento per recidiva locale 3/46 pz (7%), 2/46(4%) sono stati reirradiati per progressione di malattia ed 1/46(2%) per entrambe.

Risultati: Al 1/5/13, con un follow-up complessivo di 6aa/6mm (range 1-213mm), 37/46 pz (80%) sono vivi in CR, mentre 9/46(20%) sono deceduti per PD. La sopravvivenza mediana è di 66.5 mesi. Per la valutazione della tossicità tardiva (scala CTCAE v3.0) abbiamo preso in considerazione 41 pz con un F.U. minimo di 12mm (range 12-213, mediano 94). In 21/41(49%) sono stati riscontrati effetti collaterali tardivi, in relazione alla sede di trattamento. (Tab.1). Alcuni pz hanno presentato più di un effetto tardivo) Non abbiamo riscontrato significative differenze di tossicità correlabili alla dose totale (Tab.2), all'aggiunta di boost (Tab.3) o all'età al momento della RT. Non è stato rilevato un aumento di tossicità nei pz sottoposti a reirradiazione nella medesima sede.

Conclusioni: Dalla nostra esperienza possiamo concludere che la tossicità tardiva radio-indotta risulta essere accettabile, a fronte di un controllo di malattia e di una sopravvivenza in linea con i dati di letteratura.

Tabella 1.

	Testa-collo	Pelvi	Addome	Arti	Torace
Endocrina	4/15 (27%)	3/12 (25%)	1/7 (14%)	0/8	0/2
Mucosa	5/15 (33%)	1/12 (8%)	0/7	0/8	0/2
Cutanea	1/15 (7%)	0/12	0/7	0/8	0/2
Malformazione/ difetto di sviluppo	4/15 (27%)	1/12 (8%)	1/7 (14%)	3/8 (38%)	0/2
Limitazione funzionale	1/15 (7%)	0/12	0/7	3/8 (38%)	0/2
Tossicità/N°pazienti	15/21 (71%)	5/12 (42%)	2/7 (29%)	6/8 (75%)	0/2

Tabella 2.

	DOSE ≤140 cGy	DOSE ≤450cGy	DOSE ≤540 cGy
TOT	17	13	11
TOX	9 (53%)	7 (54%)	5 (45%)

Tabella 3.

	NO BOOST	BOOST ≤600 cGy	BOOST ≤1400 cGy
TOT	24	11	6
TOX	13 (54%)	5 (45%)	3 (50%)

C046**SARCOMI DELLE PARTI MOLLI IN ETÀ PEDIATRICA: RISULTATI A LUNGO TERMINE DEI PROTOCOLLI COOPERATIVI ITALO-TEDESCHI RMS '79, RMS '88 E RMS '96**

G. Scarzello¹, M.S. Buzzaccarini¹, L. Gandola², M. Mascarin³, S. Barra⁴, A. Mussano⁵, S. Scoccianti⁶, L. Vinante¹, E. Pane¹, G. Bisogno⁷, G. Cecchetto⁷, I. Zanetti⁷, G. Sotti¹

¹IOV-IRCCS, Padova; ²INT, Milano; ³CRO, Aviano; ⁴IST, Genova; ⁵O. Sant'Anna, Torino; ⁶AOUC, Firenze; ⁷AOU, Padova, Italia

Scopo: Finalità degli studi in oggetto era quella di migliorare la terapia "risk-adapted" per i sarcomi non metastatici delle parti molli in età pediatrica, in un setting multicentrico internazionale. Nei protocolli RMS '88 e RMS '96 è stata inoltre confrontata una radioterapia iperfrazionata accelerata contro il trattamento standard.

Materiali e Metodi: Dal 1979 al 2005, sono stati complessivamente arruolati in 29 centri italiani nei 3 studi consecutivi 1015 pazienti con età mediana di 8 anni (1-18). La terapia è stata stratificata in accordo al gruppo post chirurgico IRS, all'istologia e alla sede del tumore primitivo. Nelle malattie non resecabili, un'ulteriore stratificazione si è basata sulla risposta alla chemioterapia (CT), sulla classificazione TNM e su un'eventuale chirurgia differita. Nel protocollo '79, i pazienti in gruppo IRS I e II hanno ricevuto 12 cicli di CT secondo lo schema CAV-VAC, quelli in gruppo III 18. La dose di radioterapia (RT) prevista per tutti i bambini, ad esclusione del gruppo I a istologia favorevole, variava da 40 a 55 Gy, in rapporto ai fattori di rischio. Nel protocollo '88, i pazienti in gruppo I con istologia favorevole hanno ricevuto CT secondo lo schema IVA, quelli a istologia sfavorevole e quelli in gruppo II-III secondo lo schema VAIA, con modalità in rapporto ai fattori di rischio. La dose di RT iperfrazionata accelerata era di 32 o 48 Gy. Nel protocollo '96, la CT era somministrata secondo gli schemi IVA, VAIA e CEVAIE, in accordo al gruppo di rischio e veniva mantenuta la RT del precedente.

Risultati La sopravvivenza globale, ad un follow up minimo superiore a 8 anni, nei 3 protocolli consecutivi è stata rispettivamente 54.4%; 68.8% e 74.8%.

Conclusioni: Una corretta stratificazione dei gruppi di rischio permette di ridurre la terapia in pazienti selezionati senza compromettere il risultato. La RT iperfrazionata accelerata, come erogata in questi protocolli, non ha migliorato il controllo locale o la sopravvivenza. L'analisi dei risultati a lungo termine della coorte arruolata nel RMS '79 a un follow-up mediano di 23 anni (17-29) ha dimostrato che, nonostante le progressioni di malattia e le recidive siano precoci, la sopravvivenza globale è calata di 10 punti percentuali per 6 secondi tumori e 3 morti correlabili a late effects. Moderni protocolli di cura devono quindi prevedere lunghi periodi di follow-up a conferma dei risultati raggiunti e devono correlare il trattamento agli effetti tardivi.

C047

RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVE NEL TRATTAMENTO DELLE PAZIENTI CON NEOPLASIA MAMMARIA: ANALISI PRELIMINARE DI TOSSICITÀ ED EFFICACIA

I. Russo, M. Valeriani, B. Campanella, F. Mancuso, V. Armosini, L. Amoroso, D. Mollo, A. Carnevale, R. Maurizi Enrici

Dipartimento di Radioterapia Oncologica, "Sapienza" Università di Roma, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma, Italia

Scopo: Il trattamento standard dopo chirurgia conservativa per neoplasia della mammella è 50 Gy in 25 frazioni con o senza sovradosaggio sul letto chirurgico. Diversi studi randomizzati hanno dimostrato che la radioterapia ipofrazionata presenta gli stessi risultati in termini di controllo locale e di tossicità rispetto al frazionamento standard, ma riducendo il tempo totale di trattamento. Una grande varietà di regimi ipofrazionati sono stati adottati nel trattamento adiuvante alla chirurgia conservativa. Lo Scopo del nostro studio è di valutare la tossicità e l'efficacia di uno schema di trattamento ipofrazionato della durata complessiva di 4 settimane.

Materiali e Metodi: Dal Giugno 2008 al Marzo 2013 sono state trattate, presso il nostro Istituto, 223 pazienti con radioterapia adiuvante ipofrazionata secondo il seguente schema: 42.6 Gy in 16 frazioni sull'intera mammella seguiti da 4 frazioni di 2.5 Gy sul letto chirurgico. Le pazienti con pTis non hanno effettuato il sovradosaggio sul letto chirurgico. Tutte le pazienti erano state sottoposte a chirurgia conservativa. L'età mediana delle pazienti era di 60 anni (range 32-85 anni). Settanta pazienti (31.4%) hanno effettuato chemioterapia neoadiuvante o adiuvante, 120 pazienti (53.8%) hanno effettuato terapia ormonale. Quattro pazienti (1.8%) erano pT0, 26 pazienti (11.65%) pTis, 154 pazienti (69.05%) pT1, 35 pazienti (15.7%) pT2, 1 paziente (0.4%) pT3, 1 paziente (0.4%) pT4; 178 pazienti (79.8%) erano pN0, 39 pazienti (17.5%) erano pN1. La tossicità è stata valutata con la scala RTOG.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 16 mesi (range 3-54 mesi). La tossicità acuta cutanea è stata 9 pazienti (4%) G0, 197 pazienti (88.3%) G1, 16 pazienti (7.2%) G2; 1 paziente (0.4%) G3. La tossicità tardiva è stata: 165 pazienti (74%) G0; 40 pazienti (18%) G1; 6 pazienti (2.69%) G2. Il tasso di recidiva locale è stato 0.9% (2 pazienti). Tre pazienti (1.34%) hanno presentato metastasi. Quattro pazienti (1.8%) sono deceduti per cause non correlate con la malattia.

Conclusioni: Il trattamento ipofrazionato utilizzato nel nostro studio si è dimostrato ben tollerato in termini di tossicità acuta e di tossicità tardiva. I dati preliminari sul controllo locale di malattia sono incoraggianti. E', comunque, necessario un follow-up più lungo per valutazioni definitive.

C048

RADIOTERAPIA E TAXANI NEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA A SCOPO: ADIUVANTE: LA NOSTRA ESPERIENZA

S. Terrevazzi, C. Gumina, O. Ceccarini, S. Brenna, S. Naimo, R. Petrucci, R.M. Niespolo, S. Meregalli, G. Gardani

S. C. Radioterapia Oncologica, San Gerardo, Monza, Italia

Scopo: Lo scopo del nostro studio è stato quello di analizzare la tossicità in pazienti affette da carcinoma mammario, allo stadio iniziale, trattate con radioterapia e chemioterapia con taxani, a Scopo: adiuvante.

Materiali e Metodi: Tra l'Aprile 2012 e l'Aprile 2013, 20 pazienti affette da carcinoma mammario, sono state sottoposte a trattamento adiuvante chemioterapico con taxani e radioterapico, 12 in modo sequenziale, 8 concomitante. Di queste ultime, 6 hanno ricevuto trattamento radiochemioterapico concomitante per due settimane, poi sola radioterapia e 2 l'intero trattamento. La dose prescritta di 60-60.4 Gy in 30-33 frazioni (trattamento standard 3D conformazionale).

Risultati: Nella nostra esperienza abbiamo rilevato che i pazienti, che hanno ricevuto un trattamento radio-chemioterapico concomitante, hanno manifestato un'elevata tossicità cutanea (non correlata al volume mammario), che in 1 caso ha portato all'interruzione del trattamento. Si sono inoltre registrati 2 casi di gravi polmoniti, che hanno richiesto l'ospedalizzazione. In particolare riportiamo il caso di una paziente di 70 anni che a distanza di due mesi, dal termine del trattamento chemio-radioterapico, ha presentato dispnea ingravescente, tosse produttiva e febbre. Dagli accertamenti eseguiti sono stati esclusi interessamento cardiaco o infezioni polmonari in atto. La paziente è stata sottoposta quindi a broncoscopia e TC torace con mezzo di contrasto, che ha posto diagnosi di polmonite interstiziale (sospetto polmone da Taxolo). La paziente è stata trattata con steroidi, con parziale beneficio. A distanza di 8 mesi dalla fine della terapia necessita di ossigenoterapia a lungo termine, sia a riposo (2 l/min), che sotto sforzo (5 l/min) e terapia steroidea ad alte dosi.

Conclusioni: La tossicità polmonare correlata a trattamenti a base di taxani deve essere presa in considerazione in pazienti che verranno poi sottoposte a trattamenti radianti. È per questo che abbiamo deciso di effettuare tutti i trattamenti di questo tipo in modo sequenziale, e di sottoporre tutte le pazienti a radiografia del torace e spirometria, prima dell'avvio di terapia radiante, a Scopo: precauzionale.

C049**L'IMPATTO SULLA TOSSICITÀ CRONICA DEL TRATTAMENTO ADIUVANTE RADIO-CHEMIOTERAPICO DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA DOPO INTERVENTO CHIRURGICO CONSERVATIVO NELLE PAZIENTI TRATTATE CON ELIOT SUL LETTO OPERATORIO COME BOOST E SCHEMA IPOFRAZIONATO SULLA MAMMELLA IN TOT.**

S. Dicuonzo^{1,3}, A. Morra¹, V. Dell'acqua¹, C. Fodor¹, S. Ronchi¹, B.A. Jereczek-Fossa^{1,3}, F. Cattani², R. Cambria², R. Luraschi², M.C. Leonardi¹, R. Orecchia^{1,3}

¹Divisione di Radioterapia Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia; ²Divisione di Fisica Sanitaria Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia; ³Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: Indagare l'impatto del trattamento chemioterapico (CT) sulla tossicità cronica nelle pazienti (pz) sottoposte a irradiazione con elettroni intraoperatori al letto tumorale come boost, seguito da radioterapia a fasci esterni (RT) sulla mammella in toto con regime ipofrazionato e tecnica 3D.

Materiali e Metodi: 197 pz sottoposte a quadrantectomia e biopsia del linfonodo sentinella ± svuotamento ascellare sono state sottoposte a boost anticipato di 12 Gy all'isodose del 90% seguito da RT sulla mammella in toto con schema ipofrazionato in 13 frazioni di 2.85 Gy ciascuna, con campi tangenziali conformati e fotoni 6 MV. Le pz sono state divise in 2 gruppi: il gruppo che ha ricevuto solo ormonoterapia (OT) e il gruppo che ha ricevuto CT ± OT. Il gruppo della CT è stato suddiviso a seconda dell'intervallo di tempo tra la fine della RT e l'inizio della CT: entro 7 gg (gruppo 1), dagli 8 ai 15 gg (2) e dopo 16 gg (3). Ulteriori analisi sono state seguite nell'ambito del tipo di CT eseguita. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'impatto dell'inizio della CT sulla tossicità cronica (scala SOMA-LENT). È stata considerata la tossicità massima riscontrata durante le visite di follow-up, dopo un tempo minimo di 2 anni dalla fine della RT: sono stati considerati come sintomi e segni dolore e fibrosi.

Risultati: 114 pz hanno ricevuto solo OT come terapia adiuvante, 79 pz hanno ricevuto CT ± OT. Nel gruppo solo OT il dolore (G1+G2) e la fibrosi (G1+G2) sono stati riportati nel 17% e nel 10.9% delle pz. Nel gruppo CT il dolore e la fibrosi sono stati rinvenuti nel 13.1% e nel 16% dei casi. L'intervallo mediano chirurgia (CH)+ELIOT boost-inizio RT è stato di 23 gg (range 16-81). Tutte le pz hanno finito la RT entro 9 gg (valore mediano; range 2-46) dalla CH+ELIOT. In nessun caso la RT è stata posticipata alla fine della CT programmata. Nei gruppi con diverso intervallo d'inizio della CT rispetto alla fine della RT, il gruppo 1 ha sviluppato maggiore fibrosi rispetto al gruppo 2 e 3 (28.1% vs 3.8% e 17.8%); il gruppo 2 ha riportato maggior dolore rispetto ai gruppi 1 e 3 (18.5% vs 9.4 e 17.8%).

Conclusioni: nella nostra casistica le pz che ricevono il trattamento integrato RT-CT sono ritenute a maggior rischio di sviluppare tossicità cronica rispetto a quelle che ricevono OT. Il trattamento boost intraopera-

torio+RT ipofrazionata sulla mammella è associato a tossicità a medio/lungo termine accettabile. L'intervallo fine RT-inizio CT minore di 7 gg sembra aumentare l'insorgenza di fibrosi; al contrario intervalli superiori ai 7 gg sembrano aumentare la comparsa di dolore.

C050**VALUTAZIONE TOSSICITÀ NEL TRATTAMENTO RADIANTE IPOFRAZIONATO CON CONCOMITANT BOOST SETTIMANALE IN PAZIENTI CON DIAGNOSI DI CARCINOMA MAMMARIO SOTTOPOSTE A CHIRURGIA CONSERVATIVA**

F. Vallerga¹, M. Bertocchi², S. Giudici², M.R. Lucido², F. Maggio², M. Orsatti²

¹Scuola di Specializzazione in Radioterapia-Università degli Studi di Genova; ²S.C. Radioterapia, Ospedale Sanremo, Asl Imperiese Sanremo IM

Scopo: La Radioterapia (RT) ipofrazionata del carcinoma mammario (Cam) non è inferiore, per pazienti (pz) selezionate, ai regimi convenzionali, con paragonabili risultati estetici e controllo locale, vantaggi in termini di riduzione tempi di trattamento e costi. Scopo: di questo studio è valutare la tossicità della RT ipofrazionata concomitante a boost settimanale in pz con diagnosi di Cam sottoposte a chirurgia conservativa.

Tabella 1.

	300 cGy x 13 FZ
	duttale:94
	lobulare:10
ISTOLOGIA	dutto-lobulare 2
	tubulare:1
	mucinoso:1
	IS 5
	1A 4
	1B 25
T	1C 58
	2 15
	1mic 1
	12 +
N	7 N+
	5 N mic
	pos 93
ER	neg 15
	pos 92
PGR	neg 16
	18 QUADR + DLA
CHIRURGIA	87 QUADR + LS
	3 TUMORECTOMIA
	4 FEC
CHEMIO	6 AC
	3 FEC+ TAX
	2 EC
	64 IN AROM
OT	26 TAM
	3 NON SPECIFICATA

Tabella 2.

	TOSSICITA'
FINE RT	G0 43.5%
	G1 50.5%
	G2 6%
1 MESE	G0: 65.4%
	G1:34.6%
	G2:0%
6 MESI	G0: 76.5 %
	G1 23.5%
	G2 0%
12 MESI	G0 86.6%
	G1 13.4%
	G2 0%
18 MESI	G0 86.9%
	G1 13.1%
	G2 0%
24 MESI	G0 86.9%
	G1 13.1%
	G2 0%

Materiali e Metodi: Da gennaio 2010 a febbraio 2013 presso s.c. Radioterapia Ospedale di Sanremo, 108 pz affette da Cam hanno eseguito RT con dose di 39 Gy in 13 frazioni su mammella in toto e concomitant boost settimanale di 3 Gy in 3 frazioni al letto tumorale. 93 pz avviate a terapia ormonale e in 15 pazienti chemioterapia post-chirurgica. Tossicità acuta, subacuta e tardiva a breve termine sono state valutate secondo Radiation Therapy Oncology Group criteria.

Risultati: Età mediana delle pz è di 73.8 (range 55-89). Le caratteristiche sono riportate in Tab1. La durata media del trattamento è stata di 21 giorni (range 19-24). Follow up mediano di 14 mesi (range 3- 28 mesi). Tutte le pz sono viventi e libere da recidiva locale e a distanza. Dati riguardo a tossicità acuta, subacuta e tardiva sono riportati in Tab2. Per nessuna pz si è dovuta interrompere la terapia per effetti collaterali, né si è verificato alcun G3 di tossicità.

Conclusioni: Questo schema di RT ipofrazionata in pz selezionate, fornisce risultati sovrapponibili ai trattamenti standard, permettendo alle pz un minor numero di accessi al Servizio di RT e un risparmio economico per il Servizio stesso. La tossicità acuta e tardiva a breve termine risulta contenuta e inferiore al G3.

C051**RUOLO DELLA FDG-PET NELLA PREDIZIONE DELLA RISPOSTA CLINICA DOPO RADIOTERAPIA E BRACHITERAPIA MRI-GUIDATA CON FINALITÀ RADICALE NELLE NEOPLASIE DELLA CERVICe UTERINA**

F. Cellini¹, L. Lutgens², R. van Stiphout², F. Bakers³, A. Krüse⁴, P. Lambin²

¹Radioterapia Oncologica, Campus Bio-Medico University – Rome – Italy; ²Department of Radiation Oncology Maastru, GROW Research Institute, University of Maastricht, The Netherlands; ³Department of Radiology AZM Hospital, Maastricht, The Netherlands; ⁴Department of Gynaecology AZM Hospital, Maastricht, The Netherlands

Scopo: Le neoplasie della cervic e uterine sono la seconda causa di morte tra le donne. L'attuale standard di terapia prevede l'uso di radioterapia a fasci esterni associate alla brachiterapia guidata da imaging di risonanza magnetica (MRI). Nonostante i netti progressi delle attuali terapie oncologiche, un problema clinico ancora aperto è l'individuazione di modelli predittivi che consentano l'identificazione precoce dei pz che beneficiano maggiormente (o solo in scarsa misura) della terapia radiante con finalità radicale. Quest'analisi è volta alla correlazione tra attività metabolica della fdgCTPET e la risposta clinica al trattamento, in un'esperienza monocentrica di trattamento radicale con radioterapia e brachiterapia guidata da MRI per pz affette da neoplasia delle cervic e uterine.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato 95 pazienti (pz) trattati tra il 2001 ed il 2012. Tutti i pz hanno ricevuto uno studio CT-PET con fdg prima del trattamento (PETpre); di questi, 52/95 pz hanno ricevuto anche uno studio CT-PET con fdg circa 2 mesi dopo il trattamento (PETpost), come parte di una rivalutazione clinico-strumentale (includente anche Risonanza Magnetica, videat ginecologico in anestesia e dosaggio di CEA e SCC). La rivalutazione secondo ogni singola modalità è stata eseguita secondo i criteri RECIST; la risposta clinica globale è stata poi definita dal radioterapista oncologo. L'analisi di attività metabolica alla PETpre e PETpost è stata eseguita mediante valutazione mirata a livello della lesione locale primitiva (T-GTV). L'analisi finale è stata eseguita confrontando i pz con risposta clinica completa rispetto a quelli senza risposta completa.

Risultati: All'analisi finale 48 pz hanno ricevuto sia PETpre che PETpost (escluse le pz non valutabili). All'analisi univariata lo stadio FIGO [p=0.03], il coinvolgimento linfonodale [p=0.04], PETpost SUV max [p=0.03] ed il ratio di PETpre/PETpost SUV Max (Ratio SUVMax) [p=0.03] correlavano significativamente con la probabilità di ottenere una risposta clinica completa al trattamento. All'analisi multivariata, solo lo stadio FIGO [p=0.05] ed il PETpost SUVMax [p=0.02] mantenevano significatività quando combinate.

Conclusioni: L'attività metabolica della fdgCTPET, in aggiunta allo stadio secondo FIGO, è un fattore predittivo indipendente per la definizione della risposta

clinica al trattamento primario. Questi dati necessitano comunque di approfondimento in più ampie casistiche prospettiche.

C052

IMAGE GUIDED IN BRACHITERAPIA: L'IMPATTO DEL "REAL-TIME" SULLA QUALITÀ DEL TRATTAMENTO BRACHITERAPICO NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA

V. Cerboneschi¹, V. Ravaglia², C. Colosimo¹, R. Bagnoli¹, M. Paoluzzi³, C. Paganelli¹, M. Mignogna¹
¹S.C. Radioterapia; ²S.C. Fisica Sanitaria, ³S.C. Urologia Ospedale di Lucca, Italia

Scopo: Valutare l'impatto dell'evoluzione dell'immagine guidata sulla qualità dell'impianto con semi di I-125, nella brachiterapia interstiziale LDR della prostata.

Materiali e Metodi: Dall'Aprile 2004 al Maggio 2013, presso la S.C. di Radioterapia di Lucca, sono stati effettuati 306 impianti permanenti con semi di I-125 in pazienti con carcinoma della prostata. La dose di prescrizione è stata di 145 Gy. La tecnica e la metodologia negli anni si è modificata: dall'Aprile 2004 al Gennaio 2007 gli impianti sono stati eseguiti con guida ecografica, controllo fluoroscopico ed elaborazione del piano con TPS 3D Prowess; nel gennaio 2007 è stato introdotto l'ecografo di nuova generazione "target scan"; dall'ottobre 2008 è stato impiegato il nuovo TPS VariSeed 8.0 con l'ecografia "real time"; ed infine nel febbraio 2010 è stato messo appunto un sistema innovativo di confezionamento personalizzato degli aghi. Sulla base dell'evoluzione della tecnica abbiamo individuato 4 gruppi, in ciascuno sono state analizzate la D90 media postplanning, la Dmax dell'uretra e la caduta di dose (planning-postplanning) media in termini di D90 e V100. Nel gruppo "real time" abbiamo inoltre potuto valutare la differenza dosimetrica media sempre in termini di D90 e V100 tra planning e impianto effettivo.

Risultati: Nei 4 gruppi (1° gruppo=107 pz, 2° gruppo=76 pz, 3° gruppo=43 pz, 4° gruppo=80 pz) la D90 media post planning è stata rispettivamente di 123±32Gy, 146±28 Gy, 153±23Gy, 166±17Gy; la Dmax media dell'uretra, valutata in fase di planning, è stata rispettivamente di 226±69Gy, 188±45Gy, 217±6Gy, 209±11Gy. La caduta di dose media in termini di D90 è stata rispettivamente di 58Gy, 43Gy, 37Gy, 21Gy; mentre in termini di V100 17%, 10%, 8%, 4%. Nel gruppo "real time" la D90 media del planning teorico è risultata 187Gy, la D90 media dell'impianto effettivo 186Gy, la V100 media del planning teorico 99% e la V100 media dell'impianto effettivo 99%; il numero dei semi pianificati è stato variato nel 30% degli impianti.

Conclusioni: La nostra analisi dimostra come l'evoluzione dell'immagine guidata abbia consentito un aumento della D90 media post planning (Fig.1), nel rispetto dei limiti della Dmax uretra raccomandati dal GEC-ESTRO 2007. In particolare la modifica real time dell'impianto, ha permesso un'alta corrispondenza tra la dosimetria teorica e quella effettiva dell'impianto,

con una conseguente significativa diminuzione della caduta di dose in termini di D90 e V100 (Fig.2).

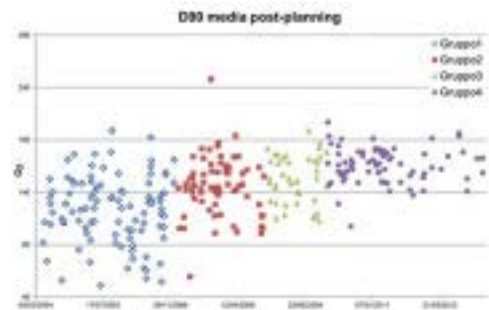


Figura 1.

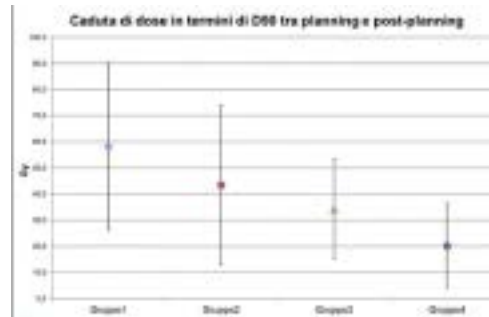


Figura 2.

C053

TOSSICITÀ ACUTA E TERAPIA DI SUPPORTO PER PAZIENTE AFFETTI DA NEOPLASIA LOCALMENTE AVANZATA DEL DISTRETTO CERVICO-FACCIALE ED ARRUOLATI NEL 'PROTOCOLLO MIXED BEAMS' (MB) (IMRT CON FOTONI SEGUITA DA BOOST CON PROTONI): L'ESPERIENZA DELL'ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA E CNAO

A. Ferrari¹, D. Alterio¹, B. Vischioni³, P. Fossati^{3,4}, M. Caputo¹, M. Gerardi¹, M. Bonora¹, E. Rondi², S. Vigorito², S. Comi², R. Orecchia^{1,3,4}

¹Divisione di Radioterapia Istituto Europeo di Oncologia; ²Dipartimento di Fisica Medica Istituto Europeo di Oncologia; ³CNAO; ⁴Università degli Studi di Milano.

Scopo: Valutare la tossicità (tox) e la necessità di terapia di supporto dei pazienti (pz) con neoplasia (npl) localmente avanzata (LA) del distretto cervico-facciale (DCF) arruolati nel 'MB'.

Materiali e Metodi: Da 07-2012 a 03-2013 arruolati nel 'MB' 7 pz affetti da npl LA del DCF: 4 npl rinofaringee, 1 npl orofaringea e 1 npl del cavo orale. 6 hanno ricevuto radioterapia (RT) radicale e 1 post-operatoria. Quattro hanno ricevuto chemioterapia (CT) di induzione (TCF x 3) seguita da RT-CT con CDDP: 1 pz con schedula settimanale e 3 trisettimanale. Un pazien-

te ha ricevuto CT con CBDCA concomitante a RT, 1 ha ricevuto RT concomitante a Cetuximab settimanale, 1 solo RT. Tutti hanno ricevuto IMRT seguita da boost con protoni. Le D di IMRT sono: 1 dose level (DL) ,54 Gy , su malattia macroscopica (M) e aree a rischio (AR) (4 pz); 2 DL, 60 Gy su M e 54 Gy su AR (3 pz.). Le D del boost sono: 1 DL ,14 Gy(RBE) (1 pz), 2 DL: 12 Gy(RBE) su AR e M pre-IMRT e 20 Gy(RBE) per la malattia residua (MR) (2 pz); 12 Gy(RBE) su AR e M pre-IMRT e 16 Gy (RBE) su MR (1 pz), 3 DL: 6 Gy (RBE) su AR, 10 Gy (RBE) sulla M pre-IMRT e 14 Gy (RBE) su MR (2 pz); 6 Gy (RBE) su AR, 12 Gy (RBE) su M pre-IMRT e 16 Gy (RBE) su MR (1 pz).

Risultati: La tox massima (scala RTOG) in corso di IMRT è stata accettabile. Non ci sono state interruzioni per tox muco-cutanea. Un pz ha manifestato mucosite G3 senza sospensione della RT, gestita con terapia (tp) antalgica e antimicotica endovenosa (ev). Quattro pz hanno necessitato di tp antinfiammatoria ed idratazione ev. Due pz hanno necessitato di sondino nasogastrico (SNG) per disfagia e calo ponderale > 10%. In corso di boost la tox è stata accettabile: lo stesso pz con mucosite G3 durante IMRT ha mantenuto mucosite G3 durante il boost. Due pz che avevano intrapreso tp di supporto ev durante IMRT l'hanno proseguita durante il boost. 1 pz con SNG durante IMRT lo hanno rimosso ed hanno ripreso l'alimentazione per os prima del termine del boost.

Conclusioni: La tox nei pz arruolati nel 'MB' è stata comparabile a quella dei pz trattati con IMRT.

Non si sono verificati effetti collaterali G4 o eventi avversi che hanno impedito di portare a termine la RT. Gli effetti collaterali sono rimasti stabili o migliorati durante il sovradosaggio con protoni ed i pz che hanno necessitato di SNG o tp ev hanno rimosso il presidio e sospeso la tp prima del termine del boost. Questi pz non hanno necessitato di tp di supporto differente rispetto ai protocolli standard applicati in Istituto.

C054

RISCHIO DI MICOSI OROFARINGEA IN CORSO DI RT PER CANCRO DEL CAPO-COLLO NEI PAZIENTI ANZIANI. RISULTATI PARZIALI DELLO STUDIO MIR (MICOSI IN RADIOTERAPIA) SUI FATTORI PROGNOSTICI

M. Busetto¹, V. Fusco², G. Pavanato⁴, F. Maggio⁶, F. Corbella³, B. Bonetti⁵, M. Orsatti⁶, G. Panizzoni⁷, C. De Renzis⁸, P. Montemaggi⁹, L. Cionini¹⁰, L. Loreggian¹¹, L. Lastrucci¹², G. Castaldo², S. Colombo³, G. Mandoliti⁴, S. Berlinghieri⁵, R.B. Guglielmi⁷, G. Sansotta⁸, F. Sciumé⁹, M. Antonello¹, F. Matteucci¹⁰, P. Delia⁸, G. Sotti¹¹, S.M. Magrini⁵, G. Turcato^{1,13}, M. Bolzan¹⁴

¹Radioterapia, Ospedale dell'Angelo, Mestre VE; ²Radioterapia CROB, Rionero in Vulture PZ; ³Radioterapia Oncologica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁴Radioterapia Ospedale SM Misericordia, Rovigo; ⁵Radioterapia Istituto del Radio, Brescia; ⁶Radioterapia Ospedale di Sanremo IM; ⁷Radioterapia Ospedale S Bortolo, Vicenza; ⁸Radioterapia Az Ospedaliera Universitaria G Martino, Messina; ⁹Radioterapia Ospedale Oncologico 'M Ascoli', Palermo; ¹⁰Radioterapia Ospedale S Chiara, Pisa; ¹¹Radioterapia IOV Azienda Ospedaliera, Padova; ¹²Radioterapia Ospedale S Donato, Arezzo; ¹³Radioterapia Ospedali Civili Riuniti, Venezia; ¹⁴Dip Scienze Statistiche Università, Padova, Italy

Scopo: La Micosi orofaringea (MO) compare nel 30-50% dei pazienti con carcinoma del capo-collo, peggiorando la tossicità acuta (mucosite, disfagia, disgeusia e dolore) indotta dal trattamento. Questo può favorire interruzioni del trattamento con possibile impatto negativo sul controllo locale. Lo studio MIR (Mycosis In Radiotherapy) ha analizzato tutti i possibili fattori predittivi per MO.

Materiale e Metodi: Dopo approvazione del comitato etico di ogni centro partecipante, 12 centri italiani hanno reclutato 410 candidati a trattamento curativo per cancro del capo-collo con chemio/radioterapia (CT/RT). Di ogni paziente è stata raccolta anamnesi completa sui vari fattori riportati in letteratura e consenso informato e i dettagli della malattia, chirurgia, CT e RT, durata del trattamento, tossicità acuta, esposizione a fumo ed alcool. La comparsa di micosi veniva registrata in base alla radioterapia (prima, durante, mai). Furono inclusi tutti gli adulti con cancro del capo-collo trattati con RT o CT/RT curative non in trattamento antimicotico.

Risultati: La MO fu diagnosticata in 221/410 pazienti, in 20 prima e in 201 durante la RT. I Maschi erano 82.9%. C'erano 297 pazienti (78.3%) di 18-70 anni e 113 (21.7%) oltre i 70. La MO comparve nel 58.2% dei pazienti fino a 70 anni e nel 42.5% dei più anziani, p(Pearson)=0.0042 . Poiché l'età avanzata viene ritenuta fattore di rischio per MO, abbiamo approfondito questo aspetto, confrontando l'età con tutti i fattori e parametri di trattamento. Non sono emerse differenze di genere. Più della metà (53.4%) degli anziani avevano cessato il fumo più di un anno

prima ($p=0.0011$). Riguardo alla sede di malattia, nessuna differenza per il cavarale, mentre per l'orofaringe vi era maggior incidenza tra i giovani ($p=0.0373$). Un'altra differenza rilevante era sulla positività linfonodale e stadio IV, condizioni che richiedono campi più grandi, ambedue più frequenti tra i giovani, rispettivamente $p=0.0008$ and $p=0.0072$. Di conseguenza anche il volume irradiato delle ghiandole salivari era maggiore tra i giovani ($p=0.0104$). Come ci si attendeva, i trattamenti per i giovani erano più aggressivi in termini di radicalità chirurgica ($p=0.0007$), impiego di chemioterapia ($p<0.0000$) e chemioterapia concomitante ($p=0.0007$), ma senza differenza di dose totale di RT.

Conclusioni: Questi dati indicano che i pazienti anziani (>70 anni) con cancro del capocollo in cura con CT-RT, a parità di dose totale di RT, hanno meno probabilità di MO dei più giovani.

Tabella 1.

Il numero di "Wedge" di MO dopo RT per ca capocollo nell'anziano

Confronto di Morbilità Oncologica (MO) per età al diagnosi

Stadio	giovani	70-80	>70	P-value	Statistiche	Statistiche
Age	38.7%	124 (45.4%)	171 (79.7%)	0.0007	0.0042	0.0055
Age	<30	55 (20.4%)	48 (22.7%)			

C055 "OUTCOMES" CLINICI E TOSSICITÀ ACUTA (TA) E TARDIVA (TT) NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO RADICALE (RTR) E COMPLEMENTARE (RTC) DI 708 PAZIENTI (PZ) AFFETTI DA CARCINOMA (CA) DELLA LARINGE SOVRAGLOTTICA (LSG): ANALISI DELLA CASISTICA DELL'ISTITUTO DEL RADIO DAL 1984 AL 2012

L. Costa¹, S. Pedretti², F. Foscarini², L. Pegurri¹, N. Pasinetti¹, S. Tonoli¹, M. Buglione², S.M. Magrini²

¹Istituto del Radio "O. Alberti"; ²Cattedra di Radioterapia - Università degli Studi di Brescia, Italia

Scopo: valutare gli outcomes clinici e TA e TT della casistica del nostro Istituto.

Materiali e Metodi: dal 1984 al 2012 sono stati trattati 708 pz (M/F: 641/67) affetti da ca squamoso della lsg (435 prima del 1995 e 273 dopo): 311 con RTR e 397 con RTC. La distribuzione per stadi(st) è: 26% st 1-2, 18% st 3, 47% st 4. Il 37% ha IK 90-100, il 56% 70-80 e il 7% ≤60. È stata eseguita l'analisi statistica della sopravvivenza (globale OS, libera da malattia DFS e specifica per malattia DSS, libera da laringectomia LFS) e della TA/TT (CTCAE 4) correlandola con la finalità del trattamento (RTR e RTC) su 184 pz (periodo 1999-2012).

Risultati: i 184 pz considerati hanno età tra 51-69 anni nel 66% e >70 nel 23%, IK 70-80 nel 59% e comorbidità nel 65%. Prevalgono gli st avanzati (60% st4 e 24% st3), con maggior frequenza di st avanzati nel gruppo (gr)RTC (72% vs 46% $p=0.00$). Ottanta pz sono

stati trattati con RTR (dose media 61 Gy) e 104 con RTC (dose media 51Gy); di questi 45/104 sottoposti a laringectomia sovraglottica e 59 a laringectomia totale. Il 32% ha eseguito chemioterapia (81% concomitante) con prevalenza di CDDP settimanale (69%). Il follow-up medio è di 840 giorni. Non vi è differenza significativa (ds) nella distribuzione dei pz nei 2 gr sia per il sito d'origine che per l'infiltrazione della base lingua ma vi è prevalenza di infiltrazione cartilaginea (41%) nel gr RTC $p=0.00$). Nel gr RTC è più frequente la risposta completa su T (98% vs 78%, $p=0.00$) e N (97% vs 82%, $p=0.00$). Le recidive su T e N si sono avute nel 14% e 11% nel gr RTR e 3% e 6% nel gr RTC, rispettivamente ($p=0.00$). La OS è migliore nel gr RTC, composto da pz più giovani, con età media di 61 anni con percentuale di $pz \geq 70$ anni (21% vs 25%). Il controllo locale (LC) è migliore nel gr RTC. Il 43% dei casi del gr RTR ottiene la conservazione della laringe. La Tabella 1 riassume i risultati dell'analisi statistica.

Conclusioni: Il trattamento del ca della lsg deve essere individualizzato sulla base della estensione del T, del PS e della comorbidità. Il trattamento RTR può consentire una efficace conservazione d'organo nelle forme senza interessamento cartilagineo.

Tabella 1. Risultati

	RTR (%)	RTC (%)	SIGNIFICATIVITÀ
TOSSICITÀ ACUTA (TA) (CTCAE v.4)			
Edema laringe	2.5%	2.2%	ns
G3		(solo pz sottoposti a LC)	
Mucosite	54%	23% pz sottoposti a LT	0.000
G3		26% pz sottoposti a LC	
Dermatite	9%	7%	ns
G3			
Disfagia			
G1-2	72%	52%	0.05
G3	14%	15% pz sottoposti a LT	ns
		14% pz sottoposti a LC	
TOSSICITÀ TARDIVA (TT) (CTCAE v.4)			
Edema laringe			
G2	14%	18%ns,	nessun caso G3
		pz sottoposti a LC	
Disfagia			
G2-G3	15%	14%	ns
SOPRAVVIVENZE			
a 5 anni			
OS	46%	57%	0.02 (Log Rank test)*
DSS	75%	80%	ns
LCR	50%	86%	0.003
LC	64%	85%	0.004
DFS	53%	73%	0.03
LFS	43%	63%**	0.005
	(pz T3-T4: 39/80 - 49%)	(pz T3-T4: 11/45 - 24%)	

*gruppo RTR sfavoriti per età media (64 vs 61) e in percentuale di $pz \geq 70$ anni (25% vs 21%)

**esclusi i casi laringectomizzati all'esordio

C056**PREVENZIONE DELLA TOSSICITÀ CUTANEA INDOTTA DA TRATTAMENTO RADIOTERAPICO NEL TUMORE DELLA MAMMELLA : CONFRONTO TRA DIVERSI TRATTAMENTI TOPICI**

G. Viridis, G. Pavanato, G. Mandoliti

SOC Radioterapia Oncologica – ULSS 18 Rovigo, Italia

Scopo: Le pazienti trattate con radioterapia sull'intera mammella possono presentare una reazione acuta, subacuta o cronica della superficie cutanea compresa nei campi di irradiazione. Lo Scopo: di questo studio retrospettivo è stato di valutare il più efficiente trattamento idratante topico nella prevenzione di effetti cutanei acuti, indotti da radioterapia nel trattamento della neoplasia della mammella.

Materiali e Metodi: Da gennaio 2011 a dicembre 2012, sono state reclutate 75 pazienti affette da neoplasia mammaria con un'età media di 61 anni. Sono stati confrontati i seguenti trattamenti topici: Olio spray, Multivitaminico, Antiossidante (Vea Mix®), Betaglucan, Ialuronato di sodio (Neoviderm®), Polinucleotidi (Leni-Radio®). Le pazienti inserite nel protocollo erano state sottoposte a trattamento chirurgico conservativo sulla mammella (Quadrantectomia con o senza dissezione ascellare omolaterale). La valutazione della tossicità acuta cutanea è stata definita secondo la scala RTOG durante la radioterapia.

Risultati: Tutte le pazienti hanno completato il trattamento radiante; il 72 % ha presentato tossicità cutanea G0-G1, 21 % ha sviluppato tossicità cutanea G2. Nessuna paziente ha presentato tossicità G3 - G4. Il trattamento chemioterapico con taxani e/o antraciline eseguito prima della radioterapia non si è tradotto in un aumento della tossicità cutanea. Delle 25 pz. trattate con Olio spray, Multivitaminico, Antiossidante (Vea Mix®), 9 hanno sviluppato tossicità di G1, 9 tossicità di G2 e 7 tossicità G0. Delle 25 pz. trattate con Betaglucan, Ialuronato di sodio (Neoviderm®) 15 hanno sviluppato tossicità di G1, 1 tossicità di G2 e 9 tossicità G0. Delle 25 pz. trattate con Polinucleotidi (Leni-Radio®), 11 hanno sviluppato tossicità di G1, 5 tossicità di G2 e 9 tossicità G0.

Conclusioni: Tutti i prodotti utilizzati sembrano aver avuto un significativo impatto sul controllo della tossicità cutanea. L'analisi dei dati ha dimostrato una effettiva correlazione tra il trattamento topico usato e l'incidenza e il grado di tossicità cutanea. Per valutazioni definitive sono necessari ulteriori studi su un campione più ampio di pazienti.

C057**PUÒ L' "ADAPTIVE RADIOTHERAPY" NEL CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE ENTRARE A FAR PARTE DELLA PRATICA CLINICA?**

E. Molfese, P. Matteucci, A. Iurato, L.E. Trodella, A. Sicilia, B. Floreno, S. Ramella, L. Trodella

Radioterapia Oncologica, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia

Scopo: Le modifiche anatomiche e dimensionali del tumore durante la RT sono spesso la principale causa di "target missing" e/o di eccessiva irradiazione dei tessuti sani nel carcinoma polmonare. Spesso si verifica una notevole variazione dimensionale del target in corso di RT, per cui potrebbe essere utile monitorare tali modifiche al fine di reimpostare in base ad esse il target del trattamento. Lo scopo di questo studio è analizzare i risultati clinici in pz affetti da NSCLC sottoposti ad "Adaptive-RT" in associazione a chemioterapia concomitante.

Materiali e Metodi: Ventisette pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato sono stati sottoposti presso il nostro centro ad RTCT concomitante. Tutti i pz hanno eseguito controlli settimanali mediante esame TC senza m.d.c. al fine di valutare la tossicità polmonare e monitorare il volume di trattamento. In seguito a riduzione dimensionale del target, è stata eseguita una TC con m.d.c. per reimpostare il trattamento radiante sul nuovo target. Ad un mese dal termine della RT, tutti i pazienti hanno eseguito esame TC torace con m.d.c. per valutare la risposta precoce e quindi sono stati avviati a periodici controlli clinico-strumentali di follow-up.

Risultati: Nel periodo 2009-2012 sono stati trattati 27 pz (19 maschi, 8 femmine) con età mediana di 71 anni (range 38-84); all'esame istologico 8 pz presentavano adenocarcinoma, 15 ca squamoso, 4 istologia non differenziata. 15 pz erano in stadio IIIa e 12 in stadio IIIB. In tutti i casi il target ha ricevuto una dose totale di almeno 59.4 Gy (frazionamento 180 cGy/die). E' stata attuata chemioterapia concomitante con Gemcitabina (18 pz) o altri schemi (9 pz). In tutti i pz si è verificata riduzione della massa tumorale in corso di RTCT. L'esame TC torace con m.d.c. ad un mese dal termine della RTCT ha documentato: RC in 1/27 pz (3,8%); PR in 19/27 pazienti (70,3%); SD in 6/27 pz (22%). Un solo pz è deceduto prima della rivalutazione per comorbidità cardiologiche. In corso di follow-up in 11/25 (44%) pz si è verificata PD sistemica (encefalo 45,5%), fegato (18%), surreni (18%), ossa (18,5%). Il tempo medio di metastatizzazione è di 7.5 mesi.

Conclusioni: La nostra esperienza ha come obiettivo la valutazione della risposta clinica in corso di "Adaptive-RT" concomitante alla chemioterapia. Attualmente il numero di pz è limitato, ma considerando i risultati ottenuti potrebbe essere ipotizzabile introdurre tale approccio nella pratica clinica quotidiana.

C058**RADIOCHEMIOTERAPIA MODERATAMENTE IPOFRAZIONATA SOMMINISTRATA MEDIANTE TOMOTERAPIA ELICOIDALE NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE NON RESECABILE (STADIO IIIA-B)**

S. Arcangeli, A. Monaco, C. Caruso, M. Cianciulli, G.I. Boboc, R. Rauco, M.C. Pressello, V. Donato

Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini - Roma, Italia

Scopo: valutare i risultati in termini di tossicità e controllo di malattia di un trattamento radiante moderatamente ipofrazionato somministrato con Tomoterapia Elicoidale, in associazione a chemioterapia sequenziale o concomitante nel carcinoma polmonare NSCLC non resecabile.

Materialie Metodi: Sessantuno pazienti considerati elegibili sono stati trattati con chemioterapia contenente platino associata a un ciclo di radioterapia moderatamente ipofrazionata con Tomoterapia Elicoidale. La schedula di trattamento prevedeva 30 frazioni giornaliere di 2,25-2,28 Gy ciascuna somministrate in 6 settimane, corrispondenti ad una dose totale equivalente a circa 70 Gy (NTD2) con frazionamento convenzionale, applicando un rapporto a/b di 10 per il tumore. Il target è stato considerato il tumore primitivo e le regioni linfonodali interessate, omettendo l'irradiazione elettiva di tutte le stazioni linfatiche del mediastino. Obiettivi primari sono stati considerati la sopravvivenza globale, il controllo locale, così come la tossicità polmonare ed esofagea acuta e tardiva valutate secondo la scala RTOG.

Risultati: Nessuna tossicità di grado 4 nè acuta nè tardiva è stata riscontrata. 10% dei pazienti hanno sviluppato una polmonite attinica acuta di grado 3. Due pazienti, entrambi nel gruppo sottoposto al trattamento concomitante, hanno sviluppato una esofagite acuta di grado 3. L'incidenza di tossicità polmonare tardiva di grado 3 è stata del 5%, mentre nessun paziente ha manifestato una tossicità esofagea tardiva di grado 3. La durata mediana di sopravvivenza è stata di 18 mesi nel gruppo sequenziale e 24 mesi nel gruppo concomitante, con un tasso di sopravvivenza globale a 1 anno e 2 anni rispettivamente del 77% e 53%, con il 43% dei pazienti allo stadio IIIB.

Conclusioni: I nostri risultati mostrano che un ciclo di radioterapia moderatamente ipofrazionata con Tomoterapia Elicoidale rappresenta un'opzione terapeutica percorribile nei pazienti con NSCLC localmente avanzato non resecabile sottoposti a chemioterapia (sequenziale o concomitante). La radioterapia ipofrazionata, se somministrata con una tecnica dedicata, consente di intensificare la dose in modo sicuro, minimizzando l'effetto del ripopolamento tumorale che può verificarsi con la protrazione del tempo di trattamento.

C059**LA RADIO-CHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE (CCRT) E SEQUENZIALE (SCRT) NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) STADIO III: UNA CASISTICA RETROSPETTIVA MONOISTITUZIONALE DELL'ISTITUTO DEL RADIO "O. ALBERTI" DI BRESCIA DI 67 PAZIENTI (PZ)**

M. Maddalo, S. Ciccarelli, P. Vitali, F. Trevisan, N. Pasinetti, F. Barbera, S.M. Magrini

Istituto del Radio "O. Alberti", Spedali Civili di Brescia - Cattedra di Radioterapia, Università degli Studi di Brescia, Italia

Scopo: Valutare efficacia e tossicità di CCRT e SCRT nel trattamento dei pz affetti da NSCLC in stadio III.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati i pz affetti da NSCLC in stadio III, trattati a titolo radicale; sono state valutate con RTOG le tossicità acute e tardive polmonare (rispettivamente TAP e TTP), cardiaca (TAC E TTC) ed esofagea (TAE e TTE), la sopravvivenza globale (OS) e quella libera da malattia (DFS).

Tabella 1. Correlazione tra tipo di radio-chemioterapia (sequenziale vs concomitante) e risposta clinica al trattamento

p = 0.09	SCRT	CCRT	totale
NC-PD	16	2	18
RP-RC	21	10	31
totale	37	12	49

Abbreviazioni: NC = pz che non hanno risposto al trattamento, PD = pz in progressione, RP = pz con remissione parziale di malattia, RC = pz con remissione completa di malattia, SCRT = radio-chemioterapia sequenziale, CCRT = radio-chemioterapia concomitante.

Risultati: Dal 03/2000 al 12/2012 sono stati trattati 67 pz (M/F: 54/13): 37 pz con SCRT, 12 pz con CCRT, 3 pz con radioterapia esclusiva e 15 pz con chemioterapia seguita da CCRT. 34 pz erano in stadio IIIA e 33 in stadio IIIB (TNM 2009). Istologicamente si trattava di 36 carcinomi squamosi (SC), 21 adenocarcinomi (AC) e 10 indifferenziati. Nessun pz ha eseguito mediastinoscopia, 26 pz hanno eseguito PET di stadiazione. L'età mediana era di 60 anni (range: 41-84), la dose mediana erogata di 64 Gy (range 48-70 Gy), la durata mediana del follow-up di 430 giorni (range: 62-2625). Si sono verificate TAP G3-4 nell'8% dei pz, TAE G3 nel 9% dei pz, nessuna TAC di grado 3-4. In 26 pz non è stato possibile valutare le tossicità tardive; TTP G3-4 si è verificata nel 3% dei pz, TTE G4 nel 3% dei pz, nessuna TTC di grado G3-4. Le TAP e le TAE sono state significativamente più frequenti nei pz trattati con CCRT rispetto ai pz trattati con SCRT (p = 0.01 e p = 0.02 rispettivamente), così come la TTE (al limite della significatività, p = 0.07). La sopravvivenza globale mediana è stata di 14 mesi. La OS e la DFS a 1, 3 e 5 anni sono rispettivamente del 63%, 21%, 12% e 36%, 18%, 8%. All'analisi univariata dei 49 pz trattati con CCRT e SCRT l'unica variabile che impatta sull'OS, dato confermato anche all'analisi multivariata (p<0.001), è la risposta clinica al trattamento (RCT). La RCT risulta inoltre migliore, con differenza al limi-

te della significatività, nei pz trattati con CCRT (tabella). Il tipo di chemioterapia (CCRT vs SCRT), lo stadio (IIIA vs IIIB), l'istologia e la dose erogata (< 60Gy vs > 60Gy) non influenzano significativamente OS e DFS.

Conclusioni: Pur con i limiti di una casistica retrospettiva i nostri dati evidenziano valori di tossicità e sopravvivenza in linea con quelli della letteratura. Il trattamento CCRT sembra essere gravato da tossicità acuta maggiori rispetto alla SCRT; tuttavia l'analisi delle sopravvivenze mostra in questi pz una migliore DFS (p = 0.06) e un più frequente ottenimento di RCT.

C060

LA RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA IN PAZIENTI CON NSCLC AVANZATO: ESPERIENZA DI UNA SINGOLA ISTITUZIONE

S. Bracci, M. Valeriani, L. Agolli, M.F. Osti, T. Falco, F. Bellafiore, E. Tosi, L. Chiacchiararelli, R. Maurizi Enrici

AO Sant'Andrea, Facoltà di Psicologia e Medicina, Università "Sapienza", Roma, Italia

Scopo: Il trattamento standard per il tumore del polmone non a piccole cellule localmente avanzato (NSCLC) è la radioterapia associata alla chemioterapia concomitante. La radioterapia ipofrazionata (HypoRT) potrebbe migliorare il controllo di malattia attraverso un effetto biologico maggiore sulla malattia e una durata minore di trattamento. Abbiamo valutato il controllo locale, la tolleranza e le sopravvivenze in pazienti con NSCLC avanzato trattati con RT ipofrazionata IGRT (Radioterapia guidata dalle immagini) presso il nostro Istituto.

Materiali and metodi: Sono stati analizzati 43 pazienti con NSCLC avanzato: 12 stadio IIIA, 21 stadio IIIB, e 9 stadio IV. Tutti i pazienti sono stati sottoposti HypoRT con dose totale prescritta di 60 Gy in 20 frazioni di 3Gy al giorno. Il trattamento è stato pianificato con una tecnica conformazionale 3 dimensionale associata a IGRT. Le tossicità sono state registrate in base alla scala RTOG. La stima delle sopravvivenze è stata eseguita con il metodo di Kaplan-Meier.

Resultati: Il follow-up mediano è stato di 12 mesi (2-58 mesi). Tutti i pazienti hanno completato la radioterapia e hanno ricevuto la dose totale di 60 Gy sul tumore primitivo e sui linfonodi positivi (BED=79Gy). La sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione a 2 anni sono state di 43% e 34,4%, rispettivamente. Il tempo mediano alla progressione è stato di 12 mesi. La sopravvivenza mediana è stata di 20 mesi. Il controllo loco-regionale a 2 anni e la sopravvivenza libera da metastasi sono state di 52% e 43%, rispettivamente. Il trattamento è stato ben tollerato con 6 pazienti che hanno sviluppato tossicità acuta di grado 3 (3 esofagite e 3 polmonite). Solo 7 pazienti hanno sviluppato tossicità tardive di grado 3: 4 pazienti con polmonite e 3 pazienti con esofagite.

Conclusioni: La radioterapia ipofrazionata è un trattamento fattibile e ben tollerato per i pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone localmente

avanzato. Sono necessari studi randomizzati per confrontare HypoRT con il trattamento convenzionale.

C061

RADIO-CHEMIOTERAPIA SEQUENZIALE NEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) IN STADIO IIIA-IIIB : ANALISI RETROSPETTIVA MONOISTITUZIONALE DI 49 PAZIENTI CONSECUTIVI SOTTOPOSTI A RT A INTENSITÀ MODULATA GUIDATA DALLE IMMAGINI (IG-IMRT) MODERATAMENTE IPOFRAZIONATA MEDIANTE TOMOTERAPIA

S. Gaito¹, A. Bruni¹, L. Rubino¹, S. Pratissoli¹, B. Meduri¹, B. Lanfranchi¹, P. Barbieri¹, S. Scicolone¹, P. Giacobazzi¹, K. Kacupaji¹, F. Bertoni¹

U.O. Radioterapia Oncologica; AOU Policlinico di Modena, Italia

Scopo: La RT-CHT è il trattamento standard per NSCLC in stadio IIIA-IIIB ma il timing delle due opzioni è oggetto di discussione. Lo studio valuta il ruolo della IG-IMRT moderatamente ipofrazionata preceduta da CHT. Efficacia e safety dell'IMRT con boost simultaneo integrato (SIB) sono riportati in termini di in termini di sopravvivenza globale(OS),libera da progressione di malattia (PFS),libera da metastasi (MFS) e controllo locale (LC) per individuare fattori prognostici per l'outcome clinico.

Materiali e Metodi: Analisi retrospettiva di 49pz consecutivi NSCLC sottoposti dal 2008 al 2013 a IGRT con Tomoterapia+/-CHT neoadiuvante per NSCLC presso la UO di Radioterapia di Modena: 21 pz per adenocarcinoma, 26 pz per Ca squamocellulare e 2 pz per Ca sarcomatoide. L'età media alla diagnosi è di 66 anni (range 41-83). Sei pz erano in stadio I-IIIB, 22 pz IIIA, 17 pz IIIB e 4 pz in stadio IV (4/4 sottoposti a metastasectomia prima di iniziare la RT sul torace). Sei su 49 pz presentavano persistenza di malattia macroscopica (R2) dopo intervento di lobectomia polmonare e linfadenectomia. La dose mediana erogata è stata di 62Gy (dose interquartile 60-66Gy) utilizzando frazionamento convenzionale nel 51% e moderato ipofrazionamento in 24pz (2,2-3Gy/die). Tutti i pz sono stati sottoposti a IGRT con Tomoterapia usando tecnica SIB in 22 su 49 pz. La RT è stata preceduta da CHT con scheda a base di platino in 40 su 49pz.

Resultati: Con un FUP mediano di 17 mesi si sono osservate: OS a 1 e 3 anni del 69±7% e del 32,8±8,7% rispettivamente. La PFS è stata del 45±7,7% e 26±8,5% a 1 e 3 anni con LC paria a 69±7% e 56±9,3% a 1 e 3 anni. La MFS a 1 e 3 anni è stata 55±8% e 25±9%. Ad oggi 16 su 49pz hanno presentato recidiva locale, 17pz metastasi a distanza (polmoni, encefalo, osso, surreni). All'analisi univariata la dose/frazione erogata (>2Gy) è risultata essere l'unico fattore prognostico favorevole (p < 0,04) per il controllo locale di malattia. La tossicità acuta polmonare ed esofagea è stata G1-G2 è stata osservata in 17 e 24 pz. Circa gli effetti tardivi abbiamo rilevato tossicità G1-G2 esofagea in 3 pz, polmonare in 14pz, sistemica (astenia) in 5 pz. Due

pz hanno presentato polmonite atinica severa tardiva e 1 pz è deceduto per polmonite atinica severa subacuta.

Conclusioni: La CHT-RT sequenziale pare consentire risultati adeguati adottando tecniche che permettono frazionamenti non convenzionali e dose-escalation. L'ipofrazionamento moderato è risultato fattore prognostico favorevole ($p < 0,04\%$) per il LC senza incrementare la tossicità.

C062

TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO BASSO-INTERMEDIO CON MODALITÀ BRT-HDR

G. Siepe¹, J. Capuccini¹, R. Frakulli¹, S. Cima¹, L. Tontini¹, L. Ronchi¹, A. Galuppi¹, S. Cammelli¹, F. Romani², M. Zompatori¹

¹U.O. Radioterapia f.f. Zompatori Policlinico Sant'Orsola-Malpighi Bologna; ²Fisica Sanitaria Policlinico Sant'Orsola-Malpighi Bologna, Italia

Scopo: Valutare l'efficacia della brachiterapia (BRT-HDR) con finalità esclusiva (1-2 frazioni) nel trattamento del carcinoma prostatico a basso-intermedio rischio.

Materiali e Metodi: Abbiamo arruolato da Aprile 2011 a Dicembre 2012, 15 pazienti (pz) con un'età media di 65 anni (intervallo, 58-77) affetti da carcinoma della prostata a rischio basso-intermedio, stadio clinico T1c (12pz, 80%) e T2a (3 pz; 20%) Gleason Score 2+2 (1 pz; 7%), 2+3 (1 pz; 7%), 3+3 (9 pz; 60%), 3 +4 (4 pz; 26%); valore medio di PSA all'esordio di 5.98 ng/mL (intervallo, 2,71-9). Il volume ecografico medio era di 30cc (intervallo, 11-40). Dodici pz (80%) sono stati trattati con 2 frazioni di BRT-HDR (14 Gy/fr). Tre pz (20%) con unica frazione da 19 Gy. Il fallimento biochimico è stato definito a + 2 ng/mL dal nadir. La tossicità GI e GU è stata valutata con la scala RTOG/EORT, la qualità della vita (QoL) tramite questionario International Prostate Symptom Score (IPSS).

Risultati: Il follow up (FU) medio è stato di 5 mesi (intervallo, 1-20). Il valore medio del PSA all'ultimo FU è stato di 2,36 ng/ml (intervallo, 0,45-6,24) con una riduzione media del 60% ($p = 0,0004$). L'IPSS è risultato stabile: IPSS pre terapia in media 10, IPSS post terapia 8. Sei pz (40%) hanno sviluppato tossicità acuta GU G1, 1 pz (7%) ha sviluppato tossicità G2 risolta con trattamento medico e 8 pz (53%) tossicità G0. A 5 mesi dalla fine del trattamento 1 pz (7%) presentava ancora una tossicità G2 con cisto-uretrite associata a pollachiuria, nicturia e urgenza minzionale, 2 pz (13%) presentavano ancora una sintomatologia urinaria riferibile a tossicità G1. Un pz (7%) ha presentato tossicità G1 GI. Nessun pz ha manifestato tossicità G2. A tre mesi dalla fine del trattamento la tossicità rettale era G0 per tutti i pz.

Conclusioni: I nostri risultati preliminari, depongono per una fattibilità, efficacia e sicurezza del trattamento BRT. Il breve FU e il limitato numero di pz impongono ulteriore periodo di osservazione per la conferma dei risultati ottenuti e la Disease free survival (DFS).

C063

LA DISFAGIA NEI PAZIENTI CON TUMORI TESTA-COLLO (HNCPS): L'IMPORTANZA DELL'APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE (MA) .RISULTATI DEL GRUPPO DI LAVORO CONGIUNTO AIOM-AIRO PER LE TERAPIE DI SUPPORTO

A. Merlotti¹, N. Denaro², O. Caspiani³, D. Alterio⁴, A. Schindler⁵, N. Pizzorni⁵, F. Chiesa⁶, V. Zurlo⁷, M.C. Merlano⁸, E.G. Russi⁹

¹Radioterapia A.O., Busto Arsizio, VA; ²Oncologia ASO Santa Croce e Carle, Cuneo; ³Radioterapia Isola Tiberina Fatebenefratelli, Roma; ⁴Radioterapia IEO, Milano; ⁵ORL Ospedale Sacco, Milano; ⁶ORL IEO, Milano; ⁷Riabilitazione IEO, Milano; ⁸Oncologia ASO Santa Croce e Carle, Cuneo; ⁹Radioterapia ASO Santa Croce e Carle, Cuneo, Italia

Introduzione: La disfagia è la difficoltà o impossibilità di deglutire liquidi, cibo o medicinali e può verificarsi durante la fase orofaringea o esofagea della deglutizione. È un sintomo sottovalutato nei pazienti con HNC.

Materiali e Metodi: Un gruppo di esperti AIOM-AIRO si è nel febbraio u.s. per delineare gli standard di terapia di supporto nei pazienti con HNC trattati con chemio-radioterapia (CRT). Il nostro gruppo ha proposto delle raccomandazioni sulla gestione della disfagia. Le nostre conclusioni: saranno votate in una consensus conference via web.

Risultati: Le le raccomandazioni proposte per HNCPS trattati con CRT curativa (alto livello di consenso) sono riportate di seguito. 1) I trattamenti CRT dovrebbero essere effettuati in Centri in cui siano presenti esperti in nutrizione e deglutizione. 2) Anche in HNCPS asintomatici è suggerita la valutazione clinica di segni e sintomi che segnalano disfagia-inalazione-aspirazione. 3) È opportuno utilizzare una scala di valutazione soggettiva della disfagia e del suo impatto sulla QoL pre-durante e post CRT in tutti gli HNC. 4) Tutti i pazienti con segni o sintomi di disfagia devono essere inviati ad un esperto in nutrizione e deglutizione. 5) I disturbi della deglutizione dovrebbero essere valutati con test strumentali come FEES (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing) e/o VFS (Swallowing Videofluoroscopy). 6) Si esorta la delineazione delle DARS (strutture disfagia-aspirazione correlate) e il report dei relativi parametri dosimetrici. 7) Si consiglia di mantenere la dose alla mucosa del cavo orale quanto più bassa possibile. 8) Sono consigliabili esercizi di deglutizione durante il trattamento finalizzati alla prevenzione di disfagia dopo CRT. 9) Sono necessarie linee guida istituzionali per standardizzare i criteri per la nutrizione artificiale (selezione dei pazienti, tempi e metodi).

Conclusioni: La condivisione di queste raccomandazioni è stata difficile, considerando le diverse specialità e il punto di vista di ciascun esperto (oncologo radioterapista, otorinolaringoiatra, oncologo medico, logopedista), ma riteniamo che un MA sia fondamentale per migliorare il trattamento nei pazienti con HNC.

C064**LA STRUTTURAZIONE DI UN'AREA PEDIATRICA DEDICATA ALL'INTERNO DI UN CENTRO DI PROTONTERAPIA NASCENTE**

B. Rombi¹, D. Pedrotti², P. Orler³, L. Meneghello⁴, A. Lama⁵, G. Basso⁶, S. Vennarini¹, M. Amichetti¹

¹U.O. di Protonterapia, APSS Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari e ATreP Agenzia Provinciale per la Protonterapia, Trento; ²U.O. di Anestesia e Rianimazione I, Ospedale S. Chiara-APSS, Trento; ³Dipartimento di Sociologia e Ricerca Sociale, Università di Trento, Trento; ⁴U.O. di Pediatria, Ospedale S. Chiara-APSS, Trento; ⁵U.O. di Psicologia Clinica, Distretto Sanitario Centro Nord-APSS, Trento; ⁶Dipartimento di Psicologia e Scienze Cognitive, Università di Trento, Trento, Italia

Scopo: La protonterapia (PT) in ambito pediatrico promette vantaggi rispetto alle tecniche fotoniche grazie alla minore irradiazione dei tessuti sani che può tradursi nella ridotta insorgenza e gravità di complicanze tardive e tumori radio-indotti. I percorsi terapeutici in un centro di PT vanno studiati all'interno di una progettazione multidisciplinare integrata. La PT è un'esperienza complessa per la necessità di affrontare, oltre al problema oncologico per se, nuove fasi cliniche come RM e TAC di simulazione, terapia al Gantry, eventuale anestesia giornaliera e preparazione di sistemi di immobilizzazione personalizzati. Per tutta la durata del trattamento i pazienti dovranno stare lontani da affetti, dal sistema scolastico e dall'ambiente sociale di appartenenza. Appare evidente la necessità di preparare un sostegno adeguato alla nuova esperienza che sappia mitigarne i rischi psicologici.

Materiali e Metodi: La neocostituita U.O. di Protonterapia ha organizzato incontri formativi, gestionali ed organizzativi con il personale dei reparti ospedalieri coinvolti (Anestesia, Pediatria, Psicologia clinica) e Dipartimenti dell'Università di Trento.

Risultati: Sono stati istituiti percorsi specifici del bambino in attesa di trattamento che prevedono un'area di accoglienza dedicata, organizzata secondo tre momenti terapeutici: angolo lettura, per il gioco simbolico e per il gioco di manipolazione (robotica, pittura e costruzioni). Il bambino da sottoporre ad anestesia, viene accompagnato da un genitore all'interno della sala di anestesia, addormentato e trasportato al gantry dove viene trattato e infine riportato in sala risveglio. È prevista una stanza di preparazione psicologica attraverso la visione di filmati che descrivono le fasi di preparazione alla terapia e alla sua simulazione e una dedicata alle attività simboliche (gioco, disegno, etc) per l'elaborazione psicologica dei contenuti emotivi. Sono state approntate attrezzature di anestesia dedicate e sistemi di monitoraggio adeguati. Oltre agli spazi e alle attrezzature è stato predisposto un canale di lavoro con realtà nazionali in ambito onco-ematologico di riconosciuta esperienza.

Conclusioni: Per organizzare un'area pediatrica dedicata all'interno di un centro di PT, è necessario che diverse figure professionali siano coinvolte con largo anticipo nell'organizzazione degli spazi e dei percorsi con particolare riguardo agli aspetti psicologici.

C065**ANALISI DELLA GESTIONE DELLE TOSSICITÀ INDOTTE DA RADIOTERAPIA ATTRAVERSO UN MODELLO DI CONSENSO CONDIVISO**

A. Ciabattoni, R. D'Angelillo, S. Arcangeli, A. Corbosiero, V. De Sanctis, G. Mazzarella, M. Carcaterra, M. Balducci, D. Musio, A. Fontana, G. Giovinazzo, M. Fiore, L. Trodella

On behalf of the Toxicity Project Group of AIRO Lazio-Abruzzo-Molise, Italia

Scopo: Il crescente utilizzo della terapia radiante nel trattamento multimodale dei tumori e l'aumento dei pazienti lungo-sopravvissuti rendono gli effetti collaterali acuti e la tossicità a lungo termine sempre più frequenti. Le tecnologie avanzate influenzano fortemente i tassi di guarigione, permettendo dosaggi più alti e riducendo gli effetti collaterali. Il Comitato Direttivo del Gruppo AIRO Lazio-Abruzzo-Molise ha deciso di affrontare il problema della gestione della tossicità radio-indotta mediante l'analisi comparativa tra l'esperienza clinica e i migliori risultati pubblicati in letteratura. Scopo: di questo lavoro è valutare i fattori che influenzano l'incidenza di tossicità indotta da radiazioni e raccomandare le specifiche terapie di supporto per il controllo dei sintomi.

Materiali e Metodi: È stato applicato un modello di consenso sulla base del "Metodo Delphi Modificato" (MDM). Da Gennaio 2013 è stato coinvolto un gruppo di 13 radioterapisti operanti in diverse istituzioni regionali: tutti avevano una comprovata esperienza in Radioterapia Oncologica e diversi campi di interesse. La procedura è stata effettuata attraverso la raccolta dei dati dalla letteratura, sintetizzando le informazioni, facendole circolare via mail e sfruttando le intuizioni degli esperti per consentire di raggiungere decisioni condivise.

Risultati: Sono state esaminate le tossicità radio-indotte in 6 diverse regioni anatomiche: encefalo, testa e collo, mammella, torace, addome e pelvi. Per ciascuno di esse è stata compilata una introduzione generale, i dati riguardanti la patogenesi, la frequenza dei sintomi, la scala di riferimento, gli organi a rischio (OAR), la profilassi e la terapia farmacologica in base al grado di tossicità. Tutte le informazioni raccolte sono state esaminate dai partecipanti ed è stato espresso un livello di consenso alto, medio o basso. I pareri sono stati raccolti in forma aggregata e sintetizzati in un unico documento. Una revisione finale è stata affidata a due revisori autorevoli prima della pubblicazione.

Conclusione: Non esistono al momento linee guida condivise sulla gestione della tossicità in radioterapia. L'obiettivo del metodo del consenso è stato di determinare il grado di concordanza di medici esperti sulla migliore condotta terapeutica in questo ambito, per uniformare i trattamenti e renderli disponibili per la comunità dei radioterapisti.

C066**RUOLO DELLA PET CON COLINA NELLA DIAGNOSI E FOLLOW-UP DEI PAZIENTI CON CARCINOMA PROSTATICO (PC)**

G. Squeo¹, A. De Zio², M.P. Ciliberti¹, A. Natuno¹, A. Errico¹, S. Carbone¹, A. Lamacchia², A.M. Cicoria², R. D'Agostino², S. Bambace¹

¹U.O.C Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari, Italia

Obiettivo: valutare l'utilizzo ottimale della PET con colina nella diagnosi di recidiva e/o metastasi di carcinoma prostatico.

Materiali e Metodi: Abbiamo effettuato una ricerca su PUBMED inserendo le parole "PET CHOLINE IN PROSTATE CANCER" ed abbiamo analizzato i risultati riportati nei lavori visualizzati.

Risultati: Nella diagnosi di tumore prostatico, la PET/TC con colina sembra essere una metodica altamente specifica (86-97%), se pur dalla controversa sensibilità (55-100%) soprattutto nella definizione dell'estensione extraprostatica del tumore (22%). La sensibilità della metodica, infatti, sembra dipendere da diversi fattori ancora da definire (es. Gleason score, dimensioni, localizzazione...). Pertanto non risulta una metodica appropriata per la definizione dell'estensione tumorale prima del trattamento RT radicale, soprattutto nei pazienti in classe di rischio bassa. La PET/CT con colina si è invece dimostrata utile nello studio dei pazienti con malattia locale dopo prostatectomia (sensibilità e specificità rispettivamente del 73% e 88%) e nell'identificazione della recidiva linfonodale (64 e 90%). La sensibilità della PET tuttavia dipende in maniera direttamente proporzionale dai livelli sierici di PSA. In tali pazienti può essere utilizzata per delimitare i siti di recidiva all'interno della loggia prostatica da sottoporre a boost radioterapico. La PET con colina, infine, ha un maggiore sensibilità e specificità della scintigrafia ossea e della tac nella localizzazione di metastasi a distanza.

Conclusioni: dalla ricerca effettuata, si evince che la PET con colina: 1) Pur avendo un'alta specificità, non ha particolare indicazione nella diagnosi di PC, a causa del limitato potere di risoluzione spaziale e della scarsa sensibilità nell'identificazione di malattia extraprostatica; può avere un ruolo nella stadiazione in pazienti con particolari fattori di rischio PSA molto elevato, Gleason score molto alto, tumore prostatico sconfinato...2) Ha un ruolo nell'identificazione della malattia metastatica e nella recidiva locoregionale, pur con i noti limiti in caso di PSA bassi. 3) Risulta infine utile nella definizione dei volumi e nell'impostazione del piano di trattamento radioterapico nei casi di recidiva locale di malattia post-prostatectomia: consente di attuare dose-escalation sulla sede di recidiva e di ottenere un potenziale migliore controllo di malattia, pur essendo necessari studi prospettici di confronto con l'irradiazione dell'intera loggia prostatica.

C067**CONTROLLO DELL'ASTENIA DURANTE RADIOTERAPIA. ANALISI RETROSPETTIVA SULL'USO DEL PANAX GINSENG CA MAYER G115 E PROPIONIL-L-CARNITINA**

A. Bonetta

U.O. Radioterapia Oncologica, Istituti Ospitalieri di Cremona, Italia

Scopo: Per contrastare la fatigue in corso di Radioterapia è possibile utilizzare il Panax Ginseng CA Mayer G115 (PG) ed ev. la L-propionil carnitina (LPC). Il PG è un fitocomplesso (38 saponine) ad attività adattogena (migliora la resistenza allo stress fisico, chimico, biologico), ergogenica, immunomodulante, antiossidante e proapoptotica. La LPC ha un ruolo nella produzione di energia come carrier mitocondriale di acidi grassi. Si riporta una esperienza retrospettiva nell'ambito della irradiazione mammaria e prostatica.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati due gruppi di pazienti con fatigue di grado VAS (metodo analogico visivo) ≥ 4 . Il primo di 53 uomini trattati con intento radicale o adiuvante per neoplasia prostatica, il secondo di 91 donne irradiate con intento adiuvante sulla mammella. Per valore VAS superiore a 3, si consigliava assunzione di PG (monoselect Panax) seguito, nel caso di non risposta (calo di meno di 3 punti VAS), da terapia con LPC (carnifast).

Risultati: Nel gruppo maschile è stato osservato un calo dell'astenia in 36 su 53 pazienti (67.9%) solo con ginsenoidi. Gli altri pazienti hanno assunto in sequenza LPC con rilievo di 7 responders (13.2% del gruppo), portando le risposte positive a circa l'81%. Nel gruppo femminile il calo è stato osservato in 57 pazienti (62%) con i soli ginsenoidi. Tra le restanti pazienti, dopo LPC, sono state osservate 11 responders (12.0% del gruppo), portando le risposte positive a circa il 74%. Non sono stati osservate reazioni avverse significative o fenomeni allergici.

Conclusioni: L'esperienza riportata evidenzia che i ginsenosidi, con ev. associazione di LPG, possono avere effetti positivi sulla fatigue da radioterapia. La fatigue è multifattoriale, con cause psico-fisiche: un trattamento specifico deve avere perciò target multipli. Il PG infatti presenta: 1) attività antidepressiva (stimolo sul sistema colinergico, modulazione della attività dopaminergica e incremento della memoria; 2) effetti cardiotonici; 3) incremento della risposta immunitaria (umorale e cellulo-mediata, con incremento di anticorpi circolanti, di attività NK e di citotossicità T-mediata), 4) azione indiretta ipotalamo-ipofisaria (stimolo produzione di ACTH). La LPC incrementando la produzione di energia endocellulare nel tessuto muscolare, sinergizza con il PG specialmente sulla astenia/adinamia, stimolando anche la contrattilità cardiaca e la vasodilatazione periferica (miglioramento della perfusione periferica).

C068

CONTOURING DEL MUSCOLO COSTRITTORE SUPERIORE PER I PAZIENTI CON NEOPLASIA DEL DISTRETTO CERVICO-FACCIALE TRATTATI CON RADIOTERAPIA: STUDIO PROSPETTICO DEL GRUPPO DI LAVORO AIRO TESTA-COLLO

D. Alterio¹, D. Ciardo¹, L. Preda², A. Argenone³, O. Caspiani⁴, R. Micera⁵, M.G. Ruo Redda⁶, E. Russi⁷, E. Bianchi⁸, E. Orlandi⁹, A. Bacigalupo¹⁰, M. Busetto¹¹, D. Cante¹², V. De Sanctis¹³, P.F. Franco¹⁴, L. Lastrucci¹⁵, L. Marucci¹⁶, A. Merlotti¹⁷, M. Molteni¹⁸, F. Pajar¹⁹, M. Rampino²⁰, L. Santoro²¹, R. Orecchia^{1,22}

¹Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Divisione di Radioterapia; ²Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Divisione di Radiologia; ³Istituto Nazionale dei Tumori, Napoli; ⁴Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Roma; ⁵Ospedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; ⁶Azienda Ospedaliero - universitaria "San Luigi Gonzaga" di Orbassano, Università di Torino; ⁷Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo; ⁸Ospedale S. Anna, Como; ⁹Fondazione IRCSS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ¹⁰IRCSS AOU San Martino IST, Genova; ¹¹Ospedale dell'Angelo, Mestre; ¹²Ospedale di Ivrea, Ivrea; ¹³Ospedale S. Andrea, Università La Sapienza, Roma; ¹⁴Azienda USL Valle d'Aosta, Aosta; ¹⁵Ospedale S. Donato, Arezzo; ¹⁶Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma; ¹⁷Ospedale di Saronno, Busto Arsizio; ¹⁸Ospedale di Circolo, Varese; ¹⁹Azienda Ospedaliero - universitaria Careggi, Università di Firenze; ²⁰Ospedale S. Giovanni Battista, Università di Torino; ²¹Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Divisione di Epidemiologia e Biostatistica; ²²Università degli Studi di Milano, Italia

Obiettivo. Il muscolo costrittore superiore (MCS) del faringe rappresenta una delle strutture critiche coinvolte nello sviluppo della disfagia cronica radio-indotta. L'obiettivo di questo studio multicentrico è stato quello di standardizzare la procedura di contouring del MSC.

Materiali e Metodi. Sono state selezionate le CT di simulazione di 3 pazienti trattati per neoplasia del distretto testa-collo per le quali fosse disponibile una corrispondente Risonanza Magnetica (RM). Un medico radiologo esperto ha contornato il MCS sulle scansioni RM e questi contorni sono stati riportati sulle immagini CT, definendo il disegno gold standard (GS). La procedura di contouring prevedeva il disegno del MCS secondo una procedura standard (definita attraverso una revisione della letteratura) e una procedura ottimizzata (definita in aderenza al metodo di contouring sulla MR). E' stato richiesto a ciascun operatore di ripetere il contouring con i due metodi per tre volte. Il confronto tra i due metodi è stato effettuato valutando la variabilità intra- e inter-operatore attraverso un'analisi quantitativa (volumetrica) e qualitativa (sovrapposizione delle strutture). Il MCS è stato inoltre suddiviso in tre sottoregioni (anteriore, posteriore e superiore), per le quali lo stesso tipo di analisi è stata ripetuta. E' stata valutata inoltre la sovrapposizione con il contorno GS.

Risultati: Venti centri hanno partecipato allo studio per un totale di 34 operatori e 612 contornamenti. I volumi medi (\pm deviazione standard) sono pari a 9.24(\pm 3.30) cc per il metodo standard e 12.31(\pm 4.31) cc per il metodo ottimizzato. I risultati dell'analisi di variabilità sono riassunti nella tabella (in cui con * si indica la percentuale di confronti statisticamente significativi). La sotto-regione superiore del MCS non è stata identificata nel 25.2% dei contornamenti ottenuti utilizzando il metodo standard e nel 1.3% dei casi per il metodo ottimizzato.

Conclusioni: La procedura di contornamento ottimizzata ha dimostrato una riduzione della variabilità intra- ed inter-osservatore statisticamente significativa nonché una migliore aderenza al volume disegnato sulle immagini RM.

Tabella 1.

VARIABILITA'	Indice	Metodo Standard	Metodo Ottimizzato	p-value	Bifida sulla variabilità
TUTTO	Coerenza	42.6%	45.3%	0.015	+
	Estensione dei volumi*	26.6%	12.8%	0.05	+
	Sovrapposizione	46.4%	52.2%	<0.001	+
Confronto con il GS	Sovrapposizione	25.3%	35.7%	<0.001	+
REGIONE SUPERIORE	Coerenza	49.7%	48.6%	0.94	=
	Estensione dei volumi*	17.6%	9.8%	<0.001	+
	Sovrapposizione	43.9%	42.8%	0.018	+
REGIONE POSTERIORE	Coerenza	41.5%	36.3%	0.013	+
	Estensione dei volumi*	1.4%	1.4%	0.05	=
	Sovrapposizione	33.2%	38.4%	<0.001	+
REGIONE SUPERIORE	Coerenza	43.1%	41.9%	0.20	=
	Estensione dei volumi*	16.7%	9.9%	0.05	+
	Sovrapposizione	44.3%	53.1%	<0.001	+

C069

DUE DIFFERENTI MODALITÀ DI TRATTAMENTO IN PAZIENTI CON TUMORE AVANZATO DELLA LARINGE SOVRAGLOTTICA: STUDIO RETROSPETTIVO MONO-ISTITUZIONALE

N. Dinapoli¹, F. Bussu², F. Micciche¹, R. Autorino¹, G. Chiloiro¹, G. Mantini¹, C. Parrilla², G. Cadoni², J. Galli², G. Almadori², G. Paludetti², V. Valentini¹

¹Divisione di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, UCSC - Roma; ²Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, UCSC - Roma, Italia

Introduzione: Il trattamento dei carcinomi squamosi della laringe sovraglottica negli ultimi vent'anni ha subito importanti modifiche, si è passati da un approccio principalmente chirurgico ad una finalità di preservazione d'organo con trattamento radioterapico, soprattutto negli stadi avanzati di malattia.

Materiali e Metodi: Settantotto pazienti affetti da Carcinoma squamoso della Laringe Sovraglottica avanzata (stadi III e IV) sono stati trattati da Novembre 2005 a Gennaio 2013 con due differenti modalità terapeutiche: chirurgia e radiochemioterapia.

Risultati: Quarantasei pazienti sono stati sottoposti a trattamento radiochemioterapico (29 pazienti hanno eseguito Cetuximab 250 mg/mq q7; 16 pazienti Cisplatino 100 mg/mq q 21). Tre pazienti sono stati avviati a radioterapia esclusiva per comorbidità.

Ventinueve pazienti sono stati sottoposti a laringectomia parziale o totale. Il follow-up mediano è stato di 38 mesi con nessuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia nei due gruppi. L'unica differenza significativa si è evidenziata nel sottogruppo dei pazienti cT4 in cui la chirurgia sembra avere un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia ($p=0.048$).

Conclusioni: Il nostro studio conferma che la radiochemioterapia garantisce una sopravvivenza simile a quella della laringectomia, permettendo una preservazione laringea in un rilevante numero di pazienti. Nei tumori cT4 della laringe sovraglottica la chirurgia, comunque, rimane lo standard di trattamento.

C070

RUOLO DELLA CHEMIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL CANALE ANALE T1-2 NO: ANALISI RETROSPETTIVA DI 140 PAZIENTI (PZ)

L. Lestrade¹, B. De Bari², M. Maddalo², P. Vitali², F. Barbera², M. Buglione², P. Pommier¹, X. Montbarbon¹, S.M. Magrini², C. Carrie¹

¹Centre de Lutte contre le Cancer "Leon Berard" - Lyon, France. ²Istituto del Radio "O. Alberti", Spedali Civili di Brescia - Cattedra di Radioterapia, Università degli Studi di Brescia, Italia

Scopo: Valutare l'efficacia e la tossicità dell'associazione della chemioterapia (CT) in pz trattati con radioterapia (RT) radicale +/- CT per carcinoma del canale anale in stadio iniziale (T1-2N0).

Materiali e Metodi: Sono stati retrospettivamente analizzati pz affetti da carcinoma del canale anale T1-2N0 trattati presso il "Centre Léon Bérard" di Lione (96 pz) e presso l'Istituto del Radio di Brescia (46 pz). È stata valutata la relazione tra alcune variabili cliniche (età, T, controllo locale si/no) e terapeutiche (tecnica boost EBRT vs BRT, irradiazione pelvica si/no, dose RT pelvica <math>< 45\text{Gy}</math>, dose totale sul T <math>< 63\text{Gy}</math>, irradiazione inguinale profilattica, CT si/no) e gli outcomes di sopravvivenza e tossicità.

Risultati: 140 pz sono stati trattati con RT curativa, 76 pz con e 64 pz senza CT associata, per carcinoma del canale anale T1 (28 pz) o T2 (112 pz). L'età mediana era 70 anni (range 25-90). Il follow up mediano è stato di 64 mesi (range: 1-237). All'analisi multivariata la CT concomitante ha mostrato influenzare significativamente il controllo locale (LC) ($p=0.04$) e l'OS ($p<0.001$). La Tabella 1 riporta i risultati dell'analisi multivariata. Il tasso globale di tossicità G3-G4 acute e tardive è stato del 13.9% e del 8.7% rispettivamente. Il rischio di tossicità acuta G3-4 è stato significativamente maggiore nei pz che hanno ricevuto il boost con RT a fasci esterni (EBRT, $p=0.016$), in quelli in cui sono stati irradiati a titolo profilattico sugli inguini ($p=0.039$) e in quelli con età > 70 anni. Il rischio di tossicità tardiva G3-4 è significativamente maggiore nei pz che hanno ricevuto il boost con EBRT ($p=0.016$).

Conclusioni: nella nostra esperienza, la CT con-

comitante influenza favorevolmente gli outcomes clinici nei pz affetti da carcinoma del canale anale in stadio iniziale; il rischio di tossicità acuta e tardiva non è aumentato dall'associazione della CT concomitante.

Tabella 1. Risultati dell'analisi multivariata (sono riportati solo i risultati riguardanti le variabili statisticamente significative nel modello finale).

Endpoint	Variabili significative	Rischio Relativo (range)	p
Controllo Locale	T		
	T1	1	
	T2	12 (1.25 - 89.2)	0.015
	RT +/- CT		
Sopravvivenza Globale	RT	1	
	RT-CT	0.4 (0.18 - 0.78)	0.008
	Controllo Locale		
	Si	1	
Sopravvivenza libera da malattia	No	3.4 (1.7 - 6.6)	<0.001
	RT +/- CT		
	RT	1	
	RT-CT	0.5 (0.2 - 0.9)	0.04
Sopravvivenza libera da recidiva linfonodale	Tecnica boost		
	EBRT	1	
	BRT	0.5 (0.3 - 0.9)	0.03
Sopravvivenza libera da metastasi	Controllo Locale		
	Si	1	
	No	61.4 (21.2 - 177.5)	<0.001
Sopravvivenza libera da colostomia	Controllo Locale		
	Si	1	
	No	14.2 (3.2 - 63.3)	0.001
Sopravvivenza libera da colostomia	Controllo Locale		
	Si	1	
	No	42.8 (4.4 - 417.6)	0.001
Sopravvivenza libera da colostomia	Controllo Locale		
	Si	1	
	No	33.5 (11.1 - 101.2)	0.001

Legenda: CT = chemioterapia, RT = radioterapia, EBRT = radioterapia a fasci esterni, BRT = brachiterapia.

C071

VALUTAZIONE DEL FDG-PET SUV COME FATTORE PREDITTIVO E PROGNOSTICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL CANALE ANALE TRATTATI CON RADIO-CHEMIOTERAPIA ESCLUSIVA

L. Deantonio¹, M. Di Genesisio¹, L. Turri¹, C. Perotti¹, T. Cena², G.M. Sacchetti³, M. Krenghi^{1,4}

¹Radioterapia; ²Epidemiologia e Biostatistica; ³Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliero Universitaria "Maggiore della Carità", Novara; ⁴Dipartimento di Medicina Traslazionale e BRMA, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: Analizzare il ruolo del 18F-FDG-PET SUV come potenziale fattore predittivo e prognostico nei pazienti (pz) affetti da carcinoma (ca) del canale anale, candidati a trattamento integrato RT-CT.

Materiali e Metodi: Sono stati sottoposti a RT-CT 55 pz, 18 maschi e 37 femmine, con età mediana di 67 anni (range 44-90), affetti da ca del canale anale (80% squamocellulare, 15% cloacogenico e 5% adenocarcinoma). I pz sono stati stadiati con endoscopia, TC torace-addome e RM della pelvi. Tutti hanno eseguito PET/TC in posizione di trattamento RT per studio piano di cura mediante fusione d'immagine. In 4 pz (7%) la neoplasia è risultata in stadio I, in 25 (45%) in stadio II, in 4 (7%) in stadio IIIA, in 22 (41%) in stadio IIIB. Trentasei pz (65%) sono stati trattati con tecnica 3D-CRT e 19 pz (35%) con IMRT; la dose mediana è stata 59.4 Gy (range 54-65 Gy) sul tumore primitivo (T) e sui linfonodi (N) pelvici e inguinali positivi, 45 Gy (range 39.6-45 Gy) sui linfonodi negativi. È stata associata CT concomitante con mitomicina-C e 5-fluorouracile (5-FU) in 27/55 pz (49%), o cisplatino e 5-FU in 21/55 pz (38%); 7 pz hanno ricevuto sola RT. Sono stati analizzati i valori di SUV massimo (SUVmax) e medio (SUVmean) relativi a T e N e correlati con lo stadio alla diagnosi, la risposta al trattamento e la sopravvivenza globale e libera da malattia mediante Log-rank test. E' in corso l'analisi multivariata.

Risultati: Sono state osservate 27/55 (49%) risposte complete (RC) e 28/55 (51%) risposte parziali (RP). I valori medi maggiori di SUVmax e SUVmean sono risultati significativamente correlati ($p=0.017$ e $p=0.012$) con lo stadio avanzato del T (T3-T4 vs T1-T2) e con la RP ($p=0.002$ e $p=0.029$). Dopo follow-up mediano di 51 mesi (range 6-84), 19/55 pz (35%) hanno presentato progressione di malattia, 13 (68%) recidiva loco-regionale e 6 (32%) ripresa sistemica di malattia. La sopravvivenza attuariale globale a 2 e 5 anni è stata del 72% e del 60% e la sopravvivenza attuariale libera da malattia (DFS) a 2 e 5 anni del 70% e del 42% rispettivamente. Valori medi maggiori di SUVmax di T sono risultati significativamente associati a una peggiore DFS ($p=0.01$). I risultati significativi sono riportati in tabella 1.

Conclusioni: Nel nostro studio i valori di SUVmax e SUVmean sono risultati significativamente correlati allo stadio alla diagnosi ($p=0.017$ e $p=0.012$), alla risposta al trattamento ($p=0.002$ e $p=0.029$) e alla DFS ($p=0.01$).

Tabella 1.

	T4-T3 vs T1-T2	RP vs RC	DFS
SUV_T_max	$p = 0.017$	$p = 0.002$	$p = 0.01$
SUV_T_mean	$p = 0.012$	$p = 0.029$	$p = ns$

C072

LA RADIOEMBOLOZZAZIONE CON Y90 IN LESIONI EPATICHE PRIMITIVE E SECONDARIE: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

L. Cancian¹, F. Dalla Pozza², L. Bindoni³, M. Massani⁴, G. Morana¹

¹U.O. Radiologia Diagnostica; ²U.O. Medicina Nucleare; ³U.O. Fisica sanitaria; ⁴U.O. IV Chirurgia, Ospedale Regionale di Treviso.

Scopo: Valutazione retrospettiva di pz trattati con Radioembolizzazione epatica presso l' Ospedale Regionale di Treviso dal 06/2009 al 12/2012. Sono stati trattati 31 pz (21 maschi, 10 femmine): 21 epatocarcinomi (HCC), 1 colangiocarcinoma, 9 metastasi da ca del colon.

Materiali e Metodi: Tutti i pz sono stati valutati nel contesto del gruppo di studio del fegato I pz con malattia metastatica avevano già eseguito II/III linea di chemioterapia; i pz con HCC erano tutti considerati inoperabili (due pazienti con trombosi portale neoplastica). La stima pretrattamento dell'attività da somministrare è stata calcolata con metodi empirici che tengono conto della grandezza del tumore della frazione di attività al polmone, condizioni cliniche, peso e altezza del paziente. La dose in Gy al volume da trattare è stata calcolata a partire dall'attività, secondo le indicazioni del Report AAPM 144 e utilizzando la volumetria TC. $Attività = (Superficie corporea \cdot 0.2) + volume\ tumore / volume\ fegato$. Il volume variava da un minimo di 44 a un massimo di 450 cm³ (mediana di 175) a cui corrispondono lesioni del diametro da 4.4 - 9.5 cm (mediana di 6.9). Nei pz HCC l'attività variava da 1 a 1.8 GBq con dose al target variabile da 256 Gy nelle lesioni più grandi a > di 2500 Gy per lesioni piccole. Nei pz con metastasi l'attività è stata di 1.5 GBq con dose al target variabile da 400 a 2000 Gy. Il Follow-up è stato eseguito con TC/RM a 3, 6, 9 e 12 mesi e poi semestrale.

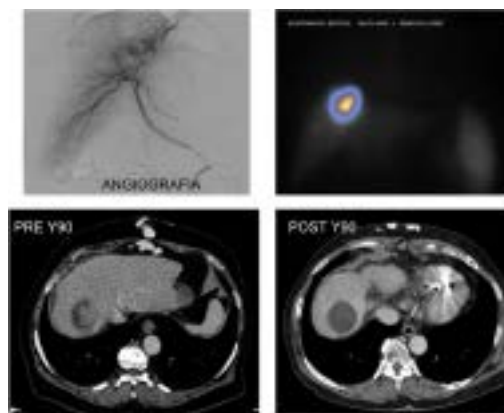


Figura 1.

Risultati: In tutti i pz si è documentata una RP secondo i criteri RECIST 1.1, due casi di HCC con RC.

Nel gruppo HCC la sopravvivenza mediana è stata di 15 mesi (34-11), in due pazienti la risposta parziale ha consentito l'intervento chirurgico con pz vivi a 48 e 36 mesi. Nel gruppo delle metastasi la sopravvivenza mediana è di 12 mesi (18-6 mesi). Non abbiamo registrato nessuna complicanza precoce o tardiva di tipo maggiore.

Conclusioni: Alla luce della nostra esperienza e dei dati di letteratura è possibile affermare che la Radioembolizzazione è sicura ed efficace se gestita con team preparato. La dosimetria permane il punto critico, i nostri dati con dosi variabili e a volte marcatamente elevate lo conferma. E' pertanto necessario implementare modelli di calcolo della dose più sofisticati, come il modello a ripartizione, e sviluppare controlli post-somministrazione come CT-SPECT per verificare l'effettiva distribuzione finale del radiofarmaco. La Radioembolizzazione ha dimostrato buoni risultati è ora necessario capirne il timing di impiego con gli altri trattamenti.

C073

RADIO-CHEMIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DEL CANALE ANALE

L. Paoletti¹, P. Alpi¹, R. Barca¹, S. Fondelli¹, B. Grilli Leonulli¹, F. Rossi¹, M. Esposito², A. Ghirelli², S. Pini², S. Russo², P. Bastiani¹

¹Radioterapia; ²Fisica Sanitaria Azienda Sanitaria Firenze, Ospedale S. M. Annunziata, Italia

Scopo: La radio-chemioterapia (R-CT) rappresenta lo standard terapeutico per il carcinoma del canale anale (CCA), coniugando eccellente controllo di malattia e preservazione sfinteriale, seppur con effetti collaterali acuti talora marcati e causa di frequenti sospensioni del trattamento. L'avvento di IMRT e VMAT ha consentito ultimamente di ridurre la durata globale della R-CT con somministrazione simultanea di dosi diversificate a volumi differenti. Scopo di questa analisi è la valutazione dell'outcome e della tox nei pazienti (pz) trattati presso la Radioterapia dell'ASF.

Materiali e Metodi: Da maggio 2009 a marzo 2013, valutati 27 pz (età media 62 aa) con diagnosi istologica di CCA (a cellule squamose nel 96% dei casi, 1 adenocarcinoma mucinoso) trattati con intento radicale. 23/27 pz (85%) hanno effettuato RM pelvica per stadiazione locale. Lo stadio di malattia è risultato T1-T2 nel 48% dei casi, T3-T4 nel 52%, N+ nel 44%; grading scarsamente differenziato (G3) nel 26%. 25 pz (92%) sottoposti a CHT concomitante (5-FU e MMC); 2 pz esclusi per età e comorbidità. La dose media somministrata al tumore primitivo e alla pelvi è stata di 60 (range 54-66) e 42 Gy (range 36-50.4). I pz trattati con 3D-cRT sono stati il 44%, con IMRT-SIB il 37%, con VMAT-SIB il 18%. Il follow-up (FU) medio è di 26 mesi. La tolleranza è stata valutata durante il trattamento e con visite di follow-up ogni 3-6 mesi, secondo le scale di tox RTOG/EORTC.

Risultati: Dieci pz (37%) hanno completato la R-CT senza interruzioni. I giorni di sospensione sono risultati in media 3 (3.5 3D-cRT, 3 IMRT, 2.2 VMAT).

3 pz (11%) hanno riportato tox GE acuta G3, mentre si è avuta tox cutanea con desquamazione umida ed epiteliosi G3 nel 48% dei casi. Nessuna tox GE tardiva \geq G3. Nel FU, 1 pz (3.7%) ha presentato una recidiva loco-regionale (LR), mentre in 1 pz si è avuta persistenza di malattia dopo R-CT; entrambi trattati con chirurgia di salvataggio. 3 pz hanno sviluppato metastasi a distanza (11%): tutti si presentavano all'esordio in stadio avanzato (T3-4 N+) o con grading G3. I tassi di controllo locale e a distanza a 2 anni sono risultati rispettivamente 92% e 88%, con OS pari a 96%.

Conclusioni: La R-CT nel CCA si associa ad elevato controllo di malattia, con tox acuta accettabile. Le tecniche IMRT/VMAT-SIB consentono di minimizzare la dose agli OAR e riducono la durata globale del trattamento. E' auspicabile un follow-up più lungo per l'accurata valutazione di eventuali tox tardive.

C074

SOPRAVVIVENZA GLOBALE, SOPRAVVIVENZA LIBERA DA MALATTIA E CONTROLLO LOCALE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A RADIO-CHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE CON 5-FLUOROURACILE E CISPLATINO (PLAFUR) PER NEOPLASIE DEL CANALE ANALE

S. Di Santo, C. Cefalogli, U. Moriconi, G. Caponigro, M. Di Tommaso, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro

Istituto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio" Chieti, Italia

Scopo: Valutazione di sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da malattia (DFS), controllo locale (LC), tossicità acuta e continenza anorettale e urinaria in pazienti sottoposti a radio-chemioterapia concomitante per neoplasia del canale anale.

Materiali e Metodi: Dal 2000 al 2012 presso il nostro Istituto 35 pazienti affetti da carcinoma del canale anale (25 carcinomi epidermoidali e 10 adenocarcinomi) sono stati trattati con radioterapia conformazionale 3D sulla pelvi (dose totale: 45-50 Gy) associata a chemioterapia concomitante a base di Cisplatino e 5-Fluorouracile oppure Mitomicina-C e 5-Fluorouracile o Mitomicina-C e Capecitabina. Tutti i pazienti sono stati rivalutati a sei settimane dalla fine del trattamento radio-chemioterapico con biopsia e TAC. Nei pazienti trattati dal 2000 al 2011, in caso di risposta parziale o completa è stato somministrato un boost sulla sede di malattia (dose totale: 9-18 Gy) a due mesi dalla fine del trattamento, mentre nei restanti casi, il paziente è stato sottoposto a chirurgia demolitiva. Nei pazienti trattati successivamente al 2011 il sovradosaggio è stato somministrato in tutti i pazienti sequenzialmente al trattamento sulla pelvi. La tossicità è stata valutata con la scala RTOG.

Risultati: La valutazione dei risultati è stata possibile in 28/35 pazienti con un follow up medio di 31 mesi (range 3-80). La sopravvivenza globale è risultata dell'86% (un pz è morto per ictus, 3 per progressione di malattia: uno per metastasi e due per recidiva locale); la sopravvivenza libera da malattia di 29 mesi; il

controllo locale dell'80%. La tossicità acuta è risultata lieve: gastrointestinale G1-G2 nel 50%, genitourinaria nel 7% e cutanea nel 71% dei pazienti. Un paziente ha avuto una tossicità gastrointestinale G3 e in 2 pazienti è stata descritta una tossicità cutanea G3-G4. Inoltre, sono stati osservati 3 casi (10%) di incontinenza fecale (2 lieve, 1 severa) e 6 casi (21%) di incontinenza urinaria (4 lieve, 2 severa).

Conclusioni: I risultati della nostra esperienza in termini di OS, DFS, LC e tossicità risultano in accordo con la letteratura, sarebbe comunque auspicabile in futuro un'analisi dei sottogruppi in base alle differenti schedule radio-chemioterapiche e un più lungo follow-up.

C075

IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NELL'ITER TERAPEUTICO DELLA NEOPLASIA DEL CANALE ANALE

A. Arcelli, A. Guido, A. Cortesi, S. Cammelli, A. Galuppi, S. Cima, B. Iacopino, G.P. Bianchi, R. Mazarotto, M. Zompatori

Istituto di Radioterapia Policlinico S.Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Italia

Scopo: Analizzare retrospettivamente le neoplasie del canale anale trattate a Scopo: radicale in termini di controllo locale di malattia, sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia e valutare le variabili associate alla sopravvivenza.

Materiali e Metodi: Dal 2001 al 2012 presso la Radioterapia S.Orsola-Malpighi di Bologna venivano trattati 185 pazienti (pts) affetti da carcinoma anale: i 125 che completavano il trattamento in accordo col protocollo sono oggetto dell'analisi. I pts erano trattati con I° ciclo di radioterapia conformazionale sulla pelvi (dose media 45.32 Gy, range 36-54 Gy) concomitante a chemioterapia (5fluoro-uracile e mitomicina-C). A 2-3 settimane seguiva boost con brachiterapia a rateo pulsato di dose (BRT-PDR) (80% dei pts, dose media 18,53 Gy) o con radioterapia esterna (RTE) (20% dei pts, dose media 16,40 Gy). L'analisi di sopravvivenza era calcolata con Kaplan-Meier, l'analisi multivariata con Cox proportional hazard models (SPSS ver18).

Risultati: I maschi erano 31 (24.8%), le femmine 94 (75.2%), i pts over65 anni 52 (41.6%), l'età media 60 anni (range 36-94). Stadio TNM: 17 T1, 33 T2, 41 T3, 21 T4, 71 N0, 29 N1, 13 N2; 14 T e 13 N non erano definibili. Istologia: 99 carcinomi squamosi (79.2%), 14 basalioidi (11.2%), 9 cloacogenici (7.2%), 1 squamoso in situ (0.8%), 2 indifferenziati (1.6%). I pts HIV+ e HPV+ erano rispettivamente 7 e 2. Il follow-up mediano era 43,2 mesi (range 1-135): 86,23 mesi nei pts boost-BRT vs 37,45 dei pts trattati con boost-RTE (p<0.001). Ventidue pts (17.6%) sono recidivati, mentre 103 sono liberi da malattia. La mortalità totale era 27.2% (34 pts), 25% per i pts sottoposti a BRT e 36% per i sottoposti a boost-RTE. Il 12.8% (16) moriva per ripresa di malattia, il 14.4% (18) per cause diverse dalla malattia di base (p<0.01). I pts >65 anni sopravvive-

vano 76 mesi vs 97 mesi dei più giovani (p<0.01). Non c'è stata differenza statisticamente significativa in sopravvivenza tra chi effettuava boost-BRT e boost-RTE. La sopravvivenza media dei pts con recidiva di malattia è stata 43 mesi vs 108 mesi in assenza di recidiva (p<0.01). Variabili associate alla riduzione di sopravvivenza sono risultate: età >65 anni (p<0.035), T (p<0.015) e presenza di recidiva (p<0.001).

Conclusioni: La RTE associata a boost nel cancro del canale anale assicura buon controllo di malattia e buona sopravvivenza. Fattori prognostici legati alla sopravvivenza sono: età avanzata, T e sviluppo di recidiva nel corso della malattia.

C076

RISULTATI DI DUE DIFFERENTI MODALITÀ DI TRATTAMENTO NEI TUMORI SQUAMOCELLULARI DELL'IPOFARINGE TRATTATI IN DUE DIVERSE ISTITUZIONI: UN'ANALISI RETROSPETTIVA DI 123 CASI

F. Micciche¹, F. Bussu², N. Dinapoli¹, R. Autorino¹, F. Mura³, G. Bertino³, A. Occhini³, G. Almadori², J. Galli², M. Pandolfini², R. Gallus², M.L. Guidi⁴, G. Paludetti², M. Benazzo³, V. Valentini¹

¹Divisione di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, UCSC - Roma; ²Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, UCSC - Roma; ³Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, Policlinico S. Matteo, Università di Pavia; ⁴Istituto di Anestesiologia, UCSC - Roma, Italia

Scopo: L'ipofaringe rappresenta circa il 3-5% di tutti i carcinomi squamocellulari e rimane il sito di origine con prognosi peggiore tra i tumori della testa-collo. L'obiettivo di questo studio è valutare gli outcomes oncologici dei carcinomi squamocellulari dell'ipofaringe per identificare i maggiori fattori predittivi clinici e confrontarli con le differenti modalità terapeutiche.

Materiali e Metodi: Abbiamo revisionato 123 casi relativi a pazienti con tumore primitivo dell'ipofaringe trattati in due differenti Policlinici universitari in Italia dal 2004 al 2011 con due differenti modalità terapeutiche: chirurgia e radioterapia. Sono state effettuate correlazioni degli end-points oncologici (sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da recidiva) con i parametri del tumore e del trattamento primario. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il programma JMP (Istituto SAS).

Risultati: Sessantacinque pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico: in 15 casi è stato possibile un approccio conservativo con preservazione della funzione laringea. In tutti i casi è stata eseguita una tracheotomia ed è stato posizionato il sondino naso gastrico. La radioterapia postoperatoria è stata eseguita solo in caso di malattia pN2-3, diffusione extracapsulare, pT4, invasione perineurale, coinvolgimento dei margini chirurgici o invasione linfovascolare. Cinquantotto pazienti, invece, sono stati sottoposti alla radiochemioterapia come trattamento primario, con Cisplatino o Cetuximab (nei pazienti con aumentati valori di creatinemia o comorbidità cardiologi-

che). La sopravvivenza globale è stata del 76% e la sopravvivenza malattia-specifica è stata dell'80% a 3 anni per l'intero gruppo. Dall'analisi univariata e multivariata è emerso che la sopravvivenza è significativamente influenzata dai principali parametri clinici quali sesso e stadio clinico (cT e cN).

Conclusioni: La modalità di trattamento primaria nei pazienti con carcinoma squamocellulare resecabile dell'ipofaringe non impatta sulla prognosi né all'analisi univariata né alla multivariata, per qualsiasi stadio. Il 74% dei nostri pazienti sono stati sia sottoposti a chirurgia e a successiva radioterapia; la sequenza temporale delle due modalità non impatta, comunque, sulla prognosi.

C077

RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA NEI PAZIENTI ANZIANI CON TUMORE VESCICALE

S. Parente², P. Bonfili¹, M. Di Staso¹, P. Franzese¹, V. Ruggieri¹, G.L. Gravina², F. Marampon², E. Varrassi², M. Cerasani², M.E. La Verghetta², D. Di Genova², M. Mancini², E. Di Cesare²

1U.O. Radioterapia, Ospedale S. Salvatore – L'Aquila; 2Laboratorio di Radiobiologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi di L'Aquila, Italia

Scopo: la radioterapia ipofrazionata è biologicamente equivalente al trattamento convenzionale, con benefici sia clinici che logistici. Abbiamo valutato la compliance al trattamento e il controllo loco regionale.

Materiali e Metodi: Da gennaio 2010 al marzo 2013 abbiamo osservato 12 pazienti (8 donne e 4 uomini), età mediana di 78 anni (età compresa tra 72 e 86 anni), KPS <70, con carcinoma vescicale squamocellulare sintomatico cT2-cT3 cN0. Tutti i pazienti non potevano essere sottoposti a chemioterapia per le condizioni cliniche. Essi hanno ricevuto un trattamento ipofrazionato su tutta la vescica, con Sinergy 15 MV, per una dose totale di 24 Gy in 8 frazioni (3 Gy x 8#), 5 giorni a settimana. Successivamente sono stati sottoposti a rivalutazione con ETG vescicale. Nei casi in cui si è verificata una RP≥50%, sono stati erogati ulteriori 21 Gy in 7 frazioni, per una dose totale di 45 Gy in 15 frazioni in 3-4 settimane. A 3 mesi dalla fine del trattamento è stata prescritta un'ulteriore ETG vescicale e/o una cistoscopia.

Risultati: La mediana del follow-up è stata di 12 mesi. Tutti i pazienti hanno concluso l'intero trattamento. Non sono stati riscontrati casi di tossicità G.I. o G.U. di II grado RTOG. Tutti i pazienti hanno ottenuto un controllo della sintomatologia (disuria e ematuria) e 11/12 pazienti una RC o RP>70%. Nessuno ha sviluppato progressione locale di malattia.

Conclusioni: il trattamento ipofrazionato è un trattamento efficace in termini di compliance e di controllo locale. E' breve, ben accettato dai pazienti e migliora la loro qualità di vita.

C078

VANTAGGI DEL TRATTAMENTO COMBINATO DEL CARCINOMA DELLA VESCICA

G. Ciaglia², F. Lanza², S. Falivene², G. Guida¹, D. Alberti¹, G. de Palma¹, V. Ravò¹, P. Muto¹

1UOC Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" – IRCCS – Italia. 2Dip. Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Italia

Scopo: L'approccio multidisciplinare (AM) ha un forte impatto nel controllo a lungo termine del cancro della vescica ed è fondamentale nel percorso diagnostico-terapeutico del carcinoma della vescica (CV). La cistectomia radicale e la dissezione linfonodale sono da tempo le strategie terapeutiche d'elezione, ma stanno sempre più prendendo piede nuove tecniche quali la chirurgia laparoscopica e robotica, la radioterapia (RT) e le nuove metodologie che tendono ad un approccio finalizzato a conservare la funzione d'organo e a minimizzare le complicanze post-trattamento. Sviluppato come trattamento di necessità per i pazienti anziani o non idonei a sottoporsi a cistectomia radicale, la terapia conservativa sta diventando una vera e propria alternativa alla chirurgia per pazienti altamente selezionati; i quali si possono avvalere di resezione transuretrale (TURV) seguito da radiochemioterapia. Presentiamo, in questo studio, la nostra esperienza nell'ambito dell'AM.

Materiali e Metodi: Tutti i pazienti con diagnosi di CV vengono valutati con AM in riunioni settimanali che coinvolgono l'urologo, l'oncologo, il radioterapista, l'anatomo-patologo, il radiologo. Da Agosto 2010 a Febbraio 2013 sono stati trattati con radioterapia 12 pazienti (pz), età media 77,42 (range 57 - 90), 10 M e 2 F. 3 pz presentavano la malattia allo stadio iniziale, 5 pz avevano malattia muscolo invasiva, 4 pz sono stati trattati con RT con finalità palliativa (emorragia). Dei 12 pz trattati, 9 sono stati sottoposti a TURV ed 1 a cistectomia. Dei pz arruolati, 2 hanno effettuato chemioterapia con Gemcitabina e Carboplatino, 1 con instillazioni di BCG. Tutti i pz sono stati sottoposti a RT con tecnica 3D conformazionale: dose media 39.68Gy (range 8 - 64 Gy). La tossicità acuta è stata valutata secondo Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria di Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Previsto follow-up semestrale.

Tabella 1.

	Acute RadiationMorbidityScoringCriteria - RTOG				
	G0	G1	G2	G3	G4
tossicità					
gastrointestinale bassa	4	6	2	0	0
urologica	6	5	1	0	0
ematologica	7	4	1	0	0
cutanea	8	3	1	0	0
altro	0	0	0	0	0

Risultati: Tutti i pz hanno terminato RT senza tossicità gravi (vd Tab 1). FU medio (range 25 mesi). Tutti i pazienti si sono beneficiati dell'AM.

Conclusioni: L'AM garantisce la scelta terapeutica ottimale particolarmente nei casi clinici complessi. La radiochemioterapia migliora la sopravvivenza libera da recidiva locale e globale rispetto alla sola RT. Sebbene la TURV, la RTE e la CT sono in grado di controllare la malattia come singoli trattamenti, sono stati osservati i migliori risultati quando sono combinati.

C079

BRACHITERAPIA GUIDATA DALL'ENDOSCOPIA NELLE RECIDIVE NASO SINUSALI E NASOFARINGEE

R. Autorino¹, L. Tagliaferri¹, F. Bussu², M. Rigante², F. Micciche¹, N. Dinapoli¹, M.A. Gambacorta¹, G.C. Mattiucci¹, G. Chiloiro¹, J. Galli², G. Almadori², G. Paludetti², V. Valentini¹

¹Divisione di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, UCSC – Roma;

²Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, UCSC – Roma, Italia

Scopo: La Brachiterapia (BT) potrebbe migliorare l'outcome di pazienti con recidive di un tumore del rinofaringe o naso-sinusale, che hanno una sopravvivenza mediana di circa 8 mesi, permettendo la somministrazione di una dose più conformata e minore tossicità. La Chirurgia endoscopica offre vantaggi in quanto è minimamente invasiva, ma, ancora non pienamente validata, soprattutto per le recidive. La BT con posizionamento di cateteri sotto guida endoscopica a livello delle zone ad alto rischio potrebbe aumentare la possibilità di controllo locale.

Materiali e Metodi: Nove pazienti con recidiva locale dopo radioterapia sono stati sottoposti a resezione endoscopica e posizionamento di plastic tubes a livello del letto chirurgico. Nei tumori del rinofaringe abbiamo stabilizzato i tubi a fondo cieco suturandoli al tampono nasale e i cateteri a doppia via sul setto cartilagineo. Per i tumori naso-sinusali i cateteri a fondo cieco sono stati stabilizzati facendoli passare attraverso tunnels scavati nell'osso mascellare, adagiandoli al target con tamponi nasali mediante guida endoscopica. La dose totale è stata di 30 Gy, 2.5 Gy /frazione, 2 volte/die, per 6 giorni.

Risultati: Abbiamo arruolato 6 pazienti con recidiva di tumore naso sinusale, già trattati con chirurgia e radioterapia adiuvante e 3 pazienti con recidiva di carcinoma del rinofaringe, trattati con radiochemioterapia (70 Gy e Cisplatino 100 mg/mq, q21). Il follow-up mediano è stato di 16 mesi (intervallo 8-38). Un paziente è deceduto per massivo sanguinamento 2 mesi dopo la procedura. In un caso si è manifestato un deficit transitorio del VI nervo cranico, completamente risolto dopo l'assunzione di steroidi. La sopravvivenza globale a 12 e a 18 mesi è stata del 76% e 50%, rispettivamente. La sopravvivenza libera da recidiva a 12 mesi è stata del 33%. Un paziente in seguito a recidiva

è stato reirradiato con BT e al momento è libero da malattia.

Conclusioni: La combinazione dell'approccio endoscopico per la rimozione della recidiva seguita dalla BT perioperatoria sembra essere una opzione efficace per il trattamento delle recidive locali. Le morbidità legate all'approccio endoscopico sono minime. L'approccio endoscopico permette un ottimale posizionamento dei cateteri con una straordinaria esposizione e visualizzazione dei dettagli anatomici; inoltre, la combinazione con la brachiterapia potrebbe portare ad allargare le indicazioni dell'approccio endoscopico per il salvataggio delle recidive naso-sinusali.

C080

"ONTOLOGIA" E TUMORE DEL RETTO: L'USO DELLA TECNOLOGIA NELLA CREAZIONE DI SCHEMI TERAPEUTICI E PROGRAMMI DI FOLLOW-UP PERSONALIZZATI

E. Meldolesi, M.A. Gambacorta, N. Di Napoli, D. Pasini, L. Tagliaferri, A. Damiani, S. Manfrida, V. Valentini

Policlinico Universitario A. Gemelli, Divisione di Radioterapia, Roma, Italia

Scopo: Creazione di un'ontologia per il tumore del retto, un linguaggio comune che permetta un dialogo ed uno scambio di dati tra centri oncologici differenti al fine di costruire nomogrammi predittivi utili alla formazione di schemi terapeutici e programmi di follow-up personalizzati.

Materiali e Metodi: I dati clinici, strumentali e di imaging che caratterizzano la patologia oncologica del retto sono stati prima identificati e poi catalogati in tre livelli comprendenti rispettivamente variabili pazienti correlate, dati relativi ad aspetti clinici e patologici del tumore e di terapia e dati utili a ricerche avanzate. L'integrazione e l'analisi di informazioni di centri differenti ha reso necessaria la creazione di un'ontologia, una sorta di dizionario che standardizzi le terminologie mediche e le tecniche terapeutiche utilizzate. Una volta identificato questo pattern di dati standardizzati è possibile creare una rete robotica di connessione tra i vari centri che automaticamente traduca le informazioni disponibili in parametri estraibili. La tecnologia delle support vector machines o delle reti Bayesiane permette la calibrazione dei vari fattori e l'identificazione delle variabili maggiormente predittive a partire da una casistica retrospettiva che dovrà essere poi validata prospetticamente.

Risultati: Creazione di un'ontologia per il carcinoma del retto, una struttura di raccolta dati che standardizzi le informazioni sia per significato che per modalità di raccolta. E' composta da una parte clinico-descrittiva che racchiude variabili generiche paziente specifiche, dati clinici e patologici relativi al tumore, informazioni sui trattamenti effettuati e possibili tossicità ed informazioni di follow-up e da una di imaging comprendente sia la documentazione diagnostica di stadiazione, ristadiatione e follow-up, sia la documentazione relativa ai trattamenti radioterapici. L'analisi e

la combinazione robotica di tali dati su una casistica "training" retrospettiva porta all'individuazione dei fattori maggiormente predittivi per i vari outcomes.

Conclusioni: L'archiviazione organizzata e standardizzata di dati clinici, strumentali e di imaging permette un'interazione dinamica tra i centri oncologici. L'uso della tecnologia rende possibile la calibrazione dei vari fattori individuati permettendo sia di pesare i risultati di ogni centro sia di creare un modello predittivo che permetta l'individuazione di schemi terapeutici e programmi di follow-up personalizzati.

C081

LA TERAGNOSTICA APPLICATA ALLA RADIOTERAPIA (RT) DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME (GBM): MONITORAGGIO DELLA CELLULARITÀ TUMORALE MEDIANTE RISONANZA MAGNETICA PESATA IN DIFFUSIONE (DW-MRI)

F. Trippa, M. Muti, L. Draghini, R. Rossi, M. Principi¹, A. di Renzo, M. Casale, M. Italiani, E. Maranzano

S.C. Radioterapia Oncologica; ¹S.C. Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera "S. Maria" di Terni, Italia

Scopo: la teragnostica consente l'utilizzo di informazioni diagnostiche in ambito terapeutico con la possibilità di apportare le opportune modifiche durante il trattamento. Nel GBM è possibile utilizzare la DW-MRI per identificare le aree tumorali a maggiore quota cellulare su cui eventualmente erogare una sovradosaggio di RT.

Materiali e Metodi: Presso il nostro centro sono stati selezionati 10 pazienti con diagnosi di GBM inoperabili trattati con RT e frazionamento convenzionale fino alla dose totale di 60 Gy, studiati anche con sequenze DW-MRI prima e dopo la RT. Le sequenze acquisite alla MRI su tomografo da 1.5 Tesla erano: spin echo in T1 e in T2 pre e post contrasto, assiali FLAIR, assiali DWI single-shot spin-echo, da quest'ultime sono state ricostruite le mappe in coefficiente di diffusione apparente (ADC). Prima della RT, in fase di post elaborazione sulle immagini in T1 post mezzo di contrasto, in corrispondenza del gross tumor volume (GTV), sono state selezionate delle regioni di interesse (ROI) su cui si è ricavato il segnale DW-MRI, tale segnale veniva analogamente calcolato in zone omologhe anche nelle immagini DW-MRI dopo la RT. A causa della dipendenza del segnale DW-MRI dalla auto diffusione dell'acqua libera nello spazio extracellulare, il segnale risulta minore nelle aree in cui c'è stata una diminuzione di cellularità ed è espresso dalla formula: $S=S_0 \exp(-b \text{ADC})$, dove S è il segnale DW-MRI, S_0 quello delle sequenze RM pesate in T2 senza gradiente diffusivo, b il parametro di diffusione e ADC il coefficiente di diffusione. E' stato inoltre elaborato un algoritmo matematico per eliminare il segnale causato dall'edema peritumorale.

Risultati: la risposta al trattamento è stata valutata con MRI effettuata 2-3 mesi dopo la RT. Due pazienti hanno avuto progressione di malattia. Dall'analisi

delle ROI degli 8 pazienti con malattia in riduzione o stazionaria, sulle aree di tumore trattate, la diminuzione del segnale DW-MRI post RT è in media del 18%. Tale differenza di segnale DW-MRI è risultata statisticamente significativa ($p < 0.05$).

Conclusioni: Sebbene la nostra esperienza vada confermata con una casistica più ampia, la variazione di cellularità tumorale evidenziata con DW-MRI è strettamente correlata all'effetto citotossico della RT. La DW-MRI in fase pre RT potrebbe essere uno strumento utile anche per la prescrizione del sovradosaggio.

C082

EFFICACIA E TOLLERANZA NEL FOLLOW UP DI PAZIENTI TRATTATI CON RADIOTERAPIA "SHORT COURSE" PER CARCINOMA DEL RETTO

A. Ciabattoni¹, L.M. Cosentino², A. Belardi², G.B. Grassi², R. Consorti³, M.A. Mirri¹

¹UOC Radioterapia; ²UOC Chirurgia Generale ed Oncologica; ³UOSD Fisica Sanitaria ACO S. Filippo Neri, Roma, Italia

Scopo: Il trattamento standard per le neoplasie del retto T3-4 e/o N+ e le recidive è la radio-chemioterapia preoperatoria "long course". Dati recenti incoraggiano nuovi approcci come l'ipofrazionamento e gli studi di confronto tra queste due modalità sono promettenti. Nella nostra Istituzione, nei pazienti con controindicazioni al trattamento convenzionale, viene utilizzato un regime "short course" (SCRT: 25 Gy/5) seguito da chirurgia differita. Questo lavoro descrive i risultati preliminari del loro follow-up.

Materiali e Metodi: Tutti i pazienti trattati presentavano neoplasie localmente avanzate (T3-4, N0-1) o recidive locali e controindicazione al trattamento concomitante ("unfit") per età, co-morbidità e/o metastasi a distanza. Dopo il termine della radioterapia ed, in seguito, dopo l'intervento tutti sono stati seguiti in un periodico follow up secondo un programma stabilito, per evidenziare l'efficacia e la tolleranza dei trattamenti. La tossicità è stata valutata secondo i criteri EORTC/RTOG.

Risultati: Dal 2009 al 2012 sono stati trattati 33 pazienti: 12 femmine e 21 maschi, con età media 65,2 anni (range 33-94) e performance status superiore a 70. Nove pazienti erano troppo vecchi per la radio-chemioterapia, 12 avevano comorbidità e 12 metastasi. 11 presentavano recidiva locale dopo precedente radio-chemioterapia e 19 erano sintomatici (dolori o sanguinamento). Tutti hanno completato la radioterapia e hanno presentato un beneficio immediato entro 2 settimane. 5 pazienti anziani hanno lamentato diarrea G3 e 7 tenesmo G2. La chirurgia ritardata è stata eseguita in 17, tutti sottoposti a TME. Degli altri, 6 hanno rifiutato l'intervento, 4 avevano controindicazioni mediche e 6 multiple metastasi a distanza. Un downstaging è stato osservato in 13 pazienti (39%). Non si sono verificate morti postoperatorie. Con un follow-up mediano di 27,4 mesi (range 4-41), 8 pazienti sono liberi da malattia, 10 vivi con malattia e 10 morti per malattia.

Conclusioni: Il trattamento SCRT è ben tollerato

nei pazienti “unfit”: i risultati preliminari del follow-up indicano che è sicuro ed efficace, ma i risultati definitivi sono ancora da determinare.

C083

RADIOCHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE SEGUITA DA CHIRURGIA RADICALE NEL CANCRO CERVICALE LOCALMENTE AVANZATO: ANALISI DEFINITIVA DEL PATTERN DI COMPLICANZE POSTOPERATORIE

G. Macchia¹, G. Ferrandina^{2,6}, F. Legge², F. Deodato¹, M.A. Gambacorta³, S. Cilla⁴, M. Ferro¹, C. Digesù¹, V. Picardi¹, M. Massacesi¹, G. Torre^{1,5}, D. Smaniotto³, V. Chiantera², G. Scambia⁶, A.G. Morganti^{1,3,5}

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura “Giovanni Paolo II”, Campobasso; ²Unità Operativa Complessa di Ginecologia Oncologica, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura “Giovanni Paolo II”, Campobasso; ³Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Fondazione di Ricerca e Cura “Giovanni Paolo II”, Campobasso; ⁵Unità Operativa Complessa di Terapie Palliative, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura “Giovanni Paolo II”, Campobasso; ⁶Unità Operativa Complessa di Ginecologia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: Fornire un’analisi dell’incidenza, della tipologia e della gravità delle complicanze postoperatorie precoci e tardive in una serie numerosa di pazienti affette da carcinoma localmente avanzato della cervice uterina (LACC) e trattate con chemioradioterapia (RT/CT) neoadiuvante e chirurgia radicale (CH) in una singola Istituzione.

Materiali e Metodi. 362 pazienti consecutive affette da LACC (IB2-IVA FIGO) sono state analizzate. La maggior parte delle pazienti è stata sottoposta a irradiazione pelvica (39.6 Gy/ 1,8 Gy in 22 frazioni) in combinazione con cisplatino (20 mg/m², e.v.) e 5-fluorouracile (1.000 mg/m², 24 ore di infusione endovenosa continua) nei giorni 1°-4° e 27°-30° del trattamento radiante. Alcune pazienti sono state trattate con schemi di chemioterapia a base di platino e dosi di radioterapia (range: 39,6-50,4 Gy) leggermente diversi. Quattro settimane dopo la RT/CT, le pazienti sono state valutate per la risposta obiettiva, e successivamente avviate, tra la 6a e l’8a settimana dal termine della RT/CT, ad isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica ± aortica. La morbilità chirurgica è stata classificata secondo il sistema di Chassagne.

Tabella 1. Analisi univariata delle variabili cliniche e chirurgiche correlate con il numero delle pazienti che ha sviluppato complicanze postoperatorie (N=362).

Variabile	N.	Pazienti con ogni grado di complicanze N. (%)	p ^a	Pazienti con complicanze >G2 No. (%)	p ^a
Pazienti	362	93		60	
Età, anni					
<55	216	52 (24.1)		32 (14.8)	
>55	146	41 (28.1)	0.46	28 (19.2)	0.34
Stadio FIGO					
IB2-IIB	299	72 (24.1)		42 (14.0)	
III-IVA	63	21 (33.3)	0.17	18 (28.6)	0.0085
Stato LFN pelvici all’imaging					
Negativi	208	50 (24.0)		31 (14.9)	
Positivi	154	43 (27.9)	0.47	29 (18.8)	0.39
Stato LFN aortici all’imaging					
Negativi	348	91 (26.1)		58 (16.7)	
Positivi	14	2 (14.3)	0.37 ^b	2 (14.3)	0.89
Radioterapia (Dose, Gy)					
39.6	121	33 (27.3)		19 (15.7)	
39.7-50.4	241	60 (24.9)	0.71	41 (17.0)	0.67
Intervallo prima della chirurgia					
<6 settimane	129	33 (25.6)		17 (13.2)	
>6 settimane	233	60 (25.7)	0.96	43 (18.3)	0.34
Risposta Clinica					
Completa	139	28 (20.1)		14 (10.1)	
Parziale	215	59 (27.4)		40 (18.6)	
Stabilità di malattia	8	6 (75.0)	0.06 ^c	6 (75.0)	0.013 ^c
Isterectomia Radicale					
Piver II	49	10 (20.4)		7 (14.3)	
Piver III	278	74 (26.7)		45 (16.2)	
Piver IV	35	9 (25.7)	0.65	8 (22.8)	0.54
Linfadenectomia					
Pelvica e aortica	116	36 (31.0)		25 (21.5)	
Solo pelvica	246	57 (23.2)	0.14	35 (14.2)	0.11

^acalcolata con χ^2 test; ^bcalcolata con Fisher’s exact test for proportion; ^crisposta completa versus non completa

Risultati: La maggior parte dei casi sono stati sottoposti a isterectomia radicale tipo III-IV (n = 313, 86,5%); la linfadenectomia pelvica è stata eseguita in tutte le pazienti, mentre 116 (32,1%) pazienti sono state sottoposte anche a linfadenectomia aortica. 93 (25,7%) pazienti hanno avuto complicanze postoperatorie di grado variabile, e 60 (16,6%) hanno avuto complicanze >Grado 2; complicanze di grado 3-4 si sono verificate in 21 pazienti (5,8%). Fra le complicanze post-operatorie precoci 31 (31,0%) sono state urinarie, 9 (9,0%) gastrointestinali, e 45 (45,0%) vascolari. Fra tutte le complicanze tardive 20 (64,5%) sono state urinarie, 7 (22,6%) gastrointestinali, e 2 (6,4%) vascolari. L’analisi multivariata ha mostrato che la risposta clinica parziale al trattamento presenta una associazione indipendente sfavorevole con il rischio di sviluppare morbilità postoperatoria, mentre lo stadio avanzato, e l’esecuzione della linfadenectomia aortica presentano una correlazione borderline.

Conclusioni: Il mancato raggiungimento di una risposta completa clinica al trattamento e, in misura minore, lo stadio avanzato, e l’esecuzione della linfadenectomia aortica, sono associati ad un rischio più elevato di sviluppare complicanze sia di qualsiasi grado, che di Grado > 2.

C084**TRATTAMENTO NEOADIUVANTE NEL CANCRO DELLA CERVICE LOCALMENTE AVANZATO-CCLA (STADI 2B-4A) IN 12 ANNI DI ESPERIENZA DELLA RADIOTERAPIA DI FIRENZE E DI AREZZO**

L. Di Brina, A. Galardi, V. Scotti, M. Loi, F. Rossi, D. Franceschini, G. Francolini, J. Topulli, S. Cappelli, S. Bertocci, S. Borghesi, L. Lastrucci, P. Ponticelli, M. Fambrini, L. Livi, G.P. Biti

a Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, SODC Radioterapia, Università degli Studi di Firenze; b Radioterapia Oncologica, Ospedale San Donato, Arezzo; c Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, DAI Materno-Infantile, Università degli Studi di Firenze, Italia

Scopo: Il carcinoma della cervice localmente avanzato (CCLA) (stadi 2B-4A) è caratterizzato da gestione clinica spesso controversa. L'esecuzione di un trattamento citoriduttivo (chemioterapico, radioterapico o associato radio/chemio) in preparazione a chirurgia si contrappone alla possibilità di trattare tali pazienti con associazioni radio-chemioterapiche esclusive. Obiettivo dello studio è valutare fattibilità chirurgica dopo RT/CHT neoadiuvante, tollerabilità, sopravvivenza globale (OS) in pazienti con CCLA.

Materiali e Metodi: Sono state esaminate 90 pazienti con CCLA sottoposte a trattamento neoadiuvante (radioterapico o radio-chemioterapico) presso la Radioterapia Oncologica dell'Università di Firenze e la Radioterapia dell'Ospedale San Donato di Arezzo, dal 1996 al 2013. Alla diagnosi gran parte delle pazienti era in stadio 2B. Il carcinoma squamoso era l'istotipo predominante (~80%). Tutte le pazienti sono state sottoposte a trattamento neoadiuvante, di cui il 70% a trattamento associato radio-chemioterapico; la restante parte ha effettuato radioterapia, a fasci esterni (EBRT) o endocavitaria ed in alcuni casi entrambe. La dose media di radioterapia somministrata (DTF) era di 48 Gy (45-66 Gy). Gli schemi di chemioterapia utilizzati sono stati a base di derivati del platino (CBDCA/CDDP) e 5-fluorouracile (5FU): CBDCA AUC5 + 5FU 1000 mg/mq/die associati alla 1° e 5° settimana di RT o CDDP 40 mg/mq/die settimanale concomitante al trattamento RT. Tutte le pazienti hanno effettuato intervento chirurgico di isteroannessiectomia bilaterale ed in gran parte anche linfadenectomia pelvica.

Risultati: Età media alla diagnosi era 54 anni (23-77). C'era esteso interessamento parametrico in circa la metà dei casi e 2 pazienti hanno presentato infiltrazione vescicale e rettale. Di tutte le pazienti sottoposte a RT, l'11% è stato sottoposto alla sola brachiterapia, la restante parte ha effettuato radioterapia a fasci esterni (EBRT). Il 12% ha effettuato entrambi. L'intervento chirurgico non è stato posticipato o complicato in alcun caso per il trattamento preoperatorio effettuato. Il 48% delle pazienti ha avuto risposta completa, l'8% è progredito e la restante parte ha presentato risposta parziale. La sopravvivenza media è stata di 71.3 mesi; l'OS a 3 anni è stata del 65%, a 5 anni del 53%.

Conclusioni: Il trattamento del CCLA può avan-

taggiarsi della combinazione di RT-CHT e di chirurgia con dati di efficacia analoghi alle altre combinazioni terapeutiche proposte in letteratura e con buona tollerabilità.

C085**ANALISI DEI RISULTATI DELLA RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI (3DCRT) ASSOCIATA ALLA BRACHITERAPIA ENDOCAVITARIA PER IL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA OPERATA**

A. Natuno¹, A. Errico¹, G. Squeo¹, M.P. Ciliberti¹, S. Carbone¹, A. Lamacchia², A. De Zio², A.M. Cicoria², R. D'Agostino², M.L. Abbinante², A. Martilotta², S. Bambace¹

¹U.O.C Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari, Italia

Scopo: L'obiettivo della nostra analisi è stato esaminare i fattori prognostici, la tossicità ed i risultati relativi al trattamento delle pazienti con carcinoma della cervice uterina operata, sottoposte a 3DCRT più brachiterapia endocavitaria.

Materiali e Metodi: Da maggio 2008 a maggio 2013, presso il nostro Centro di Barletta, sono state trattate 18 pazienti con diagnosi di carcinoma della cervice uterina. Lo stadio di malattia è stato stabilito in accordo con il Sistema di Stadiazione FIGO, ed è risultato essere IB in 12 (66.7%) pazienti, e II in 6 (33.3%) pazienti. L'istologia relativa a 10 (55.5%) casi è risultata essere di carcinoma squamoso, mentre in 8 (44.5%) casi di adenocarcinoma. Inoltre in 3 (27.3%) pazienti è stata somministrata chemioterapia concomitante con cisplatino settimanale (40 mg/m²). La 3DCRT è stata eseguita sull'intera pelvi erogando una dose totale di 45-50.4 Gy, in 25-28 frazioni, 5 giorni a settimana per un totale di 5 settimane, utilizzando LINAC con energia da 6-15 MV. Entro 7-14 giorni dal termine della 3DCRT, tutte le pazienti sono state inviate presso altri centri ad eseguire brachiterapia, 5 Gy a settimana, per un totale di 3 settimane, erogando una dose totale di 15 Gy. I constraints di dose sono stati valutati secondo i criteri QUANTEC; la tossicità relativa ai principali organi a rischio (vescica, retto, intestino) è stata valutata in accordo alla scala CTCAE versione 4. Ciascuna paziente è stata visitata dopo i primi 4 mesi dal termine della radioterapia per valutare la risposta e l'eventuale tossicità correlata al trattamento. Durante il follow-up è stata eseguita visita clinica e sono stati visionati gli esami richiesti: Rx torace, ecografia addome pelvi, Tc e/o RM addome pelvi.

Risultati: L'età mediana delle pazienti è stata 47 anni (25-78 anni). Il follow-up mediano è stato 30 mesi. 1 (9%) paziente ha sviluppato cistite attinica acuta G2 e in 2 (18.2%) casi si è sviluppata proctite attinica di grado G1. Non sono state osservate complicanze tardive severe correlate al trattamento radiante e nemmeno recidive locali.

Conclusioni: I risultati della nostra analisi suggeriscono che la 3DCRT associata alla brachiterapia hanno

rappresentato, nella nostra pur esigua casistica, una metodica ben tollerata nel trattamento adiuvante delle pazienti con carcinoma della cervice uterina stadio I e II. Un più lungo follow-up è indispensabile per confermare tali risultati

C086

RADIOTERAPIA CON BOOST SIMULTANEO INTEGRATO O IPOFRAZIONATA, PET GUIDATA, NELLE PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

A. Fodor¹, F. Zerbetto^{1,2}, P. Mangili³ I. Dell'Oca¹, C. Fiorino³, A. Chiara¹, L. Perna³, L. Gianolli⁴, R. Calandrino³, N. G. Di Muzio¹

¹*U.O. Radioterapia, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Milano;* ²*Università Milano Bicocca;* ³*Fisica Medica, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Milano;* ⁴*Medicina Nucleare, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Milano, Italia*

Scopo: Nelle pazienti(pz) con carcinoma della cervice uterina, la radio-chemioterapia con dosaggi standard potrebbe non ottenere un buon controllo dei linfonodi(N) positivi. Inoltre, alcune pz con malattia(T) in stadio(std.) avanzato non possono essere trattate con boost di brachiterapia (BT) per presenza di comorbidità. In questo studio abbiamo valutato pz sottoposte, presso l'Ospedale San Raffaele, a boost simultaneo integrato(SIB) o a ipofrazioneamento per il trattamento dei NPET positivi o T in sostituzione del boost di BT.

Materiali e Metodo: Dal 03/2006 al 02/2012 18 pz con carcinoma delle cervice uterina, con un'età mediana alla diagnosi di 46,2 anni(33-84), sono state trattate con Tomoterapia o Rapidarc, con SIB o ipofrazioneamento, PET guidate. Il follow up mediano è di 23,3 mesi (4,2-67,6). Undici pz avevano un carcinoma(ca) squamocellulare, 3 un adenocarcinoma, 2 un ca adenosquamoso, 1 un ca solido con aspetti a cellule chiare e

1 un ca poco differenziato; 1 pz era nello stadio FIGO IB, 1 in IIA, 2 in IIB, 8 in IIIB, 1 in IIIC, 1 in IVA e 4 erano recidive. Cinque pz sono state sottoposte a chirurgia preRT e 14 hanno ricevuto chemioterapia. La PET/TAC di centratura è stata utilizzata per tutte le pazienti. La terapia è stata effettuata fino alla DT massima mediana di 63 Gy (53,76-66,25) in una mediana di 28 fr(22-30).

Risultati: Dodici pz (66,67%) hanno presentato una risposta locale completa(RC), 4 una risposta parziale(RP) e 2 una malattia in progressione(PD) alla rivalutazione. Otto pz, di cui 2 con RC locale, hanno presentato una PD a distanza. Dieci pz erano in vita a maggio 2013, 6 erano decedute, 2 perse al follow up. La sopravvivenza mediana risulta è di 28 mesi dalla diagnosi. La tossicità acuta: vedi tabella 1. Poche pz hanno presentato una tossicità tardiva: 1 pz ha presentato una stenosi vaginale(G3), 1 pz una tossicità GEG2 (stipsi per fibrosi rettale e aderenze intestinali), 1 una tossicità GU G1 (nicturia, pollachiuria) e 1 G3 (idronefrosi per ostruzione dell'uretere coinvolto dal linfonodo trattato con sovradosaggio, che ha necessitato intervento chirurgico, E.I.: Flogosi cronica sclerogena).

Conclusioni: L'aumento della dose con SIB o ipofrazioneamento sui linfonodi PET positivi o per la sostituzione del boost di BT consente di ottenere buoni risultati, con una tossicità accettabile. Nuove strategie terapeutiche si devono sviluppare per il controllo della progressione a distanza.

Tabella 1. tossicità acuta RTOG

Tossicità	GE	GU	GI	Ematica	Astenia	Mucosite
G0	5	13	16	0	16	0
G1	5	3	1	1	2	1
G2	8	2	1	1	0	1
G3	0	0	0	1	0	0



Posters

P001

MODELLO DI RECIDIVA NEI PAZIENTI CON GLIOBLASTOMA RADICALMENTE OPERATI

G. Frezza, D. Balestrini, C. Degli Esposti, A. Baldissera, E. Donini, O. Martelli, F. Salvi

U.O. Radioterapia Ospedale Bellaria, AUSL di Bologna, Italia

Aim: To evaluate the pattern of recurrence in GBM pts treated with radical surgery, postop RT \pm CT.

Material & Methods: We have evaluated 60 pts operated from 2009 to June 2012 for GBM who did not show residual disease at the postoperative contrast enhanced MRI (presence of a nodular area >1 cm with contrast enhancement in the T1 weighted sequences). GTV was defined as the surgical bed visible on contrast enhanced (ce) CT scan and postoperative ce T1 weighted MRI. CTV = GTV + 1,5–2 cm. Areas of hyperintensity in the T2 FLAIR sequences of postoperative MRI were comprised in the CTV. CTV-PTV margin was 0,5 cm. 45 pts received a dose of 59,4-60 Gy in 33-30 fractions respectively. 15 pts older than 65 yrs received a dose of 40.05 Gy in 15 fractions. 50 pts received concomitant and adjuvant TMZ. 11 pts, received further drugs during and after RT. The site of recurrence has been defined as "central" when $>80\%$ of the recurrent mass was located within the volume encompassed by 95% isodose, "marginal" when $<80\%$ but $>20\%$ of the recurrence was located within the volume encompassed by 95% isodose, and out of the field otherwise.

Results: Median follow-up is 36 mos (range 11-50). 47 pts presented a recurrence (78%). Median time from the start of postoperative RT to the diagnosis of recurrence was 9 mos (range: 2-36). In 45 pts the recurrence was defined as central, in 1 pt marginal and in 1 pt out of the field. Overall incidence of recurrence was

74% (37/50) in pts treated with concomitant TMZ, and 100% (10/10) in pts treated only with postop RT. 13 pts (22%) are alive and disease free, with a median f-up of 34 mos (range 11-50). 12 pts (20,0%) are alive after 24 mos, 10 of them without any sign of recurrence. 7 pts are alive and disease free at 36 mos. Methylation status of MGMT gene precursor was available in 56 pts. Meth. pts presented 23/31 recurrences (74%), 22 of which were central and 1 out of the field. Mean time from the start of postop. RT to recurrence was 10 mos. 23/25 unmeth. pts recurred (92%), 22 centrally and one marginally. Mean time from the start of postop RT and recurrence in these pts was 7 mos.

Conclusions: MGMT meth. confirmed as a significant prognostic factor either for time to progression (10 vs 7 mos) than for recurrence rate (74% vs 92%). In our series MGMT meth. was not related to the pattern of recurrence. Our data shows that in GBM pts radically resected it is still adequate to limit postoperative RT to the surgical bed + areas of hyperintensity in the T2 FLAIR sequences $+ \geq 1,5$ cms margin.

P002

GLIOBLASTOMA MULTIFORME (GBM) OPERATO: STUDIO DI CONFRONTO TRA PIANIFICAZIONE RADIOTERAPICA CON TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) vs. FUSIONE DI IMMAGINI TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA/RISONANZA MAGNETICA (TC/RM)

G. Caminiti¹, R. Mazzola¹, G. Grillo¹, M. Bono², G. Mortellaro², G. Di Paola³, F. Sciumè², M. Midiri¹

¹Università degli Studi di Palermo- Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²ARNAS-CIVICO Palermo-U.O. di Radioterapia Oncologica; ³Università degli Studi di Palermo- Corso di Laurea in Scienze Statistiche, Italia

Scopo: Valutazione dei volumi di trattamento in pazienti affetti da Glioblastoma multiforme operato, sottoposti a pianificazione radioterapica con tomografia computerizzata vs fusione di immagini TC/RM.

Materiali e Metodi: Nel nostro studio sono stati arruolati 30 pazienti con età mediana di 42 anni affetti da GBM operato, sottoposti a trattamento concomitante chemio radioterapico secondo protocollo STUPP, con una dose totale di 60 Gy sul GTV1 e 45-50 Gy sul CTV (2-3 cm di margine rispetto al GTV) in accordo alle linee guida NCCN. La pianificazione radioterapica è stata condotta nello stesso gruppo di pazienti utilizzando sia le sole scansioni TC (slices di 2,5 mm) che la fusione delle immagini TC/RM (sequenze T1-T2 FLAIR), valutando pertanto la differenza volumetrica in cc. tra le due diverse pianificazioni.

Risultati: La differenza in media tra i due gruppi è risultata essere di circa 35 cc. Il CTV (TC/RM) in media risulta più grande del CTV (TC) (p-value= 0,001). In corso di terapia, in 10 pazienti è stato necessario un aumento della terapia depletiva (desametasone 4mg/2 volte die-mannitolo 250 cc/die) rispetto alle nostre linee guida interne che prevedono desametasone 4mg/die-mannitolo 250 cc/die e valutazione dei parametri ematochimici settimanalmente. Il trattamento è stato complessivamente ben tollerato, non registrandosi interruzioni terapeutiche né tossicità acuta e tardiva ad un follow up mediano di 10 mesi.

Conclusioni: Secondo la nostra esperienza, la RM (sequenze T1-T2 FLAIR) consente una maggiore accuratezza nella valutazione sia del GTV che dell'edema peritumorale, di conseguenza una migliore valutazione dei volumi di trattamento. L'end-point di una nostra futura analisi in tema di volumi clinici nel trattamento dei gbm si proporrà di confrontare il gruppo in oggetto con un altro sottoposto a pianificazione con sola TC, valutando il tempo alla recidiva, il tempo alla progressione, la sopravvivenza globale e la tossicità-relata al trattamento.

P003

VARIABILITA' INTER-OSSERVATORE NELLA DEFINIZIONE DEI TARGET CLINICI NEI GLOBALSTOMI: IMPATTO DELLA CHIRURGIA

P. Ciammella, M. Galeandro, N. D'Abbio, D. Ramundo, R. Micera, A. Podgornii, F. Vigo, E. Cagni, C. Iotti

Radiation Therapy Unit, Department of Oncology and Advanced Technology, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italia

Background: Target delineation is an important issue in radiation oncology, especially for image-guided, high-precision radiotherapy. With increasing conformity of dose delivery, inter-observer variability in tumour identification and delineation plays an ever more critical role, even for uncomplicated lesions.

Purpose: To investigate the inter-observer variability of newly diagnosed GBM on computed tomography (CT) scan using postoperative MR registered images with a special focus on impact of extension of surgery.

Materials and Methods: 5 physicians were asked to delineate the target volume for two patients with GBM of which one underwent total surgical resection (1° patient) and the other biopsy alone (2° patient). Instructions were given to the observer to define the target volume using both planning simulation CT and corresponding MRI after registration. For each patient and each physician, volume and Dice's similarity index (DI) of the contoured regions were calculated. As a first measure for inter-observer variability, the coefficient of variance (COV) was calculated for each patient.

Results: In the qualitative evaluation of CT/MR registration, the physician found good spatial correspondence in each spatial correspondence in each image pair. The overall mean value of GTV volumes for the first patient (1° patient) are similar for all physician 37.4+7.3 cm³. The mean value for the 1° patient CTV volumes is 119.5+14.8 cm³. In the 2° patient, we found an higher variability of the volumes of both GTVs and CTVs across the physicians; for the GTVs, the mean volume value is 156.4+60.0 cm³ and for the CTVs the mean values is 215.8+82.3 cm³. The mean COV related to the volume differences is clearly smaller for the patients 1° than patients 2°: for GTVs (19.6 vs 38.47) as well as for CTVs (12.4 vs 38.2). For the DI, we found for the 1° patient a mean value of 0.86+0.06 for the GTVs and a mean value of 0.90+0.06 for the CTVs. In the 2° patient the mean DI are 0.81+0.05 and 0.84+0.08 for the GTVs and CTVs respectively. The correspondent COV values for the DI are quite good in all case but slightly better for the patient 1° than patient 2°: for GTVs (6.44 vs 7.2) as well as for CTVs (6.86 vs 9.22).

Conclusion: We found a small degree of inter-observer variability in target volume delineation of in both patients, and not seems to be a great correlation with the extent of surgery.

P004

DELINEAZIONE AUTOMATIZZATA DI STRUTTURE ENCEFALICHE IN PAZIENTI CON TUMORI CEREBRALI CANDIDATI ALLA RADIOTERAPIA: DALL'ATLANTE ALL'ISTOGRAMMA DOSE-VOLUME

M. Conson^{1,2}, L. Cella^{1,2}, R. Pacelli^{1,2}, M. Comerci², A. Faiella¹, R. Liuzzi^{1,2}, M. Salvatore¹, M. Quarantelli²

¹Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università "Federico II" di Napoli; ²Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Napoli, Italia

Scopo: Nella radioterapia (RT) cranica la delineazione delle strutture encefaliche (SE) è utile per controllare e minimizzare la dose alle zone critiche. Per l'assenza di chiari limiti anatomici tra le strutture, la contornazione è complessa e richiede tempo. Scopo del lavoro è sviluppare una procedura di delineazione automatizzata (PDA), basata su atlanti, delle strutture encefaliche in pazienti affetti da tumori cerebrali candidati a RT.

Materiali e Metodi. Dieci pazienti affetti da glioma di alto grado e candidati a trattamento combinato che-

mio-RT adiuvante sono stati sottoposti a risonanza magnetica encefalica. Quattro diversi operatori hanno effettuato la delineazione manuale e la segmentazione cui seguiva la co-registrazione con la CT di centratura. Per ciascun paziente, sono state delineate l'area di distorsione parenchimale e le SE. Per aumentare la performance della segmentazione, le mappe di sostanza grigia sono state generate escludendo l'area di deformazione. L'operazione di etichettatura della materia grigia è stata eseguita utilizzando i set di contorni manuali (ML1-ML4) generati da ciascun operatore e i set di contorni automatici (AL) ricavati dall'atlante tridimensionale di Talairach (Talairach Daemon). Con i set ML1-ML4 è stato creato un ground truth (GT) da utilizzare come riferimento per valutare l'efficienza della PDA. La sovrapposizione volumetrica tra AL e GT è stata misurata mediante il coefficiente di similarità di Dice (DSC) [range 0 - 1]. Infine, per AL, ML1-ML4 e GT sono stati generati gli istogrammi dose-volume (DVH) dai quali sono stati ricavati i seguenti parametri dosimetrici: Dmean, D5 e D95. Eventuali differenze dosimetriche di AL e ML1-ML4 rispetto a GT state valutate.

Risultati: In Figura 1A-B è illustrato il risultato della PDA per un paziente rappresentativo. La PDA rispetto a quella manuale consente di ottenere un guadagno temporale superiore al 90% (20 min vs 300 min). Il DSC, mediato su tutti i pazienti e su tutte le SE considerate, per AL vs. GT risulta di 0.83 (0.75 - 0.95). Per tutte le SE le variazioni dei parametri dosimetrici di AL rispetto al GT non sono risultate differenti rispetto a quelle registrate per i singoli operatori.

Conclusioni: La PDA basata su atlanti risulta rapida, efficiente e applicabile nel contesto radioterapico. Tali risultati ci spingono a promuovere l'inserimento di tale procedura nella routine clinica con lo Scopo: di investigare relazioni dose-volume nei pazienti sottoposti a RT cranica.

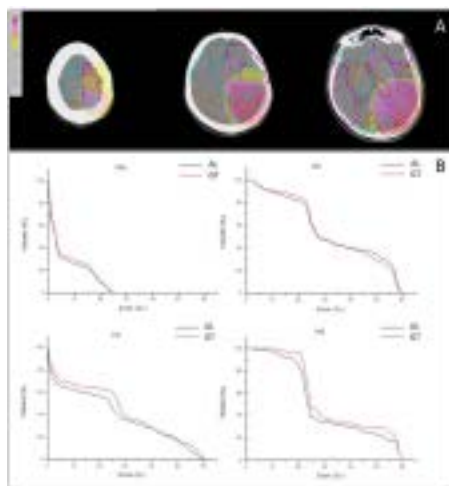


Figura 1. Procedura di delineazione automatizzata per un paziente rappresentativo. Rappresentazione delle strutture generate automaticamente sulla CT di pianificazione (A) e istogrammi dose volume (AL=metodo automatizzato, GT=ground truth) per quattro strutture encefaliche (CBL=cervelletto, BG=nuclci della base, CG=circo del cingolo, INS=lobo insulare) (B).

P005

TARGET VOLUME NEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME: RISONANZA MAGNETICA O TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA

A. Fiorentino, C. Chiumento, R. Caivano, M. Cozzolino, S. Clemente, P. Pedicini, V. Fusco

Radiation Oncology Department, IRCCS-CROB Rionero in Vulture (PZ), Italia

Scopo: Valutare le differenze, in termini di volume e dose, nella delineazione del target utilizzando la tomografia computerizzata (CT) oppure la fusione di immagini TC/risonanza magnetica (MRI) per la pianificazione del trattamento radiante nei pazienti affetti da glioblastoma.

Materiali e Metodi: Quaranta pazienti sono stati arruolati in questa analisi e sono stati contornati e valutati 160 gross tumor volume e clinical target volume su CT e MRI (GTVCT/CTVCT, GTVMRI/CTVMRI, rispettivamente). Le differenze di volume dei GTVs e CTVs (cm³) sono state calcolate per ogni paziente confrontandole con test di Student. Sono stati misurati in termini volumetrici l'intersezione e l'unione tra i GTVs ed i CTVs per poter calcolare un indice di concordanza (CI) per GTV e CTV (CI-GTV e CI-CTV, rispettivamente): se i volumi contornati in CT ed in RMI erano coincidenti, l'IC era pari a 1. Per ogni paziente, sono stati realizzati un piano di trattamento reale basato su CTVMRI ed un piano teorico basato su CTVCT. In termini di dose, è stata analizzata la percentuale di CTVCT e CTVMRI ricevente il 95% della dose prescritta (V95-CTVCT, V95-CTVMRI), confrontandola con il test di Student.

Risultati: I GTVs ed i CTVs contornati su MRI sono stati significativamente più ampi rispetto a quelli delineati su CT (GTV 52 vs 36 cm³, p = 0.0003; CTV 276 vs. 240 cm³, rispettivamente, p = 0.0006). Il 90% del volume del CTVCT era coincidente con il volume del CTVMRI, mentre il 10%, considerato tessuto sano, era incluso nel CTVCT, ed ancora, circa il 20% del volume del CTVMRI, considerato come volume tumorale, non era incluso nel CTVCT. Queste considerazioni sono state anche confermate dall'analisi del CI (0.49 per il CI-GTV e 0.74 per il CI-CTV). La V95-CTVMRI è stata significativamente inferiore a quella relative al CTVCT (p = 0.0005) mostrando così che il volume contornato con MRI non avrebbe ricevuto la dose prescritta secondo le raccomandazioni ICRU.

Conclusioni: La fusione di immagini CT/MRI è da preferire nella definizione dei volume bersaglio nei pazienti affetti da glioblastoma, la solo CT è insufficiente ed inficia il trattamento radiante.

P006**RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA NEI GLIOMI CEREBRALI: ANALISI DELLA VARIABILITÀ INTER-OSSERVATORE NELLA DELINEAZIONE DEL TARGET E VALUTAZIONE DELLA DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DELLE RECIDIVE**

P. Franzone¹, E. Cazzulo², L. Berretta¹, M.P. Barbero², G. Pozzi¹, A. Orecchia¹, L. Todisco¹

¹Radioterapia, A.S.O. S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ²Fisica, A.S.O. S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italia

Scopo: Stimare la variabilità inter-osservatore nel contornamento del CTV in 7 casi di gliomi operati, irradiati e poi recidivati e correlare i CTV con la sede di ricaduta.

Materiali e Metodi. Quattro Radio-oncologi hanno definito il CTV0 (area captante il contrasto) in 7 pazienti, utilizzando le immagini TC ed RM preoperatoria co-registrate. Il CTV0 è stato espanso di 1 cm in tutte le direzioni. Il PTV è stato ottenuto con una espansione di 0,5 cm. Dall'analisi dei volumi ottenuti sono stati calcolati i seguenti parametri: 1)Volume medio del CTV0, 2)Deviazione Standard (SD), 3)Coefficiente di Varianza (COV), 4)Volume Intersezione (Vi), 5)Volume intersezione percentuale (Vi%), 6)Indice di concordanza (I). Per correlare il volume di trattamento con la recidiva, sono stati calcolati il PTV, espandendo il volume intersezione dei CTV0 dei 4 operatori e l'intersezione tra il PTV ed il GTV della recidiva (IPTV%).

Risultati: Nella tabella vengono riassunti i valori medi di COV, Vi% ed I. I parametri di COV, Vi% e I segnalano buona conformità fra i diversi osservatori. I risultati dell'analisi della distribuzione geografica delle recidive evidenziano che in 6 pazienti la ricaduta è avvenuta dentro il PTV (IPTV fra 100% e 98%). 6 ricadute su 7 sono definibili quindi come "centrali", mentre per un paziente la recidiva era esterna al PTV (IPTV = 0 %) con il 15% del volume della recidiva nell'isodose 50 Gy, definendosi la recidiva come "marginale".

Tabella 1.

	MEDIA	DEV. ST.
COV	25.8	7.4
Vi%	71.7	10.6
I	50.8	10.5

Discussione e Conclusioni: Il protocollo di fusione di immagini impiega le immagini RM preoperatorie T1-pesate acquisite dopo somministrazione di Gadolinio, con ampliamento in tutte le direzioni del CTV0 di 1 cm per arrivare al CTV definitivo e di 0,5 cm per ottenere il PTV. L'uso della co-registrazione delle immagini TC-RM ha determinato una variabilità inter-osservatore piuttosto ridotta e ben confrontabile con i

dati di letteratura. Le ricadute sono avvenute prevalentemente all'interno del PTV indicando che il protocollo sembra sufficientemente sicuro per limitare il rischio di errori geografici o, al contrario, di eccessiva irradiazione dei tessuti sani circostanti.

P007**PATTERNS DI RECIDIVA IN OTTO PAZIENTI LUNGO-SOPRAVVIVENTI CON DIAGNOSI DI GLIOBLASTOMA MULTIFORME (GBM) TRATTATI PRESSO L'UNIVERSITÀ DI FIRENZE**

I.F. Furfaro, F. Meacci, A. Mancuso, D. Franceschini, I. Desideri, E. Monteleone Pasquetti, S. Cassani, D. Greto, B. Detti, S. Scoccianti, L. Livi, G.P. Biti

Azienda Ospedaliero – Universitaria Careggi Firenze,; SODC Radioterapia, Università degli Studi di Firenze, Italia

Scopo: Valutare le caratteristiche delle recidive in 8 pazienti lungo-sopravvivenenti affetti da GBM.

Materiali e Metodi: Tra i pazienti con diagnosi di GBM e sopravvivenza ≥ 3 anni, abbiamo incluso nella analisi solo 8 pazienti per necessità di avere disponibilità sia della RM encefalo eseguita al momento della diagnosi sia della RM eseguita alla recidiva in modo da studiare il pattern di recidiva. Sette pazienti (87.5%) sono stati sottoposti a exeresi chirurgica della lesione, uno a biopsia stereotassica. Tutti i pazienti hanno effettuato trattamento radioterapico con tecnica conformazionale con dose di prescrizione 60 Gy a frazionamento convenzionale in associazione a chemioterapia concomitante con Temozolomide (TMZ 75 mg/mq die) e sequenziale (TMZ 150-200 mg/mq die). In un paziente il CTV includeva la malattia preoperatoria a comprendere l'edema; nel paziente sottoposto solo a biopsia il CTV comprendeva anche l'edema perilesionale. Nei 6 pazienti trattati più recentemente, il CTV includeva, secondo criteri EORTC, il letto operatorio e l'eventuale residuo postoperatorio. E' stata definita la presenza di metilazione MGMT, mutazioni a carico dei geni IDH-1 e IDH-2, perdita eterozigosi 1p19q e status mutazionale EGFR.

Risultati: Tutti i pazienti hanno sviluppato recidiva di malattia. La sopravvivenza libera da progressione mediana (mPFS) era pari a 42 mesi. Al momento della recidiva, 5 pazienti hanno iniziato una chemioterapia di II linea (fotemustina o fotemustina associata a bevacizumab), 2 pazienti sono stati sottoposti a nuovo intervento chirurgico ed uno ha effettuato nuovo trattamento RT sulla sede della recidiva in associazione a TMZ. Al momento dell'analisi 3 pazienti (37.5%) erano deceduti. La sopravvivenza mediana (mOS) era pari a 53.1 mesi. Il pattern di recidiva è stato vario: 5 recidive sono state centrali ($\geq 95\%$ del volume della recidiva -Vrec- compreso nel volume dell'isodose del 95% -95% IDL-), 1 marginale (20-95% Vrec compreso nel 95% IDL) e 2 a distanza (<20% Vrec compreso nel 95% IDL). I 2 pazienti per i quali il CTV aveva incluso anche l'edema hanno avuto recidiva centrale. Tre pazienti sono deceduti in seguito alla prima progressione. Cinque pazienti hanno avuto anche una seconda

progressione. La mPFS tra prima e seconda progressione è stata pari a 9.8 mesi

Conclusioni: in una casistica limitata di pazienti lungo sopravvivenuti affetti da GBM, il pattern di recidiva appare vario a prescindere dai criteri di contornazione del CTV.

P008

QUASI-VMAT (QVMAT) NEL TRATTAMENTO DEI GLIOMI AD ALTO GRADO

F. Oro¹, I. Iamundo De Cumis¹, V. Picciau¹, G. Fadda², A. Madeddu¹, M. Possanzini¹, S. Porru², S. Zucca², A.R. Musu¹, G. Lay¹

¹Dipartimento di Radioterapia, Ospedale Oncologico Businco Cagliari; ²Dipartimento di Fisica Medica, Ospedale Oncologico Businco Cagliari, Italia

Scopo: Confrontare la tecnica radioterapica qVMAT con la radioterapia conformazionale in 3D (3DCRT) e la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) a 9 campi nel trattamento adiuvante del glioblastoma multiforme.

Materiali e Metodi: Dodici pazienti operati per la presenza di una localizzazione unica di glioma ad alto grado, con KPS \geq 70, hanno ricevuto radioterapia adiuvante entro 40 giorni dall'intervento. Undici pazienti al momento dell'inizio del trattamento radiante erano in terapia medica con desametasone sodio fosfato entro 4 mg die. Un paziente non ha ricevuto steroide per tutta la durata del trattamento. In tutti i pazienti almeno uno tra i volumi relativi agli organi critici (OARs) è risultato essere sovrapposto in parte al "Planning Target Volume" (PTV). Il trattamento 3DCRT è stato studiato mediante l'uso di 2-3 campi non complanari, nei quali la tecnica "Field in Field" (FF) ha consentito di ridurre la dose agli OARs. La tecnica qVMAT è stata studiata con 15 campi equidistanti, mentre la IMRT mediante 9 campi e non più di 80 segmenti. Sono stati prescritti 60 Gy in 30 frazioni. Per ottenere una distribuzione di dose omogenea al PTV e limitare le dosi agli OARs è stato utilizzato un sistema "Inverse Planning" nella qVMAT e nella IMRT.

Risultati: Il metodo qVMAT ha consentito di aumentare in maniera significativa la copertura del PTV con la isodose del 95% (PTV95%) e l'Indice di Conformità (CI) rispetto alla 3DCRT (PTV95%=90,7% vs 82,0%; CI=0,79 vs 0,74, rispettivamente). Un ulteriore miglioramento è stato misurato con la IMRT (PTV95%=94,4%, CI=0,78). Il tempo di trattamento della qVMAT e della 3DCRT non sono risultati essere differenti (357 \pm 32 s, 359 \pm 18 s e 597 \pm 50 s, per 3DCRT, qVMAT e IMRT, rispettivamente). In 9 pazienti non è stato necessario aumentare il dosaggio di steroidi durante il trattamento. La comparsa di crisi comiziali parziali ha indotto a modificare la terapia antiepilettica in corso in 2 pazienti.

Conclusioni: Il metodo qVMAT è sicuro e deve essere preferito alla 3DCRT per il trattamento dei glomi ad alto grado; può essere applicato negli ospedali che abbiano risorse limitate e non siano equipaggiati per erogare trattamenti più complessi.

P009

INTENSIFICAZIONE DELLA DOSE CON RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA (FSRT) DOPO RADIOCHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE IN PAZIENTI AFFETTI DA GLIOBLASTOMA MULTIFORME

G. Montesi, M. Lupattelli, S. Nucciarelli, F. Santese, C. Castrioto, P. Chiarini, C. Aristei

S.C. Radioterapia Oncologica, S.C. Neurochirurgia, S.C. Neuroradiologia Osp. S.M. della Misericordia Perugia, Università degli Studi di Perugia, Italia

Introduzione: Il GBM rappresenta il tumore primitivo cerebrale più comune dell'adulto. Il trattamento standard è costituito da chirurgia e radio-chemioterapia (Stupp NEJM 2005). Purtroppo, la sopravvivenza mediana di questi pazienti non supera i 15 mesi. I pochi studi pubblicati fino ad oggi non concordano sull'utilità di un'escalation della dose. Tuttavia alcuni studi di fase II ne documentano la fattibilità e il miglioramento del controllo locale.

Obiettivi: Obiettivo primario: valutare, prospetticamente fattibilità e tossicità di un sovraddosaggio di Radioterapia ipofrazionata sequenziale al trattamento standard. Obiettivi secondari: valutazione della sopravvivenza libera da progressione e dei pattern di recidiva.

Materiali e Metodi: Criteri d'inclusione: diagnosi istologica di GBM, intervento chirurgico: GTR o STR KPS > 70%. Follow-up minimo di un mese. Schema di trattamento: radiochemioterapia sec. schema Stupp seguita da boost di RT ipofrazionata di 20 Gy in 4 frazioni (dose totale erogata 80 Gy). Definizione dei volumi di radioterapia: per la RT partial brain il GTV comprende la cavità chirurgica e l'eventuale malattia residua mentre il CTV comprende l'edema perilesionale identificato dall'alterazione di segnale in T2 e/o FLAIR di circa 1-1,5cm e il PTV l'espansione del CTV di 0,5cm. Il volume del boost include la cavità chirurgica e l'alterazione di segnale in T1 con mdc con un'espansione isotropica di 0,5 cm al PTV. La tossicità acuta è stata valutata secondo CTCAE v 4.0 2009. I pattern di recidiva sono stati valutati sec. S. Andrea (Rad Onc 97-2010). L'analisi della sopravvivenza è stata valutata con il metodo di Kaplan Meier e la significatività con il Log Rank test.

Risultati: Dal Marzo 2007 al Gennaio 2013 sono stati arruolati undici pazienti. Nessun paziente ha sviluppato una tossicità acuta severa (Grado 3-5). Ad un follow-up mediano di 161 giorni (30-1618 gg) la sopravvivenza mediana libera da malattia risultava pari a 14 mesi (8-20). In 7 pazienti è stato possibile effettuare un'analisi dei pattern di recidiva che ha messo in evidenza 7 riprese locali di malattia.

Conclusioni: Sebbene in una casistica limitata, il programma di escalation della dose effettuata con boost sequenziale fino alla dose di 80 Gy risulta essere fattibile e privo di tossicità, il principale pattern di recidiva di malattia rimane locale. Riteniamo necessaria la conferma di tale dato su un numero più adeguato di pazienti.

P010**ANALISI DEI PATTERN DI RECIDIVA, DELLA SOPRAVVIVENZA E DEI FATTORI PROGNOSTICI IN PAZIENTI TRATTATI CON RADIOCHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE E CHEMIOTERAPIA SEQUENZIALE PER GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

G. Montesi, M. Lupattelli, F. Santese, S. Nucciarelli, C. Castrioto, P. Chiarini, C. Aristei

S.C. Radioterapia Oncologica, S.C. Neurochirurgia, S.C. Neuroradiologia Osp.S.M.della Misericordia Perugia, Università degli Studi di Perugia.

Introduzione: Il GBM è il tumore con prognosi peggiore del sistema nervoso centrale (SNC). Il trattamento standard è costituito da chirurgia e radio-chemioterapia con Temozolomide (TMZ). Purtroppo, la sopravvivenza mediana di questi pazienti non supera i 15 mesi (Stupp NEJM 2005) e il fallimento terapeutico è prevalentemente correlato alla ripresa locale di malattia.

Scopo: Analizzare, retrospettivamente la sopravvivenza libera da malattia (RFS), il pattern di recidiva (POF) e la correlazione con i fattori prognostici noti.

Materiali e Metodi: Criteri d'inclusione: diagnosi istologica di GBM, intervento chirurgico di GTR, STR o biopsia, KPS > 70%. Definizione dei volumi: RM pre-trattamento, per alcuni pz. multiparametrica ad alto campo (3T), effettuata a circa 1 mese dalla chirurgia. TC di centraggio slice 2,5 mm e successiva coregistrazione di immagini TC/RM. Volumi di radioterapia RT partial brain: GTV: cavità chirurgica + alterazione in T1 con mdc. CTV: edema perilesionale in T2c di circa 1-1,5 cm. PTV: CTV+0,5 cm. Boost: cavità chirurgica e alterazione in T1 con mdc, 0,5 cm isotropici al PTV. Schema di trattamento: RT-CT sec. Schema Stupp seguita in alcuni casi da boost di RT ipofrazionata di 20 Gy in 4 frazioni. I POF sono stati valutati sec. S.Andrea (Rad.Onc 97-2010), coregistrando la RM diagnostica per ripresa di malattia con il piano di trattamento. La sopravvivenza è stata valutata con il metodo di Kaplan Meier e la significatività con il Log Rank test.

Risultati: Dal Marzo 2007 al Gennaio 2013 sono stati arruolati 50 pazienti. ad un follow-up mediano di 9 mesi (2-67) La mediana di sopravvivenza libera da recidiva (RFS) è stata di 12 mesi, per i pazienti in classe di Curran 3-4 la RFS era di 13 mesi vs 12 mesi della classe 5-6, i pazienti operati radicalmente avevano una RFS di 12 mesi vs 9 mesi degli operati con STR o biopsia. I pazienti che esprimevano la metilazione di MGMT avevano una RFS peggiore rispetto ai non metilati (8 vs 12 mesi). Coloro i quali avevano ricevuto un sovraddosaggio di RT avevano una RFS di 14 vs 11 mesi dei non sottoposti al boost. L'analisi del POF su 24 pz ha evidenziato 22 recidive locali e 2 a distanza.

Conclusioni: Nonostante il trattamento omogeneo il pattern di recidiva del GBM continua ad essere quello locale. Il boost sequenziale sembra fornire un modesto miglioramento della RFS. La casistica limitata rende necessaria la conferma di quest'ultimo dato su un numero più adeguato di pazienti.

P011**I VOLUMI CLINICI NEI GLIOMI ENCEFALICI: RUOLO DELL'IMAGING DI FUSIONE TC-RMN NELLA DEFINIZIONE DEI VOLUMI CLINICI NEL TRATTAMENTO RADIANTE DI PAZIENTI AFFETTI DA GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

A. Lamacchia², M.P. Ciliberti¹, A. Errico¹, A. Natuno¹, G. Squeo¹, S. Carbone¹, A.M. Cicoria², A. De Zio², R. D'Agostino², S. Cornacchia³, S. Bambace¹

¹U.O.C Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari; ³U.O.C. Fisica Sanitaria, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta, Italia

Scopo: valutare le differenze tra i volumi di trattamento e dei principali organi a rischio (OAR) evidenziati attraverso l'utilizzo di TAC di centraggio senza m.d.c. o di imaging di fusione (TC-RMN con m.d.c.) in pazienti (pz) affetti da glioblastoma multiforme (GBM).

Materiali e Metodi: sono stati selezionati 12 pz affetti da GBM tra quelli trattati da agosto 2008 a maggio 2013 presso il nostro Centro di Barletta. Tutti hanno ricevuto una dose totale (Dt) di 60 Gy in 30 frazioni su letto tumorale + eventuale residuo di malattia mediante LINAC da 6-15 MV. Tutti i pz hanno effettuato chemioterapia concomitante con temozolomide. I pz sono stati divisi in due gruppi: il gruppo 1 comprendeva 6 pazienti i cui volumi clinici sono stati contornati esclusivamente sulla TC di centraggio, il gruppo 2 comprendeva 6 pz i cui volumi sono stati contornati su imaging di fusione TC-RMN con m.d.c. Le caratteristiche dei 2 gruppi sono le seguenti: Gruppo 1: 6 pz sottoposti a sola TC di centraggio, di cui 3 con malattia in sede frontale e 3 in sede parietale; età media all'intervento chirurgico 68 anni, mediana 69 (64-73). Tutti i pz al controllo radiologico RMN con m.d.c. post-operatorio presentavano residuo di malattia. L'intervallo medio di attesa tra l'intervento chirurgico e l'inizio della RT è stato di 61 giorni (gg). Gruppo 2: 6 pz sottoposti a fusione TC-RMN, di cui 3 con malattia in sede frontale e 3 in sede parietale; età media all'intervento chirurgico 58 anni (min 43- max 85). 5/6 pz ad un controllo radiologico RMN post-operatorio avevano residuo di malattia. L'intervallo medio di attesa tra l'intervento chirurgico e l'inizio della RT è stato di 66gg. Al fine di rendere efficace l'analisi comparativa dello studio, i pz dei 2 gruppi sono stati scelti e appaiati in maniera omogenea in base alla sede e al volume del T. Inoltre per ogni paziente sono stati calcolati il volume del CTV (volCTV), e il volume degli OAR (tronco e chiasma)

Risultati: v. tabelle 1 e 2

Conclusioni: Dall'analisi dei nostri risultati si evince che la contornazione su immagini di fusione TC-RMN è preferibile rispetto alla sola TC di centraggio in quanto, oltre a consentire una migliore individuazione del volume bersaglio CTV soprattutto nei casi che presentano residuo di malattia, consente una più

corretta delineazione volumetrica degli organi a rischio in particolar modo tronco encefalico e chiasma ottico, con una conseguente riduzione dei volumi e una potenziale riduzione delle dosi agli OAR.

Tabella 1.

		POSTERIORE		
		GRUPPO 1	GRUPPO 2	%
Sel CTV	MEDIA	361 (241-587)	376 (226-507)	+ 2.4%
ref Tronco	MEDIA	29 (21-35)	23 (17-29)	-20.4%
ref Chiasma	MEDIA	105 (106-157)	107 (118-155)	+ 5.9%

Tabella 2.

		FRONTELE		
		GRUPPO 1	GRUPPO 2	%
Sel CTV	MEDIA	205 (16-48)	291 (186-587)	+ 8.8%
ref Tronco	MEDIA	28 (13-59)	27 (11-29)	-6.8%
ref Chiasma	MEDIA	109 (13-124)	115 (17-168)	+6.7%

P012

CONTORNAMENTO DEL TARGET NELLA RADIOTERAPIA DELLE LESIONI CEREBRALI: LA NOSTRA ESPERIENZA TRAMITE UNA METODICA DI MATCHING FRA RM PRE-OPERATORIA E CT DI CENTRAMENTO

G. Pavanato¹, E. Bellan², G. Virdis¹, G. Mandoliti¹
1SOC Radioterapia Oncologica – ULSS 18 Rovigo;
2SOC Fisica Medica – ULSS 18 Rovigo, Italia

Scopo: La definizione del CTV nei gliomi è controversa e nel 90% dei casi le recidive avvengono entro 2 cm dal limite di enhancing della RM pre-operatoria. Le difficoltà di contornamento sono simili anche in altre patologie encefaliche. Abbiamo pertanto deciso di provare a definire il CTV in base alla morfologia della lesione così come appare all'enhancing della RM pre-operatoria, utilizzando una specifica metodica di co-registrazione.

Materiali e Metodi. Il metodo prevede la co-registrazione dello studio TC di centrimento e una RM diagnostica. Esso si compone di due fasi: la prima consiste in una sovrapposizione manuale dei due volumi scansionati attraverso strumenti di traslazione-rotazione sulle tre viste assiali, la seconda consiste nell'applicare l'algoritmo "Mutual Information" (MI). MI applicato alle immagini TC e RM permette di massimizzare il contenuto informativo nel volume di sovrapposizione dei due studi. L'algoritmo viene applicato fino alla stabilizzazione dell'indice MI, che risulta proporzionale all'informazione combinata dei due studi. Una volta effettuata la fusione di immagini, il medico può delineare un CTV accurato sulla TAC di centrimento, osservando in trasparenza la RM sovrapposta, espandendolo poi di 2 cm. Nel 2012 sono stati studiati 14 casi. Il rapporto maschi/femmine è 4/10; età media 62 anni (r 36-78). In 9/14 casi si trattava di glioblastoma multiforme (GBM); 1/14 oligodendroglioma anaplastico (ODG); 2/14 metastasi cerebrali singole

(BM); 1/14 adenoma ipofisario (AI) e 1/14 non aveva diagnosi istologica (glioma alto grado alla RM). In 10/14 casi la dose erogata è stata di 60 Gy/30 frazioni (GBM + ODG); in 2/14 casi 25 Gy/5 frazioni (BM); in 1/14 casi 50,4 Gy/28 frazioni (AI) e in 1/14 casi (senza istologia) 40 Gy/16 frazioni.

Risultati: Pazienti valutati 11/14. La RM a 3 mesi è risultata negativa per recidiva "in field" in 7/11 casi (5 GBM, 1 ODG, 1 AI), positiva in 4/11 casi. 2 pazienti (BM) sono stati valutati solo per la risposta (riduzione di massa) e 1 paziente è deceduto prima del controllo RM.

Conclusioni: Data la scarsa numerosità della casistica non si possono trarre conclusioni: anche per l'eterogeneità delle lesioni trattate e il ridotto follow-up. Possiamo però affermare che, in mancanza di metodiche di registrazione e co-registrazione più evolute non disponibili allora nel nostro Centro, la metodica utilizzata ci ha consentito di ottimizzare i trattamenti garantendo comunque una elevata qualità assistenziale.

P013

IL RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA IN DIFFUSIONE E PERFUSIONE NELLA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA RADIO – CHEMIOTERAPIA NEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME E NELLA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO

C. Pisani¹, L. Masini¹, E. Ferrara¹, A. Stecco², G. Loi³, R. Grasso¹, A. Carriero², M. Krengli^{1,4}

¹Radioterapia; ²Radiologia; ³Fisica Sanitaria;
⁴Dipartimento di Medicina Traslazionale e BRMA, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: Valutare l'efficacia delle metodiche di RM in diffusione e perfusione nel predire la sede di ricaduta di malattia dopo trattamento radioterapico. Tale informazione potrebbe avere un importante impatto sull'identificazione e delimitazione del volume di trattamento radioterapico.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 26 pazienti con diagnosi istopatologica di glioblastoma multiforme. Tutti i pazienti hanno eseguito radioterapia adiuvante e hanno eseguito una RM in diffusione e perfusione a un mese dall'intervento neurochirurgico o dalla biopsia (T0), e ogni 3 mesi durante il follow up. La sopravvivenza media è stata di 12.6 mesi (range: 4.1-23.2 mesi). Nell'ultima RM sulla quale è visibile una ripresa di malattia (T1) sono stati misurati i valori di FA (fractional anisotropy), ADC (apparent diffusion coefficient) e rCBV (real cerebral blood volume) a livello della presa di contrasto (ENH T1), della zona di edema (HYPER T1), della sostanza bianca apparentemente sana (NAWM T1) e dell'emisfero controlaterale (CL-ENH T1, CL-HYPER T1; CL-NAWM T1). Sono stati successivamente misurati i valori di FA, ADC e rCBV sulla RM a T0 chiamando le variabili ENH T0, HYPER T0, NAWM T0, CL-ENH T0, CL-HYPER T0, CL-NAWM T0. La zona ENH T0 è stata ulteriormente divisa in ENH-SI T0 (aree che prendono contrasto a T1, ma anche a T0) e ENH-NO T0 (aree che prendono con-

trasto a T1, ma non a T0).

Risultati: Le medie, con le relative deviazioni standard, dei valori di FA, ADC e rCBV al tempo T0 e al tempo T1 vengono di seguito presentate. Sulla RM al momento della recidiva, esistono differenze statisticamente significative dell'FA e dell'ADC fra ENH e CL-ENH (FA p = 2.6x10-3; ADC p = 7.9x104), HYPER e CL- HYPER (FA p <10-6; ADC p =1.6x104). Sulla RM a T0 i valori di FA e ADC nelle aree ENH-NO sono significativamente diversi da quelli del tessuto francamente patologico (FA p = 5.9x10-3; ADC p = 0.047) e della sostanza bianca controlaterale (FA p = 2.9x10-3; ADC p = 0.025). Sulla RM a T0 il valore di rCBV nelle aree ENH-NO non è statisticamente diverso da quello di ENH-SI (p = 0.93), mentre è diverso da quello della sostanza bianca controlaterale (p = 0.046).

Conclusioni: I valori di FA, ADC e rCBV permetterebbero di individuare sulla RM pre-radioterapia delle aree ancora non visibili agli esami tradizionali, ma a particolare rischio di ripresa di malattia che sarebbe utile includere nel piano di trattamento e sulle quali si potrebbe fare un sovradosaggio radioterapico.

Tabella 1.

Parametro	FA		ADC (x10 ³ mm ² /sec)		rCBV (valori normali: 100-150)	
	T0	T1	T0	T1	T0	T1
ENH	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
CL-ENH	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
HYPER	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
CL-HYPER	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
ENH-NO	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
CL-ENH-NO	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
HYPER-NO	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
CL-HYPER-NO	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
ENH-SI	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
CL-ENH-SI	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
HYPER-SI	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
CL-HYPER-SI	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
ENH-SI-NO	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
CL-ENH-SI-NO	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
HYPER-SI-NO	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14
CL-HYPER-SI-NO	0.20±0.11	0.22±0.08	1.46±0.21	1.48±0.24	0.44±0.14	0.38±0.14

P014
CONFRONTO TRA METODICHE NEI GLIOMI ENCEFALICI

N. Ricottone, G. Pisasale, C. Marino, A. D'Agostino, A. Todaro, N. Cavalli, A. Girlando

Humanitas Centro Catanese di Oncologia, Catania, Italia

Scopo: Valutare come la tecnica di irradiazione(3D-CRT,IMRT e VMAT)può incidere sulla distribuzione di dose al target e agli oragani a rischio(OAR).

Materiali e Metodi: È stato preso in esame il trattamento adiuvante di un glioma encefalico in regione temporale-polare destra (8,5x3,5x3,3cm) in stretti rapporti anatomici con il chiasma ottico,il midollo allungato e il nervo ottico di destra. Per la definizione dei volumi clinici abbiamo utilizzato le immagini di MRI postoperatorie:il CTV è dato dal tessuto che assume contrasto,la cavità chirurgica e l'edema,il PTV è definito aggiungendo un margine di 2 cm al CTV. Nella pianificazione 3D-CRT la dose prescritta è di 50 Gy al PTV seguita da un boost di 10 Gy al CTV (2Gy/die x 5 gg/sett). Per IMRT e VMAT la prescrizione di dose è di 60 Gy al CTV e di 54 Gy al PTV in 30 frazioni con Simultaneous Integrated Boost (SIB). La pianificazione dei trattamenti è stata realizzata utilizzando il TPS Eclipse (Varian Medical Systems) in modalità IMRT Sliding Windows (SW) e VMAT. Come è noto,la tecni-

ca SW sfrutta la modulazione della fluena fotonica grazie alla movimentazione dinamica del MLC a gantry fisso,la tecnica VMAT si basa sulla ottimizzazione simultanea dei parametri relativi a MLC,dose rate e rotazione del gantry.

Risultati: Dal confronto dei DVH nelle tre modalità si evince che la copertura del CTV e del PTV è simile,mentre (vedi tabella 1) la dose agli organi a rischio presenta delle differenze significative.In particolare si può notare come sia l'IMRT che la VMAT consentono di rispettare i constraint di dose per tutti gli OAR a differenza della metodica 3D-CRT che supera i limiti di tolleranza per nervo ottico di sn,chiasma e midollo allungato.La dose media erogata all'encefalo non aumenta con la VMAT,ma risulta essere inferiore.Per quanto riguarda le due metodiche più evolute,si può notare che i tempi di trattamento e le unità monitor da erogare sono nettamente inferiori adottando la tecnica VMAT; infatti si utilizzano due archi da 360° con un totale di 415 MU ed un tempo di trattamento di 2 min. e 40 sec.,mentre con IMRT sono necessari 7 campi statici per 1179 MU che implica 5 min. e 30 sec. circa.Ciò è un indiscutibile vantaggio per la compliance al trattamento del paziente e costituisce un risparmio di dose media.

Conclusioni: Se confrontata con la tecnica IMRT,la VMAT consente un miglioramento del risparmio degli organi a rischio e dei tessuti sani, nonché un'adeguata copertura del target con una notevole diminuzione del tempo di irradiazione e delle unità monitor.

Tabella 1.

Volumi Clinici	3D-CRT	IMRT	VMAT
PTV (V98%)	50,0 Gy	51,3 Gy	51,3 Gy
CTV (V98%)	58,4 Gy	57,0 Gy	57,0 Gy
Occhio dx (Dmax)	18,3 Gy	28,5 Gy	20,4 Gy
Occhio sn (Dmax)	7,3 Gy	13,2 Gy	14,7 Gy
Nervo ottico dx (Dmax)	61,0 Gy	53,0 Gy	46,0 Gy
Nervo ottico sn (Dmax)	43,6 Gy	32,0 Gy	21,2 Gy
Cristallino dx (Dmax)	13,4 Gy	8,0 Gy	7,3 Gy
Cristallino sn (Dmax)	1,7 Gy	4,4 Gy	4,8 Gy
Chiasma (Dmax)	60,5 Gy	52,3 Gy	52,1 Gy
Midollo allungato (Dmax)	59,7 Gy	53,8 Gy	52,5 Gy
Encefalo (Dmean)	20,8 Gy	23,2 Gy	19,7 Gy

P015
L'IMAGING FUNZIONALE NELLA PIANIFICAZIONE RADIOTERAPICA DEI GLIOMI MALIGNI: REVISIONE DELLA LETTERATURA

M. Santoro, T. Mingrone, O. Durante, E. Colonna, A. Pingitore, D. Pingitore, S. Molica

Department of Hemato-Oncology, Hospital Pugliese-Ciaccio, Catanzaro

At present, despite the efforts to improve the standard treatment [surgery, radiotherapy (RT) and chemotherapy], the median survival of patients with glioblastoma (GBM) is poor and almost of patients die for local recurrence, both to the inside and to the outside of the

tumoral bed. In consideration of the disappointing gotten results, the question that emerges if it is possible to improve radiotherapy planning integrating of new imaging techniques. To the moment the standard is the use of the imaging CT and Magnetic Resonance Imaging (MRI)-based, but for instance MRI is not able to differentiate residual tumor and post-operating modifications. In addition to the anatomic and morphological findings available with conventional imaging methods, advanced MRI and Nuclear Medicine (NM) techniques can give information on the metabolism of malignant glioma cells. In this study we have analyzed the following methods of functional imaging: ^{123}I -alpha-methyl-tyrosine-single photon emission CT (IMT-SPECT), single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS), functional MRI, diffusion tensor imaging (DTI), ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron tomography (18FDG-PET) and L-(methyl- ^{11}C)-labeled methionine positron emissions tomography (MET-PET), to the purpose to integrate her in the target delineation and in radiation dose escalation. Every of the new techniques show potentiality and limits. For instance, in comparison with 1H-MRS, ^{123}I -IMT-SPECT introduces best results in to distinguish among recurrent and/or residual tumor from the post-operative changes and can be useful in the definition of the volume target with greater accuracy and in consideration of "the high specificity of the IMT uptake for the tumor tissue, the findings on IMT-SPECT may significantly modify the target volumes for radiotherapy planning. This will help to focus the high irradiation dose on the tumor area and to spare normal brain tissue" (Sundgren 2002). The 1H-MRSI showing a high specificity and sensibility in to distinguish between therapy-related effects and relapse, it finds her application in the assessment of probability of response or failure to the treatment. Since, radiation dose escalation in malignant glioma may lead to an increase of the disease control, the 18FDG-PET may be of great utility in to define the regions for which to plan to radiation dose boost. The assessment of diffusion properties may add information, during the follow-up, in to distinguish between recurrence and radiation effects

P016

VOLUMI CLINICI, FRAZIONAMENTO DELLA DOSE E TUMOR CONTROL PROBABILITY NEI GLIOMI AD ALTO GRADO: ESPERIENZA DI TREVISO

O. Servodio, L. Strigari¹, F. Ferrarese, A. Minissale, M. Griseri, M. Moro², A. Gava

Radioterapia Oncologica Ospedale di Treviso; ¹Fisica Medica Istituto Regina Elena Roma-IFO; ²Neurochirurgia Ospedale di Treviso, Italia

Scopo: Valutare il ruolo del volume target prechirurgico nel predire la risposta a differenti frazionamenti di radioterapia in pazienti con glioma ad alto grado e analizzare il suo impatto sul "Tumor Control Probability" (TCP) e la sua valenza prognostica sulla sopravvivenza globale (OS).

Materiali e Metodi: Tra il 2007 ed il 2011, 107 pazienti con glioma ad alto grado sono stati radioterati. 66 dei 107 pazienti sono stati sottoposti a trattamento radiante 3D conformazionale con dose di 60 Gy in 30 frazioni associato a Temozolomide (gruppo 1). Gli altri 40 pazienti con KPS <70 sono stati trattati con sola radioterapia (gruppo 2). La dose erogata è stata di 40 Gy in 16 frazioni. Il GTV è stato definito su immagini TC ed RM coregistrate comprendendo la sede tumorale valutata sulle immagini T1 della RM eseguita con gadolinio. Il CTV risultava invece definito dalle immagini T2 e Flair della RM. Il PTV è stato definito come il CTV con un margine di 5-10 mm. Per stabilire l'infiltrazione encefalica del glioma sono state usate le immagini RM con spettroscopia. La mediana del volume target è stata di 336 cc e tale valore è stato utilizzato come cut-off per distinguere volumi di trattamento definiti come più alti o più bassi. Le curve Kaplan Meier di sopravvivenza sono state prodotte confrontando i gruppi di pazienti con volumi e frazionamenti diversi. Le curve del TCP sono state invece prodotte prendendo in considerazione il volume tumorale, adottando il modello proposto da Fenwick.

Risultati: La OS a 12 e 24 mesi era rispettivamente del 79% e del 46% nel gruppo 1, del 49% e del 20% nel gruppo 2. La correlazione fra i volumi e OS è risultata statisticamente significativa nel gruppo 2 ma non nel gruppo 1. La OS a 12 mesi per i pazienti con volumi target <336 cc è stata del 88% nel gruppo 1 e del 66% nel gruppo 2 (p=0.025). Tale OS nei pazienti con volumi target >336 cc è risultata rispettivamente del 70% e 30% nei due gruppi (p=0.003). All'analisi multivariata il tipo di frazionamento si è confermato come un fattore indipendente per l'outcome. Le curve del TCP generate prendendo in considerazione i due tipi di frazionamento risultano predittive per l'outcome in entrambi i gruppi di trattamento stratificati per i volumi.

Conclusioni: Volume target e frazionamento sono risultati correlati nel predire l'outcome e possono essere analizzati attraverso modelli radiobiologici. In particolare il volume di trattamento si è dimostrato significativo nel gruppo trattato con ipofrazionamento.

P017

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA IPOFRAZIONATA ESCLUSIVA NEI GLIOMI: ESPERIENZA IN 76 CASI

S. Tubin, C. Menichelli, A. Fanelli, G. Pastore, F. Casamassima

Istituto di ricerche mediche "ECOMEDICA", Empoli

Scopo: Il trattamento standard per i gliomi cerebrali è rappresentato dalla exeresi chirurgica, quando possibile, ed il trattamento radiante associato a Temozolomide. Il trattamento radioterapico standard prevede 60 Gy erogati in 30 frazioni. Tale schema condiziona un impegno terapeutico di 6 settimane per pazienti con ridotta aspettativa di vita. Abbiamo voluto verificare se un trattamento radiante ipofrazionato possa offrire risultati comparabili allo standard in termini di controllo locale, sopravvivenza generale e tossicità.

Materiali e Metodi: Settantasei pazienti, di cui 44 maschi e 32 femmine, in età media di 58 anni e Karnofsky performance status medio di 74, con diagnosi istologicamente accertata di glioma nel 93% dei casi (di cui il 50% glioblastoma multiforme, il 32% astrocitoma ed il 18% oligodendroglioma) e clinico-radiologica nel 7%, sono stati trattati con radioterapia stereotassica ipofrazionata. Il 60% di pazienti era stato operato. Tutti i pazienti hanno ricevuto Temozolomide dopo il trattamento radiante. Il GTV è stato delineato su fusione TC m.d.c.-RM m.d.c. + 3 mm isotropici. Sono stati prescritti 18-30 Gy in 1-3 frazioni all'isodose del 80% per volumi < 24cc (mediano 7cc), e 18-39 Gy in 3-8 frazioni prescritti all'isodose del 80% per volumi superiori (mediano 43cc). Il trattamento è stato erogato con LINAC 6MV mMLC con tecnica VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy). Il SET UP è stato controllato prima di ogni trattamento con Cone Beam CT. La risposta al trattamento è stata valutata con TC m.d.c. e RM m.d.c. ogni 3 mesi.

Risultati: Con un follow up medio di 16 mesi (range 3-112), l'83% dei pazienti sono deceduti per la progressione di malattia. La sopravvivenza mediana è stata di 16 mesi. Non è stata rilevata tossicità acuta.

Conclusioni: Il trattamento radioterapico stereotassico ipofrazionato dei tumori maligni cerebrali, sia post-operatorio che esclusivo, mostra risultati comparabili con i trattamenti radianti tradizionali senza segni di tossicità correlata al trattamento e, nella nostra esperienza, si propone come trattamento di scelta per pazienti con ridotta prospettiva di sopravvivenza.

P018
CONTOURING DEGLI ORGANI A RISCHIO NEI GLIOMI CEREBRALI: DEFINIZIONE DI LIMITI ANATOMO-RADIOLOGICI PER LA DELINEAZIONE DI COCLEA, CHIASMA OTTICO, PAROTIDE, BULBO OTTICO, NERVO OTTICO, CRISTALLINO E MIDOLLO SPINALE

F. Perrotti, S. Di Santo, U. Moriconi, M. Di Tommaso, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro

Istituto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio" Chieti

Scopo: L'implementazione di tecniche di radioterapia 3D conformazionale (3DCRT) e ad intensità modulata (IMRT), ha permesso di incrementare la dose erogata sul tumore, con un potenziale aumento del danno a carico degli organi a rischio (OARs). E' quindi fondamentale acquisire un'accurata conoscenza dell'anatomia radiologica del distretto encefalico, con particolare riferimento all'imaging di tomografia computerizzata (TC) e di risonanza magnetica (RM), al fine di delineare accuratamente gli OARs. Obiettivo dello studio è fornire limiti anatomo-radiologici identificabili in simul-TC, per la corretta delineazione e contornazione degli OARs nel distretto encefalico, ed in particolare di: coclea, chiasma ottico, parotide, bulbo ottico, nervo ottico, cristallino e midollo spinale.

Materiali e Metodi: Un team multidisciplinare, composto dal neuroradiologo e da radioterapisti oncologi, attraverso lo studio di atlanti anatomici e la co-registrazione TC-RM, ha individuato i reperi di riferimento per l'identificazione degli OARs su simul-TC di centratura. Per la validazione dei reperi rintracciati sono state eseguite RM encefalo (con valutazione delle sequenze assiali, coronali e sagittali) e simul-TC di centratura su un paziente.

Risultati: Il team multidisciplinare ha elaborato un atlante anatomo-radiologico su simul-TC con una descrizione tridimensionale di coclea, chiasma ottico, parotide, bulbo ottico, nervo ottico, cristallino e midollo spinale, e con la definizione dei limiti anteriore, posteriore, craniale, caudale, mediale e laterale per ciascun OAR (Tabella 1).

Conclusioni: L'atlante anatomo-radiologico elaborato dal team multidisciplinare permette di identificare con maggiore accuratezza gli OARs del distretto encefalico e di ridurre conseguentemente la variabilità inter-osservatore con importanti implicazioni sui trattamenti.

Tabella 1. Limiti anatomo-radiologici degli OARs dei glomi cerebrali

OARs	CRANIALE	CRANIO-CAUDALE	LATERALE	MEIORE	INTERIORE	POSTERIORE	CT ROOM
COCLEA	Spina cervicale C1-C2	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria inferiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore
CHIASMA OTTICO	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore
PAROTIDE	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore
BULBO OTTICO E NERVO OTTICO	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore
CRISTALLINO	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore
MIDOLLO SPINALE	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore	Linea orbitaria superiore

P019**RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA DI PERFUSIONE NELLA DEFINIZIONE DEL GROSS TUMOR VOLUME NEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

M. Trignani¹, C. Maione¹, L. Ranalli¹, M. Caulo², A. Vinciguerra¹, D. Genovesi¹, G. Ausili Cefaro¹

¹Istituto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio" Chieti; ²Istituto di Diagnostica per Immagini, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio" Chieti, Italia

Scopo: La chirurgia seguita da radioterapia e Temozolomide (TMZ) è riconosciuta come trattamento standard nel Glioblastoma Multiforme (GBM), ma la prognosi resta infausta e persistono alcune controversie sulla definizione del Volume Target (TV). Il moderno imaging di risonanza (MRI) funzionale associato all'imaging morfologico potrebbe migliorare la definizione del TV e consentire una escalation di dose attraverso l'individuazione di aree "biologicamente" più attive e pertanto più aggressive. Scopo: di questo studio è valutare l'impatto delle sequenze MRI di perfusione nella delineazione del GTV in relazione alle aree più aggressive (Highly Aggressive GTV, HA GTV) e ipoteticamente meritevoli di un sovraddosaggio.

Materiali e Metodi. Un paziente affetto da GBM, con un residuo macroscopico di malattia e MRIs pre e postoperatoria è stato selezionato per lo studio. Per la definizione del GTV sono state utilizzate le sequenze di perfusione, associate a sequenze T1-gadolinio, pre e postoperatorie, fuse con la CT di pianificazione radioterapica. Due radioterapisti ed un neuroradiologo hanno contornato il GTV sulle sequenze T1-gadolinio ed il GTV HA sulle MRIs di perfusione. I GTVs HA sono stati confrontati in termini di volume espresso in centimetri cubici, diametro anteroposteriore, laterolaterale, craniocaudale. È stato utilizzato l'indice di conformità per valutare le differenze tra gli osservatori.

Risultati: Abbiamo osservato che i volumi contornati dal neuroradiologo risultano più piccoli rispetto a quelli contornati dai radioterapisti, soprattutto per le contornazioni effettuate sulla MRI postoperatoria (1.8 cc vs 6.5 cc). Anche per il CI le maggiori differenze sono state osservate per i GTVs HA postoperatori dove il CI risulta sempre fortemente inferiore al 50%. Il dato è confermato dal volume di intersezione che è risultato di 14 cc per i GTVs HA preoperatori (su un volume medio di 20 cc) mentre di soli 0,4 cc per i GTVs HA postoperatori (su un volume medio di 4,3 cc).

Conclusioni: La MRI di perfusione è potenzialmente in grado di indicare le aree patologiche dotate di maggiore aggressività, sulla base del più alto CBV (cerebral blood volume); d'altra parte è un esame di difficile interpretazione. Il ruolo della MRI di perfusione nella pianificazione radioterapica dovrebbe essere pertanto indagato prospetticamente e prevedere uno specifico training ed un'adeguata competenza da parte del radioterapista oncologo.

P020**MALT CUTANEO RECIDIVANTE: A CASE REPORT**

E. Bonetto¹, S. Meregalli¹, V. Tremolada², C. Julita¹, A. Podhradská¹, S. Brenna¹, O. Ceccarini¹, C. Gumina¹, S. Naimo¹, C. Ghezzi², E. Mariani², G. Montanari², G. Gardani^{1,3}

¹A.O. San Gerardo di Monza, S.C. di Radioterapia; ²S.C. Fisica Sanitaria; ³Università di Milano Bicocca, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità e l'efficacia di un trattamento radiante con elettroni in un paziente affetto da MALT cutaneo già precedentemente trattato su altre sedi con chirurgia, biopsie escissionali, terapia topica steroidea e radioterapia con fotoni.

Materiali e Metodi: Un uomo di 38 anni con pregressa diagnosi di MALT cutaneo è stato valutato per la comparsa di una papula eritematosa con iniziale infiltrazione cutanea, di diametro circa 1 cm, sulla regione dorsale dell'avambraccio sinistro. Escluse una chirurgia e una terapia topica per le dimensioni della lesione è stato sottoposto a radioterapia con elettroni da 6 MeV su tale lesione per una dose di 30 Gy in 15 frazioni.

Risultati: Il trattamento radiante è stato ben tollerato: l'unica tossicità rilevata è stata la comparsa di un eritema locale di grado G0-G1. Durante la radioterapia è stata osservata una progressiva riduzione della lesione e alla conclusione del trattamento la papula era scomparsa con un quadro di risposta completa. Nelle precedenti sedi di malattia trattate con chirurgia il paziente aveva manifestato la comparsa di cicatrici fibrotiche, in quelle trattate con radioterapia con fotoni erano comparse alterazioni cutanee, quali alopecia e discromie. Le lesioni pregresse trattate invece con terapia topica steroidea tendevano a recidivare: soltanto lesioni molto piccole rispondevano al trattamento topico.

Conclusioni: Un trattamento a fasci esterni con elettroni ad un dosaggio basso risulta sufficiente per ottenere una completa regressione della malattia in assenza di un'importante tossicità.

P021**LINFOMI B E LINFOMI T CUTANEI: TRATTAMENTO RADIANTE (1996 - 2013) E RISULTATI**

F. De Renzi, A. Testolin, T. Iannone, M. Micucci, F. Laveder¹

¹UOA Radioterapia, ¹UOA Oncologia Medica, Ospedale S. Martino Belluno

Scopo: Descrivere l'uso della radioterapia in pazienti con diagnosi di linfoma B o linfoma T cutaneo e la risposta locale di malattia.

Materiali e Metodi: Dal 1 gennaio 1996 al 20 maggio 2013, 15 pazienti con diagnosi istologica di linfoma B (LB) o linfoma T (LT) cutaneo sono stati sottoposti a radioterapia a Belluno. Nel complesso, le lesioni cutanee irradiate sono state in tutto 66. Dei 15 pazienti trattati, 7 sono stati LB (53%), di cui 2 con istologia a grandi cellule "leg-type", 4 con malattia a basso grado

con lesione solitaria o lesioni multiple coinvolgenti anche regioni non contigue (ISCL/EORTC), 1 LLC-B. Degli 8 pazienti con LT (47%), 2 avevano diagnosi di micosi fungoide (MF) stadio limitato (ISCL/EORTC); degli altri 6, con lesioni unifocali o multifocali, 4 pazienti cd30+ di cui 1 anaplastico a grandi cellule e 3 con istotipo denominato solo "T cutaneo"; un paziente con LT pleomorfo a grandi cellule cd30-, uno con LT medie e piccole cellule cd30-. Età alla diagnosi compresa tra 15 e 88 anni (età mediana 62 anni). 12 uomini, 3 donne (M:F=4:1). Le sedi di malattia sono state gli arti superiori e inferiori (per il maggior numero), i glutei, la regione dorso-lombare, il viso, il cuoio capelluto. Le lesioni sono state trattate con radioterapia "low energy", fotoni X, 65-120 kV, con filtro Al così come richiesto. In un solo caso si è dovuto utilizzare un filtro 2Cu, per 250 kV. Le dosi per i linfomi B sono state 20-50 Gy con 1,8-2,5 Gy/fr. Per i linfomi T, le dosi sono state 20-35 Gy con 1,8-3 Gy/fr.

Risultati: Il follow up mediano è stato di 11 mesi (range 0-135). Le risposte locali di malattia sono state complete in 66/66 casi (100%). Le ricadute cutanee di malattia, tutte al di fuori delle aree già irradiate, sono state in 10 pazienti (67%). Nei due pazienti "leg type" ed in un cd30- vi è stata progressione sistemica. Cinque deceduti, due per malattia. Nove pazienti (60%) sono attualmente liberi da progressione di malattia. La tossicità acuta e subacuta registrata: eritema G1-2 sec. RTOG.

Conclusioni: La nostra esperienza risulta in accordo con i dati presenti in letteratura confermando che la radioterapia è un trattamento locale efficace dei linfomi cutanei. Oltre il 50% dei pazienti ha avuto ricaduta cutanea, ma non vi sono state mai recidive nelle aree irradiate e la tossicità acuta e subacuta è stata solo cutanea e mai superiore al G2.

P022

IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA LOCALE AD ORTOVOLTAGGIO NEL TRATTAMENTO DEI LINFOMI CUTANEI B

R. Frakulli, I. Ammendolia, S. Cammelli, L. Ronchi, E. Shukulli, L. Tontini, S. Cima, J. Capuccini, M. Zompatori

U.O. Radioterapia f.f. Zompatori Policlinico Sant'Orsola-Malpighi- Bologna, Italia

Scopo: Nel trattamento dei LNH cutanei primitivi sono stati proposti diversi approcci terapeutici. Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare il ruolo della radioterapia nel trattamento di tali forme.

Materiali e Metodi: Dal Maggio 2003 al Settembre 2012, presso l'Istituto di Radioterapia del Policlinico S.Orsola -Malpighi di Bologna sono stati trattati 30 pazienti (pz) 77 % maschi e 23% femmine con un'età media di 55,4 anni (range , 23-87) con diagnosi di Linfoma cutaneo primitivo di tipo B. In tutti i casi la diagnosi istologica è stata integrata dall'indagine immunistochemical e biomolecolare che ci hanno consentito di identificare i seguenti istotipi: centro folli-

colare 53%, della zona marginale 20%, a grandi cellule 20 %, 7% altri istotipi di linfoma B. In tutti i pz la stadiazione è stata completata con: emogramma completo, esami funzionalità epatica e renale, TC torace-addominale, biopsia osteomidollare. All'esordio nell'83 % dei pz la lesione era unica, nel 17 % le lesioni erano multiple. Localizzate nel 37 % al tronco ,23% agli arti , 33% al distretto cervico-facciale, al tronco ed agli arti 7%. Tutti i pz sono stati sottoposti a radioterapia ad ortovoltaggio (60 -180 KV) con dosi totali comprese tra 12 Gy - 45 Gy (media 38 Gy, mediana 40 Gy).

Risultati: In 28 pz (93%) la valutazione clinica della risposta al trattamento ha evidenziato una risposta completa immediata. In 2 pz (7%) una risposta parziale immediata. Le risposte parziali si sono verificate nei pz . con lesioni multiple è già sottoposti ad almeno una linea di trattamento. La tolleranza al trattamento è stata ottima, abbiamo riscontrato solo eritema cutaneo G1-2. Il follow up medio è stato di 33 mesi (range 6-120 mesi) e 24 pz (80%) risultano liberi da malattia, 2 pz (7 %) sono vivi con localizzazioni cutanee multiple , 4 pz (13 %) sono deceduti 1 per malattia e 3 per altre cause.

Conclusioni: Il nostro studio retrospettivo conferma che la radioterapia locale con ortovoltaggio rappresenta una valida opzione terapeutica nel trattamento delle linfomi cutanei con ottima risposta ,soprattutto nelle lesioni singole, e non è gravata da complicanze e/o sequele e con rispetto della QoL dei pazienti.

P023

VALUTAZIONE IN TERMINI DI EFFICACIA E TOS- SICITÀ DELLA RADIOTERAPIA (RT) NEL TRAT- TAMENTO DEI LINFOMI CUTANEI PRIMITIVI.

F. Mascioni¹, F. De Rose¹, C. Giorgetti¹, M.P. Pace¹, M. Camarda², P. D'Avenia², L. Montani², M. Giannini¹

¹Unità Operativa di Radioterapia; ²Fisica Medica dell'Ospedale di Macerata, Italia

Scopo: I linfomi cutanei primitivi rappresentano un gruppo estremamente eterogeneo e raro tra le patologie linfoproliferative. Le modalità ottimali di trattamento sono ad oggi non ben definite. Il nostro obiettivo è stato quello di valutare l'efficacia della RT in termini di risposta clinica, tossicità acuta e tardiva.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato retrospettivamente i pazienti affetti da linfoma cutaneo primitivo sottoposti a RT presso la nostra Unità Operativa. Sono stati inclusi pazienti con linfoma cutaneo primitivo a cellule B (follicolare, marginale/mantellare, a grandi cellule B Leg type) e a cellule T. Sono state valutate: risposta al trattamento, sede di ripresa di malattia, sopravvivenza libera da malattia e globale, tossicità acuta e tardiva/risultato estetico.

Risultati: Da Maggio 2002 ad Aprile 2013 sono stati trattati 29 pazienti (mediana 70 anni, range 22-94) affetti da linfoma cutaneo primitivo. Sono state irradiate 60 lesioni (mediana 1 lesione/paziente, range 1-8 lesioni). I pazienti presentavano lesione singola nel 58%, localizzazione multipla (unica sede anatomi-

ca interessata) nel 28% o malattia disseminata (almeno due sedi anatomiche non contigue interessate) nel 14%. Il 93% delle lesioni è stato irradiato con elettroni 6-12 MeV, con o senza utilizzo del bolus. La dose totale mediana erogata è stata pari a 36 Gy in frazioni da 1.8 Gy. Il follow-up mediano è stato di 53 mesi. La tossicità acuta è stata: grado 0, 1, 2 rispettivamente nel 22%, 50% e 28% dei trattamenti. La tossicità cronica è stata: discromia cutanea e dolore/ispessimento cutaneo nel 23% e 7% dei trattamenti. Il risultato estetico è stato buono/ottimo nell'80% dei pazienti. Nel 97% delle lesioni si è ottenuta remissione completa. Una recidiva di malattia outfield o sistemica è stata osservata rispettivamente nel 23% e 8% delle lesioni. Nessuno ha sviluppato recidiva di malattia nella sede irradiata. Il tempo mediano alla recidiva è stato di 8 mesi (range 1-97 mesi). I pazienti recidivati sono stati sottoposti a RT e/o chemioterapia di salvataggio. La sopravvivenza libera da malattia a 3 e 5 anni è stata dell'85% e 65%, la sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 98%.

Conclusioni: La RT rappresenta una modalità terapeutica efficace e ben tollerata dai pazienti con linfoma cutaneo primitivo e permette di ottenere una remissione completa prolungata; può inoltre costituire una valida opzione terapeutica in caso di recidiva cutanea localizzata.

P024

LINFOMA CUTANEO : CASE REPORT

A. Natuno¹, S. Carbone¹, A. Errico¹, M.P. Ciliberti¹, G. Squeo¹, A. Lamacchia², A. De Zio², A.M. Cicoria², R. D'Agostino², S. Bambace¹

¹U.O.C Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari, Italia

Introduzione e Scopo: Il linfoma cutaneo primario a cellule B (PCBCL) è il sottotipo più comune dei linfomi cutanei a cellule B, comprendendo il 55% di tutti i linfomi che si presenta sulla cute e non ha evidenza di manifestazioni extracutanee al momento della diagnosi iniziale. I pazienti generalmente si presentano con papule rosso-marroncino o noduli localizzati sullo scalpo, sulla fronte o sul tronco. La scelta della terapia è generalmente basata sulla istologia, localizzazione anatomica, dimensione e numero di lesioni tumorali. Generalmente il linfoma indolente, può essere sottoposto ad osservazione o terapie dirette sulla cute (escissione chirurgica, radioterapia), invece i linfomi di grado intermedio richiedono terapia sistemica associata a IFRT (involved field radiotherapy). L'obiettivo del nostro studio è valutare l'efficacia e la tollerabilità della radioterapia esterna con elettroni sulle lesioni cutanee nel caso da noi descritto.

Materiali e Metodi: Un paziente di 72 anni affetto da PCBCL senza manifestazioni extracutanee è stato trattato presso il nostro centro nel Marzo 2009. Il paziente è stato visitato nel Febbraio del 2009 con diagnosi effettuata su biopsia cutanea del dorso. La lesione era stata stadialata con una TC ed una PET-TC total

body risultate negative per manifestazioni sistemiche, inoltre era stata effettuata una biopsia osteo-midollare anch'essa risultata negativa per presenza di malattia. All'esame obiettivo il paziente si presentava con un conglomerato di papule rossastre per una dimensione totale di 7x4 cm in sede interscapolare. Gli esami ematici mostravano una linfocitosi relativa, mentre VES, LDH, ferritina e beta2microglobulina si presentavano nella norma. Il paziente è stato sottoposto a RT esterna con un campo diretto di elettroni con un'energia di 6MeV, utilizzando un applicatore di 10x10cm. È stata erogata una dose totale di 40 Gy in 20 frazioni.

Risultati: La RT esterna è stata ben tollerata dal paziente che ha presentato solo eritema di grado I (secondo la scala RTOG) in corso di trattamento. Ha ottenuto una remissione completa a 3 mesi dalla radioterapia. Attualmente con un follow-up di 42 mesi, il paziente si presenta senza segni di recidiva cutanea.

Conclusioni: Il caso da noi riportato mostra che la radioterapia cutanea diretta con elettroni rappresenta un trattamento efficace e ben tollerato per eradicare e prevenire le lesioni cutanee da PCBCL.

P025

MICOSI FUNGOIDE: CASE REPORT

S. Carbone¹, A. Natuno¹, M.P. Ciliberti¹, A. Errico¹, G. Squeo¹, A. Lamacchia², A. De Zio², A.M. Cicoria², R. D'Agostino², S. Bambace¹

¹U.O.C Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari, Italia

Introduzione e Scopo: La micosi fungoide (MF) rappresenta una variante dei linfomi cutanei a cellule T (CTCL) ed è caratterizzata da una proliferazione monoclonale di cellule T CD4+/CD45RO. I pazienti si presentano con macchie polimorfiche, papule e noduli. Il trattamento standard negli stadi iniziali è la terapia con agenti topici, fototerapia e radioterapia. La total skin electron beam therapy (TSEB) e la terapia immunobiologica sono le opzioni terapeutiche per le forme resistenti al trattamento diretto cutaneo. Nelle forme avanzate le opzioni terapeutiche sono rappresentate da chemioterapia, nuovi agenti quali tossine di fusione (denileukin, diftotox), bexarotene, inibitori dell'istone deacetilasi (HDAC) e negli ultimi anni dalla terapia biologica con alemtuzumab. L'obiettivo del nostro studio è valutare l'efficacia e la tollerabilità della radioterapia esterna con elettroni sulle lesioni nel caso da noi descritto.

Materiali e Metodi: Una paziente di 46 anni affetta da MF è stata trattata presso il nostro centro a Novembre 2011. La paziente si è presentata a Settembre 2011 con diagnosi, effettuata con biopsia cutanea della coscia, di linfoma a cellule T periferiche tipo MF stadio IIB. La TC torace addome-pelvi di staging è risultata negativa per manifestazioni sistemiche. All'esame obiettivo la paziente si presentava con lesioni nodulari eritemato-violacee diffuse, localizzate su mani, cosce, tronco e piedi. Gli esami ematici

mostravano una leucopenia con linfomonocitosi relativa, anemia, beta2microglobulina elevata mentre VES, LDH e ferritina nella norma. La paziente, dopo aver seguito terapia per circa un anno con Targretin, PUVA e Interferone alfa, è stata sottoposta a RT esterna con un campo diretto di elettroni con energia di 6 MEV sulle lesioni di maggiori dimensioni localizzate sul primo dito della mano sinistra del diametro di 2,2 cm e sul lato ulnare del polso della mano destra del diametro di 2 cm, utilizzando un applicatore di 4x4cm. È stata erogata una dose totale di 30 Gy in 15 frazioni. Il trattamento radioterapico è stato ben tollerato, senza tossicità cutanea in corso di trattamento.

Risultati: La paziente ha ottenuto una remissione completa a 6 mesi dalla Radioterapia. Attualmente con un follow-up di 15 mesi, la paziente si presenta senza segni di recidiva cutanea da MF.

Conclusioni: Il caso da noi riportato mostra che la radioterapia cutanea diretta con elettroni rappresenta un trattamento efficace e ben tollerato.

P026

TRATTAMENTO DEI LINFOMI CUTANEI: STUDIO CLINICO DI FOLLOW-UP IN 51 PAZIENTI

A. Pieroni¹, A. Palumbo¹, A.L. Magnante¹, I. De Francesco¹, F. De Felice¹, T. Ranalli¹, V. De Sanctis², A. Carnevale², L. Grapulin¹, V. Tombolini¹

¹Dipartimento di Scienze Radiologiche Oncologiche e Anatomo-Patologiche – DAI Radioterapia Oncologica – Policlinico Umberto I Università “Sapienza” Roma; ²Dipartimento di Radioterapia, Ospedale S. Andrea, Università “Sapienza” Roma, Italia

Scopo: I linfomi cutanei sono un gruppo di disordini linfoproliferativi caratterizzati dalla localizzazione dei linfociti neoplastici a livello cutaneo. Le opzioni di trattamento sono molteplici e la loro scelta è spesso orientata dall'esperienza del centro. Lo Scopo: di questo studio è la valutazione dell'efficacia del trattamento radioterapico nei linfomi cutanei.

Materiali e Metodi: Da Febbraio 1982 a Maggio 2013, nel reparto di Radioterapia del Policlinico Umberto I e dell'Ospedale S. Andrea, sono stati trattati 51 pazienti affetti da linfoma cutaneo (32 maschi, 19 femmine, di età media 52,2 anni). Di questi, 41 erano linfomi a cellule B e 10 linfomi a cellule T. Quarantatré pazienti (96%) presentavano primitività cutanea. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento radioterapico con campi localizzati utilizzando LINAC ad energia nominale 6-9 MeV in 49 pazienti e 6 MV in 2 pazienti. La dose totale media somministrata è stata 35 Gy (range 25-44 Gy).

Risultati: La risposta al trattamento è stata completa in tutti i pazienti, con buona compliance. Non è stata riscontrata tossicità di grado severo. Tra le tossicità acute abbiamo registrato eritema G1-2 in quindici pazienti (29%) e tra le tossicità croniche iperpigmentazione cutanea G1 e alopecia G1 in 6 pazienti (12%). La sopravvivenza globale media di malattia è stata di 9,7 anni, quella libera da malattia di 9,7 anni (range 0,5 – 20). Nove pazienti (18%) con linfoma a primiti-

vità cutanea hanno recidivato dopo una media di 3,6 anni (range 1 - 7) dalla fine della radioterapia. Solo in un paziente la recidiva era localizzata nel campo di trattamento radioterapico.

Conclusioni: La radioterapia a campi localizzati è un trattamento efficace per i linfomi cutanei, consentendo di ottenere risposta completa con minima tossicità cutanea acuta e cronica, e basso rischio di recidiva nel pregresso campo di trattamento.

P027

LE NUOVE TECNOLOGIE RADIOTERAPICHE NEL TRATTAMENTO DEI LINFOMI CUTANEI: IL CASO DI UNA PAZIENTE AFFETTA DA MICOSI FUNGOIDE TRATTATA CON TOMOTHERAPY

L. Rubino, E. Mazzeo, M. Parmiggiani, A. Bruni, B. Meduri, B. Lanfranchi, P. Barbieri, C. Tata, M. Castagnino, K. Kakupay, F. Bertoni

U.O. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena, Italia

Scopo: La Micosi Fungoide (MF) è un Linfoma Non Hodgkin cutaneo con incidenza in aumento nei paesi occidentali. La terapia è multimodale con farmaci topici/sistemici associati o meno a trattamenti con UVA/UVB e/o RT localizzata o corporea totale con elettroni. Il presente lavoro riporta il caso di una giovane donna trattata con Tomotherapy® a titolo palliativo sul volto per multiple lesioni cutanee di MF.

Materiali e Metodi: Donna di 38 anni con MF refrattaria a molteplici trattamenti sistemici con lesioni cutanee multiple diffuse su tutto il corpo e inviata per RT su lesioni molto sintomatiche al volto (dolore, prurito e sanguinamento). Date le criticità dell'irradiazione con elettroni di questo distretto corporeo, si è optato per RT con fotoni X utilizzando IMRT con IGRT (image-guided radiotherapy) per ottenere un'adeguata e omogenea distribuzione di dose sulle lesioni nodulari e in profondità, non realizzabile con elettroni data l'irregolarità della superficie da irradiare e la necessità di risparmiare i tessuti sani limitrofi. Per immobilizzazione si è utilizzata una maschera termoplastica, pianificando il trattamento su TC con modalità 3D Tomotherapy®. Data la finalità del trattamento e la necessità di un rapido e persistente beneficio si è optato per un trattamento ipofrazionato erogando 5 frazioni da 3 Gy/die fino alla dose totale di 15 Gy.

Risultati: Nella figura 1a sono riportati i DVH e le distribuzioni di dose, nella figura 1b l'evoluzione clinica delle lesioni trattate. La paziente ha presentato un quadro di tossicità acuta intensa dopo le prime sedute di terapia con la comparsa di eritema ed edema del volto che hanno richiesto l'utilizzo di terapia topica e per os senza necessità comunque di interrompere il trattamento. Dopo due settimane dalla fine della RT la paziente presentava un quadro di clearance completa delle lesioni nella regione irradiata con completa regressione dell'eritema e dell'edema.

Conclusioni: Nonostante la sua efficacia, la RT viene usata raramente per la cura della MF, spesso per le difficoltà tecniche di pianificazione del trattamento e

Le incertezze dosimetriche presenti quando è necessario irradiare ampi ed irregolari distretti corporei. Nell'ottica di una palliazione dei sintomi la IMRT-IGRT da noi utilizzata può risolvere molte criticità dosimetriche e forse può essere valutata in fase preliminare per trattamenti estesi di Half body cutanea.

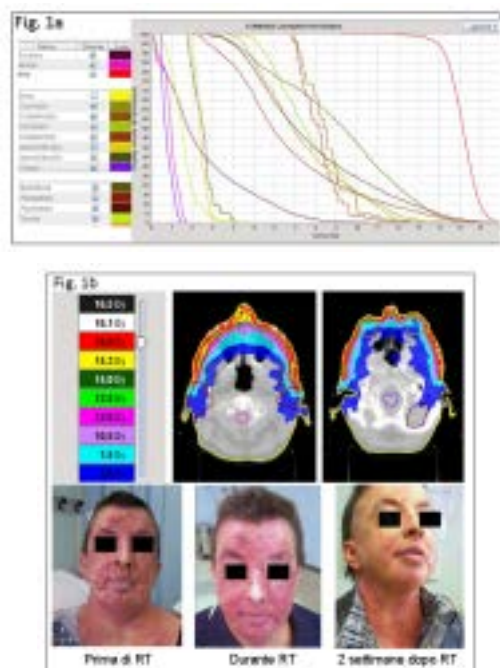


Figura 1.

P028 RADIOTERAPIA "INVOLVED FIELD" IN UN CASO DI MICOSI FUNGOIDE A MULTIPLE LOCALIZZAZIONI

G. Arena, G. Sansotta, C. Rifatto, R. Runco, P. Delia, C. De Renzis, S. Pergolizzi

Dip. Scienze Radiologiche, Scuola Spec. in Radioterapia; UOC Radioterapia: AOU Policlinico G. Martino, Messina, Italia

Scopo: Descrivere un caso di micosi fungoide trattato con RT "involved field".

Materiali e Metodi: A.S. Uomo di 39 anni di razza caucasica, coniugato affetto da Micosis fungoide in stadio T3. Il paziente fa risalire l'esordio della sua storia clinica al 2006, con la comparsa di piccola tumefazione al collo, che con il passare del tempo si modifica per dimensioni, consistenza e colore. Si reca pertanto al P.O. di zona, ove esegue biopsia della suddetta lesione con diagnosi di "Granuloma aspecifico". Si procede dunque all'asportazione della neoformazione presso un Reparto di Chirurgia dell'A.O. di riferimento. In poco meno di un mese compaiono ulteriori 10 lesioni localizzate al tronco ed agli arti inferiori. La più dolente, a livello del fianco sinistro, costringe il paziente ad

ulteriore intervento chirurgico e successivamente a valutazione istopatologica presso una U.O. di Dermatologia. Posta diagnosi di "Micosis Fungoide", il paziente avvia terapia con Acitretina (Neotigason® Roche) che determina la scomparsa di tre lesioni localizzate al torace e la riduzione volumetrica >50% delle rimanenti. Si consiglia pertanto consulenza specialistica presso la nostra UOC. All'esame obiettivo le lesioni appaiono eritematose, rilevate rispetto al piano cutaneo e di consistenza duro-ligneae. Si richiede esame PET/Tc con F18 FDG che il paziente esegue il 12/01/2012 e che conferma la presenza di patologia ad elevata attività metabolica a livello delle lesioni cutanee localizzate alla regione glutea superiore ed infero-laterale destra, al versante antero-laterale della caviglia sinistra e alla regione glutea superiore sinistra. Il 15/01/12 il paziente esegue Tc torace-addome completo con MDC che segnala ispessimento disomogeneo della cute e del sottocute delle regione glutea destra. Presa visione di ciò il pz dal 28/09/12 al 22/10/12, si sottopone a trattamento 3D CRT involved field con Elettroni di 7 MeV sulla lesione glutea sinistra e con fotoni di 6 MV sulla lesione glutea destra. Dose totale erogata 30 Gy, 200 cGy/Fr su ambedue le lesioni.

Risultati: Al Follow-up, dopo circa 6 mesi dal termine del trattamento RT, le lesioni appaiono ormai appianate, lisce e di consistenza simile a quella dei tessuti molli circostanti, non sono pruriginose né dolenti. Permane area di imbrunimento peri-lesionale.

Conclusioni: L'utilizzo di RT involved field consente ottimo controllo di malattia sovrapponibile alla codificata Total Skin Electron Beam Radiation, ma con effetti collaterali di tipo cutaneo limitati alla sola sede di trattamento.

P029 RADIOTERAPIA "INVOLVED FIELD" IN UN CASO DI LINFOMA FOLLICOLARE A CELLULE B

G. Arena, G. Sansotta, R. Runco, G. Marino, P. Delia, C. De Renzis, S. Pergolizzi

Dip. Scienze Radiologiche Scuola di Spec. in Radioterapia; UOC Radioterapia: AOU Policlinico G. Martino, Messina, Italia

Scopo: Descrivere un caso di linfoma cutaneo a cellule B trattato con RT "involved field".

Materiali e Metodi: G.S. uomo di 37 anni, razza caucasica, coniugato con due figli, affetto da linfoma cutaneo di tipo B follicolare in regione deltoidea sinistra, stadio T1b. Il paziente fa risalire l'esordio della sua storia clinica al gennaio 2011, con la comparsa di piccolo granuloma a livello del deltoide sinistro che con il passare del tempo si modifica per dimensioni e colore. Per tale motivo nel luglio 2011 si reca presso reparto di chirurgia, ove il 02/07/2011 si sottopone ad intervento chirurgico per asportazione della suddetta neoformazione (figura 1). L'esame istologico pone diagnosi di "linfoma cutaneo di tipo B follicolare a cellule miste". Il paziente chiede revisione dei vetrini anche presso altro laboratorio, ove si pone diagnosi di "linfoma cutaneo di tipo B marginale". Considerata la

difformità tra le due diagnosi istopatologiche e la contemporanea ripresa di malattia, il paziente esegue il 26/01/2012 biopsia incisionale della lesione presso altra sede con una diagnosi istopatologica di "linfoma B diffuso del centro follicolare". Richiesta consulenza presso la nostra UOC, si consiglia esame PET-TC con 18F FDG che il paziente esegue il 08/03/ 2012 e che documenta la "presenza di due aree contigue di patologico accumulo del tracciante metabolico a livello del sottocute della regione deltoidea sinistra". In considerazione della singola localizzazione di malattia, dal 02/04/2012 al 03/05/2012, il paziente esegue EBRT 3D-CRT involved field su regione deltoidea sinistra. Dose totale 40 Gy (200 cGy/fr) con revisione a 30 Gy, 2 campi tangenziali.

Risultati: Al follow up: dopo un anno dalla fine del trattamento RT, permane all'esame obiettivo area di imbrunimento senza segni di malattia (figura 2), gli esami ematochimici esibiti risultano essere nella norma e le ecografie delle principali stazioni linfonodali negative. Conclusioni: L'utilizzo di RT involved field consente ottimo controllo di malattia sovrapponibile alla codificata Total Skin Electron Beam Radiation ma con effetti collaterali di tipo cutaneo limitati alla sola sede di trattamento.



Figura 1.



Figura 2.

P030

CARCINOMA PROSTATICO: INCIDENZA SUI CARICHI DI LAVORO DELLA METODICA IGRT CON CONE-BEAM CT IN UN NUOVO CENTRO DI RADIOTERAPIA

G. Acquaviva, M. Crispi, A. Platania, C. Palazzolo, P.F. Platania, N. Settineri, A. Santacaterina

AOOR Papardo-Piemonte Messina- UO Radioterapia Oncologica, Italia

Scopo: Obiettivo dello studio è valutare retrospettivamente l'impatto della metodica IGRT cone-beam CT (A. acquisizione immagine e sovrapposizione con TC di centratura; B. registrazione errori di set-up; C. correzioni on-line) in termini di tempi macchina e di carico di lavoro, in un centro di radioterapia di nuova apertura per i trattamenti dei pz affetti da carcinoma prostatico.

Materiali e Metodi: I dati sono stati acquisiti dal sistema record-and-verify in nostra dotazione (Mosaiq). Abbiamo calcolato l'intervallo di tempo tra l'acquisizione dell'immagine on-line, compreso il tempo di sovrapposizione dell'immagine acquisita ed attesa (T1), e l'erogazione della terapia (T2). Il periodo considerato, da Aprile 2012 ad Aprile 2013, è stato diviso in 4 trimestri; i tempi sono stati registrati in minuti comprendenti le diverse fasi dell'IGRT (Tab 1); sono stati inoltre confrontati i tempi di esecuzione della seduta RT con verifica portale 2D off line e quelli con IGRT on line (tab.2).

Tabella 1.

n=30 pz	T1	T2
I trimestre	11'	7'
II trimestre	8'	6'
III trimestre	6'	5'
IV trimestre	4'	3'

Tabella 2.

n=30 pz	Off-line	On-line
I trimestre	15	10
II trimestre	12	9
III trimestre	11	8
IV trimestre	10	5

Risultati: Nel periodo di studio sono stati effettuati 22 trattamenti per pazienti affetti da ca prostata con acceleratore lineare Elekta-Synergy integrato ad un sistema di registrazione delle immagini ad alta qualità. Il nostro sistema IGRT include un software che fonde in automatico l'immagine acquisita e l'immagine attesa, calcola lo spostamento nelle 3 coordinate spaziali che viene corretto direttamente dalla consolle di trattamento. Per tutti i parametri valutati si è osservata una significativa riduzione dei tempi tra il primo ed il quarto trimestre. Le tabelle 1-2 e le figure 1-2 mostrano i tempi medi osservati in accordo al trimestre.

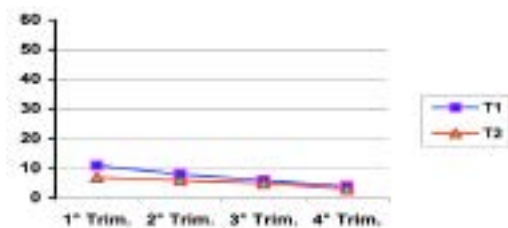


Figura 1.

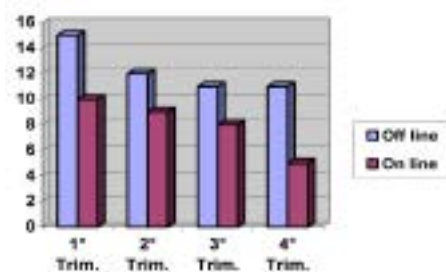


Figura 2.

Conclusioni: L'IGRT permette la correzione delle incertezze geometriche in contemporanea all'erogazione del trattamento, con una risoluzione di immagine migliore rispetto alle verifiche portali 2D off-line.

I dati di questo lavoro sembrano dimostrare che l'utilizzo quotidiano dell'IGRT cone-beam CT non incrementa i tempi macchina dopo adeguato training.

P031

TECNICA E STRATIFICAZIONE: COME POSSONO EMBRICARSI IN PAZIENTI CON NEOPLASIA DELLA PROSTATA A RISCHIO INTERMEDIO E ALTO?

A.R. Alitto, B. Fionda, V. Iorio, L. Boldrini, F. Catucci, V. Frascino, S. Luzi, M. Balducci, G.C. Mattiucci, M. Massaccesi, A.G. Morganti, V. Valentini, G. Mantini

Divisione di Radioterapia Oncologica-Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario A.Gemelli, Roma, Italia

Scopo: Valutazione dell'efficacia di stratificazione del rischio di coinvolgimento linfonodale e fattibilità della radioterapia con boost simultaneo-integrato (SIB) associato a terapia ormonale(OT) a lungo termine(> 1 anno) nei pazienti affetti da cancro della prostata.

Materiali e Metodi: Il nostro studio prospettico ha presupposto l'arruolamento di pz affetti da cancro della prostata a rischio intermedio-alto, indicando i volumi da irradiare sulla base di una stratificazione per rischio di coinvolgimento linfonodale basata su formula di Roach con cut-off aumentato. Varie casistiche in lette-

ratura suggeriscono una tendenza a sovrastimare l'interessamento linfonodale da parte della formula; in accordo con tale trend nella nostra istituzione il protocollo in uso include un cut-off del 25%, sulla base della consolidata e raccomandata associazione con OT a lungo termine, come evidente da una nostra precedente analisi. La radioterapia è stata effettuata con tecnica IMRT/Rapid Arc con SIB. I Clinical Target Volumes comprendevano: per la sola RT sulla Prostata(PORT) prostata(CTV1, dose tot. 80 Gy) e vescicole seminali(CTV2, dose tot. 72 Gy) in quaranta frazioni; per l'irradiazione sui linfonodi pelvici(WPRT), prostata e vescicole seminali(CTV1, dose tot. 6750 cGy cGy/270 fx) e Linfonodi pelvici(CTV2, dose tot. 4500 cGy cGy/180 fx). La tossicità è stata classificata secondo i criteri RTOG e CTC 4.03. Il follow-up è stato effettuato nel nostro Centro.

Risultati: Da Gennaio 2011 ad Aprile 2013, sono stati arruolati 78 pazienti, di cui 58 analizzabili ad oggi. L'età mediana è risultata di 72 anni(range 56-81). La durata media della Terapia Ormonale è stata di 20 mesi. 5 pz sono stati sottoposti a irradiazione dei linfonodi pelvici. Con un Follow-Up mediano di 25 mesi(range 7-36), la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia sia biochimica che clinica sono risultate essere del 100%. Le tossicità, sia acuta che tardiva, registrate sono risultate in linea o inferiori rispetto alla letteratura. In particolare 2 dei 5 pazienti sottoposti a WPRT hanno sperimentato tossicità acuta G1 sia gastrointestinale(GI) che genito-urinaria(GU), mentre 1 pz ha sperimentato tossicità acuta GI pari a G2 e GU a G1 e lo stesso tossicità vescicale tardiva G3.

Conclusioni: La stratificazione e la tecnica utilizzate risultano efficaci e proponibili in pz a rischio-intermedio alto che richiedono l'associazione con OT a lungo termine. Necessario ampliare il campione.

P032

VALUTAZIONE DELLA MIGRAZIONE DEI MARKERS FIDUCIALI INTRAPROSTATICI DURANTE IL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO IPOFRANZIONATO CON IGRT-IMRT DEL CARCINOMA PROSTATICO AD INTERMEDIO ED ALTO RISCHIO: ANALISI PRELIMINARE DELLA NOSTRA CASISTICA.

S. Allis¹, S. Anglesio¹, A. Reali¹, R. Verna¹, L. Bianco¹, E. Trevisiol¹, A. Girardi¹, F. Porpiglia², M. G. Ruo Redda¹

¹S.S. Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, A.O.U. S. Luigi Gonzaga di Orbassano (TO); ²S.C.D.U. Urologia, Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, A.O.U. S. Luigi Gonzaga di Orbassano (TO), Italia

Scopo: L'utilizzo dei markers fiduciali (MF) intraprostatici, come surrogato della posizione della ghiandola prostatica, si basa sulla premessa fondamentale che tali markers non subiscano alcuna migrazione

durante il trattamento radioterapico. Lo Scopo di questo studio è quello di valutare e quantificare l'eventuale migrazione dei MF e stabilirne l'impatto sull'accuratezza del controllo quotidiano delle immagini portali di verifica. Inoltre, ulteriore obiettivo di questo lavoro è la definizione di un protocollo interno di riferimento che preveda l'attuazione di adeguate misure correttive.

Materiali e Metodi. Presso la nostra Struttura, dal maggio 2011 al maggio 2013, 18 pazienti affetti da adenocarcinoma della prostata ad intermedio ed alto rischio sono stati sottoposti a IGRT con MF (3 semi d'oro) introdotti per via transrettale e sotto guida ecografica. Per questo studio, sono stati analizzati 7 pazienti sottoposti a trattamento radioterapico ipofrazionato con IMRT (72 Gy/2.4 Gy die/30 frazioni) in associazione a deprivazione androgenica. Ciascun paziente è stato sottoposto a TC di controllo alla seconda, terza e quarta settimana di trattamento. I MF sono stati contornati su tutte le immagini degli studi TC e successivamente è stata effettuata la fusione delle immagini di verifica con la quelle della TC di pianificazione. Al fine di valutare l'eventuale migrazione, la costanza nel tempo della distanza tra i 3 markers (InterMarker Distance – IMD) è stata valutata con due diverse metodiche: a) misura della IMD sulle immagini DRR a 0° e 90° su TC successive e b) misura della IMD sulle immagini portali quotidiane.

Risultati: Nella nostra casistica la IMD sulle immagini DRR è risultata essere in media pari a 23 mm, mentre la migrazione dei semi, valutata come scarto rispetto alla TC di pianificazione, è risultata in media pari a 1 mm. I dati ottenuti attraverso l'analisi della IMD sulle immagini portali quotidiane sono risultati sovrapponibili.

Conclusioni: L'entità della migrazione dei MF valutata nel nostro campione risulta essere in accordo con i dati riportati in letteratura. Mediante l'arruolamento di un maggior numero di pazienti verrà definito un protocollo interno di correzione che preveda, qualora l'analisi della IMD sulle immagini portali quotidiane evidenzia uno scarto superiore ad una soglia prefissata, l'esecuzione di un nuovo esame TC per la predisposizione di una nuova DRR di riferimento.

P033

RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO GUIDATA DALLA 11C COLINA PET USANDO VMAT E IPOFRAZIONAMENTO PER LA RECIDIVA DA CANCRO ALLA PROSTATA DOPO FALLIMENTO HIFU

F. Alongi¹, R.L.E. Liardo¹, C. Iftode¹, E. Lopci², E. Villa¹, T. Comito¹, A. Tozzi¹, P. Navarra¹, A.M. Ascolese¹, P. Mancosu¹, S. Tomatis¹, C. Bellorofonte³, A. Chiti², M. Scorsetti¹

¹Radiotherapia, Humanitas Cancer Center, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano-Milan, Italy; ²Medicina Nucleare, Humanitas Cancer Center, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano-Milan, Italy; ³Urologia, Clinica Columbus, Milan, Italy

Scopo: Valutare la tossicità acuta e la fattibilità di VMAT e ipofrazionamento nei pazienti sottoposti a radioterapia di salvataggio dopo fallimento HIFU.

Materiali e Metodi: Dal 2005 al 2011, un totale di quindici pazienti sono stati trattati con HIFU come trattamento radicale primario. Tra il luglio 2011 e il febbraio 2013, tutti i 15 pazienti che hanno presentato recidiva biochimica dopo HIFU sono stati sottoposti a 11 C Colina PET che documentava il fallimento locale. La radioterapia esterna di salvataggio è stata eseguita con schema di moderato ipofrazionamento in 28 frazioni con Volumetric Modulation Arc Therapy (VMAT). Le tossicità Genito-urinarie (GU), gastrointestinali (GI) e rettale sono stati registrati per mezzo della scala CTCAE V.4. La risposta biochimica è stata valutata secondo i criteri ASTRO di Phoenix.

Risultati: L'età media dei pazienti era di 67 anni (range: 53-85). La mediana del Gleason Score è stata di 7 (range: 6-9). Il PSA mediano, al momento della recidiva biochimica dopo HIFU era di 5,2 ng/mL [range: 2-64,2]. Sette dei 15 pazienti hanno ricevuto terapia di deprivazione androgenica (ADT), iniziata dopo HIFU e 11 C-Colina PET, ma prima della radioterapia, come approccio neoadiuvante. Così, il PSA mediano all'inizio della radioterapia è invece stato di 4,59 ng / ml (intervallo: 0,18 - 64,2). La dose prescritta mediana è stata di 71,4 Gy (range: 71,4 -74,2 Gy) in 28 frazioni. La tossicità GU acuta, di grado 1 e grado 2 è stata registrata in 7/15 e 4/15 rispettivamente; la tossicità GI di grado acuto 1 e grado 2 in 4/15 e 1/15; la tossicità rettale acuta di grado 1 e grado 2 in 3/15 e 2 / 15 rispettivamente. Nessuna tossicità di grado 3 o superiore acuta o tardiva è stata osservata. Il controllo biochimico è stato valutato in 12/15 (80%) pazienti. Con un follow-up mediano di 12 mesi, tre su 15 pazienti con recidiva biochimica, hanno mostrato una ricaduta linfonodale.

Conclusioni: I nostri preliminari risultati clinici e biochimici confermano la fattibilità e mostrano una buona tolleranza usando la radioterapia di salvataggio con VMAT guidata da 11C Colina PET e schema di ipofrazionamento dopo il fallimento HIFU. I risultati di bassa tossicità acuta sono incoraggianti, ma un più lungo follow-up è necessario per valutare la tossicità tardiva e risultati definitivi.

P034**IPOFRAZIONAMENTO CON VMAT VERSUS 3DCRT NEL SETTING DI PAZIENTI CON NEOPLASIA PROSTATICA AD ALTO RISCHIO SOTTOPOSTI A CHIRURGIA: UNA COMPARAZIONE RETROSPETTIVA DELLA TOLLERABILITA' ACUTA E DEI DATI DOSIMETRICI**

F. Alongi¹, A. Fogliata², C. Iftode¹, T. Comito¹, E. Villa¹, F. Lobefalo¹, P. Navarria¹, G. Reggiori¹, P. Mancosu¹, E. Clerici¹, S. Tomatis¹, R. Hurlle¹, M. Seveso¹, G. Taverna¹, P. Graziotti¹, L. Cozzi², M. Scorsetti¹

¹Humanitas Cancer Center, Istituto Clinico Humanitas, Radiotherapy and Radiosurgery Dept, Rozzano-Milan, Italy; ²Oncology Institute of Southern Switzerland, Medical Physics Unit, Bellinzona, Switzerland; ³Istituto Clinico Humanitas, Urology Dept, Rozzano-Milan, Italy

Scopo: Valutare in modo retrospettivo e confrontare l'incidenza di tossicità acuta genito-urinaria (GU), del tratto gastrointestinale superiore (UGI) e del retto (LGI) tra due metodiche: ipofrazionamento con radioterapia ad intensità modulata volumetrica ad archi (gruppo Hypo-RapidArc) e frazionamento convenzionale con radioterapia tridimensionale conformazionale (3DCRT gruppo) in pazienti con carcinoma della prostata localizzato trattati sulla loggia prostatica, dopo prostatectomia radicale.

Materiali e Metodi: Tra il 2007 e il 2012, 84 pazienti consecutivi affetti da cancro della prostata clinicamente localizzato sono stati sottoposti a prostatectomia radicale e irradiati nel nostro Istituto sulla loggia prostatica. Degli 84 pazienti, 45 sono stati sottoposti a 3DCRT e 39 pazienti sono stati trattati con RapidArc dal 2009. L'età mediana era di 67 e 69 anni per 3DCRT e di gruppo Hypo-RapidArc rispettivamente. La dose mediana al letto prostatico era di 70 Gy in entrambi i gruppi: 2 Gy per frazione nel gruppo 3DCRT e 2,5 Gy per frazione nel gruppo Hypo-RapidArc. Dopo prostatectomia radicale, il tempo mediano di RT è stato di 15 e 16 mesi rispettivamente nel gruppo 3DCRT e nel gruppo Hypo-RapidArc. Tossicità acuta e tardiva sono state valutate usando la scala RTOG / EORTC.

Risultati: La tossicità acuta GU G2 è stata riscontrata nel 16% dei casi nel gruppo 3DCRT e nel 10% nel gruppo Hypo-RapidArc. Nessun caso di tossicità acuta G2 UGI è stata riscontrata in 3DCRT contro il 5% nel gruppo Hypo-RapidArc. Per quanto riguarda la tossicità LGI G2 è stata del 22% nel gruppo 3DCRT contro il 15% nel gruppo Hypo-RapidArc. Nessuna tossicità G3 o superiore è stata osservata in entrambi i gruppi. In entrambi i gruppi è stata raggiunta una buona copertura del PTV: V95% è stato registrato come il 96,3±3,6% e 95,7±8,9 per 3DCRT e per il gruppo Hypo-RapidArc, rispettivamente. Il volume rettale che ha ricevuto almeno 70 Gy è stato 9,1± rispettivamente 10,8% e 0,1±0,6%. La dose media alla vescica era 49,5±12,3 Gy e 37,2±5,2 Gy rispettivamente.

Conclusioni: In conclusione, in fase post-operato-

ria, le due metodiche a confronto risultano sostanzialmente sovrapponibili in termini di tollerabilità acuta. Veranno sicuramente valutati, quando maturo un più lungo FUP, anche i dati di tossicità tardiva e di outcome.

P035**RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DELLA PROSTATA: ANALISI RETROSPETTIVA MONOISTITUZIONALE DI 282 PAZIENTI**

G. Apicella¹, D. Beldi¹, M. Di Genesio Pagliuca¹, M. Guffi¹, S. Berretta¹, M. Krengli², C. Secco², G. Gambaro¹, M. Krengli^{1,3}

¹Radioterapia, Azienda Ospedaliero Universitaria "Maggiore della Carità", Novara

Scopo: Scopo del presente lavoro è analizzare la nostra esperienza in merito al controverso ruolo della radioterapia (RT) adiuvante in pazienti (pz) affetti da carcinoma della prostata con estensione extracapsulare (pT3) o con margini chirurgici positivi (R1) dopo prostatectomia radicale (PR).

Materiali e Metodi: Sono stati rivalutati 283 pz consecutivi sottoposti a RT adiuvante dopo prostatectomia nel periodo compreso fra Gennaio 1999 e Dicembre 2008. La RT è stata erogata con tecnica 3D conformazionale sulla loggia prostatica in 232 pz, con dose media erogata 66 Gy (range 60-72) e sulle stazioni linfonodali pelviche in 50 pz con dose di 45 Gy, con frazionamento convenzionale (1.8 - 2 Gy/die). La recidiva biochimica è stata definita come ogni incremento del valore del PSA rispetto al PSA pre-RT in due consecutivi dosaggi.

Risultati: L'età media era di 66 anni (range 44-76), il PSA pre-operatorio medio 17.91 ng/ml (range 1.7-399) e il Gleason Score (GS) medio preoperatorio di 6 (range 4-9). La suddivisione in classi di rischio secondo NCCN era: 102 pz a basso rischio, 92 pz a rischio intermedio e 88 pz ad alto rischio. La terapia ormonale (OT) è stata somministrata prima dell'intervento chirurgico in 55 pz (20.1%): 168 pz sono stati sottoposti a PR, associata a linfadenectomia pelvica in 114 pz. Lo stadio patologico è risultato: 41 (14.5%) pT2, 100 (35.4%) pT3a, 118 (42%) pT3b e 23 (8.1%) pT4. In 25 pz (8.8%) erano presenti adenopatie patologiche e 203 (71.9%) pz avevano R1. Il GS patologico medio era 7 (range 4-10). Il PSA post-operatorio medio era 0.066 ng/ml (range 0.00 - 20). La OT adiuvante è stata prescritta in 150 pz (53%). La durata del follow-up è compresa fra 18 e 130 mesi. Il valore medio del PSA all'ultimo follow up era di 0.02 ng/mL (range 0-168). La sopravvivenza libera da malattia a 2, 5 e 8 anni era del 90%, 76% e 62% rispettivamente. La sopravvivenza globale a 2, 5 e 8 anni era del 97%, 90% and 79% rispettivamente. Sedici pz (5.6%) hanno sviluppato sia la recidiva biochimica sia la progressione clinica di malattia: 15 hanno presentato metastasi ossee e 1 metastasi linfonodali lombo aortiche. La tossicità del trattamento è riportata in tabella 1.

Conclusioni: Da questo studio retrospettivo mono-

istituzionale emerge che i pz affetti da carcinoma della prostata ad alto rischio di recidiva dopo prostatectomia radicale beneficiano della radioterapia adiuvante e presentano una tossicità sia acuta che tardiva accettabile.

Tabella 1. Tossicità secondo la scala RTOG analisi su 282 pz

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Gastroenterica					
Tossicità acuta	167 (59%)	80 (28%)	33 (12%)	2 (1%)	0
Tossicità tardiva	264 (94%)	9 (3%)	7 (2%)	2 (1%)	0
Genitourinaria					
Tossicità acuta	188 (66%)	58 (21%)	27 (10%)	0	9 (3%)
Tossicità tardiva	238 (84%)	35 (12%)	7 (3%)	2(1%)	0

P036

BOOST BRACHITERAPIA I 125 SEGUITO DA IRRADIAZIONE PELVICA NEL PAZIENTE AFFETTO DA TUMORE PROSTATICO A MEDIO RISCHIO. VALUTAZIONE DEI CRITERI DI CANDIDABILITÀ E DELLA COMPLIANCE AL TRATTAMENTO

C. Arboscello, R. Chiarlone, F. Guerrisi, C. Siccardi, E. Pichi, C. Marziano

U.O. Radioterapia Osp. San Paolo Savona, Italia

Dal 1° Gennaio 2013 presso la nostra struttura abbiamo approvato, in accordo con il Reparto di Urologia, l'estensione del protocollo interno di Brachiterapia interstiziale per i pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico a rischio intermedio GS: 4+3=7 e 3+4= 7 con PSA ≤ 10 ng/mL. In base all'esperienza acquisita e alla recente letteratura internazionale sull'argomento, si estende l'indicazione alla Brachiterapia interstiziale con Iodio 125 ai pazienti con Gleason Score 3+4= 7 ed estensione lineare mono e/o bilaterale ≤ 40% con le stesse modalità del rischio basso. Per quanto riguarda i pazienti G S 4+3=7 il protocollo prevede il completamento della stadiazione con biopsia delle vescichette seminali e con RMN endorettale per lo studio sull'integrità della capsula prostatica. La negatività di tali indagini suppletive permettono di proporre l'intervento di Brachiterapia esclusiva per i pazienti di età inferiore ai 75 anni alla seguente data: 145Gy all'isodose di riferimento 90%. Se queste condizioni non vengono rispettate il programma prevede l'impianto di sorgenti di Iodio 125 con presunzione di dose al target di 110 Gy e come boost, seguito a distanza di due mesi da radioterapia profilattica pelvica con dose totale 45 G y in 23 frazioni (dose singola 180 cGy). Da gennaio 2013 abbiamo sottoposto 3 pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico a rischio intermedio ad un BOOST di brachiterapia I 125 piu'radioterapia a fasci esterni a due mesi dall'impianto. Un paziente presenta PSA : 4,35 ng/ml GS 4+3 con est. Lin. 50% al lobo sinistro; il secondo paziente presentava un PSA : 8,2 GS 4+4 con est. Lin.30% al lobo destro e 60% al lobo sinistro. La biopsia effettuata dal terzo paziente evidenziava un GS = 4+4 =8 con est. Lin. 40% e PSA : 5,95 ng/ml. Al momento dell'inizio del trattamento a fasci esterni nessuno dei tre aveva disturbi proctotici e accusavano

solo pollachiuria nicturia preesistente. Durante questa fase sono stati effettuati controlli settimanali per valutare la tossicità acuta sul tratto gastroenterico terminale e sull'apparato urinario, ma In nessuno dei tre casi è stato riscontrato un grado superiore a G1 consentendo ai pazienti una qualità di vita eccellente.

P037

TRATTAMENTO RADIANTE INTEGRATO (BRACHITERAPIA I125 + EBRT) NELL' ADK PROSTATICO A MEDIO RISCHIO

C. Arboscello, R. Chiarlone, F. Guerrisi, C. Siccardi, E. Pichi, C. Marziano

S.C. Radioterapia Osp. San Paolo Savona, Italia

Scopo: studiare i criteri di eleggibilità al boost di brachiterapia I125+ radioterapia a fasci esterni.

Materiali e Metodi: Dal 1° Gennaio 2013 presso la nostra struttura abbiamo approvato, in accordo con il Reparto di Urologia, l'estensione del protocollo interno di Brachiterapia interstiziale per i pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico a rischio intermedio GS: 4+3=7 e 3+4= 7 con PSA ≤ 10 ng/mL. In base all'esperienza acquisita e alla recente letteratura internazionale sull'argomento, si estende l'indicazione alla Brachiterapia interstiziale con Iodio 125 ai pazienti con Gleason Score 3+4= 7 ed estensione lineare mono e/o bilaterale ≤40% con le stesse modalità del rischio basso. Per quanto riguarda i pazienti G S 4+3=7 il protocollo prevede il completamento della stadiazione con biopsia delle vescichette seminali e con RMN endorettale per lo studio sull'integrità della capsula prostatica. La negatività di tali indagini suppletive permettono di proporre l'intervento di Brachiterapia esclusiva per i pazienti di età inferiore ai 75 anni alla seguente data: 145Gy all'isodose di riferimento 90%. Se queste condizioni non vengono rispettate il programma prevede l'impianto di sorgenti di Iodio 125 con presunzione di dose al target di 110 Gy e come boost, seguito a distanza di due mesi da radioterapia profilattica pelvica con dose totale 45 G y in 23 frazioni (dose singola 180 cGy).

Risultati: Da gennaio 2013 abbiamo sottoposto 3 pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico a rischio intermedio ad un BOOST di brachiterapia I 125 piu'radioterapia a fasci esterni a due mesi dall'impianto. Un paziente presenta PSA : 4,35 ng/ml GS 4+3 con est. Lin. 50% al lobo sinistro; il secondo paziente presentava un PSA : 8,2 GS 4+4 con est. Lin.30% al lobo destro e 60% al lobo sinistro. La biopsia effettuata dal terzo paziente evidenziava un GS = 4+4 =8 con est. Lin. 40% e PSA : 5,95 ng/mL.

Conclusioni: Al momento dell'inizio del trattamento a fasci esterni nessuno dei tre aveva disturbi proctotici e accusavano solo pollachiuria nicturia preesistente. Durante questa fase sono stati effettuati controlli settimanali per valutare la tossicità acuta sul tratto gastroenterico terminale e sull'apparato urinario, ma In nessuno dei tre casi è stato riscontrato un grado superiore a G1 consentendo ai pazienti una qualità di vita eccellente.

P038**RICALCOLO ED INTEGRAZIONE DELLA DOSE EROGATA CON L'IMPIEGO DI IMMAGINI CONE BEAM CT E REGISTRAZIONE DEFORMABILE DI IMMAGINI NELLA RADIOTERAPIA DEL TUMORE DELLA PROSTATA A RISCHIO INTERMEDIO ALTO**

A. Ballarè¹, M.C. Bassi¹, C.M. Bona¹, G. Maso², L. Vigna³, B. Cannillo³, G. Loi³

¹Struttura Operativa di Radioterapia, ASL VCO; ²Struttura Operativa Complessa di Urologia, ASL VCO.; ³Struttura Operativa Complessa di Fisica Sanitaria, AOU Maggiore della Carità, Novara, Italia

Scopo: Il movimento d'organo (MO) dovuto a variazioni anatomiche di retto e vescica è causa di incertezze dosimetriche nella radioterapia (RT) dei tumori del distretto pelvico. La disponibilità di immagini volumetriche Cone Beam CT(CBCT) di trattamento e della registrazione di immagini deformabili(DIR) apre nuove prospettive nella valutazione della dose erogata a target e organi a rischi (OAR) nella RT del carcinoma della prostata (AcP). Obiettivo dello studio è valutare l'accuratezza della modellizzazione del MO con la DIR integrata in un sistema di piani di cura(TPS) e quantificare l'impatto sulla dose erogata a prostata, retto e vescica integrando la dose calcolata su immagini CBCT sequenziali.

Materiale e Metodi: Sono stati valutati 9 pazienti affetti da AcP a rischio intermedio alto trattati con tecnica IMRT (acceleratore lineare Siemens Artiste dotato di CBCT KView). Sono stati definiti i contorni di CTV1 (prostata), CTV2 (prostata e vescicole seminali), retto e vescica sulle immagini TC di simulazione (TCs) e su 10 CBCT acquisite in corso di RT. I trattamenti sono stati pianificati con il TPS RayStation prescrivendo 78Gy a PTV1 e 70Gy a PTV2 ottenuti espandendo con margine isotropo di 1cm ridotto a 7mm posteriormente CTV1 e CTV2. Le CBCT sono state coregistrate con DIR sulla TCs, l'accuratezza della DIR è stata valutata con l'indice DICE (intersezione dei volumi pianificati con quelli mappati con DIR dalle CBCT normalizzata al volume medio dei volumi corrispondenti disegnati sui 2 studi), la dose erogata è stata calcolata sulle CBCT, mappata con DIR e accumulata sulla TCs. Dose pianificata ed erogata sono state comparate valutando la copertura dei PTV con la D95 e analizzando i DVH di retto (V40, V60, V70) e vescica (V50, V70).

Risultati: Il DICE della DIR è risultato 0.91 per retto, 0.95 per vescica, 0.93 e 0.90 per PTV1 e PTV2. La copertura di D95 della dose erogata è stata del 95% su PTV1 e del 92% su PTV2 della dose prescritta nella coorte analizzata. L'analisi dei DVH ha mostrato una variazione media del 6%, 7%, 5% per V40, V60 e V70 del retto e del 7% e 8% per V50 e V70 della vescica.

Conclusioni: La DIR appare sufficientemente accurata per la stima della dose erogata; i volumi mappati dalle CBCT alla TCs sono sovrapponibili per più del 90% della loro estensione. L'impatto dosimetrico su CTV e OAR è risultato accettabile con i margini attuali, suscettibili di una futura ottimizzazione nell'ambito di una strategia adattativa dose guidata.

P039**VALIDAZIONE ESTERNA DI UN MODELLO PER PREDIRE LA TOSSICITÀ ACUTA RADIO-INDOTTA IN PAZIENTI CON CARCINOMA PROSTATICO**

B. Avuzzi¹, T. Rancati², C. Stucchi³, E. Pignoli³, S. Villa¹, C. Fiorino⁴, V. Carillo⁴, C. Cozzarini⁵, R. Valdagni^{1,2}

¹Radioterapia Oncologica 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano; ²Programma Prostata, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano; ³Fisica Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano; ⁴Fisica Medica, Ospedale San Raffaele Milano; ⁵Radioterapia Oncologica, Ospedale San Raffaele Milano, Italia

Purpose: External independent validation of a model (nomogram, Red J 71(4) 2008) for the prediction of acute GI toxicity (tox, within one month after treatment end) in prostate cancer patients (pts) treated with radical radiotherapy (RT).

Material/Methods: Grade ≥ 2 acute GI RTOG tox is the endpoint of the considered model. The nomogram includes six variables: mean rectal dose, presence of haemorrhoids, use of anticoagulants/antiaggregants, neoadjuvant androgen deprivation, diabetes and pelvic node irradiation. The population used to develop the model consisted of pts accrued in a multicenter prospective trial and treated between 2002-2004 with 3D conformal RT, median dose 74Gy, 2Gy/Fr. Toxicity was scored through pt assessed questionnaires. The independent population used for external validation comprises prospective evaluated pts enrolled in two centers and treated between 2010-2012 with IMRT, median dose 78Gy, 2Gy/fr or moderate hypofractionation (hypo, 2.3-2.65Gy/fr). Toxicity was scored with the same questionnaire and same timing. Calibration of the model in the independent population was assessed using Hosmer-Lemeshow (HL) test, discriminating capability was assessed using AUC, specificity and sensitivity were considered.

Results: 149 were enrolled, 40/149 (26.8%) pts exhibited grade ≥ 2 acute GI RTOG tox. Moderate hypo was used in 43/149 (28.9%) pts. Mean doses in the hypo subgroup were corrected using the linear-quadratic model and total treatment time/dose recovery corrections. Model predicted tox probabilities in the independent population ranged from 10% to 50%. Calibration was very good, p of HL test = 0.76, i.e. no significant difference between expected vs observed tox probabilities in five consecutive probability intervals (fig.1). Discrimination was poor, AUC=0.61 but comparable to the one in the original population (AUC=0.62). The model has satisfactory specificity (75%, with a cutoff=30%), but poor sensitivity (42%).

Conclusion: The purpose of a predictive model is to provide valid outcome predictions for new pts. Validation resulted in very good calibration, despite some important differences in the populations (year of model has satisfactory capability in predicting absence of tox, while the percentage of false positive is quite high. The range of predicted tox probabilities is nar-

row (10-50%) and poor discrimination is related to this. Important predictive variables (genetic?) non included in the model might be the explanation.

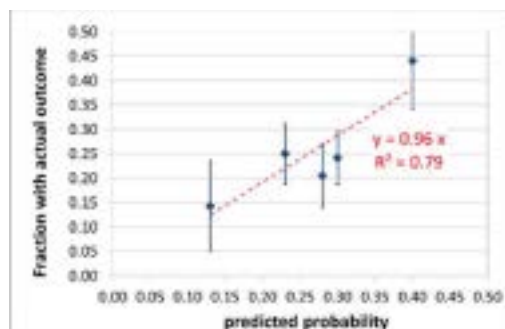


Figura 1

P040

TRATTAMENTO CONSERVATIVO DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA

V. Barone, A. Corallo

U.O.C. Radioterapia Oncologica ASP 7 Ragusa, Italia

Scopo:

Materiali e Metodi: Dal 1 2002 all'11 2011 presso l'U.O.C. di Rt dell'ASP 7 di Rg sono stati trattati con intento curativo e non operati 180 pazienti. La tecnica di irradiazione è stata 3D-conformazionale, con affinamenti nel corso degli anni dovuti alla cosiddetta "learning curve", soprattutto nella definizione dei parametri relativi all'accuratezza del set-up, dei controlli di qualità e delle verifiche quantitative di copertura del target e di esposizione degli organi a rischio sulla base degli istogrammi dose-volume individuali. Dei pazienti sopra riportati il 70% ha effettuato, oltre la radioterapia, un trattamento ormonale neo-adiuvante e/o adiuvante. Dal punto di vista prognostico esistono varie possibilità di stratificazione per gruppi di rischio: 1) Favorevole (stadio T1-T2b; GS < 7; PSA < 10 ng/ml); 2) Intermedio (uno dei fattori è superiore ai limiti sopra riportati); 3) Sfavorevole (due o più fattori sono superiori ai limiti sopra riportati). L'età mediana dei pazienti è 74 anni (, con una dose mediana di 74 Gy. Gruppo di rischio: -favorevole 29% dei pz; intermedio 46% dei pz; sfavorevole 25% dei pazienti. Nei pazienti ad intermedio rischio o ad alto rischio il Planning Target Volume (PTV) includeva la prostata ma anche le vescicole seminali per la prima fase del trattamento fino a 60-66 Gy. Il campione più rappresentato tra i pazienti trattati è quello a rischio intermedio (46%), quasi la metà del totale. Di questi il 73% ha effettuato una terapia ormonale (BAT o monoterapia con bicalutamide 150) concomitante ed in adiuvante al trattamento radiante.

Risultati: Con un follow-up a due anni con una mediana di 30 mesi il 23% dei pazienti ha avuto una ripresa biochimica, ed invece il 5.7% dei pz ha mostrato metastasi a distanza. Non rilevanti complicazioni

acute sono state osservate in tutti i pazienti che hanno concluso il trattamento senza interruzioni. La tossicità tardiva è stata più pronunciata per il sistema genito-urinario nel 22% dei pazienti con effetti di grado 1-2. Non effetti >grado 3 sono stati osservati, né >grado 2 gastrointestinali di tossicità tardiva sono stati registrati.

Conclusioni: Un numero così importante di pazienti trattati, in prospettiva destinato ancora a crescere.

P041

I CRITERI TRIFECTA AND SCP IN 337 PAZIENTI DOPO RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA IGRT PER ADENOCARCINOMA DELLA PROSTATA: CONTROLLO DELLA MALATTIA, CONTINENZA URINARIA E POTENZA SESSUALE

B.A. Jereczek-Fossa^{1,5}, F. Bazzani^{1,5}, D. Zerini¹, C. Fodor¹, L. Santoro⁴, A. Maucieri^{1,5}, M.A. Gerardi^{1,5}, B. Vischioni⁶, R. Cambria², C. Garibaldi², F. Cattani², A. Vavassori^{1,5}, A. Cecconi^{1,5}, D.V. Matei³, G. Musi³, O. De Cobelli^{3,5}, R. Orecchia^{1,5,6}

¹Divisione di Radioterapia Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia; ²Dipartimento di Fisica Medica, Istituto Europeo di Oncologia; ³Divisione di Urologia, Istituto Europeo di Oncologia; ⁴Divisione di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Europeo di Oncologia; ⁵Università degli Studi di Milano; ⁶Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italia

Scopo: Valutare il numero di pazienti(pz)che hanno soddisfatto i criteri Trifecta (controllo della malattia, continenza urinaria e potenza sessuale) e SCP (sopravvivenza libera da malattia, continenza, potenza) dopo radioterapia ipofrazionata guidata dalle immagini (ipo-IGRT) per neoplasia della prostata localizzata.

Materiali e Metodi: Criteri di inclusione di questo studio prospettico longitudinale: 1) pz affetti da neoplasia della prostata, stadio cT1-T2N0M0.2) pz trattati con ipo-IGRT (70.2Gy/26 frazioni) tra 8/2006 e 1/2011. I pz hanno compilato 4 questionari prima del trattamento e dopo 6, 12 e 24 mesi: Scheda di valutazione della Funzione Erettile-5 (IIEF-5), Scala di punteggio sintomatologica Internazionale (IPSS), QLQ-PR25 e QLQ-C30 specifici per la neoplasia della prostata dell'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Cura del Cancro (EORTC). I dati di base e di follow-up sono stati analizzati secondo il sistema Trifecta e SCP. Il controllo di malattia, la continenza e la potenza sono stati definiti come nessuna evidenza di malattia, punteggio 1 o 2 alla voce 36 di QLQ-PR25 e punteggio >16 in IIEF-5 rispettivamente. Sono stati esclusi i pz in trattamento con deprivazione androgenica (ADT) iniziata in qualsiasi momento.

Risultati: 337 pz (età media 73 anni) sono stati trattati con ipo-IGRT. Al basale, dopo l'esclusione di 112, 54, 2 e 97 pz rispettivamente per ADT, questionari mancanti, incontinenza e disfunzione erettile, i criteri Trifecta sono stati raggiunti in 72 pz (42% ADT-

liberi che hanno compilato i questionari). A 12 e 24 mesi dopo ipo-IGRT, il 57% dei pz ha soddisfatto i criteri Trifecta. Il motivo principale del non aver soddisfatto i criteri Trifecta durante il follow-up è stata la disfunzione erettile (38pz), la progressione biochimica (2pz) e l'incontinenza (1pz). La percentuale di sopravvivenza libera da malattia a 2 anni, secondo Trifecta, è del 44% (95% intervallo di confidenza: 27%-60%). Nessun fattore è risultato significativamente associato al fallimento di Trifecta in analisi multivariata. I questionari mancanti sono stati il principale limite dello studio.

Conclusioni: Dopo 2 anni dalla ipo-IGRT, circa il 60% dei pz che erano continenti e potenti prima del trattamento sono rimasti continenti, potenti, e liberi da malattia. La ragione principale del fallimento di Trifecta dopo ipo-IGRT è la disfunzione erettile, mentre l'incontinenza urinaria e la progressione di malattia giocano solo un ruolo marginale.

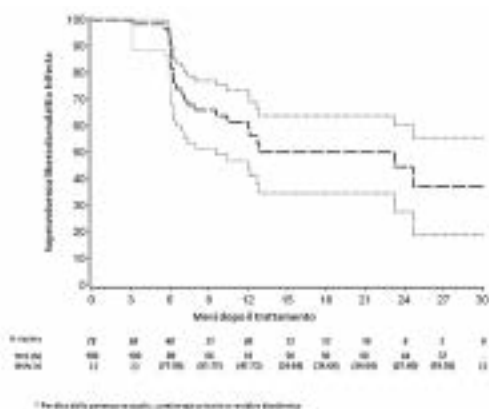


Figura 1.

P042

TOSSICITA' ACUTA E TARDIVA IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO INTERMEDIO-ALTO TRATTATI CON IMRT IPOFRAZIONATA

F. Matrone, R. Bellavita, F. Arcidiacono, S. Saldi, E. Arena, M. Lupattelli, C. Aristei

Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Università di Perugia

Scopo: Valutare la tossicità acuta e tardiva in pazienti affetti da carcinoma prostatico a rischio intermedio-alto trattati con IMRT ipofrazionata.

Materiali e Metodi: Da maggio 2009 a marzo 2013, sono stati trattati 138 pazienti: età mediana 74 anni (range 57-83); stadio T1N0: 13 (9,42%), T2aN0: 9 (6,52%), T2bN0: 26 (18,84%), T2cN0: 71 (51,44%), T3aN0: 6 (4,34%), T3bN0: 13 (9,42%); Gleason score 2-6: 72 pazienti (52,17%), 7: 45 (32,6%) e 8-10: 21 (15,21%). PSA basale mediano 9,01 ng/ml (range 1,98-36,9), PSA mediano pre-RT 4,53 ng/ml (range 0.01 - 20,64). 82/138 (59,42%) pazienti sono stati

trattati con terapia ormonale (LHRH analoghi e/o antiandrogeni). Il volume target includeva la prostata in 67 (48,55%) pazienti, prostata e vescichette seminali in 71 (51,44%). La dose alla prostata e alle vescichette seminali (quando direttamente interessate) era pari a 74,25 Gy in 33 frazioni; in caso di rischio di coinvolgimento delle vescichette $\geq 15\%$ calcolato con Formula di Roach la dose somministrata è stata di 62 Gy in 33 frazioni utilizzando un boost simultaneo. Il volume prostatico mediano era di 42,74 cm³ (range 16,72-121,60 cm³). La tossicità tardiva GU e GI è stata valutata nei pazienti con un follow-up ≥ 12 mesi: 95/138 (68,84%). Il follow-up mediano: 21,06 mesi (range 12,26 - 42,36). La tossicità acuta e tardiva è stata valutata utilizzando la CTCAE versione 3.0.

Risultati: Il PSA mediano post-RT: 0,84 ng/mL (range 0.01 - 6,76). La tossicità acuta gastrointestinale (GI), consistente principalmente in proctite, è stata osservata in 53 (38,4%) pazienti: G1: 32 (23,18%), G2: 19 (13,76%), G3: 2 (1,44%). La tossicità acuta genitourinaria (GU), principalmente nicturia, disuria, urgenza minzionale e pollachiuria, è stata osservata in 103 (74,63%) pazienti: G1: 57 (41,3%), G2: 39 (28,26%), G3: 7 (5,07%). In 5/7 pazienti con tossicità GU G3 il volume prostatico era >50 cm³. La tossicità tardiva gastrointestinale (GI) è stata rilevata in 8 (8,42%) pazienti: G1: 6 (6,31%), G2: 2 pazienti (2,1%). La tossicità tardiva genitourinaria (GU) in 23 (24,21%) pazienti: G1: 20 (21,05%), G2: 3 (3,15%). Non sono stati riscontrati casi di tossicità tardiva G3-4.

Conclusioni: La radioterapia ad intensità modulata garantisce valori accettabili di tossicità GU/GI sia acuta che tardiva.

P043

MISURE PRE-TRATTAMENTO E IN VIVO, MEDIANTE EPID, DI PIANI VMAT NEL CARCINOMA PROSTATICO

I.V. Patti^{1,2}, E. Bonanno^{1,2}, M.G. Sabini², M.S. Tamburo¹, F. Marletta¹

¹Unità Operativa di Radioterapia; ²Unità Operativa di Fisica Sanitaria, A.O.E. Cannizzaro Catania, Italia

Scopo: La stretta correlazione tra l'esito terapeutico del trattamento radioterapico e la dose assorbita dal volume target determina la necessità di implementare, in un adeguato sistema di assicurazione di qualità, la verifica dell'accuratezza della dose rilasciata al PTV stesso. Con l'avvento delle nuove tecniche di radioterapia (IMRT, VMAT) più evolute e complesse, nasce l'esigenza di sempre più accurate verifiche sia pre-trattamento che in vivo. Il fine è di appurare l'accordo tra la distribuzione di dose calcolata dal TPS e quella effettivamente erogata. La dosimetria in vivo permette di monitorare direttamente la dose rilasciata al paziente, durante la normale seduta radioterapica, assicurando la verifica delle prestazioni fisico-dosimetriche dell'apparecchiatura, dell'accuratezza del calcolo delle UM, del set-up e del posizionamento del paziente.

Materiali e Metodi: Il software Dosimetry Check

utilizza la fluenza dei campi di trattamento, misurata dall'EPID, per ricostruire sulla TC del paziente, la distribuzione di dose realmente erogata e poi confrontarla con quella pianificata. Dopo l'appropriata procedura di calibrazione in dose del sistema EPID iViewGt (ELEKTA), sono eseguite misure pre-trattamento e in vivo su 20 pazienti affetti da carcinoma prostatico a intermedio e alto rischio. La prescrizione prevede una dose di 66 Gy al target in 33 sedute e un boost successivo di 14 Gy alla prostata in 7 sedute. Il PTV iniziale include un margine anisotropico dal CTV, comprendente prostata più vescichette. I trattamenti radioterapici sono pianificati tramite TPS Monaco, con tecnica VMAT ed eseguiti con acceleratore Synergy ELEKTA.

Risultati: I primi risultati mostrano un buon accordo tra le isodosi e i DVH pianificati dal TPS e quelli realmente misurati dal Dosimetry Check, sia nella fase di pre-trattamento che *in vivo*.

Conclusioni: La dosimetria *in vivo* dà un'ulteriore conferma della corretta erogazione della dose e di conseguenza dell'accurata esecuzione del trattamento radioterapico. Le misure sul paziente costituiscono uno strumento di controllo di qualità il cui scopo: è anche di carattere medico legale. Non è sufficiente effettuare un buon trattamento, ma è necessario che la bontà dello stesso sia documentata. Soprattutto in quei casi in cui il trattamento è critico, per la complessità tecnica o per la vicinanza di organi critici, la completezza della documentazione clinica e tecnica è di conforto al medico e lo rassicura in caso di contenzioso legale.

P044

TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI CON TRACCIANTE 11C-COLINA / TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (PET/TC) IN 74 PAZIENTI CON TUMORE DELLA PROSTATA CANDIDATI A RADIOTERAPIA

M. Bonora^{1,6}, B.A. Jerezek-Fossa^{1,6}, C. Fodor¹, P. Fantì^{1,6}, S.P. Colangione^{1,6}, D. Zerini¹, G. Musi², B. Vischioni³, G. Pepe⁴, E. Lopci⁴, M. Rodari⁴, G. Baroni^{3,5}, D.V. Matei², O. De Cobelli^{2,6}, A. Chiti⁴, R. Orecchia^{1,3,6}

¹Divisione di Radioterapia Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia; ²Divisione di Urologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia; ³Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italia; ⁴Divisione di Medicina Nucleare, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano, Italia; ⁵Dipartimento di Bioingegneria, Politecnico di Milano, Milano, Italia; ⁶Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

Scopo: Analizzare il ruolo della tomografia ad emissione di positroni 11C-colina/tomografia computerizzata (co-PET/TC) nella gestione dei pazienti (pz) con tumore della prostata candidati a radioterapia (RT), in particolare focalizzandosi sulla valutazione e il ruolo del cambiamento di approccio terapeutico basato sulla co-PET/TC.

Materiali e Metodi: I criteri di inclusione di questo

studio retrospettivo sono: 1) pz con diagnosi di tumore della prostata; 2) che hanno effettuato RT (per tumore primario o recidiva); 3) che hanno eseguito la co-PET/TC tra 02/2007 e 07/2010. Tutte le co-PET/TC sono state classificate come positive o negative, se positive si specificava dove: nella prostata (T), nei linfonodi pelvici (N) e/o nelle metastasi a distanza (M). La strategia terapeutica basata sui risultati della co-PET/TC è stata confrontata con la strategia terapeutica che sarebbe stata proposta ai pz se i risultati della co-PET/TC non fossero stati disponibili, seguendo le linee guida nazionali e internazionali per il tumore della prostata.

Risultati: Sono state analizzate 82 co-PET/TC eseguite in 74 pz. I PSA iniziale (iPSA) e punteggio di Gleason mediani erano 11.5 ng/mL e 7, rispettivamente. Il trattamento iniziale includeva la chirurgia (26 pz), chirurgia + terapia sistemica (25 pz), terapia sistemica (14 pz) e nessuna terapia (9 pz). Il PSA mediano effettuato prima della co-PET/TC era 1.6 ng/ml (range 0.1-150 mg/mL). Le co-PET/TC erano positive in 49 esami (60%): solo in T in 22 (45% di tutti gli esami positivi); solo in N in 4 (8%); T in combinazione con N in 3 (6%); M in combinazione con T e/o N in 16 (33%); dati mancanti in 4 (8%). Il trattamento dopo il riscontro di co-PET/TC positive includeva la RT+/- la terapia sistemica (28 pz), la chirurgia+/- RT (6 pz), solo la terapia sistemica (4 pz), altro (7 pz). L'approccio terapeutico basato sui risultati della co-PET/TC cambiava nel caso di 22 co-PET/TC (27%), nessun cambiamento nel caso di 58 co-PET/TC (71%), mentre per 2 esami il risultato è sconosciuto (2%).

Conclusioni: La co-PET/TC è un valido esame nella definizione del grado di estensione della malattia ed utile nella scelta della terapia appropriata per i pz con tumore della prostata. La strategia terapeutica è stata modificata in circa 1/3 dei pz sottoposti a RT, in base ai risultati della co-PET/TC. Almeno la metà delle co-PET/TC positive hanno richiesto una strategia terapeutica differente e sono stati evitati trattamenti non necessari.

P045

IL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO (RT) MODERATAMENTE IPOFRAZIONATO CON TOMOTERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA ADENOCARCINOMA PROSTATICO (PC): ANALISI DI OUTCOMES CLINICI E TOSSICITÀ IN 81 PAZIENTI TRATTATI CONSECUTIVAMENTE PRESSO L' UO DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DI MODENA

A. Brun, C. Tata, E. D'angelo, B. Meduri, E. Mazzeo, B. Lanfranchi, P. Barbieri, L.M. Laroussi, I. Valli, F. Bertoni

UO Radioterapia Oncologica, AOU Policlinico di Modena, Italia

Scopo: Il trattamento curativo di pz con PC prevede sia la chirurgia che la RT ± Ormonoterapia. Regimi di dose escalation sembrano garantire migliori risultati (controllo locale e sopravvivenza libera da malattia biochi-

mica) grazie all' uso di moderato ipofrazionamento. Scopo dello studio è valutare efficacia e safety della RT ipofrazionata con IG-IMRT con Tomoterapia(TOMO).

Materiali e Metodi: Analisi retrospettiva monoistituzionale di 81pz consecutivi affetti da PC trattati con IG-IMRT ipofrazionata(2,5Gy/die) con TOMO±OT dal 2008 ad oggi. L'età mediana era 72 anni; alla presentazione 10 pz presentavano PC a basso rischio, 27 pz a rischio intermedio, 44 pz ad alto rischio. Il Gleason Score era <7 in 31 pz, 7 in 26 pz e >7 nei restanti 24 pz (mediana GS :7). Alla diagnosi 5pz presentavano linfadenopatie addominali. La RT è stata associata a OT in 45pz: in 4 in neoadiuvante e concomitante, in 41 pz anche in adiuvante; 28pz non hanno effettuato OT. La dose mediana di RT è stata 70Gy. Il planning target volume includeva prostata e vescicole seminali in 42 pz, in 37 pz era aggiunta l'irradiazione pelvica (in 32 precauzionale, in 5 per N1 clinico). Per tutti i pz si è analizzato: sopravvivenza globale(OS), sopravvivenza libera da metastasi(DMFS) e sopravvivenza libera da ripresa biochimica(BFS).

Risultati: Al follow up mediano di 24 mesi 73pz sono liberi da malattia, 6pz hanno presentato ripresa biochimica e 1pz mts a distanza; 1pz è deceduto a causa del PC. L' OS a 1- e 4 anni è pari al 98% ($\pm 1.7SE$) con MFS pari a 98.3% ($\pm 1.7SE$) e 90,1% ($\pm 8.00SE$) e BFS 93% $\pm 3.5SE$ e 75,3% $\pm 9,6SE$ rispettivamente. All' analisi univariata iPSA ($p=0,0026$), classe di rischio ($p=0,04$) e linfonodi patologici ($p=0,0001$) sono risultati fattori prognostici significativi e detrimental per la BFS. Il trattamento è stato ben tollerato con soli 4 pz con tossicità acuta severa genitourinaria; 1pz ha sviluppato proctite G3. Abbiamo osservato le seguenti tossicità tardive: rettale G3 in 4 pz, genitourinaria G2 in 2pz; nessuna tossicità G3 urinaria è stata rilevata.

Conclusioni: I dati preliminari mostrano che la dose escalation mediante IG-IMRT ipofrazionata con TOMO sia fattibile e "safe" avendo buoni outcomes clinici con riduzione della durata della RT e senza aumento di tossicità anche prevedendo trattamenti sulle stazioni linfonodali. È importante incoraggiare i centri di RT a partecipare a studi clinici multicentrici randomizzati di Health Tecnology Assessment con IG-IMRT quali lo studio RER "IGIM Trial"(www.igim-trial.unimore.it).

vo è di valutare i risultati di sicurezza ed efficacia ottenuti nel nostro centro nelle neoplasie prostatiche ad alto ed intermedio rischio con radioterapia ipofrazionata.

Materiali e Metodi: Dall'Ottobre 2009 al Febbraio 2012, 39 pazienti con età media di 72,3 anni (54-84), sono stati trattati con radioterapia ipofrazionata con intensità modulata (IMRT), "step and shoot", con dose totale di 62 Gy in 20 frazioni, (4 fr/sett), su campo limitato alla prostata e vescicole seminali. Secondo la classificazione di D'Amico, 30 (77%) erano tumori ad alto rischio e 9 (23%) a rischio intermedio. Il PSA mediano pretrattamento era 9,57 ng/mL (4,02-83,69). Tutti hanno effettuato terapia ormonale per 9-12 mesi. Le tossicità acute e tardive gastrointestinale (GI) e genitourinaria (GU) sono state valutate in base alle scale RTOG/EORTC, mentre la recidiva biochimica è stata identificata in base alla definizione di Phoenix (PSA nadir+2).

Risultati: Il follow up mediano è stato di 26 mesi (4-41). Tutti i pazienti hanno completato il trattamento nei tempi stabiliti. La tossicità acuta GU, G0, G1, G2 e G3 è stata rilevata rispettivamente in 17 (43%), 12 (31%), 9 (23%) e 1 (3%) pazienti e quella acuta GI, G0, G1 e G2 è stata osservata in 25 (64%), 5 (13%) e 9 (23%) pazienti rispettivamente. Non è stata riscontrata tossicità tardiva GU \geq G3 con un tasso G2 del 5%. La tossicità tardiva GI è stata rilevata come G2 e 3 rispettivamente in 1 (2,6%) e 7 (18%) dei pazienti. Non è stata riscontrata alcuna correlazione tra tossicità rettale tardiva G3 e i parametri relativi agli istogrammi dose-volume. La recidiva biochimica è stata osservata in 3 pazienti a 4, 12 e 36 mesi dalla fine della radioterapia, in tutti i casi associata alla comparsa di metastasi ossee. La sopravvivenza libera da malattia (bNED) a 24 mesi è stata del 94.7% con una sopravvivenza globale del 100%.

Conclusioni: Nella nostra esperienza la radioterapia ipofrazionata è risultata un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata nei tumori della prostata ad alto e intermedio rischio con tossicità tardiva GI e GU ≥ 2 del 18% e del 5% rispettivamente e bNED del 94,7%. Ulteriori studi sono necessari per identificare i pazienti che possono beneficiare di questo tipo di trattamento.

P046

EFFICACIA E TOSSICITÀ DELLA RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA PER IL CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO INTERMEDIO E ALTO

T. Palloni¹, A. Ciabattoni¹, R. Consorti², A. Petrucci², F. Vidiri¹, V. Ciccone¹, A. Siniscalchi¹, M.A. Mirri¹

¹UOC Radioterapia; ²UOSD Fisica Sanitaria, Azienda Complesso Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

Scopo: Molti studi indicano un vantaggio terapeutico degli schemi di radioterapia ipofrazionati (dose/frazione >2 Gy) nei tumori della prostata legato ad un basso rapporto alfa/beta. Scopo: di questo studio retrospetti-

P047

BOOST INTEGRATO SIMULTANEO CON TECNICA VMAT NEL CARCINOMA PROSTATICO "HIGH-RISK": ANALISI DI FATTIBILITÀ

S. Cilla¹, F. Deodato², C. Digesù², G. Macchia², M. Massaccesi², V. Picardi², M. Ferro², G. Sallustio³, A. Piermatte⁴, A.G. Morganti^{2,5}

¹Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Dipartimento Immagini, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ²Unità Operativa di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ³Unità Operativa di Radiodiagnostica, Dipartimento Immagini, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ⁴Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁵Unità Operativa di Radioterapia, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: L'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici nei pazienti con carcinoma della prostata ad alto rischio (CaPAR) è controversa. Dato il basso γ ratio, l'utilizzo dell'ipofrazionamento sembra particolarmente indicato, suggerendo un trattamento con boost simultaneo integrato (SIB). L'ottimizzazione del trattamento con strategia SIB richiede un significativo aumento della modulazione di fluena, per irradiare grandi irregolari volumi (linfonodi pelvici) con risparmio degli OARs adiacenti. Scopo di questo studio è valutare la fattibilità della tecnica SIB-VMAT nel CaPAR in termini di copertura del target, risparmio degli organi a rischio ed efficienza del trattamento, rispetto alla tecnica IMRT step-and-shoot.

Materiali e metodo: Cinque pazienti affetti da CaPAR trattati con IMRT sono stati analizzati. Il CTV1 comprende la prostata + 0.5 cm di tessuto peri-prostatico e 0.5-2.0 cm di vescichette seminali caudali in base alla categoria di rischio; il CTV2 include linfonodi otturatorii, iliaci interni ed esterni e presacrali. Un margine di 8 mm è aggiunto ai CTV per ottenere i rispettivi PTV. PTV1 e PTV2 sono irradiati simultaneamente in 25 frazioni ad una dose totale di 65.0 Gy (2.6 Gy/frazione) e 45.0 Gy (1.8 Gy/frazione). I piani SIB-VMAT sono stati generati col sistema Concentra Masterplan in modalità "dual arc". I piani sono stati confrontati attraverso un'analisi del DVH e degli indici di conformità e omogeneità. La EUD e la NTCP sono state calcolate per i principali OARs. Il numero di UM e il tempo di trattamento sono stati registrati per analizzare l'efficienza di trattamento.

Risultati: I risultati dosimetrici, le distribuzioni di dose rappresentative per le due tecniche e il DVH medio sono mostrati in figura. D98% e V95% sono maggiori del 93% e 96%, rispettivamente per entrambi i PTV. La tecnica SIB-VMAT ha mostrato vantaggi nel risparmio del volume di tenue irradiato per dosi >15 Gy, con V15Gy e V40Gy ridotti del 14.5% e 61.7%, rispettivamente. Non sono state riscontrate differenze per l'irradiazione di retto e vescica. Rispetto al SIB-IMRT, la

SIB-VMAT riduce il numero di UM del 16.4% e il tempo di trattamento del 69.5%.

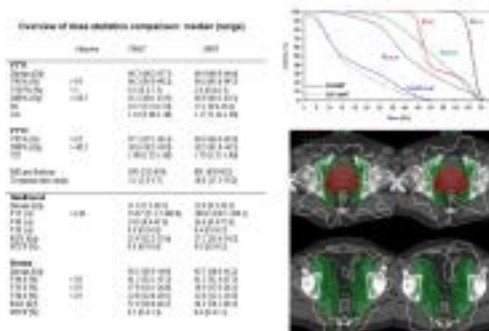


Figura 1.

Conclusioni: La tecnica VMAT consente di realizzare l'elevata modulazione di fluena necessaria all'uso della strategia SIB, combinando da una parte i vantaggi dell'IMRT convenzionale con le sue distribuzioni di dose altamente conformate e la riduzione dei volumi degli OARs irradiati e dall'altra i vantaggi della radioterapia 3D-CRT con i suoi tempi di trattamento molto rapidi.

P048

"IMPATTO DEL LINFOCELE POST-CHIRURGICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA PROSTATICO SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA ADIUVANTE O DI SALVATAGGIO"

S.P. Colangione^{1,5}, B.A. Jereczek-Fossa^{1,5}, C. Fodor¹, D. Zerini¹, A. Cecconi¹, M. Bonora^{1,5}, S. Russo^{3,5}, D.V. Matei², G. Musi², O. De Cobelli^{2,5}, R. Orecchia^{1,4,5}

¹Divisione di Radioterapia Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia; ²Divisione di Urologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia; ³Servizio di Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia; ⁴Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italia; ⁵Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

Scopo: valutare l'incidenza e l'impatto, in termini di tossicità acuta e cronica (RTOG), del linfocele post-chirurgico nei pazienti (pz) operati per neoplasia prostatica e candidati ad RT adiuvante/salvataggio in IEO.

Materiali e Metodi: Criteri di inclusione in questo studio retrospettivo: 1) pz affetti da ca prostatico sottoposti a RRP (prostatectomia rad.retropubica) /RALP (prostatectomia rad.laparoscopica robot-assisted) + LAD (linfadenectomia pelv.); 2) candidati ad RT adiuvante/salvataggio; 3) riscontro di linfocele/i pelvico/i alla TC-simulazione. Revisionati i piani di cura, confrontati i linfoceli, definito il volume del linfocele/lato, il volume irradiato (loggia+/-linfonodi), calcolata Dmax, Dmedia, D90%, D10%. Il presente studio è stato

notificato al Comitato Etico dell'IEO.

Risultati: Febbraio/2011-Aprile/2013 sottoposti ad RT adjuv/salv (15/12) 249 pz: in 27 riscontro di linfocele/i post-chirurgico/i alla TC-sim. Timing chirurgia-RT (mesi): mediana=3; range=2.3-50. Età mediana: 65 anni (range 52-79); intervento:open/robot-7/20pz, NNS (non nerve sparing) -13,NS mono/bilaterale-7/4; LAD-tutti. Stadio: p T 2 - 1 p z , p T 3 - 2 5 p z , p T 4 - 1 p z , p N 0 - 1pz,pN1-15pz,pNx-1pz,cM0 tutti, R0/R1-13/14pz. Comorbidità: diabete/cardiopatia/ipertensione/vasculopatia periferica/ diverticolosi/dislipidemia-ipercolesterolemia/pregressi interventi addominali-6pz/6pz/14pz/3pz/2pz/3pz/14pz. Terapia ormonale: TAB/mono-4/9pz. RT loggia prostatica/RT loggia+linf.pelvici-8/19pz. Dose (Gy): loggia (mediana 68Gy,range 54-69),linf.pelvici pos.(mediana 54Gy, range 54-56.1), linf.pelvici neg. (mediana 51Gy, range 49.5-54). Tecnica RT impiegata: IMRT (VMAT/VERO-26/1). Alla TC-sim riscontro di linfocele/i in:6 pz a dx,12pz a sx,9pz bilateralmente. Drenaggio pelvico pre-RT in 4 pz. Dose linfoceli (Gy): Dmax (mediana 57Gy, range 5.7-73.5), Dmedia (mediana 46Gy, range 0.5-57.6), D90% (mediana38Gy,range1-56), D10% (mediana53Gy,range0.8-71). Tox. acuta-GU:G0-15pz,G1-9pz,G2-3pz;GI:G0-13pz,G1-11pz,G2-2pz,G3-1pz. Interruzione RT: 1pz (Robot,NNS,R0, pN1, diabete, ipertensione) dopo 1^a seduta per linfocele pelvico sx sintomatico con edema arto inf.sx e ripresa RT dopo 37 giorni dal drenaggio pelvico previa TCsim. Follow-up (mesi) di 25pz: mediana 16 mesi (range3-26mesi). Tox.tardiva-GU: G2-1pz, G1-6pz, G0-18pz; GI: G4-1pz (stenosi del sigma e sigmoidectomia), G2-2pz, G1-1pz, G0-21pz.

Conclusioni:nessun pz ha sviluppato tox.tardiva specifica linfocele/i-correlata.Il riscontro di linfocele/i post-chirurgo/i alla TC-sim nei pazienti sottoposti a RRP/RALP e candidati ad RT non pregiudica l'avvio del trattamento, ma è necessario uno stretto monitoraggio clinico-radiologico.

P049

SVILUPPO DI UN MODELLO PREDITTIVO MULTIVARIATO DI TOSSICITÀ CRONICA RETTALE NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DEL TUMORE ALLA PROSTATA

V. D'Avino¹, F. Doria², R. Liuzzi^{1,2}, M. Conson^{1,2}, F. Loffredo³, A. Frezza³, R. Solla^{1,2}, A. Farella², M. Salvatore², R. Pacelli^{1,2}, L. Cella^{1,2}

¹Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli, Italia; ²Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università "Federico II" di Napoli; ³Dipartimento di Fisica, Università Federico II, Napoli, Italia

Scopo: Sviluppare un modello predittivo multivariato di tossicità rettale radioindotta in pazienti trattati con radioterapia per tumore della prostata.

Pazienti e Metodi: 56 pazienti con un'età mediana di 73 anni (53-84) affetti da adenocarcinoma prostatico

localizzato e trattati con radioterapia conformazionale con una dose totale di 76 Gy erogata con frazionamento convenzionale in 7 settimane e mezzo, sono stati oggetto del nostro studio retrospettivo. La tossicità rettale cronica, registrata e classificata secondo la scala RTOG, veniva messa in relazione ai dati dosimetrici (Vx, relativi agli istogrammi dose volume del retto) e clinici (fumo, presenza di malattie cardiovascolari, interventi chirurgici pretrattamento nella regione pelvica/addominale, diabete). Per ricavare il modello predittivo (NTCP) più significativo si utilizzava il coefficiente di correlazione di Spearman (Rs). Si effettuava quindi una regressione logistica multivariata usando la tecnica di bootstrap. Il potere predittivo del modello era valutato attraverso l'area sottesa alla curva ROC (AUC).

Risultati: Ad un follow-up mediano di 12 mesi (3-84), 13/56 (23.2%) hanno sviluppato tossicità al retto di grado 1. Il modello predittivo ottimale di tossicità rettale è risultato essere un modello a tre variabili, ovvero "fumo", "malattie cardiovascolari" e V60(%) (Rs=0.58, p<0.001, AUC=0.88). Il valore di cut-off per V60(%) è stato stimato essere 40%. Il modello a tre variabili risulta avere un potere predittivo maggiore rispetto al modello basato esclusivamente sulla variabile dosimetrica V60 (Rs=0.378, p<0.01, AUC=0.77).

Conclusioni: L'inclusione di fattori clinici combinati ai fattori dosimetrici, migliora il potere predittivo del modello NTCP e potrebbe essere uno strumento utile nell'ottica di una personalizzazione del trattamento radioterapico.

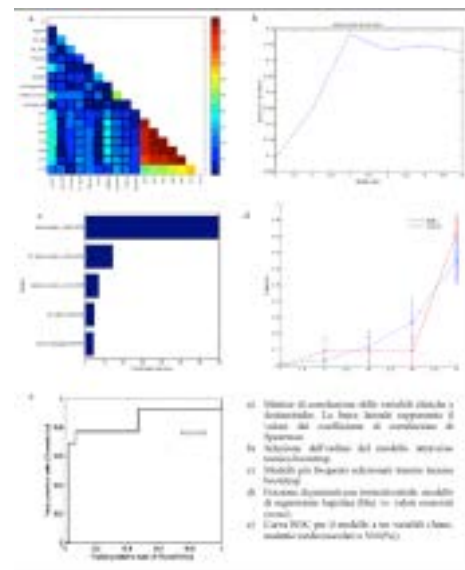


Figura 1.

P050**ANALISI DEI VOLUMI E DELLE VARIAZIONI GEOMETRICHE DI PROSTATA E RETTO NELLA RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA PROSTATICO NON OPERATO (CP)**

L. Draghini, R. Rossi, P. Anselmo, M. Casale, F. Trippa, M. Italiani, M. Muti, L. Chirico, M.L. Basagni, E. Maranzano

S.C. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni, Italia

Scopo: Questo studio analizza i volumi e le variazioni geometriche, di set-up e di movimento d'organo, in un ciclo di trattamento IMRT per CP.

Materiali e Metodi: Nel 2008 abbiamo valutato l'errore di set-up mediante immagini portali settimanali in un campione di 20 pazienti (pz) adottando un margine per il CTV di 7mm. Da Ottobre 2010 a Maggio 2013 abbiamo valutato le variazioni geometriche del CTV dovute al set-up ed al movimento d'organo su un campione di 67 pz trattati con IMRT per CP. Il piano di trattamento è stato effettuato con materassino personalizzato, uretrografia retrograda e TC, prescrivendo al pz di mantenere la vescica piena ed il retto vuoto per la fase di pianificazione e per ogni seduta di terapia. Il trattamento è stato effettuato con LINAC 15 MV, tecnica IMRT semplificata con 6 campi e 8 segmenti conformati sul PTV. L'estensione del CTV variava a seconda dei fattori prognostici di malattia. La dose somministrata è stata di 2Gy/frazione fino a 76Gy in 15 (22%) pz, 78 Gy in 3 (4%) pz, 80 Gy in 49 (73%) pz. Fra i 36 e i 44 Gy è stata eseguita una TC di controllo con riconformazione del CTV e del retto. Il piano è stato riconfermato se il PTV nella TC di controllo era contenuto entro l'isodose del 95% del piano di cura e/o se la somma quadratica (delta) delle variazioni delle tre coordinate x,y,z del baricentro della prostata risultava minore/uguale a 7mm.

Risultati: Il controllo ha rilevato l'adeguatezza del trattamento in 50 (75%) pz. In particolare in 18 pz c'è stata una variazione del volume rettale +/- del 20% che tuttavia non risultava significativa. In 17 (25%) pz è stata riscontrata una variazione >7mm che determinava una copertura inadeguata del PTV alla fusione di immagine. Di questi, 2 pz avevano uno spostamento legato alla variazione del volume rettale superiore al 40%, pertanto è stato ripetuto il piano di cura; 15 pz avevano uno spostamento legato ad un errore di set-up che abbiamo corretto ripetendo le verifiche con le immagini portali.

Conclusioni: Da questa analisi emerge che le maggiori variazioni geometriche del CTV nell'IMRT del CP sono legate ad errori di set-up e alle variazioni di volume del retto. Per questo occorre maggiore accuratezza nel riposizionamento del pz e un'adeguata istruzione del pz sul riempimento sull'opportunità di mantenere il retto vuoto durante l'IMRT per CP. Verifiche TC a 20, 40 e 60 Gy sono attualmente programmate nel nostro Centro per incrementare l'accuratezza terapeutica.

P051**TOLLERABILITA' DELLA RADIOTERAPIA MODERATAMENTE IPOFRAZIONATA ASSOCIATA A DEPRIVAZIONE ANDROGENICA NEL TRATTAMENTO ESCLUSIVO DEL CARCINOMA PROSTATICO: RISULTATI DI UN' ANALISI RETROSPETTIVA**

S. Fersino¹, S. Campoccia¹, L. Caravatta¹, S. Marogna¹, S. Mossa¹, E. Orefici¹, C.G. Rinaldi¹, F. Cabras², G. Piredda², V. Frascino³, V. Valentini³, A. Scapati¹

¹*U.O. Radioterapia, Ospedale S. Francesco, Nuoro;*

²*Fisica Sanitaria Ospedale S. Francesco, Nuoro;*

³*Divisione di Radioterapia Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Italia*

Scopo: Valutazione della tollerabilità in termini di tossicità acuta e tardiva della radioterapia ad intensità modulata (IMRT) moderatamente ipofrazionata associata a deprivazione androgenica nel trattamento radicale del carcinoma prostatico a rischio intermedio-alto.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati retrospettivamente 41 pazienti con adenocarcinoma prostatico a rischio intermedio e alto trattati con finalità radicale afferiti alla nostra istituzione dall'Agosto '10 al Marzo '13. 28 pazienti a rischio intermedio (68%) hanno ricevuto 69 Gy (2,3 Gy/fx) sulla prostata e 60 Gy (2Gy/fx) sulle vescicole seminali. 13 pazienti (32%) ad alto rischio hanno ricevuto 71,3 Gy (2,3 Gy/fx) sulla prostata, 62 Gy (2Gy/fx) sulle vescicole seminali e 49,6 Gy (1,6 Gy/fx) sui linfonodi pelvici. Una tecnica IMRT con boost integrato simultaneo (SIB) è stata utilizzata in tutti i pazienti: forward-IMRT in 10 pazienti e inverse planning-IMRT in 31 pazienti. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ormonoterapia neoadiuvante, concomitante ed adiuvante (durata totale pari a 6 mesi nei pazienti a rischio intermedio e 24 mesi nei pazienti ad alto rischio) con LH-RH analogo e/o bicalutamide. Le tossicità acute e tardive sono state valutate mediante scale RTOG ed EORTC-RTOG.

Risultati: Le caratteristiche dei 41 pazienti trattati erano: età mediana 69,5 anni (range: 59-79), ECOG performance status 0-1. Tutti i pazienti sono stati valutati per la tossicità acuta. È stata osservata una tossicità genito-urinaria (GU) di grado 1 in 18 pazienti (43,9%) e di grado 2 in 6 (14,6%); 13 pazienti (31,7%) hanno manifestato tossicità gastro-intestinale (GI) di grado 1 e 5 pazienti (12,2%) hanno sviluppato tossicità G2. Non si sono riscontrate tossicità GU e GI acute > G2. Con un follow-up mediano di 14 mesi (range: 2,2-26 mesi), una tossicità tardiva GU di grado 1 in 2 pazienti (6,5%) è stata riscontrata a 14 e 18 mesi. Inoltre è stata registrata una tossicità tardiva GI di grado 1 in 1 paziente (3,2%) a 15 mesi e di grado 2 in 4 pazienti (12,9%) a 8, 12, 16 e 18 mesi, rispettivamente. Non sono state riportate tossicità tardive GU e GI > G2.

Conclusioni: Un trattamento radioterapico moderatamente ipofrazionato fino alla dose di 71,3 Gy (2,3 Gy/fx) associato a deprivazione androgenica ha mostrato un buon profilo di tossicità acuta. È necessario un follow-up più lungo per confermare la tollerabilità.

lità in termini di tossicità tardiva e trarre una valutazione degli outcomes di efficacia clinica.

P052

RUOLO DEL BENCHMARKING NELL'IMPLEMENTAZIONE DI UN PROGRAMMA DI QUALITY ASSURANCE PER IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO PRESSO IL DIPARTIMENTO DI RADIO-ONCOLOGIA DELL'OSPEDALE S. FRANCESCO DI NUORO

S. Fersino¹, L. Caravatta¹, E. Orefici¹, S. Campoccia¹, S. Marogna¹, S. Mossa¹, C.G. Rinaldi¹, F. Cabras², G. Piredda², L. Azario³, V. Frascino⁴, M. Balducci⁴, V. Valentini⁴, A. Scapati¹

¹U.O. Radioterapia, Ospedale S.Francesco, Nuoro; ²Fisica Sanitaria, Ospedale S.Francesco, Nuoro; ³Fisica Sanitaria, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma; ⁴Divisione di Radioterapia, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Italia

Scopo: Verificare la fattibilità e il ruolo di un accordo di collaborazione tra la Radioterapia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma (UCSC) e la Radioterapia dell'Ospedale San Francesco di Nuoro, finalizzato all'implementazione di un programma di Quality Assurance (QA) presso quest'ultima.

Materiali e Metodi. Dal Novembre 2011 ad Ottobre 2012 sono state effettuate video-conferenze settimanali a Scopo: formativo tra la Radioterapia di Nuoro e la Radioterapia dell'UCSC; gli incontri hanno riguardato tutti gli aspetti del processo radioterapico. Nella prima fase (Dicembre 2011) è stato istituito nella Radioterapia di Nuoro un Ufficio di Qualità che ha stilato un Manuale di Qualità (MdQ) basato sulle indicazioni dell'UCSC e sulle evidenze scientifiche. Nella seconda fase la Radioterapia di Nuoro ha intrapreso le procedure con i relativi meccanismi di correzione del processo radioterapico finalizzati all'adesione al MdQ; l'attenzione è stata rivolta inizialmente ai pazienti con patologia prostatica. Nell'ultima fase sono state programmate visite ispettive con lo Scopo: di verificare la corrispondenza dell'operato agli obiettivi prefissati. Le criticità evidenziate sono state classificate rispettivamente come discordanze maggiori nel caso di mancanza di corrispondenza non giustificata tra le procedure eseguite e quelle definite nel MdQ (es. prescrizione, set-up, planning) e come discordanze minori l'assenza di dati non significativi che tuttavia non consentono una facile tracciabilità delle procedure (es. date, firme). Ad ogni discordanza è corrisposta una raccomandazione da parte del board ispettivo.

Risultati: E' stata eseguita una prima visita ispettiva durante la quale sono state selezionate in maniera random 5 cartelle cliniche di pazienti affetti da carcinoma prostatico. Il processo di verifica ha identificato 5 discordanze maggiori e 8 minori a cui hanno fatto seguito le relative raccomandazioni. Alla seconda visita ispettiva, eseguita nei mesi successivi, su 5 cartelle cliniche, selezionate sempre in modo random, sono state rilevate 2 discordanze minori ma nessuna discor-

danza maggiore.

Conclusioni: I dati preliminari ci fanno concludere che un programma di benchmarking migliora in termini di tempo e fattibilità l'implementazione di un programma di QA. Tali procedure utilizzate preliminarmente nei pazienti affetti da carcinoma prostatico potranno essere successivamente applicate in tutte le patologie di pertinenza radioterapica.

P053

TERAPIA DEI PAZIENTI CON PROTESI D'ANCA E CARCINOMA DELLA PROSTATA A RISCHIO INTERMEDIO ED ALTO CON TOMOTERAPIA E PIANIFICAZIONE SULLA TAC DI MEGAVOLTAGGIO

A. Fodor¹, B. Noris Chiorda^{1,2}, P. Mangili³, A.M. Deli¹, C. Cozzarini¹, C. Fiorino³, I. Dell'Oca¹, R. Calandrino³, N. Di Muzio¹

¹U.O. Radioterapia, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Milano; ²Università Milano Bicocca; ³Fisica Medica, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Milano, Italia

Scopo: Il carcinoma della prostata (PCa) diagnosticato nei pazienti (pz) con protesi d'anca che necessitano una terapia radiante solleva dei problemi a causa degli artefatti generati, sulla KvCT, dalla presenza delle protesi metalliche impiantate. La MVCT eseguita con la tomoterapia genera immagini con una qualità accettabile per il contornamento e calcolo della dose grazie alla sua linearità di contrasto rispetto alla densità elettronica dei materiali. Nel presente studio analizziamo i risultati ottenuti nei pz con rischi intermedi (IR) ed alti (HR) trattati nel nostro istituto dopo una simulazione con la MVCT.

Materiali e Metodi: Dal 03/2007 al 31/05/2013, 12 pz con PCa IR e HR con protesi d'anca sono stati simulati con la MVCT. Undici pz. hanno finito la terapia e rientrano nella presente valutazione. Otto sono stati trattati con tomoterapia radicale, 1 adiuvante e 2 di salvataggio. L'età mediana dei pazienti alla diagnosi è di 73 anni (65,5- 80,9 anni). Cinque pz. sono stati classificati IR: stadio $\geq T2a$ o, PSA > 10 ng/ml o GS ≥ 7 . Sei pz. sono stati considerati HR: presenza di due delle caratteristiche menzionate in 5, ormonoresistenza ad un sesto, precedentemente irradiato fino a 40 Gy/ 20 fr nel 2001. Ai pz HR è stata prescritta ormonoterapia concomitante per 2-3 anni. La dose media erogata ai linfonodi pelvici è stata di 51.8 Gy in 28 frazioni con boost concomitante a 65.8 Gy o 74.2 Gy alla loggia prostatica o alla prostata rispettivamente.

Risultati: Con un follow up mediano di 25,43 mesi (0-75,9 mesi) non si sono registrate recidive biochimiche. Un paziente è deceduto a 21 mesi dalla fine della terapia per metastasi epatiche da un carcinoma dell'esofago metacrono. La tossicità secondo i criteri RTOG è stata: (vedi tabella 1). Un pz con tossicità urinaria acuta G3 ha necessitato un catetere a permanenza nelle ultime 2 settimane di terapia e successivamente un'uretrotomia. Un secondo pz, con tossicità urinaria G1 durante la terapia ha necessitato un'uretrotomia durante il follow-up. Un pz ha presentato una tossicità rettale tardiva G3, necessitando terapia con laser ad

argon per proctorragie ripetute. Il pz era iperteso e aveva avuto una pregressa chirurgia addominale.

Conclusioni: Quest'analisi retrospettiva mostra risultati di tossicità accettabili in pz con tumore della prostata IR e HR con protesi d'anca trattati sulla base di una simulazione MVCT. Nessuna recidiva è stata registrata con un follow-up mediano di 25,43 mesi.

Tabella 1. Tossicità secondo i criteri RTOG

Tossicità	Acuta GE (11 pz)	Acuta GI (11 pz)	Acuta GU (11 pz)	Tardiva GE (10 pz)	Tardiva GI (10 pz)	Tardiva GU (10 pz)
G0	6	8	1	10	9	6
G1	4	2	7	0	0	2
G2	1	1	1	0	0	0
G3	0	0	1	0	1	2

P054

TOMOTERAPIA AD ALTO DOSAGGIO, MODERATAMENTE IPOFRAZIONATO, PER PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA PROSTATA A RISCHIO ALTO ED INTERMEDIO

A. Fodor¹, B. Noris Chiorda^{1,2}, G. Berardi¹, C. Fiorino³, C. Cozzarini¹, S. Broggi³, M. Pasetti¹, R. Calandrino³, N. Di Muzio¹

¹U.O. Radioterapia, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Milano; ²Università Milano Bicocca; ³Fisica Sanitaria, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Milano, Italia

Scopo: Analisi della sopravvivenza libera da recidiva (bRFS) e della tossicità nei primi 90 pazienti (pz) con carcinoma della prostata (PCa) a rischio intermedio (IR) e alto (HR) trattati in uno studio di fase I-II con tomoterapia elicoidale moderatamente ipofrazionata guidata dalle immagini (HTT).

Materiale e Metodi: Dal 06/2006 al 05/2010 90 pz con PCa avanzato, con un'età mediana alla diagnosi di 74,5 anni (56,8-82,7), sono stati trattati con HTT radicale. Quarant'uno pz erano IR, definito come la presenza di uno dei seguenti fattori: PSA>10 ng/mL, GS=7, std.>T2a e 49 erano HR definito come la presenza di almeno due dei fattori precedenti o uno dei fattori GS≥8, PSA>20 ng/mL. La dose di prescrizione per 82 pz è stata di 51,8 Gy/ 28 fr sui linfonodi pelvici e boost integrato simultaneo sulla prostata e le vescichette seminali fino alla DT= 74,2 Gy; 2 pz HR e 6 pz IR sono stati trattati fino alla DT= 71,4 Gy/ 28 fr, senza l'irradiazione delle aree linfonodali pelviche. Ormonoterapia neoadiuvante e/o concomitante, e/o adiuvante è stata prescritta in 78 pz, eccetto 3 HR e 9 IR per una durata mediana di 23,1 mesi (6-12 mesi nei pz IR, 24-36 mesi nei pz HR). La recidiva biochimica è stata definita secondo il consenso ASTRO 2005, la tossicità acuta e tardiva è stata valutata con la scala RTOG/EORTC.

Risultati: Il follow up mediano è stato di 44 mesi (0-75) per i pz HR e 48 mesi (15-72) per i pz IR. Tre pz HR sono stati persi dall'inizio al follow up. Due pz del

gruppo HR sono deceduti per altre cause (neoplasia epatica metastatica e malattia Alzheimer rispettivamente). Un pz IR è deceduto con PD. All'ultimo controllo 42 pz HR (85,7%) e 38 pz IR (92,7%) erano senza recidiva. Quattro pz HR (8,2%) e 3 pz IR (7,3%) hanno presentato una recidiva biochimica, linfonodale o scheletrica. La tossicità acuta è stata la seguente: vedi tabella I. La tossicità tardiva: vedi tabella II. Col tempo o in seguito agli interventi di uretrotomia per la tossicità GU G3 e argon laser per la tossicità GI G3 la sintomatologia è migliorata. La tossicità tardiva all'ultimo controllo era: vedi tabella III. Sei pz hanno presentato un secondo tumore, non radio-indotto (1 NHL, 1 carcinoma vescicale, 1 epatico, 3 colon-retto).

Tabella 1. Tossicità acuta per 90 pz con PCa HR e IR trattati con HTT.

Tossicità acuta (90 pz)	Gastro-enterica (uGE)	Rettile (GI)	Genito-urinaria (GU)
G0	58(64,4%)	58 (75,5%)	21 (23,3%)
G1	29(32,3%)	22 (24,5)	47(52,2%)
G2	3(3,3%)	0	21(23,3%)
G3	0	0	1 (1,1%)

Tabella 2. Tossicità tardiva massimale.

Tossicità tardiva (87 pz)	Gastro-intestinale (GI)	Genito-urinaria (GU)
G0	56 (64,4%)	46(52,9%)
G1	18(20,7%)	24(27,6%)
G2	8(9,2%)	13(14,9%)
G3	5(5,7%)	4(4,6%)

Tabella 3. Tossicità tardiva all'ultimo controllo.

Tossicità tardiva all'ultimo controllo (84 pz)	Gastro-intestinale (GI)	Genito-urinaria (GU)
G0	72 (85,7%)	62(73,8%)
G1	6(7,1%)	16(19,1%)
G2	4(4,8%)	6(7,1%)
G3	2(2,4%)	0

Conclusioni: Lo studio dimostra buoni risultati di controllo biochimico per il PCa HR (85,7% con un f-up mediano di 44 mesi) e IR (92,1% con un f-up mediano di 48 mesi) trattato con HTT e OT adiuvante, con un buon profilo di tossicità tardiva G3.

P055**LA IMRT-IGRT A VOLUMI ESTESI NEI TUMORI DELLA PROSTATA AD ALTO/ALTISSIMO RISCHIO: ESPERIENZA DELL'IRCCS DI CANDIOLO.**

E. Garibaldi, G. Cattari, E. Delmastro, M. Garibaldi, S. Bresciani¹, V. Pirro², C. Ortega³, F. Russo⁴, P. Gabriele

D.O. Radioterapia, ¹Fisica Sanitaria; ²Medicina Nucleare; ³Oncologia; ⁴Radiologia, IRCCS Candiolo (TO), Italia

Scopo: Scopo del presente lavoro è valutare i risultati preliminari del trattamento radioterapico radicale a campi estesi e tecnica IMRT-SIB-IGRT mediante Tomoterapia Elicoidale, di pazienti affetti da tumore della prostata ad alto/altissimo rischio.

Materiali e Metodi: Tra ottobre 2010 e dicembre 2012 sono stati trattati presso l'IRCCS di Candiolo 94 pazienti. Età media: 69,7 anni (range: 58-83). Valore medio di PSA iniziale: 27,6 ng/mL (range: 2,3-121). 92 pazienti hanno ricevuto ormonoterapia long term. Volumi e dosi di prescrizione: 75,2 Gy sul volume prostata (in 32 frazioni di 2,35 Gy), 67,2-75,2 Gy sul volume vescicole seminali (in 32 frazioni da 2,1-2,35 Gy), 54,4 Gy sui linfonodi pelvici + lombo aortici (in 32 frazioni da 1,7 Gy), 60,8-66-70,4 Gy sui linfonodi PET/RM positivi (in 32 frazioni da 1,9-2,2 Gy). La tossicità è stata valutata secondo la scala RTOG-EORTC e l'outcome mediante monitoraggio del PSA, utilizzando il criterio di Phoenix per la recidiva biochimica.

Risultati: Tutti i pazienti hanno completato il trattamento. La tossicità genitourinaria (GU) acuta di grado >G3, valutata su tutti i pazienti, è stata del 6%. Quella gastrointestinale (GI) acuta di pari grado è stata del 3%. La tossicità GU tardiva di grado >G3, valutata su 73 pazienti, è stata dell'1,4%. Quella GI tardiva di pari grado del 4%. Il PSA medio a tre mesi dalla radioterapia, valutabile su tutti i pazienti, era di 0,38 ng/ml (range: 0,003-5,15). Quello a 6 mesi, valutabile su 73 pazienti, di 0,29 ng/mL (range: 0,003-3,9). Il PSA medio ad un anno valutabile su 53 pazienti era di 0,2 ng/mL (range: 0,001-2,16), quello a due anni, valutabile su 11 pazienti di 1,9 ng/mL (0,008-2). Due pazienti hanno avuto una progressione biochimica nonostante il trattamento radio-ormonoterapico. Entrambi avevano un'età <60 anni, un GS >9 ed un iPSA >47 ng/mL. In uno dei due è stata confermata una progressione clinica a livello linfonodale mediante PET colina, nel secondo una progressione ossea mediante SOTB.

Conclusioni: I nostri risultati sono promettenti, in un gruppo di pazienti la cui prognosi in termini di controllo biochimico a 3 anni varia dal 50 al 60% ed a 5 anni dal 25 al 45%. Il lavoro dimostra la fattibilità in termini di compliance (100% al trattamento nei tempi prestabiliti) e di tasso di tossicità acuta (circa 5%) e tardiva (circa 4%) nonostante i grandi volumi irradiati. E' necessario un follow up più lungo, per avere dati definitivi, che saranno disponibili tra 18 mesi.

P056**RADIOTERAPIA STEREOTASSICA NEL CARCINOMA PROSTATICO LOCALIZZATO AD INTERMEDIO ED ALTO RISCHIO: ESPERIENZA PRELIMINARE**

C. Iermano¹, P. Bonomo¹, S. Cipressi¹, I. Bonucci¹, L. Masi¹, R. Doro¹, V. Favuzza¹, T. Masoni², S. Bertocci², L. Livi², G.P. Biti²

¹Istituto Fiorentino di Cura ed Assistenza (IFCA), Università di Firenze; ²Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi (AOUC), Università di Firenze, Italia

Scopo: Valutare retrospettivamente i risultati preliminari di pazienti affetti da carcinoma prostatico a rischio intermedio ed alto sottoposti a trattamento radioterapico stereotassico (SRT) mediante Cyberknife presso la nostra struttura.

Materiali e Metodi: L'analisi del campione è stata circoscritta a pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico a rischio intermedio ed alto, definito secondo criteri NCCN. Sono stati considerati criteri di non eleggibilità al trattamento uno stadio clinico uguale o superiore a cT3a, uno score IPSS basale superiore a 15 ed un volume ghiandolare prostatico superiore a 60 cc. E' stata effettuata valutazione della sopravvivenza libera da progressione biochimica secondo definizione Phoenix (nadir PSA + 2 ng/mL). Tutti i pazienti hanno rifiutato di sottoporsi ad un trattamento RT a frazionamento convenzionale e sono stati adeguatamente informati riguardo il minor livello di evidenza attualmente disponibile per trattamenti ad estremo ipofrazionamento.

Risultati: Dal gennaio '12 ad aprile '13, 16 pazienti sono stati sottoposti al trattamento, di cui 8 a rischio intermedio ed 8 a rischio alto. Al momento dell'analisi, 13 pazienti sono valutabili. Il follow-up mediano era pari a 6 mesi (range 4-14 mesi). L'età mediana del campione era pari a 72,5 anni. La dose di prescrizione, in tutti i casi all'isodose dell'80%, è stata pari a 36,25 Gy somministrata in 5 frazioni a giorni alterni. La compliance dei pazienti al trattamento è stata ottimale; si sono registrati 2 casi di tossicità acuta genito-urinaria di grado 3, 3 casi di tossicità acuta genitourinaria di grado 2 ed un caso di proctite di grado 2. In 5 casi non si è registrata alcuna tossicità acuta. Sinora, non si è documentata alcuna tossicità tardiva di grado 2 o superiore. A 6 mesi dal trattamento, il valore di PSA mediano pretrattamento di 10,25 ng/mL (2,5-154 ng/mL) si è ridotto ad un valore di PSA pari a 1 ng/mL (range 17,4 - 0,03). Non si è osservato alcun caso di recidiva biochimica; la sopravvivenza libera da progressione biochimica è del 100%. In quattro pazienti è stata somministrata deprivazione androgenica per breve periodo (6 mesi).

Conclusioni: Nella nostra esperienza, SRT effettuato mediante tecnica robotica per carcinoma prostatico a rischio intermedio ed alto è fattibile e ben tollerato, con tassi di tossicità acuta e tardiva per lo meno non superiori al trattamento convenzionale. E' necessario un maggiore tempo d'osservazione per confermare a lungo termine l'efficacia, in termini di risposta biochimica, dimostrata preliminarmente.

P057**RADIOTERAPIA STEREOTASSICA BODY (42 GY IN 7 FRAZIONI SETTIMANALI) NEI TUMORI LOCALIZZATI DELLA PROSTATA: VALUTAZIONI RADIOBIOLOGICHE E PRIMI RISULTATI**

A. Magli¹, M.R. Malisan², L. Strigari³, S. Fongione¹, R. Padovani²

¹SOC Radioterapia; ²SOC Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine; ³Laboratorio di Fisica Medica, Istituto Regina Elena, Roma, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità e tossicità acuta dello studio di fase II che prevede il trattamento stereobody di 42 Gy in 7 frazioni settimanali, nei pazienti con tumore localizzato della prostata a rischio intermedio-basso (score NCCN) e con un rischio di interessamento linfonodale <17% (Roach index).

Materiali e Metodi: La probabilità di sopravvivenza libera da ripresa biochimica di malattia (bRFS) del trattamento è stata stimata mediante il modello LQ generalizzato, adottando i parametri radiobiologici proposti da Pedicini *et al* [IJRO,2013,in press], relativi ai sottogruppi a rischio basso/intermedio. La probabilità di complicanze rettili acute è stata valutata mediante il modello proposto da Strigari *et al* [IJRO,73,5,1454-60,2009], mentre per la stima delle complicanze tardive di retto e vescica si è impiegato il metodo LBK, dopo riduzione del DVH. Per la pianificazione, il GTV include la prostata con il 1/3 prossimale delle vescicole seminali senza margini; un margine di 6 mm in tutte le direzioni intorno al GTV è usato per definire il PTV. La prescrizione della dose è alla dose media del PTV, con la richiesta V95%>95%. Il trattamento viene eseguito con tecnica VMAT, a doppio arco, totale e parziale, impiegando fotoni da 6MV di un acceleratore Varian 2300iX. Per ridurre il movimento d'organo, i pazienti vengono premedicati 30' prima del trattamento con ButilScopo:lamina. Il protocollo IGRT è basato su 3 fiducial markers intraprostatici e prevede controlli on-line giornalieri mediante CBCT. La tossicità acuta e tardiva viene registrata usando la scala RTOG/EORTC. Vengono inoltre raccolti i dati relativi ai questionari I-PSS e IIEF-5.

Risultati: La valutazione radiobiologica ha fornito una bRFS del 95% e del 93% per i pazienti a rischio, rispettivamente, basso ed intermedio, valori analoghi a quelli forniti per lo schema di 80 Gy in 40 frazioni. La stima della tossicità acuta rettale per i primi pazienti è compresa tra il 3% ed il 7%, inferiore ai dati riportati per altri schemi con ipofrazionamento spinto [Katz *et al*, Radiat Oncol, 8:118,2013]. Nei 7 pazienti trattati nel 2013 non si sono registrate tossicità acute G1 gastro-enterica/genito-urinaria, né un peggioramento dello score I-PSS.

Conclusioni: Lo schema proposto è stimato isoefficace agli schemi convenzionali contemporanei. Pur considerando l'esiguità del campione, l'assenza di tossicità acuta conferma la previsione radiobiologica e potrebbe essere predittiva della tossicità tardiva.

P058**IRRADIAZIONE PELVICA CON TECNICA IMRT-SIB NEI PAZIENTI CON TUMORE DELLA PROSTATA AD ALTO RISCHIO: RISULTATI DI STUDIO DI FASE II**

A. Magli¹, M. Giangreco³, T. Ceschia¹, G. Parisi¹, M.A. Signor¹, M.R. Malisan², E. Moretti², C. Foti², M. Crespi², S. Fongione¹

¹Azienda Ospedaliero - Universitaria di Udine, Radiation Oncology, Udine, Italy; ²Azienda Ospedaliero - Universitaria di Udine, Medical Physics, Udine, Italy; ³Università di Udine, Hygiene and Epidemiology Institute Department of Biological Sciences, Udine, Italy

Scopo: Il presente lavoro riporta i risultati di uno studio di fase II, avviato alla fine del 2008 presso l'AOUD S. Maria della Misericordia di Udine, finalizzato alla valutazione della tossicità acuta e tardiva nel trattamento dei tumori della prostata ad alto rischio (score NCCN) e con un rischio di interessamento linfonodale >17% (Roach index).

Materiali e Metodi: Lo studio prevedeva l'arruolato di 41 pazienti, affetti da adenocarcinoma prostatico ad alto rischio (score NCCN) trattati con IMRT-SIB e soppressione androgenica (OT). Lo schema di frazionamento prevedeva la somministrazione di 67.5 Gy in 25 frazioni (2.7 Gy a frazione) al volume prostatico, 56.25 Gy (2.25 Gy a frazione) alle vescicole seminali e 50 Gy (2 Gy a frazione) alle catene linfonodali pelviche. Circa due settimane prima della simulazione CT, a tutti i soggetti, sono stati impiantati per via trans-rettale ecoguidata, 3 gold markers intraprostatici. Il protocollo IGRT prevede controlli on-line giornalieri. Le tossicità genitourinaria (GU) e gastrointestinale (GI) acuta e tardiva sono state registrate con riferimento alle scale di tossicità RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Sono stati inoltre raccolti i dati relativi ai questionari I-PSS (International Prostate Symptom Score) e IIEF-5 (International Index of Erectile Function) pre e post radioterapia e durante il follow-up.

Risultati: Non si sono riscontrate criticità nella procedura di posizionamento dei markers. La tossicità GU di grado 2 è stata del 7,9%. Nessun paziente ha sviluppato ritenzione urinaria ed episodi di macroematuria. La tossicità GI è stata del 29% G1 e del 4% G2. A livello rettale 7 pazienti (17%) hanno mostrato una tossicità acuta G1, non si sono osservati casi di tossicità ≥G2. A tutt'oggi, con un intervallo di follow-up medio di 27 mesi (range 12-48) abbiamo avuto una tossicità GU e GE di grado 2 rispettivamente del 4,8% e 0,5%, non si sono rilevate complicanze tardive rettili. La durata media della OT è stata di 16 mesi (range 12-24 mesi) e una bNED del 98% secondo criteri Phoenix.

Conclusioni: I risultati del presente studio confermano come il trattamento IMRT-SIB sulla pelvi con boost concomitante ipofrazionato sulla prostata sia ben tollerato, con bassi tassi di tossicità G2 acuta e tardiva. Un follow-up più lungo è comunque necessario per una più accurata stima sulla tossicità a lungo termine e sul controllo biochimico di malattia.

P059**IGRT CON 3D-CRT IPOFRAZIONATA NEL CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO INTERMEDIO MEDIANTE "MARKERS FIDUCIALI" INTRAPROSTATICI: RISULTATI DI UNO STUDIO DI FASE II.**

A. Magli¹, G. Parisi¹, M. Giangreco³, T. Ceschia¹, G. De Giorgi², P. Guaitoli², S. Fongione¹

¹Azienda Ospedaliero - Universitaria di Udine, Radiation Oncology, Udine, Italy; ²Azienda Ospedaliero - Universitaria di Udine, Urology, Udine, Italy; ³Università di Udine, Hygiene and Epidemiology Institute Department of Biological Sciences, Udine, Italy

Scopo: Il presente lavoro riporta i risultati quinquennali di uno studio di fase II, avviato nel 2008 presso l'AOUDS. Maria della Misericordia di Udine, finalizzato alla valutazione della tossicità acuta e tardiva nel trattamento dei tumori della prostata ad alto intermedio (score NCCN), con un rischio di interessamento linfonodale < 17% (Roach index).

Materiali e Metodi: Lo studio prevedeva l'arruolamento di 41 pazienti, affetti da adenocarcinoma prostatico a rischio intermedio trattati con 3D-CRT e soppressione androgenica (OT). Lo schema di frazionamento prevedeva: 50 Gy in 20 frazioni (2.5 Gy/frazione) alle vescichette seminali e 70 Gy (2.5 Gy/frazione) al volume prostatico. Circa due settimane prima della simulazione CT a tutti i soggetti sono stati impiantati per via trans-rettale ecoguidata 3 gold markers intraprostatici. Il protocollo IGRT prevede controlli on-line giornalieri. Le tossicità genitourinaria (GU) e gastrointestinale (GI) acuta e tardiva sono state registrate con riferimento alle scale di tossicità RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Sono stati inoltre raccolti i dati relativi ai questionari I-PSS (International Prostate Symptom Score) e IIEF-5 (International Index of Erectile Function) pre e post radioterapia e durante il follow-up.

Risultati: Non si sono riscontrate criticità nella procedura di posizionamento dei markers. La tossicità acuta GU di grado ≥ 2 è stata del 12%. Un paziente ha sviluppato ritenzione urinaria con posizionamento di catetere vescicale. Nessun paziente ha sviluppato tossicità GI. In sede rettale 8 pazienti (19%) hanno mostrato una tossicità acuta G1, non sono stati osservati casi di tossicità $\geq G2$. A tutt'oggi, con un intervallo di follow-up medio di 29 mesi (range 12-48) abbiamo avuto una tossicità GU tardiva di grado 2 di 4,8%. In un paziente (2,5%) si è rilevata una tossicità rettale di grado 2 ed in 5 pazienti (12%) di grado 1. La disfunzione erettile valutata su pazienti che avevano un valore >12 secondo criteri IIEF-5 è stata del 24%. La durata media della OT è stata di 6 mesi (range 3-21 mesi) la bNED è del 98%, secondo criteri Phoenix.

Conclusioni: Il trattamento 3D-CRT ipofrazionato con protocollo di IGRT on line sulla prostata è stato ben tollerato, con bassi tassi di tossicità G2 acuta e tardiva. Il 76% dei pazienti ha conservato una buona funzione erettile. Un follow-up più lungo è comunque necessario per una più accurata stima sulla tossicità a lungo termine e sul controllo biochimico di malattia.

P060**LA RADIOTERAPIA LIMITATA AL CTV PROSTATA E VESCICHETTE SEMINALI CON OMISSIONE DEL CTV LINFONODALE PELVICO NON COMPROMETTE IL CONTROLLO LOCALE NEI PAZIENTI CON MALATTIA A RISCHIO INTERMEDIO, ALTO O MOLTO ALTO**

F. Fenu¹, G. Mantello¹, S. Costantini¹, M. Scricciolo¹, F. Cucciarelli¹, L. Vicenzi¹, L. Fabbietti¹, M. Montisci¹, P. Vitucci¹, L. Balardi¹, M. Valenti², F. Grillo Ruggieri¹, S. Maggi², M. Cardinali¹

AOU Ospedali Riuniti Ancona, ¹SOD Radioterapia; ²SOD Fisica Sanitaria, Italia

Scopo: Il ruolo dell'irradiazione delle sedi linfonodali pelviche nei pazienti (pz) con malattia prostatica a rischio intermedio ed alto è ancora argomento di dibattito. Lo Scopo della nostra analisi retrospettiva è stato di valutare se l'omissione della radioterapia (RT) a livello del CTV linfonodale pelvico possa determinare una maggiore incidenza di recidive locali.

Materiali e Metodi: Dei 481 pz con neoplasia prostatica, giunti alla nostra osservazione tra il 2000 ed il 2008, 352 presentavano una malattia a rischio intermedio, alto o molto alto (sec. NCCN) e sono stati trattati con RT 3D-CRT limitata a prostata e vescichette seminali (VS). Tutti i pz hanno effettuato ormonoterapia (OT) sia neoadiuvante che adiuvante. Il follow-up prevedeva la visita medica ed il monitoraggio periodico del PSA ed, in caso di recidiva biochimica (sec. ASTRO), approfondimento diagnostico con RM addome-pelvi e/o PET.

Risultati: L'analisi retrospettiva è stata condotta su 352 pz, età mediana 72 anni (range 51-86), affetti da neoplasia prostatica: 115 pz (32.7%) erano a rischio intermedio, (T2b-c N0M0 e/o GS=7 e/o PSA alla diagnosi 10-20 ng/mL) e 237 (67.3%) erano a rischio alto o molto alto (T3-T4N0M0 e/o GS= 8-10 e/o PSA alla diagnosi ≥ 20 ng/mL). La dose mediana al CTV è stata di 7200 cGy (range 6600-7800). La durata mediana della OT è stata di 22 mesi (range 2 - 213). Ad un follow-up mediano di 76 mesi (range 24-156), 284 pz (80.7%) sono risultati liberi da malattia, 40 (11.4%) hanno presentato progressione sistemica, 13 (3.9%) recidiva biochimica e 15 (4%) recidiva pelvica: 1/15 a livello della prostata e dei linfonodi pelvici, 7/15 a livello linfonodale e 7/15 a livello della sola prostata. Il tempo mediano di comparsa delle 8 recidive pelviche linfonodali è stato di 61 mesi (range 8 - 96); attualmente 3 pz su 8 sono vivi (malattia controllata con OT) e 5 sono deceduti (3 per progressione sistemica e 2 per altre cause). Le caratteristiche cliniche dei pz con recidiva linfonodale pelvica sono riportate nella Tabella 1.

Conclusioni: I risultati preliminari della nostra analisi hanno evidenziato che nei pazienti affetti da carcinoma della prostata a rischio intermedio, alto o molto alto, la RT limitata a prostata e VS, in associazione ad OT, può determinare un buon controllo loco-regionale di malattia. Le recidive pelviche linfonodali osservate si sono attestate su un valore di 2.3%, in linea con quanto riportato in letteratura, anche su casi-

stiche di pazienti trattati con RT estesa al CTV linfonodale.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti che hanno presentato recidiva linfonodale pelvica

Paziente	GS	PSA	T
1	7	15	T2
2	8	35	T3a
3	7	18,5	T3a
4	7	22	T2
5	6	7,7	T3b
6	8	10	T3b
7	10	24	T3b
8	9	9,2	T3b

P061

CONFRONTO SULLA PIANIFICAZIONE: PROGETTO MULTICENTRICO DEL GRUPPO DI LAVORO SBRT DELL'AIFM

C. Marino¹, M. Esposito², C. Carbonini³, L. Strigari⁴, S. Clemente⁵, N. Satariano⁶, F. R. Giglioli⁷, R. Moretti⁸, G. Maggi⁹, P. Mancosu¹⁰

¹Humanitas Centro Catanese di Oncologia; ²Azienda Sanitaria Firenze; ³A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda MILANO; ⁴Istituto Regina Elena IFO Roma; ⁵IRCCS CROB Rionero in Vulture(Pz); ⁶ULSS 6 Vicenza; ⁷A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino; ⁸A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo; ⁹Università degli Studi di Pavia; ¹⁰IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Milano, Italia

Scopo: La radioterapia moderna si sta spingendo sempre più verso una riduzione del numero di sedute di trattamento (ipofrazionamento); in particolare, la stereotactic body radiation therapy (SBRT) sta diventando terapia di elezione in diversi distretti anatomici. A tal proposito, l'Associazione Italiana di Fisica Medica ha costituito un Gruppo di Lavoro dedicato allo studio di questa tematica. Scopo: del lavoro è il confronto dosimetrico di trattamenti SBRT pianificati su immagini di pazienti comuni a tutti i centri, così da studiare e ridurre l'intervariabilità nella modalità di pianificazione.

Materiali e Metodi: In questo studio sono stati considerati cinque pazienti con tumore alla prostata a rischio intermedio candidati a SBRT. Le immagini TC con i contorni di questi pazienti sono stati condivisi dai centri coinvolti nello studio. Insieme alle immagini TC è stato condiviso il lavoro scientifico considerato di riferimento (R. King *et al.* - Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 82, No. 2, pp. 877-882, 2012) da cui estrarre i dati salienti della prescrizione (7 Gyx5 Frazioni) e dei constraints agli organi a rischio. I piani saranno confrontati in termini di dose volume histogram (DVH), mentre è stata verificata l'erogabilità degli stessi in termini di QA pre-trattamento. I piani di trattamento sono stati calcolati utilizzando le diverse tecniche di irraggiamento che vengono oggi più utilizzate (IMRT a campi fissi, VMAT/ Rapidarc/

HybridArc, Tomotherapy, Cyberknife). I confronti dosimetrici renderanno possibile un confronto fra metodiche diverse in termini di migliore copertura del volume bersaglio, miglior risparmio di organi a rischio e minori tempi di erogazione del trattamento.

Risultati e Conclusioni: Diciotto centri distribuiti in otto regioni italiane hanno aderito allo studio. Attualmente si stanno analizzando i dati e si conta di completare il lavoro nelle prossime settimane. Questo studio potrebbe risultare preliminare ad ulteriori confronti multicentrici prospettici con tecnica SBRT in sinergia con la componente medica.

P062

ALTERAZIONI DELLA MUCOSA RETTALE DOPO RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA CON IPOFRAZIONAMENTO DELLA DOSE VERSUS RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE CON FRAZIONAMENTO STANDARD NEL TRATTAMENTO DEL CANCRO PROSTATICO A RISCHIO INTERMEDIO-ALTO

M. Massaccesi¹, F. Deodato¹, G. Macchia¹, C. Digesù¹, V. Picardi¹, M. Ferro¹, S. Cilla², D. Cuscunà³, A. Di Lallo³, G. Mantini⁴, V. Frascino⁴, S. Luzi⁴, V. Valentini⁴, A.G. Morganti^{1,4}

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ²Unità Operativa Complessa di Fisica Sanitaria, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ³Unità Operativa Complessa di Urologia, Ospedale "A. Cardarelli", Campobasso; ⁴Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: Sono state valutate le alterazioni della mucosa rettale un anno dopo un trattamento ipofrazionato con tecnica ad intensità modulata (HYPO-IMRT) e dopo una radioterapia con frazionamento convenzionale con tecnica conformazionale (CONV-CRT) in pazienti con cancro prostatico a rischio intermedio-alto.

Materiali e Metodi: Pazienti affetti da carcinoma della prostata a rischio intermedio o alto, trattati con HYPO-IMRT (dose totale 65 Gy, 2,6 Gy per frazione, 5 giorni alla settimana) o CONV-CRT (dose totale 73,8 Gy, 1,8 Gy per frazione, 5 giorni alla settimana) sono stati sottoposti a rettoscopia, un anno dopo la radioterapia. In entrambi i gruppi, è stata effettuata l'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici (dose totale 45 Gy, 1,8 Gy per frazione). Le alterazioni della mucosa rettale sono state classificate in base al Vienna Rectoscopy Score (VRS).

Risultati: Sessantasette pazienti sono stati sottoposti a rettoscopia 1 anno dopo CONV-CRT (35 pazienti) o HYPO-IMRT (32 pazienti). Nella Tabella I sono descritte le alterazioni della mucosa rettale. In una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo HYPO-IMRT sono stati osservati un punteggio VRS complessivo ≥ 2 e telangectasia di grado ≥ 2 , mentre in

una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo CONV-CRT è stata riscontrata una congestione della mucosa rettale di grado ≥ 1 . Nel gruppo CONV-CRT la parete posteriore del retto era sede delle alterazioni in una maggiore percentuale di pazienti. L'incidenza a 2 anni di tossicità rettale tardiva di grado ≥ 2 è stata del 10,0% (5,7 e 16,3% nel gruppo CONV-CRT e HYPO-IMRT rispettivamente, $p=0,21$). L'incidenza è stata maggiore nei pazienti con un punteggio VRS globale ≥ 2 (16,2 vs 0,0 %, $p = 0,046$).

Conclusioni: L'IMRT rispetto alla CRT ha consentito un miglior risparmio della parete posteriore del retto. Nonostante l'uso dell'IMRT, l'ipofrazionamento della dose ha determinato un peggiore risultato in termini di punteggio VRS globale e di grado di telangiectasia. Al contrario una congestione della mucosa rettale è stata osservata più spesso nei pazienti trattati con CRT e frazionamento convenzionale. Sebbene un punteggio VRS ≥ 2 sia un fattore prognostico per lo sviluppo di tossicità rettale tardiva, la differente incidenza di questa complicanza osservata tra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa.

Tabella 1. Alterazioni della mucosa rettale valutate con un esame rettoscopico eseguito un anno dopo la fine della radioterapia. I valori statisticamente significativi ($p < 0,5$) sono in grassetto

	Conv-CRT	Hypo-IMRT	Valore di p
VRS			
≥ 1	85,7	81,2	0,74
≥ 2	51,4	78,1	0,04
≥ 3	22,8	43,7	0,11
≥ 4	0,0	6,2	0,22
Telangiectasia			
≥ 1	80,0	78,1	1,00
≥ 2	45,7	75,0	0,02
≥ 3	20,0	43,7	0,06
Congestione mucosa			
≥ 1	37,1	9,3	<0,01
≥ 2	14,2	3,1	0,20
Ulcer			
≥ 1	8,5	12,5	0,70
Sede nella parete rettale			
Parete anteriore soltanto	40,0	31,2	0,61
Pareti anteriore e laterali	28,5	46,8	0,13
Pareti anteriore, laterale e posteriore	25,7	3,1	0,01

P063

IMRT DELLA LOGGIA PROSTATICA CON IGRT QUOTIDIANA: CONFRONTO TRA VARIAZIONI DI VOLUME, ISTOGRAMMI DOSE VOLUME (DVH) E TOSSICITÀ RETTALE ACUTA E TARDIVA

I. Meaglia¹, P. Porcu¹, C. Bocci¹, P. Tabarelli², M. Liotta², G.B. Ivaldi¹

¹Department of Radiation Oncology, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia; ²Medical Physics, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Italia

Scopo: Il trattamento radiante nel carcinoma della prostata a rischio intermedio-alto può essere gravato da tossicità rettale. Sono stati valutati retrospettivamente l'effettivo rispetto dei constraints di dose di pianificazione e l'eventuale correlazione con la tossicità registrata.

Materiali e Metodi: 27 pazienti (pz) affetti da tumore della prostata a rischio intermedio-alto sono stati sottoposti a trattamento radiante con intensità modulata volumetrica a livello della loggia prostatica. La dose prescritta è stata di 66 Gy in 30-33 frazioni (2,2-2 Gy/frazione). La tossicità rettale acuta e tardiva è stata valutata secondo i criteri RTOG, considerando il grado più alto. I pz sono stati istruiti a mantenere le medesime condizioni di riempimento vescicale e svuotamento rettale per la TC di simulazione e le sedute di trattamento. È stato applicato un protocollo di IGRT quotidiana con l'esecuzione di una CBCT, eventualmente ripetuta in caso di significative differenze con le condizioni di riferimento. Ogni CBCT è stata coregistrata alla TC di pianificazione sulla base delle correzioni di setup effettuate. Su ciascuna di tali CBCT è stato poi contornato il retto, seguendo il profilo esterno dell'organo, dal livello delle tuberosità ischiatiche fino alla giunzione retto-sigma, rivalutati i relativi DVH rispetto ai constraints di pianificazione ($D55\% < 57\text{Gy}$ e $D60\% < 40\text{Gy}$). Il volume rettale della simulazione è stato confrontato con i relativi volumi di ogni seduta.

Risultati: Diciotto pz non hanno presentato tossicità, 5 hanno avuto tossicità acuta G1 e 4 G2; come tossicità tardiva 3 G1 e 3 G2. Solamente in 4 pz la variazione del volume del retto è risultata contenuta entro il $\pm 5\%$. Nella metà dei casi tale variazione è stata superiore al 20%, in particolare in 3 dei 4 pz con tossicità G2. Nel 55% dei pz il constraint $D60\% < 40\text{Gy}$ è stato superato (range 40,3-58,6 Gy con mediana 48,7Gy) mentre in 2 soli casi si è trovato $D55\% > 57\text{Gy}$. Le medie delle variazioni rispetto al valore pianificato di $D55\%$ e $D60\%$ sono state rispettivamente +11% e +16%. Quattro dei 9 pz con tossicità acuta o tardiva hanno avuto $D60\% > 40\text{Gy}$.

Conclusioni: Nelle sessioni di terapia il retto è stato mediamente più pieno rispetto alla simulazione. Non è stata riscontrata una significativa correlazione tra l'andamento del riempimento rettale e la tossicità; il superamento dei limiti di dose $D55\%$ e $D60\%$ non sembra comporti maggiori effetti collaterali sebbene nella maggioranza dei casi i DVH siano peggiorati.

P064

SPACEOAR: RIDUZIONE DELLA DOSE RETTALE NEL TRATTAMENTO RADIANTE CURATIVO A FASCI ESTERNI DEL CARCINOMA PROSTATICO

F. Monaco, M. Toninelli, E. Ambrosi, A. Buffoli

U.O. Radioterapia Oncologica - Istituto Clinico S. Anna, Brescia, Italia

Scopo: Valutare la riduzione di dose radiante mediante utilizzo di idrogel nel trattamento curativo di pazienti affetti da carcinoma prostatico.

Materiali e Metodi: I pazienti arruolati nello studio sono affetti da carcinoma prostatico ed appartenenti alle classi di rischio alto od intermedio (classificazione NCCN) e sono sottoposti a trattamento radiante curativo previo inserimento di idrogel tramite iniezione interstiziale sotto guida ecografica trans perineale. Il distanziatore usato viene posto anatomicamente tra la parete anteriore del retto e la parete posteriore della prostata.

Risultati: Nel nostro Istituto dal 2011 abbiamo iniziato a valutare i benefici e la tossicità acuta/tardiva del trattamento radiante effettuato con questa metodica. Dalle immagini di pianificazione ottenute in sede di TC di centraggio, abbiamo notato dopo inserimento dell'idrogel un incremento dello spazio retto-prostata di circa 1,6 cm. Ad oggi gli effetti acuti riferiti dai pazienti sono stati esigui.

Conclusioni: la procedura di iniezione dell'idrogel biodegradabile utilizzata nel nostro Istituto è comparabile a quella riportata in letteratura da vari autori. In una prima analisi descrittiva abbiamo evidenziato una notevole riduzione della dose ricevuta dal retto, nonché degli effetti gastrointestinali acuti. Sia l'arruolamento che lo studio sono ad oggi in corso di svolgimento.

piano è stato elaborato su CT di simulazione con paziente supino con tecnica di irraggiamento a 6 campi 3DCRT (0°,90°110°,180°,250°,270°): per ogni seduta sono state acquisite 6 immagini con sistema EPID, registrate in automatico sui semi con le corrispondenti DRRs. Due immagini portali pre-trattamento sono state utilizzate per calcolare le correzioni di setup. Applicata la correzione, le immagini acquisite durante l'erogazione dei fasci sono state utilizzate per il calcolo retrospettivo della componente inter e intra frazione dell'errore residuo. Per ogni paziente, la media (pM) e la deviazione standard (pSD) dell'errore residuo sono state calcolate lungo le direzioni cranio-caudale (CC), latero-laterale (LL) e antero-posteriore (AP). La media (μ Mres), la deviazione standard (res) dei valori pM e la somma quadratica media (res) dei valori di pSD sono stati calcolati per la stima dei margini secondo la formula di Van Herck.

Risultati: Nessuna tossicità legata alla procedura di impianto semi o problemi di migrazione degli stessi. Sono state considerate 350 sedute di trattamento (1400 immagini portali). La tabella riporta, per ogni paziente, il valore medio e deviazione standard della stima inter e intra frazione dell'errore residuo e i corrispondenti valori di mMres, res e res calcolati per la popolazione. I margini derivati applicando la formula di Van Herck nelle direzioni CC, LL e AP sono rispettivamente 3 mm, 2 mm e 3 mm con la sola componente interfrazione e 8 mm, 3 mm e 6 mm se consideriamo anche la componente intrafrazione.

Conclusioni: L'utilizzo di markers radiopachi riduce la componente interfrazione dei margini di trattamento. I nostri risultati confermano che il limite alla riduzione dei margini è rappresentato dai movimenti intrafrazione (principalmente in direzione CC e AP) la cui gestione necessita di strategie di controllo del movimento d'organo (real tracking).

P065

USO DEI MARKERS RADIOPACHI NELLA RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA PER LA VALUTAZIONE DELLA COMPONENTE INTER E INTRA FRAZIONE DELL'ERRORE DI SETUP: L'ESPERIENZA DI CAGLIARI

R. Murtas, S. Zucca¹, D. Piras, S. Orrù, I. Solla¹, V. Schirra, G. Meleddu¹, G. Lay.

ASLS P.O. Oncologico Regionale Businco Cagliari, S.C. Radioterapia Sperimentale, ¹Fisica Sanitaria, Italia

Scopo: La RT a fasci esterni nel carcinoma della prostata richiede un elevato grado di conformazione della dose e di accuratezza nel posizionamento del paziente. L'obiettivo del lavoro è quello di utilizzare markers radiopachi impiantati in prostata per valutare l'impatto degli errori di posizionamento inter e intra frazione sui margini di trattamento.

Materiali e Metodi: Da Gennaio a Maggio 2012 in dieci pazienti con carcinoma della prostata, profilo di rischio intermedio, è stato impiantato un set di tre semi d'oro (CIVCO, 1.2x3 mm) mediante accesso transperineale eco guidato, su apice, lobo destro e sinistro. Il

Tabella 1.

	CC (mm)		LL (mm)		AP (mm)	
	Media (pM)	Dev. Std. (pSD)	Media (pM)	Dev. Std. (pSD)	Media (pM)	Dev. Std. (pSD)
Paziente #1	0.2045 21	0.2107 18	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23
Paziente #2	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23
Paziente #3	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23
Paziente #4	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23
Paziente #5	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23
Paziente #6	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23
Paziente #7	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23
Paziente #8	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23
Paziente #9	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23
Paziente #10	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23	0.2145 23
Media	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Dev. Std.	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Res	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2

P066**RADIOTERAPIA RADICALE NEL CARCINOMA PROSTATICO: RUOLO DELLA FUSIONE RMN-TC NELLA DEFINIZIONE DEI VOLUMI DI TRATTAMENTO E NELLA RIDUZIONE DELLA DOSE AL RETTO**

S. Carbone¹, A. Errico¹, A. Natuno¹, M.P. Ciliberti¹, G. Squeo¹, A. Lamacchia², A. De Zio², A.M. Cicoria², R. D'Agostino², D. Sabatino³, S. Bambace¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari; ³U.O.C. Fisica Sanitaria, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta, Italia

Introduzione e Scopo: Il piano di trattamento radioterapico per il carcinoma prostatico viene realizzato sulle immagini TC, sulle quali sono delineate prostata, vescichette seminali, retto e vescica. Tuttavia la RM fornisce maggiori informazioni rispetto alla TC permettendo una migliore delineazione dell'anatomia prostatica, apice, capsula ed estensione extracapsulare. Lo Scopo del nostro studio è determinare le differenze volumetriche del Clinical Target Volumes (CTV) contornato dallo stesso radioterapista sulle sezioni assiali di TC e RM e le differenze dosimetriche in termini di V50, V60, V70 rettale.

Materiali e Metodi: Il nostro studio ha valutato 41 pazienti con adenocarcinoma prostatico a rischio intermedio-alto che sono stati sottoposti a radioterapia esterna (3DCRT) da Febbraio 2009 ad Aprile 2013. L'età media dei pazienti è stata di 72 anni (range 62 - 81 anni), il PSA medio pretrattamento è stato di 13 ng/ml (range 4.2 - 45) e il Gleason Score medio è stato di 7 (range 5 - 9). Ciascun paziente è stato sottoposto nello stesso giorno a TC e RM.

Risultati: Il volume prostatico medio definito con la RM (range 32- 112 cm³) è risultato del 13% più piccolo di quello definito sulla TC (range 35 -121 cm³). La distribuzione di dose è stata calcolata per entrambi i volumi e i relativi istogrammi dose-volume (DVHs) sono stati confrontati. I DVH risultanti dal confronto tra TC e fusione TC-RM mostrano i seguenti valori medi di tossicità rettale: V50 è stata del 41% (range 20 -64%) per i piani TC e 36% (range 20 -60%) per i piani RM; V60 è stata del 32% (range 15 -50%) e 26% (range 13 - 49%); V70 è stata del 22% (range 8 -43%) e 17% (range 6 - 42%). La V70Gy definita sui piani di trattamento della fusione TC-RM è risultata del 23% inferiore rispetto a quella definita su TC, la V60 è risultata del 17.1% più bassa e la V50 è risultata del 12% più bassa.

Conclusioni: Il nostro studio ha dimostrato che il volume di prostata e vescichette seminali delineato sulla fusione di immagini TC-RM è stato del 13% più piccolo dello stesso volume delineato su TC. Pertanto la pianificazione del trattamento radioterapico sulla fusione TC-RM permette una più accurata definizione del target e conseguentemente un maggior risparmio del volume rettale. Questi risultati dovrebbero incoraggiare il radioterapista ad utilizzare routinariamente la fusione delle immagini TC-RM per il trattamento radioterapico radicale del carcinoma prostatico.

P067**L'OUTCOME NEI PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA PROSTATA LOCALIZZATO E LOCALMENTE AVANZATO SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA RADICALE: RISULTATI A 4 ANNI DAL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO**

A. De Zio², A. Errico¹, M.P. Ciliberti¹, A. Natuno¹, G. Squeo¹, S. Carbone¹, A. Lamacchia², A.M. Cicoria², R. D'Agostino², S. Cornacchia³, S. Bambace¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari; ³U.O.C. Fisica Sanitaria, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta, Italia

Obiettivo: Valutare la risposta dei pazienti con carcinoma della prostata localizzato e localmente avanzato trattati con radioterapia (RT) radicale a fasci esterni.

Metodi: Abbiamo analizzato i risultati a lungo termine di 59 pazienti affetti da carcinoma della prostata localizzato e localmente avanzato trattati da febbraio 2008 al maggio 2009 presso il nostro centro con RT radicale 3D conformazionale mediante LINAC 6-15 MV, per una dose totale di 80 Gy su prostata e 70 Gy su vescichette seminali. L'età mediana dei pazienti è 72 anni (51-80). L'antigene specifico della prostata totale (PSA) mediano alla diagnosi era di 8.50 ng/mL (0.89-89.30). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia ormonale: il 60% con bicalutamide, il 20% con blocco androgenico totale e il 20% con solo analogo LH-RH. Il 61% dei pazienti appartengono ad una classe di rischio intermedio e il 39% ad una classe di rischio alto. Le tossicità tardive genitourinaria (GU) e gastrointestinale (GI) sono state valutate nel corso del regolare follow-up sulla base della scala CTC/AE 4.02.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 52 mesi (range 29-64). Il 93,2% ha avuto una risposta biochimica post-RT dopo un tempo mediano di 2 mesi (range 1-11), mentre l'89,8% ha avuto una risposta clinica completa dopo RT dopo un tempo mediano di 2 mesi (range 1-8). Quattro pazienti (6.8%) hanno presentato recidiva biochimica con un tempo mediano di insorgenza di 24 mesi; 1 solo paziente (1.7%) ha presentato recidiva locale 30 mesi dopo la fine della RT (range 7-48). Il 6.8% dei pazienti trattati ha presentato progressione sistemica con comparsa di metastasi ossee dopo un tempo mediano di 20 mesi (range 9-30). Cinque pazienti (8.5%) sono deceduti: 3 (5%) a causa della progressione di malattia e 2 (3.5%) per altre cause. L'86.4% dei pazienti non ha presentato tossicità tardiva GU, l'11.9% tossicità GI, l'1.7% tossicità di grado G2 e nessun paziente con tossicità di grado G3. Il 97% non ha presentato tossicità tardiva GI, il 3% tossicità GI, nessun paziente ha presentato tossicità di grado \geq G2.

Conclusioni: la nostra analisi su 59 pazienti con un follow-up mediano >4 anni ha evidenziato percentuali di tossicità tardiva GU e GI inferiori a quelli riportati in letteratura senza nessun caso di tossicità >G2. La sopravvivenza libera da recidiva biochimica (bPFS) è in linea con i maggiori studi che hanno analizzato la

correlazione tra alte dosi e controllo di malattia nei pazienti a rischio intermedio ed alto.

P068

ANALISI RETROSPETTIVA DELLE MODIFICHE DEGLI OUTCOME DEL TRATTAMENTO CON FASCI ESTERNI PER CARCINOMA PROSTATICO NEL PASSAGGIO DA TECNICA 3D A TECNICA IMRT/IGRT: LA CASISTICA DI UN CENTRO DI RADIOTERAPIA

E. Sarti¹, S.M. Magrini², L. Bruschi¹, C. Cozzaglio², A. De Stefani¹, R. Gatta², S. Pandini², G. Pasquali¹, V.M. Riboldi¹, O. Sguazzini¹, E. Vitali¹, L. Spiazzi^{1,3}

¹U.O. Radioterapia, Azienda Ospedaliera Ospedale Treviglio e Caravaggio di Treviglio; ²Cattedra di Radioterapia Università degli studi di Brescia; ³U.O. Fisica Sanitaria Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia, Italia

Scopo: Lo Scopo del presente lavoro è analizzare in termini di tossicità e outcome la casistica dei pazienti trattati con fasci esterni per carcinoma prostatico presso la Radioterapia dell'A.O. Ospedale Treviglio e Caravaggio di Treviglio dalla apertura del centro, avvenuta nel 2006 ad oggi. In particolare si valuteranno le eventuali variazioni legate al passaggio dalla tecnica 3D a quattro campi conformati usata per i primi 110 pazienti alla tecnica IMRT/IGRT attualmente in uso.

P069

SCHEDULA DI IPOFRAZIONAMENTO ACCELERATO PER IL CANCRO DELLA PROSTATA UTILIZZANDO TOMOTERAPIA ELICOIDALE IN PAZIENTE PRECEDENTEMENTE RADIOTRATTATO SU PELVI PER CANCRO DEL RETTO: A CASE REPORT

E. Neri¹, B. Dipalma¹, A.L. Pepe¹, E. Parisi¹, S.R. Bellia¹, D. Arpa¹, S. Micheletti¹, G. B. Furini², V. D'Errico², G. Ghigi¹, A. Sarnelli², A. Romeo¹, R. Polico¹

¹U.O. Radioterapia, IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola (FC), Italia; ²U.O. Fisica Sanitaria, IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola (FC), Italia

Scopo: Descrivere un trattamento di ipofrazionamento accelerato utilizzando Tomoterapia elicoidale, come un'efficace e sicura opzione terapeutica dopo pregressa radioterapia pelvica, in pazienti affetti da cancro della prostata.

Materiali e Metodi: Un uomo di 70 aa si presentò alla nostra osservazione nel Marzo 2011 con diagnosi di adenocarcinoma della prostata (stadio clinico II, T1cN0M0 Gleason score 6 e PSA di 4.32 ng/mL), 15 anni dopo essere stato sottoposto ad intervento di resezione anteriore del retto e chemio-radioterapia adiuvante su pelvi con dose di 45 Gy. Il cancro della prostata fu diagnosticato nel 2007 ed il paziente, non

ritenuto candidabile per intervento chirurgico, a causa del pregresso trattamento radioterapico su pelvi, fu trattato con ormonoterapia per quattro anni. La stessa venne poi interrotta per un progressivo aumento del PSA. Il paziente è stato ristadiato e simulato, in posizione supina, con PET/TC- Colina. Sono stati delimitati come organi a rischio (OAR): retto, canale anale, femore dx e sn, bulbo penieno e vescica. Il CTV coincideva con il PTV. L'esecuzione della TC megavolt (MVCT) giornaliera è stata eseguita prima di ogni seduta e la correzione on-line ha permesso la limitazione di errori di set up.

Risultati: Considerando dati in vivo e clinici, quali suggeriscono che il cancro della prostata può beneficiare di un trattamento in ipofrazionamento per il basso rapporto alfa/beta, rispetto a quello del retto e di altri organi pelvici, la dose di prescrizione al target è stata di 25 Gy in 5 frazioni giornaliere. La dose agli OAR non ha superato il limite di tolleranza dei tessuti; convertita in termini di 2 Gy frazioni (NTD 2) equivalenti e, sommata alla dose assorbita nel precedente trattamento, non ha superato i constraints di dose usualmente accettati. Durante i due anni di follow-up, il livello di PSA del paziente fu, dopo 3-6-12 e 24 mesi dalla fine del trattamento, rispettivamente: 3,94 ng/mL; 1,45 ng/mL; 0,91 ng/mL; 0,67 ng/mL. Il paziente non ricevette alcuna terapia di deprivazione androgenica. Non sono state registrate tossicità intestinale (rettale) e urinaria acuta e cronica.

Conclusioni: questo caso concorre a dimostrare che: 1) l'ipofrazionamento accelerato della dose è efficace nel trattamento delle neoplasie prostatiche. 2) Con Tomoterapia il risparmio relativo degli OAR dall'irradiazione ad alte dosi consente, senza importanti tossicità acute e tardive, di prendere in considerazione il trattamento di rattrappage dopo pregressa radioterapia pelvica.

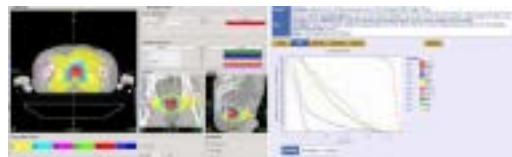


Figura 1.

P070**IPOFRAZIONAMENTO MODERATO NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO**

L. Paoletti¹, P. Alpi¹, R. Barca¹, S. Fondelli¹, B. Grilli Leonulli¹, F. Rossi¹, M. Esposito², A. Ghirelli², S. Pini², S. Russo², P. Bastiani¹

¹Radioterapia; ²Fisica Sanitaria; Azienda Sanitaria Firenze, Ospedale S. M. Annunziata, Italia

Scopo: Studi recenti evidenziano che l'1' / ratio per il carcinoma prostatico (CP) è basso (range 1-3 Gy), per cui schedule RT ipofrazionate (>2.5 Gy/fr) dovrebbero migliorare i risultati terapeutici, consentendo la somministrazione di alte dosi (BED>180) al target, senza contestuale aumento di tossicità (tox) agli organi sani (OAR), e con il vantaggio di ridurre il tempo di trattamento globale. Scopo: di questa analisi è la valutazione della tox acuta nei pazienti (pz) trattati radicalmente per CP con ipofrazionamento moderato, presso la Radioterapia dell'ASF.

Materiali e Metodi: Valutati 33 pz con diagnosi istologica di CP (età media 75 aa), ad intermedio/IR (21%) ed alto/HR (79%) rischio, trattati da giugno 2012 a marzo 2013 con EBRT ad elevata conformazione di dose (arcoterapia conformazionale dinamica 9%, IMRT 15%, VMAT 76%), per una dose di 70.2 Gy in 26 frazioni da 2.7 Gy. 10 pz (30%) hanno assunto analoghi LH-RH durante RT. Il PSA medio basale era 7.8. 29 pz (88%) hanno effettuato RM pelvica con bobina phased array e studio di diffusione per stadiazione locale e per fusione di immagini con la TC di planning, per miglior definizione dei volumi di interesse. Il CTV è dato dalla prostata e dalla base di impianto delle vescicole seminali, il PTV dall'espansione del CTV di 7-8 mm in tutte le direzioni (5-6 mm post). Sono contornati come OAR: retto (V61<28%, V35 <60%), vescica (V61<30%), teste femorali (V30<40%), bulbo penieno (V44 <50%). Ottimale una copertura del 95% al 95% del PTV, con Dmax <107%. Trattamento erogato con Linac Elekta Synergy, con verifiche IGRT con cone-beam. La tolleranza al trattamento è stata valutata secondo le scale di tox RTOG/CTCAE. Follow-up (FU) medio di 4 mesi.

Risultati: Non si sono avute interruzioni del trattamento per tox; la durata media è stata di 40 giorni. Il 57% dei pz ha riportato tox GU acuta G1-2, il 6% G3. Nessuna tox G4 riferita. In termini di tox GI, il 24% dei pz ha riferito disturbi G1-2, nessuna tox GI ≥G3. Il 15% dei pz ha riferito impotenza sessuale, lieve in 3 pz. Nel FU a 3 mesi, completa risoluzione della tox GI e netta riduzione della GU, con persistenza di disfunzione erettile. A 6 mesi, risoluzione dei sintomi GU. Al primo FU, riduzione media del PSA del 71%.

Conclusioni: L'ipofrazionamento moderato nel CP/IR e HR, si è dimostrato efficace per controllo di malattia con tox acuta accettabile. E' necessario un più lungo follow-up per una corretta valutazione dei risultati a lungo termine.

P071**RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO (SRT) DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE NEL CARCINOMA PROSTATICO AD ALTO RISCHIO: RISULTATI PRELIMINARI**

M.G. Petrongari¹, A.M. Ferraro¹, B. Saracino¹, V. Panebianco², C.L. Maini³, P. Pinnarò¹, V. Landoni⁴

¹Radioterapia Oncologica, Istituto Regina Elena, Roma; ²Dip. Scienze Radiologiche, Policlinico Umberto I, Univ. La Sapienza, Roma; ³Medicina Nucleare, Istituto Regina Elena, Roma; ⁴Lab. Fisica Sanitaria e Sistemi Esperti, Istituto Regina Elena, Roma, Italia

Scopo: Sulla base dell'ipotesi che la relazione dose-risposta osservata nella radioterapia curativa del carcinoma prostatico sia applicabile alla radioterapia di salvataggio (SRT), sono state impiegate dosi>70 Gy nei pazienti con recidiva dopo prostatectomia ottenendo un miglioramento del controllo biochimico e locale. Basandoci sulle esperienze di Simultaneous Integrated Boost (SIB) su noduli intraprostatici individuati mediante RMN con spettroscopia e/o con PET-TC con 18F-colina, abbiamo trattato recidive di carcinoma prostatico ad alto rischio (GS>7, ECE+, SM+, SV+), evidenziabili con tali metodiche, con IMRT in modalità SIB ad alte dosi.

Materiali e Metodi: Da Febbraio 2009 ad Aprile 2013, abbiamo valutato 38 pazienti ad alto rischio con malattia visibile in loggia prostatica alla RMN multiparametrica e/o alla PET-TC colina, età mediana 67 anni (range 49-80), PSA mediano 1.39 ng/mL. Follow up mediano 31 mesi. I pazienti sono stati trattati con tecnica IMRT e SIB su loggia prostatica (range 64-79 Gy) e su recidiva (range 73-85 Gy), rispettivamente, valutando la EQD2Gy ed assumendo un / per il carcinoma prostatico di 1.5 Gy. In 13 pazienti è stata irradiata anche la pelvi (range 52.6-58.9 Gy). 9 pazienti effettuavano terapia di deprivazione androgenica (ADT). La tossicità è stata riportata impiegando la scala CTCAE vers.4.

Risultati: Non sono state registrate tossicità acute G3 e G4 gastrointestinali (GI) e genitourinarie (GU). 13/38 (34%) e 15/38 (39%) pazienti hanno avuto tossicità acuta GI G1 e G2, rispettivamente; tossicità acuta GU G1 e G2 è stata osservata in 18/38 (47%) e in 14/38 (36.8%) pazienti, rispettivamente. 2 pazienti sono persi al follow up. Non sono state registrate tossicità tardive GI G3 e G4; tossicità GI tardiva G1 e G2 è stata riportata in 2/36 pazienti (5.5%). Non ci sono state tossicità tardive GU G4; 4/36 (11%) pazienti hanno avuto tossicità tardiva GU G1; tossicità tardiva GU G2 e G3 è stata riscontrata in 4/36 (11%) e 2/36 (5.5%), rispettivamente. La sopravvivenza libera da recidiva biochimica (bFRS) a 24 mesi è 62.5% e 36.5% a 36 mesi.

Conclusioni: I risultati del nostro studio mostrano che la SRT con IMRT e SIB nei pazienti che presentano una recidiva di carcinoma prostatico evidenziabile è ben tollerata e consente di somministrare alte dosi con un controllo biochimico a 24 e 36 mesi soddisfacente, in considerazione del fatto che la popolazione in esame è ad alto rischio.

P072

TOSSICITA' NELL'IRRADIAZIONE ELETTIVA DELLA PELVI NELL'ANZIANO CON CARCINOMA PROSTATICO AL ALTO RISCHIO DI INVOLVMENT LINFONODALE: IL GIOCO VALE LA CANDELA?

C. Proietti Semproni, S. Vendittozzi, S. Fouraki, M. Carnevale, G. Brucoli, N. Bulzonetti, D. Musio, V. Tombolini

Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomico-Patologiche. Università degli Studi La Sapienza, Roma, Italia

Lo Scopo di questo studio è determinare la frequenza e la severità delle complicazioni seguenti all'irradiazione elettiva della pelvi nel contesto della radioterapia esclusiva nel paziente anziano affetto da carcinoma prostatico ad alto rischio di coinvolgimento linfonodale occulto calcolato secondo i nomogrammi in uso. E' stata condotta una analisi retrospettiva di 50 pazienti di età maggiore di 70 anni affetti da ca. prostatico ad alto rischio di trattati con radioterapia esclusiva a livello della pelvi con boost su prostata presso il DAI di Radioterapia Oncologica del Policlinico Umberto I tra il 2000 ed il 2010 con tecnica 3D CRT (75 %) IMRT (25 %) con una dose di 45 Gy prescritti all'isodose del 95% con frazionamento convenzionale di 180 cGy/die 5/w. Complicazioni gastrointestinali acute di grado 3 e 4 secondo lo score RTOG si sono verificate in 2 dei 50 pazienti. Complicazioni croniche si sono verificate in 24 di pazienti seguiti per più di tre mesi con close follow-up dopo il trattamento radioterapico. Il tasso attuariale di complicazioni croniche gastrointestinali e genitourinarie di ogni grado è stato di 52 % e del 20 % per i gradi 2, 3 e 4. Dodici dei pazienti che hanno mostrato tossicità 2-4 hanno avuto complicazioni gastrointestinali. Il tasso attuariale di complicazioni a 3 anni è stato del 41 % per la tossicità GI e del 16 % per la tossicità GU (p = 0.01). Il tempo mediano del verificarsi di complicazioni GI e GU croniche è stato rispettivamente di 9 e 18 mesi. Nell'analisi multivariata due o più comorbidità (p=0.03) e una condizione di diverticolosi del sigma clinicamente documentata sono state associate allo svilupparsi di complicazioni croniche dopo l'irradiazione WP nell'anziano, pertanto l'irradiazione WP nell'anziano deve essere attualmente valutata a fronte del costo/beneficio.

P073

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO IPOFRAZIONATO DEL CARCINOMA PROSTATICO: LE NUOVE TECNOLOGIE A CONFRONTO

F.M. Giugliano¹, V. Borzillo¹, F. Cammarota^{1,2}, L. Iadanza¹, M. Mormile¹, D. Toledo², V. Ravo¹, P. Muto¹

¹UOC Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" - IRCCS, Italia; ²European Medical Imaging - Fondazione Muto-onlus, Napoli, Italia

Scopo: Il carcinoma prostatico (CP) rappresenta la

patologia oncologica più diffusa nell'uomo adulto. Il presente studio paragona, dal punto di vista dosimetrico, il trattamento ipofrazionato del CP effettuato con tre tecnologie di ultima generazione: Tomoterapia elicoidale (HT), Cyberknife (CK) ed arcoterapia volumetrica (VMAT). Riportiamo di seguito i nostri risultati in termini di efficacia del trattamento.

Materiali e Metodi: Un paziente affetto da CP rischio intermedio e trattato con CK con una prescrizione di 35 Gy in 5 frazioni giornaliere è stato selezionato per lo studio. Il relativo set di immagini di simulazione (TC+contorni) è stato trasferito ai sistemi di calcolo Hi-Art Tomotherapy® e Monaco® per la pianificazione in modalità elicoidale e VMAT rispettivamente con analogha prescrizione di dose. Il confronto dosimetrico è stato effettuato prendendo in considerazione il PTV (prostata+vescicole seminali) ed i seguenti organi a rischio (OAR): retto, vescica, teste femorali, bulbo penieno e testicoli. Per tali OAR sono stati analizzati i valori di dose massima, minima e media.

Risultati: la tabella 1 seguente riporta i valori di dose (massima minima e media) per le strutture di interesse.

Conclusioni: Da un punto di vista strettamente dosimetrico le tre tecniche risultano comparabili, salvo specifiche peculiarità dosimetriche. Tuttavia bisogna tenere presente che un siffatto frazionamento della dose implica accorgimenti ben precisi dal punto di vista della verifica del posizionamento del paziente (e di conseguenza anche alla definizione dei margini CTV-PTV); anche la durata del trattamento gioca un ruolo importante. Il CK consente, come noto, il monitoraggio continuo del distretto anatomico trattato, con eventuale interruzione automatica della irradiazione. Viceversa, il trattamento HT, caratterizzato peraltro da tempi di erogazione relativamente lunghi, non consente tale opzione. D'altra parte la tecnica VMAT, sia pure non abbinata a controllo continuo del posizionamento, riduce notevolmente il tempo di trattamento e con esso la probabilità di deriva delle strutture.

Tabella 1.

	CK			HT			VMAT		
	D _{max}	D _{min}	D _{mean}	D _{max}	D _{min}	D _{mean}	D _{max}	D _{min}	D _{mean}
PTV	43.75	34.91	38.91	37.76	30.89	35.83	37.30	28.47	35.09
Retto	37.56	2.06	16.62	37.35	1.36	12.55	36.42	0.78	10.56
Vescica	37.4	2.01	16.96	36.76	6.29	20.74	37.31	1.49	12.81
t.f. sx	10.88	1.01	3.98	11.65	5.05	8.47	19.41	1.72	8.41
t.f. dx	13.92	1.08	7.56	12.18	4.46	8.68	24.14	1.41	8.31
Bulbo	29.41	16.79	23.32	23.71	14.13	19.25	7.02	3.02	4.97
testicoli	6.68	0.47	1.24	0.79	0.25	0.42	0.47	0.08	0.22

P074**RADIOTERAPIA STEREOTASSICA IPOFRAZIONATA CON SISTEMA CYBERKNIFE NEL CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO INTERMEDIO: L'ESPERIENZA INIZIALE DELL'INT DI NAPOLI**

V. Borzillo¹, S. Falivene², F.M. Giugliano¹, R. Di Franco², M. Mormile³, L. Iadanza³, E. La Salvia¹, L. Starace¹, V. Ravo¹, P. Muto¹

¹UOC Radioterapia - Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale"-IRCCS-Italia; ²Dipartimento Diagnostica per Immagini e Radioterapia-Seconda Università degli studi di Napoli; ³UOC Fisica Sanitaria-Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" - IRCCS - Italia; ⁴UOC Chirurgia Urologica - Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" - IRCCS - Italia

Scopo: La Radioterapia stereotassica(SRT) ipofrazionata costituisce un approccio emergente nel trattamento del carcinoma prostatico localizzato (CPL).Grazie alla caratteristica radiobiologica del CPL di un / ratio più basso di quello dei tessuti circostanti la SRT consente di ottenere un guadagno terapeutico erogando alte dosi per frazione rispetto alla RT convenzionale comunemente usata.Riportiamo la nostra iniziale esperienza di SRT ipofrazionata con sistema Cyberknife®(CK) nel trattamento del CPL a rischio intermedio.

Materiali e Metodi: Da Febbraio a Maggio 2013 venti pazienti(pz) affetti da CPL rischio basso-intermedio secondo classificazione di D'Amico, sono stati arruolati per CK SRT.A tutti i pz sono stati posizionati mediante guida ecografica 4 fiducial markers intraprostatici 7-10 giorni prima della SRT per consentire al sistema CK di seguire, rilevare e correggere il movimento. Per una corretta identificazione dei volumi clinici è stata effettuata una fusione di immagini TC di centratura-RM. La dose totale di 35 Gy(7Gy/fx) prescritta all'isodose dell'80% è stata erogata su prostata e vescicole seminali.La tossicità acuta è stata valutata secondo i criteri RTOG.Follow-up(FU) trimestrale.

Risultati: Dei 20 pz arruolati sono stati trattati 14 di cui 6 a rischio intermedio:età media 71,5 anni (62-79); PSA medio all'esordio 8,74 ng/mL (5,88-12,6); 2 pz Gleason Score (GS) 7(3+4), 4 pz GS 6(3+3); 1pz era T2a, 1pz T2b, 4pz T2c.Tutti hanno concluso SRT senza comparsa di tossicità acuta di grado elevato (Tab).4pz sono stati rivalutati a 90 gg dall'ultima seduta di SRT:tutti i pz hanno mostrato una iniziale riduzione del PSA e 1 solo pz ha riferito difficoltà lieve ad iniziare la minzione.

Conclusioni: Dalla nostra iniziale esperienza si evince che il trattamento SRT ipofrazionato con CK risulta un approccio fattibile per la bassa tossicità e l'ottima compliance dei pz (che preferiscono l'esiguo numero di sedute rispetto alla RT convenzionale). E' necessario l'arruolamento di un numero più elevato di pz e di un più lungo FU per identificare i pz che possono beneficiare di CK SRT e per verificare l'efficacia del trattamento in termini di controllo locale, sopravvi-

venza globale e libera da malattia, controllo biochimico e tossicità tardiva.

Tabella 1.

Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria - RTOG					
TOSSICITÀ	G0	G1	G2	G3	G4
gastrointestinale bassa	3 pz	3 pz	0	0	0
urologica	0	6 pz	0	0	0
ematologica	6 pz	0	0	0	0
cutanea	6 pz	0	0	0	0
altre	6 pz	0	0	0	0

P075**CORRELAZIONE FRA VOLUMI D'IRRADIAZIONE DELLA PROSTATA E TOSSICITÀ ACUTA RETTALE NEL TRATTAMENTO RADICALE DEL CARCINOMA PROSTATICO (CP)**

R. Rossi, P. Anselmo, M. Casale, L. Draghini, M. Italiani, M. Muti, F. Trippa, L. Chirico, M.L. Basagni, E. Maranzano.

S.C. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "S. Maria" Terni

Introduzione: Questo studio analizza l'incidenza di tossicità acuta in rapporto alle variazioni di volume del retto e ai volumi d'irradiazione di prostata e retto in un ciclo di trattamento IMRT per CP.

Materiali e Metodi: Da Ottobre 2010 a Maggio 2013 abbiamo trattato con IMRT 67 pazienti (pz) con CP. Di seguito le caratteristiche dei pz: età mediana 74aa (range:59-82aa), KPS mediano 100% (range:90-100%), PSA mediano 8 ng/mL (range: 3,3-82 ng/mL), Gleason score mediano 7 (range: 5-10); stadio T1N0M0 in 9 (14%), T2N0M0 in 54 (80%) e T3N0M0 in 4 (6%) pz. Il piano di trattamento è stato eseguito con materassino personalizzato, uretrografia retrograda e TC, prescrivendo al pz di mantenere la vescica piena ed il retto vuoto per tutte le sedute di terapia. Il trattamento è stato effettuato con LINAC 15 MV, tecnica IMRT semplificata con 6 campi e 8 segmenti conformati sul PTV. L'estensione del CTV è stato: prostata (P) più base delle vescicole seminali (VS) in 10 pz (15%), P+VS con esclusione delle VS a 66 Gy in 46 pz (68%), P+VS senza cambio tecnica nei restati 11 pz (17%). La dose somministrata è stata di 2Gy/frazione fino a 76Gy in 15 (22%) pz, 78 Gy in 3 (4%) pz, 80 Gy in 49 (73%) pz.

Risultati: Le tossicità acute valutate con la scala RTOG sono state: genito-urinaria G1 in 11/67 pz (16%) e G2 in 16/67 pz (24%); rettale G1 in 2/67 pz (3%), G2 in 24/67 pz (36%) e G3 in 3/67 pz (4%). E' stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa tra la tossicità acuta rettale maggiore (G2-G3) ed il volume di prostata >70cm³ (p=0.0001). In considerazione del follow up piuttosto breve è stato possibile correlare tossicità acuta e tardiva solo in 44 pz (66%) con follow up >12 mesi. In questo ambito era 19 i pz con tossicità G2-G3 di cui solo 2 hanno sviluppato tossicità rettale cronica di G1. In tutti gli altri, la tos-

sicità rettale si è risolta entro 1-3 mesi dal termine della radioterapia.

Conclusioni: Dalla nostra analisi emerge che nel trattamento IMRT del CP non operato la tossicità acuta rettale maggiore (G2-G3) è significativamente correlata al volume d'irradiazione della prostata con un valore massimo di soglia pari a 70cm³. L'associazione fra tossicità acuta e cronica al retto è in corso di studio.

P076

IMRT IPOFRAZIONATA NELLA CURA DEL CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO INTERMEDIO ALTO: PROFILO DI TOSSICITA' ACUTA E TARDIVA IN UNA ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE

D. Russo¹, A. Leone¹, A. Papaleo¹, E. Cavalera¹, F.P. Ricci¹, G. Di Paola¹, C. Capomolla², V.E. Chiuri³, M. Santantonio¹

¹UOC Radioterapia Oncologica; ²UOC Fisica Sanitaria; Ospedale "Vito Fazzi", Lecce; ³Affiliazione UOC Oncologia Ospedale "Vito Fazzi" Lecce, Italia

Scopo: La radioterapia è una importante opzione terapeutica nel trattamento del carcinoma prostatico (PC) a rischio intermedio-alto. Le dosi superiori a 70 Gy sono correlate ad un outcome migliore e perciò negli ultimi anni la dose-escalation ha rappresentato uno dei più interessanti argomenti di studio. A causa del basso / del PC, l'ipofrazione consente un aumento della probabilità di controllo tumorale, senza aumentare il rischio di tossicità. In questo lavoro è descritta la tossicità acuta e tardiva di una schedula di ipofrazione e dose-escalation realizzati con IMRT rotazionale.

Materiali e Metodi: Da novembre 2008 a dicembre 2012, 52 pazienti (pts; età 59-83 anni) affetti da PC localizzato a rischio intermedio-alto sono stati sottoposti a radioterapia radicale con SIB-IMRT utilizzando la Tomoterapia Seriale (NomoStat®; 40 pts) oppure il VMAT (SmartArc®; 11 pts). Le dosi prescritte sono state 78.4/2.24 Gy alla prostata (BED / 1.3: 84Gy) e 66.5/1.9 Gy alle vescichette seminali. L'irradiazione profilattica dei linfonodi è stata effettuata in 4 pts con PC a rischio molto alto (2 con Tomoterapia e 2 con VMAT): Le dosi prescritte sono state 56/2 Gy ai linfonodi pelvici e 70/2.5 Gy alla prostata e vescichette seminali e (BED / 1.3: 80.6 Gy). La tossicità è stata classificata secondo i criteri del RTOG/EORTC.

Risultati: Le dosimetrie a livello degli organi a rischio sono riportati nella tabella 1. Nella maggior parte dei pts che hanno riportato tossicità acuta legata al trattamento, essa è risultata di grado G1-G2 (tossicità gastroenterica in 15 pts e tossicità genitourinaria in 29 pts). Solo in 2 pts è stata descritta una tossicità G3 (1 gastroenterica e 1 genitourinaria). La tossicità tardiva, calcolata nei 34 pazienti che hanno concluso il trattamento da almeno un anno, è molto scarsa con un solo caso di tossicità urinaria G1 e 5 casi di proctite G1-G2.

Tabella 1.

	RETTO				VESICIA	BUISO PERINEO
	V55(%)	V65(%)	V70(%)	V75(%)	V70(%)	Outcome
media	33	20.5	1.2	6	1.2	49.46
range	19-55	9-32	2-25	0-19	1-37	14.13-61.81

Conclusioni: Il profilo di tossicità riportato in questa serie di pazienti è molto favorevole. Questi risultati sono sicuramente attribuibili all'ipofrazione della dose ma anche all'utilizzo di tecniche IMRT volumetriche che consentono un ottimo risparmio dei tessuti sani anche molto vicini al target. La combinazione delle due strategie, quindi, consente un aumento dell'Indice Terapeutico del trattamento radioterapico ed un notevole miglioramento della probabilità di controllo tumorale e dell'outcome.

P077

PLANNING CHOLINE PET BASED AND DEFINITION OF TARGET IN RELAPSED LOW RISK PROSTATE CANCER

PIANIFICAZIONE BASATA SULLA PET-COLINA E DEFINIZIONE DEL TARGET NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA PROSTATICA A BASSO RISCHIO IN RECIDIVA

M. Santoro, A. Pingitore, S. Molica, D. Pingitore
Department of Onco-Hematology, Hospital Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italia

Purpose- Until now, the majority of the cancer therapy have not been specific not based on the tumor biology and associated to a meaningful toxicity. Tumor control in prostate cancer is correlated with the value of radiation dose escalation and is restrained to a large extent due to the occurrence of possible side effects, in particular to the rectum and bladder. Positron emission tomography (PET) is an exquisitely sensitive molecular imaging technique using positron-emitting radioisotopes. The aim of this study is to define the relapsed prostate tumor location with 18F-choline PET-CT and treatment dose to this subvolume of the prostate without increasing the toxicity.

Methods: Fifty-six consecutive patients affected by relapsed low risk prostate cancer were included in this study. All patients underwent whole-body 18F-choline PET imaging, CT e MRI. The patients have been divided in three subgroups with regard the treatment on subvolume determined on the base of the PET choline.

Results: All the patients have finished the programmed treatment with an acceptable acute toxicity. As it regards the toxicity late further studies they are necessary with follow-up greater.

Conclusions: Although the results are encouraging the benefit of a diversified target based on choline PET, no firm conclusions can be made, since small variations related to the heterogeneity of the illness and the patient. may completely abrogate the clinical benefit.

P078**L'IPOFRAZIONAMENTO PER IL CARCINOMA PROSTATICO (CP) AD INTERMEDIO ED ALTO RISCHIO: ANALISI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA)**

M.A. Signor, S. Fongione, G. Parisi

SOC Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Maria della Misericordia" di Udine, Italia

Scopo: Valutazione di efficacia, costo economico e sociale dell'ipofrazioneamento (IF) della TeleRadioTerapia per la cura del CP.

Materiali e Metodi: è stata condotta una revisione della letteratura inglese, dal 2000 ad oggi, in MEDLINE e PubMed usando i termini: prostate cancer, hypofractionated, radiation therapy per valutare l'efficacia clinica e cost effectiveness, cost benefit e Health Technology Assessment per gli stakeholders. Esclusi gli studi di SBRT e HDR BRT, da 232 pubblicazioni, sono stati selezionati 5 studi prospettici di fase III di superiorità, 4 studi di non superiorità ed una metanalisi. In seguito è stata eseguita una simulazione comparativa dei protocolli a frazionamento convenzionale (FC) vs IF in uso nella realtà udinese.

Risultati: L'analisi dei risultati è difficile per molteplici variabili: endpoint specifici per patologia e tossicità diversi calcolati con metodi diversi; volumi, margini, dosi, numero di frazioni/settimana e tecniche differenti. Gli studi di superiorità, basati sulla presunzione di un a/b ratio pari a 1.5 Gy, non hanno evidenziato migliore tolleranza, a parità di controllo biochimico o viceversa; il breve follow up non permette la comparazione con gli studi di dose escalation in FC. Gli studi di non inferiorità, indagando le dosi isoefficaci per i risultati biochimici e la tossicità, non hanno risposto al quesito dell'equivalenza dei trattamenti IF rispetto agli standard per consentirne la diffusione applicativa. La metanalisi su 2702 pazienti conferma la non superiorità dell'IF sul controllo biochimico a fronte di una maggior tossicità acuta gastrointestinale. Non è disponibile alcuna analisi di HTA, mentre l'IF potrebbe rappresentare un evidente vantaggio logistico e socioeconomico per i pazienti. Anche la gestione delle risorse potrebbe migliorare, poiché l'aumento del costo, della complessità del planning e delle tecniche di IGRT potrebbe essere ammortizzato grazie al minore tempo complessivo dedicato ai trattamenti. In tale contesto risultano indispensabili larghi studi controllati, di non inferiorità, utilizzando stratificazioni per tecniche adottate e con modelli predittivi di risultato/costo. Nella realtà udinese le analisi dei costi e tempi impiegati sono nettamente a favore dell'IF, dopo la standardizzazione dei planning e delle procedure in studi di fase II.

Conclusioni: l'IF non evidenzia, ancora, migliori risultati clinici mentre può soddisfare i criteri HTA in ambito socioeconomico per i pazienti.

Referenze

1. Lukka H, Hayter C, Julian JA, et al. Randomized trial com-

- paring two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6132-8.
2. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1271-8.
3. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):1013-21.
4. Arcangeli S, Strigari L, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1172-8.
5. Pollack A, Walker G, Buyyounouski M, et al. Five year results of a randomized external beam radiotherapy hypofractionation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2):S1.
6. Kuban DA, Nogueiras-Gonzalez GM, Hamblin L, et al. Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3):S58-9.
7. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):43-54.
8. Botrel T, Clark O, et al. Hypofractionated external-beam radiation therapy (HEBRT) versus conventional external-beam radiation (CEBRT) in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Core Evidence* 2013; 8 1-13
9. Holmboe ES, Concato J. Treatment decisions for localized prostate cancer: asking men what's important. *J Gen Intern Med* 2000;15(10):694-701.
10. Sethukavalan P, Cheung P, Tang CI, et al. Patient costs associated with external beam radiotherapy treatment for localized prostate cancer: the benefits of hypofractionated over conventionally fractionated radiotherapy. *Can J Urol* 2012;19(2):6165-9.
11. Parthan A, Pruttivarasin N, Davies D, et al. Comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and proton radiation therapy for localized prostate cancer. *Front Oncol* 2012;2:81
12. Perez CA, Kobeissi B, Smith BD, et al. Cost accounting in radiation oncology: a computer-based model for reimbursement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(5):895-906.
13. Lievens Y, van den Bogaert W, Kesteloot K. Activity-based costing: a practical model for cost calculation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(2):522-35.
14. Norlund A. Costs of radiotherapy. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):411-5.
15. Van de Werf E, Lievens Y, Verstraete J, Pauwels K, Van den Bogaert W. Time and motion study of radiotherapy delivery: economic burden of increased quality assurance and IMRT. *Radiother Oncol* 2009;93(1):137-40.
16. Kesteloot K, Lievens Y, van der Schueren E. Improved management of radiotherapy departments through accurate cost data. *Radiother Oncol* 2000;55(3):251-62.

P079

ANALISI RELATIVA ALLE MODALITÀ DI TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO NELLE DIVERSE REALTÀ RADIOTERAPICHE ITALIANE CONDOTTA DAL GRUPPO DI STUDIO AIRO-PROSTATA

A. Tagliagambe¹, E. Lorenzini¹, G. Simontacchi², M. Mignogna³, V. Ravo⁴, V. Vavassori⁵, P. Antognoni⁶, F. Bertoni⁷, S. Comi⁸, D. Zerini⁸, B.A. Jereczek-Fossa⁹

¹U.O.C. Radioterapia e Fisica Sanitaria ASL1 Massa Carrara; ²Radioterapia Università di Firenze; ³U.O.C. Radioterapia ASL2 Lucca; ⁴P.O. Ascalesi Napoli; ⁵U.O.C. Radioterapia Istituto Humanitas Bergamo; ⁶U.O.C. Radioterapia Ospedale Circolo Varese; ⁷U.O.C. Radioterapia Policlinico Modena; ⁸Radioterapia I.E.O. Milano; ⁹Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: La finalità di questo lavoro è conoscere lo scheduling più utilizzato, le indicazioni, la scelta dei volumi terapeutici ed i parametri fisici di pianificazione.

Materiali e Metodi: Vengono riportati i risultati di un'indagine conoscitiva condotta su 22 centri che hanno risposto ad un apposito questionario sia in modalità cartacea che elettronica (vedi tabella 1).

Risultati: Tecnologia: i linac sono impiegati nel 78%, la tomoterapia nel 18%, il Vero nel 4%. Energia: 6 MV 72 %, 10 MV 4%, 15 MV 16%, 18 MV 8%. Preparazione paziente: regime dietetico 30%, preparazione rettale 40%. Indicazioni: basso rischio (44%), intermedio (32%), alto 24% complessivamente considerando che il 68% lo impiega sia nel rischio basso che intermedio. TPS: IMRT (61%), 3DCRT 26%, VIMAT 13%, con tecnica IGRT 88% (KVCT 42%, semi oro 31%, MVCT 17%). Solo il 30% dei centri esegue controlli portali giornalieri. Margini al CTV -> PTV: anteriori: 8-10 mm (66%), 7 mm (22%), 5 mm (22%), posteriori: 6-8 mm. (33%), 5-6 mm 44%, 3-4 mm 22%, laterali: 5 mm (22%), 7-8 mm 22%, 8-10 mm 56%; supero-inf.: 8-10 mm 56%, 7-8 mm 33%, 5 mm 11%. Prescrizione: Al punto ICRU (10%), il 95% dose che copre il 100% del PTV (36%), alla D98% nel 45% con una DMax (107-110%) nel 54%. Regimi ipofrazionati: Lieve: 2.12 Gy x 36% (4%), 2.17-2.25 Gy x 33 F (18%), intermedio: 2.5-2.55 Gy x 28F (26%), 2.5 Gy x 25F(4%), 2.7 Gy x 23/26F (22%), spinto: 3 Gy x 15 / 20 F (18%), 7-9 Gy x 5 F (8%). Volumi: prostata+linfonodi pelvici sono irradiati nel 100% dei centri che impiegano l'ipofrazionamento per la popolazione ad alto rischio. Vincoli di dose : (vedi tabella). Terapia ormonale: il 70 % dei centri utilizza il blocco androgenico completo; il 20 % solo LhRh analoghi, il 5% non usa O.T.; il 55% esegue OT neoadiuvante e la durata post-trattamento è di 3-6 M nel basso rischio e di 24 Mesi nell'alto rischio.

Conclusioni: Il regime ipofrazionato scelto dal 60 % dei centri va da 2.5 a 2.75 Gy spesso in modalità SIB mediante linac con energia di 6 Mev, con tecnica IMRT. I volumi comprendono : prostata, vescichette seminali e linfonodi, riservati alla popolazione di pazienti ad

alto rischio di malattia. L'ipofrazionamento spinto (20%) viene da alcuni (8 %) utilizzato mediante l'uso di idrogel per allontanare la parete anteriore del retto. È stato espresso da tutti un grande interesse nel partecipare ad uno studio prospettico, considerando il volume di circa 900 pazienti/anno complessivamente trattati.

Tabella 1.

Modalità Andromedia	Spinta (Linea 1-18.3.25)	intermedio (2-3.3.1)	Spinto (2-4 Gy)
energia	7-18 V-60 Gy 21-40%	V60 Gy 20%	energia anti-Max dose: < 300%; prescrizione: semi-IGRT, retto: in later: + 10 o 15% della dose totale
preparazione	7-40-50 Gy 30-40%	V60 Gy 20% V60 < 25%	< 300% max dose: < 15 o 40% dose
indicazioni	7-40 Gy 30-40% V60 Gy = 180 cc; 7-40 Gy < 30%	V60 Gy 20% V60 < 20%	
margini	7-23 Gy < 100% V60 Gy = 180 cc; 7-40 Gy < 30%		
TPS	7-90 Gy 20% dose max 50 Gy	dose media < 35 Gy; dose max: 38 Gy; 7-45 Gy 5-25%	< 200% dose max: 38 Gy (8 Gy)F
TPV	dose media 50-60; 0-90% 25-30 Gy	dose max: 7-35 Gy, dose media < 20-30	< 3 cc; 28 Gy (8 Gy)F
Centri partecipanti	Azienda Ospedaliera S. Andrea Roma (Viterbo), Ospedale di Perugia (Bellaria) Rita-Palumbo (Bellaria), Fatebenefratelli Roma (Oncol), Istituto Clinico Humanitas (Milano), Ospedale di Belluno (Dr. Rossi), Humanitas (Gianfrancesco) (Gallarate), AGU Maggiore della Salute (Macerata), Istituto Oncologico Europeo (Livorno), P.O. Ascalesi Napoli (Bene), Santa Maria delle Misericordie (Milano) (Parisi), S.Orsola Malpighi Bologna (Bertoni), Policlinico Tor Vergata Roma (Imposim), Ospedale Bellaria Bologna (Giacchi), ASL I Massa Carrara (Tagliagambe), ASL I Potenza (Stefanoni), ASL I Lucca (Carbonacci), IRI, Bellia (Moro), Istituto Nazionale Tumori Napoli (Muto), Ospedale SS Antonio e Biagio Alessandria (Fusconi), Ospedale di Circolo Varese (Antognoni), Ospedale di Modena (Bertoni), Oncocenter Roma (Marone).		

P080

STUDIO DI FASE I CON RADIOTERAPIA STEREOTASSICA NEL CARCINOMA PROSTATICO MEDIANTE USO DI IDROGEL: DATI SULLA TOSSICITÀ ACUTA

A. Tagliagambe¹, T. Torri², A. Tofani³, G. Piacentini¹, A. Grandinetti¹, V. Marchetti¹, S. Luxardo³, E. Lorenzini³, G. Marozzi³, V. Pepe¹, R. Timmerman⁴

¹U.O.C. Radioterapia; ²Dipartimento di Diagnostica; ³U.O.C. Fisica Sanitaria ASL 1 Massa Carrara; ⁴Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

Scopo: Il trattamento radioterapico con dosi singole di 9 Gy per 5 frazioni (totale di 45 Gy erogate in 2-3 settimane) è stato dimostrato essere fattibile dall'esperienza di Timmerman ma potenzialmente tossico per la mucosa rettale. L'utilizzo di idrogel inserito nello spazio virtuale retto-prostata permette un allontanamento della parte anteriore del retto riducendone l'esposizione.

Materiali e Metodi: Sono stati reclutati 20 pazienti dal 11-2011 con le seguenti caratteristiche: età < 80 anni, P.S. 0-1, Gleason 3+3 con PSA ≤20 ng/mL o 7 with PSA ≤15 ng/mL. Assenza di patologia con eventuale infiammatoria acuta o cronica rettale tramite rettoscopia con eventuale biopsia. La stadiazione veniva effettuata con TAC addome-pelvi e PET colina per escludere adenopatie o captazioni extrahiangolari. Nella stessa seduta interventistica veniva inserito il gel ed i markers endoprostatici. I pazienti vengono studiati

con TAC di simulazione (3 mm) pelvica in posizione prona con maschera immobilizzante ed utilizzata l'RMN (fase T2) per la contornazione degli organi. Abbiamo erogato 45 Gy in 5 frazioni (147.8 Gy secondo U.S.E.D) al 95% del PTV in modo che il 99% del volume ricevesse almeno il 90 % della dose prescritta, con tecnica VIMAT.

Risultati: Il follow-up mediano è di 12 Mesi. La tossicità acuta valutata secondo i criteri CTCE è stata: rettale: (endoscopia eseguita dopo 2 settimane): G0 86%, G1 14%, G2-G3 0%. Genito-urinaria: G0 73%, G1 27%, G2-G3 0%. Il volume medio del PTV è 70.6 cc (31.8-157.7 cc). L'allontanamento medio rettale ottenuto: superiormente 12.9 mm, tratto medio: 14.3 mm, inferiormente 9.3 mm.

Conclusioni: L'impiego dell'idrogel riduce drasticamente l'esposizione della mucosa rettale anteriore al fascio radiante consentendo di trattare volumi prostatici superiori a 60 grammi esclusi dai programmi stereotassici ed apre nuove modalità d'impiego come la reirradiazione con ultrafrazionamento di isolate recidive prostatiche.

P081

LO SPAZIATORE BIODEGRADABILE FRA PROSTATA E RETTO NELLA RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE CON INTENTO RADICALE DEL CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO INTERMEDIO-ALTO: ESPERIENZA DI ASTI

C. Origlia¹, L. Marino¹, A. Argenta¹, M. Galliano¹, D. Nassisi¹, D. Masenga², S. Emanuelli², E. Rizzi², C. Fasano², S. Amerio², M. Cussotto³, F. Bardari³, M. Tessa¹

¹SOC Radioterapia; ²SOSD Fisica Sanitaria; ³SOC Urologia - Ospedale Cardinal Massaia - ASL AT, Asti, Italia

Scopo: Nella radioterapia conformazionale (3D-CRT) del carcinoma prostatico la tossicità rettale è il maggior fattore dose-limitante. La separazione fisica tra retto e prostata, ottenuta con l'impianto di uno spaziatore, consente di raggiungere dosi efficaci senza incrementare la dose al retto.

Pazienti e Metodi: Dal 2011 ad oggi 11 pz sono stati sottoposti a 3DCRT presso la Radioterapia di Asti previo posizionamento di un palloncino spaziatore biodegradabile. Abbiamo selezionato pz nel cui piano di cura l'erogazione di una dose efficace non consentiva di rispettare i vincoli al retto secondo Quantec (casi a rischio intermedio/alto e/o comorbidità rettale). Il dispositivo è stato introdotto dall'urologo per via transperineale nello spazio fra prostata e retto. La TC per piano di cura è stata eseguita a 5 giorni dall'impianto; le dimensioni del palloncino e la distanza prostata-retto sono stati valutati anche su 3 TC in corso di trattamento e su 2 TC a 3 e 6 mesi dall'impianto. In 8 casi la dose è stata di 76-78 Gy (2 Gy/fr) alla prostata e di 60-70 Gy alle vescichette; 3 pz sono stati trattati sulla sola prostata con 78 Gy. Abbiamo confrontato i DVH ottenuti prima e dopo l'impianto, analizzando la ridu-

zione della dose al retto attraverso la V50 e la V70.

Risultati: In tutti i pz il palloncino è stato inserito senza complicazioni, eccetto un dolore perineale lieve e transitorio. Dopo la procedura la distanza prostata-retto è aumentata di 10 volte, da una media di 0.2-0.4 cm a 2.0-2.2 cm. Durante la radioterapia le dimensioni del palloncino non si sono modificate e la distanza prostata-retto è rimasta costante. Dall'analisi dei DVH risulta che la percentuale di riduzione media di volume di retto che ha ricevuto 70 Gy è stata del 63% e la riduzione media del volume che ha ricevuto 50 Gy è stata del 36%. Non sono state riscontrate tossicità rettili né acute né tardive. Le TAC a 3 e a 6 mesi dall'impianto documentano la progressiva scomparsa del palloncino.

Conclusioni: Il palloncino spaziatore è ben tollerato e permette di aumentare in maniera significativa la distanza prostata-retto. Il dispositivo ci ha consentito di erogare 76-78 Gy alla prostata senza alcuna tossicità rettale, soprattutto nei pz ad alto rischio di complicanze rettili. Dopo questi primi risultati l'esperienza proseguirà con tecniche e frazionamenti non convenzionali, con l'obiettivo di aumentare la dose alla prostata e alle vescicole seminali nei casi a rischio intermedio-alto.

P082

TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA (CP) A RISCHIO INTERMEDIO-ALTO CON BRACHITERAPIA HDR (BRT-HDR) IN COMBINAZIONE A RADIOTERAPIA ESTERNA AD INTENSITÀ MODULATA, GUIDATA DALLE IMMAGINI (IG-IMRT): LA NOSTRA ESPERIENZA

G. Tolento¹, A. Bertaccini², M. Giampaoli², A. Muraglia¹, M. Ntreta¹, F. Romani³, G. Martorana², R. Mazzarotto¹

¹U.O. Radioterapia-Mazzarotto, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ²U.O. Urologia-Martorana, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ³U.O. Fisica Medica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità e la tossicità precoce del trattamento con BRT-HDR su guida ecografica TR associato a IG-IMRT in pz con CP a rischio intermedio-alto.

Materiali e Metodi: tra Maggio 2011 e Maggio 2013 presso l'U.O. di Radioterapia del Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, 13 pz (età media 68,3 aa) affetti da CP a rischio intermedio-alto sono stati trattati con HDR-BRT seguita da IG-IMRT. La BRT è stata erogata su prostata e VS, se infiltrate, con una frazione singola di 14 Gy dopo l'infissione per via trasperineale e sotto guida ecografica TR di 16-18 cateteri plastici. Dose prescritta (DP): D90 al target media 105% DP; 1cc uretra 14,97% DP; 1cc retto 79,5% DP. Successivamente tutti hanno eseguito RTE: 50 Gy/25F su prostata, VS e LNF pelvici. La stadiazione comprendeva: scintigrafia ossea e TC addome-pelvi o TC-PET Colina (negative per lesioni ossee e linfonodali in tutti i pz); ECO-TR (positiva per lesioni focali nel 84,6% dei pz); uroflussometria (valore medio del flusso

Max 12,93 ml/sec, range 7,8-23,4). Una RM con bobina endo-rettale è stata eseguita nella maggior parte dei casi. Il volume medio della prostata era di 37cc (Min 27-max 58). Stadio: T3b in 6, T3a in 3, T2a-c in 4. Prima del trattamento e ad ogni follow-up, sono stati compilati i questionari sulla funzionalità sessuale (IIEF-5) e sui sintomi prostatici (IPSS). Un trattamento ADT di 2 anni è stato instaurato in tutti i pazienti ad esclusione di 2 con significative co-morbidità cardiache e diabetologiche.

Risultati: Dopo il trattamento, 8/13 pz hanno manifestato una tossicità acuta (scala RTOG): GI G1 in 1/8; GU G1 in 6/8 e G 2 in 1/8. La tossicità si è prontamente risolta in 7/8, mentre in 1 è presente tossicità GU tardiva G 1. Dopo Follow-up (FU) medio di 8,9 mesi il punteggio IPSS è migliorato in tutti i pz (media: pre-terapia 13,3; media ultimo FU 6,3), mentre l'IIEF-5 è peggiorato in 4 (media pre-terapia 11,2; media ultimo FU 4,5). Il PSA si è ridotto in tutti i pz (media dopo 1 mese di ADT 4,60 ng/mL; ultimo FU 0,31 ng/mL).

Conclusioni: Dai nostri risultati preliminari il trattamento con BRT-HDR combinato con IG-IMRT alle dosi riportate risulta fattibile e con effetti collaterali accettabili nei pazienti con CP. E' necessario un FU più lungo ed un ampliamento della casistica per meglio valutarne l'impatto sulla qualità della vita e sul controllo locale.

P083

SOPRAVVIVENZA E TOSSICITÀ IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE PROSTATICO A RISCHIO INTERMEDIO ED ALTO: ANALISI RETROSPETTIVA DI 337 PAZIENTI TRATTATI PRESSO L'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE

A. Turkaj, I. Desideri, T. Masoni, S. Cassani, V. Di Cataldo, S. Bertocci, E. Monteleone Pasquetti

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi Firenze, SODC Radioterapia, Università degli Studi di Firenze, Italia

Scopo: Valutare tossicità e sopravvivenza in pazienti affetti da tumore prostatico a rischio intermedio-alto sottoposti a trattamento radioterapico ad alte dosi in associazione o meno a terapia ormonale.

Materiali e Metodi: Dal 2003 al 2011 337 pazienti sono stati sottoposti a terapia radiante con tecnica bifasica (3DCRT + IMRT) o tecnica IMRT esclusiva per una dose di 80Gy. I pazienti sono stati stratificati in base ai fattori di rischio secondo i criteri del NCCN. Il PSA basale mediano era 14 ng/mL. Il 68.5 % dei pazienti hanno effettuato terapia ormonale neoadiuvante e concomitante. Il tempo medio di follow-up è stato di 47.5 mesi. La tossicità rettale e genitourinaria acuta e tardiva è stata valutata tramite la scala di tossicità CTCAE v4.0.

Risultati: La sopravvivenza attuariale (OS) è stata del 84% per l'intera popolazione analizzata. La sopravvivenza attuariale libera da recidiva biochimica (bRFS) è stata del 84% e del 65% rispettivamente nei

pazienti a rischio intermedio ed alto. Il 94% dei pazienti a rischio intermedio e l'80% dei pazienti ad alto rischio non presentavano metastasi a distanza (DM) al momento dell'analisi. All'analisi multivariata lo stadio e il Gleason Score sono risultati statisticamente significativi come predittori di sviluppo di DM. Nei pazienti a rischio intermedio sottoposti a terapia ormonale neoadiuvante e concomitante è stato osservata una diminuzione del rischio di recidiva biochimica e incidenza di metastasi a distanza (hazard ratio [HR], 0.598; 95% [CI], 0.435-0.841; P<.003) e HR, 0.424; 95% CI, 0.219-0.819; p<.011 rispettivamente). Sessanta pazienti (18%) hanno presentato tossicità rettale acuta di Grado 2 mentre in nessun paziente è stata osservata una tossicità ≥ 3 . Centocinquanta pazienti (45%) hanno presentato tossicità genitourinaria acuta di Grado 2 mentre il 34% (115 pazienti) non ha presentato tossicità genitourinaria in corso di trattamento. La tossicità tardiva attuariale di grado 2 è rispettivamente del 4.4% e del 20% a livello urinario e gastrointestinale.

Conclusioni: La radioterapia ad alte dosi con tecnica bifasica (3DCRT + IMRT) o IMRT è stata ben tollerata dai pazienti con un profilo di tossicità accettabile. Lo stadio e il Gleason score sono fattori predittivi dell'outcome di pazienti affetti da tumore prostatico a rischio alto ed intermedio. La terapia ormonale nei pazienti a rischio intermedio migliora il controllo biochimico di malattia e riduce il rischio di insorgenza di metastasi a distanza.

P084

RADIOTERAPIA IMRT-SIB IGRT IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DELLA PROSTATA AD ALTO RISCHIO

A. Carnevale, M. Valeriani, S. Bracci, V. Armosini, V. De Sanctis, V. Dolgetta, R. Montagnoli, S. Narici, R. Maurizi Enrici

Cattedra di Radioterapia Oncologica. Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza", Italia

Scopo: valutare il controllo locale e la tossicità in pazienti affetti da carcinoma della prostata ad alto rischio trattati con IMRT-IGRT-SIB.

Materiali e Metodi: Tra dicembre 2009 e gennaio 2013 sono stati trattati 88 pazienti con carcinoma della prostata ad alto rischio. L'età media era di 73 anni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia ormonale neoadiuvante, concomitante e adiuvante per un totale di almeno 2 anni. In tutti i pazienti è stata eseguita una TC di simulazione e compilato un piano di cura IMRT-SIB. Il CTV1 comprendeva la pelvi, il CTV2 le vescicole seminali, CTV 3 la prostata e CTV4 i linfonodi positivi. Il PTV è stato ottenuto mediante un'espansione di 5 mm in tutte le direzioni per il CTV2 e CTV3, 8 mm in tutte le direzioni per CTV1 e CTV4. La dose totale al PTV1 era di 45 Gy, al PTV2 e 4 era di 55 Gy e al PTV3 era 68,75 Gy in 25 frazioni. 59 pazienti (67%) hanno eseguito il trattamento 4/w e 29 pazienti (23%) 5/w. Tutti i pazienti hanno effettuato CBCT gior-

naliere. La tossicità acuta e quella tardiva sono state analizzate secondo la scala RTOG/EORTC.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 18 mesi (range 3-45 mesi). Le tossicità durante il trattamento sono state: tossicità gastrointestinale (GI) di grado 1-2 in 11 pazienti (12,5%), tossicità genito-urinario (GU) di grado 1-2 in 19 pazienti (21,6%); GU di grado 3 in 1 paziente (1,1%). Le tossicità 3 mesi dopo il termine del trattamento sono state: GI di grado 1-2 in 4 pazienti (4,5%), GU di grado 1-2 in 8 pazienti (9,1%). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata tra i pazienti trattati 4w vs 5w ($p = 0,357$). La tossicità tardiva è stata valutata solo per 67 pazienti (76,1%) con almeno 12 mesi di follow-up. Tossicità tardiva GI di grado 1-2 è stata riportata in 3 pazienti (4,5%) e GU di grado 1-2 è stata riportata in 6 pazienti (9%). Non è stata riportata tossicità tardiva di grado ≥ 3 . 5 pazienti (5,7%) hanno presentato progressione di malattia (3 linfonodale e 2 ossea). Nessun paziente ha presentato recidiva loco-regionale. Un paziente è morto per insufficienza cardiopolmonare dopo progressione linfonodale di malattia.

Conclusioni: Il trattamento IMRT-SIB ha dimostrato un basso tasso di tossicità acuta. Quest'ultima non è stata influenzata dalla durata del trattamento (4w vs 5w). I risultati in termini di tossicità tardiva e di controllo della malattia sono molto incoraggianti, ma c'è necessità di un più lungo follow-up per risultati definitivi.

P085

RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA IN ASSOCIAZIONE A TERAPIA ORMONALE CON O SENZA IGRT NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON ADENOCARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO INTERMEDIO.

S. Bracci, M. Valeriani, A. Carnevale, L. Agolli, T. Falco, V. De Sanctis, D. Mollo, C. Bolzan, R. Maurizi Enrici.

Dipartimento di Radioterapia Oncologica, "Sapienza" Università di Roma, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma, Italia

Scopo: Valutare l'efficacia di un regime ipofrazionato di radioterapia con o senza IGRT nell'adenocarcinoma prostatico a rischio intermedio.

Materiali e Metodi: Tra Marzo 2007 e Giugno 2011, sono stati valutati 105 pazienti con adenocarcinoma della prostata a rischio intermedio. La stadiazione è stata effettuata tramite ecografia trans-rettale nei primi 36 pazienti (gruppo non IGRT), mentre la RM multiparametrica della pelvi è stata utilizzata nei successivi 69 pazienti (gruppo IGRT). Il CTV1 consisteva nella prostata più le vescichette seminali mentre il CTV2 era la sola prostata. I PTV sono stati generati dal CTV con 8 mm di margine in tutte le direzioni tranne posteriormente in cui è stato utilizzato un margine di 6 mm (gruppo non IGRT). Nel gruppo IGRT è stata effettuata un'espansione geometrica di 5 mm in tutte le direzioni. Una dose totale di 43.8 Gy in 12 frazioni (3.65 Gy per fra-

zione) è stata utilizzata per il PTV1 mentre il PTV2 ha ricevuto 54.75 Gy in 15 frazioni, 3 frazioni a settimana. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a 9 mesi di ormonoterapia. La posizione dei pazienti ad ogni seduta è stata valutata usando dispositivi elettronici per immagini portali (EPID) nel gruppo non-IGRT, mentre nel gruppo IGRT la verifica giornaliera è stata effettuata con TC a fascio conico (kV-CBCT). La tossicità acuta e tardiva è stata valutata secondo la scala delle tossicità dell'RTOG. La recidiva biochimica è stata definita secondo i criteri di Phoenix (nadir PSA + 2 ng/mL).

Risultati: Dopo un follow-up mediano di 31 mesi, il bNED attuariale a 3 anni è stato del 93,7%. Durante la RT, il 15.2% dei pazienti ha sviluppato tossicità rettale di Grado 1 e il 10.5% ha sviluppato tossicità rettale \geq al Grado 2. Le tossicità urinarie durante la RT sono state le seguenti: il 47.6% dei pazienti ha avuto tossicità di Grado 1 mentre il 7.6% ha avuto tossicità \geq Grade 2. L'incidenza cumulativa di tossicità tardive rettili e urinarie \geq Grado 2 a 3 anni è stato del 6,9%, and 10,8%, rispettivamente. L'incidenza cumulativa di tossicità rettale \geq Grado 2 è stata ridotta in maniera statisticamente significativa nel gruppo IGRT (1,6% vs 14,5%, $p=0,021$), mentre le tossicità urinarie tardive \geq Grado 2 non sono risultate differenti (6,5% vs 17,1%, $p=0,127$).

Conclusioni: La radioterapia ipofrazionata rappresenta un trattamento ben tollerato attraverso cui è possibile ottenere un elevato bNED. L'uso giornaliero di IGRT è in grado di ridurre la tossicità tardiva.

P086

INCIDENZA DELLA TOSSICITÀ ACUTA MEDIANTE L'UTILIZZO DELLA VMAT (VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY) NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO

F. Vallerga¹, M. Bertocchi, S. Giudici, M.R. Lucido, F. Maggio, A. Sardo², M. Porzio², E. Zucchi², M. Orsatti S.C. Radioterapia, ²S.S.D. Fisica Sanitaria, Ospedale Sanremo, Asl 1 Imperiese; ¹Scuola di Specializzazione in Radioterapia-Università degli Studi di Genova, Italia

Scopo: VMAT rappresenta l'evoluzione delle tecniche ad intensità modulata (IMRT). Vantaggio che offre è rappresentato dalla possibilità di avere una elevata modulazione d'intensità e conformazione di dose con un singolo arco di rotazione di 360°. Riduzione delle unità monitor ed il risparmio degli organi critici (OR) con IMRT è stata ampiamente descritta in letteratura, ma la rilevanza clinica di questo vantaggio ottenuta con VMAT non è stata ancora stabilita. Scopo: di questo studio è quello di riportare l'incidenza della tossicità acuta del trattamento radioterapico radicale del carcinoma prostatico mediante VMAT.

Materiali e Metodi: Da luglio 2011 a dicembre 2012, 85 pazienti (pz.) con dg di adk prostatico sono stati trattati con IMRT mediante VMAT. 39 pz. sono stati trattati con radioterapia adiuvante, mentre 30 pz. hanno ricevuto un trattamento radioterapico a dosi radicali sulla prostata e rappresentano l'oggetto dello studio. Le caratteristiche sono le seguenti: 20 T1c, 3

T2, 5 T3a, 2 T3b; 5 GS6, 22 GS 7, 1 GS 8, 3 GS 9; 15 pz a basso rischio secondo la classificazione D'Amico (T1c, GS < 7, Psa < 10 ng/mL, 5 pz. a rischio intermedio e 10 pz. ad alto rischio (T3, GS 8-10, Psa > 20 ng/mL) associata ad ormonoterapia. La dose è stata di 74Gy/38 fz pz. a basso rischio e 76 Gy/38 fz per pz. a rischio intermedio-alto. Tutti i pz. hanno eseguito RT ad immagine guidata (IGRT) giornaliera mediante cone-beam CT. I vincoli di dose per gli (OR) sono stati i seguenti: vescica V40 < 60%, V65 < 30%, V70 < 15%; retto V40 < 60%, V50 < 50%, V65 < 20% e V70 < 10% bulbo V60 < 25%. La tossicità acuta gastro-enterica (GE) e genito-urinaria (GU) è stata valutata utilizzando classificazione CTCAE (Common terminology Criteria for Adverse Events 4.03).

Risultati: L'incidenza di GU di grado I-II del 10%, GE del 3%. Nessun paziente tossicità di grado III-IV. V40 e V65 media del retto: 37% e 14%, per la vescica: 42% e 22%. V60 media al bulbo: 23%. D95% media al PTV: 96%. Follow up mediano di 12 mesi (range 3-22 mesi) tutti i pz. sono liberi da ripresa biochimica di malattia.

Conclusioni: I pz. trattati con VMAT hanno manifestato una bassa incidenza di GU e GE, in funzione del maggior risparmio degli organi viscerali rispetto ad una IMRT standard ed alla migliore definizione dell'IGRT grazie al cone-beam CT giornaliero. I risultati supportano l'utilizzo VMAT con cone-beam CT giornaliero per diminuire l'incidenza della tossicità acuta nel trattamento radioterapico del carcinoma prostatico.

P087

IL CARCINOMA PROSTATICO ORMONO-REFRATTARIO (CRPC) E LA MODULAZIONE DEL TRATTAMENTO: RISULTATI DI UNA CONSENSUS ITALIANA

V. Vavassori¹, C. Terrone², A. Berruti³, M. Papotti⁴, A. Sciarra⁵

¹Radioterapia, Humanitas Gavazzeni, Bergamo; ²Urologia, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara; ³Oncologia Medica, Università degli Studi di Brescia, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Brescia; ⁴Anatomia Patologica, Dip. di Oncologia, Università di Torino e AOU San Luigi Orbassano, Torino; ⁵Prostate Cancer Unit, Dipartimento Urologia, Policlinico Umberto I, Università Sapienza, Roma, Italia

Scopo: Oncologi, Urologi e Radioterapisti italiani sono stati intervistati circa la loro opinione su definizione, valutazione della risposta e gestione del paziente CRPC.

Materiali e Metodi: Sono stati sviluppati 19 statement (2-6 item/statement) da sottoporre ad un pannello di Specialisti italiani. È stata utilizzata una piattaforma web per la raccolta, anonima, delle opinioni. Hanno partecipato alla compilazione degli statement 244 Specialisti; 210 hanno completato la prima lista (n=14) e 123 la seconda (n=5). La scala utilizzata va da 1 (massimo disaccordo) a 5 (massimo accordo). Consensus positiva: (3+4+5) > 66%; consensus negativa: (1+2) > 66%; in tutti gli altri casi (1+2) e

(3+4+5) < 66%, consenso non raggiunto.

Risultati: Vi è concordanza nella definizione di CRPC. Si registra un forte consenso positivo per l'utilizzo dell'andamento del PSA e dei suoi derivati, dei criteri RECIST e dell'ECOG score mentre vi è divergenza nel considerare il significato del bone pain score. È stata raggiunta una forte concordanza sul considerare età, presenza o assenza di metastasi e di sintomi, valore e cinetica del PSA i parametri più importanti per instaurare una terapia nel CRPC; il valore della cromogranina A sierica è considerato utile dal solo Urologo, Vi è omogeneità nel consenso sul ruolo di progressione sierologica, radiologica e/o dei sintomi per prendere in considerazione un cambio della terapia. Nel caso della sola progressione biochimica, non vi è consenso all'interno delle varie specialità nell'interpretazione dei dati di letteratura sull'efficacia di qualsiasi trattamento. Per Oncologi e Radioterapisti vi è consenso nel considerare la cinetica del PSA come strumento importante per la decisione, gli Urologi sono invece concordi, seppure debolmente, nell'instaurare la terapia pur considerando utile la cinetica del PSA.

Conclusioni: In generale l'opinione dei tre gruppi di specialisti è risultata piuttosto concorde circa la definizione di CRPC e la definizione della progressione ma discordanze sono emerse nell'utilizzo di alcuni elementi per l'avvio della terapia (cromogranina A) e per la valutazione della risposta (bone pain score). Più evidenti le differenze in presenza della sola recidiva biochimica: vi è consenso tra gli Urologi nel trattare comunque il paziente, prevale tra gli Oncologi e i Radioterapisti un atteggiamento più restrittivo che reputa la cinetica del PSA importante strumento per la decisione.

P088

TRATTAMENTO ORMONALE E RADIOTERAPICO IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORI DELLA PROSTATA AD ALTO RISCHIO.

L. Ziccarelli¹, D. Cosentino¹, P. Indrieri¹, F. Piro¹, R. Siciliano², P. Ziccarelli¹, L. Marafioti¹

¹U.O. Radioterapia Cosenza; ²U.O. Fisica Medica Cosenza, Italia

Scopo: Questo lavoro vuole valutare i risultati della terapia ormonale e radioterapia in pazienti affetti da carcinoma prostatico ad alto rischio.

Materiali e Metodi: Da 2006 al 2012, 204 pazienti (età compresa tra i 65 e 80 anni) affetti da carcinoma prostatico Gleason ≥ 8 e PSA ≤ 20 sono stati trattati con terapia ormonale neoadiuvante secondo lo schema di blocco androgenico totale e radioterapia con dose giornaliera di 200 cGy e dose totale di 74 Gy somministrata con tecnica 3D conformazionale. In concomitanza al trattamento radiante, la terapia ormonale concomitante è stata somministrata con lo stesso schema precedente. In seguito, i pazienti hanno continuato il trattamento ormonale per altri 3 anni.

Risultati: Il 15% dei pazienti ha registrato un aumento del valore del PSA e del testosterone entro 6 mesi dalla fine del trattamento radiante. Questi pazien-

ti, effettuando esami diagnostici di rivalutazione, hanno documentato una persistenza di malattia a livello pelvico. Un altro 10% ha sviluppato metastasi entro i tre anni del trattamento combinato ormonale e radiante. Il restante 75% dei pazienti si sta sottoponendo a regolare e programmati controlli clinico, diagnostico, strumentale ed al momento non è stato diagnosticato alcuna recidiva locale né metastasi a distanza.

Conclusione. I trattamenti ormonali neoadiuvante, concomitante ed adiuvante e la radioterapia hanno avuto un buon controllo in questi pazienti affetti da k prostata ad alto rischio.

P089

TRATTAMENTO ORMONALE E RADIOTERAPICO IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORI DELLA PROSTATA AD ALTO RISCHIO

L. Ziccarelli¹, D. Cosentino¹, P. Indrieri¹, F. Piro¹, R. Siciliano², P. Ziccarelli¹, L. Marafioti¹

¹U.O. Radioterapia Cosenza; ²U.O. Fisica Medica Cosenza, Italia

Scopo: Questo lavoro vuole valutare i risultati della terapia ormonale e radioterapia in pazienti affetti da k prostata ad alto rischio.

Materiali e Metodi. Da 2006 al 2012, 204 pazienti (età compresa tra i 65 e 80 anni) affetti da k prostata gleason ≥ 8 e PSA ≤ 20 sono stati trattati con terapia ormonale neoadiuvante secondo lo schema di blocco androgenico totale e radioterapia con dose giornaliera di 200 cGy e dose totale di 74 Gy somministrata con tecnica 3D conformazionale. In concomitanza al trattamento radiante, la terapia ormonale concomitante è stata somministrata con lo stesso schema precedente. In seguito, i pazienti hanno continuato il trattamento ormonale per altri 3 anni.

Risultati: Il 15% dei pazienti ha registrato un aumento del valore del PSA e del testosterone entro 6 mesi dalla fine del trattamento radiante. Questi pazienti, effettuando esami diagnostici di rivalutazione, hanno documentato una persistenza di malattia a livello pelvico. Un altro 10% ha sviluppato metastasi entro i tre anni del trattamento combinato ormonale e radiante. Il restante 75% dei pazienti si sta sottoponendo a regolare e programmati controlli clinico, diagnostico, strumentale ed al momento non è stato diagnosticato alcuna recidiva locale né metastasi a distanza.

Conclusione. I trattamenti ormonali neoadiuvante, concomitante ed adiuvante e la radioterapia hanno avuto un buon controllo in questi pazienti affetti da k prostata ad alto rischio.

P090

TRATTAMENTO ORMONALE E RADIOTERAPICO IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORI DELLA PROSTATA A RISCHIO INTERMEDIO

P. Ziccarelli¹, D. Cosentino¹, P. Indrieri¹, F. Piro¹, R. Siciliano², L. Ziccarelli¹, L. Marafioti¹

¹U.O. Radioterapia Cosenza; ²U.O. Fisica Medica Cosenza, Italia

Scopo: Questo lavoro vuole valutare i risultati della terapia ormonale e radioterapia in pazienti affetti da k prostata a rischio intermedio.

Materiali e Metodi. Dal 2006 al 2012, 269 pazienti (età compresa tra i 65 e 80 anni) con diagnosi di k prostata gleason 7 e PSA compreso fra 10 e 20 sono stati trattati con terapia ormonale neoadiuvante secondo lo schema di blocco androgenico totale. Dopo 3 mesi sono stati sottoposti a radioterapia con dose giornaliera di 200 cGy con una dose totale di 74 Gy somministrata con tecnica 3D conformazionale e la terapia ormonale concomitante con lo stesso schema usato in precedenza.

Risultati: Il 5% dei pazienti ha avuto un aumento dei valori del PSA e del testosterone entro 6 mesi dalla fine del trattamento radiante. A questi pazienti, effettuando esami diagnostici di rivalutazione, è stata documentata una persistenza di malattia a livello pelvico. Un altro 5% ha sviluppato metastasi entro i due anni dalla fine del trattamento combinato ormonale e radiante. Il restante 90% dei pazienti si sta sottoponendo a regolari e programmati controlli clinici, diagnostico, strumentale ed al momento non è stato diagnosticato nessuna recidiva locale, né metastasi a distanza.

Conclusione. I trattamenti ormonale neoadiuvante, concomitante e la radioterapia hanno avuto un buon controllo di malattia in questi pazienti affetti da k prostata a rischio intermedio.

P091

RADIO-CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE PER LE NEOPLASIE AVANZATE DELLA GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA

M.A. Mirri¹, G.B. Grassi², M.R. D'Andrea³, N. Trigila⁴, L. Ceroni⁵, A. Ciabattoni¹

¹UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma; ²UOC Chirurgia Generale ed Oncologica, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma; ³UOC Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma; ⁴UOSD Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Presidio S.Andrea, Roma; ⁵UOC Radiologia, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma, Italia

Scopo: L'adenocarcinoma della giunzione esofago-gastrica ha una prognosi povera. Il cardine del trattamento è la chirurgia ed il risultato si correla con la radicalità della resezione. Essa è raramente curativa in caso di positività linfonodale e l'associazione di radio e chemioterapia può migliorare i risultati clinici. Nel nostro Istituto i pazienti affetti da carcinoma avanzato

della giunzione vengono sottoposti a radio-chemioterapia neoadiuvante. In questo lavoro vengono riportati i risultati riguardo alla sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da malattia (DFS), tossicità e qualità di vita (HRQL) su una recente coorte di pazienti trattati con questa modalità.

Materiali e Metodi: I pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione stadiato cT3 e/o N1 vengono sottoposti ad un trattamento multimodale che prevede 3 cicli di chemioterapia preoperatoria secondo ECF (epirubicina, cisplatino e fluorouracile), seguita da radio-chemioterapia (45 Gy su neoplasia e linfonodi di drenaggio, boost di 5,4 Gy sulla sede di malattia macroscopica e infusione continua di 5-FU) e poi chirurgia con adeguata dissezione linfonodale. Dopo l'intervento seguono altri tre cicli di ECF se indicato.

Risultati: Da Aprile 2010 a Gennaio 2013 sono stati arruolati 9 pazienti, tutti con diagnosi di adenocarcinoma. 8 erano maschi, una femmina, con età media di 61,4 anni (37-73) e performance status non inferiore a 80. Tutti presentavano dolore alla diagnosi e 5 anche disfagia. 7 erano stati stadiati cT3N1-2 e 2 pazienti cT2bN1-2. Tutti sono stati sottoposti al trattamento programmato ed hanno completato la fase prechirurgica. Con un follow-up mediano di 18,7 mesi (3-34) tutti hanno riportato un miglioramento soggettivo, 3 pazienti hanno avuto una risposta patologica completa e tutti un downstaging al tavolo operatorio. La tossicità è stata accettabile: 4 pazienti hanno presentato tossicità ematologica acuta G3 e 4 pazienti nausea e vomito controllabili con la terapia di supporto; come tossicità tardiva in un paziente si è verificata la deiscenza dell'anastomosi e in un altro una fistola enterica. 3 pazienti sono deceduti con metastasi cerebrali, uno è vivo sempre con metastasi cerebrali e 5 sono liberi da malattia.

Conclusioni: La gestione integrata degli adenocarcinomi ad alto rischio della giunzione esofago-gastrica rende il trattamento possibile e con alte potenzialità di successo, anche se l'efficacia a lungo termine deve ancora essere definita.

P092

RISPOSTA COMPLETA DOPO CHEMIORADIOTERAPIA NEOADIUVANTE PER CARCINOMA DELL'ESOFAGO. E' SEMPRE NECESSARIA LA CHIRURGIA?

L. Corti⁴, C. Castoro¹, A. Ruol², V. Chiarion-Sileni, S. Galuppo⁴, A. Ennedir⁴, L. Friso⁴, G. Sotti⁴

¹Dept. of Oncological Surgery, Veneto Oncological Institute (IOV-IRCCS), Padua; ²Dept. of Surgical and Gastroenterological Sciences, University of Padova, Padua; ³Dept. of Oncology, Veneto Oncological Institute (IOV-IRCCS), Padua; ⁴Dept. of Radiotherapy, Veneto Oncological Institute (IOV-IRCCS), Padua, Italia

Scopo: La chemioradioterapia neoadiuvante (CT-RT) prima di esofagectomia è gestione standard per il carcinoma a cellule squamose (SCC) dell'esofago toracico. Lo Scopo: di questo studio era di confrontare l'esito dei

pazienti che hanno avuto risposta clinica completa (CR) con terapia neoadiuvante CT-RT + oesophagectomy con la sopravvivenza dei pazienti che avevano CR clinici e non sono stati operati.

Materiali e Metodi: Settantasette pazienti consecutivi con SCC dell'esofago toracico con CR a neoadiuvante CT-RT presentando presso centro regionale delle malattie dell'esofago dal 1992 al 2008 sono stati inclusi in questo studio retrospettivo su un database raccolto prospetticamente. Trentanove pazienti sono stati sottoposti oesophagectomy (CT-RT + oesophagectomy), mentre 38 (CT-RT) non sono stati operati perché erano considerati non più idonei alla chirurgia o rifiutato l'operazione. Sono stati confrontati sopravvivenza e l'outcome dei pazienti.

Risultati: Nei casi trattati con CT-RT + oesophagectomy che appartenevano al gruppo di CR clinica è stata confermata dopo l'esame istologico del campione chirurgico in 27/39 (69,2%) pazienti. Tassi di sopravvivenza complessiva di cinque anni erano 50,0% nel gruppo oesophagectomy + CT-RT e 57,0% nel gruppo CT-RT (p = 0,99); i tassi di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni erano 55,5% nel gruppo oesophagectomy + CT-RT e 34,6% nel gruppo CT-RT (p = 0,15). Anche dopo la rielaborazione dei dati in base ad età, ASA e stadio clinico, il regime di trattamento non hanno mostrato un effetto statisticamente significativo su OS (regolata p = 0,65) né su DFS (regolata p = 0,15).

Conclusioni: Nel nostra esperienza il gruppo di pazienti con CR clinico dopo CT-RT neoadiuvante per SCC dell'esofago toracico, l'attesa di recidiva e quindi utilizzando la chirurgia di salvataggio non ha avuto un impatto negativo sulla loro sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con chirurgia dopo CT-RT. Con l'introduzione di più accurati protocolli di ristadiatione si potrà migliorare il processo decisionale dopo CR a CT-RT neoadiuvante.

P093

IRRADIAZIONE CONFORMAZIONALE DEL TUMORE ESOFAGEO E DELLA GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA PER LA RIDUZIONE DELLA TOSSICITÀ AL CUORE E AI POLMONI

M.A. Deidda, I. Solla¹, R. Farigu, S. Zucca¹, E. Fiorbelli, G. Meleddu¹, G. Lay

S.C. Radioterapia Sperimentale; ¹Fisica Sanitaria, ASL8 P.O. Oncologico Regionale Businco Cagliari

Scopo: Il trattamento dei tumori dell'esofago toracico inferiore e della giunzione GE con la RT a fasci esterni richiede una elevata conformazione della distribuzione di dose sul target, dovuta alla vicinanza degli OARs del distretto irradiato. L'obiettivo di questo lavoro è l'utilizzo di una tecnica di irradiazione 3DCRT semi-automatica che, senza utilizzo di tecniche avanzate (IMRT o VMAT), consenta di conformare la dose con la riduzione della tossicità ai tessuti sani adiacenti, contenendo i tempi di pianificazione.

Tabella 1.

		media±SD	min	max
CTV	Vol (cm ³)	283.7±185.8	163.2	496.5
	V95% (%)	98.7±0.4	99.0	100.0
	V90% (%)	190.0±8.6	180.0	100.0
	Dose (Gy)	45.2±0.8	44.8	45.8
PTV	Vol (cm ³)	628.3±249.2	390.7	1194.9
	V95% (%)	94.6±2.9	90.1	99.7
	V90% (%)	58.5±0.4	58.9	100.0
	HI (%)	93.2±4.0	87.5	98.7
	CI (%)	62.8±3.2	79.0	88.7
	Dose (Gy)	44.8±0.8	44.4	45.0
polmone destro	V30 (%)	8.5±1.1	1.4	13.3
	V20 (%)	15.5±7.9	6.3	28.1
	V10 (%)	48.3±21.8	19.7	76.7
	V5 (%)	64.5±28.4	27.9	98.7
	Dose (Gy)	11.1±4.1	5.1	17.2
polmone sinistro	V30 (%)	5.8±1.8	2.8	8.1
	V20 (%)	16.5±3.2	12.0	23.3
	V10 (%)	49.4±18.8	27.2	74.7
	V5 (%)	65.8±22.8	34.0	84.2
	Dose (Gy)	11.3±2.8	7.8	15.3
somm. polmoni	V30 (%)	8.2±2.4	4.1	10.5
	V20 (%)	16.1±5.3	10.9	25.9
	V10 (%)	47.7±19.7	29.2	73.7
	V5 (%)	66.3±24.7	30.7	85.5
	Dose (Gy)	11.2±3.5	8.4	16.4
cuore	V30 (%)	18.2±6.2	8.8	19.8
	V25 (%)	15.8±8.5	8.8	27.8
	Dose (Gy)	13.5±5.6	8.5	20.1
midollo	Dmax (Gy)	33.7±5.5	22.7	39.4

Materiali e Metodi: Da luglio 2012 a maggio 2013 sette pazienti con tumore primitivo dell'esofago toracico inferiore e della giunzione GE sono stati arruolati per lo studio. Tutti i pazienti sono stati trattati con intento neoadiuvante, alla DFT 45 Gy/ DF 1,8 Gy, chemioterapia concomitante con CDDP q1 + 5 FU i.c. per 96 ore prima e ultima settimana di RT. Sulle ricostruzioni TC da 3 mm acquisite in simulazione sono stati contornati: GTV, CTV, PTV, polmone destro, polmone sinistro, cuore e midollo. La tecnica di pianificazione utilizza 15 campi coplanari con energia 6 MV, angoli equispaziati di 24°, con inverse planning DMPO Pinnacle v9.2, singolo segmento per campo. Per ogni piano sono stati calcolati le MU totali erogate, il volume (cm³) di PTV e di CTV, V95% e V90% (percentuale di volume di PTV e CTV coperti da 95% e 90% della dose di prescrizione), Dmedia (dose media in Gy di PTV e CTV), l'indice di conformazione CI (rapporto percentuale fra il volume del target coperto dalla 95% della dose e il volume totale coperto dalla isodose 95%), l'indice di omogeneità HI (percentuale del volume del target che riceve tra 95% e 105% della dose). Per gli OARs sono calcolati le frazioni di volume Vxx che prendono dose maggiore o uguale a xx Gy, la dose media Dmean e la dose massima Dmax.

Risultati: Il numero medio di MU erogate con la tecnica 15 campi è stato di 250±11 con un tempo medio di pianificazione di 22±5 min. L'indice di conformazione medio del PTV è pari 82,9%. L'indice di omogeneità è 93,2% per il PTV e 98,11% per il CTV. Le dosi ai polmoni, cuore e midollo sono riportate in tabella, e rispettano i limiti in letteratura.

Conclusioni: La tecnica 15 campi DMPO a singolo segmento, consente una buona conformazione della dose al target nel rispetto dei limiti di dose degli OARs, con l'aumento dei volumi che ricevono basse dosi (10

e 5 Gy). Tuttavia la relazione tra le basse dosi ai polmoni e al cuore e il rischio di complacanze, è un tema controverso (Shi *et al.* 2010).

P094

RADIOTERAPIA AD INTENSITA' MODULATA CON SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST (SIB) NEL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE DELLE NEOPLASIE LOCALMENTE AVANZATE DELLA GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA (GEG)

M.G. Fabrini¹, F. Perrone², S. Grespi¹, F. Matteucci¹, P. Cocuzza¹, M. Cantarella¹, N.L.V. Cernusco¹, M. Lencioni³, S. Santi⁴, C. Greco¹

¹U.O. Radioterapia; ²U.O. Fisica Sanitaria; ³U.O. Oncologia; ⁴U.O. Chirurgia dell'Esophago, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia

Scopo: La radio-chemioterapia neoadiuvante nel trattamento delle neoplasie GEG sembra aumentare sia il controllo locale che la sopravvivenza, anche se gravata da tossicità perioperatoria nell'11% dei casi. Il nostro lavoro cerca di mostrare i potenziali benefici delle emergenti tecniche di radioterapia dinamica e del SIB nel trattamento delle neoplasie GEG.

Materiali e Metodi: Dodici pazienti con adenocarcinoma localmente avanzato GEG sono stati trattati con una radio-chemioterapia neoadiuvante alla chirurgia; per valutare la risposta al trattamento di induzione è stata effettuata una stadiazione con TC, ecografia endoscopica e PET, sia prima della radioterapia che prima della chirurgia. I volumi della radioterapia sono stati definiti sugli studi PET. Il SIB è stato pianificato su due livelli di dose, con un ampio volume elettivo (PTV1) ed un secondo volume sull'area di malattia. La chemioterapia concomitante ha previsto il cisplatino 80 mg/m² giorni 1-21 ed il 5-fluorouracile 200 mg/m² in infusione continua per tutta la durata del SIB.

Risultati: Le dosi al PTV1 e PTV2 sono state di 45 e 50,4 Gy, somministrati in 28 frazioni giornaliere. Solo un paziente non ha completato la chemioterapia per una tossicità ematologica G2, mentre tutti i pazienti sono andati ad intervento chirurgico dopo 8-10 settimane. La stadiazione post-radioterapia ha mostrato stazionarietà in 1 paziente, risposta parziale in 11 ed una risposta completa. La PET post-radioterapia ha mostrato una riduzione media del SUV di 5,1. Dopo un follow-up mediano di 40 mesi, 7 pazienti sono liberi da malattia, 3 le recidive a distanza, un caso di malattia persistente ed un solo paziente ha sviluppato recidiva locale dopo 8 mesi ed è deceduto dopo 38 mesi.

Conclusioni: La radio-chemioterapia neoadiuvante con IMRT e SIB è fattibile negli adenocarcinomi GEG ad alto rischio, migliorando la compliance al trattamento con scarsa tossicità correlata.

P095**VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ ACUTA E DELLA QUALITÀ DI VITA NEL PAZIENTE AFFETTO DA TUMORE GASTROESOFAGEO**

A. Grillo¹, G. Caminiti¹, R. Mazzola¹, A. Spera¹, E. Greco², M. Bono², G. Ferrera², F. Sciumè², M. Midiri¹

¹Università degli Studi di Palermo- Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²ARNAS Civico di Palermo- U.O. Radioterapia Oncologica, Italia

Scopo: Valutazione della tossicità acuta e qualità di vita nei pazienti affetti da carcinoma gastroesofageo trattati con radioterapia post chirurgia resettiva e chemioterapia adiuvante.

Materiali e Metodi: Il presente studio ha arruolato 10 pazienti caucasici affetti da carcinoma gastroesofageo: 7 uomini e 3 donne, età mediana 60 anni, dieta varia, gentilizio negativo. La sede primaria della neoplasia secondo classificazione Sievert era in 8 pazienti di tipo II e di tipo I nei rimanenti. L'istologia era adenocarcinoma mucinoso in 7 pazienti e adenocarcinoma tubulare in 3. Secondo stadiazione TNM, la malattia presentava stadio T2-T3, N0-N1. I 10 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia resettiva, chemioterapia adiuvante e radioterapia con tecnica conformazionale 3D alla dose totale di 45 Gy con frazione giornaliera di 1.8 Gy adoperando fotoni da 15 Mv. I constraints di dose adoperati secondo criteri QUANTEC sono stati i seguenti: per il midollo Dmax ≤ 45Gy; per i reni V30 < 50% e V50 < 20%; per il fegato Dmax < 20Gy.

Risultati: A fine terapia, i pazienti sono stati avviati a controlli periodici con una mediana di follow up di 38 mesi, durante i quali sono stati sottoposti a valutazione clinico strumentale, esami ematochimici, tomografia assiale computerizzata total body, risonanza magnetica, endoscopia e tomografia a emissione di positroni. L'esame clinico ha incluso la valutazione funzionale e sintomatica inerente la qualità di vita dei pazienti (QoL). La tossicità acuta a fine trattamento è stata valutata secondo la scala CTCAE versione 4.0. Tutti i pazienti hanno manifestato le seguenti tossicità acute: calo ponderale, disfagia G1-G2, fatigue G1-G2, dispepsia G1-G2 e diarrea G1. A sei mesi dal trattamento, tutti i pazienti mostravano miglioramento della sintomatologia ed un indice di Karnofsky del 70%. Nove pazienti che prima dell'intervento chirurgico presentavano un calo ponderale del 20% del loro peso corporeo, dopo 6 mesi dal trattamento, hanno recuperato peso ma senza raggiungere quello pre-trattamento, riferendo tuttavia un buon grado di soddisfazione della propria qualità di vita. Al follow up i livelli di ematocrito ed emoglobina si sono mantenuti inferiori al range di normalità nel 30% dei pazienti.

Conclusioni: Nella nostra esperienza, la tossicità acuta dei pazienti trattati con approccio multidisciplinare per tumore gastroesofageo, è accettabile e la QoL, sia nel caso della gastrectomia totale che parziale, tende a migliorare nel tempo.

P096**VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ ACUTA DURANTE LA RT-CT CONCOMITANTE NEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA (GGE): RISULTATI DELLA NOSTRA ESPERIENZA.**

A. Errico¹, A.M. Cicoria², M.P. Ciliberti¹, A. Natuno¹, G. Squeo¹, S. Carbone¹, A. Lamacchia², A. De Zio², R. D'Agostino², A. Martillotta², S. Bambace¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari, Italia

Scopo: L'adenocarcinoma della GGE rappresenta una entità clinica in rapido aumento di incidenza. Circa il 30% di queste neoplasie non può essere resecato radicalmente ed il 40% dei pazienti presenta una recidiva anche dopo resezione completa. Lo Scopo: del nostro lavoro è riportare la nostra esperienza nel trattamento dell'adenocarcinoma della GGE, valutando la tossicità acuta legata al trattamento radio-chemioterapico.

Materiali e Metodi: Da ottobre 2011 a maggio 2013, abbiamo trattato 6 pazienti (4 maschi e 2 femmine) affetti da carcinoma della GGE (istologia: 4 adenocarcinoma, 1 squamoso, 1 microghiandolare; stadio: 2 II stadio, 4 III stadio) con radio-chemioterapia (4 casi pre-operatori, 2 post-operatori). Tutti i pazienti sono stati trattati con radioterapia conformazionale 3D mediante LINAC con energia da 6-15 MV per una dose totale di 45 Gy sulla sede di malattia e le aree linfonodali di drenaggio, più un boost di 5,4 Gy sulla sede di malattia o letto tumorale con frazionamento di 1,8 Gy/die; i constraints di dose agli organi a rischio sono stati valutati secondo i criteri QUANTEC. Tutti i pazienti hanno effettuato trattamento chemioterapico concomitante (4 pazienti con CDDP/5FU e 2 con XELODA per os). I pazienti sono stati sottoposti settimanalmente ad esami ematochimici di routine per valutare la tossicità ematologica ed a periodica valutazione del nutrizionista. La tossicità acuta è stata valutata mediante la C.T.C.A.E. version 4.0.

Risultati: L'età mediana è stata di 60 anni (range da 39 a 73). La valutazione della tossicità acuta è stata in tre pazienti (50%) tossicità gastrointestinale (G.I.) G1 (nausea lieve e dispepsia) e in un paziente (17%) tossicità G2 (nausea intensa). Due pazienti (33%) non hanno presentato tossicità G.I., un paziente ha presentato tossicità ematologica (anemia di grado 2). Tutti i pazienti hanno completato il trattamento radiante secondo il programma, senza interruzioni. Nessun paziente ha avuto necessità di supporto nutrizionale parenterale.

Conclusioni: La nostra esperienza, seppur con un numero esiguo di pazienti ha evidenziato che la radio-chemioterapia concomitante rappresenta un trattamento ben tollerato nei pazienti affetti da carcinoma della GGE sia nel setting neoadiuvante che adiuvante. La valutazione multidisciplinare della tossicità mediante l'ausilio costante del nutrizionista ha consentito di gestire in modo ottimale le tossicità G.I. riscontrate.

P097**ADENOCARCINOMA DELLA GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA, LOCO REGIONALE AVANZATO. RUOLO DEL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE: CHEMIOTERAPIA VS RADIOCHEMIOTERAPIA**

A. Scuderi, B. De Pasquale, E.F. Rizzo, R.L.E. Liardo, A. Tocco, G.G. Saita, C. Spatola, G. Privitera

U.O. Radiodiagnostica e Radioterapia Oncologica, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania; U.O. Radiodiagnostica e Radioterapia Oncologica, PO Gaspare Rodolico, Catania, Italia

Scopo: La chemioterapia neoadiuvante (NAC) è lo standard del trattamento dell'adenoCa della giunzione esofago-gastrica loco-regionale avanzato (LAEGJC). L'aggiunta della radioterapia neoadiuvante sembra migliorare l'overall survival (OS) nel LAEGJC, migliorando la radicalità chirurgica. End point primario dello studio è stato quello di valutare il tasso di risposta patologica e la radicalità chirurgica, rispetto al nostro controllo storico monoistituzionale.

Materiali e Metodi: Tra gennaio 2007 e dicembre 2009 sono stati reclutati 16 pz, 10 M e 6 F, con età media 55 aa (range 42 - 68 aa), affetti da adenoCa localmente avanzato della giunzione esofago-gastrica, stadio III (T3-4, N1-2, M0). I pz sono stati divisi in 2 gruppi. Il gruppo A, costituito da 7 pz., ha eseguito NAC per 2 cicli e successiva chirurgia. Il gruppo B, costituito da 10 pz., dopo 2 cicli di NAC ha eseguito radiochemioterapia concomitante e poi chirurgia. Il protocollo NAC, per entrambi i gruppi, è stato il DCX (docetaxel 80 mg/mq g.1, CDDP 75 mg/mq g.1 e capecitabina 1000mg/mq b.i.d. 1-14), e G-CSF, q.21. Il trattamento radiante (EBRT) è stato effettuato impiegando tecnica 3DCRT, dose totale 50,4 Gy - 1,8 Gy/die e CDDP 40 mg/mq settimanale. La stadiazione e la ristadiazione sono state effettuate mediante EUS e TC. Nell'individuazione del volume bersaglio è stato valutato il biological target volume acquisito con esame PET.

Risultati: Tredici pz hanno eseguito chirurgia (4 del gruppo A e 9 del gruppo B). La risposta ottenuta, valutata secondo i criteri RECIST 1.1, è stata pRP 25% vs 37% sul parametro T. Non sono state riscontrate morbidità peri e post chirurgiche rispetto ai controlli storici. Ad un follow-up mediano di 30 mesi 13 pz sono viventi e liberi da malattia (5 gruppo A e 8 gruppo B). Tre pazienti sono deceduti per progressione locale e/o sistemica di malattia. La tossicità gastro-enterica ed ematologica si è manifestata rispettivamente nel 20% e 22% dei pz del gruppo A (G1-G2 scala CTCAE 4.03) e nel 36% e 28% dei pz del gruppo B.

Conclusioni: Lo studio attribuisce un valore aggiunto al trattamento combinato NAC+ RTCH rispetto alla sola NAC, senza incrementare sensibilmente la morbidità peri e/o postoperatoria.

P098**CAMPI TANGENTI CONVENZIONALI VERSUS TECNICA "FIELD-IN-FIELD" NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO ADIUVANTE DEL TUMORE DELLA MAMMELLA IN STADIO INIZIALE: ANALISI RETROSPETTIVA DELLA TOSSICITÀ ACUTA CUTANEA E CONFRONTO DOSIMETRICO**

A. Reali, S. Anglesio, S. Allis, R. Verna, L. Bianco, E. Trevisiol, A. Girardi, M.G. Ruo Redda

S.S. Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, A.O.U. S. Luigi Gonzaga di Orbassano (TO), Italia

Scopo: Il trattamento radioterapico (RT) adjuvante per le pazienti affette da tumore della mammella continua tutt'oggi a determinare tossicità cutanea che si può manifestare con disepitelizzazione e dolore, con necessità di medicazioni avanzate e, talvolta, di temporanee sospensioni della terapia. L'intento di questo studio retrospettivo è quello di valutare se l'impiego della tecnica "field-in-field" (FIF) determina una riduzione dell'incidenza di tossicità acuta cutanea e delle aree di sovradosaggio (V110%), senza compromettere la copertura di volume (Conformity Index).

Materiali e Metodi: Presso il nostro Istituto, da gennaio 2010 a maggio 2013 sono state sottoposte a RT adjuvante per tumore della mammella in stadio iniziale 203 pazienti: 163 con schema convenzionale e 40 con schema ipofrazionato. Da luglio 2011 la tecnica campi tangenti viene ottimizzata con la FIF per ridurre le aree di sovradosaggio. In questo studio retrospettivo sono state selezionate 30 pazienti, con caratteristiche simili in termini di volume ghiandolare mammario, sottoposte a RT da gennaio 2010 a luglio 2012 secondo frazionamento convenzionale. La RT è stata eseguita in 16 pazienti mediante campi tangenti ed in 14 mediante FIF; ai fini dello studio, per tutte le pazienti è stato elaborato un piano di cura sia con campi tangenti che con FIF. La tossicità acuta cutanea è stata valutata secondo la scala RTOG, giorni di medicazione e giorni di sospensione del trattamento. L'omogeneità della distribuzione della dose è stata valutata attraverso V110% ed il grado di copertura attraverso il Conformity Index (CI=V95/VPTV); inoltre, sono stati confrontati la dose media al volume e l'estensione di eventuali "hot-spots".

Risultati: L'analisi dei dati ha evidenziato per il grado di tossicità, i giorni di medicazioni e i giorni di sospensione una tendenza favorevole per il gruppo delle pazienti trattate con FIF, senza significatività statistica. I dati dosimetrici mostrano una differenza significativa (t Student, $p < 0.05$) a vantaggio della FIF rispetto ai campi tangenti per la V110% e l'estensione di hot spots, mentre non è stata evidenziata una differenza significativa in termini di CI e di dose media al PTV.

Conclusioni: Pur con i limiti del campione analizzato, dalla nostra casistica emerge che la tecnica FIF è in grado di ridurre la tossicità acuta cutanea nel trattamento della mammella in stadio iniziale con significatività statistica dal punto di vista dosimetrico ma non clinicamente rilevabile.

P099**RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT) COME BOOST ANTICIPATO NEL CARCINOMA INIZIALE DELLA MAMMELLA**

A. Baldissera¹, M. Clarizio², M. Cucchi³, D. Balestrini¹, C. Degli Esposti¹, E. Donini¹, O. Martelli¹, F. Salvi¹, G. Frezza¹

¹Divisione di Radioterapia Ospedale Bellaria, Bologna; ²Divisione di Radioterapia Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna; ³Chirurgia Senologica Ospedale Bellaria, Bologna, Italia

La radioterapia postoperatoria (RTE) sul parenchima mammario dopo chirurgia conservativa rappresenta lo standard nel trattamento locale delle neoplasie in stadio iniziale. Un sovradosaggio di 16 Gy sul letto chirurgico riduce l'incidenza di recidiva in tutte le pz ma risulta significativa nelle pz con età inferiore a 50 anni (EORTC "boost vs non boost trial). L'utilizzo della IORT boost anticipato, in singola dose, permette di ottenere un effetto radiobiologico superiore, e una miglior definizione del letto operatorio.

Scopo: Valutare la tossicità acuta e gli esiti cosmetici precoci nelle pz sottoposte a boost IORT seguito da RTE WBI.

Materiali e Metodi: Dall'aprile 2010 a dicembre 2012 68 pz con età < a 50 anni sono state sottoposte ad intervento di quadrantectomia seguita da IORT boost 9 Gy sul letto tumorale con elettroni accelerati e dose prescritta all' isodose 90%. Il trattamento radiante è stato completato con RTE per una dose di 45 Gy in 18 fx. Caratteristiche preoperatoria: diagnosi radiologica di malattia unifocale (RX mammografia + RMN mammaria) diagnosi istologica pre o intraoperatoria di carcinoma infiltrante della mammella; età ≤ 49 aa; cT1, cT2 ≤ 2.5 cm, cN0, M0; G1-2-G3. Le pazienti hanno completato il trattamento locale con la RTE e se prevista CT adiuvante ed OT. Risultati: L'età media è risultata di 44.9 anni (range 33 – 50). Lo stadio patologico delle lesioni è risultato: pT1 in 54 casi (pT1a: 4 pz; pT1b: 14 pz; pT1c: 36 pz.) pT2 in 14 casi. pN0: 49 pz; pN1: 15 pz; pN2: 3 pz; pN3: 1 pz. Istologia: carcinoma duttale infiltrante: 54 pz; carcinoma lobulare infiltrante: 7 pz; altre istologie: 7 pz. Grading: G1 5 pz, G2 36 pz, G3 27 pz. Il tempo di guarigione della ferita è stato < a 12 giorni nella quasi totalità dei casi, con 3 casi di infezione locale. La tossicità ad un mese, valutata secondo le raccomandazioni EORTC-RTOG, è risultata essere in 25 pz G0 (37%), in 43 pz G1 (63%); nessuna tossicità G2, G3. La tossicità a 12 mesi nella quasi totalità dei casi è stata G1, un caso di cheloide. Non si sono verificate ricadute precoci, il risultato cosmetico è stato nella maggior parte dei casi buono/ottimo.

Conclusioni: La IORT come boost anticipato nel carcinoma mammario iniziale, alle dosi utilizzate nel presente studio, è risultata una tecnica sicura, gravata da complicanze limitate. È necessario disporre di un follow-up a lungo termine per valutarne l'efficacia in termini di controllo locale e cosmesi a lungo termine.

P100**INTRAOPERATIVE ELECTRON BEAM RADIOTHERAPY (IORT) AS ANTICIPATED BOOST IN BREAST CANCER**

A. Baldissera¹, M. Clarizio², M. Cucchi³, D. Balestrini¹, C. Degli Esposti¹, E. Donini¹, O. Martelli¹, F. Salvi¹, G. Frezza¹

¹UO Radioterapia Ospedale Bellaria, Azienda USL di Bologna; ²UO di Radioterapia Policlinico S.Orsola-Malpighi, Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna; ³Chirurgia Senologica Ospedale Bellaria, Azienda USL di Bologna, Italia

Introduction: A boost on the surgical bed, in pts treated with conservative surgery for early stage breast cancer, is able to reduce the risk of local recurrence, mainly in young pts (EORTC "boost vs non boost study). IORT has been widely employed in early stage breast cancer either as an exclusive postoperative treatment than as an anticipated boost, followed by WBI. Anticipated boost could have many advantages: early irradiation of the surgical bed could improve local control, impairing the proliferative capacity of residual tumor cells, and could allow a more adequate identification of tissues at risk. The aim of this study is to evaluate early toxicity and early cosmetic results in a group of pts treated with intra operative boost followed by WBI.

Materials and Methods: From April 2010 to December 2012 68 patients < 50 years with early stage breast cancer have been treated with wide local excision followed by a IORT boost. Dose administered was 9 Gy, prescribed to 90% isodose. After surgery pts were treated with CHT and/or ormonal therapy when needed and received WBI at a dose of 45 Gy in 18 fractions. In the study all pts had to have the following features: unifocal disease < 2,5 cm, mammography or MRI scan, histological or cytological diagnosis of breast carcinoma, no suspicious lymph node metastasis, no distant metastases.

Results: Mean age was 44.9 years (range 33 – 50 years). Pathologic stage was: pT1 54 pts (pT1a: 4 pts; pT1b: 14 pts; pT1c: 36 pts.) pT2: 14 pts. pN0: 49 pts pN1: 15 pts pN2: 3 pts pN3: 1 pt. Histological diagnosis: infiltrating ductal carcinoma in 54 pts, lobular infiltrating carcinoma in 7 pts, other breast cancer in 7 pts. Grading: G1 5 pts, G2 36 pts, G3 27 pts. Time to complete healing of the surgical scar was always < 12 days. In two pts a postoperative ematoma was observed. 3 pts presented an infection of the surgical bed which was treated conservatively with antibiotics. Early local toxicity at 1 mth, scored according to the EORTC-RTOG scale was G0 in 25 pts (36%) and G1 in 43 pts. (63%). In patients evaluable at 1 years we have not observed any > G1 toxicity. Cosmetic result was assessed as excellent or good in all cases, with no local recurrence.

Conclusions: Anticipated 9 Gy boost IORT in early stage breast cancer is a safe technique, with no severe complications. It is however necessary a longer follow up to evaluate its cosmetic results and its effect on local control.

P101**MIGLIORAMENTO DELL'N.T.C.P. CARDIACO E POLMONARE CON L'IMPIEGO DI TECNICHE DI D.I.B.H. NEL TRATTAMENTO DEL CANCRO MAMMARIO**

C. Guida, O.A. Cristiano, D. Barzaghi, C. Iervolino, A. Buonavita, A. Iacobelli, M. Elmo

U.O.C. Radioterapia A.O.R.N. S.G.Moscati. Avellino, Italia

Scopo: La strategia di contenere il movimento d'organo attraverso il controllo degli atti respiratori può essere utile nella radioterapia adiuvante sulla mammella sinistra, gravata da una dose non trascurabile al cuore. I vantaggi dosimetrici dell'impiego della tecnica di controllo spirometrico in inspirazione submassimale (deep inspiration breath hold DIBH), sono dovuti al miglioramento della conformazione al target, riducendo l'IM, sia per la dislocazione del cuore dalla parete toracica per l'espansione volumetrica del polmone.

Materiali e Metodi: Trenta pazienti affette da DCI iniziale della mammella sinistra (pTis pT1 pT2 / pN0) sono state trattate consecutivamente con radioterapia adiuvante e con tecnica auto-controllo del respiro in apnea ed inspirazione sub massimale, DIBH mediante spirometro dedicato SDX - DIN'R, alla dose di 50Gy e boost sequenziale al tb fino a 60Gy nell'ultimo semestre del 2012. Tali pazienti, preventivamente sottoposte a rapido addestramento all'auto-controllo del respiro mediante spirometro sdx e di Occhiali ad lcd, hanno eseguito la TC di simulazione nella posizione di trattamento e con i consueti sistemi di immobilizzazione. Tutte sono state sottoposte precuzionalemte a tc di simulazione in entrambe le modalità (free beathing - FB- e DIBH) e per ciascuna tc, dopo delineazione dei volumi di interesse e degli OAR (cuore, arterie coronarie, polmone), è stato elaborato un piano di cura ottimale, una valutazione dosimetrica tra le due tecniche è stata eseguita per il cuore ed il polmone sinistro. tutte le p. sono state trattate con tecnica e frazionamento convenzionale con tecnica dibh.

Risultati: Tutte le p. trattate hanno completato la radioterapia in 45 giorni. La verifica del riposizionamento è stata eseguita mediante immagini portali epid quotidiane nella 1 settimana di cura e quindi settimanalmente. ciascuna frazione di trattamento ha richiesto 4 procedure di DIBH (una per ciascuna incidenza dei fasci) per nessuna paziente sono stati rilevati effetti avversi cutanei diversi dall'eritema di Igr (ctvae IV) comparati col FB, la tecnica DIBH ha evidenziato la riduzione del volume cardiaco medio irradiato (36.9 vs 12.1 cc) ed ha comportato una significativa riduzione della dose media al cuore (6.9 vs 3.9 Gy) e del V30 (12 vs 8%).

Conclusioni: La riduzione delle dosi cardiaco e polmonare con dibh, vs la tecnica in fb impatta positivamente sul NTCP che è risultato ridotto di oltre il 20% nel rischio polmonare (2,20 vs 1,58) e inferiore al 0,3% nel cardiaco.

P102**STUDIO DOSIMETRICO SULL'IRRADIAZIONE MAMMARIA POSTOPERATORIA IPOFRAZIONATA CON BREATH HOLD IN PAZIENTI OPERATE PER TUMORE DELLA MAMMELLA SINISTRA ALLO STADIO INIZIALE**

S. Borghesi¹, L. Lastrucci¹, A. Rampini¹, S. Bertocci^{2,1}, P. Ponticelli¹

¹Radioterapia, Ospedale San Donato- Azienda USL 8, Arezzo; ²Radioterapia, AOUC Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia

Scopo: Valutare il vantaggio dosimetrico del breath hold con Medspira in pazienti candidate a radioterapia postoperatoria ipofrazionata per tumore della mammella sinistra allo stadio iniziale.

Materiali e Metodi: Per ogni paziente è stata acquisita una prima TC di centraggio in respiro libero e una seconda TC in breath hold. Sono stati quindi disegnati su entrambe le TC di centraggio sia i volumi bersaglio che gli organi a rischio (cuore e polmone omolaterale). I piani di trattamento sono stati elaborati utilizzando fasci di fotoni tangenti la parete, prescrivendo una dose di radioterapia di 40 Gy in 15 frazioni. Gli istogrammi dose-volume (DVH) dei piani elaborati su TC in breath hold sono stati confrontati con quelli in respiro libero, utilizzando il t-test di Student.

Risultati: Fra l'aprile e il maggio 2013, presso la Radioterapia dell'Ospedale San Donato di Arezzo, sono state inserite in questo studio dieci pazienti operate per neoplasia della mammella sinistra. Dal confronto dei DVH è emerso un vantaggio statisticamente significativo nella dose media al cuore con l'impiego del breath hold rispetto al respiro libero ($p < 0.0001$), senza che vi sia nessuna differenza statisticamente significativa nella copertura del volume bersaglio all'isodose del 95% ($p=0,31$).

Conclusioni: Dalla nostra iniziale esperienza, sembrerebbe emergere un vantaggio in termini di risparmio del cuore con l'impiego del Medspira per il breath hold in pazienti operate per tumore della mammella sinistra candidate a radioterapia postoperatoria ipofrazionata.

P103**TOSSICITÀ ACUTA E TARDIVA CORRELATA A RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA, DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA, ASSOCIATA O MENO A CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE PER NEOPLASIA MAMMARIA IN STADIO INIZIALE: BOOST IORT VERSUS CONCOMITANT BOOST.**

D. Bosetti², D. Agnese², G. Blandino², M.L. Milanese², M. Guenzi¹, R. Corvò^{1,2}, A. Fozza¹

¹Oncologia Radioterapica, IRCCS AOU San Martino IST; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia, Università degli Studi di Genova, Italia

Scopo: Valutare la tossicità acuta e tardiva di uno schema di HFRT associato a cboost o a boost IORT, preceduto o meno da CT adiuvante per Ca mammario in sta-

dio iniziale.

Materiali e Metodi: Duecentotrentanove pz, età mediana di 67anni (49-85), trattate da Dicembre 2008 a Marzo 2011 con CH conservativa seguita da HFRT. Stadio: pT1a - pT2 (T≤3 cm), pN0-pN1a. In base ai fattori biologici: 75 luminal A, 77 luminal B, 24 triple negative, 63 HER-2 like. Le pz sono state ripartite in 2 gruppi, non numericamente bilanciati, in base alla modalità del boost e al frazionamento della HFRT. La WBRT è stata diversificata nel numero tot di sedute (12 vs 13) non nella dose per fr (3 Gy/fr): 49 pz (gruppo A) boost IORT 10 Gy e successiva WBRT, 36 Gy in 12 fr (4 fr/sett), mentre 190 pz (gruppo B) 39 Gy/13 fr (4 fr/sett) associato a cboost 3D-CRT, 3-4 Gy in 3-4 fr (1 a sett). Del gruppo A 18/49 pz (37%) hanno ricevuto CT pre WBRT, nel gruppo B 53/190 pz (28%). La CT comprendeva Antracicline e Taxani. Abbiamo registrato la tox acuta e tardiva secondo scala RTOG.

Tabella 1.

TOSSICITA'	GRUPPO A (18 Pz set)		GRUPPO B (190 Pz set)	
	GRUPPO A NOCT Pz 11	GRUPPO A M CT Pz 18	GRUPPO B NOCT Pz 137	GRUPPO B MCT Pz 53
Tox Acuta (Base RT): ERITEMA	17 pz G1 (61%) 11 pz G2 (39%) 1 pz G3 (4%) 0 pz G4 (0%)	11 pz G1 (61%) 3 pz G2 (17%) 2 pz G3 (11%) 0 pz G4 (0%)	84 pz G1 (61%) 41 pz G2 (30%) 10 pz G3 (7%) 0 pz G4 (0%)	28 pz G1 (53%) 22 pz G2 (42%) 3 pz G3 (6%) 0 pz G4 (0%)
Tox Tardiva (1 anno): FIBROSI/RETRAZIONE	21 pz G1 (61%) 10 pz G2 (29%) 1 pz G3 (3%) 0 pz G4 (0%)	8 pz G1 (44%) 4 pz G2 (22%) 4 pz G3 (22%) 0 pz G4 (0%)	48 pz G1 (35%) 24 pz G2 (18%) 10 pz G3 (7%) 0 pz G4 (0%)	17 pz G1 (32%) 14 pz G2 (26%) 2 pz G3 (4%) 0 pz G4 (0%)
Tox Tardiva (2 anni): FIBROSI/RETRAZIONE	10 pz G1 (53%) 11 pz G2 (57%) 0 pz G3 (0%) 0 pz G4 (0%)	10 pz G1 (56%) 3 pz G2 (17%) 0 pz G3 (0%) 0 pz G4 (0%)	44 pz G1 (32%) 19 pz G2 (14%) 10 pz G3 (7%) 0 pz G4 (0%)	14 pz G1 (26%) 14 pz G2 (26%) 5 pz G3 (9%) 0 pz G4 (0%)

Risultati: FU minimo 24 mesi. Nel gruppo A la tox acuta (eritema) è stata G1 in 16/49 pz (33%), in 5/18 di quelle avviate a CT, l'eritema G2 si è visto in 3/49 pz (6%), 2/18 avviate a CT. Non c'è stata tox acuta G3-4. Nel gruppo B la tox acuta è stata maggiore: eritema G1 in 87/190 pz (46%), 22/53 di quelle avviate a CT. L'eritema G2-G3 è stato simile al gruppo A (6/190 pz, 3%). La tox tardiva a 1 anno (fibrosi e retrazione cicatriziale) grado G1 si è vista in 16/49 pz (33%) gruppo A, 6/18 avviate a CT; G2 in 6/49 (12%) pz tutte avviate a CT. La tox tardiva a 1 anno, nel gruppo B, indipendentemente da CT, è stata leggermente inferiori: quasi esclusivamente G1 in 47/190 pz (25%), senza retrazione. La tox tardiva sembra non decrescere a 2 anni né nel gruppo A, G1 41% (20/49 pz), né nel gruppo B, G1 26% (50/190 pz), confermando il minor impatto clinico del cboost rispetto al boost IORT. La maggior incidenza di fibrosi G1-2 nel boost IORT non sembra tradursi in una peggiore estetica: eccellente o buona 34/49 pz (69%), accettabile 13/49 pz (27%) e scarsa 2/49 pz (4%).

Conclusioni: La tox acuta in questo schema di

HFRT non è risultata diversa in base alla tecnica del boost e all'associazione con CT. Si è vista una maggiore tox tardiva, lievemente più grave nel braccio CT-RT, in pz trattate con boost IORT rispetto a cboost, senza rilevante impatto sull'estetica.

P104

TOSSICITÀ ACUTA NELL'IRRADIAZIONE LOCOREGIONALE AD INTENSITÀ MODULATA CON SCHEMA IPOFRAZIONATO NELLE PAZIENTI TRATTATE CON CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE DOPO MASTECTOMIA E RICOSTRUZIONE CON PROTESI O ESPANSORE

I. Bossi-Zanetti^{1,3}, A. Morra¹, V. Dell'acqua¹, C. Fodor¹, S. Dicuonzo^{1,3}, S. Ronchi^{1,3}, B.A. Jerezek-Fossa^{1,3}, F. Cattani², R. Cambria², R. Luraschi², M.C. Leonardi¹, R. Orecchia^{1,3}

¹Divisione di Radioterapia; ²Divisione di Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ³Università degli studi di Milano, Italia

Scopo: Investigare la tolleranza alla radioterapia (RT) ad intensità modulata (IMRT) con schema ipofrazionato in pazienti(pz) trattate con chemioterapia (CT) ricostruite con protesi/espansori dopo mastectomia per carcinoma mammario localmente avanzato.

Materiali e Metodi: Ventisette pz in esiti di mastectomia e ricostruzione con protesi/espansore sono state trattate con Tomoterapia in modalità elicoidale (Tomotherapy Inc.,Madison,WI) sulla parete toracica (pt) e regione sovra/sottoclaveare (reg svc) con schema ipofrazionato in 15 frazioni da 2.67 Gy. Il PTV è stato creato aggiungendo un margine di 5 mm dal CTV in tutte le direzioni per la pt, per la reg svc in tutte le direzioni tranne medialmente (per vicinanza di faringe ed esofago) e posteriormente (per il plesso brachiale). Tenendo conto dello stadio è sempre stata applicata una retrazione di 5 mm dal piano cutaneo. Per limitare l'irradiazione agli organi a rischio sono stati generati blocchi completi o parziali. Le pz sono state divise in 2 gruppi (gr), uno ha ricevuto solo ormonoterapia (HT), l'altro CT (con o senza HT), a sua volta diviso in grA (antracicline) e grB (taxani), in cui la RT è stata somministrata in modo sequenziale alla CT e grC (CMF) in concomitanza.

Risultati: In media, meno del 20% del polmone omolaterale ha ricevuto non più di 23.5 Gy, meno del 15% del cuore non più di 13.1 Gy, meno del 20% della mammella contro laterale ha ricevuto non più di 5 Gy. La dose al plesso brachiale è stata inferiore a 39 Gy. Il valore medio della massima dose all'esofago è stata di 9 Gy e allo stomaco di 3.6 Gy. Il PTV della pt e della reg svc ricevono una dose totale di 40.05 Gy. Il gr solo HT ha riportato una tossicità cutanea G0 alla reg svc nel 44% e G1 nel 56% dei casi. Il gr CT ha avuto una tossicità cutanea alla reg svc G0 nel 39%, G1 nel 33% e G2a nel 28% dei casi. All'interno del gr CT la tossicità cutanea G2a alla pt e alla reg svc si è verificata nel 12% nel grA, nel 33% nel grB e nel 50% nel grC. Solo una pz (gr CT) ha avuto nausea, la disfagia si è verificata nel 33%

del gr HT e nel 39% del gr CT.

Conclusioni: Lo schema ipofrazionato con IMRT in pz trattate con CT adiuvante ha mostrato una tossicità acuta accettabile. Le pz del gr CT, in particolare quelle sottoposte a CMF concomitante, hanno avuto peggiore tossicità cutanea rispetto alle pz del gr solo HT. La tossicità esofagea è difficilmente ovviabile per la conformazione del PTV, mentre l'utilizzo di stretti limiti di dose allo stomaco permette di limitare la nausea.

P105

IRRADIAZIONE PARZIALE DELLA MAMMELLA (PBI) CON BRACHITERAPIA AD ALTO RATEO DI DOSE (HDR-BRT): VALUTAZIONE DEI PARAMETRI CLINICO-DOSIMETRICI IN UNO STUDIO DI FASE II

L. Chirico, M. Italiani, L. Draghini, M. Casale, P. Anselmo, R. Rossi, M.L. Basagni, M. Muti, F. Trippa, E. Maranzano

S.C. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "S. Maria" Terni, Italia

Scopo: Valutare i risultati in un gruppo di pazienti (pz) sottoposte a PBI con HDR-BRT interstiziale in uno studio prospettico di fase II.

Materiali e Metodi: Dal 01/05/05 al 31/12/11 107 pz (mediana 67 anni, 42-85) con carcinoma mammario sono state trattate con PBI e HDR-BRT dopo chirurgia conservativa. I criteri di selezione erano età >40 anni, PS 0-2, diametro ≤2.5cm, negatività dei margini, linfonodi negativi, componente intraduttale ≤25%, non istologia lobulare, anatomia mammaria consona per BRT. La dose singola era 4Gy (2fraz./die) e la dose totale 32Gy. Gli end-point clinici valutati erano incidenza di recidive, controllo locale e tossicità tardiva (LENT/SOMA score). Nel follow-up è stato valutato il risultato cosmetico come "eccellente", "buono", "discreto" o "scarso" (Harvard score). Sono stati calcolati i volumi assoluti V50, V90, V100, V150, V200 che ricevono il 50%, 90%, 100%, 150% e 200% della dose, il dose homogeneity index (DHI), la dose cutanea ed il rapporto tra i volumi assoluti e il volume mammario (volumi relativi).

Risultati: Il valore mediano di V100 era di 111,8cc (25.2-403.5cc) mentre quello del rapporto tra V100 e volume mammario era 0,187 (0,06-0,33). Il valore mediano di DHI era 0,757. Perse al follow up 4 pz (3.7%), per le 103 valutabili il follow-up mediano è stato 64 mesi (16-96). Non ci sono state recidive in field o extra field. 87 pz (84.4%) non hanno avuto tossicità tardiva, 8pz (7.8%) hanno accusato tossicità G1 e 8(7.8%) G2. Sono state riscontrate teleangectasie in 11 pz (10.7%), ipercromia in 4 (3.8%) e fibrosi in 2 (1.9%). Non c'erano tossicità tardive G3/G4. Il risultato cosmetico è stato eccellente in 85 pz (82.5%), buono in 10 (9.7%) e discreto in 8 (7.8%). La correlazione tra risultato cosmetico e dose cutanea è statisticamente significativa con un valore di dose soglia pari al 55% della dose prescritta (p=0.05). Il risultato cosmetico è stato eccellente nel 88% delle pz con dose ≤55% e nel 70% delle pz con dose >55%. I volumi e il DHI non hanno condizionato la cosmesi.

Conclusioni: Il nostro studio conferma l'indicazione alla PBI in pz con carcinoma mammario ben selezionati. La HDR-BRT consente risultati clinici soddisfacenti. Il risultato cosmetico è correlato alla dose cutanea.

P106

TOSSICITÀ ACUTA E COMPLICANZE POST-OPERATORIE DOPO RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT) NEL CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO INIZIALE: ESPERIENZA PRELIMINARE MONOISTITUZIONALE

C. Chiumento¹, L. Lapadula¹, V. Barbieri¹, A. Fiorentino¹, G. Califano¹, P. Pedicini¹, G. La Torre², V. Fusco¹

¹Department of Radiation Oncology; ²Department of Breast Surgery, I.R.C.C.S. - C.R.O.B., Rionero in Vulture (Pz), Italy

Scopo: L'obiettivo dello studio è quello di valutare retrospettivamente, la tossicità acuta e le complicanze post-operatorie, su pazienti affette da carcinoma mammario in stadio iniziale e sottoposte a IORT come boost anticipato.

Materiali e Metodi: Lo studio, ha coinvolto donne di età > 18 anni, con neoplasia mammaria in stadio T1 e T2, sottoposte nel periodo Ottobre 2012 - Aprile 2013 ad intervento di quadrantectomia con boost anticipato sul letto operatorio mediante tecnica IORT e successivo completamento con fasci esterni (RTE) su tutta la mammella residua con dose totale di 50 Gy (2 Gy/fraz). Il trattamento IORT è stato eseguito in una sala operatoria dedicata, con acceleratore lineare mobile Liac. La dose impiegata è stata di 10 Gy prescritta all'isodose del 90% con elettroni di energia variabile da 6-8 MeV. Ogni paziente è stata sottoposta a valutazione delle tossicità acute secondo la scala CTCAE version 4.0 ed a valutazione delle principali complicanze verificatesi nelle prime tre settimane del decorso post-operatorio.

Risultati: Per un follow-up mediano di 3 mesi (range: 1-6), sono state trattate 20 pazienti con un età mediana di 55 anni (range: 45-80). La stadiazione patologica è stata la seguente: 14 pazienti (70%) stadio IA, 6 pazienti (30%) stadio II A. Quattro pazienti (20%) sono state sottoposte a chemioterapia neoadiuvante e 12 pazienti (60%) a trattamento ormonale adiuvante con inibitori dell'aromatasi. Considerato il breve follow-up, la RTE è stata eseguita soltanto da 5 pazienti (25%), in 10 pazienti (50%) è in corso e 5 pazienti devono ancora iniziarla. Nel decorso post-operatorio non si sono verificate complicanze gravi: la complicanza più frequentemente riscontrata è stata il sieroma sottocutaneo in 3 pazienti (15%) che ha richiesto l'aspirazione. Non si è verificata alcuna tossicità cutanea acuta o ematologica acuta di grado 3.

Conclusioni: L'utilizzo della IORT come boost anticipato nelle neoplasie mammarie in stadio iniziale e sottoposte a chirurgia conservativa, rappresenta un trattamento ben tollerato e con scarsa tossicità acuta,

che non interferisce sulle complicanze chirurgiche nelle prime settimane del post-operatorio.

P107

LATE EFFECTS AND COSMETIC RESULTS OF MULTIMODALITY BREAST CONSERVING APPROACH USING HYPOFRACTIONATED IRRADIATION: A MONOINSTITUTIONAL THREE YEARS EXPERIENCE

TOSSICITÀ TARDIVA E RISULTATI COSMETICI DI UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE CONSERVATIVO DELLA MAMMELLA CON RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA: ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE

A. Podgornii^{1,2}, P. Ciammella¹, M. Galeandro¹, C. Bassi^{1,2}, F. Vigo¹, R. Micera¹, A. Botti³, E. Cagni³, C. Iotti¹

¹Radiation Oncology Unit, Department of Advanced Technology, Arcispedale Santa Maria Nuova, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italy; ²Radiation Oncology Unit, Università degli studi di Parma, Italy; ³Medical Physic Department, Arcispedale Santa Maria Nuova, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italy

Purpose: is to assess acute and late toxicity and cosmetic outcome of using daily fractionation of 2.67 Gy to a total dose of 40.05 Gy to the whole breast.

Methods and Patients: From April 2010 and December 2012, 255 women with early breast cancer were irradiated with a hypofractionated schedule (2.67 Gy to 40.05 Gy, 5 x/week) ± an additional boost of 9 Gy in 3 consecutive fractions. The skin and subcutaneous late toxicity (scored according to the Radiation Therapy Oncology Group criteria-RTOG) and cosmetic outcome (assessing the subjective and objective clinical outcome on the basis of a predefined scale) were prospectively assessed every 6 months following treatment. For all patients the cosmetic outcome was evaluated by patient (subjective score) and physician (objective score), with a scale from 0 to 4, where excellent score was 4 and poor score was 0. The objective assessment was performed according to ad hoc cosmetic evaluation protocol. The patients (age, comorbidities, body mass index) and treatments (concomitant chemotherapy, hormonal deprivation, other concomitant drugs) characteristics were analyzed and correlated with toxicity and cosmetic outcome.

Results: In our population study, the mean age was 69 with the 15% of the women younger than 50 years. Nineteen (9%) and forty-four (35%) patients were affected by diabetes mellitus and hypertension, respectively. Neo-adjuvant chemotherapy was administered in 12 patients; 12 patients received adjuvant chemotherapy, 125 hormone therapy and 32 both adjuvant systemic therapy and hormone therapy. The mean follow-up was 18 months (range 6-36 months). At last follow up all patients are alive without local recurrence. By the end of RT, 39 patients out of 215 (18%) developed no acute toxicity, according to the RTOG criteria,

while 70% showed grade 1 and 12% grade 2 acute skin toxicity. At last follow up, 93% of the women declared a subjective good or excellent cosmetic outcome; the objective score, recorded by physician, was good or excellent in 90% of patients. The late skin toxicity was correlated with additional boost ($p=0.04$) and chemotherapy ($p=0.01$) administration. We found that the single variable correlated with late subcutaneous toxicity was diabetes ($p=0.02$).

Conclusions: In our population the hypofractionation don't increase the late toxicity, with the exclusion of the boost administration. Perhaps, in patients that need the boost, a lower dose per fraction should be considered.

P108

UTILIZZO "OFF LABEL" DI LASER TERAPIA PER IL TRATTAMENTO DELLA RADIODERMITE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA CANCRO DELLA MAMMELLA.

F. Ciriello¹, A. Beorchia¹, C. Vidali¹, O. Ionova¹, S. Zacchigna², M. Gobbo², G. Ottaviani², M. Biasotto², R. Di Lenarda²

¹S.C. Di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste; ²Clinica odontostomatologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste, Italia

Introduzione: La dermatite è un comune effetto collaterale del trattamento radiante adiuvante sulla mammella nelle pazienti affette da cancro al seno. Tensione mammaria, eritema ed epidermolisi secca o umida della cute sono spesso associate a prurito, dolore e sensazione di bruciore. Non c'è un'evidenza clinica chiara sul metodo giusto per trattare queste lesioni cutanee pertanto la cura della dermatite radioindotta rimane ancora differente nei vari centri di Radioterapia.

Scopo: Valutare l'efficacia della laserterapia (LT) nel ridurre la severità della radiodermite nelle pazienti affette da cancro al seno e sottoposta a trattamento radiante adiuvante.

Metodi: Dieci pazienti affette da radiodermite severa di III – IV grado (RTOG SCALE) sono state trattate con 2 sedute consecutive di laserterapia (il laser è stato applicato per 231 secondi) 3 volte alla settimana per 2 settimane. LT è stata applicata sul solco sottomammario e nella regione ascellare. Le visite di controllo sono state eseguite al giorno +7, +14 e +30 dopo l'ultima seduta di LT. E' stato valutato: il malessere generale, il prurito, il sanguinamento e la soddisfazione soggettiva delle pazienti. Prima di iniziare la laserterapia è stato richiesto a tutte le pazienti di interrompere altre medicazioni e applicazioni topiche.

Risultati: Un miglioramento generale nella sensazione del dolore e del prurito è stato osservato sia durante l'esecuzione della laserterapia sia nelle visite di controllo. Il sanguinamento delle piccole zone ulcerate è terminato immediatamente dopo il trattamento. Tutte le pazienti hanno dimostrato molta soddisfazione sia subito dopo il trattamento laser sia durante le visite di controllo. L'esame obiettivo ha mostrato in tutti i

casi un miglioramento significativo dell'infiammazione, dell'edema, dell'eritema e delle disepitelizzazioni. Tutte le pazienti hanno ottenuto una completa regressione di tutte le lesioni nelle zone cutanee trattate.

Conclusioni: I nostri risultati suggeriscono che la laserterapia potrebbe contribuire significativamente alla guarigione della radiodermite migliorando la qualità di vita e la compliance al trattamento radiante delle pazienti affette da cancro al seno. Osservando tali risultati preliminari abbiamo disegnato uno studio clinico randomizzato di tipo caso-controllo in singolo cieco a 2 bracci paralleli con allocazione 1:1, che attualmente è al vaglio del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste.

P109

IPOFRAZIONAMENTO ACCELERATO (HFRT) NELLA RADIOTERAPIA ADIUVANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO INIZIALE: ESPERIENZA DELLA UNITÀ OPERATIVA (U.O.) DI RADIOTERAPIA DELL'OSPEDALE DI MACERATA

F. De Rose¹, C. Giorgetti¹, F. Mascioni¹, M.P. Pace¹, M. Camarda², P. D'Avenia², L. Montani², M. Giannini¹

Unità Operativa di ¹Radioterapia; ²Fisica Medica dell'Ospedale di Macerata, Italia

Scopo: L'HFRT rappresenta una possibilità di irradiazione della mammella dopo chirurgia conservativa per le pazienti con neoplasia mammaria in stadio iniziale. L'obiettivo dello studio è valutare la fattibilità e la tossicità cutanea acuta di uno schema di irradiazione ipofrazionato accelerato, condiviso valutando le tabelle di conversione in Dose Biologica Equivalente (BED) e i dati di letteratura sui frazionamenti non convenzionali.

Materiali e Metodi: Pazienti affette da neoplasia mammaria in stadio iniziale sono state sottoposte a HFRT, con erogazione di 47.25 Gy in 21 frazioni su tutta la ghiandola (2.25 Gy giornalieri) e sovra-dosaggio sequenziale sul letto operatorio (9 Gy o 15.75 Gy, rispettivamente se margini indenni o close/infiltrati). L'HFRT è stato eseguito utilizzando campi tangenziali con fotoni 6 MV. È stata registrata la tossicità cutanea acuta in corso di trattamento (scala RTOG).

Risultati: Da luglio 2012 a Marzo 2013, 116 pazienti affette da neoplasia mammaria in stadio iniziale sono state sottoposte a HFRT presso la nostra UO. L'età mediana era 62 anni (range 27 - 83). Le lesioni mammarie sono state classificate in pTis (3/117), pT1 (95/117), pT2 (19/117). Il 71 % delle pazienti è risultato pN0, il restante 29 % pN1. Una paziente è stata irradiata bilateralmente (117 tumori in 116 pazienti). La tossicità cutanea acuta riscontrata è stata di grado G0 in 14/116 pazienti (12%), G1 in 48/116 pazienti (41.4%), G2 in 54/116 pazienti (46.6%). In 48/54 pazienti la tossicità cutanea di grado G2 è stata registrata dopo il raggiungimento della dose totale di 40.5 Gy. Non è stata osservata tossicità cutanea acuta di grado G3/G4. Al controllo dopo il termine della terapia (range 15-120 giorni), 49/116 pazienti hanno pre-

sentato lieve dispigmentazione della regione trattata e 4/116 pazienti lieve edema della ghiandola. Ad eccezione di 2 pazienti, al controllo dopo il termine della terapia è stata riscontrata completa risoluzione della tossicità cutanea G2 rilevata in corso di trattamento.

Conclusioni: Lo schema HFRT adottato è fattibile ed associato ad un profilo di tossicità acuta cutanea accettabile. Sono necessari dati di controlli a lungo termine per definire i risultati in termini di tossicità tardiva. La buona tolleranza ha giustificato l'impiego del frazionamento accelerato proposto dalle Linee Guida Internazionali come alternativa al frazionamento convenzionale, che prevede la dose per frazione di 2.66 Gy con dose totale BED-equivalente.

P110

ERITEMA CUTANEO E FATIGUE IN PAZIENTI CON TUMORE DELLA MAMMELLA SOTTOPOSTE A RADIOTERAPIA ADIUVANTE.

V. De Sanctis¹, L. Agolli¹, R. Muni¹, B. Campanella¹, P. Pellegrini⁴, S. Brunetti⁵, L. Bersicotti⁶, G. Lazzarin⁶, A. Costantini⁵, V. Visco², C. Amanti⁶, R. Maurizi Enrici¹, P. Marchetti⁴

¹Department of Translational Medicine, Institute of Radiation Oncology, "Sapienza University", Sant'Andrea Hospital, Rome, Italy; ²Cellular Diagnostic Unit, Department of Clinical and Molecular Medicine, "Sapienza University", Sant'Andrea Hospital, Rome, Italy; ³Statistics, Probability and applied Statistics, "Sapienza University", Rome, Italy; ⁴Department of Oncology, "Sapienza University", Sant'Andrea Hospital, Rome, Italy; ⁵UOD Psycho-oncology, "Sapienza University", Sant'Andrea Hospital, Rome, Italy; ⁶UOC Breast Surgery, "Sapienza University", Sant'Andrea Hospital, Rome, Italy

Scopo: Abbiamo valutato l'ipotesi che le pazienti che sviluppano eritema cutaneo G3-G4 durante il trattamento radioterapico adiuvante sono suscettibili di presentare un aumentato livello di citochine pro-infiammatorie sieriche che può, a sua volta, essere collegato alla fatigue.

Pazienti e Metodi: Tra il 2007 e il 2010, sono state consecutivamente arruolate 40 donne con carcinoma mammario sottoposte a radioterapia adiuvante dopo l'intervento conservativo della mammella. Sintomi di fatigue, eritema e livelli di citochine (IL-1, IL-1, IL-2, IL-4, IL6, IL-8, IL10, VEGF, EGF, TNF-, IFN- e MCP-1) sono stati registrati al basale, durante il trattamento e dopo il completamento radioterapia. È stato adottato il test di Heckman (approccio in due fasi) per correlare l'eritema cutaneo, i livelli di marker pro-infiammatori e la fatigue e per evitare problemi di endogeneità.

Risultati: Sette (17,5%) pazienti hanno presentato sintomi di fatica senza depressione / ansia associata. Grado ≥ 2 eritema è stato osservato in 5 di questi 7 pazienti. L'interleuchina 1, IL-2, IL-6 e TNF sono statisticamente aumentati dopo la radioterapia. Dopo l'analisi Heckman un aumento statisticamente significativo di markers pro-infiammatori ($p = 0,00001$) è stato correlato all'eritema cutaneo e, nel secondo step, que-

sti marcatori sierici sono statisticamente correlati alla fatigue ($p=0,026$). Un sincrono aumento della fatigue, eritema e markers pro-infiammatoria è stato osservato tra la quarta e la quinta settimana di trattamento, seguito da una sincrona riduzione dopo il completamento del trattamento radioterapico. Non sono stati riscontrati effetti statisticamente significativi della terapia ormonale, del volume del seno e della anemia sulla fatigue.

Conclusioni: Il nostro studio sembra suggerire che la fatigue è correlabile alla comparsa di eritema cutaneo G2-G3 durante la radioterapia e all'aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie.

P111

UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE PER LA GESTIONE DELLA TOSSICITÀ CUTANEA DELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO IN STADIO INIZIALE SOTTOPOSTE A TRATTAMENTO RADIANTE

M.C. De Santis, T. Giandini, C. Pariani, M. Carrara, T. Rancati, E. Pignoli, R. Valdagni, L. Lozza

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia

Scopo: Nella pratica clinica odierna le reazioni acute cutanee alla radioterapia (RT) sono valutate dal medico sulla base della sua esperienza clinica con l'utilizzo di scale di tossicità internazionali (RTOG). Tali valutazioni sono soggettive e permettono di avere una stima approssimata della risposta cutanea. Scopo: di questo studio è l'implementazione di un metodo quantitativo, basato sulla riflettanza spettrofotometrica (SR), per l'estrazione di informazioni legate al contenuto di emoglobina della cute e la successiva quantificazione in vivo dell'eritema cutaneo in pazienti sottoposte a trattamento radiante sulla ghiandola mammaria.

Materiali/Metodi: Le pazienti considerate sono state sottoposte a trattamento standard con campi tangenziali. Le immagini SR sono state acquisite con uno strumento dedicato (SpectroShade, MHT) in un intervallo compreso tra i 483 e i 950nm. Le acquisizioni sono avvenute prima dell'inizio della RT e ogni 6 frazioni fino alla conclusione del trattamento. In concomitanza è stato valutato dal clinico il grado di tossicità cutanea (GTC) secondo la scala RTOG. Sono stati considerati a tal fine cinque differenti punti della mammella fissati all'interno dell'area trattata con la RT. A partire dalle immagini SR acquisite è stato adattato un modello [G.N. Stamatias *et al.* Br J Dermatol 2008 Sep;159(3):683-9] che permette di risalire alla valutazione dell'assorbanza dovuta principalmente alla componente di emoglobina della cute. In particolare, l'assorbanza a 550nm (A550nm), che corrisponde approssimativamente al picco di assorbimento dell'emoglobina, è stata confrontata con la valutazione clinica del GTC. Infine è stata valutata la distribuzione dell'assorbanza rispetto al giudizio soggettivo del GTC.

Risultati: Ad oggi sono state arruolate 60 pazienti, di cui 26 già in possesso di tutte le immagini SR utili a questo studio. A550nm è risultata un indicatore signifi-

cativo dell'eritema cutaneo, correlando bene con il giudizio clinico del GTC ($A550nm=0.16*GTC+1.12$; $R2=0.99$). All'interno dei livelli G0, G1 e G2 di tossicità assegnati dal medico, i valori di A550nm (normalizzati ai valori pre-RT) si sono distribuiti con medie e deviazioni standard rispettivamente di 1.13 ± 0.21 , 1.26 ± 0.29 e 1.44 ± 0.35 .

Conclusioni: La valutazione dell'assorbanza ottenuta a partire da immagini di SR permette una stima quantitativa più sensibile e indipendente dalla variabilità intra- ed inter-operatore di piccole variazioni dell'arrossamento cutaneo.

P112

TOSSICITÀ CARDIACA SUBCLINICA NELLE PAZIENTI SOTTOPOSTE A RADIOTERAPIA ADIUVANTE PER NEOPLASIA DELLA MAMMELLA SINISTRA: IL RUOLO DELL'IMAGING

A. Di Donato, E. Ippolito, C. Patriarca, A. Iurato, L.E. Trodella, P. Matteucci, M. Fiore, C. Liguori, E. Di Giampietro, L. Trodella

Radioterapia Oncologica, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia

Scopo: questo studio prospettico osservazionale si propone di individuare eventuali alterazioni delle diverse subunità cardiache in pz sottoposte a RT adiuvante per neoplasia mammaria sinistra tramite metodiche di imaging.

Materiali e Metodi: Le pz arruolate nello studio hanno eseguito ecocardiografia, Tomografia Computerizzata (TC) con studio delle coronarie e Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR) con studio perfusionale prima della RT (valutazione basale), a 3 e 6 mesi dal termine della RT.

Risultati: Da Marzo-Dicembre 2012 sono state arruolate 13 pz. L'età mediana è 55 anni (range = 40-80). 10 pz (76%) presentavano fattori di rischio cardiovascolare. 4 pz (30%) sono state sottoposte a chemioterapia adiuvante; tra queste solo 1 (7%) ha eseguito chemioterapia con antracicline, 2 pz (14%) hanno eseguito trastuzumab. 6 pz (46%) erano in terapia ormonale. 5 pz (38%) hanno completato lo studio a 6 mesi. L'ecocardiogramma basale ha identificato in 3 pz (23%) una lieve ipertrofia del setto interventricolare. La TC coronarica basale ha evidenziato in 1 pz (7%) una variante anatomica maligna della coronaria destra; 1 pz (7%) presentava placche calcifiche della coronaria destra. Pertanto le pz sono state escluse dallo studio ed avviate ad approfondimento tramite coronarografia. Nessuna pz ha presentato alterazioni alla CMR basale. In 1 pz (7%) si è manifestata un'iperreflettanza del pericardio posteriore all'ecocardiogramma eseguito a 3 mesi, confermata anche a quello a 6 mesi dalla fine della RT. Nessuna delle 5 pz che hanno completato lo studio ha presentato anomalie alla TC coronarica a 3 mesi e 6 mesi dalla fine della RT. Una pz (7%), ha presentato alla CMR a 3 mesi edema della parete cardiaca anteriore in sede distale-apicale, dato da rivalutare alla CMR a 6 mesi. In 2 pazienti (14%) che hanno portato a termine lo studio sono state riscontrate anomalie alla CMR

a 6 mesi. In particolare, nelle acquisizioni in Delayed Enhancement, 1 pz (7%) ha presentato iperintensità subepicardica in sede medio-ventricolare laterale a sinistra; l'altra pz (7%) ha presentato anomalie simili nel ventricolo sinistro. Tali reperti sono risultati compatibili con un danno da iniziale fibrosi miocardica.

Conclusioni: La TC cardiaca non è utile nella rilevazione di alterazioni subcliniche precoci, mentre la CMR a 6 mesi fornisce dati interessanti. Le informazioni ottenute richiedono conferma su un campione più ampio e correlazione con le dosi somministrate alle varie subunità cardiache.

P113

RIDUZIONE DELLA DOSE AL CUORE DURANTE L'IRRADIAZIONE DELLA GHIANDOLA MAMMARIA SINISTRA NEL TUMORE DELLA MAMMELLA IN STADIO PRECOCE: CONFRONTO TRA 3D-CRT, GATING RESPIRATORIO ED IMRT

B. Diletto, G.R. D'Agostino, G. Mantini, G. Mattiucci, F. Catucci, A. Martino, R. Canina, L. Azario¹, V. Valentini

Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario A. Gemelli: Divisione di Radioterapia; ¹UOC di Fisica Sanitaria, Roma, Italia

Scopo: Diversi studi hanno dimostrato che l'esposizione del cuore durante il trattamento radiante della mammella sinistra comporta un incremento del rischio di morte cardiaca a lungo termine, proporzionale alla dose media al cuore. Nuove tecnologie, come la RT con gating respiratorio prospettico (PGRT) e la radioterapia ad intensità modulata (IMRT), offrono la possibilità di ridurre l'irradiazione cardiaca. In questo studio abbiamo effettuato un confronto dosimetrico relativo ai parametri cardiaci tra la tecnica standard 3D conformazionale (CRT), la PGRT e l' IMRT.

Materiali e Metodi: Sono state arruolate nello studio pazienti giunte alla nostra osservazione per effettuare un trattamento RT adiuvante su ghiandola mammaria sinistra. Per ogni paziente sono state acquisite 2 TC di simulazione: la prima durante la respirazione normale, la seconda con gating prospettico durante inspirazione forzata. È stato utilizzato il sistema di gating respiratorio Varian RPMTM. Per ogni paziente sono stati elaborati 3 piani di trattamento: un piano CRT ed un piano IMRT a 5 fasci, elaborati entrambi sulla TC a respiro libero, ed un piano PGRT, elaborato sulla TC4D in inspirazione forzata. Per ogni piano sono stati valutati i parametri dosimetrici cardiaci: dose media al cuore (MHD), dose massima e V25 cardiaca; è stata inoltre valutata la dose media alla ghiandola mammaria controlaterale. I dati sono stati confrontati con il test di Friedman.

Risultati: Sono state arruolate 50 pazienti. L'età mediana è 53 anni (range 34-76); il periodo respiratorio medio è 4.3s (range 2-12.9), e il tempo di scansione medio per la 4DTC è di 12.5s (range 10-16.5). La MHD mediana è risultata pari a 3 Gy (range 0.9-7.3) per i piani CRT, 1.9 Gy (range 0.5-3.6) per i piani PGRT

and 4.31 Gy (1.1-10.5) per i piani IMRT ($p < 0.001$). La V25 mediana è stata pari a 1.2% (range 0-9.7), 0% (range 0-2.1) and 0.2% (range 0-7.3) per i piani CRT, PGRT ed IMRT, rispettivamente ($p < 0.001$). Il valore mediano di dose massima al cuore è risultato di 46.9 Gy (range 9.2-58.6), 12.2 Gy (range 0.7-35.4) and 36.2 Gy (range 6.6-44.7) per i piani CRT, PGRT ed IMRT, rispettivamente ($p < 0.001$). I valori mediani di dosi medie alla mammella controlaterale sono stati rispettivamente di 0.68 Gy (range 0-1.32) per i piani CRT, 2.0 Gy (range 0-11.1) per i piani IMRT, e 0.75 Gy (0-2) per i piani PGRT ($p < 0.001$).

Conclusioni: In questo studio il trattamento con tecnica PGRT ha ottenuto il miglior risultato in termini di riduzione di dose al cuore.

P114

RADIOTERAPIA ADIUVANTE IPOFRAZIONATA NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO PRECOCE: VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ ACUTA E TARDIVA

B. Diletto¹, S. Longo¹, D. Terribile², G. Franceschini², P. Belli³, E. Bufi³, G.R. D'Agostino¹, G. Mantini¹, A.G. Morganti⁴, V. Valentini¹, L. Nardone¹

¹Divisione di Radioterapia, Policlinico Universitario A Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Istituto di Chirurgia Generale, Policlinico Universitario A Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Istituto di Radiologia, Policlinico Universitario A Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴Divisione di Radioterapia, Fondazione di Ricerca e Cura Giovanni Paolo II, Campobasso, Italia

Scopo: Il trattamento del carcinoma mammario in stadio precoce è rappresentato dalla chirurgia conservativa seguita dalla radioterapia (RT) adiuvante con frazionamento standard (50 Gy in 25 frazioni di 2 Gy sul residuo ghiandolare, e un sovraddosaggio sul letto tumorale di 10 Gy). Studi pubblicati negli ultimi anni hanno dimostrato che la RT ipofrazionata presenta analogo efficacia in termini di controllo locale e sopravvivenza nel trattamento adiuvante degli stadi precoci di malattia. In questo studio abbiamo effettuato un'analisi retrospettiva delle pazienti sottoposte a RT adiuvante ipofrazionata presso la nostra Istituzione per valutare la tossicità acuta e tardiva.

Materiali e Metodi: Pazienti con diagnosi di carcinoma mammario in stadio precoce (pT1-2 pN0-1 M0) in post-menopausa sono state sottoposte, dopo chirurgia conservativa, a RT ipofrazionata con tecnica tangenziale, per una dose totale di 40 Gy sul residuo ghiandolare in 15 frazioni, con un frazionamento pari a 2.67 Gy. La tossicità cutanea è stata valutata secondo la scala RTOG/EORTC. La valutazione della tossicità acuta e subacuta è stata effettuata tramite valutazioni cliniche settimanali in corso di trattamento e al termine dello stesso. La tossicità tardiva è stata valutata durante i regolari controlli clinico-strumentali di follow-up.

Resultati: Da febbraio 2009 ad aprile 2013 264 pazienti con età mediana di 73 anni (range, 57-89) sono state sottoposte a trattamento RT ipofrazionato presso la nostra Istituzione. Il 76% delle pazienti non ha presentato alcuna tossicità acuta o cronica, nel 24% dei casi è stata osservata una tossicità cutanea di grado G1-2. Tutte le pazienti hanno completato il trattamento radiante senza interruzioni per tossicità acuta. Ad un follow-up mediano di 32 mesi (range, 4-51) la tossicità subacuta e tardiva è risultata G0 nell'89% delle pazienti, G1 nell'8% e G2 nel 3%. La cosmesi è risultata buona/eccellente nel 94% delle pazienti.

Conclusioni: I nostri risultati confermano che il trattamento RT ipofrazionato per il carcinoma mammario in stadio precoce è ben tollerato, caratterizzato da un basso profilo di tossicità acuta e cronica, e offre buoni risultati in termini di cosmesi.

P115

UTILIZZO DELLE SIMULAZIONI MONTE CARLO A SUPPORTO DI INTERVENTI DI RADIOTERAPIA INTRA-OPERATORIA (IORT) DEL TUMORE MAMMARIO: INTEGRAZIONE DELLA DOSIMETRIA IN VIVO NELLA STIMA DELLA DISTRIBUZIONE DI DOSE AL PAZIENTE

I. Fazio^{1,2}, G. Russo³, C. Casarino³, G. Candiano³, A. Stefano³, G. Borasi³, C. Messa^{3,4,5}, M.C. Gilardi^{3,4}

¹Casa di Cura Macchiarella, Palermo, Italy; ²Fondazione Istituto San Raffaele G. Giglio, Cefalù (Palermo), Italy; ³IBFM-CNR-LATO, Cefalù (Palermo), Italy; ⁴Università di Milano-Bicocca, (Milano), Italy; ⁵San Gerardo Hospital, (Monza), Italy.

Scopo: Nella radioterapia intraoperatoria per il trattamento del carcinoma mammario viene impiegato come strumento di radioprotezione degli organi sani circostanti, un disco metallico, inserito tra i muscoli pettorali ed il target. Le successive operazioni, preliminari all'erogazione della dose prescritta, prevedono la ricicatura dei margini, la misura dello spessore del tessuto da irradiare e il posizionamento del collimatore. In queste fasi l'operatore non ha nessun controllo visivo su eventuali malposizioni del disco. Le simulazioni Monte Carlo permettono di valutare la distribuzione di dose in caso di errato posizionamento del disco. L'integrazione di studi effettuati tramite simulazione Monte Carlo con misure di dosimetria in vivo consente di valutare la reale distribuzione di dose erogata durante l'intervento di radioterapia intra-operatoria.

Materiali e Metodi: È stata sviluppata una simulazione Monte Carlo, *iort_therapy*, in linguaggio C++ - GEANT4, dell'acceleratore NOVAC7, che consente di riprodurre le caratteristiche fisiche. Sono state analizzate diverse configurazioni di trattamento simulando errate posizionamenti del disco assorbitore. L'impiego di una pellicola gaf-chromica, posizionata sulla parte anteriore del disco, consente di valutare, a posteriori, il corretto posizionamento dello stesso rispetto al fascio elettronico. L'incrocio dei dati simulati con l'applicazione sviluppata e da quanto ottenuto dalle

misure in vivo consente di stimare la distribuzione di dose effettivamente erogata al paziente.

Risultati: Dall'analisi dei dati ottenuti si evince come traslazioni laterali del disco, da 0.5 a 4 cm, possono causare un sovradosaggio degli organi sani dal 4% al 40%, non alterando la distribuzione di dose nella zona di trattamento. Rotazioni del disco, fino a 20° rispetto all'asse di trattamento, non alterano l'omogeneità della distribuzione di dose nei tessuti da trattare. Dalla nostra esperienza, emerge come nel 33% dei casi il fascio radiante sia integralmente contenuto nel disco assorbitore, nel 33% è stato riscontrato un disallineamento non superiore ai 15 mm, e nei restanti casi superiore ai 20 mm.

Conclusioni: Monitorando il corretto posizionamento rispetto al sistema di collimazione si ottiene un feedback che permette il miglioramento della tecnica di posizionamento aumentando la radioprotezione del paziente e quindi di stimare la distribuzione di dose effettivamente erogata al paziente.

P116

STUDIO RANDOMIZZATO DI FASE III DI CONFRONTO FRA RADIODERM SPRAY VERSUS PLACEBO COME AGENTE PROFILATTICO SULLA TOS- SITÀ CUTANEA RADIO-INDOTTA NELLE DONNE SOTTOPOSTE A RADIOTERAPIA SULLA MAM- MELLA

M. Gatti, G. Belli, A. Salatino, R. Panaia, G. Pusceddu, P. Gabriele

Dipartimento di Radioterapia, Istituto Scientifico per la Ricerca sul Cancro e la Cura (IRCCS) Candiolo, Torino, Italia

Scopo: L'obiettivo dello studio è la valutazione dell'efficacia del Radioderm Spray® (acido ialuronico più aminoacidi costituenti del collagene), confrontato con un placebo (costituito dal solo gel), nel prevenire oppure minimizzare la comparsa dell'eritema cutaneo radio-indotto nelle donne sottoposte a irradiazione della mammella.

Materiali e Metodi: 100 pazienti sono stati randomizzati tra Radioderm Spray® (n. 53) vs placebo (n. 47); senza alcuna preferenza al momento della randomizzazione. La radioterapia è stata somministrata in 30 frazioni (2 Gy giornalieri): 50 Gy sul volume mammario e boost sequenziale di 10 Gy sul letto tumorale fino ad una dose totale di 60 Gy. I pazienti hanno applicato il prodotto tre volte al giorno, a partire dal primo giorno di trattamento fino a due settimane dal termine del ciclo radioterapico. La tossicità cutanea è stata valutata settimanalmente utilizzando la scala di tossicità RTOG. Ai pazienti è stato inoltre somministrato un questionario sulla qualità della vita e sull'esito cosmetico.

Risultati: Utilizzando la scala di tossicità RTOG non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa per quanto concerne la tossicità cutanea massimale durante la radioterapia fra il Radioderm Spray® (7%) e il placebo (7.5%) (p=0.09). Inoltre non vi è

stata correlazione statisticamente significativa fra la massima tossicità e l'habitus della paziente (dimensione del seno). Pur non essendoci significatività statistica si può però osservare un trend tra l'habitus della paziente e la tossicità cutanea: le pazienti con mammelle abbondanti mostrano una tossicità più elevata ($p=0.06$). Le pazienti con mammelle grandi che hanno ricevuto il Radioderm Spray® hanno avuto meno tossicità a sei settimane dal termine della radioterapia. E' stato infine osservato un ritardo nella comparsa dell'eritema cutaneo G1 (in media di 6 sedute radioterapiche) nelle pazienti trattate con Radioderm Spray® (comparsa alla 18° seduta in media) rispetto a quelle trattate con il placebo (12° seduta in media), risultato statisticamente significativo ($p<0.05$).

Conclusioni: Pur non essendoci differenza complessiva tra il placebo e il Radioderm Spray® nella prevenzione o nella durata dell'eritema radio-indotto, è stato osservato un ritardo nella comparsa della tossicità cutanea G1 nelle pazienti che hanno utilizzato il Radioderm Spray®.

P117

TOSSICITA' CUTANEA NELLE PAZIENTI SOTTOPOSTE A RADIOTERAPIA PER CANCRO ALLA MAMMELLA: TRE CREME A CONFRONTO

V. Baggio, G. Marazzato, M.G. Cesaro, D. Carrer, A. Mazzucco, A. Gava

Radioterapia Oncologica Ospedale di Treviso, Italia

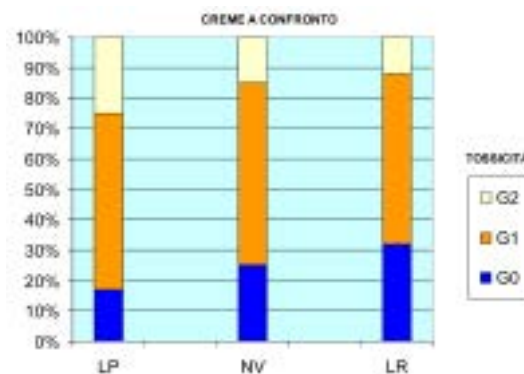
Scopo: Per migliorare il controllo dell'eritema nelle pazienti radiotrattate per carcinoma mammario, abbiamo valutato l'efficacia di 2 creme commerciali: "Leni-Radio" a base di polinucleotidi (LR) e neo-Viderm a base di betaglucano, acido ialuronico e alginati (NV), che sono state messe a confronto con una crema galenica lenitiva-protettiva (LP) a base di calendula e Vitamina A - E - F, normalmente utilizzata nel nostro Centro.

Materiali e Metodi: Nel 2012 sono state arruolate 300 pazienti consecutive sottoposte a radioterapia per carcinoma mammario, irradiate con tecnica tangenziale conformazionale-3D, con dose di 50 Gy (2Gy/frazione) e boost con elettroni di 10 Gy. Le pazienti sono state divise in modo casuale in tre gruppi di 100 pazienti, assegnando a ogni gruppo una crema da applicare 2 volte al giorno, dal primo giorno di RTE fino al termine e sono state valutate da personale infermieristico opportunamente addestrato; alla comparsa di tossicità G2 veniva interpellato il medico per sostituire o integrare la crema con una a base di triamcinolone. I tre gruppi risultano omogenei per età e caratteristiche cliniche. Una quota variabile dal 26 al 30% delle pazienti di ogni gruppo era stato sottoposto a chemioterapia dopo la chirurgia. Sono stati valutati: il grado di eritema graduato con scala RTOG nei 3 gruppi e la quota di pazienti che è passata a crema con cortisone.

Risultati: Nessuna paziente ha sviluppato tossicità G3-4 e ha dovuto interrompere il trattamento radiante. La tossicità di grado 0, 1, 2 è risultata rispettivamente il 17, 58 e 25% nel gruppo LP; 25, 60, 15 % nel grup-

po NV e 32, 56, 12% nel gruppo LR. Tabella 1 Le pazienti che hanno eseguito chemioterapia hanno sviluppato tossicità G1-2 nel 81 % dei casi verso il 73% delle pazienti non chemiotratte. Anche nel gruppo delle pazienti precedentemente sottoposte a chemioterapia la crema a base di polinucleotidi si è rivelata la più efficace nel controllo dell'eritema con tossicità G1 nel 61% e G2 nel 3.8% delle pazienti contro il 63% e 17% delle pazienti che hanno usato la crema LP e il 73% e 23% di quelle che hanno utilizzato la crema NV. La percentuale di pazienti che hanno dovuto sostituire la crema con una a base di cortisone è stata rispettivamente il 39% nel gruppo LP, il 15% nel gruppo NV e il 14% nel gruppo LR. Non abbiamo osservato una correlazione tra grado di eritema e fototipo.

Tabella 1.



Conclusioni: La crema a base di polinucleotidi si è rivelata la più efficace nel contenere il grado di eritema e nel ridurre il ricorso all'impiego di cortisone topico e questa efficacia si è manifestata sia nel gruppo di pazienti in precedenza sottoposte a chemioterapia che in quelle non chemiotratte.

P118

TOSSICITÀ NEL TRATTAMENTO MULTIMODALE DEL CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO INIZIALE: L'ESPERIENZA DI BELLUNO

T. Iannone, A. Testolin, M. Micucci, P. Bullian¹, F. De Renzi

U.O. di Radioterapia, Ospedale S. Martino- Belluno; ¹U.O. di Oncologia Medica; Ospedale Santa Maria del Prato- Feltre, Italia

Scopo: Valutare il profilo di tossicità in pazienti (pz) trattate con whole breast radiotherapy (WBRT) ipofrazionata e terapia sistemica adiuvante [chemioterapia (CT) e/o ormonoterapia (HT)] per carcinoma mammario in stadio iniziale (pTis-pT2 e N0-N1, fino a 3 N+) operato conservativamente.

Materiali e Metodi: Centonovantanove carcinomi mammari in stadio iniziale, in 195 pz, sono stati trat-

tati con chirurgia conservativa e terapia adiuvante multimodale (WBRT + CT e/o HT). L'età mediana delle Pazienti era 62 aa (range 37-86). Tutte sono state sottoposte a WBRT con tecnica conformazionale 3D; la dose è stata erogata con ipofrazionamento (2.6-2.66 Gy/frazione fino a 42-42.56 Gy totali). 35/199 (18%) casi, con fattori prognostici sfavorevoli, hanno ricevuto un sovradosaggio (boost) di radioterapia (RT) sul letto tumorale per ulteriori 7.98-16 Gy. Il volume mammario medio, estrapolato dal planning target volume, era di 799 cc (range 134-2480). 39/195 (20%) pz sono state trattate con CT, 167/195 (86%) pz con HT. Il trattamento CT-RT è sempre stato sequenziale (intervallo di ~4 settimane), la HT/RT sono state concomitanti. La tossicità acuta è stata valutata a fine RT e a distanza di 1 mese utilizzando il RTOG score system, quella cronica dopo almeno 6 mesi usando la scala LENT-SOMA.

Risultati: 11/199 (6%) casi non hanno sviluppato tossicità acuta (G0), 113 (57%) hanno avuto effetti lievi (G1), 74 (37%) moderati (G2), 1 severi (G3). La tossicità >G1 è risultata correlata al volume mammario (29% nelle mammelle ≤ 750 cc vs 47% nelle > 750 cc) e al boost (36% nelle pz non sovradosate vs 46% nelle altre) mentre non correla né con la CT (37,5% nei casi CT trattati vs 37,7% nei non CT trattati) né con la HT (38% nei casi HT trattati vs 36% negli altri). A distanza di 1 mese gli effetti acuti risultavano regrediti nel 69% dei casi. La tossicità tardiva è stata valutata in 181 (93%) pz: l'edema è risultato il segno più frequente (35%), iperpigmentazione è comparsa nel 8% dei casi ma entrambi di grado lieve (G1) in > 90%. Teleangectasie sono state evidenziate in 7/185 (3%) casi. La tossicità tardiva è risultata più frequente nelle pz con effetti acuti > G1 (55% vs 43%), nelle mammelle > 750 cc (56% vs 41%) e nel caso di boost (80% vs 46%) ma sostanzialmente sovrapponibile nelle pz trattate e non con CT (47%) e nelle pz sottoposte o meno a HT (48%).

Conclusioni: L'esperienza dimostra che il trattamento è ben tollerato e che la tossicità acuta e cronica non è correlata alla terapia sistemica.

P119

IRRADIAZIONE DELLA MAMMELLA IN POSIZIONE PRONA VERSUS IRRADIAZIONE IN POSIZIONE SUPINA: DATI DOSIMETRICI E DI TOSSICITÀ.

L. Masini¹, L. Deantonio¹, C. Pisani¹, G. Apicella¹, E. Negri², G. Gambaro¹, M. Krengli^{1,3}

¹Radioterapia; ²Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità, Novara, Italia; ³Dipartimento di Medicina Traslazionale Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: Analizzare i dati dosimetrici e di tossicità in un gruppo di pazienti trattate con radioterapia (RT) adiuvante dopo chirurgia conservativa sulla mammella in posizione prona.

Materiali e Metodi: Quarantuno pazienti affette da carcinoma della mammella operato e candidate a RT adiuvante, con mammelle pendule sono state arruolate, nel presente studio. Le pz hanno eseguito simulazione

TC in posizione supina e prona. Sono stati quindi pianificati i trattamenti in entrambe le posizioni; la dose di prescrizione è stata di 50 Gy + boost di 10 Gy con elettroni sul letto neoplastico. La copertura al clinical target volume (CTV) e al planning target volume (PTV) sono stati valutati con la V95, V105 e V107, mentre la dose agli organi a rischio (polmone, cuore e arteria coronarica discendente anteriore) con V5, V10, V20, dose media e massima. È stata inoltre valutata l'analisi della tossicità acuta e tardiva secondo la scala RTOG.

Risultati: La copertura del CTV e del PTV è adeguata sia in posizione prona sia in quella supina. La V5, V10 e V20 del polmone sono risultate significativamente più basse in posizione prona (tab. 1), mentre per quanto riguarda il cuore è stato osservato un risparmio di dose con la posizione prona, ma non statisticamente significativo (tab. 1). In base ai dati dosimetrici e alla compliance delle pz, 17 (70.7%) pz sono state trattate in posizione prona. Il 43.9% delle pz ha manifestato tossicità acuta di grado 1, il 46.3% di grado 2, mentre il 2.6% di grado 3. I dati di tossicità acuta non sono risultati statisticamente significativi tra le pz trattate in posizione prona e quelle trattate in posizione supina. A un follow up medio di 22.2 mesi (range 12.1 -52.3), il 29.3% delle pazienti ha presentato fibrosi mammaria di grado 1 indipendentemente dalla posizione del trattamento.

Tabella 1. Confronto dosimetrico fra i piani in posizione prona e supina.

	Setup prona	Setup supino	p-value
PTV (cc)	534.9±229.4	515.3±174.2	0.32
V95 (cc)	96.5±3.5	98.0±1.6	0.04
V105 (cc)	1.4±1.1	2.0±2.5	0.14
V107 (cc)	0.1±0.2	0.2±0.5	0.16
CTV (cc)	468.1±216.6	432.0±159.0	0.02
V95 (cc)	98.4±2.3	99.3±1.0	0.02
V105 (cc)	1.3±1.1	1.8±2.4	0.25
V107 (cc)	0.1±0.2	0.1±0.4	0.45
Lung (cc)	1335.0±331.0	1201.0±264.0	<10-6
V20 (cc)	1.5±1.8	9.0±3.4	<10-6
V10 (cc)	2.6±2.4	12.7±4.3	<10-6
V5 (cc)	4.0±3.2	18.4±5.3	<10-6
Heart (cc)	438.3±79.5	465.3±90.3	0.09
V20 (cc)	1.5±2.2	1.5±1.5	0.90
V10 (cc)	2.3±2.8	2.6±2.4	0.64
V5 (cc)	4.0±4.1	4.6±3.9	0.59
Dmean LAD (Gy)	11.8±9.8	12.0±9.1	0.95
Dmax LAD (Gy)	27.8±16.0	33.0±13.2	0.14

Conclusioni: L'irradiazione in posizione prona può rappresentare una valida alternativa nelle pz con mammella pendula permettendo un risparmio di dose sia al cuore sia al polmone, senza aumentare la tossicità acuta e tardiva al trattamento. Sarebbe quindi potenzialmente vantaggiosa nelle pz sottoposte a chemioterapia al fine di ridurre la tossicità tardiva cardiaca e la fibrosi polmonare.

P120**RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA ACCELERATA-IPOFRAZIONATA CON BOOST CONCOMITANTE NEL TRATTAMENTO POSTOPERATORIO DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA LOW-RISK (TRIAL MARA-1): ANALISI DELLA TOSSICITÀ ACUTA E TARDIVA**

A.G. Morganti¹, C. Digesù¹, S. Cilla², G. Macchia¹, F. Deodato¹, L. Nardone³, B. Diletto³, A. Di Stefano⁴, F. Palumbo⁵, S. Gentileschi⁵, L. Di Lullo⁶, E. Rispoli⁷, F. Scarabeo⁷, M. Massaccesi¹, L. Caravatta^{1,8}, G. Ferrandina⁴, C. Cavicchioni⁵, V. Valentini³

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ²Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Dipartimento Immagini, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ³Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴Unità Operativa Complessa di Ginecologia Oncologica, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ⁵Unità Operativa Complessa di Chirurgia, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ⁶Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica, Ospedale "F. Veneziale", Isernia; ⁷Unità Operativa di Chirurgia Senologica, Ospedale "F. Veneziale", Isernia; ⁸Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Ospedale "S. Francesco", Nuoro, Italia

Scopo: Identificare i parametri correlati all'incidenza della tossicità acuta cutanea (TAC) e tardiva cutanea (TTC) e sottocutanea (TTSC) in pazienti sottoposte a IMRT postoperatoria per carcinoma invasivo della mammella (CIM) low-risk.

Materiale e Metodo: È stato disegnato uno studio di fase II (MARA-1) per escludere un 10% di incremento della TTC e TTSC in pazienti sottoposte a IMRT accelerata-ipo-frazionata (con un livello del 5% di significatività e una potenza del 80%) rispetto al trattamento tradizionale (radioterapia 3D con frazionamento convenzionale e boost sequenziale con fascio di elettroni). È stato quindi definito un campione di 160 pazienti. Per tener conto di pazienti decedute o perse al follow-up e per consentire analisi di sottogruppi di pazienti è stato definito un campione complessivo di almeno 300 pazienti. I criteri di inclusione sono stati: CIM pT1-3 sottoposto a quadrantectomia-tumorectomia R0, non indicazione alla irradiazione profilattica linfonodale, stato postmenopausale. La dose prescritta alla mammella operata è stata di 40 Gy (2.5 Gy/frazione) con boost concomitante al letto tumorale per una dose totale di 44 Gy (2.75 Gy/frazione) in un numero complessivo di 16 frazioni.

Risultati: Trecentosedici pazienti sono state arruolate e analizzate (età mediana: 65; range: 45-88; pT1: 76.3%, pT2: 23.1%, pT3: 0.6%, pN0: 83.2%, pN+: 16.8%). L'incidenza della TAC è stata: G1: 63.9%, G2:

13.0%, G3: 0.6%; la TAC di grado >1 è risultata correlata a: chemioterapia adiuvante (p<0.01), diabete (p=0.03), PTV >500 cc (p=0.01). La sopravvivenza libera da TTC a 5 anni è stata: G1: 51%, G2: 96.7%, G3: 100%; dimensioni del PTV >500 cc sono risultate significativamente correlate alla TTC > G2 (logrank: p=0.02). La sopravvivenza libera da TTSC a 5 anni è stata: G1: 44.2%, G2: 93.4%, G3: 99.6%; all'analisi univariata non sono state registrate correlazioni significative con i diversi parametri clinici considerati ed in particolare con i trattamenti sistemici (chemioterapia e ormonoterapia adiuvanti) e con le dimensioni del PTV. Con un follow-up mediano di 77 mesi (range: 8 - 117), nessuna paziente ha mostrato recidiva locale o linfonodale.

Conclusioni: La IMRT postoperatoria con frazionamento accelerato ha prodotto un controllo locoregionale del 100% in pazienti affette da CIM low-risk. Per ridurre l'incidenza di TTC è necessaria un'ulteriore ottimizzazione delle tecniche di trattamento e/o del frazionamento nelle pazienti con PTV di dimensioni maggiori.

P121**RADIOTERAPIA E TRASTUZUMAB CONCOMITANTE NEL CARCINOMA MAMMARIO INIZIALE: DATI RELATIVI ALLE TOSSICITÀ CUTANEE E CARDIACHE IN UNO STUDIO MONOCENTRICO RETROSPETTIVO**

G. Marvaso¹, A. Barone¹, T. Petrone¹, P. Grosso¹, S. Falcone¹, R. Ianni¹, C. Viscomi², P. Tagliaferri², P. Tassone², C. Vaccaro¹, C. Bianco¹

¹Unità Operativa di Radioterapia Oncologica Fondazione per la Ricerca e la Cura dei Tumori "Tommaso Campanella" Campus Salvatore Venuta, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro; ²Unità Operativa di Oncologia Medica Fondazione per la Ricerca e la Cura dei Tumori "Tommaso Campanella" Campus Salvatore Venuta, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro, Italia

Scopo: Lo scopo dello studio è valutare gli eventi cardiaci acuti e la tossicità cutanea acuta e tardiva in pazienti in trattamento concomitante con Trastuzumab e radioterapia dopo chirurgia. L'associazione della terapia antitumorale con regimi contenenti antracicline, seguita da radioterapia sulla mammella sinistra in concomitanza al Trastuzumab, potrebbe concorrere ad aumentare le reazioni avverse in particolar modo il rischio di cardiotoxicità.

Materiali e Metodi: Dal 2010 al 2012 sono state trattate 73 pazienti in stadio I/III per carcinoma mammario, mediana di follow up di 24 mesi, mediana di età di 53 anni. Il 45% delle pazienti (33/73) sono state trattate sulla mammella sinistra, di queste il 45% (15/33) ha ricevuto in concomitanza Trastuzumab. Sono stati considerati per tutte i fattori di rischio cardiovascolare: fumo, obesità, ipertensione, dislipidemia. Per la frazione di eiezione (FE) di base è risultata una mediana del 60%, valutata mediante ecocardiogra-

gramma prima del trattamento chemioterapico e radiante e per i sei mesi successivi per 2 anni. Tutte le tossicità acute e tardive sono state valutate in accordo ai criteri LENT-SOMA. Il 70% delle pazienti è stato sottoposto a chemioterapia con antracicline e taxani. Le pazienti HER2+ hanno ricevuto Trastuzumab secondo lo schema 6 mg/kg dopo una dose iniziale di 8 mg/kg ogni 21 giorni inizialmente associato con la chemioterapia e successivamente da solo per una durata di 12 mesi. Le pazienti hanno ricevuto terapia radiante con frazionamento convenzionale (dose totale di 50.0-50.4 Gy) e boost sul letto operatorio.

Risultati: Il 15% (11/73) delle pazienti ha avuto tossicità cutanea acuta di grado 3 (di cui 8 trattate con Trastuzumab). Il 14% (10/73) ha avuto fibrosi di grado 1 (di cui 5 trattate con Trastuzumab). Solo una paziente in trattamento con Trastuzumab ha avuto edema di grado 3 con fibrosi di grado 3. Il 3% (2/73) ha avuto scompenso cardiaco reversibile con sospensione del Trastuzumab. Entrambe le pazienti erano state trattate con antracicline e taxani in adiuvante, irradiate sulla mammella sinistra; presenti fattori di rischio cardiovascolare ed età >70 anni. Le mediane delle percentuali di dose al cuore al 5%, al 50% e al 90% sono state rispettivamente 6.3, 2.3, 1.4. La distanza massima del profilo del cuore dal bordo mediale dei campi tangenziali di irradiazione è di 0.7 cm.

Conclusioni: Il trattamento adiuvante concomitante con radioterapia e Trastuzumab non è risultato associato a un incremento delle reazioni avverse cardiache e cutanee.

P122

STUDIO PROSPETTICO PILOTA DI CONFRONTO FRA TRE DIVERSE PREPARAZIONI TOPICHE NELLA PREVENZIONE DELLE DERMATITI RADIO-INDOTTE.

F. Maurizi, A. Bavasso, C. Blasi, G. Moroni, M. Mazza, F. Bunkheila

U.O.C. Radioterapia - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Presidio Ospedaliero San Salvatore di Pesaro, Italia

Scopo: La moderna radioterapia, profondamente migliorata dal progresso tecnologico, è parte fondamentale del trattamento conservativo dei tumori mammari. La tossicità cutanea rappresenta l'effetto collaterale più frequente. Nonostante il numero di agenti topici impiegati a scopo profilattico e terapeutico, pochissimi studi hanno dimostrato risultati statisticamente significativi e riproducibili. Il trial randomizzato di fase 3 di Pommier (JCO '04) supporta l'uso della Calendula officinalis (versus Trolamine) nella profilassi della dermatiti radio-indotte. Sono disponibili in commercio moltissime creme con differenti concentrazioni di calendula. Scopo: di questo studio prospettico è il confronto fra due diverse emulsioni a base di calendula ed una preparazione a base di Silimarina e Adelmidrol.

Materiali e Metodi: Sono state arruolate 120 pazienti (età mediana: 62 anni, range: 36-85) sottopo-

ste a radioterapia per carcinoma mammario (dose totale sulla mammella residua pari a 50 Gy +/- 10 Gy boost sul letto tumorale e frazionamento convenzionale). Un'emulsione a base di oliolita di calendula al 3% (ER) è stata prescritta profilatticamente durante il trattamento radiante a 40/120 pazienti trattate (33%). Altre 40 pazienti arruolate (33%) hanno utilizzato a Scopo: profilattico un'emulsione a base di oliolita di calendula al 1.5% (EL) ed ulteriori 40 pazienti (33%) hanno usato, con lo stesso intento, la preparazione topica a base di Silimarina e Adelmidrol (LEV). L'endpoint primario dello studio è stato il tasso di tossicità cutanea di grado 2 o maggiore (secondo l'Acute RTOG/EORTC Score). È stata somministrata chemioterapia adiuvante al 38% delle pazienti arruolate. Il 95% delle pazienti eseguiva ormonoterapia adiuvante.

Risultati: È stato riscontrato un tasso statisticamente diverso di tossicità cutanea di grado 2 o maggiore in funzione della preparazione topica prescritta (p=0.011). Dermatiti G2 o di grado superiore sono state rilevate rispettivamente in 18 pazienti (45%) che hanno usato EL, in 31 trattate con ER (77%) ed in 25 pazienti in profilassi con LEV. L'esecuzione di chemioterapia adiuvante è correlata in modo statisticamente significativo con il tasso di reazioni cutanee di grado più severo (p=0.03).

Conclusioni: La concentrazione ottimale di Calendula a scopo profilattico e la sua migliore combinazione con altre molecole devono essere ancora determinate. Sono necessari nuovi studi a supporto dell'impiego di emulsioni a base di calendula nella prevenzione della tossicità cutanea radio-indotta.

P123

RT IPOFRAZIONATA CON BOOST SIMULTANEO INTEGRATO UTILIZZANDO TOMOTERAPIA IN MODALITÀ DIRECT NELLE PAZIENTI OPERATE CONSERVATIVAMENTE PER CARCINOMA DELLA MAMMELLA CHE RICEVONO CHEMIOTERAPIA

M. Muto^{1,3}, V. Dell'Acqua¹, C. Fodor¹, S. Dicuozzo^{1,3}, S. Ronchi^{1,3}, B.A. Jerezek-Fossa^{1,3}, F. Cattani², R. Cambria², R. Luraschi², F. Pansini², A. Morra¹, M.C. Leonardi¹, R. Orecchia^{1,3}

¹Divisione di Radioterapia; ²Divisione di Fisica Sanitaria Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia; ³Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: Indagare la tolleranza al trattamento radiante (RT) sulla mammella in toto con boost integrato simultaneo con intensità modulata (MRT-SIB).

Materiali e Metodi: Studio clinico prospettico di fase II in corso dal 02/2012. Criteri di eleggibilità: stadio T1-T3, N0-N1, dopo chirurgia conservativa. La RT è stata eseguita con modalità TomoDirect -Tomotherapy-HI-Art Sistem. Tale opzione permette di eseguire RT con una distribuzione di dose molto simile a quella convenzionale. Il CTV mammella include la ghiandola mammaria fino a 5 mm dalla cute; il CTV letto operatorio include l'area di distorsione parenchimale. Un margine di 5 mm viene aggiunto per il PTV in tutte le direzioni.

La mammella e il letto chirurgico ricevono rispettivamente 45 Gy e 50 Gy in 20 applicazioni, in 4 settimane. Il piano di cura è stato realizzato utilizzando 2/4 campi tangenziali. Le pazienti (pz) sono state divise in 2 gruppi. Il gruppo che riceve solo ormonoterapia (OT-108pz) e il gruppo che riceve chemioterapia (CT±OT-40pz). Il gruppo CT è stato suddiviso in: gruppo 1 antracicline, gruppo 2 taxani, gruppo 3 CMF. La RT è stata somministrata in concomitanza solo con CMF, nei sottogruppi 1 e 2 la RT è stata sequenziale alla CT.

Risultati: Sono state trattate 148 pz. L'analisi parziale dei dati ha mostrato che almeno il 95% del volume (vol) della mammella e del letto operatorio ricevono il 95% della dose di prescrizione. Il vol della mammella che riceve una dose $\geq 95\%$ è stato del 98.8% (valore medio); il vol medio del polmone omolaterale che riceve 16 Gy è stato 12.3%, la dose media al cuore 1.4 Gy. Il gruppo solo OT ha riportato una tossicità cutanea G1 (RTOG) del 61.1%, G2 del 34.2%, G3 del 0.9%. Il gruppo CT ha riportato in totale una tossicità cutanea G1 del 53.8%, G2 del 41.1%, G3 del 0%. La tossicità gastroesofagea nel gruppo OT si è verificata nel 2.8% e nel 0% nel gruppo CT. Nel gruppo CT, la tossicità cutanea di G2-3 si è verificata nel sottogruppo 1 nel 37.5%, sottogruppo 2 nel 45.5% e sottogruppo 3 nel 41.6%.

Conclusioni: Tossicità di grado ≥ 2 si sono verificate maggiormente nel gruppo CT rispetto al gruppo OT. Tra i vari schemi di CT utilizzati la tossicità maggiore è stata osservata con l'utilizzo di taxani. L'applicazione della modalità TomoDirect con IMRT-SIB mostra una buona fattibilità e convenienza tecnica in termini di distribuzione della dose. La nostra opinione è che questa modalità sarebbe una buona opzione per trattare simultaneamente la mammella e il letto tumorale, ma è utile compararla con i pregressi dati acquisiti con la 3D-CRT+boost concomitante.

P124

VALUTAZIONE RETROSPETTIVA DELLA TOSSICITÀ POLMONARE, CUTANEA E EMATOLOGICA NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE CON ANTRACICLINE, TAXANI E RADIOTERAPIA IN PAZIENTI CON NEOPLASIA MAMMARIA AD ALTO RISCHIO

M. Crociani, G. Orlandini, P. Tini, V. Nardone, L. Pirtoli

U.O.C. Radioterapia, AOUS Le Scotte, Siena, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità di un trattamento adiuvante concomitante taxani/radioterapia nelle pazienti affette da neoplasia mammaria ad alto rischio.

Materiali e Metodi: Dal gennaio 2007 al marzo 2012 sono state trattate consecutivamente con chemioterapia a base di antracicline più taxani e radioterapia 94 pazienti affette da neoplasia mammaria ad alto rischio. Settantadue pazienti sono state sottoposte a chirurgia conservativa e 22 pazienti a mastectomia radicale modificata. Dopo chemioterapia a base di antracicline, 70 pazienti hanno eseguito chemioterapia con taxani seguita da radioterapia, e 24 pazienti

chemioterapia con taxani concomitante a radioterapia. È stata valutata la V20 del polmone omolaterale come fattore predittivo di polmonite da raggi (analisi di correlazione rho di Spearman). La tossicità ematologica è stata analizzata secondo i criteri WHO, la tossicità cutanea secondo i parametri RTOG. È stata eseguita un'analisi di contingenza (Fisher's exact test) per la correlazione tra le varie tossicità e il timing della chemioterapia con taxani.

Risultati: Il 3.2% delle pazienti sottoposte a trattamento sequenziale ha sviluppato pneumopatia da raggi sintomatica, che ha necessitato di terapia cortisonica (2 pazienti trattate con radioterapia su parete toracica dopo mastectomia, 1 paziente dopo radioterapia su corpo mammario seguita a chirurgia conservativa). Di queste pazienti la V20 polmonare omolaterale era rispettivamente del 16%, del 30% e del 13%. Nessuna paziente trattata con chemioterapia concomitante ha presentato tossicità polmonare. La tossicità ematologica è stata maggiore nel gruppo di terapia concomitante, grado 3 in 6 pazienti su 24 (25%), grado 4 in 2 pazienti su 24 (8.3%), mentre nel gruppo sequenziale non si è verificata tossicità ematologica di grado 3/4. Con un follow-up di 13-76 mesi (media 32.7 mesi), le recidive loco-regionale sono state 3 nel gruppo sequenziale, nessuna nel gruppo concomitante. Cinque pazienti hanno sviluppato metastasi a distanza, una nel gruppo sequenziale e quattro nell'altro gruppo. Non vi è differenza significativa nei due gruppi per quanto riguarda la tossicità cutanea.

Conclusioni: Questi risultati dimostrano, pur su una casistica non numerosa, che la chemioterapia con taxani concomitante al trattamento radioterapico presenta un ottimo profilo di tossicità e tollerabilità per le pazienti, con un miglior controllo locoregionale.

P125

TOSSICITÀ CUTANEA CORRELATA AL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO POSTOPERATORIO PER CARCINOMA MAMMARIO: INTERAZIONE CON I TRATTAMENTI CHEMIOTERAPICI

M.P. Ciliberti¹, D. DiCosmo¹, A. Natuno¹, A. Errico¹, G. Squeo¹, S. Carbone¹, A. Lamacchia², P. Nardella³, A. De Zio², A.M. Cicoria², R. D'Agostino², S. Bambace¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari; ³Specialista in igiene e medicina preventiva

Premessa e Scopo: La maggior parte delle pazienti sottoposte a Radioterapia adiuvante per carcinoma mammario presenta una tossicità acuta cutanea di vario grado, dall'eritema all'epiteliosi secca o umida. Sulla base dello stadio di malattia e delle caratteristiche del tumore mammario, la paziente può essere sottoposta a chemioterapia adiuvante prima dell'inizio della radioterapia. Lo Scopo del nostro studio è quello di indagare se la chemioterapia adiuvante, effettuata prima della radioterapia, possa avere un effetto negativo sull'entità della tossicità cutanea radioindotta.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato la tossicità cutanea acuta di due gruppi di pazienti trattate nel nostro Centro da Marzo 2012 a Febbraio 2013 con Radioterapia conformazionale postoperatoria sulla mammella fino ad una dose di 60 Gy. Il gruppo 1 (27 pazienti) è stato sottoposto a chemioterapia adiuvante con antracicline e/o taxani prima della radioterapia, iniziata circa 20 giorni dopo l'ultima somministrazione. Il gruppo 2 (17 pazienti) non è invece stato sottoposto a chemioterapia. Il volume mammario mediano nel gruppo 1 è stato 752.5 cc, nel gruppo 2 è stato 748.2 cc. Settimanalmente è stata valutata la tossicità cutanea acuta, classificandola sulla base della scala RTOG. Sono state pianificate visite settimanali alla dose di 10 Gy, 20 Gy, 30 Gy, 40 Gy, 50 Gy e 60 Gy. Tutte le pazienti hanno completato l'intero corso di Radioterapia pianificato.

Risultati: A metà del trattamento (30 Gy) il 79% delle pazienti nel gruppo 1 e il 35% del gruppo 2 ha presentato tossicità G2. Al termine del trattamento (60Gy), nessuna paziente ha presentato tossicità G0 oppure >G2. Nel gruppo 1, il 21% ha presentato tossicità G1 e il 79% tossicità G2. Nel gruppo 2, il 49% ha presentato tossicità G1 e il 59% tossicità G2. L'analisi statistica non ha rilevato differenze significative.

Conclusioni: Dalla nostra analisi, se pur condotta su un campione ridotto di pazienti, appare che la chemioterapia con antracicline e/o taxani effettuata prima della RT anticipa l'insorgenza della tossicità G2 delle pazienti trattate sulla mammella, pur non essendo stata rilevata una significatività statistica. Tuttavia, è necessario un campione più ampio al fine di confermare i nostri dati preliminari.

P126

INCIDENZA DI PSORIASI E TOSSICITÀ CUTANEA IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA PER CANCRO MAMMARIO

F. Pastore¹, A. Faiella¹, P. Romanelli¹, F. Doria¹, A. Di Biase¹, R. Solla^{1,2}, A. Farella¹, R. Liuzzi^{1,2}, L. Cella^{1,2}, G. Punzo^{1,2}, M. Conson¹, R. Pacelli^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università "Federico II", Napoli; ²Istituto di Biostrutture e Bioimmagini - C.N.R., Napoli, Italia

Scopo: La psoriasi è una malattia cronica cutanea di carattere immunitario che interessa l'1-3% della popolazione mondiale. Alcuni studi suggeriscono un associazione tra la psoriasi e lo sviluppo di alcune neoplasie. La finalità di questo studio era quella di valutare prospetticamente l'incidenza di psoriasi e la tossicità cutanea in pazienti affetti da cancro mammario operati con chirurgia conservativa e sottoposti a trattamento radioterapico postoperatorio sulla mammella residua.

Pazienti e Metodi: Centoventotto pazienti consecutive affette da cancro della mammella localizzato afferenti al reparto di Radioterapia dell'Università "Federico II" di Napoli sono state visitate per controllare clinicamente la presenza di segni di psoriasi. La diagnosi veniva posta in presenza di riscontro di lesio-

ni eritemato-desquamative simmetriche suggestive di patologia psoriasica su zone precise quali gomiti, regione sacrale, ginocchia, cuoio capelluto. Il trattamento radioterapico consisteva in 25 frazioni da 2.0 Gy su tutta la mammella erogati in 5 settimane con un supplemento di 10 Gy sul letto tumorale per una dose totale rispettivamente di 50 Gy sulla mammella residua e 60 Gy sul letto tumorale. Il trattamento radioterapico consisteva in 25 frazioni da 2.0 Gy su tutta la mammella erogati in 5 settimane con un supplemento di 10 Gy sul letto tumorale per una dose totale rispettivamente di 50 e 60 Gy. I pazienti sono stati controllati durante e dopo il trattamento e la tossicità acuta cutanea è stata settimanalmente registrata secondo la scala RTOG.

Risultati: Il riscontro clinico di psoriasi si aveva in 17/128 pazienti (13%). La tossicità cutanea G3 alla fine del trattamento (VI settimana) è stata dell'8% (11/128). Quando i pazienti venivano però considerati separatamente in base alla presenza o meno di psoriasi la tossicità di grado G3 risultava essere del 29% (5/17) nei pazienti psoriasici e del 5% (6/111) negli altri pazienti (p < 0.0001).

Conclusioni: I nostri dati suggeriscono che l'incidenza di psoriasi è più elevata nelle pazienti affette da cancro della mammella rispetto alla popolazione generale e indicano che la tossicità cutanea acuta di grado elevato si verifica con una probabilità significativamente maggiore in questi pazienti.

P127

RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA DOPO CHEMIOTERAPIA CON ANTRACICLINE E TAXANI NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO INIZIALE

L. Paoletti¹, P. Alpi¹, R. Barca¹, S. Fondelli¹, B. Grilli Leonulli¹, F. Rossi¹, M. Esposito², A. Ghirelli², S. Pini², S. Russo², P. Bastiani¹

¹Radioterapia; ²Fisica Sanitaria Azienda Sanitaria Firenze, Ospedale S. M. Annunziata, Italia

Scopo: La dermatite post-attinica è un effetto collaterale comune dell'irradiazione mammaria dopo chirurgia conservativa. Le schedule di radioterapia ipofrazionata, sempre più impiegate per ridurre il tempo globale di trattamento, rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo di tossicità cutanea, così come gli schemi di chemioterapia più comunemente utilizzati in fase adiuvante nelle forme di carcinoma mammario con caratteristiche biologiche sfavorevoli. Scopo di questa analisi è la valutazione della tossicità in pazienti sottoposte a radioterapia ipofrazionata sul corpo mammario, dopo chemioterapia adiuvante contenente antracicline e taxani, presso la Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze.

Materiali e Metodi: Dal gennaio 2011 all'aprile 2013, 120 pazienti (età media 58 anni, range 36-82) operate conservativamente per carcinoma mammario in stadio iniziale (n=94, 78% stadio 0-1; n=26, 22% stadio II; n=67, 56% mammella destra; n=53, 44% sinistra), sono state trattate con radioterapia ipofrazionata sul corpo mammario, per una dose di 42.56 Gy in

16 frazioni sull'intera mammella +/- boost sequenziale di 10 Gy in 4 frazioni sul letto operatorio. E' stata considerata ottimale una copertura del PTV compresa tra il 95% e il 105% della dose di prescrizione (dose massima accettabile: 107%). La tossicità è stata valutata secondo i criteri RTOG/EORTC durante il trattamento e dopo 3 mesi dal completamento della radioterapia.

Risultati: Delle 120 pazienti trattate, 18 (15%) avevano effettuato in precedenza terapia sistemica con schedule contenenti antracicline e/o taxani. 6 pazienti (5%) hanno effettuato terapia con trastuzumab durante il trattamento radiante. 78 pazienti (65%) assumevano terapia ormonale adiuvante. Tutte le pazienti hanno completato il trattamento come pianificato, senza interruzioni dovute a tossicità. 40 pazienti (48%) hanno presentato tossicità cutanea di grado 1-2, 9 delle quali (22%) avevano effettuato in precedenza chemioterapia. Non si sono osservate tossicità di grado 3 o superiore. A 3 mesi dal termine del trattamento, nessuna paziente ha presentato tossicità cutanea significativa, con recupero completo dalla dermatite attinica.

Conclusioni: Nella nostra esperienza, l'irradiazione del corpo mammario residuo con ipofrazionamento non si associa a tossicità cutanea significativa, neanche se effettuata dopo chemioterapia, verosimilmente grazie ai criteri di selezione delle pazienti seguiti in fase di treatment planning.

P128

IRRADIAZIONE DEL CORPO MAMMARIO SINISTRO CON TECNICA VMAT IN PAZIENTE CON PECTUS EXCAVATUM E DEPRESSIONE DELLA FUNZIONALITÀ CARDIACA DOPO CHEMIOTERAPIA

L. Paoletti¹, P. Alpi¹, R. Barca¹, S. Fondelli¹, B. Grilli Leonulli¹, F. Rossi¹, M. Esposito², A. Ghirelli², S. Pini², S. Russo², P. Bastiani¹

¹Radioterapia; ²Fisica Sanitaria Azienda Sanitaria Firenze, Ospedale S. M. Annunziata, Italia

Scopo: L'irradiazione della mammella sinistra in pazienti con *pectus excavatum* comporta problematiche tecniche rilevanti in fase di treatment planning. Obiettivo di questo studio è l'identificazione del miglior trattamento possibile in termini di copertura del target e risparmio degli organi critici.

Materiali e Metodi: Una paziente di 49 anni, affetta da valvulopatia e operata per neoplasia mammaria sinistra (stadio I, ER e PgR-, ki67 30%, HER2+), in terapia adiuvante con trastuzumab dopo chemioterapia con antracicline e taxani, e con depressione della funzione sistolica post-cht (FE 48% vs 60% basale), viene alla nostra osservazione per trattamento adiuvante su mammella residua. La paziente presenta una conformazione fisica problematica, che non consente un trattamento convenzionale con fasci tangenti. E' stato effettuato un confronto dosimetrico tra piani di trattamento 3D, IMRT (a 7 fasci) e VMAT. La TC di simulazione è stata effettuata con ausilio di Elekta ABC per valutazione delle escursioni respiratorie. La dose

prescritta è 50 Gy al corpo mammario + 10 Gy di boost al letto operatorio. Sono stati confrontati, per ogni piano di trattamento, la copertura del target e la dose agli OAR (cuore, polmone, mammella controlaterale).

Risultati: La copertura del PTV è risultata accettabile con 3D-cRT e VMAT, più scarsa con IMRT (90% al 90% del volume). La dose al cuore con fasci tangenti risulta non accettabile (Dmax 53.7 Gy, Dmean 4.5 Gy, V10 8%, V30 6%), mentre con VMAT (Dmax 14 Gy, Dmean 4 Gy, V10 4.7%) e IMRT (Dmean 5.5 Gy, V10 8%) si riduce significativamente. La V20 al polmone sinistro è pari al 16% con VMAT e 3D vs 24% con IMRT, per quanto con VMAT il polmone destro riceve una dose più elevata (V10 11%). La dose (D15%) alla mammella destra è risultata 5.5 Gy con VMAT vs 7 Gy con IMRT. Il tempo di trattamento (4 min con 3D) è <10 min con VMAT. Si è deciso di trattare la paziente con tecnica VMAT, con buona copertura del target e maggior risparmio del cuore. Sul PTV boost è stato effettuato un trattamento 3D sequenziale. La paziente ha completato il trattamento con ottima tolleranza. Nessun evento cardiaco segnalato.

Conclusioni: VMAT risulta preferibile per l'irradiazione della mammella sinistra in caso di *pectus excavatum*, consentendo adeguata copertura del PTV nel rispetto dei constraints agli OAR, e con tempi di trattamento minori rispetto a IMRT. E' necessario un più lungo follow-up per il monitoraggio della tossicità tardiva.

P129

VALUTAZIONE OGGETTIVA E SOGGETTIVA DELLA TOSSICITÀ E DEL RISULTATO ESTETICO IN PAZIENTI SOTTOPOSTE A BOOST SEQUENZIALE CON FASCI ESTERNI VERSUS BOOST ANTICIPATO INTRAOPERATORIO NEL TRATTAMENTO ACCERLERATO MODERATAMENTE IPOFRAZIONATO DELL'INTERA MAMMELLA

S. Parente^{1,2}, P. Bonfili¹, M. Di Staso¹, P. Franzese¹, V. Ruggieri¹, G.L. Gravina^{1,2}, C. Fardella^{1,2}, D. Di Genova^{1,2}, M. Cerasani^{1,2}, M.E. La Verghetta^{1,2}, F. Marampon^{1,2}, M. Mancini^{1,2}, E. Varrassi^{1,2}, E. Di Cesare^{1,2}

¹U.O. Radioterapia, Ospedale S. Salvatore, L'Aquila; ²Laboratorio di Radiobiologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, L'Aquila, Italia

Scopo: Analizzare la tossicità e il risultato estetico nella radioterapia ipofrazionata della mammella associata a boost sequenziale a fasci esterni sul letto tumorale versus boost anticipato con la IORT, nel tumore della mammella in stadio iniziale.

Materiali e Metodi: Da aprile 2004 a maggio 2013 sono state osservate 499 donne (età compresa tra 39-78 anni) con carcinoma invasivo della mammella stadio I e II. Tutte le pazienti hanno ricevuto 42.40 Gy (2.65 Gyx16#) con radioterapia a fasci esterni, 452 pazienti sono state sottoposte a boost sequenziale (10 Gy - 2.50 Gyx4#) e 47 a boost anticipato con IORT

(10 Gy in singola frazione). La tossicità e il risultato estetico sono stati valutati utilizzando la scala di tossicità RTOG e uno specifico questionario rispettivamente. È stata eseguita un'analisi di propensione per ridurre l'impatto dei fattori di confondimento sul risultato.

Risultati: Tutte le pazienti hanno concluso l'intero trattamento; nessuna paziente ha mostrato tossicità cutanea acuta tale da interrompere il trattamento. Tossicità cutanea acuta di grado II è stata osservata in 6/47 (13%) casi nel boost anticipato versus 90/452 (20%) casi nel boost sequenziale. Nessuna paziente ha sviluppato alterazioni cutanee di grado maggiore. Per quanto riguarda la tossicità cutanea tardiva (iperpigmentazione e fibrosi) è stata osservata in 180/452 (20%) casi trattati con boost sequenziale e in 8/47 (17%) con boost anticipato. Per quanto riguarda il questionario sul risultato estetico 294/452 (65%) pazienti trattate con boost sequenziale e 42/47 (90%) pazienti trattate con boost anticipato si sono ritenute molto soddisfatte dell'aspetto generale del proprio seno.

Conclusioni: Sebbene la disparità numerica tra i due gruppi possa influenzare il risultato, questo bias è stato attenuato dall'analisi di propensione. I nostri risultati preliminari suggeriscono che il boost anticipato sul letto tumorale sembra ridurre la tossicità cutanea tardiva e migliora la percezione soggettiva del risultato cosmetico in pazienti con carcinoma mammario in fase precoce.

P130

LA CORNEOMETRIA NELLA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DELLE PAZIENTI CON CANCRO MAMMARIO SOTTOPOSTE A TRATTAMENTO RADIANTE

V. Ravo¹, R. Di Franco², E. Sammarco³, S. Falivene², F.M. Giugliano¹, A. Di Lecce², A. Martino², M.G. Calvanese², R. Parziale², P. Muto¹

¹UOC Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale", IRCCS, Italia; ²Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Seconda Università degli studi di Napoli, Napoli, Italia; ³UOS Dermatologia P.O. Ascalesi, Napoli, Italia

Scopo: Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare il duplice approccio, sia clinico con l'esame obiettivo che strumentale con la corneometria, nella gestione della tossicità cutanea mammaria da radioterapia.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato in un anno un gruppo di 100 pazienti trattate con radioterapia per cancro mammario. Le pazienti sono state divise in cinque gruppi di 25 ognuno e ad ogni gruppo è stato prescritto in prevenzione uno dei seguenti trattamenti topici: Betaglucan, sodium hyaluronate (Neoviderm[®]), Vitis vinifera A. s-I-M.t-O.dij (Ixoderm[®]), Alga Atlantica plus Ethylbisiminomethylguaicolo and Manganese Cloruro (Radioskin1[®]) and Metal Esculetina plus Ginko Biloba and Aloe vera (Radioskin 2[®]); Natural triglycerides-fitosterols (Xderit[®]); Selectiose plus thermal water of Avene (Trixera[®]).

Tutte le creme idratanti venivano applicate due volte al giorno partendo da 15 giorni prima fino a un mese dopo la fine del trattamento radiante. Prima e durante il trattamento le pazienti venivano valutate settimanalmente con esame obiettivo e con la corneometria, al fine di rilevare tossicità cutanea secondo la scala RTOG e lo stato di idratazione.

Risultati: Tutte le pazienti hanno completato il trattamento; il 72% di esse ha presentato una tossicità cutanea G1, il 18% una tossicità G2, il 10% una tossicità G3, in nessun caso è stata rilevata tossicità G4. La valutazione con esame corneometrico ha confermato il ruolo protettivo delle creme utilizzate in prevenzione e ha evidenziato l'importante ruolo della corneometria nell'individuare una dermite radio-indotta in stadio molto precoce.

Conclusioni: L'uso preventivo di prodotti topici riduce l'incidenza di effetti nocivi cutanei in pazienti trattate con radioterapia per cancro della mammella.

Una valutazione strumentale della tossicità cutanea può aiutare i radioterapisti oncologi ad usare strategie che prevengano l'insorgenza di tossicità severe. Tutte le preparazioni topiche utilizzate in questo studio si sono mostrate egualmente valide nel trattamento del danno cutaneo indotto da Radioterapia.

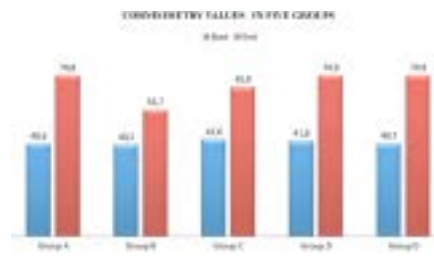


Figura 1. La corneometria nella gestione multidisciplinare delle pazienti con cancro mammario sottoposte a trattamento radiante.

P131

FATTORI PREDITTIVI DELLA DOSE AL CUORE IN PAZIENTI TRATTATE CON RADIOTERAPIA AD INTENSITA' MODULATA PER CARCINOMA MAMMARIO DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

F. Ricchetti, S. Naccarato, R. Ruggieri, G. Sicignano, A. Farneti, G. Sanguineti

Radioterapia, Ospedale Sacro Cuore, Negrar (VR)

Scopo: Identificare fattori predittivi della dose al cuore nel trattamento radioterapico adiuvante con radioterapia ad intensità modulata (IMRT) del tumore della mammella.

Materiali e Metodi: Sono state considerate 101 pazienti consecutive trattate tra ottobre 2011 e gennaio 2013, a scopo adiuvante, con IMRT a 5-7 campi fissi dopo chirurgia conservativa per tumore della mammella. Nell'ottimizzazione si è tentativamente limitato il volume del cuore che riceve 20 Gy sotto il 10% (V20<10%). Nelle pazienti con conformazione anatomica più sfavorevole si è optato preferibilmente

per una tecnica a 7 campi (tutte le pazienti che avevano i linfonodi mammari interni, IMC, inclusi nel volume di trattamento). Abbiamo analizzato le seguenti caratteristiche della paziente o del trattamento: lateralità della mammella trattata, sede del letto tumorale, numero di campi di trattamento, pianificatore, data della pianificazione, volume dei due PTV, rapporto fra PTV, irradiazione delle stazioni linfonodali. L'intervallo temporale di pianificazione è stato diviso in quattro periodi; nel quarto e ultimo le aperture e le rotazioni dei collimatori, prima dell'ottimizzazione inversa, sono state scelte da parte del pianificatore sulla base della sua esperienza.

Risultati: La mediana della V20 è stata di 5.7% (range 0-36.8), la mediana della dose media di 8.5 Gy (range 1.8-19.1); il coefficiente di correlazione fra le due variabili è di 0.81. In 24 pazienti (24%) il constraint V20<10% non è stato raggiunto. All'analisi univariata (regressione logistica) il mancato raggiungimento del constraint è correlato in maniera statisticamente significativa al lato di trattamento (p=0.002), all'irradiazione degli IMC (p=0.01), al numero di campi (5 vs 7, p=0.002), al pianificatore (p=0.012) e alla data di trattamento (ultimo quarto vs primi 3/4, p=0.026). All'analisi multivariata si conferma la correlazione con il lato (DX vs SN, OR 0.148, p=0.003), il periodo di pianificazione (p=0.042), l'irradiazione dei linfonodi mammari interni (p=0.003) e il numero di campi (p=0.026 senza IMC, p=0.006 con IMC).

Conclusioni: Fattori predittivi della dose al cuore nel trattamento con IMRT sulla mammella sono la lateralità e l'irradiazione della catena mammaria interna. La scelta delle aperture e delle rotazioni ottimali dei collimatori da parte del pianificatore, prima dell'ottimizzazione inversa, ha permesso di ridurre la dose al cuore in maniera statisticamente significativa.

P132

LA IORT CON INTRABEAM NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO INIZIALE: STUDI IN CORSO

M. Roncadin, M. Trovò, S. Massarut¹, M. Mileto¹, G. Baldassarre², B. Belletti², G. Sartor³, M. Avanzo³, E. Capra³, M.G. Trovò

SOC Oncologia Radioterapica; ¹SOC Oncologia Chirurgica Senologica; ²SOC Oncologia Sperimentale; ³SOC Fisica Medica; Centro di Riferimento Oncologico (C.R.O.), Aviano (PN), Italia

Scopo: L'IntraBeam è una apparecchiatura mobile, utilizzabile in qualsiasi sala operatoria, che non richiede particolari schermature. E' dotata di una sorgente di raggi X di 50 Kv. Per le sue specifiche caratteristiche, si presta alla irradiazione intra-operatoria nei tumori della mammella in stadio iniziale. Per testare la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia dell'irradiazione con questa apparecchiatura, è stato condotto uno Studio Pilota dove il Boost convenzionale di radioterapia per via esterna veniva sostituito con il boost intra-operatorio erogato con IntraBeam. Lo Studio Pilota ha poi generato 2 studi internazionali randomizzati chiamati TAR-

GIT-A e TARGIT-B i cui risultati sono in corso di valutazione.

Materiali e Metodi: Per quanto riguarda lo Studio Pilota, sono stati trattati 302 pazienti, nel contesto di un gruppo internazionale, dove il CRO di Aviano ha contribuito all'accrual con circa un terzo dei pazienti (112 paz.). Lo studio confrontava il Boost convenzionale, erogato con radioterapia per via esterna con il Boost intra-operatorio erogato con IntraBeam. Per quanto riguarda lo studio randomizzato TARGIT-A, l'accrual totale programmato inizialmente di 2232 pazienti è stato esteso a 3432 pazienti. A questo studio hanno partecipato 32 centri nel mondo e il CRO di Aviano ha fornito circa il 10% dei pazienti totali. Il TARGIT-A, rivolto a pazienti affette da cancro della mammella, classificate a rischio basso-intermedio, paragonava il trattamento radiante convenzionale per via esterna al solo trattamento radiante intra-operatorio con IntraBeam. Tale trial mira a dimostrare la non-inferiorità del trattamento intra-operatorio con IntraBeam rispetto al trattamento convenzionale. Per quanto riguarda lo studio randomizzato TARGIT-B, l'accrual totale previsto è di 1900 pazienti. Il TARGIT-B rivolto a pazienti affette da cancro della mammella, classificate a rischio elevato, paragona il Boost convenzionale, erogato con radioterapia per via esterna, con il Boost intra-operatorio erogato con IntraBeam. Tale trial mira a dimostrare la superiorità del Boost intra-operatorio con IntraBeam rispetto a quello convenzionale. Questo studio internazionale è stato attivato quest'anno e l'accrual dei pazienti è in corso.

Risultati: Per quanto riguarda lo Studio Pilota, ad un follow-up di 60,5 mesi, lo studio pilota ha evidenziato un tasso di recidive pari all'1,73% nel gruppo trattato con IntraBeam, rispetto al 4,3% della radioterapia convenzionale nello studio dell'EORTC. Il trattamento è stato ben tollerato e non ha evidenziato tossicità rilevanti. Per quanto riguarda lo studio TARGIT-A, ad un follow-up di 4 anni, raggiunto attualmente da 2020 pazienti su un totale di 3451, i risultati disponibili sono riportati in tabella.

Tabella 1. Risultati

	N° Paz.	Braccio EBRT	Braccio IORT	P-Value
Tutte le pazienti	302	150	152	
n° Recidive locali (%)	5	11	22	0.0004
Morte totale	88	51	37	0.0009
Morte per il carcinoma	56	30	26	0.0001
n° Morte altre cause	32	21	11	0.0001

Braccio EBRT	Braccio TARGIT						
Morte totale 1,2%	Morte totale 3,2%						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Trattamento immediato</th> <th>Trattamento ritardato</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Morte totale 2,3%</td> <td>Morte totale 5,0%</td> </tr> <tr> <td>(13 pazienti)</td> <td>(17 pazienti)</td> </tr> </tbody> </table>	Trattamento immediato	Trattamento ritardato	Morte totale 2,3%	Morte totale 5,0%	(13 pazienti)	(17 pazienti)
Trattamento immediato	Trattamento ritardato						
Morte totale 2,3%	Morte totale 5,0%						
(13 pazienti)	(17 pazienti)						

Braccio EBRT	Braccio TARGIT						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Trattamento immediato</th> <th>Trattamento ritardato</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Differenza assoluta 1,8%</td> <td>Differenza assoluta 3,7%</td> </tr> <tr> <td>(13 pazienti)</td> <td>(17 pazienti)</td> </tr> </tbody> </table>	Trattamento immediato	Trattamento ritardato	Differenza assoluta 1,8%	Differenza assoluta 3,7%	(13 pazienti)	(17 pazienti)
Trattamento immediato	Trattamento ritardato						
Differenza assoluta 1,8%	Differenza assoluta 3,7%						
(13 pazienti)	(17 pazienti)						

Nonostante il rilevante numero di pazienti con prognosi sfavorevole, il numero di eventi in entrambe le braccia è molto basso.

Nel braccio TARGIT: percentuale leggermente maggiore di recidive locali rispetto al braccio EBRT, ma comunque entro il limite pre-stabilito di non-inferiorità del 2,5%. Risultati molto più favorevoli nel gruppo "trattamento immediato" rispetto al gruppo "trattamento ritardato".

Conclusioni: Per quanto riguarda lo Studio Pilota, i risultati molto soddisfacenti giustificano l'attivazione dello studio randomizzato di superiorità, chiamato TARGIT-B, attualmente in corso. Per quanto riguarda lo studio TARGIT-A, al momento attuale, il numero globale di recidive, relative al gruppo di pazienti che hanno raggiunto i 4 anni di follow-up, è molto basso. Nonostante una percentuale di recidive leggermente più alta nel braccio che ha utilizzato il TARGIT rispetto al braccio della Radioterapia convenzionale per via esterna; il limite prestabilito del 2,5% di differenza tra i 2 bracci per dimostrare la non-inferiorità, è stato mantenuto. Inoltre, si rileva che vi è stato un numero maggiore di morti, non dovute al tumore della mammella, nel braccio EBRT rispetto al braccio TARGIT (35 vs 17). I risultati del TARGIT erogato immediatamente dopo l'asportazione del tumore sono molto più favorevoli del TARGIT erogato in maniera dilazionata. Sono in corso studi di ricerca translazionale, a partire dai fluidi di drenaggio della cavità chirurgica e dei tessuti adiacenti e su modelli murini, per studiare le modalità di proliferazione cellulare e di progressione, studiando i meccanismi molecolari attivati nei pazienti trattati e non-trattati con radioterapia intraoperatoria.

P133

STUDIO POLO (PARTIAL OMITTED LOBE): IRRADIAZIONE DELLA MAMMELLA IN TOTO CON RISPARMIO DELL'AREA GIÀ TRATTATA CON IRRADIAZIONE PARZIALE IN PAZIENTE CON RECIDIVA LOCALE

S. Ronchi^{1,3}, A. Morra¹, V. Dell'Acqua¹, C. Fodor¹, S. Dicuonzo^{1,3}, B.A. Jereczek-Fossa^{1,3}, F. Cattani², R. Cambria², R. Luraschi², F. Pansini¹, M.C. Leonardi¹, R. Orecchia^{1,3}

¹Divisione di Radioterapia; ²Divisione di Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia; ³Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: Indagare la fattibilità della RT di salvataggio sulla mammella in toto dopo fallimento locale della progressiva irradiazione parziale (PBI) in un altro quadrante, quando la recidiva locale è trattata con un secondo intervento chirurgico conservativo.

Materiali e Metodi: Le pazienti (pz) precedentemente irradiate con PBI utilizzando elettroni intraoperatori che recidivano in un altro quadrante, e che ricevono una seconda chirurgia conservativa sono eleggibili per questo studio di fase II chiamato POLO (Partially Omitted Lobe). L'endpoint primario è la valutazione della tossicità acuta. È previsto l'arruolamento di 34pz in una prima fase e di altre 20 in una seconda fase (procedura a 2 fasi secondo Simon). L'area precedentemente irradiata con ELIOT è individuata da clips chirurgiche inserite durante la prima quadrantectomia, o dall'area di fibrosi clinica e radiologica. Il trattamento comprende l'intera mammella con risparmio dell'area precedentemente sottoposta a PBI. La mammella riceve 45Gy (50Gy sul recente letto operatorio con boost concomitante (SIB) se l'area della recidiva è sufficientemente

distante dalla sede della prima irradiazione), il 5%, 25%, 50% e 95% dell'area PBI riceve non più di 20Gy, 15Gy, 10Gy e 5Gy, rispettivamente. Se verrà registrato un tasso di tossicità acuta severa $\leq 5\%$, questo valore sarà considerato sufficiente per ulteriori investigazioni.

Risultati: Fino ad oggi sono state irradiate 3 delle 54pz da includere nello studio. Tecnicamente il trattamento risulta fattibile utilizzando la modalità elicoidale di Tomotherapy. Il 5%, 25%, 50% e 95% dell'area PBI ha ricevuto in media rispettivamente 21.6Gy, 13.8Gy, 8.8Gy e 3.6Gy. Il 95% e il 90% del volume dell'intera mammella (esclusa l'area ELIOT) ha ricevuto in media l'88% e il 95.4% della dose di prescrizione. La tossicità acuta nelle 3pz trattate ad oggi è risultata accettabile. Durante il trattamento 2/3pz hanno sviluppato tossicità acuta di grado 2 (1eritema e 1epiteliolisi non confluyente), a distanza dalla sede precedentemente trattata con ELIOT. A un mese, tutte e 3pz hanno riportato assenza di tossicità.

Conclusioni: In considerazione dell'aumento dei trattamenti con PBI, e di conseguenza dell'aumento del rischio di recidive locali, ci si attende che le problematiche relative alla strategia terapeutica ottimale diventino sempre più di primaria importanza. In questo contesto, la fattibilità tecnica di un ritrattamento dell'intera mammella che mantenga in sede l'area precedentemente irradiata con PBI è meritevole di essere oggetto di investigazioni.

P134

FATIGUE DURANTE E DOPO IL TRATTAMENTO RADIANTE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA NEOPLASIA MAMMARIA: CORRELAZIONE CON IL LIVELLO DI CITOCHINE E I VALORI EMATOLOGICI

M. Santoro, T. Mingrone, O. Durante, A. Pingitore, S. Molica, D. Pingitore

Department of Hemato-Oncology, Hospital Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italia

Purpose: Cancer-related fatigue is one of most prevalent symptom among women submitted to radiotherapy (RT) for breast cancer (BC). Despite its prevalence the mechanism of onset is unknown still: one possible mechanism is activation of the immune system, through the mediation by proinflammatory cytokines interleukin (IL), IL-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) as host response to tissue damage determined by the radiant treatment. To purpose of this study was to determine the level of fatigue in a group of BC patients its relation to anxiety, depression, serum cytokines, cortisol and blood count levels.

Methods: Twenty-eight patients who received adjuvant RT after breast conserving surgery were studied. The patients' subjective feeling of fatigue intensity was measured according to with two standardized self-assessment instruments the Fatigue Assessment Questionnaire (FAQ) and a visual analog scale (VAS) on fatigue intensity before the start and weekly during RT, as well as 14 days and 3-6 and 12 months after RT. In

addition, a differential blood cell count and the serum levels of the cytokines- IL1-b., IL-6, and TNF-a, were determined in parallel to the fatigue assessments.

Results: 60% of patients reported non presence of fatigue before the start of RT. Fatigue intensity as assessed with the VAS increased gradually during radiotherapy, 14 days after the end of radiotherapy, the fatigue intensity was still higher than before treatment, but 3 months later, fatigue was lower than at the pre-treatment level. IL-1b, IL-6, and TNF-a, and hemoglobin levels did not change during therapy. Peripheral blood cell levels declined significantly during therapy and were still low 3 months after treatment. Until treatment week 5, lymphocytes were reduced to almost 50% of their initial values. Patients that introduce fatigue had significantly lower serum levels of cortisol than the nonfatigued patients as well as differences in two lymphocyte populations, at 3-6 and 12 months after the end of radiotherapy.

Conclusions: This study has shown that significant fatigue is common in patients receiving breast irradiation and is precipitated during radiotherapy in some patients but not other. In the patients that show an increase of the fatigue during adjuvant RT, fatigue returned to pre-treatment levels 3 months after treatment. In our study, no evidence was found that anxiety, depression, serum levels of IL1-b, IL6, TNF-a and hemoglobin levels were correlate with treatment induced fatigue.

P135

ANALISI DI UNA SERIE DI 515 PAZIENTI TRATTATE CON CHIRURGIA CONSERVATIVA, TERAPIA ORMONALE E RADIOTERAPIA ADIUVANTE PER CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO INIZIALE PRESSO L'ISTITUTO DEL RADIO "O. ALBERTI" DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA

B. Shehi, F. Trevisan, M. Urpis, P. Ghirardelli, L. Baushi, S. Pandini, L. Costa, M. Buglione, S.M. Magrini

Cattedra di Radioterapia dell'Università degli Studi di Brescia; Istituto del Radio "O. Alberti" degli Spedali Civili di Brescia

Scopo: Analizzare le tossicità nelle pazienti (pz) sottoposte a radioterapia (RTT) adjuvante e ormonoterapia (OT) dopo chirurgia conservativa per carcinoma (ca) mammario localizzato.

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2008 a Dicembre 2012, 1546 pz affette da ca mammario in stadio iniziale sono state trattate presso il nostro Istituto con RTT postoperatoria, tecnica 3D conformazionale, 6-10 MV. E' stata condotta un'analisi descrittiva retrospettiva su una coorte di 515 pz consecutive con caratteristiche cliniche omogenee (ca mammario pTis, pT1-2 N0-1), di cui 249 pz sottoposte a RTT con schema ipofrazionato (44 Gy totali, 2.75 Gy/die). In 148 casi (59.4%) è stato associato boost sequenziale con elettroni sul letto tumorale (8-16 Gy). La tossicità acuta è stata valutata secondo scala CTCAE v.4.0 con cadenza bisettima-

nale durante il trattamento e a un mese dal trattamento; la tossicità tardiva viene valutata con follow-up a cadenza semestrale nei primi tre anni e successivamente annuale. Il calcolo statistico è stato effettuato con software SPSS v.17.

Risultati: In 219 (88%) delle 249 pz il tumore è insorto dopo la menopausa. La maggior parte delle pz è stata sottoposta a quadrantectomia (91.2%), con margini chirurgici liberi (> 2 mm) nell'84.3% dei casi. Si è evidenziata una prevalenza di istotipo duttale (76.7%), grading G2 (46.2%), unifocale (83.1%) con la seguente distribuzione per stadio patologico: pTis nel 15.3%, pT1mi-T1a nel 9.2%, pT1b nel 30.1%, pT1c nel 38.2%, pT2 nel 7.2%. L'85.9% era N0. Il 93.2% è risultato positivo per i recettori degli estrogeni e l'86.3% per il progesterone. L'83.5% ha effettuato OT (il 57.4% con inibitore dell'aromatasi). La durata mediana dell'RTT è stata di 27 giorni (range 12 -55). La tossicità cutanea acuta è insorta con una distanza mediana di 19 giorni (range 5-63) dall'inizio RTT e comparsa alla dose mediana di 22 Gy. La tossicità cutanea è stata di grado G1 nel 75.9%, G2 nell'11.6% e G3 in 2% dei casi. In nessun caso si è dovuto sospendere la RTT.

Conclusioni: il trattamento ipofrazionato è stato ben tollerato. E' in corso un'analisi di confronto delle tossicità acute e tardive e analisi di sopravvivenza tra il gruppo di pz sottoposto a RTT ipofrazionata e il gruppo di pz trattato con RTT con frazionamento convenzionale nello stesso periodo.

P136

IL TRAPIANTO DI GRASSO AUTOLOGO (LIPOFILLING) NEL PERCORSO RICOSTRUTTIVO DELLA MAMMELLA DOPO MASTECTOMIA E RADIOTERAPIA

M.I. Carbonel Luna¹, M. Torchiano¹, D. Tartarini¹, L. Della chiesa¹, F. Fiorica², A. Stefanelli²

¹Istituto di Chirurgia Generale; ²U.O. radioterapia oncologica Az. Osp. UN. S. Anna, Ferrara, Italia

Scopo: La ricostruzione mammaria dopo radioterapia è sempre stata un argomento controverso sulla tempistica e sulla tecnica a causa del tasso elevato di complicanze dovuto al tessuto irradiato. Prendendo esempio dall'esperienza di Rigotti sull'utilizzo del reinnesto di grasso autologo (lipofilling) gli autori presentano i risultati preliminari della loro esperienza di ricostruzione mammaria utilizzando il trapianto di grasso autologo su parete toracica irradiata, eseguita presso l'Istituto di Chirurgia generale e l'U.O. di Radioterapia oncologica dell'Az. Osp. Un. S. Anna di Ferrara.

Metodi: Dal 2009 al 2012 sono state trattate sei pazienti sottoposte a mastectomia e successiva radioterapia alla dose di 50 Gy sulla parete toracica. Durante o dopo l'intervento di mastectomia è stato posizionato espansore sotto il muscolo pettorale e successivamente e periodicamente le pazienti sono state sottoposte ad espansione progressiva con iniezione di soluzione fisiologica e diverse applicazioni di lipofilling. Due pazienti hanno terminato il programma ricostrutti-

vo con l'inserimento della protesi definitiva mentre le restanti 4 pazienti, dopo inserimento dell'espansore, eseguono ancora le periodiche dilatazioni e infiltrazioni di grasso autologo.

Risultati: Non ci sono state complicanze immediate nella nostra esperienza. Il follow-up del primo trattamento completo è di 12 mesi, con un risultato estetico e clinico ottimale. L'inserimento della protesi definitiva è stato eseguito ad almeno un anno dalla fine del trattamento radiante dopo la conclusione del programma di dilatazione ed infiltrazione di grasso autologo (lipofilling).

Conclusioni: La positiva esperienza preliminare degli autori dimostra che l'utilizzo del trapianto di grasso autologo (lipofilling) determina un vantaggio nel rimodellamento anatomico durante l'espansione dei tessuti periprotetici in preparazione all'inserimento della protesi definitiva. Il numero delle applicazioni può essere variabile in base alle esigenze estetico-costruttive, in assenza di complicanze importanti e con un'alta percentuale di tollerabilità da parte delle pazienti. Tuttavia è necessario eseguire studi più estesi ed avere un follow-up più lungo prima di una applicazione clinica estensiva.

P137

L'USO TOPICO DI CREMA FITOTERAPICA (CAPILEN CREMA®) PUO' RITARDARE L'INSORGENZA DI RADIODERMITE NELLE PAZIENTI SOTTOPOSTE A RADIOTERAPIA MAMMARIA ADIUVANTE

A. Stefanelli, L. Forte, S. Medoro, A. Sgualdo, D. Lombardo, G. Zini, D. Maronta, E. Rainieri, M. Colella, S. Princivalle, F. Fiorica

U.O. radioterapia Oncologica Az. Osp. Universitaria S. Anna, Ferrara, Italia

Scopo: In questo lavoro abbiamo valutato la possibilità che un prodotto fitoterapico per uso topico (Capilen® crema) possa ritardare l'insorgenza di radiodermite ed il ricorso all'uso di presidi dermici a base di corticosteroidi nelle pazienti con cancro al seno.

Materiali e Metodi: Da gennaio ad agosto 2012 trenta pazienti operate per neoplasia mammaria sono state invitate ad utilizzare Capilen® crema due volte al giorno durante il trattamento radiante e fino a due settimane dal termine della radioterapia. Come confronto è stato preso un gruppo storico precedentemente trattato. La tossicità cutanea è stata valutata settimanalmente in accordo ai criteri dello score RTOG/EORTC. L'end point era dato dal tempo di insorgenza della tossicità cutanea.

Risultati: L'adesione al protocollo è stata ottima. Non vi è stata differenza statisticamente significativa nell'incidenza di radiodermite acuta tra il gruppo sperimentale (46.7%) ed il braccio storico di controllo (63.3%). Tuttavia solo il 3.3% di pazienti trattate con Capilen® crema ha avuto tossicità acuta cutanea G3 rispetto al 10% del gruppo di controllo. È stato riscontrato un beneficio nel ritardo della comparsa di

radiodermite acuta di grado G1 (p 0.04).

Conclusioni: La nostra esperienza ha evidenziato un beneficio nella possibilità di ritardare la comparsa di radiodermite nelle pazienti in trattamento per carcinoma mammario. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per confermare questi risultati.

P138

IMPATTO DEL VOLUME MAMMARIO SULLA TOS- SICITÀ CUTANEA ACUTA RADIOINDOTTA NEL TUMORE DELLA MAMMELLA

S. Takanen, R. Cassese, B. Resuli, A. Parisi, D. Masi, C. Proietti Semproni, R. Lisi, V. Tombolini

Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomico-patologiche - DAI Radioterapia Oncologica, Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università degli Studi di Roma, Italia

Scopo dello studio: Il volume della mammella rappresenta un fattore determinante per una tossicità più severa. Lo Scopo: del nostro studio è stato, pertanto, quello di valutare l'impatto del volume mammario sulla tossicità cutanea acuta nelle pazienti affette da cancro della mammella.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati di 350 pazienti affette da cancro della mammella invasivo, dal giugno 2009 a novembre 2012, presso la Radioterapia Oncologica, Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università degli Studi di Roma. L'età media era di 57.3 anni (intervallo 28-82 anni). Tutte sono state trattate con una irradiazione post-operatoria (post-quadrantectomia), con conferma istologica di carcinoma della mammella (STADIO IA – IIB). La radioterapia è stata somministrata con un LINAC a 6 MV con tecnica 3D-conformazionale, per una dose totale di 50 Gy sulla mammella più un sovradosaggio di 10 Gy sul letto tumorale (frazionamento convenzionale). Il volume mammario in centimetri cubi (cc) è stato misurato usando le immagini TC di pianificazione. La tossicità acuta cutanea è stata valutata mediante scala RTOG.

Risultati: Centocinquantaquattro (44%) pazienti hanno avuto una tossicità cutanea di grado G1, con un volume mammario medio di 661,43 cc e uno mediano di 624.5 cc. Centoventisette pazienti (36,2 %) hanno avuto una tossicità G2 con un volume mammario medio di 663,1 cc e uno mediano di 624.5 cc. Le pazienti con tossicità cutanea G3 sono state 63 (18%) con un volume mammario medio di 664.1cc e uno mediano di 626 cc. Infine 6 (1.71%) pazienti hanno mostrato una tossicità cutanea G4, con un volume mammario medio di 691.5 cc e uno mediano di 672 cc. Effettuando una analisi di varianza, il volume mammario è risultato associato ad una maggiore tossicità cutanea (P<0.01). Questa analisi, inoltre, ha evidenziato che a differenti gradi di tossicità corrispondevano diversi gruppi di volumi mammari.

Conclusione: Il nostro studio conferma i risultati di vari lavori in letteratura che hanno osservato come il volume mammario abbia un ruolo fondamentale nell'influenzare la tossicità cutanea acuta. L'evoluzione

delle tecniche di irradiazione e la disponibilità di adeguati prodotti topici durante il trattamento stanno riducendo la gravità della tossicità cutanea acuta radioindotta, in maniera indipendente dal volume mammario e da altri fattori individuali o collegati al trattamento.

P139

CHEMIO-RADIOTERAPIA CONCOMITANTE NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO IN FASE INIZIALE: ESPERIENZA DELL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE

G. Zei, I. Meattini, S. Bertocci, G. Francolini, S. Cecchini, C. Franzese, L. Di Brina, I. Furfaro, D. Scartoni, V. Scotti, C. De Luca Cardillo, L. Livi, G. Biti

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi Firenze, SODC Radioterapia, Italia

Scopo: La nostra analisi si pone l'obiettivo di valutare la tossicità relativa del trattamento radioterapico concomitante a chemioterapia con regimi basati su antracicline, nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario. In particolare si pone enfasi sull'impatto dell'interruzione del trattamento radiante e chemioterapico e la fattibilità di questo approccio terapeutico combinato.

Materiali e Metodi: Dal settembre 2002 al dicembre 2007, sono stati trattati 60 pazienti presso la Radioterapia Oncologica dell'Università di Firenze. L'età media dei pazienti alla presentazione era di 48.5 anni (range 38 - 64). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a chirurgia conservativa mammaria e radioterapia su corpo mammario (dose media 50 Gy, range 46 - 52). La chemioterapia è consistita di quattro cicli di AC (doxorubicina e ciclofosfamida) o quattro cicli di epirubicina (EPI), seguiti da quattro cicli di ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracile (CMF).

Risultati: Il trattamento concomitante ha causato tossicità cutanea acuta grado 3 nel 8.9% dei pazienti e un caso isolato di tossicità grado 4 (1.7%). A 5 anni dal termine del trattamento la tossicità cutanea è stata contenuta con un risultato estetico buono nel 90% dei casi. Per quanto riguarda la valutazione cardiaca, 6 dei 56 pazienti valutabili (10.7%) hanno sviluppato una riduzione asintomatica della frazione di eiezione del ventricolo sinistro >10% e <20% del valore di base. Non vi sono registrati casi di tossicità cardiaca sintomatica a 5 anni dal termine del trattamento combinato. La radioterapia è stata temporaneamente interrotta nel 21.3% e la chemioterapia nel 57.1% dei pazienti. L'interruzione del trattamento radiante non è mai stata superiore a 5 giorni consecutivi.

Conclusioni: Nella nostra esperienza, la chemioterapia concomitante non risulta essere un fattore significativo nell'interruzione del trattamento radioterapico. Inoltre, non sono stati registrati eventi cardiaci gravi in acuto e a 5 anni dal termine del trattamento.

P140

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NEL CARCINOMA DELLA VESCICA URINARIA: ESPERIENZA DELL'ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA DI MILANO

M.A. Gerardi^{1,5}, B.A. Jereczek-Fossa^{1,5}, D. Zerini¹, C. Fodor¹, M. Bonora^{1,5}, A. Surgo^{1,5}, F. Gherardi¹, A. Vavassori¹, A. Cecconi¹, R. Cambria², F. Cattani², M. Cossu Rocca³, E. Verri³, G. Musi⁴, O. De Cobelli^{4,5}, R. Orecchia^{1,5}

¹Divisione di Radioterapia; ²Dipartimento di Fisica Medica; ³Divisione di Oncologia Medica; ⁴Divisione di Urologia Istituto Europeo di Oncologia; ⁵Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: Analizzare fattibilità, tossicità (tox) e controllo oncologico dell'approccio multidisciplinare trimodale di preservazione d'organo nel carcinoma della vescica urinaria (CdV) non metastatico.

Materiali e Metodi: Criteri di inclusione di questo studio retrospettivo: pazienti (pz) con CdV M0 che hanno rifiutato la cistectomia; trattati con approccio trimodale (resezione vescicale transuretrale -TURVT-massimale, radiochemioterapia -RT/CT- e CT neoadiuvante o adiuvante) tra 6/2006 e 5/2013. Questo studio è stato notificato al Comitato Etico dell'Istituto Europeo di Oncologia, Milano.

Risultati: 12 pz hanno soddisfatto i criteri per questo studio (età media 62 anni). Lo stadio TNM includeva: T2N0M0 in 9 pz, T4N0M0 in 1 pz, T3bN2M0 in 1 pz, T3pN2M0 in 1 pz (dopo linfadenectomia). L'istologia: 10 pz con CdV a cellule transizionali (9 T2N0M0, 1 T4), 1 pz con CdV a piccole cellule, 1 pz con adenocarcinoma a cellule con castone. Lo schema standard di trattamento ha incluso massima TURVT (8 pz R0, 2 pz R1, 2 pz senza TURVT massimale per malattia localmente avanzata), seguita da RT (dose media alla vescica 52 Gy), concomitante a CT; successiva valutazione endoscopica, citologia urinaria e, in caso di non progressione, CT adiuvante. 2 pz hanno eseguito CT neoadiuvante, anziché quella adiuvante, di cui 1 pz con ca a piccole cellule e 1 pz per CdV localmente avanzato (T4). 8 pz hanno completato l'intero schema, 2 pz hanno concluso RT/CT ma CT adiuvante è ad oggi in corso. 1 pz ha terminato RT/CT ma, per la scarsa compliance, è stata persa per la CT adiuvante, 1 pz sta concludendo RT/CT. Follow-up (FU) medio è di 27 mesi nei pz che hanno completato l'intero trattamento. Tox acuta: 4 eventi GI G1, 1 G3, 6 eventi GU G1; 1 pz tox ematologica G3 (pz con mieloma multiplo concomitante). Nei 6 pz con FU >6 mesi, non è riportata tox tardiva >G3. La risposta clinica in 8 pz (pz valutabili sono stati quelli che hanno completato l'intero trattamento e disponibili al FU) ha incluso: risposta completa, stabilità e progressione di malattia in 6 pz (75%), 1 pz (T4, 12.5%), 1 pz (adenocarcinoma, 12.5%), rispettivamente. Al momento dell'analisi dei dati (5/2013), 5 pz sono vivi senza evidenza di malattia, 2 pz sono deceduti, 2 pz sono stati persi al FU, 3 pz stanno concludendo il trattamento.

Conclusioni: Approccio trimodale che include mas-

simi TURVT, RT e CT per CdV muscolo-invasivo, in pz che rifiutano la cistectomia, è una buona e fattibile opzione terapeutica e risulta in un basso tasso di tossicità acuta e tardiva.

P141**TRATTAMENTO DEI TUMORI UROTELIALI INFILTRANTI DELLA VESCICA, CON CONSERVAZIONE D'ORGANO, NEI PAZIENTI ANZIANI.**

E.F. Rizzo, A. Scuderi, B. De Pasquale, R. Bevilacqua, R.L.E. Liardo, D. Marletta, G. Privitera, C. Spatola
U.O. Radiodiagnostica e Radioterapia Oncologica, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania; U.O. Radiodiagnostica e Radioterapia Oncologica, PO Gaspare Rodolico, Catania, Italia

Scopo: Finalità dello studio è stata quella di valutare l'efficacia di un trattamento di chemioterapia di induzione (CT) + chemioterapia e radioterapia concomitante (CCRT) nei pazienti anziani (range 72-84 aa) "unfit", con urotelioma muscolo-invasivo, perseguendo la conservazione d'organo.

Materiali e Metodi: Tra marzo 2010 e dicembre 2011, sono stati arruolati 12 pazienti (range di età tra 72 e 84 aa) con urotelioma muscolo-invasivo della vescica, stadio T2-T3, G3. Nessuno con interventi pregressi di chirurgia addominale. Dieci non eleggibili per cistectomia radicale per comorbidità cardiologiche e/o metaboliche, due pz per rifiuto dell'opzione chirurgica. Il protocollo ha previsto 2 cicli di CT di induzione seguita, dopo ristadiazione, da CCRT. In relazione ai livelli pre-trattamento di creatinemia, i pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi. Gruppo A (8 pz) con normali livelli di creatinemia in cui i due cicli di CT di induzione sono stati espletati con CDDP 60mg/mq d.1 e Gemcitabina 800 mg/mq d.1-8, e CDDP 40 mg/mq settimanale, concomitante alla RT (EBRT). Nel gruppo B (4 pz), con livelli di creatinemia > 1,5 mg/dl, i due cicli di CT di induzione sono stati espletati con Carboplatino AUC 5 d.1 e Gemcitabina 800 mg/mq d.1-8, e Carboplatino AUC 2 settimanale, concomitante alla RT (EBRT). La EBRT, in entrambi i gruppi, è stata eseguita con tecnica 3DCRT "whole pelvis" + boost (48 Gy + 18 Gy), con dose totale alla vescica di 66 Gy.

Risultati: Gli effetti collaterali sono stati valutati secondo la scala CTCAE 4.03. Tutti i pz durante la EBRT alla dose > 50 Gy hanno lamentato disturbi disurici, G1-G2. Due pz hanno sviluppato complicanze acute intestinali di grado lieve/moderato, G1-G2. Un paziente del gruppo A, per aumento dei valori plasmatici di creatinina (>1,9 mg/dL) dopo il primo ciclo di induzione, è transitato nel gruppo B. Ad un follow-up medio di 19 mesi, 10 pz non presentavano ripresa di malattia (locale e/o sistemica), in 2 pz si sono riscontrate mts linfonodali.

Conclusioni: Nel nostro studio si dimostra la fattibilità dei trattamenti integrati nei pazienti anziani (>72 aa) "unfit", consentendo la conservazione d'organo in una buona percentuale di casi. L'impiego di Carboplatino in sostituzione di CDDP comporta tassi

di risposta sovrapponibili. L'EBRT, anche dopo chemioterapia di induzione, è caratterizzata da bassa incidenza di effetti collaterali, se attuata con regimi di frazionamento standard.

P142**TRATTAMENTO CONSERVATIVO NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA DELLA VESCICA**

M. Santoro, T. Mingrone, O. Durante, E. Colonna, A. Pingitore, D. Pingitore, S. Molica

Department of Hemato-Oncology, Hospital Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italia

Purpose: The optimal treatment of bladder cancer has been a subject of continuous controversy. In North America, as well as in Europe, the radical cystectomy is the standard option for invasive bladder cancer. In the western countries the elderly ones constitute the part of the population in more rapid growth and, insofar, the group to taller risk to develop a cancer. The elderly patients, because of the presence of concomitant pathologies, they set to the clinician particular problems and limitations in the therapeutic planning. Several groups have reported the value of combination of conservative surgery and radiochemotherapy or radical radiotherapy alone in patients affected by bladder cancer. In this study we have retrospectively analyzed the prognostic factors influencing survival and relapse free-survival after radiotherapy following transurethral resection (TURB) for bladder cancer.

Methods: Between May 2005 and December 2012, 43 patients with bladder cancer have been treated at the Department of Hemato-Oncology, Hospital Pugliese-Ciaccio, Catanzaro. Of these, 19 patients were treated with radiotherapy alone (RT) and nine with platinum based radio-chemotherapy (RCT) after TURB. Overall survival (OS) and Relapse-Free Survival (RFS) were analyzed with the Kaplan and Meyer methods. Univariate analysis was performed for age, grade, R-status after initial TURB, T-category relevant to the endpoints initial response, survival and bladder preservation.

Results: Median age was 77 years (range 66-90 years), while the median follow-up is 41 months (range 5-63 months). All patients were treated with three-dimensional conformal therapy (3D-CRT). The total dose of radiotherapy ranged 5040 cGy to 6000 cGy. Complete remissions were achieved at 57% after RT and TURB. Toxicity was acceptable. Further significant prognostic factors were pT-category and R-status. For all patients survival was 31% after 2 years and 25% at 4 years, while the relapse-free survival rates were 19% and 15% at 2 and 4 years, respectively. In the univariate analysis the only significant factor for survival and relapse-free survival and bladder preservation was the R-status after initial TURB.

Conclusions: In conclusion, treatment of bladder cancer by TURB and RT alone is an alternative to primary cystectomy, for the elderly patients. Initial TURB is recommended to be as radical as possible.

P143**IPOFRAZIONAMENTO ACCELERATO MEDIANTE TOMOTERAPIA COMBINATA A CHEMIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE LOCALMENTE AVANZATO : STUDIO PROSPETTICO DI FASE II**

D. Arpa¹, E. Parisi¹, A. Romeo¹, A. Pepe¹, G. Ghigi¹, E. Neri¹, B. Dipalma¹, S.R. Bellia¹, S. Micheletti¹, F. Monti², M. Burgio¹, A. Sarnelli², R. Polico¹

¹Radioterapy Unit, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.), Meldola (FC), Italia; Department of Medical Oncology, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.), Meldola (FC), Italia; ²Medical Physics Unit, Italia

Obiettivo: Scopo dello studio è valutare la fattibilità e la tossicità acuta dell'ipofrazionamento accelerato combinato con la chemioterapia "full dose" nel trattamento del tumore polmonare localmente avanzato.

Materiali e Metodi: Tra gennaio 2009 e ottobre 2011, sono stati arruolati 18 pazienti affetti da neoplasia polmonare localmente avanzata (15% IIIA e 81% IIIB). Il trial prevedeva la somministrazione di due cicli di chemioterapia di induzione (cisplatino 75 mg/m² + docetaxal uno ogni 21 giorni), seguiti a 15 - 19 giorni da un ciclo di RT con ipofrazionamento accelerato mediante tomoterapia . Alla fine della RT venivano somministrati ulteriori due cicli di consolidamento (PROTOCOLLO IRST 16.01). Per la stadiazione e nella fase di rivalutazione abbiamo utilizzato TC e PET/TC. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a broncoscopia prima della CT di induzione e dopo RT per valutare lo stato della malattia locale. Il piano di trattamento radioterapico è stato elaborato su immagini TC con mdc, acquisite in più fasi respiratorie a respiro libero. La dose prescritta è stata 30Gy in 5 frazioni alla isodose di riferimento del 60-70% con una disomogeneità della dose all'interno del Tumore fino a 40 Gy. La dose di prescrizione al volume linfonodale è stata 25 Gy in 5 frazioni con una disomogeneità fino a 37.5 Gy. I limiti di dose agli organi a rischio sono stati mantenuti ai livelli ottimali di tolleranza per ciascuno. La tossicità acuta registrata è stata valutata con scale di RTOG.

Risultati: Abbiamo seguito i nostri pazienti per un follow-up mediano di 20 mesi. La sopravvivenza globale mediana riportata era di 27 mesi . La sopravvivenza libera da malattia locale e da localizzazioni a distanza era rispettivamente del 56% e 58%. La sopravvivenza libera da metastasi era 30 % ad un anno con un valore mediano di 9.7 mesi. Non si è verificata alcuna tossicità acuta di grado 3 / 4 legata alla RT.

Conclusioni: I nostri risultati preliminari dimostrano la fattibilità di un trattamento ipofrazionato intervallato a cicli di chemioterapia per il tumore polmonare localmente avanzato. L'uso della radioterapia guidata da immagini mediante Tomoterapia consente di erogare la dose efficace al tumore mantenendo le dosi a livelli di tolleranza o anche più basse agli organi critici circostanti. Sono necessari ulteriori dati tratti da un

follow-up più lungo per validare questi promettenti risultati.

P144**L'IMPIEGO DI TECNICHE DI D.I.B.H. NEL CONTROLLO DELL'N.T.C.P. POLMONARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA NSCLC SOTTOPOSTI A RADIO E CHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE**

C. Guida, D. Barzaghi, O.A. Cristiano , A. Daniele , D. Spiniello, V. Lampognana, M. Elmo

U.O.C. Radioterapia A.O.R.N. S.G.Moscati. Avellino, Italia

Scopo: La strategia di contenere il movimento d'organo attraverso il controllo degli atti respiratori, nel trattamento delle neoplasie toraciche, può ottenere migliore conformazione al target, riducendo l'IM e l'esposizione di tessuti sani a dosi critiche. quando eseguita in inspirazione sub massimale, l'espansione volumetrica del polmone, principale oar nella radioterapia toracica, riduce la percentuale di volume polmonare sano esposto con la possibilità di non aumentare il rischio di complicanze ai tessuti sani (ntcp) a parità di dosi richieste per il controllo di malattia (tcp).

Materiali e Metodi: Dieci pazienti affetti da NSCLC IIIA/B, avviati alla radioterapia con intento curativo concomitante a chemioterapia (cisplatino 100mg/mq gg1,29), sono stati trattati con tecnica di auto-controllo del respiro in apnea (deep inspiration breath hold DIBH) con spirometro dedicato SDX-DYN'R, alla dose di 66Gy. tali p., sono stati preventivamente sottoposti a TC di simulazione, in modalità di acquisizione slow (90") nella posizione di trattamento e con i consueti sistemi di immobilizzazione, in entrambe le modalità (free beathing -FB- e DIBH) e per ciascuna tc, delineati volumi di interesse e degli OAR (cuore polmone esofago e midollo), è stato elaborato il piano di cura. per ciascun paziente sono stati quindi confrontati i volumi derivanti dall'espansione dal ctv al ptv in condizioni di respiro libero e breat-hold inoltre è stata misurata la differenza di escursione cranio caudale del ctv tra le due tc di simulazione.

Risultati: Tutti i pazienti sono stati trattati a dosi curative (66 Gy/2Gy/fx) con tecnica DIBH, completando il trattamento entro i 55 gg. in nessuno dei p si sono evidenziati segni di polmonite attinica sintomatica.

la comparazione volumi medi in FB vs DIBH : GTV(17,07 vs 16.19 mm³), CTV (38,93 vs 35.15mm³), ptv (89,24 vs 77.85 mm³), polmone (4772,04 vs 5269.7 mm³) ha evidenziato che la tecnica DIBH, vs FB, produce un incremento del volume polmonare totale riducendo la porzione di volume polmonare esposto a dosi > 20Gy. il V20 medio è stato pari al 13,45% vs 24.95% il V30: 3% vs 14.16%.

Conclusioni: L'analisi dei volumi tra DIBH vs FB mostra l'effetto combinato di ipomobilità del ctv e di riduzione della frazione di volume polmonare esposto a dosi superiori a 20Gy (< 10 %) sia per la riduzione dell'IM, che per l'espansione del parenchima polmonare. il minore organ motion e l'aumentato volume aereo polmonare sinergizzano nell'impattare favore-

volmente su ntcp in alcuni casi oltre il 5%, a parità di tcp.

P145

CONFRONTO DOSIMETRICO TRA 4 TECNICHE RADIOTERICAPICHE PER L'IRRADIAZIONE MEDIASTINICA DI PAZIENTI (PZ) AFFETTI DA NEOPLASIA (NPL) POLMONARE, STADIO(ST) IIIA-B: RADIOTERAPIA 3D-CONFORMAZIONALE (3DCRT), RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA (IMRT), TERAPIA VOLUMETRICA AD ARCHI (VMAT) E TOMOTERAPIA ELICOIDALE (HT)

M. Buglione¹, S. Pedretti¹, A. Polonini², P. Borghetti³, M. Maddalo¹, R. Avitabile², F. Barbera³, L. Spiazzi², S.M. Magrini¹

¹Cattedra di Radioterapia - Università degli studi di Brescia; ²Fisica Sanitaria - Spedali Civili di Brescia; ³Istituto del Radio "O. Alberti" - Spedali Civili di Brescia, Italia

Scopo: In un'epoca in cui l'irradiazione elettiva linfonodale (ENI) mediastinica non è più considerata lo standard terapeutico per il trattamento delle npl polmonari st III, l'obiettivo del nostro studio è di effettuare un confronto dosimetrico in termini di copertura del target e preservazione degli organi a rischio(OAR), in modo da definire quale possa essere la tecnica migliore (3DCRT, IMRT, VMAT e HT) per irradiare il mediastino.

Materiali e Metodi: Sono stati selezionati 9 pz affetti da npl polmonare, st III, trattati con 3D-CRT non-ENI sul mediastino: 5 con 50.4 Gy (1.8Gy/fraz) e 4 con 50 Gy (2Gy/fraz). Sono stati poi calcolati 2 piani per ognuna delle altre 3 tecniche: uno ottimizzato per la copertura del PTV e l'altro per ridurre la dose ai polmoni. Limiti ottimali di prescrizione sono stati definiti: D(95%) e D(98%)>95% per il PTV e V(30Gy)<18%, V(20Gy)<20% e V(5Gy)<50% per il rispetto dei polmoni. I piani IMRT sono stati calcolati con 5 e 8 campi; per HT è stato usato un collimatore di 2.5 cm e, per la riduzione della dose ai polmoni, anche uno di 1cm. Abbiamo confrontato 10 piani per ogni pz, comparando entrambe le ottimizzazioni. Il confronto è stato eseguito a coppie, scegliendo il miglior piano per ciascun'ottimizzazione, utilizzando il T student per dati appaiati. Abbiamo inoltre eseguito una correlazione tra il rapporto "lunghezza del PTV/lunghezza polmone" (IPTV/lp) e, rispettivamente, V(5Gy) e V(20Gy) per l'ottimizzazione per la copertura del target, e PTV D(95%) per l'ottimizzazione per la preservazione dei polmoni.

Risultati: L'IMRT 8 campi, confrontata con IMRT 5, permette una migliore copertura del target e riduzione della dose ai polmoni (p<0.01). VMAT vs IMRT 8 campi mostra valori V(20Gy) e V(30Gy) migliori (p<0.01) per la riduzione della dose ai polmoni, non mantenendo però la copertura del target. HT permette una riduzione delle alte dosi agli OAR, a spese di un'aumentata V(5Gy). 3D-CRT garantisce il rispetto dei constraints dei polmoni, a scapito di una peggiore copertura del PTV. Vi è correlazione diretta tra

"IPTV/lp" e V(5Gy) per 3D-CRT, IMRT e VMAT, e inversa tra "IPTC/lp" e PTV D(95%) per HT.

Conclusioni: Dal punto di vista dosimetrico IMRT 8 campi risulta la tecnica migliore, garantendo il rispetto degli OAR, mantenendo la copertura del target. L'utilizzo di VMAT può essere considerato quando il rapporto "IPTV/lp" è basso, mentre HT non permette di mantenere un'adeguata copertura del target se il rapporto è alto.

P146

TRATTAMENTI INTEGRATI NEL NSCLC IN III STADIO: PRESENTAZIONE DELLA CASISTICA DELLA S.C DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DELLA FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO

S. Colombo¹, C.L. Deantoni¹, N.A. Iacovelli¹, D. Galani¹, R. Tortora¹, P. Massaro¹, A. Baio¹, D. Cavallini Francolini¹, P. De Vecchi¹, L. Squillacè¹, F. Valentino², F. Mariani³, F. Corbella¹

¹S.C. Radioterapia Oncologica; ²S.C. Oncologia; ³Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Scopo: Presentazione della casistica dei pazienti affetti da NSCLC in III stadio curati presso la S.C di Radioterapia Oncologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, confrontando chemioterapia e radioterapia sequenziali verso radiochemioterapia concomitanti.

Materiali e Metodi: Dal 2003 al 2012, 56 pazienti affetti da NSCLC in III stadio sono stati curati presso la S.C di Radioterapia Oncologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. I pazienti erano divisi nei due sottostadi: 33 in stadio III A e 23 in stadio III B. L'età media era di 65 anni (range 44-82); 32 erano maschi e 24 erano femmine. La popolazione è stata divisa in due gruppi. Il gruppo 1 è costituito dai pazienti che hanno ricevuto chemioterapia e radioterapia concomitanti, con schemi farmacologici a base di CDDP eventualmente seguito da ulteriore chemioterapia. In totale questi pazienti erano 23 di cui 10 in stadio III A e 13 in stadio III B. Nel gruppo 2 sono invece stati raggruppati i pazienti (33 in totale, 23 in stadio III A e 10 in stadio III B) che hanno ricevuto chemioterapia (CDDP da solo o in associazione) e successivamente radioterapia (approccio sequenziale). Tutti i pazienti sono stati irradiati con dosi comprese tra i 50 e i 66 Gy e frazionamento convenzionale. I volumi comprendevano in tutti i casi la neoplasia e i linfonodi positivi con opportuni margini (PTV II) e la neoplasia con opportuni margini (PTV I). Dei due gruppi sono stati poi analizzate la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS), mediante il metodo di Kaplan-Meier.

Risultati: La sopravvivenza globale è stata in media 23 mesi (range 2-48) per il gruppo 1 e 47 mesi (range 9-93) per il gruppo 2, ma tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica. La sopravvivenza libera da progressione è stata di 15 mesi (range 2-38) per il gruppo 1 contro 61 mesi (range 2-72) per il

gruppo 2 con un P-value di 0,0016.

Conclusione: Le linee guida internazionali affermano che il trattamento migliore per il NSCLC in III stadio sia un'associazione tra chemioterapia e radioterapia. La corretta integrazione delle due è però ancora oggetto di dibattito. La nostra casistica dimostra un'equivalenza dei due approcci limitatamente alla sopravvivenza globale e una superiorità della chemioradioterapia sequenziale per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione. Tali conclusioni: potrebbero essere influenzate dalla mancanza di una reale omogeneità delle due sottopopolazioni.

P147

SEDE DI RICADUTA NEL NSCLC LOCALMENTE AVANZATO (III STADIO) TRATTATO CON CHEMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA

G. Frezza, E. Donini, F. Salvi, A. Baldissera, D. Balestrini, C. Degli Esposti, O. Martelli

U.O. Radioterapia Ospedale Bellaria, AUSL di Bologna, Italia

Purpose: To evaluate local control, survival and pattern of recurrence after combined modality therapy for locally advanced unresectable Stage III NSCLC.

Methods and Materials: For March 2009 to October 2012 we treated in our centre 49 patients with stage IIIA (34 pts), or IIIB (15 pts) newly diagnosed histologically confirmed NSCLC (23 pts adenocarcinoma, 13 squamous cell carcinoma, 1 large cell carcinoma, 12 NSCLC—not otherwise specified). Mean age was 67 years (range: 47 - 82). Treatment was in 35 pts neoadjuvant chemotherapy (CDDP+ Gem) followed by concurrent cisplatin-based chemotherapy with RT, 60-66 Gy in 30-33 fx. (A), and in 14 pts the same CT followed by sequential RT, 51 Gy in 17 fx. (B).

Results: Mean follow up is 14 months. Response was evaluated with chest CT scan and/or PET scan with 18 FDG. 10 pts (20.4 %) are alive and free from disease: group A 8/35, 22.8%, 4 of them with a follow up > 24 mos; group B 2/14, 14.2%, both of them with a follow up > 24 mos. 25 pts (51%) presented a loco-regional recurrence (mean time to local progression 10 mos). In 12 of them recurrence was associated with distant metastases. 14 pts presented an isolated distant relapse. Mean time to distant relapse was 11 mos. 8/13 pts with a follow up > 24 mos are alive, 6 of them continuously disease free.

Conclusions: Local control was higher in patients treated with CT-RT (19/35, 54%) than in those treated with CT and sequential RT (5/14, 35.7%). The incidence of distant metastases was approximately the same (54% vs 50% respectively). Local control is improved by the concomitant administration of CT and RT. Distant metastases (26/49 pts, in 14 of them without any sign of loco regional recurrence) are a frequent cause of failure and mandate to more effective systemic treatment.

P148

EVOLUZIONE DEL TRATTAMENTO RADIANTE NEL NSCLC A LOCALIZZAZIONE APICALE IN STADIO III: LA CASISTICA DELL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE

M. Loi¹, L. Di Brina¹, V. Di Cataldo¹, D. Franceschini¹, I. Desideri¹, J. Topulli¹, E. M. Pasquetti¹, P. Bastiani², M. Mangoni¹, C. De Luca Cardillo¹, V. Scotti¹, L. Livi¹, G.P. Biti¹

¹SODC Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ²Radioterapia Oncologica, Ospedale Santa Maria Annunziata, Firenze, Italia

Scopo: Il tumore di Pancoast (TP) è un'entità clinica rara comprendente una vasta gamma di neoplasie dell'apice polmonare. La complessità anatomica di tale sede rende spesso necessario il ricorso a trattamenti radioterapici (RT) o chemioterapici (CT), con intento preoperatorio o radicale. Obiettivo dello studio è analizzare outcome e tossicità in pazienti con TP da neoplasia del polmone non a piccole cellule (NSCLC) trattati con RT a dosi elevate.

Materiali e Metodi: Dal 1990 al 2012, su 112 pazienti affetti da NSCLC TP, sono stati retrospettivamente esaminati 38 pazienti in stadio clinico III trattati presso la Radioterapia dell'Università di Firenze con dosi di RT ≥ 50 Gy. Alla diagnosi 22 pazienti erano in stadio IIIa e 16 in stadio IIIb. L'istotipo predominante era il carcinoma squamocellulare. Trentuno pazienti sono stati sottoposti a RT con finalità radicale, mentre un trattamento neoadiuvante è stato effettuato in 7 casi; un'associazione con CT è stata eseguita con modalità concomitante in 12 e sequenziale in 7 pazienti. La RT è stata pianificata con tecnica 2D in 16 casi, con tecnica 3DCRT in 20 casi e con Tomotherapy in 2 casi. La dose mediana somministrata (DIF) è stata di 60 Gy (50-70 Gy).

Risultati: L'età mediana alla diagnosi era 67 anni (41-91 anni). Cervicobrachialgia e sindrome di Bernard Horner erano presenti all'esordio rispettivamente in 29 e in 4 casi. In accordo con i criteri RECIST, una risposta radiologica completa (RC) o parziale (RP) è stata osservata rispettivamente in 1 e 22 pazienti, mentre la stabilità della malattia (SD) è stata ottenuta in 9 casi. Quattro pazienti sono stati sottoposti a chirurgia. In 28 casi è stato osservato un beneficio sul controllo dei sintomi. A un follow-up mediano di 12.0 mesi dalla diagnosi (3.1-62.0 mesi), la sopravvivenza globale a 1 anno (OS) è stata del 50.0% e la sopravvivenza libera da progressione locale a 1 anno (DFS) del 36.8%. Alla data della presente analisi è stata riscontrata progressione locale in 22 casi e ricaduta metastatica in 13 casi. All'analisi univariata, tra le variabili esaminate (età, DIF, chirurgia, chemioterapia) solo la somministrazione di una dose ≥ 60 Gy sembra esercitare un beneficio sull'OS ($p=0.0049$) e sulla DFS ($p=0.0048$). Nel corso del trattamento non è stata riscontrata tossicità di grado ≥ 3 .

Conclusioni: La somministrazione di dosi superiori a 60 Gy sembra influire positivamente sull'outcome dei pazienti affetti da tumore di Pancoast localmente avanzato.

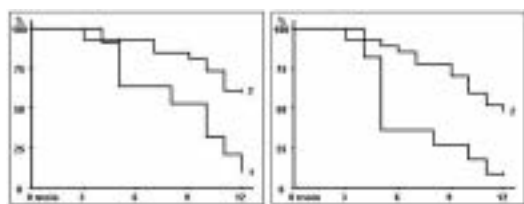


Figura 1.

P149

RISULTATI DI UNO STUDIO DI FASE II SULLA RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA ACCELERATA (PROTOCOLLO SHARON) NEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE AVANZATE E SINTOMATICHE DEL DISTRETTO TORACICO

L. Caravatta^{1,2}, G. Torre^{1,3}, F. Deodato¹, G. Macchia¹, M. Ferro¹, S. Mignogna³, M. Massaccesi¹, V. Picardi¹, C. Digesù¹, C. Cristofaro¹, A. Scapati², J. Kigula-Mugambe⁴, M. Buwenge⁴, D.A. Dawotola⁵, S. Cilla⁶, V. Valentini⁷, A.G. Morganti^{1,3,7}

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ²Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Ospedale "San Francesco", Nuoro; ³Unità Operativa Complessa di Terapie Palliative, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ⁴Radiotherapy Department, Mulago Hospital, Kampala, Uganda; ⁵Department of Radiotherapy, Radiotherapy and Oncology Centre, Abuth, Zaria, Nigeria; ⁶Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Dipartimento Immagini, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ⁷Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: È stato disegnato uno studio di fase II per valutare l'efficacia della radioterapia ipofrazionata accelerata nel trattamento dei pazienti sintomatici con neoplasia toracica in stadio avanzato.

Materiali e Metodi. L'obiettivo primario è stato quello di valutare l'efficacia in termini di sollievo dei sintomi. Sono stati inclusi pazienti con neoplasia polmonare in stadio avanzato (stadio III-IV) e/o con metastasi polmonari con un ECOG performance status <3. La somministrazione della radioterapia tra i cicli di chemioterapia non è stata considerata un criterio di esclusione, ma è stato richiesto un intervallo di 10 giorni dall'ultimo trattamento sistemico. La dose totale (20 Gy/5 Gy fr, BID, in 2 giorni consecutivi) è stata erogata con tecnica 3D conformazionale. A 3 settimane dal termine del trattamento è stata valutata la risposta sintomatologica, la tossicità acuta, l'ECOG performance status e la qualità di vita e i parametri sono stati confrontati con i valori basali.

Risultati: Sono stati arruolati 25 pazienti sintomatici (M/F: 18/7; età media: 72.5 anni, range: 46-93).

Tutti i pazienti erano sintomatici al momento del trattamento con dolore (52%), dispnea (32%), disfagia (8%) ed emottisi (4%). Un paziente (4%) presentava una sindrome della vena cava superiore. Tre settimane dopo il trattamento, 24 dei 25 pazienti sintomatici hanno mostrato miglioramento o risoluzione dei sintomi di base (tasso complessivo di risposta al sintomo: 96%, CI 0.95: 74.1% - 99.95). Nel dettaglio, 10 pazienti (40%) hanno avuto una risposta completa, 14 pazienti (56%) hanno avuto una risposta parziale e un paziente (4%) è rimasto stabile. È stata registrata una riduzione del dolore statisticamente significativa (VAS medio pre-trattamento vs post-trattamento: 5 + 3,3 vs 3,25 + 2,4, p = 0,034). 7 dei 13 pazienti con dolore (54%) hanno avuto una completa risoluzione del dolore. Sono state registrate solo tossicità acute di grado 1: esofagea 24%, polmonare 16%, cutanea 8%. Sebbene 15 pazienti (60%) abbiano ricevuto il trattamento radiante ipofrazionato nell'intervallo tra i cicli di chemioterapia, non è stato osservato alcun aumento della tossicità acuta. Con un follow-up mediano di 3 mesi (range 1-11 mesi) non sono state osservate tossicità tardive.

Conclusioni: Un trattamento radioterapico con tecnica 3D alla dose totale di 20 Gy in due frazioni al giorno in due giorni consecutivi è risultato essere ben tollerato ed efficace in termini di sollievo dei sintomi.

P150

IMPATTO DOSIMETRICO DELLA CHEMIOTERAPIA D'INDUZIONE NELLA RADIOTERAPIA DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE: RISULTATI DELLO STUDIO AIDA (ADAPTIVE INDIVIDUALIZED DOSE-ESCALATION ANALYSIS)

F. Deodato¹, M. Ferro¹, S. Cilla², G. Macchia¹, L. Caravatta^{1,3}, M. Massaccesi¹, V. Picardi¹, C. Digesù¹, G. Torre^{1,4}, S. Mignogna^{1,4}, G.C. Mattiucci⁵, G.R. D'Agostino⁵, G. Mantini⁵, A. Castelluccia⁵, E. Meldolesi⁵, A.G. Morganti^{1,4,5}

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ²Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Dipartimento Immagini, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ³Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Ospedale "San Francesco", Nuoro; ⁴Unità Operativa Complessa di Terapie Palliative, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ⁵Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: Lo studio ha valutato il possibile vantaggio dosimetrico derivante da una radioterapia adaptive, ottenuta mediante adattamento del volume radioterapico in seguito a chemioterapia di induzione (CTI), in termini di dose totale somministrabile al target.

Materiali e Metodi: In uno studio dosimetrico, non randomizzato, basato sul confronto di due diverse stra-

ategie di trattamento nella stessa popolazione di pazienti, sono stati inclusi i primi 12 pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato non metastatico (IIIA N2 – IIIB, M0) consecutivamente sottoposti a chemioterapia di induzione e radio-chemioterapia concomitante nell'ambito di uno studio di fase I-II. I pazienti hanno ricevuto CTI con 3 cicli di Cisplatino (CDDP: 80 mg/mq/die g1,q21 e Gemcitabina (GEM: 800 mg/mq g1,8, q21). La TC-simulazione è stata eseguita sia prima che dopo CTI, in posizione supina con wing board. La definizione dei volumi di trattamento è stata eseguita mediante fusione della TC di simulazione e degli esami TC torace con mdc e FDG PET-TC. Sono stati definiti due CTV, uno pre-CTI (GTV + 5 mm) ed uno post-CTI (GTV residuo + 5 mm); per la definizione dei due PTV sono stati aggiunti margini di 10 mm e 15 mm rispettivamente in direzione radiale e cranio-caudale. Per ogni paziente sono stati elaborati due piani di trattamento con tecnica 3D conformazionale a fasci coplanari. Sono stati calcolati gli istogrammi Dose-Volume (DVHs) per il PTV e gli OAR (midollo spinale, polmoni, esofago e cuore). La dose agli OAR e la dose limite somministrabile sono state stabilite in base ai constraints QUANTEC. Il confronto tra le dosi massime somministrabili con o senza CTI è stato eseguito mediante T-test per dati appaiati.

Risultati: Lo studio dosimetrico è stato condotto su 12 pazienti (9M/3F), età mediana 74 anni, range 55-79. In seguito a CTI il PTV dei 12 pazienti si è ridotto in maniera significativa (PTV medio pre-CTI: 388 cc, PTV medio post-CTI: 177 cc; $p=0.0001$). La mediana di dose somministrabile al PTV pre-CTI, rispettando i constraints QUANTEC, è stata di 49 Gy (range 36-78), mentre quella somministrabile al PTV post-CTI è stata di 68 Gy (range 36-130), con una differenza statisticamente significativa ($p=0.001$) e con una possibile dose-escalation superiore al 20% nel 83% dei pazienti sottoposti alla CTI.

Conclusioni: La CTI consente una teorica escalation della dose radioterapica riducendo le dimensioni del target e conseguentemente la dose agli OAR.

P151

RADIOTERAPIA "ADAPTIVE" NEL TRATTAMENTO DEL TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE LOCALMENTE AVANZATO: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

P. Matteucci, E. Molfese, S. Silipigni, L.E. Trodella, A. Iurato, M. Fiore, F. Cellini, S. Ramella, L. Trodella.

Radioterapia. Campus Biomedico, Roma, Italia

Scopo: I movimenti tumorali e le modifiche anatomiche durante la radioterapia (RT) del polmone sono la principale causa di "TARGET MISSING" e/o di maggiore irradiazione del parenchima polmonare sano. Il principio della RT "adaptive" è un concetto finalizzato a migliorare il controllo locale di malattia, così minimizzandone la tossicità. Consiste nel modificare il piano di trattamento in corso di terapia, sulla base dei cambiamenti dimensionali della neoplasia. Riducendo

il volume di trattamento vi può però essere il rischio di recidiva/ripresa di malattia a livello dei margini del target iniziale (pre-riduzione). Lo Scopo di questo studio è quello di valutare la presenza di recidive/ripresa di malattia in corrispondenza della zona esclusa dopo esecuzione di "target re-planning", in pazienti affetti da tumore del polmone localmente avanzato, trattati con radio-chemioterapia (RT-CT).

Materiali e Metodi: Presso il nostro Istituto, dal 2009 al 2012, tutti i pazienti affetti da tumore del polmone localmente avanzato, e sottoposti a RT-CT, hanno eseguito una TC torace (senza mdc) con cadenza settimanale, al fine di valutare la tossicità e monitorare il volume di trattamento. In caso di riduzione del tumore, veniva eseguita una TC con mdc, e successivamente si procedeva a target re-planning, con il quale si completava il trattamento.

Risultati: Trentacinque di 116 pazienti sono risultati eleggibili per lo studio. La dose media totale somministrata era 62Gy con frazionamento standard. Le medie dei volumi clinici alla prima simulazione-TC (CTV basale) e dopo il replanning (CTV replanning) erano rispettivamente di 155,2 e 90,5 cc, con una riduzione media di 64,7 cc. Le medie dei volumi di trattamento all'inizio della terapia (PTV basale) e dopo il replanning (PTV replanning) erano rispettivamente di 263,7 e 169,7 cc, con una riduzione media di 94 cc. In corso di follow-up 12/35 pazienti hanno presentato recidiva/ripresa di malattia locale. Di questi 4/35 hanno presentato ripresa fuori dal campo di trattamento iniziale, 6/35 all'interno del campo di trattamento iniziale e solo 2/35 hanno presentato ripresa di malattia nella zona esclusa al momento del replanning.

Conclusioni: Lo studio evidenzia che è possibile impostare in modo semplice una strategia di tipo "ADAPTIVE" nei pazienti affetti da tumore del polmone localmente avanzato. Questo approccio sembra fattibile e gravato da un tasso di recidiva marginale basso (6%). Sono necessari ulteriori studi su popolazioni più numerose per confermare i nostri risultati.

P152

CHEMIOTERAPIA CON CISPLATINO E GEMCITABINA IN ASSOCIAZIONE A PICCOLE DOSI DI RADIOTERAPIA DI INDUZIONE IN PAZIENTI CON NEOPLASIA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) LOCALMENTE AVANZATA (STADIO III)

A. Nardangeli, A. Castelluccia, G.R. D'Agostino, M. Balducci, E. Meldolesi, A.R. Larici, M.L. Calcagni, M.T. Congedo, F. Deodato, A.G. Morganti, V. Valentini, G. Mantini

Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Cattedra di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: Obiettivo di questo studio è la valutazione della sicurezza e della efficacia di un trattamento neoadiuvante chemioterapico a base di cisplatino e gemcitabina in associazione a piccole dosi di radioterapia a Scopo: di

induzione in pazienti con neoplasia polmonare NSCLC al III stadio, seguito da un trattamento radio-chemioterapico concomitante standard.

Materiali e Metodi: 34 pazienti (pz) affetti da NSCLC localmente avanzato in stadio III sono stati sottoposti ad un trattamento chemioterapico a base di gemcitabina (1000mg/m²/die, giorni 1-8) e cisplatino(80mg/m²/die, giorno 1) ogni 21 giorni, per un totale di 2 cicli. Piccole dosi di radioterapia sono state somministrate in concomitanza a tale terapia, con un dosaggio di 40cGy/bid, nei giorni 1,2,8,9 sulle sedi polmonare e linfonodale captanti all'esame PET-TC FDG basale. Dopo valutazione precoce della risposta con TC torace/encefalo mdc e PET-TC, è stato somministrato un trattamento radio-chemioterapico concomitante a base di cisplatino (20mg/m²/die per 4 giorni consecutivi, q28) e gemcitabina (350mg/m²/die, settimanale) associato a radioterapia su medesimo volume di malattia, per una dose totale di 50.4Gy/1.8Gy die. La risposta al trattamento è stata valutata a 45 giorni, con esecuzione di TC e PET-TC.

Risultati: Da Marzo 2009 ad Aprile 2013 sono stati arruolati 34 pz (età media 68 anni; M/F: 28/6) affetti da NSCLC in stadio III (rispettivamente 21 pz in stadio IIIA, 13 pz in stadio IIIB). Dopo valutazione precoce della risposta al trattamento con sole piccole dosi di radioterapia, 4/34 pz (11,8%) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico radicale, registrando in tutti una risposta patologica linfonodale completa; 22/34 pz (64,7%) sono stati avviati al completamento del trattamento radio-chemioterapico; a seguito della rivalutazione clinico-strumentale, 14/22pz (63,6%) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico radicale: 8/14 (57,1%) hanno ottenuto una risposta patologica completa a livello linfonodale e 6/14 (42,8%) anche a livello polmonare. L'indice di resecabilità è risultato essere pari al 52,9%. Non sono state registrate tossicità acute superiori al grado 3 (scala RTOG).

Conclusioni: L'associazione di piccole dosi di radioterapia a chemioterapia di induzione con cisplatino e gemcitabina ha dimostrato essere un trattamento ben tollerato ed efficace, quando integrato con una radiochemioterapia concomitante standard. Ulteriori studi sono necessari per validare questo nuovo tipo di approccio terapeutico.

P153

UTILIZZO DELLA PET-TC NELLA DELINEAZIONE DEL VOLUME BERSAGLIO NEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) III STADIO TRATTATI CON RADIO-CHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE

A.M. Cicoria², M.P. Ciliberti¹, A. Errico¹, A. Natuno¹, G. Squeo¹, S. Carbone¹, A. Lamacchia², A. De Zio², R. D'Agostino², E. Paulicelli³, S. Bambace¹

¹U.O.C Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari; ³Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria, Università "La Sapienza", Roma, Italia

Scopo: Lo scopo del lavoro è riportare la nostra esperienza nella pianificazione del trattamento radioterapico nei pazienti affetti da NSCLC in III stadio, valutando l'utilizzo della PET-TC nella delineazione del volume bersaglio.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato 5 pazienti affetti da NSCLC III stadio (istologia: 3 squamosi, 1 adenocarcinoma, 1 spinocellulare) trattati, da gennaio 2012 ad maggio 2013 con radio-chemioterapia concomitante. Prima della pianificazione tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame PET-TC. È stato contornato sia sulle immagini della TC che della PET-TC di fusione il GTV e successivamente il CTV ed il PTV dando un margine di 6-8 mm al GTV e 10-15 mm al CTV. Il fisico medico ha elaborato due piani di trattamento, uno basato sul PTV-TC ed uno sul PTV-PET mantenendo la copertura del 95% del PTV con la curva di isodose del 95% e conservando lo stesso numero di fasci, angolazione del gantry e del collimatore. In entrambi i piani abbiamo valutato i constraints di dose agli organi a rischio secondo i criteri QUANTEC.

Risultati: In tutti i pazienti abbiamo riscontrato una differenza in termini di volume tra GTV-TC e GTV-PET-TC; il volume medio del GTV-PET-TC (range 8.51-63 cm³) è risultato 43% più piccolo del GTV-TC (range 56.7-155.3 cm³). Gli istogrammi dose volume (DVH) risultanti dal confronto tra il piano TC e quello di fusione PET-TC hanno mostrato i seguenti valori medi di tossicità esofagea, cardiaca e polmonare. La V50 media esofagea è stata del 37% per i piani TC e 28% per i piani PET-TC, con una riduzione del 30%, la V55 è stata del 22% per i piani TC e 19% per i piani PET-TC, con una riduzione del 18%; la V30 media cardiaca è stata del 10% per i piani TC e 7% per i piani PET-TC, con una riduzione del 48%; i valori medi delle V polmonari sono i seguenti: V5 46%, V20 23%, V30 17% per i piani TC e V5 40%, V20 20%, V30 15% per i piani PET-TC, con la riduzione rispettivamente del 15%, 1% e 4%.

Conclusioni: Il nostro studio ha mostrato una riduzione dei volumi di trattamento pari al 43% e dei parametri di tossicità in tutti gli organi a rischio analizzati. Pertanto la nostra esperienza, seppur con un numero esiguo di pazienti, ci permette di affermare che la delineazione dei volumi sull'immagine di fusione PET-TC ci consente una più accurata definizione del target nei pazienti affetti da NSCLC e conseguentemente un maggior risparmio del volume degli organi a rischio.

P154

TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO CONCOMITANTE IN PAZIENTI CON DIAGNOSI DI NSCLC LOCALMENTE AVANZATO: VALUTAZIONE DELLA TOSSICITA', DEL CONTROLLO LOCALE E DELLA SOPRAVVIVENZA

A.M. Ascolese, P. Navarra, A. Tozzi, E. Clerici, F. Alongi, S. Tomatis, F. Lobefalo, T. Comito, E. Villa, M. Scorsetti

Dipartimento di Radioterapia e Radiochirurgia, Istituto Clinico Humanitas Cancer Center, Rozzano - Milano, Italia

Introduzione: Il trattamento integrato radiochemioterapico concomitante rappresenta il trattamento standard nei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato avendo dimostrato la sua superiorità rispetto al trattamento sequenziale. Ancora molti sono i limiti della sua applicazione per la difficile selezione dei pazienti e l'aumentato rischio di tossicità. Abbiamo voluto valutare tossicità, controllo locale e sopravvivenza nei pazienti trattati con RT-CT concomitante.

Materiali e Metodi: Pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato, età inferiore a 70 anni, PS 0-1, e perdita di peso <10% nei 3 mesi precedenti la diagnosi sono stati sottoposti a trattamento concomitante chemio radioterapico. Il trattamento radioterapico è stato associato alla chemioterapia a partire dal secondo ciclo. La dose totale di RT è stata 60-70 Gy in 30-35 sedute mediante tecnica VMAT-RA. La tossicità è stata valutata secondo la scala CTCAE versione 3.2 e la risposta secondo i criteri RECIST.

Risultati: Dal maggio 2009 al dicembre 2012 dei 136 pazienti con NSCLC localmente avanzato 35 sono stati sottoposti a trattamento trimodale chirurgico chemio e radioterapico, 57 a trattamento sequenziale chemio radioterapico esclusivo e 44 a trattamento radiochemioterapico concomitante esclusivo; 15 erano femmine e 29 maschi con un'età mediana di 62 anni (range 37-69 anni). La diagnosi istologica è stata di Adenocarcinoma in 29 pazienti, Carcinoma Squamocellulare in 10 e Carcinoma NAS in 5. Esofagite di grado I-II è stata registrata in 7/44 senza interruzione del trattamento. Nessuna tossicità di grado maggiore è stata registrata. 1 paziente ha manifestato polmonite sintomatica 1 mese dopo il termine del trattamento, che ha richiesto il ricovero. Il follow up mediano è stato di 24 mesi (range 4-48); una risposta clinico-radiologica si è osservata nella totalità dei pazienti con 8 Risposte Complete, 34 Risposte Parziali e 2 Stabilità di malattia. Non si è verificata nessuna progressione in sede di RT, 8 pazienti sono andati in progressione diffusa ubiquitaria e 4 in progressione locoregionale al di fuori del campo di trattamento. La sopravvivenza globale a 1, 2 e 3 anni è stata del 90%, 77.2% e 59% rispettivamente.

Conclusioni: Il trattamento RT-CT concomitante in pazienti con NSCLC localmente avanzato è risultato fattibile, con tossicità contenute. I dati di controllo locale e di sopravvivenza sono soddisfacenti e sostanzialmente sovrapponibili a quelli riportati in letteratura.

P155

STUDIO DI FASE I CON PEMETREXED SETTIMANALE E RADIOTERAPIA 3D CONFORMAZIONALE NEL TUMORE DEL POLMONE AD ISTOLOGIA NON-SQUAMOSA LOCALMENTE AVANZATA

A. Sicilia, S. Ramella, A. Iurato, L.E. Trodella, E. Molfese, A. Di Donato, C. Greco, L. Trodella

Radioterapia Oncologica, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia

Scopo: L'obiettivo primario di questo studio di fase I,

attualmente in corso, è identificare la dose massima raccomandabile di Pemetrexed con somministrazione settimanale in associazione alla radioterapia 3D conformazionale in pazienti, affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio III o IV oligometastatico, già sottoposti a chemioterapia di prima linea a base di platino.

Materiali e Metodi: Al momento sono stati arruolati 13 pazienti con le suddette caratteristiche. La dose totale prevista di radioterapia (RT) è di 59.4 Gy. Data la buona tolleranza del Pemetrexed a 500 mg/mq ogni 3 settimane, il farmaco è stato somministrato a partire dalla dose settimanale di 200 mg/mq/settimana. Lo studio prevedeva sia l'aumento che la riduzione della dose settimanale in base alle tossicità ematologiche e non-ematologiche riscontrate (GB, PLT, HB, AST, ALT, GGT, esofagite, mucosite, fotofobia, diarrea, nausea e vomito, polmonite acuta, fibrosi polmonare).

Risultati: I primi 3 pazienti trattati con la dose iniziale di 200 mg/mq di Pemetrexed hanno manifestato una tossicità ematologica G4 (GB) e due tossicità G3 (alterazione dell'ALT e tossicità gastro-enterica). Pertanto sono stati arruolati 2 ulteriori pazienti allo stesso livello di dose in cui si è osservata una tossicità G4 (GB e PLT). La dose è stata quindi ridotta a 100 mg/mq e somministrata a 2 ulteriori pazienti. Per il verificarsi di leucopenia G4 nel secondo paziente e di una piastrinopenia G4 negli ulteriori 3 pazienti trattati allo stesso livello di dose, questa è stata ulteriormente ridotta a 80 mg/mq. Nessuno della tripletta arruolata a questo livello di dose ha riportato tossicità di grado ≥ 3 . Un solo paziente ha manifestato tossicità ematologica G2 (ALT). A tre mesi dal termine della RT, su 11 pazienti valutabili sono state osservate 4 risposte complete, 2 parziali, 4 stabilità di malattia e 1 progressione di malattia. Il follow-up mediano calcolato dall'inizio della RT all'ultimo aggiornamento è pari a 12.5 mesi (range 1.2-28 mesi). Dei 10 pazienti valutabili (1 decesso per comorbidità), 6 pazienti sono andati in progressione (4 sistemica e 2 locale) e 4 pazienti hanno mostrato stabilità a 15 mesi dall'inizio della RT.

Conclusioni: Sulla base dei dati ottenuti possiamo affermare che la dose raccomandabile di Pemetrexed settimanale in associazione alla RT è pari a 80 mg/mq. Visti gli interessanti dati di risposta, si sta valutando la prosecuzione dello studio nella fase II al fine di stabilire l'efficacia e la tolleranza della nuova schedula.

P156

TATTAMENTO INTEGRATO DEL CARCINOMA POLMONARE NSCLC IN STADIO III: NOSTRA ESPERIENZA CON CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE E RADIOTERAPIA

M. Tamburo¹, F. Marletta¹, G. Banna²

¹Unità Operativa di Radioterapia; ²Unità Operativa di Oncologia, A.O.E. Cannizzaro Catania, Italia

Obiettivo: Lo scopo dello studio è di valutare l'efficacia e la sicurezza di un regime chemioterapico d'induzione nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio clinico III seguito da radioterapia.

Materiali e Metodi: Dal maggio 2006 al dicembre 2011, sono stati arruolati 60 pazienti. Trentuno pazienti presentavano malattia in stadio clinico IIIA e ventinove in stadio clinico IIIB. Questi pazienti sono stati trattati con chemioterapia di induzione contenente carboplatino AUC, paclitaxel e gemcitabina ogni 3 settimane per 3 cicli. Dopo chemioterapia, sono state osservate, 44 risposte parziali di malattia, una risposta patologica completa, e due progressioni di malattia. I pazienti con malattia in stadio IIIA, sono stati rivalutati per l'intervento chirurgico, e in caso di non reseccabilità o di rifiuto da parte del paziente, sono stati avviati al trattamento radiante. I pazienti con malattia in stadio IIIB, sono stati trattati con radioterapia. I pazienti con progressione della malattia sono usciti dallo studio e sono stati trattati con un'ulteriore linea di chemioterapia. I pazienti sono stati sottoposti a un follow-up con valutazione sia clinica sia strumentale e sono stati valutati, la progressione libera da malattia (PFS) la sopravvivenza globale (OS), e la tossicità acuta e tardiva.

Risultati: Diciassette pazienti, dopo chemioterapia, sono stati sottoposti a intervento chirurgico e trentaquattro pazienti hanno ricevuto trattamento radiante con tecnica 3DCRT; la dose media somministrata è stata di 67 Gy con frazionamento giornaliero di 2 Gy per 5 frazioni settimanali. La tossicità acuta più frequente è stata rappresentata da esofagite e disfagia per i solidi G1-G2. Con un follow-up mediano di 15 mesi, la PFS mediana è stata di 10,5 mesi e l'OS di 21,1 mesi.

Conclusioni: L'associazione tra chemioterapia d'induzione con tre farmaci seguito da chirurgia o radioterapia rappresenta una modalità efficace nel trattamento nel NSCLC localmente avanzato in termini di risposta con una tossicità accettabile.

P157

PROTOCOLLO STANDARDIZZATO DI TERAPIA DI SUPPORTO NELLA RADIOTERAPIA PELVICA

G. Acquaviva, M. Crispi, A. Platania, C. Palazzolo, A. Santacaterina

Aoor Papardo-Piemonte Messina- Uo Radioterapia Oncologica, Italia

Scopo: Obiettivo di questo lavoro è valutare prospettivamente la tossicità acuta, cistite, proctite, e diarrea, nella radioterapia del distretto pelvico in presenza di un protocollo standardizzato di terapia di supporto.

Materiali e Metodi: I soggetti sottoposti a trattamento radiante sulla pelvi hanno ricevuto la seguente terapia medica di supporto: probiotici e derivati naturali dell'estratto di semi di pompelmo, Vitis vinifera e mirtillo rosso concentrato, dieta povera di fibre. Gli anti 5-HT3 sono stati somministrati in caso di insorgenza di nausea e/o vomito. Il probiotico utilizzato è stato il Probin o VSL3 bustine, con posologia 1 bustina al dì, contro l'insorgenza di cistite il Cistonorm bustine: 1 bustina per 2/die.

Risultati: Da Aprile '12 ad Aprile '13 sono stati inclusi 38 pz con RT su pelvi: 16 ca retto, 22 ca prosta-

ta. ECOG 0-1. Tutti i pazienti sono stati trattati con tecnica 3D-conformazionale, la DT è stata normalizzata al punto ICRU, il target rappresentato dalla pelvi, e le dosi agli OARs sono stati riferiti alla tabella QUANTEC. Tutti i pz sono stato immobilizzati su belly board. Tutti i pz hanno completato il programma terapeutico. Abbiamo osservato un'incidenza di diarrea di grado 2-3 in 4/38 pz (10.5%) e di cistite di grado 2-3 in 2/38 pz. Nei 16 soggetti sottoposti a RT-CT si è osservato un'incidenza totale di tossicità di grado 2-3 nel 18% dei casi (13% diarrea, 6% cistite) La tabella 1 riassume i dati sulla tossicità comprendente anche la nausea.

Tabella 1.

	CHEMIOTP CONCOMITANTE (n:16)	>76 Gy (n:22)
NAUSEA	6 pz (37%)	9 pz (42%)
DIARREA G1-2	4 pz (25%)	6 pz (27%)
DIARREA G2-3	2 pz (13%)	2 pz (9%)
CISTITE G1-2	3 pz (19%)	4 pz (18%)
CISTITE G2-3	1 pz (6%)	1 pz (4%)

Conclusioni: I dati da noi ottenuti suggeriscono che la terapia medica di supporto assunta profilatticamente mantiene accettabile il grado di tossicità locale, evitando interruzioni del trattamento e non alterando la compliance del paziente.

P158

PROFILASSI E TRATTAMENTO DELLA MICOSI (M) NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA DELLA TESTA E COLLO (HNC) SOTTOPOSTI A (CHEMIO)RADIOTERAPIA: REPORT DI UNA SURVEY DELL'AIRO

R. Corvò^{1,2}, A. Bacigalupo¹, O. Caspiani⁴, M. Busetto⁵, L. Belgioia², V. De Sanctis⁶, E. Russi³ on behalf of gruppo di studio AIRO Testa-Collo

¹IRCCS AOU San Martino, IST Genova; ²Università degli studi di Genova, Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ³A.O. S. Croce e Carle; ⁴Ospedale Fatebenefratelli Roma; ⁵AULSS12 Veneziana; ⁶Ospedale S. Andrea, Roma, Italia

Introduzione: L'infezione orale da miceti, viene riportata nel 15-30% dei pz trattati con RT. Questo contribuisce a peggiorare la tolleranza al trattamento. Inoltre, se non diagnosticata in fase iniziale, può essere causa di diffusione all'esofago, di infezioni sistemiche e interruzione del trattamento stesso. Dalla letteratura emerge un'assenza di consenso sulle modalità di terapia.

Metodi: Nell'ambito dei programmi 2013 del gruppo di studio AIRO H-N abbiamo condotto un'indagine conoscitiva elettronica fra i radioterapisti italiani con 16 quesiti allo scopo di valutare come viene individuata l'insorgenza della M e la sua strategia terapeutica anche a livello preventivo e le eventuali ricadute sul trattamento nei pz affetti da HNC avviati a RT+/-CT.

Risultati: Hanno risposto alla survey 81 radioter-

pisti distribuiti su tutte le regioni. La candidosi orofaringea è valutata come un evento frequente (30-40%) dall'86.4%(70/81). Il 76.5%(62/81) riconosce la presenza della M quando questa si presenta con pseudo-membrane. La M è osservata in concomitanza di una mucosite II°dal 77.8%. L'esame microbiologico che attesti l'infezione è sempre eseguito di routine da 2/81 e occasionalmente da 23/81 partecipanti alla survey. Per quanto riguarda il trattamento e la profilassi le risposte hanno confermato un'eterogeneità di comportamento e solo 19.8% hanno dichiarato di eseguire sempre un trattamento preventivo della M. Al quesito nel quale si chiedeva se si utilizza un trattamento in presenza di M eritematosa, il 66.3% ha risposto affermativamente anche se precedentemente solo il 28.4% aveva dichiarato di riconoscerla. Il fluconazolo sembra essere il farmaco più utilizzato dagli intervistati: 59.3%(48/81) seguito da itraconazolo 32.1%, miconazolo compresse mucoadesive 16%, nistatina topica 12.3%. I maggiori fattori predittivi della comparsa di M durante la RT sono l'associazione alla CT, la presenza di comorbidità e di immunosoppressione sistemica. Si ritiene che la M sia associata ad un incremento della tossicità e che vada a peggiorare la disfagia e il dolore e ben 36/81 hanno dichiarato di sospendere a causa dell'infezione il trattamento per qualche giorno anche se occasionalmente.

Conclusioni: La prevenzione e il trattamento della M orofaringea varia da Centro a Centro. Nel 44.4% di coloro che hanno risposto è occasionalmente anche causa di sospensione del trattamento. La survey evidenzia la necessità di avere chiare raccomandazioni sulla gestione della M nei pz con HNC irradiati.

P159

RUOLO DELLE MEDICAZIONI AVANZATE AL SILICONE (MEPILEX LITE) NEL TRATTAMENTO DELLE LESIONI CUTANEE INDOTTE DA RADIOTERAPIA

A. Ballarè¹, M.C. Bassi¹, C.M. Bona¹, G. Caretti¹, B. Cannillo²

¹Struttura Operativa di Radioterapia, ASL VCO via Fiume n° 18 Verbania; ²Struttura Operativa Complessa di Fisica Medica, AOU Maggiore della Carità, Novara, Italia

Scopo: Obiettivo della radioterapia (RT) è garantire il massimo beneficio limitando la tossicità. A fronte di un vantaggio su controllo locale e sopravvivenza le moderne tecniche di RT (dose integrale maggiore, protocolli di dose escalation, integrazione con chemioterapia e/o terapie biologiche) possono essere gravate da un rischio maggiore di tossicità cutanea (ToxC). Circa l'85% dei pazienti (Pz) trattati con RT manifestano reazioni cutanee (eritema, desquamazione secca, epiteliosi umidi e ulcerazioni) solitamente correlate a dolore, danno estetico e a interruzioni o ritardati della RT con conseguenze sul risultato terapeutico (fallimento locale) e sulla qualità di vita (QoL). Scopo dello studio è valutare l'efficacia, la tolleranza e l'impatto sulla QoL delle medicazioni avanzate al silicone Mepilex Lite (MAS) nel trattamento delle lesioni cutanee indotte da radioterapia.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati 29 Pz età media 63.5 anni (range 41-85), sottoposti a RT curativa o post-operatoria dose media: 61.9 Gy (range 54-70.2 Gy) concomitante a chemioterapia nel 55%. Tutti i Pz hanno manifestato una ToxC acuta di grado 2-3 (scala RTOG). Sono stati valutati i seguenti parametri: sintomatologia dolorosa correlata alla ToxC (scala VAS), efficacia delle MAS mediante l'Indice di Risoluzione Clinica modificato (IdRC), compliance verso il prodotto con il Therapy Impact Questionnaire (TIQ) e l'impatto sulla QoL mediante il Questionario Dermatologico modificato (QD) sulla QoL nei tempi: T0 (baseline), T24ore, T72ore, T7giorni, T14giorni.

Risultati: Nessun Pz ha interrotto o ritardato la RT per ToxC. Ottimo è stato l'effetto sul dolore quasi immediato con riduzione media dell'intensità del dolore di 4.3 punti (VAS). L'effetto sul dolore non appare correlato con la guarigione clinica. Efficacia e tolleranza sono state definite buone e molto buone rispettivamente dall'89% e 78% dei Pz (TIQ). Non si sono verificati episodi di intolleranza alle MAS. Impatto positivo sulla QoL nel 88% dei casi (QD) e compliance verso il prodotto buona nel 89% dei Pz con IdRC del 77.5% e dell'87.5% al T7 e T14 rispettivamente.

Conclusioni: Le MAS hanno ridotto significativamente la gravità della ToxC da RT garantendo una veloce guarigione clinica e un effetto sul dolore quasi immediato. Mepilex Lite ha dimostrato un buon profilo di efficacia e tolleranza (ottima biocompatibilità e confort per il Pz) migliorando la compliance alla RT con un impatto positivo sulla QoL.

P160

RUOLO DELL'ASSOCIAZIONE OSSICODONE E NALOXONE A RILASCIO PROLUNGATO NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL DISTRETTO CERVICO-CEFALICO IN CORSO DI TRATTAMENTO CHEMIORADIOTERAPICO

A. Ballarè¹, M.C. Bassi¹, C.M. Bona¹, G. Ferrari², S. Montanara³, A. Scotti⁴, B. Cannillo⁵

¹Struttura Operativa di Radioterapia, ASL VCO ²Struttura Operativa Complessa di Cure Palliative, ASL VCO; ³Struttura Operativa Complessa di Oncologia Medica, ASL VCO; ⁴Struttura Operativa Complessa di Otorinolaringoiatria, ASL VCO; ⁵Struttura Operativa Complessa di Fisica Medica, AOU Maggiore della Carità, Novara

Scopo: Il dolore oncologico (DO) è solitamente causato dalla massa tumore ma può anche essere correlato alle terapie oncologiche e a fattori fisici e psicologici del paziente (Pz) con conseguenze sia sul risultato terapeutico, sia sulla qualità di vita (QoL). L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda la somministrazione di analgesici secondo una scala sequenziale che prevede l'uso di oppioidi per il DO moderato e severo. Scopo dello studio è valutare l'efficacia, la tolleranza e l'impatto sulla QoL dell'associazione Ossicodone e Naloxone (ON) a rilascio prolunga-

to nel DO moderato correlato al trattamento chemioradioterapico (CRT).

Materiali e Metodi: Sono stati valutati 18 Pz età media 69 anni (range 41-79) affetti da carcinoma cervico-cefalico localmente avanzato sottoposti a CRT curativo o postoperatorio (dose ≥ 54 Gy) concomitante a chemioterapia (Cisplatino). La durata media della CRT è stata di 7 settimane (range 6-9). Tutti i Pz riferivano l'insorgenza di DO persistente ≥ 5 (scala VAS). Il dosaggio di ON è stato titolato fino a un livello di analgesia adeguato (≤ 20 mg-10mg/12ore). Il DO è stato valutato all'esordio (baseline) e in corso di CRT ogni 5 sedute (periodo osservazionale medio 14 settimane) mediante la Brief Pain Inventory modificato (BPI), i sintomi costipativi usando la scala Bowel Function Index (BFI) e l'impatto della terapia analgesica sulla QoL con il Therapy Impact Questionnaire (TIQ).

Risultati: La tossicità acuta della CRT è stata contenuta al grado 2-3 (mucositi e dermatiti nel 72% e 25% rispettivamente e disfagia dolorosa nel 67% dei Pz). Nessun Pz ha interrotto o ritardato la CRT per DO con un miglioramento persistente del DO in 16/18 Pz e riduzione media dell'intensità del dolore di 3.4 punti (BPI). La funzione intestinale è migliorata con riduzione del BFI alla 4 settimana da 69 a 31 punti (uso di lassativi in 3/18 Pz). Efficacia e tolleranza sono state definite buone e molto buone rispettivamente dall'88% e 79% dei Pz (TIQ). Nel 17% dei Pz si sono verificati eventi avversi di grado lieve-moderato principalmente a carico dell'apparato gastrointestinale. Non sono stati osservati casi di depressione respiratoria né delle funzioni cognitive.

Conclusioni: L'associazione ON ha dimostrato un buon profilo di efficacia e tolleranza migliorando la compliance alla CRT. Bassi dosaggi di ON sono stati in grado di controllare il DO in corso di CRT con riduzione della costipazione e dei sintomi gastrointestinali e impatto positivo sulla QoL.

P161

PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA MUCOSITE NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA DEL DISTRETTO TESTA-COLLO SOTTOPOSTI A (CHEMIO)-RADIOTERAPIA: RISULTATI DI UNA SURVEY AIOM-AIRO

L. Belgioia¹, P. Bossi², G. Numico³, V. De Sanctis⁴, M. Ruo Redda⁵, A. Reali⁵, M. Cossu Rocca⁶, E. Orlandi², M. Airolidi⁷, A. Bacigalupo⁸, M. Mazzer², G. Saibene², E. Russi⁹

¹Università degli Studi di Genova- IRCSS San Martino IST -Genova; ²Fondazione IRCSS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano; ³Ospedale U. Parini - Aosta; ⁴Ospedale S. Andrea- Roma; ⁵Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU San Luigi; ⁶Istituto Europeo Oncologia - Milano; ⁷Ospedale S Giovanni Battista - Torino; ⁸IRCSS AOU San Martino-IST- Genova; ⁹A.O. S. Croce e Carle - Cuneo, Italia

Introduzione: Nei pazienti con neoplasia testa-collo

sottoposti a (chemio)-radioterapia, i livelli di evidenza nella prevenzione e nel trattamento della mucosite sono limitati. Tuttavia, nella pratica clinica quotidiana vengono utilizzate numerose strategie con una bassa evidenza di efficacia.

Materiali e Metodi: È stata condotta un'indagine conoscitiva elettronica (survey via web) di 21 quesiti rivolta ai radioterapisti e agli oncologi medici italiani con lo Scopo: di valutare lo standard sia nella prevenzione che nel trattamento della mucosite nei pazienti affetti da tumori della testa-collo, tenendo in considerazione anche gli aspetti nutrizionali e il trattamento del dolore. Questa survey è stata avviata con il supporto della Società Italiana di Oncologia Medica e della Società Italiana di Radioterapia Oncologica (AIOM e AIRO).

Risultati: Sono state raccolte 111 risposte di cui 51% oncologi medici e 49% radioterapisti. Il 55% dei partecipanti ha dichiarato di utilizzare la scala CTCAE per definire il grado di tossicità. I più importanti fattori predittivi emersi per lo sviluppo della mucosite sono il fumo e l'alcool, la dose di radioterapia pianificata a cavo orale e orofaringeo, e il concomitante uso di chemioterapici radiosensibilizzanti. La PEG profilattica viene posizionata in meno del 10% dei pazienti, in relazione principalmente ad un calo ponderale precedente il trattamento. Il 46% dei rispondenti prescrive farmaci antibiotici o antimicotici a Scopo: preventivo (principalmente antimicotici topici o sistemici). Colluttori alcalinizzanti e di barriera sono frequentemente adottati (70% dei casi). Per quanto riguarda gli interventi terapeutici, il fluconazolo sistemico è prescritto dall'80% dei medici mentre gli antibiotici più frequentemente utilizzati sono penicilline, cefalosporine o fluorochinoloni (20% ciascuno). Il dolore indotto dalla mucosite viene trattato principalmente con oppiacei e il 69% dei rispondenti ha considerato il dolore durante la deglutizione come un dolore episodico intenso (breakthrough pain).

Conclusioni: Nei vari centri italiani il pattern di cura e prevenzione della mucosite è risultato variabile, con qualche modalità uniforme nelle strategie nutrizionali, nell'uso di antimicotici e antidolorifici. Emerge da ciò la necessità di individuare LG comuni.

P162

STUDIO PILOTA DI APPLICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI EUSOMA SULLE CAM (MEDICINE COMPLEMENTARI E ALTERNATIVE) PER LE PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA DELLA MAMMELLA ALLA FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI (FSM) DI PAVIA

C. Bocci, P. Porcu, I. Meaglia, G.B. Ivaldi
Servizio di Radioterapia, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

Scopo: Sempre più pazienti (pz) affette da carcinoma mammario (CM) fanno ricorso alle CAM. Vi sono dati di diversi studi conoscitivi circa la frequenza, il tipo e la ragione che spinge le pazienti con CM all'utilizzo di

CAM, altri studi indicano che la diagnosi e il susseguente trattamento oncologico limitano l'attività lavorativa, le relazioni sociali, il management familiare, il sonno, l'attività sessuale e le pazienti manifestano livelli significativi di ansia e depressione. Con lo scopo di promuovere un dialogo, per individuare i bisogni e le speranze delle pazienti con CM, abbiamo introdotto l'uso di CAM nella Breast Unit (BU) del nostro Istituto.

Materiali e Metodi: Dal Febb 2012 presso la BU della FSM di Pavia sono stati introdotti per le pz affette da CM, come da linee guida EUSOMA, differenti tipologie di CAM. Dopo la diagnosi di CM le pz vengono informate circa l'opportunità di essere supportate nel percorso oncologico (chemioterapia, ormonoterapia e radioterapia) e per la cura degli effetti collaterali, da Servizi Assistenziali Aggiuntivi (SAA). Il team dei SAA è costituito da un medico di Medicina Complementare, un Medico dello Sport, da una dietista ed una psico oncologa. Collaboriamo con un team di esperti nazionali ed internazionali in CAM e partecipiamo inoltre con l'European Partnership for Action Against Cancer per la ricerca e l'integrazione delle CAM in oncologia.

Risultati: In 15 mesi 90 pazienti con CM hanno richiesto un supporto dai SSA. I principali motivi che portano le pazienti a richiedere un supporto terapeutico dalle CAM sono: sindrome vasomotoria, Cancer Related Fatigue, astenia radioindotta, ansia, insonnia e disturbi dell'apparato digerente. Abbiamo avviato studi i cui dati sono stati esposti in diversi congressi nazionali ed internazionali. I dati pubblicati sino ad oggi riguardano la "Terapia della sindrome vasomotoria nella menopausa indotta in donne affette da carcinoma mammario", il "Trattamento dell'edema mammario indotto dal trattamento oncologico" e il "Trattamento della fatigue da RT".

Conclusioni: Nella nostra esperienza il trattamento degli effetti collaterali dei trattamenti oncologici con le CAM è risultato sicuro, ben accetto dalle pazienti e in grado di ricoprire le necessità non soddisfatte delle pazienti con CM. Auspichiamo che le BU certificate EUSOMA possano presto inserire, secondo le linee guida di questo ente, un approccio multidisciplinare condiviso che preveda l'inserimento delle CAM.

800 o 1200 mg che sono spesso causa di nausea, vomito e diarrea. Abbiamo valutato un mix di sali minerali contenente Mg a basse concentrazioni per la riduzione dell'intensità e frequenza dei sintomi vasomotori (VMS) nelle donne con carcinoma mammario (CM) sottoposte a trattamenti oncologici.

Materiali e Metodi: Analisi statistiche e studi pilota hanno stimato che un campione di 25 pazienti è adeguato per calcolare una riduzione della VMS del 50% (valore dell'effetto placebo). Abbiamo concluso l'arruolamento di 25 pazienti con CM in menopausa indotta (da chmeio/ ormonoterapia) che presentavano alla diagnosi più di 5 vampate (HOT FLASHES- HF) die di grado moderato /severo. Il dosaggio prescritto è stato di 4 cp alla sera per 4 sett (contenenti in totale: Mg 116 mg, Na 188 mg, Ca 308 mg, K 30 mg, Ph 13 mg). E' stato somministrato un questionario sulla VMS che è stato compilato dalla settimana precedente e per le 4 settimane di terapia. Dal questionario abbiamo estrapolato tre parametri: HOT FLASHES DAILY SCORE (HFDS): frequenza die delle HF X media severità della HF; HOT FLASHES WEEKLY SCORE (HFWS): somma delle HFDS della settimana; NIGHT SWEAT WEEKLY SCORE (NSWS): somma del sudorazioni notturne x media settimanale del grado delle sudorazioni notturne.

Risultati: HFWS : il valore medio dello score è stato ridotto in termini di valore mediano del 73% ($p < 0.0001$, two sided paired Wilcoxon test, il potere statistico dello studio è $>80\%$). Delle pz analizzate, 17/25 (68%) mostrano una riduzione $\geq 50\%$ dello score di partenza. NSWS Il valore medio dello score è stato ridotto in termini di valore mediano del 89% ($p < 0.001$, two sided paired Wilcoxon test, potere statistico dello studio $> 80\%$). Delle pz analizzate, 18/25 (72%) mostrano un miglioramento di $\geq 50\%$ dello score di partenza.

Conclusioni: Secondo questo studio un singolo ciclo di trattamento (un mese) è stato sufficiente a raggiungere un immediato e prolungato effetto benefico sulla riduzione della VMS. E' inoltre un trattamento sicuro, privo di effetti collaterali, economico e di facile somministrazione e consideriamo possa essere la terapia per poter risolvere in modo rapido e duraturo questa sintomatologia clinica e le sue possibili complicanze (perdita memoria, insonnia, alterazione dell'umore etc).

P163

TRATTAMENTO DELLA SINDROME VASOMOTORIA INDOTTA DAL TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO E/O ORMONALE NELLE DONNE GIOVANI AFFETTE DA CARCINOMA DELLA MAMMELLA: RISULTATI FINALI

C. Bocci¹, G. Ivaldi¹, I. Meaglia¹, P. Porcu¹, A. Costa²

¹Servizio di Radioterapia; ²Breast Unit, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Italia

Scopo: Il magnesio (Mg) è stato spesso studiato per il trattamento della sindrome vasomotoria; per essere efficace deve essere somministrato a dosaggi di 400,

P164

RIDUZIONE DELL'USO DI CORTISONICI TOPICI NEL TRATTAMENTO DELL'ERITEMA MAMMARIO DURANTE RADIOTERAPIA ADIUVANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO: PRIMA RILEVAZIONE DA UNO STUDIO COMPARATIVO RANDOMIZZATO TRA CREMA BASE E CREMA CON CALENDULA, PIÙ CREMA CORTISONICA ALLA COMPARSA DI ERITEMA DI GRADO 2.

A. Laffranchi¹, A. Bonetta²

¹Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano (INT); ²UO Radioterapia oncologica, Istituti Ospitalieri di Cremona, Italia

Scopo: Durante la radioterapia adiuvante (RTE) per carcinoma mammario, l'uso di crema idratante lenitiva ha l'obiettivo di prevenire l'insorgenza di eritema, disepitelizzazione e sintomatologia correlata. In questo studio fase II, randomizzato (approvato Comitato Scientifico ed Etico, IRCCS INT Milano), è stata testata una pomata con estratto di calendula (PEC) versus crema base (CB).

Materiali e Metodi: Nello studio sono state inserite 60 pazienti portatrici di carcinoma mammario operato, da sottoporre a radioterapia adiuvante sulla mammella, senza chemioterapia, randomizzate in 2 gruppi equivalenti: trattamento con crema base o con pomata alla calendula, due volte al giorno durante tutta la cura. In caso di eritema di grado 2 le creme sono state sostituite con idrocortisone topico. Per la RTE sono stati utilizzati 2 campi tangenziali di Rx 6 Mv, sagomati con cunei dinamici, e plexiglass compensatori su ev. aree calde per spot > 7% della dose prescritta, dose di 2 Gy fino a 50 Gy su tutta la mammella e di 60 Gy sul letto operatorio. È stata registrata la dose alla cute con DVH. La valutazione dell'eritema è stata effettuata con ispezione clinica, fotografie digitali seriate e indagini spettrofotometriche con spectro shade.

Risultati: Tutte le pazienti hanno avuto reazione eritematosa, di intensità variabile. L'eritema rilevato non è uniforme anche nelle singole pazienti, con netto rinforzo nelle regioni ascellari e sottomammare. Nel gruppo trattato con PEC la tossicità di grado 2/3 che ha richiesto cortisonico è stata rilevata in 12 pazienti, contro 14 nel gruppo con CB. La tossicità è stata così ripartita, PEC vs CB, G1: 18 vs 16, G2: 9 vs 10, G3: 3 vs 4. Sono stati osservati 2 episodi infettivi cutanei (uno per gruppo); un episodio certo di allergia alla PEC e 2 casi di allergia dubbia (uno per gruppo).

Conclusioni: In questa prima valutazione dei dati ottenuti sembra di apprezzarsi un effetto protettivo maggiore con l'uso di PEC, con una incidenza del 53% vs 60% (trend ma dato NS). La sola analisi di incidenza non è però adeguata per definire l'efficacia delle creme, ma ne è necessaria una multivariata (con dati spettrofotometrici, in corso) considerando le disepitelizzazioni ascellari (attiniche vs sfregamento), il volume mammario (interferisce sulla distribuzione di dose e sulla macerazione da sudorazione nel solco sottomammario), il fenotipo cutaneo.

P165

UTILIZZO DI FLODERM FORTE® CREMA NELLA PREVENZIONE DELLA TOSSICITÀ ACUTA A LIVELLO CUTANEO NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA PER CARCINOMA MAMMARIO

R. Chiarlone¹, C. Arboscello¹, D. Tosi²

¹Servizio di Radioterapia Ospedale S. Paolo Savona ASL2 del savonese; ²Dermatologo, consulente DrexPharmaSrl, Milano, Italia

Introduzione. Il danno cutaneo durante radioterapia della regione mammaria è un evento relativamente frequente. Nonostante siano stati studiati e sperimentati

svariati trattamenti, topici e sistemici, non esiste accordo universale o linee guida internazionali sul trattamento e prevenzione delle radiodermati.

Scopo: Nel nostro studio abbiamo valutato la tollerabilità e l'efficacia di Floderm forte®, preparato topico a base di acido glicirretico ed olio bio attivo di burro di karitè. L'associazione esclusiva dei due principi attivi garantisce azione antinfiammatoria ed accelerazione dei processi di riparazione tissutale.

Materiali e Metodi: Abbiamo condotto uno studio in aperto su 36 pazienti di sesso femminile; età media 61 anni (38-80); 32 pazienti erano state sottoposte a chirurgia conservativa (nodulectomia o quadrantectomia con dissezione ascellare); 3 pazienti a mastectomia radicale e 1 ad escissione di recidiva locale. 10 casi erano stati prima trattati con chemioterapia combinata Antracicline/Taxani. In aggiunta 23 pazienti avevano iniziato, prima della radioterapia, l'ormonoterapia con Tamoxifene o Inibitori dell'aromatasi. 34 pazienti ricevettero una dose totale di 50Gy/5settimane con campi tangenziali e boost di 10-16Gy/5f; solo in 2 pazienti era stato utilizzato un regime ipofrazionato con dose totale di 40Gy/15f con Acceleratore Lineare da 6 MeV. Floderm forte® crema veniva applicata quotidianamente durante radioterapia e sino ad una settimana dopo la sospensione. La comparsa e l'entità della radiodermite veniva valutata secondo i criteri RTOG.

Risultati: Nessuna dermatite in 6 pazienti; dermatite G1 in 26 pazienti; dermatite G2 in 4 pazienti. Le 6 pazienti in cui non si era evidenziata tossicità cutanea erano state trattate solo con radioterapia. L'insorgenza di radiodermati acute di grado 2 appariva rara (11%) ed esclusiva dei casi trattati anche con chemioterapia. Tutte le pazienti con dermatiti G1-G2 erano state sottoposte a terapia con Antracicline, da sole o in associazione ad ormonoterapia.

Conclusioni: Seppur il campione limitato non ci permetta di trarre conclusioni generali, i risultati ottenuti dimostrano l'efficacia di Floderm forte® nel trattamento delle radiodermati acute in modo statisticamente sovrapponibile o superiore ai trattamenti standard. Durante lo studio non si sono verificati effetti avversi, anche nell'uso prolungato, con una compliance eccellente in tutti i pazienti. Non vi è stata interferenza alcuna con la radioterapia.

Tabella 1. RTOG Tossicità acuta da radiazioni.

Tessuto	Grado1	2	3	4
Cute	Eritema minimo o lieve/epilazione/desquamazione secca/riduzione della sudorazione	Eritema evidente desquamazione umida focale/edema	Desquamazione umida diffusa/marcato edema	Ulcerazione/emorragie/necrosi

P166**VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELLA SETA MEDICATA NELLE REAZIONI ACUTE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA**

M.A. Mirri, A. Ciabattoni, V. Ciccone, A. Siniscalchi, S. Terenzi

UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma, Italia

Scopo: Gli effetti collaterali della radioterapia sulla cute sono frequenti e possono provocare una sospensione del trattamento. Non esiste una strategia consolidata per la prevenzione o il trattamento della tossicità cutanea. La fibroina è una proteina simile alla strato corneo dell'epidermide e la seta è un indumento traspirante ed in grado di assorbire l'umidità. Questo studio valuta l'efficacia nella prevenzione e trattamento della tossicità cutanea acuta dell'abbigliamento medicato DermaSilk, costituito da fibroina di seta protetta con sostanze antimicrobiche specifiche.

Materiali e Metodi: Nel nostro Istituto è stata condotta una valutazione dell'efficacia degli indumenti DermaSilk sulle reazioni acute in radioterapia ipofrazionata e/o associata a chemioterapia sui distretti testa-collo, torace e addome-pelvi. L'obiettivo primario era l'individuazione della tossicità cutanea acuta (grado e durata), quelli secondari la valutazione della compliance ed il risultato estetico. Tutti hanno ricevuto una fornitura di abbigliamento per il distretto trattato, da indossare dall'inizio e per tutta la durata della radioterapia. La tossicità è stata valutata secondo i criteri EORTC/RTOG, con visita e foto-documentazione prima dell'inizio, settimanalmente durante la terapia e fino a 3 mesi dal termine.

Risultati: Sono stati inclusi 12 pazienti, 9 valutabili. 5 di loro erano affetti da cancro della mammella, 2 del distretto testa-collo, uno con localizzazione secondaria ai linfonodi ascellari ed un altro con carcinoma dell'ano. Tutti sono stati sottoposti a trattamento su pieghe cutanee ed aree soggette a sfregamento con dosi ≥ 50 Gy o biologicamente equivalenti, preceduti o insieme a chemioterapia, a rischio per tossicità cutanea a causa del fototipo. In tutti è stata utilizzata una tecnica conformazionale o con intensità modulata. La compliance è stata buona e la tossicità acuta molto limitata o ritardata, con la possibilità di completare il trattamento nel tempo programmato. Non si sono verificate sovrainfezioni né necessità di assumere terapia analgesica.

Conclusioni: I dati preliminari confermano che l'abbigliamento DermaSilk può contribuire a proteggere dagli effetti acuti sulla pelle, riducendo l'entità del processo infiammatorio, evitando le infezioni e accelerando la rigenerazione tissutale. Un impatto significativo è stato osservato sulla qualità di vita dei pazienti, che completano il trattamento nel tempo previsto.

P167**ESPERIENZA DEL SERVIZIO DI RADIOTERAPIA SINTOMATICA RAPIDA ALL'INTERNO DI UN OSPEDALE GENERALE**

A. Ciabattoni, M.A. Mirri, V. Ciccone, T. Palloni, A. Siniscalchi, S. Terenzi, F. Vidiri

UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma, Italia

Scopo: E' noto che i trattamenti con radioterapia palliativa ipofrazionata hanno la stessa efficacia delle terapie prolungate, con notevole vantaggio per il paziente e per il centro di cura. Per i pazienti sintomatici è fondamentale un sistema di assistenza "globale" e la creazione di vie di accesso preferenziale. Obiettivo di questo lavoro è l'analisi retrospettiva dell'esperienza del Servizio di Radioterapia Sintomatica Rapida in un Ospedale Generale.

Materiali e Metodi: Dal Giugno 2008 è operativo nel nostro ospedale questo servizio per pazienti oncologici sintomatici che necessitano della radioterapia. Fino a Dicembre 2012 sono stati osservati 1352 pazienti, di cui 1225 trattati: 595 con metastasi ossee, 157 con compressioni midollari, 296 con metastasi cerebrali, 76 con sindrome mediastinica, 58 con emorragie pelviche e 43 con masse destruenti. 162 sono stati ri-trattati, 112 sulla stessa sede. Tutti i trattamenti sono stati eseguiti con radioterapia 3D e 82% di essi con ipofrazionamento. Quando clinicamente possibile i pazienti sono stati sottoposti a follow up clinico o telefonico.

Risultati: L'intervallo medio tra visita e inizio della terapia è stato di 6 giorni (1-10). Prima dell'inizio è stato quantificato il sintomo prevalente ed il dolore con scala VAS: 50% dei pazienti presentava intensità pari a 5-6, 40% superiore a 7 e 10% inferiore a 5. L'efficacia antalgica è stata valutata anche come riduzione o totale abbandono dei farmaci analgesici. Nei 742 pazienti che presentavano dolore all'esordio è stata rilevata la scomparsa del sintomo in 171 casi (23%), una riduzione in 393 (53,5%), una stazionarietà in 141 (19%) e un peggioramento in 29 (4%). Il tempo medio alla risposta è stato di 20 giorni. Nei pazienti valutabili (994/1225) la durata media della risposta è stata di 28 settimane con il 60% che ha mantenuto l'effetto antalgico fino al decesso. Il miglioramento del dolore ha permesso la sospensione degli analgesici nel 34% dei pazienti (252) ed una significativa riduzione nel 42% (312). Sugli altri sintomi è stata rilevata una risposta obiettiva alla fine del trattamento nell'89% dei pazienti trattati per emorragia, nel 72% delle compressioni midollari, nel 72% dei pazienti con metastasi cerebrali e nel 65% delle sindromi mediastiniche.

Conclusioni: La novità di un "Servizio di Radioterapia Sintomatica Rapida" sta nel codificare un percorso terapeutico ottimale, con miglioramento della qualità di vita dei pazienti che possono effettuare i trattamenti anche senza il ricovero in ospedale.

P168**PREVENZIONE DELLA MUCOSITE DEL CAVO OROFARINGEO IN PAZIENTI TRATTATI CON RADIO-CHEMIOTERAPIA DEL DISTRETTO CERVICO-CEFALICO**

V. Ciccone, P. Soldini, A. Ciabattoni, A. Siniscalchi, M.A. Mirri

UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma

Scopo: La mucosite è una complicanza che colpisce circa 1/3 dei pazienti sottoposti a chemio-radioterapia sul distretto orofaringeo. Nella patogenesi hanno un ruolo primario i mastociti, cellule immunitarie che si trovano sulla superficie della mucosa orale, sottoposti ad up-regulation in assenza di anandamide, una molecola in grado di controllare l'inizio della infiammazione. Adelmidrol è un analogo sintetico di anandamide, che può controllare l'iperattività dei mastociti, ripristinando la capacità delle cellule mucose di riparare il danno e creando un rivestimento protettivo sulla mucosa orale. Scopo di questo studio è valutare la prevenzione della tossicità acuta con Adelmidrol durante radiochemioterapia adiuvante o esclusiva per carcinomi avanzati del distretto cervico-cefalico.

Materiali e Metodi: I pazienti arruolati sono stati trattati con Adelmidrol spray dal primo giorno di terapia, 4 volte/die, per tutto il trattamento e gel, 3 volte/die sulla mucosa interna della bocca e delle labbra. Tutti sono stati sottoposti a visita settimanale, con rilevazione soggettiva e oggettiva. La valutazione della tossicità è stata eseguita con la scala NCI-CTCAE.

Risultati: Da Gennaio a Novembre 2011 sono stati reclutati 10 pazienti affetti da neoplasie cervico-cefaliche in stadio avanzato (stadio III-IV): 2 con carcinoma a cellule squamose del cavo orale, 2 dell'orofaringe, 6 del laringe. Tutti sono stati trattati con radiochemioterapia concomitante, in 3 con intento esclusivo, in 7 adiuvante. E' stata utilizzata la radioterapia ad intensità modulata con tecnica SIB, associata a cisplatino ogni 21 giorni. La dose totale al CTVerà di 66 Gy nel trattamento esclusivo e di 60 Gy in quello adiuvante. Una mucosite di grado 1-2 è stata segnalato in 7 pazienti, 3 pazienti hanno presentato un grado 3 che in un solo caso ha richiesto il supporto nutrizionale e il sondino naso-gastrico. In nessun caso il trattamento è stato interrotto o sospeso e tutti i pazienti lo hanno completato entro il tempo previsto, con il recupero totale dell'integrità delle mucose.

Conclusioni: La mucosite orale è un problema per i pazienti che ricevono trattamenti integrati sulla testa e collo, perché può causare l'interruzione del trattamento e la perdita della sua efficacia. L'uso preventivo di Adelmidrol ha rappresentato, nella nostra esperienza, un valido supporto per questi pazienti, permettendo di terminare la radioterapia nel tempo previsto.

P169**IMPATTO DELLA LASERTERAPIA SUL PESO DEI PAZIENTI ONCOLOGICI AFFETTI DA MUCOSITE ORALE DOPO RADIOTERAPIA SULLA REGIONE TESTA-COLLO**F. Ciriello¹, A. Beorchia¹, A. Schiattarella¹, V. Milan¹, M. Gobbo², G. Ottaviani², S. Zacchigna², R. Di Lenarda², M. Biasotto²*¹S.C. Di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste; ²Clinica Odontostomatologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste, Italia*

Scopo: Valutare la capacità della Laserterapia (LT) di migliorare lo stato nutrizionale dei pz affetti da mucosite orale dovuta a trattamento radiante per neoplasie della regione testa-collo.

Metodi: Sessantatre pazienti sono stati inclusi retrospettivamente in questo studio. Tutti i pazienti sono affetti da tumori solidi della regione testa-collo e hanno sviluppato mucosite orale dopo radioterapia. 42 pazienti sono stati trattati con laserterapia in associazione a medicinali tradizionali, mentre 21 pazienti hanno ricevuto solo medicinali tradizionali. Sono stati valutati per questo studio Peso (kg) e BMI (mass(kg)/(height(m)²) al primo e all'ultimo giorno della radioterapia, sede e stadio del tumore e tipo di trattamento Oncologico.

Risultati: I pazienti sottoposti a laserterapia hanno mostrato una riduzione minore del BMI durante la radioterapia. I pazienti trattati con trattamenti associati di Radio-chemioterapia e/o chirurgia hanno avuto un calo ponderale notevole durante la radioterapia. L'analisi statistica multivariata con regressione logistica indica che la sola variabile che influenza significativamente la riduzione del BMI è stata l'esecuzione della LT.

Conclusioni: La laserterapia è attualmente considerata una delle terapie raccomandate per migliorare la guarigione dalla mucosite orale nei pazienti oncologici. La guarigione dalla mucosite, con la riduzione del dolore e la capacità di masticare e deglutire, possono migliorare significativamente la capacità di alimentarsi dei pazienti, prevenire l'eccessiva perdita di peso e ridurre i costi dell'ospedalizzazione e delle cure di supporto. La laserterapia dovrebbe diventare parte degli interventi nutrizionali nei pazienti oncologici affetti da mucosite orale.

P170**BETAMETASONE NELLA PREVENZIONE DELLE POLMONITI ATTINICHE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA PER TUMORE AL POLMONE**M.M. Colangione¹, G.R. D'Agostino¹, A.R. Alitto¹, G.C. Mattiucci¹, F. De Rose², S. Chiesa¹, V. Valentini¹, G. Mantini¹*¹Divisione di Radioterapia-Università Cattolica del Sacro Cuore. Roma; ²Unità Operativa di Radioterapia Oncologica. Ospedale di Macerata, Italia*

Scopo: In questo studio retrospettivo abbiamo valutato il ruolo del betametasona, uno dei farmaci utilizzati per la cura della polmonite attinica, nel ridurre l'incidenza di questo fenomeno, se utilizzato in profilassi durante RT.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati retrospettivamente i dati relativi ai pazienti che, dal Dicembre 2004 al Dicembre 2012, sono stati sottoposti nel nostro Istituto a RT per tumore polmonare localmente avanzato. I criteri d'inclusione comprendevano: conferma istologica della neoplasia; RT 3D con prescrizione di dose ≥ 50 Gy; TC torace e/o PET-TC prima e a 3-6 mesi dal trattamento; follow-up ≥ 6 mesi. Tutti i pazienti hanno assunto betametasona (0,5 mgx3/die per os) dal I giorno di radioterapia al I follow-up. Le polmoniti attiniche (NCI-CTC Adverse Events v4.0), sono state valutate secondo una variabile binaria: "no-polmonite" (Grado 0-1) includendo anche la diagnosi radiologica di RILI (Radiation Induced Lung Injury) ma senza manifestazioni cliniche e "polmonite" (Grado ≥ 2) comprendente segni radiologici e sintomi clinici.

Risultati: Sono stati esaminati i dati di 116 pazienti con età mediana 66 anni (range 39-82). Dose mediana 50 Gy/1,8 Gy (30,6-64,8). Sono stati sottoposti a chemioterapia 110 pazienti, di cui il 72% in concomitanza a RT. I dati dosimetrici comprendevano un CTV mediano di 93,2 cc (range 12,2-669); V20 mediano 21,1 (range 2,2-37,8); V20omo mediano 38,2% (range 7,4-73,3); V30 mediano 14,2% (range 0,4-27,1); MLD mediana 11,2 Gy (range 1,7-20,4). In 96 casi (82,8%) il piano di trattamento rispettava tutti i constraints dosimetrici polmonari riportati. Entro 6 mesi dalla RT, 64 pazienti (55%) hanno presentato RILI all'imaging di controllo. Otto pazienti (7%) hanno sviluppato una polmonite clinicamente accertata (G2=5, G3=3). Alla regressione logistica, solo il volume del CTV e MLD sono risultati significativamente correlati all'insorgenza di polmonite ($p=0.03$ e $p=0.05$ rispettivamente). Infatti, nel gruppo di pazienti con polmonite attinica il CTV mediano era 130 cc (range 45-669) e la MLD 13,7 Gy (9-18,7).

Conclusioni: Le raccomandazioni QUANTEC suggeriscono che una MLD <20 Gy mantenga il tasso di polmoniti sintomatiche tra 15 e 30%. Dalla nostra analisi sembra che il Betametasona usato in profilassi durante RT, faccia registrare un tasso di polmoniti attiniche clinicamente rilevanti più basso di quello atteso dalla letteratura, in pazienti trattati nel rispetto dei constraints dosimetrici polmonari.

P171

STUDIO RANDOMIZZATO SUGLI EFFETTI BENEFICI LACTOBACILLUS BREVIS CD2 NELLA PREVENZIONE DELLE MUCOSITI ORALI INDOTTE DA RADIOCHEMIOTERAPIA NEI TUMORI DEL TESTA-COLLO

A. Reali¹, L. Belgioia², A. Argenone³, A. Bacigalupo², D. Cante⁴, O. Caspiani⁵, V. De Sanctis⁶, G. Mazzarella⁵, M.G. Ruo Redda¹

¹SS Radioterapia, Dipartimento di Oncologia,

Università degli Studi di Torino, AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO); ²IRCSS AOU San Martino IST; ³IRCCS Pascale, Napoli; ⁴ASL TO4, Ospedale di Ivrea; ⁵Osp Generale Calibita Fatebenefratelli, Roma; ⁶Osp S Andrea, Roma, Italia

Scopo: La mucosite orale nei pazienti con tumore testa-collo sottoposti a radioterapia (con o senza chemioterapia) è uno degli effetti collaterali più debilitanti, impatta profondamente sulla qualità della vita del paziente e spesso non permette di perseguire la finalità terapeutica del trattamento pianificato. Fino ad ora, non vi è alcuna profilassi né trattamento standard condiviso della mucosite, il cui trattamento quindi dipende dalle abitudini dei singoli centri pur essendo un importante fattore dose-limitante. Lo scopo del nostro studio randomizzato è di valutare gli effetti del *Lactobacillus brevis* CD2 (*L. brevis* CD2) sulla incidenza e la gravità della mucosite in pazienti con tumore del testa-collo trattati con radioterapia e chemioterapia come esclusivo approccio terapeutico.

Materiali e Metodi: I pazienti idonei per la chemio-radioterapia con intento curativo sono arruolati in uno studio multicentrico randomizzato di confronto tra *L. brevis* CD2 e collutorio con Na Bicarbonato. La radioterapia è effettuata con IMRT (con o senza Boost simultaneo) con dose totale al PTV1 = GTV = DEQD2 a / b (10) = 68-70 Gy, associata alla chemioterapia con cisplatino o cetuximab o preceduta da chemioterapia neoadiuvante, cioè le modalità di trattamento più frequentemente utilizzate nella pratica clinica di tutti i giorni. Il *L. brevis* o il collutorio con Na Bicarbonato sono somministrati durante il trattamento e per 1 settimana dopo il completamento della radioterapia (\pm chemioterapia). End-point primario è l'incidenza di mucosite orale grado 3 e 4.

Risultati: Questo studio italiano multicentrico è stato avviato nel dicembre 2012. A maggio 2013, 13 pazienti sono stati arruolati da 6 Centri radioterapici italiani. L'arruolamento di altri centri è in corso. L'arruolamento dei pazienti è in corso. Durata totale dello studio è di 101 mesi con una numerosità di 106 pazienti da raggiungere in 24 mesi.

Conclusioni: La mucosite indotta dal trattamento oncologico rimane un problema significativo nella gestione dei pazienti con tumore testa-collo trattati con radioterapia (\pm CHT). Attualmente non abbiamo a disposizione un approccio standard per la prevenzione della mucosite. E' quindi importante la valutazione con studi prospettici controllati della eventuale efficacia di nuovi agenti riguardo la prevenzione della mucosite e il miglioramento dei sintomi mucosite-correlati.

P172

GESTIONE DELLA TOSSICITA' CUTANEA DA CETUXIMAB NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY (VMAT) E SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST NELLA REGIONE DEL TESTA-COLLO

M. Cantarella, S. Montrone, G. Coraggio, L. Fatigante, F. Matteucci, S. Ursino, A. Sainato, P. Ferrazza, N.L.V. Cernusco, P. Cocuzza, V. Menghini,

V. Mazzotti, V. Giaconi, C. Becherini, D. Delishaj, E. Lombardo, C. Greco

U.O. Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Ospedale Santa Chiara, Pisa, Italia

Scopo: Tra gli effetti collaterali associati alla somministrazione di Cetuximab sicuramente il principale è la tossicità cutanea. Il meccanismo patogenetico responsabile della tossicità cutanea da cetuximab è parzialmente conosciuto: il blocco dell'EGFR è in grado di inibire i processi di maturazione, migrazione e differenziazione dei cheratinociti dallo strato basale verso gli strati più superficiali dell'epidermide con conseguente assottigliamento cutaneo ed alterazione dell'integrità cutanea. Nei pazienti che effettuano radioterapia concomitante a cetuximab le manifestazioni cutanee insorgono più precocemente rispetto ai pazienti che effettuano il solo trattamento radiante (1-2 settimane vs 3-5 settimane) e risultano più severe.

Materiali e Metodi: Tra il novembre 2011 ed il febbraio 2013, 17 pazienti con età media di 66 anni (53-81) e diagnosi di carcinoma squamoso del distretto testa-collo localmente avanzato, sono stati trattati con VMAT associata a cetuximab con schedula standard; tutti i pazienti hanno effettuato terapia topica con crema alla vitamina K1 dall'inizio della radioterapia. Abbiamo valutato la tossicità cutanea in base alla CTCAE scale.

Risultati: Una tossicità G1/G2 è insorta in 15 pazienti ed ha richiesto un'adeguata idratazione cutanea con detersione asettica della cute e bendaggio protettivo con poliuretano. I casi di tossicità G3 sono stati 2; per tali lesioni abbiamo proceduto ad una terapia antibiotica oltre che all'idratazione delle aree irradiate con associato l'utilizzo di idrogel per il debridement delle lesioni crostose e degli idrocolloidi nelle aree desquamate. Tutti i pazienti hanno completato il trattamento previsto.

Conclusioni: La corretta gestione delle tossicità ha migliorato la compliance al trattamento VMAT associato a cetuximab, inoltre l'utilizzo della crema alla vitamina K1 ha favorito il normale processo di crescita dell'epidermide, riducendo notevolmente la frequenza e l'intensità del rash cutaneo, senza interferire sull'overall time del trattamento radioterapico.

P173

VALUTAZIONE DELL'IMPORTANZA DEL SUPPORTO PSICOLOGICO PER I PAZIENTI CON MELANOMA UVEALE MALIGNO (MUM) SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA O ENUCLEAZIONE CHIRURGICA

M.G. Fabrin¹, F. Perrone², C. Meo¹, S. Grespi¹, P. Ferrazza¹, M. Cantarella¹, V. Menghini¹, G. Coraggio¹, F. Matteucci¹, F. Genovesi-Ebert³, C. Greco¹

¹U.O. Radioterapia; ²U.O. Fisica Sanitaria; ³U.O. Chirurgia Oftalmica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia

Scopo: I pazienti affetti da MUM possono sperimentare disagio psicologico e/o un peggioramento della qua-

lità di vita in seguito alle varie procedure terapeutiche. Al fine di analizzare tale condizione abbiamo condotto un'indagine sull'impatto nella qualità di vita e sullo stato emotivo.

Materiali e Metodi: Presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana sono stati trattati 130 pazienti con età media di 71 anni (35-90): le metodiche terapeutiche usate sono state brachiterapia (BCT) con placche di rutenio o iodio, radioterapia stereotassica (SRS) ed enucleazione chirurgica. Abbiamo valutato la qualità di vita e lo stato emotivo utilizzando The Quality of Life Scale (QoL) e The Hospital Anxiety and Depression Scale.

Risultati: Non ci sono differenze significative relativamente a QoL, ansia, depressione e altri indici testati, tra pazienti che hanno conservato la vista e pazienti che hanno perso la funzionalità visiva. Si apprezzano differenze significative tra pazienti enucleati e pazienti sottoposti a trattamento conservativo, relativamente a ansia (p=0.006), QoL (p=0.012), stato emotivo (p=0.001) e funzione sociale (p=0.05). Non si apprezzano differenze statisticamente significative tra gruppi di pazienti sottoposti a differenti modalità terapeutiche conservative (BCT vs SRS). Il gruppo di pazienti con funzionalità visiva compromessa ma con conservazione dell'organo, ha una QoL (p=0.042) e uno stato emotivo (p=0.019) significativamente migliore rispetto ai pazienti enucleati.

Conclusioni: I pazienti sottoposti a trattamento conservativo per MUM hanno riportato un basso livello di disagio psicologico nonostante la compromissione della funzione visiva; il trattamento che conserva l'organo ha un impatto significativo sulla qualità della vita e sullo stato emotivo dei pazienti anche quando la funzione visiva risulta compromessa. Un supporto psicologico, specialmente per chi dovrà sottoporsi all'enucleazione, dovrebbe essere sempre proposto.

P174

PREVENZIONE DELLA DISFAGIA TRAMITE GASTROSTOMIA ENDOSCOPICA PERCUTANEA (PEG) IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY (VMAT) E SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST (SIB) NELLA REGIONE CERVICO-CEFALICA

F. Matteucci, D. Delishaj, S. Grespi, E. Lombardo, M. Cantarella, S. Montrone, G. Coraggio, M.G. Fabrin, S. Moda, F. Matteucci, P. Ferrazza, N.L.V. Cernusco, P. Cocuzza, V. Menghini, V. Mazzotti, V. Giaconi, C. Becherini, C. Greco

U.O. Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia

Scopo: I trattamenti radioterapici in pazienti con carcinoma localmente avanzato nel distretto cervico-cefalico sono associati a tossicità come mucosite e disfagia, spesso di grado severo, con conseguente malnutrizione e calo ponderale tali da richiedere una alimentazione parenterale; nella nostra esperienza abbiamo utilizzato la PEG che presenta gli stessi vantaggi del supporto

nutrizionale classico per via parenterale e permette il mantenimento della funzionalità intestinale.

Materiali e Metodi: Abbiamo optato per il posizionamento della PEG prima dell'inizio della radioterapia in quanto è necessaria una procedura endoscopica di difficile attuazione durante il trattamento radioterapico. Tra il gennaio 2012 ed il febbraio 2013 abbiamo proposto il posizionamento preventivo della PEG ad 11 pazienti, tutti con diagnosi di carcinoma localmente avanzato dell'orofaringe o dell'esofago cervicale e per i quali era previsto un trattamento VMAT esclusivo concomitante a chemioterapia: 9 pazienti hanno accettato la procedura ed hanno posizionato la PEG prima dell'inizio della terapia radiante.

Risultati: La PEG è stata ben tollerata da 8 pazienti mentre in 1 caso abbiamo assistito a dislocazione con necessità di rimozione. Negli 8 pazienti trattati e con PEG funzionante abbiamo osservato un calo ponderale G0/G1 mentre nella paziente cui è stata rimossa la PEG il calo ponderale è stato G2. Globalmente non abbiamo osservato un'elevata tossicità, in particolare nessun caso di tossicità G4 ed un caso di mucosite G3. Tutti i pazienti hanno completato il trattamento previsto.

Conclusioni: Il metodo ottimale di alimentazione parenterale nei pazienti con neoplasia in stadio localmente avanzato del distretto cervico-cefalico deve ancora essere stabilito; la nostra esperienza suggerisce che il posizionamento precoce della PEG possa aiutare il paziente a mantenere una nutrizione ottimale durante il trattamento radioterapico e presenta una più facile gestione del paziente a domicilio.

P175

TERAPIA DI SUPPORTO NELL'IRRADIAZIONE PELVICA: LA NOSTRA ESPERIENZA

M. Federico¹, A. Spera¹, L. Purpura¹, L. Benvegna¹, G. Evangelista², G. Ferrera², F. Sciumé², M. Midiri¹

¹Università degli Studi di Palermo-Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²ARNAS Civico di Palermo-U.O di Radioterapia Oncologica, Italia

Scopo: In questo studio riportiamo la terapia di supporto prescritta in 87 pazienti trattati dal 2012 al 2013 per neoplasie localizzate in sede pelvica.

Materiali e Metodi: Abbiamo preso in esame 87 pazienti, 33 presentavano carcinoma del retto, 36 carcinoma della prostata, 3 carcinoma della vulva, 8 neoplasia dell'endometrio, 4 linfoma follicolare in sede inguinale e 3 carcinoma a cellule transizionali della vescica. A tutti i pazienti sin dalla prima seduta di trattamento è stato consigliato un regime dietetico a ridotto contenuto di fibre con apporto calorico di 35 Kcal/Kg/die e proteico di 1,3 g/kg/die di peso corporeo. I pazienti sono stati seguiti durante tutto il trattamento con terapie di supporto fino alla risoluzione dei sintomi.

Risultati: La diarrea (3-10 scariche al giorno) è comparsa in 30 pazienti risolvendosi dopo somministrazione di loperamide cloridrato (4 mg-8mg/die). Ematochezia in 6 pazienti, trattata con acido tranexa-

mico per os (10-20 mg/Kg). Tenesmo rettale in 18 pazienti, per il quale si sono utilizzate preparazioni con fermenti lattici vivi; nei casi di associato disconfort perineale, gel rettale a base di acido ialuronico (2-3 volte/die), schiume rettali con idrocortisone acetato o beclometasone dipropionato (1 volta/die) e paracetamolo associato a codeina per il dolore. In caso di tossicità genito-urinaria, come stranguria e disuria, sono stati prescritti integratori a base di estratti di mirtillo metionina bacche rosse e D- mannosio, adeguata idratazione giornaliera, prodotti a base di cranberry e lactobacillus acidophilus per l'azione acidificante delle urine, compresse (2-3 cpr/die) a base di propifenazone ad azione analgesica e flavossato con azione spasmolitica diretta sulla muscolatura liscia dell'apparato genitourinario. Per la tossicità cutanea, eritema di II grado nel 15% dei pazienti, creme a base di acido ialuronico. Inoltre abbiamo riscontrato un caso di tossicità cutaneo-mucosa a carico del glande risolto con creme a base di gentamicina solfato e betametasona.

Conclusioni: La nostra Unità Operativa di Radioterapia, ha adottato i suddetti protocolli terapeutici di supporto, riducendo al minimo i giorni di sospensione (massimo 3 giorni) del trattamento dovuti agli effetti indesiderati.

P176

TOSSICITÀ ACUTA E TERAPIA DI SUPPORTO PER PAZIENTI AFFETTI DA NEOPASIA LOCALMENTE AVANZATA DEL DISTRETTO CERVICO-FACCIALE ARRUOLATI NEL PROTOCOLLO 'MIXED BEAMS'(MB) (IMRT CON FOTONI SEGUITA DA BOOST CON PROTONI: L'ESPERIENZA DELL'ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA E CNAO

A. Ferrari¹, D. Alterio¹, B. Vischioni³, P. Fossati^{3,4}, M. Caputo¹, M. Gerardi¹, M. Bonora¹, E. Rondi², S. Vignorito², S. Comi², R. Orecchia^{1,3,4}

¹Divisione di Radioterapia Istituto Europeo di Oncologia; ²Dipartimento di Fisica Medica Istituto Europeo di Oncologia; ³cnao; ⁴Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: Valutare la tossicità (tox) e la necessità di terapia di supporto dei pazienti (pz) con neoplasia (npl) localmente avanzata (LA) del distretto cervico-facciale (DCF) arruolati nel 'MB'.

Materiali e Metodi: Da 07-2012 a 03-2013 arruolati nel 'MB' 7 pz affetti da npl LA del DCF: 4 npl rinofaringee, 1 npl orofaringea e 1 npl del cavo orale. 6 hanno ricevuto radioterapia (RT) radicale e 1 post-operatoria. 4 hanno ricevuto chemioterapia (CT) di induzione (TCF x 3) seguita da RT-CT con CDDP: 1 pz con scheda settimanale e 3 trisettimanale. 1 ha ricevuto CT con CBDCA concomitante a RT, 1 ha ricevuto RT concomitante a Cetuximab settimanale, 1 solo RT. Tutti hanno ricevuto IMRT seguita da boost con protoni. Le D di IMRT sono: -1 dose level (DL), 54 Gy, su malattia macroscopica (M) e aree a rischio (AR) (4 pz) -2 DL, 60 Gy su M e 54 Gy su AR (3 pz) Le D del boost sono: -1 DL, 14 Gy (RBE) (1 pz) -2 DL: 12 Gy (RBE) su AR e M

pre-IMRT e 20 Gy(RBE) per la malattia residua(MR) (2 pz); 12 Gy(RBE) su AR e M pre-IMRT e 16 Gy(RBE) su MR(1 pz) -3 DL: 6 Gy(RBE) su AR, 10 Gy(RBE) sulla M pre-IMRT e 14 Gy(RBE) su MR(2 pz); 6 Gy(RBE) su AR, 12 Gy(RBE) su M pre-IMRT e 16 Gy(RBE) su MR(1 pz).

Risultati: La tox massima (scala RTOG) in corso di IMRT è stata accettabile. Non ci sono state interruzioni per tox muco-cutanea. 1 pz ha manifestato mucosite G3 senza sospensione della RT, gestita con terapia (tp) analgica e antimicotica endovenosa (ev). 4 pz hanno necessitato di tp antinfiammatoria ed idratazione ev. 2 pz hanno necessitato di sondino nasogastrico (SNG) per disfagia e calo ponderale > 10%. In corso di boost la tox è stata accettabile: lo stesso pz con mucosite G3 durante IMRT ha mantenuto mucosite G3 durante il boost. 2 pz che avevano intrapreso tp di supporto ev durante IMRT l'hanno proseguita durante il boost. I pz con SNG durante IMRT lo hanno rimosso e hanno ripreso l'alimentazione per os prima del termine del boost.

Conclusioni: La tox nei pz arruolati nel 'MB' è stata comparabile a quella dei pz trattati con IMRT. Non si sono verificati effetti collaterali G4 o eventi avversi che hanno impedito di portare a termine la RT. Gli effetti collaterali sono rimasti stabili o migliorati durante il sovradosaggio con protoni e i pz che hanno necessitato di SNG o tp ev hanno rimosso il presidio e sospeso la tp prima del termine del boost. Questi pz non hanno necessitato di tp di supporto differente rispetto ai protocolli standard applicati in Istituto.

P177

STUDIO SPERIMENTALE SULL'EFFICACIA DEL FARINGEL® NELLA PREVENZIONE DELL'ESOFAGITE ACUTA INDOTTA DAL TRATTAMENTO RADIO-CHEMIOTERAPICO CONCOMITANTE IN PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA POLMONARE LOCALMENTE AVANZATA

B. Floreno, F.L. Meroni, C.G. Rinaldi, A. Iurato, L.E. Trodella, E. Molfese, A. Sicilia, A. Di Donato, S. Ramella, L. Trodella

Cattedra di Radioterapia Oncologica, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia

Scopo: L'esofagite acuta è un comune effetto collaterale nel trattamento radiante della neoplasia polmonare e rappresenta una forma di tossicità dose-limitante. Lo Scopo: di questo studio è valutare l'efficacia e la tollerabilità di uno sciroppo a base di propoli (Faringel®) nel prevenire o ritardare l'esofagite nei pazienti affetti da neoplasia polmonare localmente avanzata trattati con radio-chemioterapia (RTCT) concomitante.

Materiali e Metodi: Da ottobre 2010 a Maggio 2013 sono stati arruolati 45 pazienti. La schedula di somministrazione dello sciroppo prevedeva tre somministrazioni al giorno prima dei pasti. In tutti i pazienti è stato eseguito una radioterapia (RT) con tecnica 3D-Conformazionale per una dose totale media di 60 Gy, con frazionamento convenzionale di 1,8

Gy/die. La tossicità acuta è stata monitorizzata con visite di controllo settimanali e registrata secondo i criteri della scala CTC (Common Toxicity Criteria) versione 3.0. I risultati ottenuti sono stati confrontati con un gruppo di controllo storico costituito da 55 pazienti precedentemente trattati con RTCT concomitante senza la somministrazione dello sciroppo.

Risultati: Nel gruppo Faringel 37 pazienti hanno assunto lo sciroppo per tutta la durata del trattamento con buoni livelli di tolleranza. 3 pazienti (7,5%) hanno interrotto la somministrazione di Faringel per comparsa di nausea dopo due settimane. In 4 pazienti la terapia è attualmente in corso. Il gruppo di pazienti Faringel e il gruppo di controllo dal punto di vista dosimetrico sono risultati bilanciati, infatti nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata nei constraints analizzati (V5, V10, V20, V30, V40, V45, V50, V55, V60, volume esofageo). Il tasso di esofagite di grado 2-3 è stato inferiore nel gruppo Faringel rispetto al gruppo di controllo (24,3% e 38,2%), anche se non è stata raggiunta una differenza statistica ($p = 0,164$). I sintomi da esofagite sono insorti ad una dose di RT più alta nel gruppo Faringel (41,8 Gy) rispetto al gruppo di controllo (25,4 Gy) con una differenza altamente significativa ($p < 0,001$). Il numero medio di giorni di interruzione del trattamento è stato di $0,6 \pm 2,0$ nel gruppo Faringel e $2,1 \pm 3,6$ nel gruppo di controllo ($p = 0,025$).

Conclusioni: L'azione di Faringel potrebbe essere utile nella protezione della mucosa esofagea, nel prevenire e nel ritardare la comparsa di sintomi da esofagite acuta nei pazienti affetti da neoplasia polmonare localmente avanzata trattati con RTCT concomitante.

P178

UTILIZZO DEL MOUTH-OPENING DEVICE NEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE DEL CAVO ORALE E DEI SENI MASCELLARI IN TRATTAMENTO RADIOTERAPICO CON IMRT: LA NOSTRA ESPERIENZA

R. Guarnaccia, O. Caspiani, A. Bonanni, F. Tortoreto, M. Leone, C. Guidi, A. Petrone, G. Mazzeola, A. Bufacchi¹, P. Cardelli², L. Marmioli

Unità Complessa Radioterapia Ospedale San Giovanni Calibita, Fatebenefratelli, Isola Tiberina Roma; ¹Unità Complessa Fisica Sanitaria Ospedale San Giovanni Calibita, Fatebenefratelli, Isola Tiberina Roma; ²Unità Operativa Complessa di Odontostomatologia, Italia

Scopo: Confrontare piani di trattamento IMRT nel trattamento di due pazienti con neoplasia del cavo orale con presenza o meno di dispositivo di divaricazione intraorale (mouth-opening device), con l'obiettivo di valutare tramite DVH l'impatto sulla dose ai tessuti sani, distanziati dal device.

Metodi: Nel nostro centro tutti i pazienti, prima di eseguire la RT, sono sottoposti a valutazione odontoiatrica, al fine di valutare eventuali patologie infettivo/infiammatorie dentali e paradontali. Se il trattamento riguarda il cavo orale o i seni mascellari, l'odon-

toiatra prepara un dispositivo intraorale di divaricazione che ha lo scopo di dividere il cavo orale stesso in due zone, superiore e inferiore. Durante il trattamento questo consente di allontanare i tessuti sani dal PTV. I trattamenti IMRT dei due pazienti con neoplasia del cavo orale, precedentemente sottoposti ad intervento chirurgico, sono stati elaborati con TPS Varian Eclipse 8.6.0, confrontando per ciascun paziente un piano con dispositivo intraorale ed un piano senza e valutando la dose alla parte di cavo orale eventualmente allontanata dal PTV. La dose prescritta al PTV coinvolgente il cavo orale inferiore è stata di 66 Gy e 54 Gy.

Risultati: Nel paziente con dose prescritta 66 Gy al PTV coinvolgente il cavo orale inferiore (margini post operatori positivi), il volume di cavo orale superiore che ha ricevuto una dose di 50 Gy, 35 Gy, 30 Gy è stato rispettivamente il 9%, 46%, 68% con il device e 90%, 100%, 100% senza device. La dose media è stata di 38 Gy con il device e 63 Gy senza. Nel paziente con dose prescritta 54 Gy al PTV coinvolgente il cavo orale inferiore (Pt2 della lingua mobile e N2 con extracapsularità, con alte dosi prescritte ai linfonodi), il volume di cavo orale superiore che ha ricevuto una dose di 50 Gy, 35 Gy, 30 Gy è stato rispettivamente il 1%, 10%, 15% con il device e 24%, 75%, 86% senza device. La dose media è stata di 14 Gy con il device e 42,6 Gy senza.

Conclusioni: Lo studio dimostra chiaramente il vantaggio nell'utilizzo di un dispositivo di distanziamento intraorale nel ridurre la dose alla parte di cavo orale che può essere risparmiata dall'irradiazione. Il vantaggio clinico di riduzione della tossicità acuta e cronica, è ampiamente atteso e verificato nel follow up. La device è pertanto un sistema semplice, personalizzato ed economico che estremizza la ripetitività del trattamento e ne riduce gli effetti secondari.

P179

L'IMPATTO DELL'UTILIZZO DELLA LATTOFERRINA SULLA FATIGUE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A REGIMI RADIO-CHEMIO COMBINATI

G. Guida¹, F. Lanza², G. Ciaglia², D. Alberti¹, F.M. Giugliano¹, V. Ravo¹, P. Muto¹

¹UO di Radioterapia Istituto Nazionale per lo Studio e la cura dei tumori "Fondazione Giovanni Pascale"-Ircs- Italia; ²Dipartimento Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Italia

Scopi: Uno degli effetti collaterali più frequenti nei trattamenti Radio-Chemio (RT+CT), sia concomitanti che sequenziali, è la fatigue, che viene indicata dai pazienti come quel senso di stanchezza e spossatezza avvertite a prescindere dalle attività svolte. Nonostante questa sintomatologia peggiori la qualità della vita, sono pochi i pazienti che ne riferiscono i sintomi (anemia, astenia, debolezza, dolori muscolari, inappetenza, ansia, stress e depressione) e spesso non è evidenziata in cartella clinica. La Lattoferrina è una proteina presente nel primo latte materno, con proprietà immunomodulanti, antibatteriche, antiossidanti

ed antianemiche. Scopo di questo lavoro è rilevare quale ruolo abbia la somministrazione di Lattoferrina sulla fatigue in corso di trattamenti Radio chemio combinati.

Materiali e Metodi: Da Febbraio a Giugno 2013 abbiamo somministrato Lattoferrina 400 mg + acido folico 400mcg (Tetraglobin HP[®]) a 10 pazienti sottoposte a RT+CT che riferivano fatigue associata a stato anemico (valori di emoglobina (Hb) compresi tra 9.1 g/dl ed 11.6 g/dL). Il grado di astenia è stato valutato settimanalmente in corso di RT secondo scala verbale da 1 a 5 dove: 1 rappresenta nessuna fatigue, 2 lieve fatigue, 3 fatigue moderata, 4 fatigue severa, 5 massimo livello di fatigue (vedi Tab 1). Le pazienti erano affette da ca mammella (50%), da neoplasie ginecologiche (30%), da microcitoma polmonare (10%) e da sarcoma (10%). La CT è stata concomitante per 2 pz e sequenziale per 8. La Dose totale ricevuta dalle pazienti oscilla tra i 50 ed i 60 Gy in frazionamento standard. Tutte le pazienti hanno effettuato un bilancio marziale al tempo zero ed in caso di sideropenia hanno ricevuto Fe + Tetraglobin HP[®].

Risultati: In accordo con la letteratura il fenomeno della fatigue tra i nostri pazienti è stato evidenziato maggiormente tra le donne. Tutte le pazienti arruolate allo studio non hanno necessitato di trasfusioni e/o somministrazione di fattori di crescita in corso di Radioterapia. I livelli di Hb sono rimasti sostanzialmente stabili in tutte le pazienti con lieve aumento nell'80% dei casi, mentre il 90% ha riferito miglioramento della fatigue.

Conclusioni: Dai dati preliminari del nostro studio, basati su di un piccolo campione, emerge che la somministrazione della Lattoferrina più acido folico ha stabilizzato i livelli di Hb migliorando la sintomatologia del paziente (fatigue), senza dover far ricorso a trattamenti più costosi o trasfusioni.

Tabella 1. Livelli di fatigue considerati.

1 Nessuna fatigue	
2 fatigue lieve	il paziente è stato in grado di svolgere le normali attività
3 fatigue moderata	il paziente è stato in grado di svolgere qualche attività, ma ha dovuto riposarsi
4 fatigue severa	difficoltà a camminare o a svolgere attività come fare la spesa
5 massimo livello di fatigue	bisogno di dormire o riposare per tutto il giorno

P180

TERAPIE DI SUPPORTO NELLA GESTIONE IN REGIME DI RICOVERO DEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA EPIDERMICO (SCC) DELL'IPOFARINGE E DEL LARINGE PRESSO LA RADIOTERAPIA DELL'OSPEDALE ONCOLOGICO BUSINCO

I. Iamundo De Cumis, F. Oro, M. Dessì, M. Possanzini, V. Picciau, A.R. Musu, A. Madeddu, G. Lay

Dipartimento di Radioterapia, Ospedale Oncologico

Cagliari, Italia

Scopo: Il trattamento radiante e chemioterapico nei pazienti con SCC dell'ipofaringe e del laringe può indurre effetti collaterali con impatto sulla qualità di vita e sulla compliance al trattamento. Scopo dello studio: valutare l'influenza delle cure di supporto su compliance e tossicità.

Materiali e Metodi: Novembre 2009 -Febbraio 2013: 26 pazienti con SCC dell'ipofaringe e del laringe (T2-T4N0-3): 7 sottoposti a chirurgia, 10 a RT esclusiva, 19 a RT-CHT adiuvante. Il trattamento radiante è stato eseguito con tecnica IMRT in 8 pazienti, 3DCRT in 4 e IMRT-SIB in 14 (T-N bilaterale in 25 pazienti e solo T in 1). Le dosi sul volume ad alto rischio sono state 54-72Gy/1,8Gy 3DCRT, 66-72Gy/1,8Gy IMRT, e 63-69,3Gy/2,1Gy SIB-IMRT. Tutti i pazienti, per la profilassi dell'eritema e dell'edema, sono stati trattati con galenico topico, potassio bromuro sciacqui e aerosol con steroide. In 18 pazienti sospensione antimicotica per candidosi del cavo orale pre-trattamento. La tossicità acuta (TA) cutanea e mucosa è stata registrata quotidianamente (CTCAE 2003); lo stato nutrizionale è stato valutato settimanalmente con la misura del peso corporeo; la valutazione del dolore è stata eseguita dallo specialista algologo.

Risultati: Durata media del ricovero 36,6 giorni. 1 paziente deceduto in 12° giornata per IMA. TA cutanea: G1 in 10 pazienti e G2 in 5. in 6 casi cortisone topico per eritema pruriginoso. TA mucosa: G1 in 7 pazienti, G2 in 7 e G3 in 1: in 6 pazienti utilizzo di steroide sistemico. 4 pazienti dei 18 trattati con antimicotico orale sono passati a quello sistemico. Calo ponderale in media di 3,38 kg. Supporto nutrizionale in 9 pazienti con integratori per os, in 1 caso posizionamento di SNG, in 2 NPT; in 3 è stata eseguita consulenza dietologica per dieta semiliquida. In 2 pazienti l'incremento ponderale è stato di 2,5 kg, in 4 pazienti il peso si è mantenuto costante. 5 pazienti con dolore moderato-severo hanno assunto oppioidi maggiori, con controllo ottimale del dolore. I restanti 21 hanno richiesto farmaci non oppioidi. In 4 pazienti si è fatto ricorso a fattori di crescita emopoietici; 1 paziente è stato trasfuso per anemia. Tutti i 25 pazienti hanno portato a termine il trattamento.

Conclusioni: La terapia di supporto influenza positivamente la compliance al trattamento radio-chemioterapico. In prospettiva si potrebbe considerare la possibile personalizzazione di tali terapie.

P181

ADEGUATEZZA DELL'ANALGESIA FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE ONCOLOGICO: RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE

F. Deodato¹, M. Massaccesi¹, G. Macchia¹, M. Musacchio², G. Antuzzi², S. Manfreda³, G. Mantini³, M.M. Colangione³, G. Torre^{1,4}, S. Mignogna⁴, C. Barilaro⁵, V. Valentini³, A.G. Morganti^{1,3,4}

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia,

Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ²Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica, Ospedale "A. Cardarelli", Campobasso; ³Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴Unità Operativa Complessa di Terapie Palliative, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ⁵Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso, Italia

Scopo: Valutare l'adeguatezza della terapia farmacologica antidolorifica in pazienti affetti da una divisione di Radioterapia Oncologica ed affetti da dolore di origine neoplastica.

Materiale e Metodo: E' stato eseguito uno studio osservazionale su 825 pazienti consecutivamente osservati in un centro di radioterapia nell'arco di 12 mesi (M/F: 44.7%/55.3%; età mediana: 63 anni; range: 21-97 anni). L'adeguatezza della terapia antidolorifica è stata valutata in base all'aderenza alle linee guida internazionali (scala analgesica WHO) impiegando il Pain Management Index (PMI), un semplice indicatore della corrispondenza tra categoria di medicinali prescritti e severità del dolore. Un valore di PMI negativo, in particolare, indica un inadeguato trattamento dello stesso.

Risultati: Complessivamente, l'incidenza del sintomo dolore è stata del 46.0%. Tra i pazienti con dolore, l'incidenza di dolore di origine neoplastica è stata del 24.4% (dolore somatico: 69.1%; dolore neuropatico: 30.9%). Il PMI è risultato di valore ≥ 0 nel 44.3% dei pazienti e di valore negativo nel 55.7% dei pazienti. In particolare, un trattamento farmacologico inadeguato è stato registrato nel 50.0% dei pazienti maschi e nel 64.1% delle pazienti femmine ($p=0.194$) e nel 53.7% dei pazienti <70 anni di età e nel 60.0% dei pazienti >70 anni ($p=0.848$).

Conclusioni: In un gruppo di pazienti affetti ad un centro di Radioterapia, il trattamento farmacologico antidolorifico è risultato inadeguato nella maggior parte dei pazienti, nonostante l'attuale accesso semplificato ai farmaci oppioidi, senza significative differenze in termini di genere ed età. L'uso del PMI può rappresentare uno strumento efficace per individuare in modo immediato i pazienti inadeguatamente trattati per il dolore.

P182

L'USO DEI POLIDESSOSSIRIBONUCLEOTIDI PER VIA INTRAVESICALE RIDUCE I SINTOMI LEGATI ALLA CISTITE INTERSTIZIALE INDOTTA DA RADIAZIONE IN PAZIENTI CON PREGRESSA STORIA DI TUMORI PELVICI

P. Bonfili, P. Franzese, F. Marampon, M.E. La Verghetta, S. Parente, M. Cerasani, F. Amato, D. Di Genova, M. Mancini, F. Vittorini, G.L. Gravina, V. Ruggieri, M. Di Staso, V. Tombolini, E. Di Cesare

Dipartimento di Biotecnologie e Scienze Mediche Applicate, Università di L'Aquila, L'Aquila; Unità Operativa Radioterapia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila, Italia

Scopo: La cistite interstiziale è una grave complicanza cronica, nel trattamento radioterapico di pazienti con tumori pelvici. La complessa manifestazione clinica è racchiusa nella sindrome della vescica dolorosa (BPS/IC), che gravemente limita la vita quotidiana dei pazienti. I polidesossiribonucleotidi (PDRNs) sono in grado di regolare negativamente l'infiammazione, migliorando la perfusione dei tessuti e promuovendo l'angiogenesi. Qui riportiamo la nostra esperienza inerente l'instillazione intravesicale di PDRNs come ausilio alla terapia farmacologica convenzionale, nel contrastare la progressione dei sintomi legati alla BPS/IC in pazienti affetti da cistite cronica indotta da radiazioni non più rispondenti alla terapia convenzionale.

Materiali e Metodi: Otto pazienti già sottoposti a trattamento radioterapico per tumori pelvici, conseguentemente al quale sviluppavano cistite interstiziale e che, nonostante la terapia di supporto, subivano un peggioramento dei sintomi legati BPS/IC, hanno ricevuto una instillazione intravesicale di PDRNs per due volte a settimana e per un totale di due mesi. L'efficacia è stata misurata con strumenti come la Scala Sintomo IC (ICSS, O'Leary-Sant Indice Sintomino Cistite Interstiziale) e una scala analogica visiva per il dolore (VAS). Tali strumenti sono stati completati prima, alla fine del trattamento e dopo tre mesi.

Risultati: Differenze statisticamente significative sono state osservate nelle ICSS e nel punteggio VAS prima e dopo tre mesi dal trattamento ($p < 0.05$, di Student t-test). I punteggi ICSI, ICPI e VAS sono migliorati del 64,37%, 58,8% e 59,74% rispettivamente, rispetto a quelli presenti prima del trattamento. Instillazioni PDRNs non ha causato effetti negativi significativi.

Conclusioni: Nei pazienti con sindrome BPS/IC conseguente a trattamento radioterapico di tumori pelvici e che subiscono una progressione dei sintomi nonostante la terapia convenzionale, l'instillazione intravesicale di PDRNs può ridurre i sintomi, migliorando la qualità di vita del paziente. Queste evidenze necessitano comunque di uno studio su larga scala.

P183

APPLICAZIONE TOPICA DI GEL PIASTRINICO NELLA GESTIONE DELLE MUCOSITI RADIO-INDOTTE: "A CASE REPORT"

M. Di Staso, A. Rughetti, L. Dell'Orso, F. Marampon, G.L. Gravina, P. Bonfili, P. Franzese, V. Ruggieri, M.E. La Verghetta, S. Parente, A. Fratticci, M. Cerasani, D. Di Genova, M. Mancini, F. Vittorini, V. Tombolini, E. Di Cesare

Dipartimento di Biotecnologie e Scienze Mediche Applicate, Università di L'Aquila, L'Aquila; Unità Operativa Radioterapia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila, Italia

Scopo: La mucosite orale è la principale complicazione del trattamento radioterapico utilizzato nei tumori del distretto testa-collo. Il gel piastrinico è un prodotto derivato dal sangue per procedure di non-trasfusione, destinato a scopi terapeutici, prodotto attraverso la raccolta del surnatante rilasciato in seguito all'attivazione di un pellet piastrinico. Il gel piastrinico stimola la crescita dei tessuti ed ha un ruolo chiave nella rigenerazione dei tessuti.

Materiali e Metodi: Qui riportiamo il caso di una paziente di 78 anni che, durante il trattamento radioterapico per cancro della ghiandola parotide, ha sviluppato una mucosite orale di grado terzo e trattata con quattro applicazioni giornaliere di gel piastrinico. Il gel piastrinico è stato preparato da sangue di donatore secondo le raccomandazioni della OMS. Il dolore è stato classificato come raccomandato dalla Scala di Lindquist/Hickey scala.

Risultati: Il gel piastrinico ha consentito una remissione del dolore in soli due giorni, ripristinando la capacità di deglutire cibi solidi. La remissione della mucosite si è verificata entro la prima settimana di trattamento.

Conclusioni: Il trattamento con gel piastrinico ha consentito la prosecuzione del trattamento radioterapico migliorando notevolmente la qualità di vita della paziente. La nostra esperienza suggerisce che il gel piastrinico ha notevoli potenzialità nel trattamento della mucosite, in quanto capace di diminuire i sintomi del dolore e di accelerare il processo di riparazione tissutale.

P184

UTILIZZO DELLA VITAMINA E NELLA PREVENZIONE DELLA PROCTITE ATTINICA IN PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA PROSTATA

L. Marino¹, V. Umina², G.R. Borzi¹, L. Bordonaro², A.M. Di Grazia^{1,2}

¹Rem radioterapia, Catania - Istituto Oncologico del Mediterraneo (IOM); ²Fondazione IOM, Viagrande (CT), Italia

Scopo: L'irradiazione della pelvi è gravata da tossicità gastrointestinale (GI), che si può manifestare durante e dopo il trattamento. La vitamina E (alpha-tocoferolo) è un antiossidante conosciuto come modulatore dell'espressione di alcuni geni. Lo Scopo: di questo studio è quello di valutare la fattibilità della tipologia di somministrazione della vitamina E sui pazienti e la sua efficacia nella prevenzione della tossicità rettale in pazienti sottoposti a radioterapia (RT) sulla prostata o loggia prostatica.

Materiali e Metodi: Pazienti con carcinoma della prostata sono stati trattati con RT (76-80 Gy; 2 Gy/die). I pazienti sono stati divisi in due gruppi: il primo gruppo è stato sottoposto a terapia anti-infiammatoria steroidea topica, il secondo gruppo a vitamina E sottoforma di ovuli. Un ovulo di vitamina E è stato somministrato per via rettale la sera prima di andare a letto, a partire dalla seconda settimana sino alla fine della radioterapia. In tutti i pazienti la tossicità rettale

è stata valutata settimanalmente durante il trattamento secondo le scale RTOG-EORTC.

Risultati: Dal 01.01.13 al 01.05.13 sono stati arruolati 22 pazienti, 11 pazienti per gruppo. L'età mediana era 72,5 (range 60-77). Tutti i pazienti hanno mostrato buona compliance al tipo di somministrazione della vitamina E. La tossicità gastrointestinale acuta nel primo gruppo sottoposto a corticosteroidi era: G0 (6 pz: 54%) e G1 (5 pz: 46%). La tossicità gastrointestinale acuta nel secondo gruppo sottoposto a vitamina E era: G0 (8 pz: 73%) e G1 (3 pz: 27%).

Conclusioni: La somministrazione di vitamina E nei pazienti con carcinoma della prostata trattati con radioterapia sembra essere fattibile ed efficace. Dati definitivi sono necessari per confermare questi risultati preliminari e per valutarne l'efficacia nella prevenzione e nel trattamento della proctite attinica.

P185

IL DIARIO COME STRUMENTO DI SUPPORTO PSICOLOGICO IN PAZIENTI ONCOLOGICI SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

G. Marrazzo¹, A.M. Marinaro¹, R. Rizzo¹, L. Ferraro¹, O. Lupo¹, G. Alaimo¹, N. Valenziano¹, D. Medusa¹, C. Miceli¹, C. Greco³, C. Meo⁴, I. Fazio², D. La Barbera¹

¹Sezione di Psichiatria, Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche (BioNec), Università degli Studi di Palermo; ²Casa di Cura Macchiarella s.p.a., Palermo; ³U.O. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa; ⁴LILT, Lega Italiana Lotta contro i Tumori, Italia

Scopo: Numerosi studi evidenziano come, nel caso di patologia neoplastica, la narrazione mediante tecniche di scrittura il senso di benessere dei pazienti (Baikie A.K. & Wilhelm K. 2005). Nel corso della nostra ricerca, finalizzata alla valutazione di Alessitimia, ansia, depressione e qualità della vita in un gruppo di pazienti oncologici in trattamento radioterapico, insieme alla somministrazione di test validati atti a indagare le variabili di interesse, è stato chiesto ai pazienti di scrivere un diario e raccontare la propria esperienza di Radioterapia. L'obiettivo è stato quello di indagare se l'introduzione di un intervento psicologico possa avere delle ricadute sul benessere psico-fisico dei pazienti.

Materiali e Metodi: Il campione è costituito da 98 pazienti suddivisi, con modalità random, in gruppo sperimentale (n=57) e di controllo (n=41), reclutati presso l'U.O. di Radioterapia della Casa di Cura Macchiarella di Palermo e presso l'U.O. di Radioterapia del Policlinico Universitario di Pisa. I gruppi sono stati valutati al T0 (prima del trattamento), al T1 (inizio del trattamento) e al T2 (fine del trattamento). Il gruppo sperimentale è stato sottoposto a un intervento psicologico-supportivo mediante la tecnica cognitiva del diario, il quale è stato loro consegnato per l'intera durata del trattamento radioterapico. Tra il T1 e il T2 i pazienti sono stati incontrati per un monitoraggio dell'uso del diario ed un colloquio di supporto.

Strumenti: Scheda anamnestico-clinico; Toronto Alexithymia Scale - TAS-20 (Taylor GJ, 1992); EORTC QLQ-C30-BR23 (Fayers PM et al, 1998); HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond, Snaith, 1983).

Risultati: Nel gruppo sperimentale è emersa una riduzione statisticamente significativa dei livelli di Alessitimia ($p < 0.001$) ansia ($p < 0.001$) e depressione ($p = 0.001$) tra il T0 e il T2. Questa differenza non è stata riscontrata nel gruppo di controllo ($p > 0.005$). Inoltre, il miglioramento risulta significativamente diverso tra il gruppo di controllo e il gruppo sperimentale (interazione significativa GruppoxTempo $p < 0.05$ per tutti i test sovra menzionati).

Conclusioni: L'intervento psicologico-supportivo mediante la tecnica autobiografica del diario permette una migliore comprensione e elaborazione dei vissuti e delle emozioni esperite durante il percorso di malattia neoplastica.

Bibliografia: Baikie, K. A., & Wilhelm, K. (2005). Emotional and physical health benefits of expressive writing. *Advances in Psychiatric Treatment*, 11, 338-346. Fayers PM., Aarons

P186

USO CONCOMITANTE DI FENTANIL CEROTTO TRANSDERMICO (FTC) E RADIOTERAPIA A SCOPO ANTALGICO IN PAZIENTI AFFETTI DA METASTASI OSSEE

R. Mazzola¹, G. Caminiti¹, G. Ferrera², G. Mortellaro², F. Sciumè², D. Messina², M. Midiri¹

¹Università degli Studi di Palermo Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²ARNAS Civico Palermo U.O. Radioterapia Oncologica, Italia

Scopo: Valutazione efficacia ed effetti collaterali correlati al trattamento combinato di fentanil cerotto transdermico, a doppia matrice (Fentalgon), e radioterapia a scopo antalgico in pazienti affetti da metastasi ossee (mt-os).

Materiali e Metodi: Dal giugno 2011 sono stati arruolati i pazienti affetti da dolore cronico da localizzazione secondaria di malattia a livello osseo. Tutti i pazienti hanno ricevuto trattamento radiante (RT) sulla localizzazione ossea, causa del dolore, ad una dose totale di 30Gy (frazionamento 3Gy/die). FTC è stato somministrato ai pazienti al dosaggio richiesto e sostituito ogni 72 ore. Abbiamo valutato l'intensità del dolore utilizzando la Visual Analogical Scale (VAS). È stata eseguita un'analisi preliminare dei dati.

Risultati: A Maggio 2013 15 pazienti sono stati arruolati e valutati. Età mediana di 70 anni, indice di Karnofsky $\geq 50\%$. Dieci pz presentavano secondarismi al bacino, otto al femore, quattro all'omero e quattro a livello vertebrale. Il dosaggio mediano utilizzato di FTC è stato di 75 mcg. Il 53.3% (8/15) dei pazienti presentavano prima del trattamento un livello di dolore moderato-severo mentre il 46.7% (7/15) un livello lieve-moderato. Dopo terapia combinata FTC e RT abbiamo osservato che gli 8 pazienti con un dolore

moderato-severo hanno riferito un dolore lieve-moderato e i 7 pazienti con dolore lieve-moderato hanno riferito nessun-lieve dolore. Un più alto livello di compliance durante il trattamento radiante è stato osservato in tutti i pazienti. Gli effetti collaterali attesi e osservati durante la terapia sono stati di grado lieve e tutti risolti: costipazione, secchezza delle fauci e confusione mentale. Non si sono registrati nausea e/o vomito, gastralgia, dispnea, ansia e/o depressione.

Conclusioni: In questi primi dati preliminari la combinazione FTC e RT sembra essere efficace e sicura riducendo l'intensità del dolore riferito dai pazienti affetti da metastasi ossee. Questi dati dovranno essere valutati e confermati al termine dello studio.

P187

TOSSICITA' ACUTA CUTANEA IN CORSO DI RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA PER TUMORE MAMMARIO: CONFRONTO TRA DIVERSE TERAPIE TOPICHE

M.P. Ciliberti¹, D. DiCosmo¹, A. Natuno¹, A. Errico¹, G. Squeo¹, S. Carbone¹, A. Lamacchia², P. Nardella³, A. De Zio², A.M. Cicoria², R. D'Agostino², S. Bambace¹

¹U.O.C Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari; ³Specialista in igiene e medicina preventiva, Italia

Premessa e scopo: Lo scopo del nostro studio è valutare l'azione di diversi tipi di trattamenti topici nella prevenzione della tossicità cutanea per le pazienti sottoposte a radioterapia adiuvante per carcinoma mammario.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato la tossicità cutanea acuta di 170 pazienti trattate da Marzo 2012 a Febbraio 2013 su Mammella (93,5%), mammella + linfonodi sovraclaveari (2,9%) e parete toracica più linfonodi sovraclaveari (3,5%), dopo chirurgia conservativa o mastectomia radicale. Tutte le pazienti sono state sottoposte a RT conformazionale (3D-CRT) fino a 50 Gy sull'intera mammella più un boost di 10 Gy sul letto tumorale, oppure 50 Gy sulla parete toracica; le aree sovraclaveari sono state irradiate fino a 46 Gy. All'inizio della terapia, abbiamo prescritto in maniera random l'applicazione, dei seguenti tipi di trattamenti topici:- Gruppo 1 (48.8%): (Betaglucano) Neoviderm®;- Gruppo 2 (21.2%): (Vitamina E) Ve spray®;- Gruppo 3 (11.8%): (Resveratrolo Aloè Vera) Ixoderm®;- Gruppo 4 (18.2%): (SCA) Radiocare®. Abbiamo valutato settimanalmente la tossicità cutanea acuta, classificandola sulla base della scala RTOG. Tutte le pazienti hanno completato il trattamento pianificato. Il volume mammario mediano è stato 705,45 cc. Il 31.8% delle pazienti aveva un volume mammario <500 cc, il 47.1% tra 500 e 1000 cc, il 20% tra 1000 e 2000 cc e l'1.2% superiore a 2000 cc. Alla fine del trattamento, il 58.3% delle pazienti presentava una tossicità cutanea G0-G1, mentre il 40.6% una tossicità cutanea G2. Nessuna paziente ha presenta-

to tossicità G3 o G4.

Risultati: A metà trattamento, alla dose di 30 Gy, abbiamo riscontrato casi di tossicità G2 solo nel gruppo 1. L'assenza di reazioni cutanee (G0) è stata maggiormente frequente nei gruppi 2 e 3. Alla fine del trattamento, alla dose di 50-60 Gy, abbiamo riscontrato la maggiore incidenza di tossicità G2 nel gruppo 4 e la minore incidenza nel gruppo 2. Le pazienti con tossicità G0 al termine del trattamento sono state riscontrate solo nel gruppo 2. Pur evidenziandosi un profilo di tossicità migliore nel gruppo 2, l'analisi statistica non ha mostrato differenze statisticamente significative.

Conclusioni: Il trattamento topico con Ve spray® sembra ridurre l'incidenza di tossicità cutanea G2. Tuttavia sono necessarie ulteriori analisi su un numero di pazienti maggiore e più omogeneamente distribuito per avere risultati definitivi.

Tabella 1.

	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3	Gruppo 4
G0	33.1%	38.9%	48%	22.6%
G1	63.9%	61.1%	48%	77.4%
G2	3.4%	0%	0%	0%
G3/G4	0%	0%	0%	0%

	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3	Gruppo 4
G0	0%	2.8%	0%	0%
G1	59%	90.6%	55.8%	43.9%
G2	30.7%	36.7%	42.1%	58.1%
G3/G4	0%	0%	0%	0%

P188

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA, TOLLERABILITA' E SICUREZZA DEL NAUSIL QUALE PRESIDIO NON FARMACOLOGICO PER LA PREVENZIONE DELLA NAUSEA E DEL VOMITO RADIO-INDOTTI

A. Farneti¹, S. Nucciarelli, F. Matrone, V. Lancellotta, C. Aristei

Radioterapia Oncologica, Università di Perugia ed Ospedale Santa Maria della Misericordia - Perugia; ¹attualmente Radioterapia Oncologica, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar, Italia

Scopo: Nausea e vomito radio-indotti (RINV) interessano una percentuale significativa di pazienti in relazione all'area irradiata, dose somministrata, tipo di frazionamento, volume trattato ed eventuale associazione con chemioterapia (CT). RINV sono causa di disagio per il paziente e, in alcuni casi, possono indurre ritardo o sospensione della radioterapia (RT). Scopo: di questo studio osservazionale è stato valutare efficacia, tollerabilità e sicurezza del Nausil quale presidio non farmacologico nella prevenzione di RINV.

Materiali e Metodi. Nausil, integratore alimentare a base di vitamine del gruppo B, alanina, sodio, potassio e zenzero con attività anti-acida ed anti-emetica, è stato somministrato a pazienti selezionati solo in base

al potenziale rischio di RINV, indipendentemente dal sito del tumore primitivo e dall'intento del trattamento radiante. Il grado di emesi è stato valutato secondo la scala RTOG/EORTC.

Risultati: Sono stati arruolati 19 pazienti consecutivi (11 maschi e 8 femmine; età media 69 anni - intervallo 47-87 anni). Tumore primitivo: 5 linfomi, 3 polmone, 2 retto, 1 cervice uterina, 1 testicolo, 1 esofago, 1 stomaco, 1 encefalo, 1 prostata, 2 recidive e 1 Sindrome di Evans. Sito di RT: 9 addome superiore, 5 pelvi, 4 encefalo, 1 cavo orale. Il frazionamento è stato eterogeneo, da 10 Gy a 64,8 Gy somministrati in 5-36 frazioni. Tutti i pazienti avevano una malattia localmente avanzata eccetto 3 pazienti con stadio iniziale. Solo 2 pazienti hanno effettuato CT concomitante associata a terapia steroidea. Durante la RT Nausil è stato somministrato a posologia standard iniziale di 30 gtt per 2 volte al giorno non associato ad alcun farmaco antiemetico. Nella maggior parte dei casi è stata registrata una tossicità G1. Solo in 3 casi sono stati osservati eventi di grado 2. Nessun paziente ha interrotto tale presidio e non ci sono stati effetti collaterali od interazioni con terapie farmacologiche concomitanti. Solo al termine della RT, 1 paziente ha aumentato la posologia a 30 gtt per 3 volte al giorno e 2 pazienti hanno sospeso Nausil passando a farmaci antiemetici convenzionali.

Conclusioni: Quasi tutti i pazienti hanno avuto una completa copertura di RINV con assunzione di Nausil a posologia standard, indipendentemente dalla dose singola, dose totale e dal frazionamento. Nausil è risultato un presidio efficace, sicuro e maneggevole da poter essere utilizzato nella prevenzione e nel controllo di RINV.

P189

L'IPERTROFIA CARDIACA COME FATTORE PREDITTIVO NEI PAZIENTI AFFETTI DA CANCRO TESTA-COLLO IN TRATTAMENTO COMBINATO RADIO-CHEMIOTERAPICO

A. Pieroni, A. Palumbo, T. Ranalli, A. Papa, M.L. Gasperini, F. Salerno, S.A. Allegretta, F. Rubini, F.R. Fanelli, L. Mistrulli, I. Benevento, A. Laviano, D. Musio, V. Tombolini

Dipartimento di Scienze Radiologiche Oncologiche e Anatomo-Patologiche – DAI Radioterapia Oncologica – Policlinico Umberto I Università “Sapienza” Roma; Dipartimento di Medicina Clinica - Policlinico Umberto I Università “Sapienza” Roma, Italia

Scopo: La massa cardiaca misurata dall'ecocardiografia correla con l'indice di massa corporea (BMI) e con la massa muscolare. La sarcopenia è un fattore predittivo delle complicazioni nei pazienti affetti da cancro in trattamento chemioterapico. Abbiamo quindi valutato se la massa cardiaca è un fattore predittivo di tossicità nei pazienti affetti da tumore nel distretto testa-collo (H&NC) in trattamento radio-chemioterapico.

Materiali e Metodi: sono stati considerati i pazienti H&NC in trattamento radio-chemioterapico. Sono stati misurati peso e altezza, prima del trattamento

antitumorale. Durante l'ecocardiografia sono state misurate: massa cardiaca (g/m^2) come espresso dalla formula di Devereaux e normalizzata per la superficie corporea e la frazione di eiezione (EF;%). Durante il trattamento la tossicità è stata registrata in accordo con la scala RTOG. Alla fine della radio-chemioterapia sono state ripetute le stesse misure. I dati ottenuti sono stati statisticamente analizzati dallo Student Test e dalla correlazione di Spearman. I risultati sono presentati come $M \pm SD$.

Risultati: Al 30 Maggio 2013, sono stati considerati tredici pazienti H&NC (8M:5F). Cinque pazienti sono stati esclusi per progressione/rifiuto al trattamento. Otto pazienti (5M:3F; BMI: $24,4 \pm 5,3$) età media $55,3 \pm 10,3$ aa hanno completato lo studio. Alla valutazione di base, la massa cardiaca era $105,9 \pm 32,1$ che correlava negativamente con BMI ($r=0,35$) e EF ($r=-0,83$; $p<0,05$). Durante il trattamento tre pazienti hanno sviluppato tossicità $> G2$ e la loro massa cardiaca era maggiore di quella nei pazienti con tossicità $\leq G2$ ($122,1 \pm 32,6$ vs $96,1 \pm 29,3$, rispettivamente; $p=ns$), ma EF era più basso ($36,6 \pm 11,5$ vs $51,4 \pm 9,1$, rispettivamente; $p=ns$). Inoltre i 2/3 dei pazienti con alta tossicità hanno rilevato criteri ecocardiografici di ipertrofia mentre la massa cardiaca era ipertrofica solo nei 2/5 dei pazienti con bassa tossicità. Alla fine del trattamento, sette pazienti hanno avuto calo ponderale ma non sono stati osservati significativi cambiamenti nella massa cardiaca nei gruppi ad alta e bassa tossicità.

Conclusioni: L'ipertrofia cardiaca misurata dall'ecocardiografia può rappresentare un marker facilmente disponibile e non invasivo di previsione della tossicità indotta da trattamento radio-chemioterapico.

P190

EFFETTI PROTETTIVI DI RESVERATROLO, LICOPENE, VITAMINA C E ANTIOCIANINE (IXOR®) IN PAZIENTI TRATTATE CON RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI PER CANCRO MAMMARIO

V. Ravo¹, R. Di Franco², M.G. Calvanese², S. Falivene², F. Lanza², A. Di Lecce², A. Martino², R. Parziale², P. Muto¹

¹UOC Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la cura dei Tumori “Fondazione Giovanni Pascale” – IRCCS, Italia; ²Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Seconda Università degli studi di Napoli, Napoli, Italia

Scopo: Il nostro è uno studio osservazionale il cui scopo è stato quello di valutare l'effetto di un integratore a base di Resveratrolo, Licopene, Vitamina C and Antocianine (Ixor®) nel ridurre la tossicità cutanea da radioterapia a fasci esterni in pazienti affette da cancro della mammella.

Materiali e Metodi: 71 pazienti sono state arruolate e divise in due gruppi: un Gruppo Controllo (CG) 41, trattate con terapia topica a base di acido ialuronico e in caso di radiodermite con terapia topica cortisonica, e un Gruppo Ixor (IG) di 30 pazienti trattate anche con terapia orale a base di Resveratrolo, Licopene,

Vitamina C e Anthocianine (Ixor[®]) alla dose di 2 compresse/die, a partire da 10 giorni prima della radioterapia fino a 10 giorni dopo la fine del trattamento. La tossicità cutanea è stata valutata in relazione al PTV, al volume mammario che ha ricevuto una dose radiante inferiore o uguale al 107%, compresa tra il 107% e il 110%, o maggiore del 110% della dose prescritta. Inoltre è stata studiata la relazione tra tossicità cutanea e schemi chemioterapici effettuati prima del trattamento radiante. Abbiamo calcolato in entrambi i gruppi la percentuale di pazienti che avevano presentato tossicità cutanea di grado 2 o 3 secondo i criteri RTOG. Per ogni relazione abbiamo calcolato la riduzione del rischio relativo (ARR), il rischio relativo (RR) e l'Odds Ratio (OR).

Risultati: Le pazienti del Gruppo Controllo (CG) con PTV > 500 ml hanno presentato tossicità cutanea G2 + G3 nel 30% dei casi, versus il 25% del Gruppo Ixor (IG) [OR 0.77]. Nelle pazienti con PTV < 500 ml la tossicità G2 + G3 era 0% nel Gruppo Ixor (IG) comparata al 18% nel Gruppo Controllo (CG) [OR 0.23]. Quando la Dmax era inferiore o uguale al 107% della dose prescritta, la tossicità cutanea G2 + G3 del 12.5% nel CG, versus lo 0% nel IG [OR 0.73], invece quando la Dmax era compresa tra il 107% e il 110% della dose prescritta, la tossicità cutanea G2 + G3 era del 35% nel CG e del 21% nel IG [OR 0.50]. Nelle pazienti che erano state sottoposte a chemioterapia con antracicline e taxani, la tossicità G2 + G3 era del 27% in CG, mentre del 20% in IG [OR 0.68].

Conclusioni: L'effetto protettivo di Resveratrolo, Licopene, Vitamina C and Antocianine (Ixor[®]) è più evidente nelle pazienti con PTV < 500 ml, quando la Dmax assume valori inferiori o uguali al 107%, ma non eccedenti il 110% della dose prescritta, e in pazienti sottoposte a chemioterapia adiuvante con antracicline e taxani.

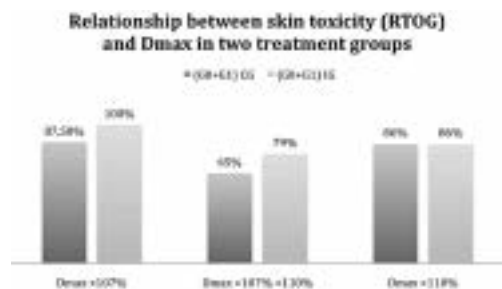


Figura 1.

P191 TOLLERABILITÀ DEI RAPID ONSET OPIOIDS A BASE DI FENTANYL NEL BTCP PROCEDURALE DA RADIOTERAPIA IN PAZIENTI METASTATICI

V. Ravo¹, R. Di Franco², S. Falivene², F. Lanza², S. Cappabianca², P. Muto¹

¹UOC Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale", IRCCS, Italia; ²Dipartimento di Diagnostica per

Immagini e Radioterapia, Seconda Università degli studi di Napoli, Napoli, Italia

Scopo: Il nostro è uno studio osservazionale prospettico monocentrico volto alla valutazione della tollerabilità della terapia con Rapid Onset Opioids (ROO) nel controllo del BTcP da posizionamento in pazienti trattati con Radioterapia per malattia metastatica.

Materiali e Metodi: abbiamo arruolato 25 pazienti in terapia antalgica di mantenimento con oppioidi che riferivano episodi di BTcP. Ai pazienti è stato prescritto un farmaco ROO buccale per il controllo del dolore da procedura da assumere prima del posizionamento necessario alle procedure di centraggio o di terapia radiante. I parametri utilizzati nella nostra valutazione sono stati NRS (Numerical Rating Scale) per l'Intensità del dolore, PDI (Pain Intensity Difference) per la differenza dell'intensità del dolore rispetto alla somministrazione del farmaco, GI (General Impression) valutazione espressa dal paziente mediante scala verbale a 5 punti, e infine il monitoraggio di reazioni avverse. Abbiamo considerato una seduta di radioterapia andata a buon fine quando nel corso della seduta non si sia manifestato un rialzo del dolore (PID > 1) con la possibilità di effettuare la seduta con regolarità e successo. Abbiamo considerato rispondere i pazienti che presentavano alla fine della radioterapia una PID < 2 e abbiamo considerato soddisfacente un grado di successi del 90% con un limite inferiore del 85%.

Risultati: Tredici pazienti (52%) hanno ricevuto trattamento radiante su metastasi ossee a carico del rachide, 2 pazienti (8%) agli arti, 7 (28%) al bacino, 1 (4%) allo scheletro costale, 2 (2%) all'apice polmonare. A 18 pazienti è stata prescritta la dose di 8 Gy in frazione unica; a 7 pazienti è stata prescritta una dose di 30Gy in 10 frazioni. I pazienti sono stati valutati in prima visita, centraggio, prima seduta radiante, per quelli sottoposti a 10 sedute, alla 5 e alla 10 seduta. Per tutti i pazienti è stato effettuato un controllo a 60 giorni dalla fine del trattamento. Dei 25 pazienti arruolati il 72% è stato considerato responder (18 pz). Riguardo la valutazione (GI) espressa dai pazienti sul trattamento farmacologico associato alla Radioterapia sono emerse le seguenti valutazioni: scarsa: 28%; accettabile: 5%; buona: 28%; molto buona: 28%; eccellente: 12%. La somministrazione del farmaco ha garantito il controllo della sintomatologia dolorosa procedurale e il rispetto dei tempi necessari per l'espletamento delle sedute e del ciclo previsto di radioterapia.

P192 USO DEGLI OPIOIDI A BREVE LATENZA COME TERAPIA DI SUPPORTO NELL'IRRADIAZIONE DI METASTASI OSSEE MULTIPLE DEL BACINO CON TECNICA ARCOVOLUMETRICA (VMAT)

G. Pisasale, C. Marino, N. Ricottone, A. D'Agostino, A. Todaro, N. Cavalli, A. Girlando

Humanitas Centro Catanese di Oncologia, Catania, Italia

Scopo: Valutazione della fattibilità di trattamento

radiante in singola seduta dell'intero bacino, in pazienti con dolore episodico intenso (BTcP) procedurale da plurime mts ossee premedicato con oppioidi.

Materiali e Metodi: Sette pazienti affetti da dolore per lesioni metastatiche ossee multiple al bacino sono stati sottoposti a trattamento radiante con tecnica volumetrica ad arco (VMAT) in singola seduta. L'età dei media pazienti era di 57 anni (range: 36-71 anni), 3 donne e 4 uomini, 3 con carcinoma della mammella, 2 polmonare, 1 prostatico e 1 gastrico. Per permettere il mantenimento della posizione di trattamento (set-up), tutti i pazienti che assumevano oppioidi per controllare il dolore di base, all'atto della TC di simulazione e prima della seduta radioterapica venivano premedicati con fentanil transmucosale. I pazienti sono stati sottoposti a TC di simulazione con TC Optima GE Big Bore. Il PTV comprendeva lo scheletro della pelvi (limite superiore L5, inferiore le tuberosità ischiatiche e articolazioni coxo-femorali bilateralmente). A tale volume è stata data espansione di 0,5 cm per la pianificazione. A tutti è stata somministrata la dose di 8 Gy in singola frazione con tecnica VMAT con acceleratore lineare Unique Performance (Varian Medical Systems); la tecnica si basa sulla simultanea ottimizzazione dei parametri relativi a multileaf, rotazione del gantry e dose rate. La verifica del setup è resa semplice dal sistema Portal Vision Advanced Imaging che ne consente la gestione remota (2D/2D match). Tali caratteristiche consentono una riduzione del tempo di trattamento (beam-on) e di riposizionamento.

Risultati: Tutti i pazienti sono stati in grado di sottoporsi alla procedura di simulazione e al trattamento, previa somministrazione di fentanil transmucosale. La tecnica di irradiazione, in confronto ad altre metodiche IMRT, ha consentito una equivalente copertura del target, un risparmio di dose agli organi a rischio (anse intestinali, vescica e retto), riduzione del numero di MU e del tempo di trattamento che è stato di 18 minuti (range: 16-20 min).

Conclusioni: Il compenso antalgico è stato ottimale durante l'intera procedura. Il trattamento whole pelvic bones con singola frazione di 8 Gy con tecnica VMAT è stato ben tollerato, nessuno ha sviluppato tossicità intestinale, vescicale o ematologica. In nessun caso è stato necessario interrompere il trattamento per la comparsa di dolore e grazie alla durata estremamente breve del beam-on (in media 10 min) e alla possibilità di eseguire eventuali correzioni del setup senza dover entrare nel bunker.

P193

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DI VITA IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE DEL POLMONE LOCALMENTE AVANZATO SOTTOPOSTI A RADIO-CHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE AI QUALI È STATO SOMMINISTRATO UN PREPARATO A BASE DI PROPOLI (FARINGEL®)

C.G. Rinaldi, B. Floreno, F.L. Meroni, M. Fiore, S. Ramella, A. Iurato, L.E. Trodella, R.M. D'Angelillo, L. Trodella

Radioterapia Oncologica, Università Campus Biomedico, Roma, Italia

Scopo: Valutare la qualità di vita in pazienti affetti da tumore del polmone localmente avanzato sottoposti a radiochemioterapia concomitante ai quali è stato somministrato un preparato alla propoli (Faringel®).

Materiali e Metodi: In un gruppo di pazienti affetti da neoplasia polmonare arruolati in modo consecutivo è stato somministrato un preparato alla propoli (Faringel®) dall'inizio del trattamento fino alla prima visita di follow up. La qualità di vita è stata valutata mediante il questionario EORTC QoL 30 somministrato all'inizio del trattamento, al termine ed alla prima visita di follow up. Settimanalmente la QoL è stata invece registrata somministrando ai pazienti un questionario breve che indagava la presenza di disturbi legati alla esofagite (con score da 1 a 4) e valutava genericamente lo stato di salute del paziente e la qualità della vita (con uno score da 1 a 7).

Risultati: Lo studio ha attualmente arruolato 45 pazienti. Al momento è disponibile l'analisi relativa a 14 pazienti. Le medie dei punteggi raccolti nei 14 pazienti relative al questionario EORTC QoL 30 hanno mostrato un peggioramento statisticamente significativo della qualità della vita dalla prima all'ultima settimana di trattamento (da 1.14 a 2.32 per domande con score da 1 a 4, $p < 0.01$). Tuttavia tale peggioramento si recupera completamente alla prima visita di follow up a 45 giorni dalla fine della terapia con ritorno allo score basale (1.12 con $p = 0,75$ tra valutazione basale e primo FUP). Per quanto riguarda la valutazione dello stato di salute del paziente e della sua qualità della vita globalmente percepita (con uno score da 1 a 7) si è evidenziato un peggioramento tra la prima e ultima settimana (rispettivamente da 5.5 a 4.36 e da 5.21 a 4,28, p pari a 0.021 e 0.028). Anche in tal caso il peggioramento si recupera completamente alla prima visita di follow up con ritorno allo score basale di 5, sia per la valutazione dello stato di salute che per la qualità di vita globalmente percepita ($p > 0.05$).

Conclusioni: I risultati preliminari su 14 pazienti documentano che, a fronte di un peggioramento atteso della esofagite e della qualità della vita in corso di trattamento, alla prima visita di controllo tutti i pazienti recuperano lo stato basale senza alcuna differenza statisticamente significativa né in termini di sintomi né di qualità della vita percepita dal paziente. L'analisi finale sul totale dei pazienti arruolati che sarà disponibile al prossimo Congresso ci consentirà di confermare o meno tali dati preliminari.

P194

TERAPIA CUTANEA PER LA PREVENZIONE DELLA TOSSICITÀ ACUTA NELLE DONNE SOTTOPOSTE A TRATTAMENTO CON RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI PER IL CARCINOMA MAMMARIO: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PROSPETTICO MONOISTITUZIONALE

P. Sanpaolo, V. Barbieri, M. Cozzolino, C. Oliviero, M. Carriero, I. Schirò, V. Fusco

IRCCS-CROB Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata, Rionero in Vulture (PZ), Italia

Scopo: Valutare l'effetto protettivo di tre tipi di pomate (composte di vitamina E, betaglucano/sodio ialuronato e secrezione di *Cryptomphalus aspersa*) sulla tossicità acuta cutanea in pazienti sottoposte a radioterapia esterna adiuvante dopo quadrantectomia mammaria.

Metodi e materiali: Studio a tre bracci, doppio-cieco. A 100 pazienti è stato prescritto random uno dei tre tipi di pomata. Posologia: 2 applicazioni al giorno sulla sede del trattamento per tutta la durata della terapia radiante e per 2 settimane successive. Primo obiettivo: cercare una differenza di effetto protettivo tra i tre prodotti. Secondo obiettivo: individuare i fattori predittivi di tossicità cutanea ed elaborare un nomogramma in grado di poter prevedere la eventuale comparsa di tossicità acuta cutanea in pazienti arruolabili successivamente nello studio. Le pazienti sono state visitate 2 volte/settimana. Trattamento radiante: 60-66 Gy/30-33 sedute. Scala RTOG: parametro di valutazione della tossicità cutanea. Analisi statistica: basata su un modello di regressione logistica. Il modello comprende le variabili indipendenti: età, terapia adiuvante (terapia ormonale, chemioterapia o entrambe), aggiunta di dose, indice di massa corporea, CTV, tipo di pomata. La variabile dipendente è la tossicità acuta cutanea (RTOG1-2 vs RTOG3). Modello scelto, tra molti altri, sulla base della sua superiorità in calibrazione e discriminazione e sulla importanza delle variabili indipendenti evinte dalla Letteratura. Il modello è stato utilizzato per elaborare il nomogramma. Le variabili continue sono state trattate con tecniche di splines. La tecnica del bootstrapping è stata utilizzata per correggere la sovrastima del modello.

Risultati: Gennaio-aprile 2013 arruolate 100 pazienti. Tossicità RTOG: 13%, 56% e 31% rispettivamente per i gradi 1, 2 e 3 della scala RTOG. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i tre prodotti in termini di riduzione o prevenzione della tossicità cutanea ($p = 0.57$). Nessuna variabile del modello di regressione logistica è risultata statisticamente significativa. Il modello ha dimostrato una buona calibrazione (Hosmer-Lemeshow C statistic =3.3) ed una ottima discriminazione (AUROC=0.774). Il nomogramma necessita di una validazione esterna.

Conclusioni: Lo studio mostra che, al momento, nessuno dei tre prodotti ha un effetto sulla prevenzione della tossicità cutanea acuta. Le variabili in studio non hanno il potere di predire la tossicità cutanea acuta.

P195

USO DEL FENTANYL NELLA RIDUZIONE DEL DOLORE DA MUCOSITE NEI PAZIENTI TRATTATI CON RADIOTERAPIA PER CANCRO TESTA-COLLO

P. Delia, G. Sansotta, S. Lopes, M. Pisana, R. Runco, S. Pergolizzi, C. De Renzis

Dip. Sc. Radiologiche Scuola di Spec. in Radioterapia; UOC Radioterapia: A. O. U.Policlinico G.Martino Messina, Italia

Scopo: Le mucositi orofaringee possono causare algie intense e difficoltà all'alimentazione con impatto anche pesante sulla qualità di vita, sull'apporto nutrizionale e sui trattamenti dei pazienti portatori di cancro. In genere la mucosite compare nella prima settimana di trattamento con frazionamento convenzionale (200 cGy/die per una dose totale prevista di 66-70 Gy) con un pallore delle mucose che può virare verso l'eritema. Queste lesioni si accompagnano a dolore anche intenso che può rendere difficile l'alimentazione con conseguente perdita di peso corporeo. Il Fentanyl è un oppioide agonista simil-morfina che unisce ottima efficacia e buona tollerabilità associata a facilità di somministrazione (transdermico). Scopo dello studio è valutare l'efficacia antalgica di Fentanyl in pazienti con cancro del testa-collo sottoposti a RT che presentano mucosite di grado 3-4 con disfagia e dolore.

Materiali e Metodi: Centocinquanta pazienti, scelti in un periodo di 7 anni, con cancro testa-collo localmente avanzato, età media di 42,4 anni (range 29-78) con KPS di 90-80 sono stati trattati con RT conformazionale 3-D con LINAC X-6MV con frazioni/die di 2 Gy per 6-7 settimane, dose media 67,2 Gy al PTV (range 60-70 Gy). Usualmente dopo la II settimana di trattamento si è rilevata mucosite (variabile II°-III° grado WHO) con algie anche importanti, che impedivano la normale alimentazione, classificate con analogo visivo e quindi si è prescritta, in tutti i pazienti, l'applicazione di Fentanyl transdermico alla dose di 25-50 mcg ogni 72 ore fino alla fine del trattamento.

Risultati: In 135/155 pazienti (87%), si è dimostrato un significativo decremento della sintomatologia algica determinata dalla mucosite, rilevata attraverso le variazioni registrate con analogo visivo, già dopo la prima settimana di terapia con Fentanyl, con ripresa dell'alimentazione e continuazione del trattamento RT senza interruzioni. In 20 pazienti non è stato possibile testare la terapia antalgica, in quanto in 17 la stessa è stata interrotta per insorgenza di effetti collaterali importanti determinati dal trattamento RT, 1 è deceduto per IMA e 2 hanno interrotto il trattamento radiante arbitrariamente.

Conclusioni: Dopo 7 anni di impiego del Fentanyl, possiamo affermare come l'uso sia ormai standard nel nostro centro, in quanto riduce l'algia da mucosite, migliora la qualità di vita dei pazienti che praticano RT per cancro del testa collo, consentendo la conclusione del trattamento previsto senza interruzioni e con effetti collaterali modesti.

P196

EFFICACIA DI UN SUPPORTO NUTRIZIONALE NEL TRATTAMENTO DELLA " FATIGUE" NEL PAZIENTE NEOPLASTICO

P. Delia, G. Sansotta, G. Messina, V. Donato, G. Arena, S. De Salvo¹, S. Pergolizzi, C. De Renzis

Dip. Scienze Radiologiche Scuola di Spec. in Radioterapia; UOC Radioterapia: AOU Policlinico G.Martino, Messina; ¹TSRM UOC Radioterapia, Italia

Scopo: La fatigue (CRF), è una condizione clinica, defi-

nita come sensazione soggettiva persistente di stanchezza fisica, emotiva o cognitiva, correlata al cancro o ai suoi trattamenti. La fatigue è riconducibile sia a disfunzione del sistema psiconeuroendocrino-immunologico, sia ad alterazione del metabolismo delle cellule muscolari (prevalenza di processi proteolitici su quelli di proteosintesi, con abbassamento dei livelli di ATP), su base anche disreattiva. La comparsa, interferisce con l'abituale capacità funzionale del paziente, compromettendo la qualità di vita e la sopravvivenza. La condizione può migliorare con somministrazione di una miscela di proteine da siero di latte ad elevato valore biologico arricchite in albumina e lattoferrina (Prother®). Scopo: dello studio è valutare l'efficacia del prodotto in pazienti con fatigue in trattamento RT.

Materiali e Metodi: Tra Gennaio e Dicembre 2012, sono stati arruolati 150 pazienti con CRF. La CRF veniva rilevata dalla sintomatologia riferita dal paziente: astenia, riduzione della massa muscolare, perdita di peso, e dalle risposte ad un questionario sulla fatigue, fornito dal personale medico-tecnico all'inizio del trattamento RT. I pazienti presentavano età media di 60 anni KPS 70-80, le sedi della neoplasia erano: 35 gastro-intestinale; 30 pelvi maschile; 23 pelvi femminile; 38 mammella; 10 polmone; 14 testa-collo. Tutti i pazienti prima erano stati sottoposti a trattamento chemioterapico. Il trattamento RT è stato effettuato con LINAC X 6-10 MV con frazioni/die di 200 cGy e dose totale media di 50-70 Gy. Tutti i pazienti hanno assunto una bustina di Prother® da 10 gx2 volte al dì, fino alla fine del trattamento RT.

Risultati: In 123/150 pazienti (82%) si è avuto, già dopo una settimana di trattamento con Prother®, notevole miglioramento della sintomatologia, della qualità di vita e prosecuzione del trattamento RT. In 23 pazienti non si sono riscontrati miglioramenti, mentre in 2 pazienti non si è valutata l'efficacia del trattamento, poiché in uno si è evidenziata intolleranza al prodotto, e l'altro ha interrotto arbitrariamente il trattamento RT.

Conclusioni: La somministrazione di Prother®, è stata utile nel controllo della CRF, con miglioramento della qualità di vita del paziente che riprende forza e porta a compimento il trattamento RT. Visto il numero piuttosto esiguo di pazienti, è necessario reclutare e randomizzare un numero più elevato, che possa raggiungere significatività statistica e confermare i risultati preliminari ottenuti.

P197

PREVENZIONE, VALUTAZIONE E GESTIONE DELLA MUCOSITE ORALE NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO O RADIOCHEMIOTERAPICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA DELLA TESTA E DEL COLLO

M. Santoro, T. Mingrone, O. Durante, E. Colonna, A. Pingitore, D. Pingitore, S. Molica

Department of Hemato-Oncology, Hospital Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italia

Radiation therapy (RT) of head and neck cancers (HNC)

is very often linked to severe side effects what interest the oral mucosa. Radiation mucositis onset 1-2 week after the beginning of the RT and/or radiochemotherapy (RCT): has been brought that around him 80% of the patients can develop oral mucositis during a cycle of curative treatment. Additionally, the 34-43 % of the patients introduces a severe mucositis, grade 3 or 4. Oral mucositis (OM) has strong impact both on the delivery of treatment prescribed and on the quality of the life of the patients, can be a dose-limiting factor and in the 9-19% of the patients it is necessary to interrupt the treatment. In spite of the frequency with which introduces him accord doesn't exist around the assessment, prevention, management of oral mucositis. OM occurs more frequently in patients treated for cancer and its severity depends from various factors: in patients irradiated the damage to oral mucosa is correlated to volume irradiated, fraction size, fractionation scheme, total dose and type of ionizing irradiation utilized. With regard the prevention of the oral mucositis and the protection of normal tissue, the use of treatment technique like the 3D-CRT or the IMRT can produce a best optimization of the dose to the target volume with saving of the normal tissues. For the measurement of the oral mucositis we have different methods, each of which introduces advantages and disadvantages. The early diagnosis of OM in partnership to the treatment of the local infection (candida, herpes infection) can reduce the damages to the mucosa and to minimize the ulcerative lesions. In conclusion, numerous interventions (pharmacological and non-pharmacological) have been proposed for preventing or to take care of this frequent and devastating collateral effect of the anticancer therapies, but to the actual state any randomized trial has shown a benefit of a specific modality. Insofar, are need more randomized studies and with an enough number of patients to the purpose to resolve completely these issues.

P198

LA TERAPIA DI SUPPORTO IN RADIOTERAPIA ONCOLOGICA: PROGETTO RITA, ESEMPIO DI SUPPORTIVE CARE BASATO SULLA MULTIDISCIPLINARIETÀ

A. Tozzi, A.M. Ascolese, T. Comito, S. Ferrante, P. Navarra, C. Iftode, E. Clerici, F. Alongi, S. Tomatis, M. Scorsetti

U.O. Radioterapia e Radiochirurgia, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano, Italia

Obiettivo: Il progetto "RITA" (Radioterapia Ipofrazionata e Terapia Antalgica) è un percorso multidisciplinare avente l'obiettivo di offrire una completa gestione del paziente sintomatico per malattia oncologica, garantendo un rapido accesso al trattamento radioterapico antalgico e supportando il paziente nella gestione del corredo sintomatologico associato, al fine di migliorarne la qualità della vita.

Materiali e Metodi: È stato creato un percorso multidisciplinare che prevede l'accesso al trattamento radioterapico antalgico entro 24-72 ore dalla prima visita. Il

percorso è dedicato a pazienti sintomatici nei quali il trattamento deve essere attivato in tempi rapidi e che necessitano terapia di supporto e del dolore. Sono state coinvolte le seguenti figure professionali: oncologo radioterapista con competenze nel campo delle cure palliative, terapisti del dolore, anestesisti, infermieri dedicati e tutti gli specialisti che il team di supportive care ritenga necessario coinvolgere al fine di una corretta gestione del malato oncologico sintomatico.

Risultati: Da Aprile 2012 a maggio 2013, tra tutti i pazienti trattati per malattia metastatica nel nostro Istituto, 197 hanno seguito il percorso RITA. Si trattava di pazienti sintomatici per metastasi ossee irradiati con le seguenti dosi di prescrizione: 30 Gy / 10 frazioni in 104 pazienti, di 20 Gy / 5 frazioni in 79 e 8 Gy in singola frazione in 14. Tutti i pazienti afferenti al percorso RITA hanno iniziato il trattamento radioterapico entro 24-72 ore dalla proposta del trattamento. Per tutti è stata effettuata terapia di supporto infusionale, nutrizionale ed antalgica presso il servizio infermieristico dedicato. In tutti i pazienti abbiamo notato miglioramento della qualità della vita e dello stato psicologico. In 4 casi è stato necessario ricorrere alla sedazione profonda per l'esecuzione del trattamento radiante, che comunque è stato avviato entro i tempi previsti dal percorso.

Conclusioni: Il percorso RITA, l'approccio multidisciplinare per i pazienti sintomatici e il contributo di oncologi radioterapisti con expertise in cure palliative ottimizzano i tempi del trattamento radioterapico, la qualità della vita e lo stato psicologico.

P199

VALUTAZIONE PROSPETTICA DELLA DISFAGIA IN PAZIENTI CON NEOPLASIE DEL RINO ED OROFARINGE TRATTATI CON RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA

P. Cocuzza, S. Ursino, L. Fatigante, N.L.V. Cernusco, A. Sainato, F. Pasqualetti, P. Ferrazza, V. Menghini, V. Mazzotti, F. Matteucci, C. Greco

U.O. Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia

Scopo: Il nostro studio ha l'obiettivo di valutare sia dal punto di vista clinico che strumentale la disfagia in pazienti con neoplasia del rinofaringe ed orofaringe candidati a radioterapia (RT), associata o meno a terapia medica, con intento radicale.

Materiali e Metodi: Lo studio iniziato nel febbraio 2012 è ancora in corso; al momento sono stati arruolati e trattati 16 pazienti di cui 4 con neoplasia del rinofaringe e 12 dell'orofaringe (Tabella). Tutti i pazienti sono stati trattati con tecnica IMRT dinamica con SIB, associata o meno a terapia radiosensibilizzante con Cisplattino 40mg/m² settimanale o Cetuximab. Muscoli costrittori superiore, medio e inferiore, base della lingua, laringe sopraglottica e glottica, muscolo cricofaringeo ed esofago cervicale, strutture responsabili della deglutizione (SWOAR), sono stati contornati e considerati come "planning objectives structures" in fase di pianificazione. La tossicità, in termini di

calo ponderale, disfagia, mucosite, odinofagia e xerostomia, è stata valutata utilizzando la scala CTCAE; la disfagia è stata quantificata strumentalmente con Videofluoroscopia (VF), Endoscopica a fibre ottiche (FEES) e Scintigrafia deglutitoria (TOFES). Tutte le valutazioni sono state effettuate pre-trattamento ed a 1 e 6 mesi dal termine.

Risultati: Ad oggi dei 16 pazienti trattati, 11 hanno effettuato la rivalutazione a 1 mese e 5 a 6 mesi. Alla prima rivalutazione non abbiamo osservato nessun caso di aspirazione, in particolare un paziente con riscontro di aspirazione alla TOFES pre-RT ha mostrato una completa regressione. Non abbiamo osservato alcuna disfagia grave ma 1 paziente con G0, 7G1 e 3G2 ed un calo ponderale G0 in 2 pazienti e G1 in 9. A 6 mesi abbiamo riscontrato alla VF aspirazione di liquido in 2 pazienti e di semiliquido in 1 solo; è stata riscontrata disfagia G0 in 4 pazienti e G2 in 1 solo e calo ponderale G0 in 1 paziente e G1 nei restanti 4. Tutti i pazienti hanno avuto una risposta radiologica completa entro 6 mesi dal trattamento. In nessun paziente è stato necessario il posizionamento della PEG e non vi è stato alcun caso di polmonite ab ingestis durante o dopo il trattamento.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

Età (anni)	
Mediana	66
Range	44-77
Sesso	
Maschio	13 (81%)
Femmina	3 (19%)
ECOG	
0	11 (69%)
1	5 (31%)
Fumo	
No	7 (44%)
< 1 pacchetto	6 (37%)
> 1 pacchetto	3 (19%)
Alcool	
No	10 (62%)
< 1 Litro/giorno	3 (19%)
> 1Litro/giorno	3 (19%)
Sede del primitivo	
Rinofaringe	4 (25%)
Orofaringe	12 (75%)
Tonsilla	4 (33%)
Base lingua	6 (50%)
Palato molle	2 (17%)
T Stage	
1	3 (19%)
2	7 (43%)
3	3 (19%)
4a	3 (19%)
N Stage	
0	7 (43%)
1	2 (13%)
2a	1 (6%)
2b	6 (38%)

Conclusioni: L'uso di IMRT finalizzata a risparmiare al massimo l'irradiazione delle strutture deglutitorie sembra essere efficace nel ridurre la disfagia precoce e

tardiva con minor necessità di terapie di supporto e significativo miglioramento della qualità di vita senza compromettere il controllo di malattia.

P200

VALUTAZIONE RETROSPETTIVA DELL'EFFICACIA DELLA TERAPIA DI SUPPORTO PER I PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO RADIO-CHEMIOTERAPICO (RT-CT) PER NEOPLASIA OROFARINGEA

V. Vanoni¹, E. Magri¹, F. Valduga², A. Caldara², E. Vattemi³, M. Silvestrini⁴, C. Grandi⁴, L. Tomio¹, A. Bolner¹

¹U.O. Radioterapia, Ospedale S. Chiara, Trento; ²U.O. Oncologia Medica, Ospedale S. Chiara, Trento; ³U.O. Oncologia Medica, Ospedale, Bolzano; ⁴U.O. ORL; Ospedale S. Chiara, Trento, Italia

Scopo: Presso il nostro centro da alcuni anni vengono utilizzati protocolli per terapia supporto che permettano la prosecuzione del trattamento anche in pazienti che presentino una severa tossicità acuta e sono: nutrizione enterale o parenterale in caso di odinofagia severa, utilizzo di farmaci antidolorifici secondo le linee guida dell'OMS, valutazione precoce di eventi infettivi ed esecuzione di esami radiologici standard in caso di sospetta infezione. Con questo studio retrospettivo vorremmo valutare l'efficacia di tali linee guida in termini di incidenza della sospensione del trattamento e decesso peri-trattamento.

Materiali e Metodi: Dal 2005 al 2010, 76 pts. con neoplasia localmente avanzata dell'orofaringe sono stati trattati con RT-CT presso il nostro reparto. Sessantatre pts (83%) sono stati sottoposti a RT-CT esclusiva mentre 13 pts. a RT-CT post-operatoria. La dose di RT prescritta per la RT radicale esclusivo è stata per la tecnica standard 50 Gy sul collo e di 70 Gy in 35 sedute sul tumore e linfonodi positivi, per i trattamenti con tecnica IMRT-SIB 54 Gy e 66 Gy rispettivamente, in 30 sedute. Per i trattamenti post-operatori la dose massima è stata di 63 Gy in 35 sedute sulle sedi ad alto rischio. Sessantaquattro pts. (84.2%) sono stati sottoposti a chemioterapia concomitante a base di DDP, mentre 12 a chemioterapia sequenziale.

Risultati: Ventun pts. (il 27,3% dei casi) hanno ricevuto un supporto alimentare per via enterale o parenterale. A 18 pts. (23,7%) è stata somministrata una terapia con oppiacei maggiori mentre a 21 pts (27,3%) una terapia con oppiacei minori. Il 23,6% dei pts. ha sviluppato un episodio di iperpiressia e sono risultati positivi per infezione batterica o micotica 14 su 18 pts esaminati. Cinque pts. (6,4%) hanno sospeso il trattamento temporaneamente (tutti per meno di 4 giorni) per tossicità acuta severa. In tre casi (3,9%) è stata sospesa definitivamente. Il 35% dei pts (27 pts.) non ha eseguito il numero previsto di cicli di chemioterapia. Quattro pts (5,2 %) sono deceduti durante il trattamento per sepsi. Il follow up medio dei restanti 73 pts. è di 40 mesi (range 2-99). La OS e la DFS attuariali a 3 anni, eseguite con metodo Kaplan-Meier, sono state rispettivamente 62,7% e 56,1%.

Conclusioni: Come previsto i trattamenti RT-CT

per neoplasie dell'orofaringe sono ancora gravati da un numero non trascurabile di decessi per tossicità. Un'adeguata terapia di supporto permette di rendere il trattamento più sicuro.

P201

IL PERCORSO CLINICO ASSISTENZIALE PER LE PAZIENTI CANDIDATE A BRACHITERAPIA GINECOLOGICA

A. Vavassori¹, F. Gherardi¹, L. Mariani¹, P.L. Deriu², A. Sabbatini³, R. Lazzari¹, R. Orecchia^{1,4}

¹Divisione di Radioterapia; ²Servizio Qualità; ³Servizio Dietetica e Nutrizione Clinica dell'Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ⁴Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: I percorsi assistenziali hanno lo Scopo: di migliorare la continuità delle cure, ridurre la variabilità interoperatore e coinvolgere il paziente nel percorso di cura.

Materiali e Metodi: Nell'ambito del progetto di creazione delle "clinical pathways" all'interno dell'Istituto Europeo di Oncologia è stato sviluppato il percorso clinico assistenziale per le pazienti affette da neoplasia dell'apparato genitale, candidate a brachiterapia ginecologica in modalità Pulsed Dose Rate (PDR) in regime di ricovero. È stata creata una task force tra il personale medico e infermieristico per definire la sequenza di azioni sanitarie ed assistenziali per la corretta gestione della paziente ricoverata secondo le linee guida internazionali.

Risultati: L'elaborazione del percorso clinico ha permesso di definire gli aspetti relativi all'informazione ed educazione della paziente e dei suoi familiari per quanto concerne il "self care", la nutrizione, il dolore e la prevenzione ed il riconoscimento dei possibili effetti collaterali acuti. L'applicazione del percorso clinico ha permesso di omogeneizzare la cura e l'assistenza e attraverso un coinvolgimento costante del paziente e dei familiari far sentire la paziente attrice e non oggetto della cura.

Conclusioni: Questa esperienza preliminare è il punto di partenza per identificare e implementare nuovi percorsi clinico assistenziali. Sono stati identificati indicatori di processo e di esito che consentiranno di verificare il gradimento da parte dei pazienti di questa nuova modalità di cura e di assistenza e i risultati in termini di diminuzione di complicanze e di maggiore compliance alle cure.

P202

PROTOCOLLO DI TERAPIA DI SUPPORTO E VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI DURANTE IL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO CONCOMITANTE A CETUXIMAB NEI TUMORI DEL TESTA-COLLO LOCALMENTE AVANZATI: UN'ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE

M. Nuzzo, F. Perrotti, A. Di Pilla, M. Taraborrelli, A. Vinciguerra, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro

Istituto di Radioterapia Oncologica, Ospedale

Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio" Chieti, Italia

Scopo: Proporre un protocollo di terapia di supporto nei tumori localmente avanzati della testa-collo trattati con Radioterapia e Cetuximab per minimizzare le più comuni complicanze acute (mucosite, disfunzione delle ghiandole salivari, disgeusia, dolore, infezioni).

Materiali e Metodi: Dal 2010 presso l'U. O. di Radioterapia di Chieti 11 pazienti (orofaringe: 8, ipofaringe: 2, cavo orale: 1) sono stati sottoposti a radiochemioterapia con Cetuximab somministrato settimanalmente.

Risultati: E' stata eseguita una valutazione odontoiatrica pretrattamento (ortopantomografia e visita), impostato un protocollo di igiene orale (spazzolino morbido, sciacqui con acqua e bicarbonato) e consigliato di sospendere ciò che potesse compromettere l'integrità della mucosa orale (alcol, fumo, cibi speziati). E' stata praticata una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG). Dal primo giorno di terapia sono stati prescritti una crema specifica lenitiva e decongestionante con vitamina K da applicare sulla pelle e uno spray a base di aminoacidi precursori del collagene e sodio ialuronato o un gel mucoadesivo per il cavo orale. E' stata sconsigliata l'esposizione solare nonché l'uso di rasoi e cosmetici. Un approccio dermatologico tempestivo è stato fondamentale. In caso di rash acneiforme G2, sono state applicate creme steroidee e antibiotiche. In aggiunta al trattamento locale, la tossicità G3 ha richiesto antibiotici per via orale. In caso di mucosite orale, infezione fungina, dolore e disfagia sono stati prescritti corticosteroidi e antimicotici. Il supplemento di vitamine A ed E ha favorito la rigenerazione della mucosa orale. Peso e stato nutrizionale sono stati monitorizzati settimanalmente. La PEG è stata ben tollerata. Il suo uso precoce e una buona idratazione hanno evitato sostanziali perdite di peso, debolezza ed astenia. Le tossicità sono state registrate secondo la classificazione CTCAE (v 4.03): Mucosite: G1 (1 pz); G2 (5 pz); G3 (4 pz). Disfagia: G1 (1 pz); G2 (6 pz); G3 (3 pz). Xerosomia: G2 (2 pz). Rash acneiforme: G2 (1 pz); G3 (7 pz); G4 (2 pz). Durata max del rash: 3 giorni. Un paziente non ha seguito la prescrizione medica per il rash G4 ed ha dovuto interrompere definitivamente la somministrazione di Cetuximab.

Conclusioni: Prevenire e gestire le tossicità durante i trattamenti combinati permettono di evitare delle interruzioni che possono influenzare il controllo loco-regionale e la sopravvivenza tumore-correlata.

P203

GESTIONE DELLA TOSSICITA' VULVO-VAGINALE NELLA RADIOTERAPIA PELVICA

M. Trignani, U. Moriconi, A. Di Pilla, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro

Istituto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio" Chieti, Italia

Scopo: La radioterapia pelvica per il trattamento dei

tumori del retto, dell'ano e del distretto ginecologico può determinare nella donna effetti collaterali a carico della sfera genitale. Lesioni acute e tardive della vulva e della vagina sono complicazioni frequenti e potenzialmente gravi nella radioterapia pelvica. I dati sull'uso di trattamenti adiuvanti per ridurre gli effetti tossici acuti sono scarsi e con l'eccezione di alcuni studi sugli estrogeni, non ci sono dati sull'efficacia delle sostanze mediche attualmente utilizzate. Ne risulta che il management e la prevenzione di queste tossicità è estremamente eterogeneo, non standardizzato e spesso esclusivamente basato sull'esperienza clinica. Descriviamo il nostro protocollo interno per la prevenzione e la gestione della tossicità vulvo-vaginale acuta nella radioterapia pelvica, in uso dal Gennaio 2013.

Materiali e Metodi. Il nostro protocollo prevede: misure di igiene, applicazione topica di creme idratanti 2 volte al giorno e di compresse vaginali contenenti lattobacilli, acido lattico e isoflavoni di soia 1 volta al giorno, alla sera. Alla comparsa di segni/sintomi vaginali (bruciore, eritema, secchezza etc) è prevista la sospensione delle compresse vaginali e l'applicazione, 1 volta al giorno, di un gel endovaginale a base di sostanze ad attività antimicrobica e antiadesiva (KSOS e IASOS), in forma di applicatori monodose. Valutazioni cliniche di tossicità vaginale sono effettuate: pretrattamento, ogni settimana durante il trattamento radiante e ad ogni visita di follow-up. La tossicità è definita facendo riferimento alla scala RTOG.

Risultati: Storicamente la tossicità vulvo-vaginale registrata nel nostro Istituto nei trattamenti sulla pelvi è piuttosto elevata (70% di tossicità vulvo-vaginale acuta G1-G2 nelle pazienti trattate fino a dicembre 2012). Sebbene non sia possibile quantizzare i risultati clinici del protocollo di terapia di supporto istituito dal gennaio 2013 a causa di una casistica ancora troppo esigua e del breve follow-up, è stato possibile registrare una compliance ottimale a tale terapia.

Conclusioni: Studi prospettici che indagano l'efficacia delle terapie di supporto con un monitoraggio non solo clinico ma anche cito-istologico delle alterazioni che accompagnano la flogosi e la sua remissione in funzione di uno specifico trattamento, sarebbero necessari per stabilire l'approccio terapeutico ottimale della vulvovaginite attinica.

P204

PROTOCOLLO DI TERAPIA DI SUPPORTO E VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI DURANTE IL TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO CONCOMITANTE CON CISPLATINO NEI TUMORI DEL TESTA-COLLO LOCALMENTE AVANZATI: UN'ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE

M. Nuzzo, F. Perrotti, M. Taraborrelli, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro

Istituto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio" Chieti, Italia

Scopo: Proporre un protocollo di terapia di supporto nei tumori localmente avanzati della testa-collo trattati con Radioterapia e Cisplatino, per minimizzare le più comuni complicanze acute (mucosite, disfunzione delle ghiandole salivari, disgeusia, dolore, infezioni).

Materiali e Metodi. Dal 2009 presso l'U.O. di Radioterapia di Chieti 17 pazienti (orofaringe: 9; laringe: 5; nasofaringe: 2; parotide: 1) sono stati sottoposti a radiochemioterapia con Cisplatino.

Risultati: E' stata eseguita una valutazione odontoiatrica pretrattamento (ortopantomografia e visita), impostato un protocollo di igiene orale (spazzolino morbido, sciacqui con acqua e bicarbonato) e consigliato di sospendere ciò che potesse compromettere l'integrità della mucosa orale (alcol, fumo, cibi speziati). E' stata praticata una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG). Dal primo giorno di terapia, sono stati prescritti una crema specifica lenitiva e decongestionante da applicare sulla pelle e uno spray a base di aminoacidi precursori del collagene e sodio ialuronato o un gel mucoadesivo per il cavo orale. E' stato consigliato di evitare l'esposizione solare nonché l'uso di rasoi e di cosmetici. Durante la chemioterapia, ai pazienti sono stati infusi per via endovenosa liquidi, corticosteroidi e farmaci antiemetici. La tossicità cutanea G2 ha richiesto l'applicazione di crema o spray a base di sodio ialuronato ed aminoacidi. Le zone desquamate (tossicità G3) sono state trattate con soluzione di eosina 2% e crema antibiotica. In caso di mucosite orale, infezione fungina, dolore e disfagia sono stati prescritti corticosteroidi, antimicotici e supplementi vitaminici (A e E). Emocromo con formula, peso e stato nutrizionale sono stati monitorizzati settimanalmente. La PEG è stata ben tollerata. Il suo uso precoce ha evitato sostanziali perdite di peso, debolezza ed astenia. Le tossicità sono state registrate secondo la classificazione CTCAE (v 4.03). Mucosite: G1 (1 pz); G2 (7 pz); G3 (2 pz). Cute: G2 (8 pz); G3: (2 pz). Disfagia: G1 (2 pz); G2 (2 pz); G3 (6 pz). Xerostomia: G1 (1 pz); G2 (2 pz); G3 (1 pz). Trisma: G3 (1 pz). Anemia: G2 (1 pz). Trombocitopenia: G2 (1 pz); G3 (1 pz). Neutropenia: G3 (7 pz). Due pazienti hanno interrotto definitivamente la chemioterapia.

Conclusioni: Prevenire e gestire le tossicità durante i trattamenti combinati permettono di evitare interruzioni che possono influenzare il controllo loco-regionale e la sopravvivenza tumore-correlata.

P205

SPECIALISTI A CONFRONTO NELLA GESTIONE DEL CANCRO LARINGEO SOVRAGLOTTICO: VINCERÀ LA PRESERVAZIONE D'ORGANO?

A. Argenone¹, R. Di Franco², S. Falivene², G. Guida², C. Schiavone¹, E. Pavone³, C. Aversa³, F. Longo³, F. Perri⁴, V. Ravo¹, P. Muto¹

¹UOC Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" – IRCCS – Italia; ²Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Seconda Università degli studi di Napoli – Napoli – Italia; ³SC Chirurgia Maxillo

– facciale e ORL- Istituto Nazionale per lo Studio e la cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" – IRCCS – Italia; ⁴Head and neck medical oncology unit-national tumor institute of Naples Foundation G Pascale – IRCCS-Italia

Scopo: Il presente studio mira a sottolineare l'importanza dell'approccio multidisciplinare nella gestione dei pazienti (pz) affetti da cancro laringeo sovraglottico (CLS), per i quali la preservazione d'organo (PO) garantisce le fondamentali funzioni di relazione socio-familiare e un'accettabile qualità di vita.

Materiali e Metodi: Dal 2006 al 2012, presso la nostra U.O.C. di Radioterapia, abbiamo trattato 25 pz (17 M/8 F) per (CLS). I pz avevano un'età media di 61.6 aa (range 45-86) e in base al sistema TNM, l'8% di essi era stadio II, il 48% stadio III, il 40% stadio IVA, il 4% stadio IVB. Abbiamo diviso i pz in due gruppi, uno comprendente pz sottoposti a laringectomia seguita da radioterapia e chemioterapia (CHRT), uno comprendente pz sottoposti a trattamento radio-chemioterapico esclusivo (CRT). Tutti i pz sono stati sottoposti a 3D-CRT. Le dosi erogate sono state 64-70Gy sul T e di 46-50Gy sull'N per CRT; 50-70Gy sul letto tumorale e di 50Gy sull'N per CHRT. Abbiamo valutato nei due gruppi le tossicità acute e croniche, la percentuale di recidiva e/o di remissione completa (RC), la Chemioterapia (CHT) effettuata. Infine abbiamo analizzato la strategia terapeutica adottata nei singoli casi in relazione all'istituzione nel 2009 di un gruppo multidisciplinare di esperti di tumori testa-collo.

Risultati: L'analisi della tossicità (Scala RTOG) a carico di cute e mucose non è significativa, lo stesso per le percentuali di RC e/o recidiva; nel CRT 3 pz (stadio III-IV) progressione polmonare (PP), un pz dopo 5 mesi dalla 3DCRT edema laringeo con tracheotomia d'urgenza, 4 pz (stadio II-III-IV) RC. Tutti i pz di questo gruppo hanno ricevuto CHT a base di CDDP concomitante a 3DCRT tranne un pz a cui è stato somministrato Cetuximab, e ad un pz radioterapia esclusiva; 2 pz hanno effettuato CHT di induzione con CDDP-5 FU. Nel CHRT ci sono stati 4 casi di PP (Stadio III-IVA) e 5 casi di RC (Stadio II-III-IVA). Dato interessante è il cambiamento di tendenza nella gestione dei pz alla nascita nel nostro istituto di un gruppo multidisciplinare Testa-collo con la stesura di linee guida interne che, nel rispetto di quelle internazionali, mirano ad un'attenta valutazione del pz nell'ottica di una PO anche negli stadi III-IVA, ove ci siano le condizioni; infatti si è passati da una percentuale di PO del 20%, ad una pari al 46%.

Conclusioni: L'approccio multidisciplinare nei pz con CLS indispensabile per garantire un lavoro di squadra nella scelta della migliore strategia terapeutica e di PO per tutti i pz oncologici.

P206**OUTCOMES CLINICI, ESITI FUNZIONALI E TOSSICITÀ IN 34 PAZIENTI SOTTOPOSTI A RT (SIB-IMRT VS 3DCRT) +/- CHEMIOTERAPIA DOPO INTERVENTO CHIRURGICO CONSERVATIVO PER NEOPLASIA DELLA LARINGE: ANALISI RETROSPETTIVA MONOISTITUZIONALE PRESSO AOU POLICLINICO DI MODENA**

A. Bruni¹, M. Parmiggiani¹, E. D'Angelo¹, P. Barbieri¹, A. Ghidini², B. Lanfranchi¹, E. Mazzeo¹, E. Turco¹, S. Gaito¹, I. Valli¹, F. Bertoni¹

¹UO Radioterapia Oncologica- AOU Policlinico di Modena; ²UO Otorinolaringoiatria - AOU Policlinico di Modena, Italia

Scopo: Valutare impatto clinico, efficacia e safety di trattamenti radioterapici adiuvanti integrati, ad intensità modulata (IMRT) e boost simultaneo integrato (SIB-IMRT) in pazienti (pz) affetti da neoplasia laringea sottoposti a chirurgia conservativa.

Materiali e Metodi: Analisi retrospettiva su 34pz consecutivi sottoposti presso l' UO di Radioterapia Oncologica di Modena dal 2007 al 2012 a RT postoperatoria precauzionale dopo laringectomia parziale per K epidermoide laringeo. Tre pz erano in Stadio I-II, 9 e 22 pz in Stadio III e IVa. L'età media era 60,3anni (range 48-73) e nel 58.8% dei casi vi era coinvolgimento linfonodale (in 6 su 20 con estensione extracapsulare). In 13pz i margini chirurgici erano positivi e in 6 "close". Tutti i pz hanno eseguito RT adiuvante sul comparto laringeo e sul collo: il tempo medio dall'intervento è stato 77 giorni (range 48-156) e la durata della RT 46 gg (range 38-60). In 15 pz si è usata tecnica 3D, in 8 IMRT sequenziale e in 10 SIB-IMRT per dosi totali sulla regione laringea >60 Gy in 27pz, ≤ 60 Gy in 7 pz. In 17/34 pz la RT è stata associata a CHT a base di platino.

Risultati: Tutti i pz eccetto uno (deceduto per emorragia cerebrale) hanno completato la RT programmata. Il trattamento è stato ben tollerato, nessun pz ha avuto sospensioni >7giorni. La tossicità acuta rilevata è stata: cutanea e mucosa G1-G2 in 33 e 30 pz rispettivamente, G3 in 1 pz per ciascun gruppo, disfagia G1-G2 in 24 pz, G3 in 1 paziente, xerostomia G1-G2 in 25 pz e disfonia in 8 pz. Un pz ha presentato recidiva di malattia locale, mentre 3 pz ripresa metastatica di malattia (3/3 ai polmoni). Circa la tossicità tardiva G1-G2 abbiamo rilevato: iperpigmentazione cutanea in 17 pz, mucosite in 12, disfagia in 9, xerostomia in 15, disfonia in 9 e fibrosi muscolare in 9 pz. Tre pz hanno presentato disfagia G3 e un pz xerostomia G3. A 1, 2 e 3 anni si è ottenuta una sopravvivenza globale di 84.6±6.6%, 76.4±7.8% e 69.5±9.7% rispettivamente; una sopravvivenza libera da malattia pari a 88.0±5.7%, 83.5±6.8% e 83.5±6.8% e un controllo loco-regionale del 96.7±3.0%, 96.7±3.0% e 96.7±3.0%.

Conclusioni: Il trattamento chirurgico conservativo delle neoplasie laringee localmente avanzate è oggetto di discussione e presenta criticità, tuttavia trattamenti complementari radioterapici eventualmen-

te integrati possono consentire outcomes clinici adeguati, mantenendo un ottimo profilo di tossicità acuta e tardiva.

P207**TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DEL CARCINOMA LARINGEO SOVRAGLOTTICO: ESPERIENZA DECENNALE DELL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE**

S. Cappelli, I. Giacomelli, S. Cassani, C. Franzese, G. Zei, I. Desideri, S. Cecchini, J. Topulli, B. Agresti, F. Paiar, G.P. Biti

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi Firenze, SODC Radioterapia, Italia

Scopo: L'obiettivo del lavoro è stato valutare la sopravvivenza libera da malattia (DFS), la sopravvivenza globale (OS) e l'insorgenza di effetti collaterali acuti e cronici in pazienti sottoposti a trattamento radioterapico per carcinoma laringeo sovraglottico.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente 59 pazienti affetti da carcinoma laringeo sovraglottico trattati presso la Radioterapia di Firenze in un periodo compreso tra il 2001 e il 2012. Tutti i pazienti avevano avuto conferma istologica di carcinoma a cellule squamose. I pazienti che avevano fatto solo biopsia sono stati sottoposti a trattamento radioterapico radicale 3D(CRT) che è stato associato a trattamento chemioterapico con Cisplatino (CDDP) alla dose di 30mg/mq nei casi in cui era presente estensione extra-capsulare, margini chirurgici positivi od interessamento linfonodale. La tossicità è stata valutata secondo i criteri del CTCAE (versione 4.0).

Risultati: L'età mediana dei pazienti al momento della diagnosi era di 68 anni (range 48-89). L'approccio chirurgico è stato eseguito nel 22% dei casi. 19 pazienti (32%) sono stati trattati con trattamento concomitante radiochemioterapico (CRT) e 40 (68%) con radioterapia esclusiva (RT). La chemioterapia concomitante è stata somministrata settimanalmente in 12 pazienti. Nessun paziente ha effettuato trattamento chemioterapico d'induzione. La dose media ricevuta di radioterapia è stata 66-70 Gy nelle aree ad alto rischio, 50-60 Gy nelle aree a rischio intermedio e 50-54 Gy nelle aree a basso rischio. La tossicità acuta G3 si è verificata in 1 paziente come mucosite, 3 come disfagia, 11 come tossicità cutanea. La tossicità cronica registrata è stata di grado 1-2. Sono state riscontrate 47 remissioni complete di malattia, una ripresa di malattia è stata osservata in 2 pazienti a livello locale e in 2 pazienti a livello linfonodale. Un solo paziente ha presentato ripresa metastatica di malattia. Al momento dell'analisi 32 pazienti (54%) sono viventi, mentre 27 pazienti (46%) sono deceduti, di cui 14 per progressione di malattia. All'analisi statistica la DFS e la OS a 2 anni sono state rispettivamente di 96% e 72% e a 5 anni rispettivamente 88% e 65%.

Conclusioni: I risultati ottenuti dal nostro studio evidenziano l'efficacia del trattamento radioterapico radicale nel contesto della strategia di preservazione d'organo. E' stato registrato un buon profilo di tossicità con buon controllo locale di malattia e sopravvivenza globale.

P208**PRESERVAZIONE D'ORGANO NEL LARINGE SOVRAGLOTTICO LOCALMENTE AVANZATO CON TECNICA VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY (VMAT) E SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST (SIB)**

P. Ferrazza, N.L.V. Cernusco, L. Fatigante, A. Sainato, S. Ursino, P. Cocuzza, V. Menghini, V. Mazzotti, V. Giaconi, F. Matteucci, C. Greco

U.O. Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Ospedale Santa Chiara, Pisa, Italia

Scopo: La radioterapia è una possibile alternativa nella gestione terapeutica delle neoplasie nel distretto laringeo sovraglottico: questo lavoro descrive l'esperienza della unità operativa di Radioterapia di Pisa.

Materiali e Metodi: Tra il Marzo 2011 e l'Aprile 2013, 12 pazienti con età media di 64 anni (52-79) ed affetti da carcinoma squamocellulare in sede laringea sovraglottica localmente avanzato, 8 in stadio III e 4 in stadio IV, sono stati trattati con radioterapia esclusiva, associata a chemioterapia concomitante con cisplatino 40 mg/m² settimanale in sette casi; i 4 pazienti in stadio IV sono stati sottoposti a chemioterapia di induzione secondo schema taxotere-cisplatino-5fluorouracile per due cicli. La radioterapia è stata effettuata con tecnica VMAT con due archi di rotazione ed ha previsto l'erogazione di 30 frazioni in concomitante boost su tre livelli di dose: 66 Gy sul volume tumorale e sulle adenopatie clinicamente positive, 60 Gy sulle stazioni linfonodali contigue alle adenopatie positive e 54 Gy sulle stazioni linfonodali successive a minor rischio di interessamento microscopico.

Risultati: Con un follow-up mediano di 10 mesi (1-27) abbiamo osservato un'ottima risposta al trattamento con un solo paziente in ripresa di malattia dopo 8 mesi dalla fine della radioterapia e che ha necessitato di una chirurgia di salvataggio; i 4 pazienti in stadio IV dopo chemioterapia neoadiuvante hanno mostrato una risposta parziale. Non abbiamo osservato un'elevata incidenza di tossicità, in particolare nessun caso di tossicità G4 ed una sola mucosite G3; non è stato necessario il posizionamento di PEG in nessuno degli 8 pazienti che hanno lamentato un calo ponderale, 1 caso G2 e 7 G1. La chemioterapia associata, sia neoadiuvante che concomitante, è stata ben tollerata con un solo caso di neutropenia G3.

Conclusioni: Nonostante il breve follow-up della nostra esperienza possiamo dire che il SIB con VMAT nella preservazione d'organo del laringe sovraglottico si è dimostrata tecnica promettente gravata da basse percentuali di tossicità grave.

P209**LA PRESERVAZIONE D'ORGANO NELLE NEOPLASIE LARINGEE SOVRAGLOTTICHE . L' ESPERIENZA DI AREZZO**

L. Lastrucci, P.G. Gennari, R. De Majo, A. Rampini, P. Ponticelli

U.O. Radioterapia Ospedale San Donato USL 8 Arezzo, Italia

Scopo: È di valutare l'efficacia e la preservazione d'organo in pazienti con neoplasia laringea sovraglottica trattate con radioterapia esclusiva o radiochemioterapia concomitante.

Materiali e Metodi: Tra il 1996 e il 2012, 56 pazienti con neoplasia laringea sovraglottica sono stati trattati presso UO Radioterapia San Donato Arezzo. L'età media è di 61 anni con un rapporto uomo donna di 9:1. Della totalità dei pazienti 18 presentano un T2, 28 un T3 e 10 un T4. L'interessamento linfonodale è riscontrato in 29 pazienti (10 N1, 16 N2, 3 N3). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a radioterapia mentre 38 pazienti hanno eseguito un trattamento integrato con chemioterapia. Il 53% della popolazione totale è stato trattato con radioterapia conformazionale 3D e il restante con tecnica a intensità modulata. La dose totale media è di 70 Gy (range 66-74Gy; 2 Gy frazione). Sono state valutate la risposta clinica (completa e parziale), la percentuale di preservazione laringea, la sopravvivenza globale, libera da malattia e infine il controllo locale di malattia secondo il metodo Kaplan Meyer.

Risultati: La risposta completa è stata osservata in 47 pazienti, mentre la risposta parziale in 9 pazienti. Di questi 5 sono stati sottoposti a chirurgia di salvataggio sul To su No su entrambi e 3 ad oggi sono liberi da malattia. La preservazione d'organo si è osservata in 43 pazienti al termine del trattamento. Con un follow up medio di 31 mesi, 18 pazienti hanno mostrato una ripresa di malattia (7 pazienti locale, 7 pazienti a distanza e 4 pazienti entrambe). La sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da malattia e il controllo locale a 5 anni sono stati del 48%, 51%, 57% rispettivamente. La percentuale di preservazione d'organo a 2 e a 5 anni è stata del 75% e del 70% rispettivamente. La sopravvivenza libera da malattia è stata valutata in relazione allo stadio di malattia e l'interessamento linfonodale. Le tossicità acute e tardive sono risultate simili ai dati riportati in letteratura.

Conclusione: La radioterapia associata o meno a chemioterapia è efficace sia in termini di controllo locale di malattia che nella preservazione d'organo in pazienti con neoplasia laringea sovraglottica.

P210**PRESERVAZIONE D'ORGANO NEI TUMORI DELLA LARINGE SOVRAGLOTTICA (SGLC) STADIO III E IVA TRATTATI CON RT POSTOPERATORIA O RADICALE IN ASSOCIAZIONE A CHEMIOTERAPIA: L'ESPERIENZA DEL PRESIDIO DI SARONNO (A.O. DI BUSTO ARSIZIO)**

A. Merlotti¹, L. De Cicco¹, E. Petazzi¹, S. Buttignol¹, A. Lanceni¹, A. Starace¹, S. Rezzonico², C. Neglia², C. Rossini³, G. DiLuca³, C. Verusio³, F. Grazioli², S. Bracelli¹

¹ U.O. di Radioterapia A.O. di Busto Arsizio; ² S.C. di Oncologia A.O. di Busto Arsizio Presidio di Saronno; ³ S.C. di Otorinolaringoiatria A.O. di Busto Arsizio Presidio di Saronno, Italia

Scopo: In una piccola serie di pazienti (pts) con SGLC III e IVa, sono descritti i risultati di un trattamento con finalità di preservazione d'organo (OP) con indicazione a RT.

Materiali e Metodi: Dal 2008 al 2010, sono stati valutati 10 pts, età media 61 anni (range 42-69), SGLC III e IVa. Tre pts sono stati esclusi dall'analisi, 2 non suscettibili di OP, 1 in assenza di fattori di rischio per RT postoperatoria (PORT) dopo chirurgia conservativa (CS). Lo stadio è riportato nella tabella. I trattamenti effettuati e i risultati sono riassunti nella figura. La PORT è stata effettuata con tecnica 3D, il paziente sottoposto a RT+CHT dopo induzione è stato trattato con IMRT. In 3 pts (60%), trattati con CS, c'era rottura capsulare (RC), in 1 pt al restaging pre-RT c'era un'adenopatia parafaringea (NPF). 1 pt è stato trattato con RT+CHT postoperatoria, in 2 pazienti è stata esclusa l'associazione con CHT postoperatoria per età o comorbidità. Dmedia alla laringe residua (RL) con PORT 54.75 Gy (range 47-61.2 Gy). Dmax alla RL dopo CS 64 Gy. Dmedia ai muscoli costrittori faringei e all'esofago cervicale nel trattamento radicale con IMRT 50 Gy.

Tabella 1.

Stadio alla diagnosi	N0	N1	N2	tot
T1				
T2		2	1	3
T3	2		2	4
tot	2	2	3	7

Stadio dopo chir. conservativa	pN1	pN2	tot	RC+
pT1				
pT2		3	3	2
pT3		2	2	1 (R2 linfonodo RF)
tot		5	5	

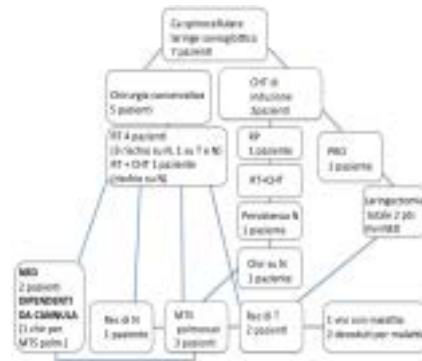


Figura 1.

Risultati: F-up medio 2,7 anni. OS media 2,7 anni (range 4,6-0,4), DFS meda 2.2 anni (range 4,6-0,4). 4 pts (57%) vivi NED (due laringectomizzati, uno dopo exeresi di metastasi polmonare (MTSPul)), 2 pts (28%) deceduti per malattia (1 di T e N, 1 per MTSPul), un pt (14%) è vivo con MTSPul. Complicanze: nel pt sottoposto a OP con CHT e RT, dopo chirurgia di recupero per persistenza di N, si è avuta una linforraggia persistente con ulcerazione cutanea. In 1 pt dopo CS+PORT (Dtot 70 Gy per NPF) si è avuta un'osteonecrosi della mandibola (Dmax mandibola= 75 Gy, V55=70 Gy). 2 pts trattati con CS + CHT/PORT o PORT, NED a 4 anni, sono dipendenti da cannula per grave disfagia (PASS=6), 1 pt mostra anche riduzione dello spazio respiratorio per edema cronico (Dmax laringe=63.6 Gy, Dmedia 61.2Gy).

Conclusioni: Nei pazienti con SGLC III e IVa, la presenza di metastasi linfonodali regionali e RC e sono i fattori prognostici negativi più significativi per l'OS e la DFS. Nella nostra esperienza la CS+PORT ha determinato la comparsa di complicanze importanti: disfagia, ed edema laringeo. Sebbene le Dmedie alla RL della nostra esperienza siano sovrapponibili a quelle di altre casistiche più numerose, l'obiettivo di preservazione d'organo non è stato conseguito. L'OP con CS+PORT potrebbe beneficiarsi di una più stretta selezione dei casi e della IMRT per ridurre la dose alla RL.

P211**I TUMORI DELLA LARINGE SOVRAGLOTTICA LOCALMENTE AVANZATI TRATTATI CON CHEMIO-RADIOTERAPIA: STUDIO RETROSPETTIVO DI UNA SINGOLA ISTITUZIONE**

A. Faiella¹, V. Iorio¹, P. Romanelli¹, F. Doria¹, F. Pastore¹, A. di Biase¹, A. Farella¹, M. Conson^{1,2}, L. Cella^{1,2}, R. Liuzzi^{1,2}, G. Punzo^{1,2}, R. Pacelli^{1,2}, R. Solla^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università "Federico II" di Napoli; ²Istituto di Biostrutture e Bioimmagini - C.N.R., Napoli, Italia

Scopi: Riportiamo una comparazione retrospettiva tra

il trattamento con chemioradioterapia esclusiva (CTRT) e quello postoperatorio in pazienti affetti da tumore della laringe sovracricoidale localmente avanzato (LALSC).

Pazienti e Metodi: Oggetto dello studio sono stati pazienti affetti da LALSC istologicamente documentato trattati presso il reparto di Radioterapia dell'Università "Federico II" di Napoli dal 1999 al 2012. I pazienti hanno ricevuto, a livello della sede di malattia e dei linfonodi laterocervicali bilaterali, una dose di 50-66 Gy per la RT postoperatoria e 54-70 Gy per la CTRT con frazionamento convenzionale. Abbiamo valutato la DFS a 2 anni e l'OS dei differenti trattamenti.

Risultati: Settantasette pazienti consecutivi venivano considerati per l'analisi. L'età media era di 60 anni (41-80). 63 pazienti erano stati sottoposti ad intervento di laringectomia con linfadenectomia laterocervicale bilaterale seguito da RT (43 pazienti) o CTRT (20 pazienti) adiuvante, mentre 14 pazienti erano stati trattati con CTRT esclusiva. 21 pazienti avevano malattia al III stadio, 56 al IV stadio. Tra i pazienti che erano stati sottoposti a chirurgia in 41 la neoplasia era contenuta entro i margini di escissione, mentre in 22 pazienti i margini chirurgici risultavano positivi o stretti. La DFS a 2 anni dei pazienti al III stadio era del 48%, mentre in quelli al IV era del 44%. Considerando solo i pazienti sottoposti a CTRT la DFS a 2 anni risultava del 38% in quelli sottoposti a chirurgia e CTRT adiuvante, del 29% in quelli sottoposti a CTRT esclusiva, risultando non statisticamente differenti ($p=0.695$). Al follow-up mediano di 25 mesi (4-150) l'OS, per tutti gli stadi, era del 29% nei pazienti sottoposti a CTRT esclusiva, del 35% in quelli sottoposti a chirurgia e CTRT. Effetti collaterali registrati secondo la scala RTOG/EORTC: 75 (97%) pazienti manifestavano tossicità acuta principalmente con disfagia G1 e G2 ed eritema cutaneo del collo G1-G3, in 40 (52%) si riscontrava tossicità tardiva quale xerostomia, disfagia e disfonia, di grado G1.

Conclusioni: I nostri dati, sebbene limitati dalla numerosità del campione e dal carattere retrospettivo, in linea con quelli della letteratura, supportano l'utilizzo della CTRT esclusiva in pazienti affetti da carcinoma squamoso della laringe localmente avanzato.

P212

LARINGECTOMIA SOVRACRICOIDEA E RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI SQUAMOSI DELLA LARINGE: NOSTRA ESPERIENZA

M. Tamburo¹, F. Marletta¹, V. Saita², G. Corsaro¹

¹Unità Operativa di Radioterapia; ²Fonochirurgia, A.O.E. Cannizzaro Catania, Italia

Obiettivo: La laringectomia sovracricoidale ricostruttiva rappresenta il gold-standard della chirurgia oncologica funzionale della laringe. La creazione di una neolaringe consente il mantenimento delle funzioni deglutitoria, respiratoria e fonatoria. Lo scopo dello studio è di valutare i risultati oncologici e funzionali a medio

termine, nonché la tossicità acuta e tardiva nei pazienti sottoposti a radioterapia adiuvante a laringectomia sovracricoidale.

Materiali e Metodi: Dal 2011 al 2013 sono stati selezionati 12 pazienti con diagnosi di carcinoma a cellule squamose della laringe in stadio pT2-T3/pN0-N+ sottoposti a laringectomia sovracricoidale con margini chirurgici positivi o close e/o con metastasi linfonodali. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a radioterapia adiuvante con tecnica 3DCRT o IMRT. La dose media erogata alla laringe e al collo è stata di 58 Gy (range 50-66) e 52 Gy (range 50-54.) rispettivamente. In tutti i pazienti candidati a radioterapia è stata mantenuta la tracheotomia temporanea. I pazienti sono stati sottoposti a follow-up e sono stati valutati la tossicità acuta e tardiva, la qualità della respirazione, della deglutizione, della fonazione e la DFS.

Risultati: Tutti i pazienti, tranne due, hanno completato il trattamento radiante prescritto senza interruzione. La tossicità acuta più frequente è stata rappresentata dalla mucosite e dalla disfagia per i liquidi e i solidi G1-G2. Solo in un paziente è stata riscontrata tossicità acuta severa G3. La tracheotomia è stata richiusa nell'80% dei pazienti dopo un adeguato periodo di rieducazione finalizzato al recupero della funzionalità della neolaringe. Solo in due pazienti è stata praticata la dilatazione con laser per via endoscopica per insorgenza di stenosi alla neolaringe. In due pazienti è stata riscontrata progressione di malattia linfonodale rispettivamente a sei mesi e a un anno dalla fine del trattamento radiante, di cui uno è deceduto per progressione di malattia sistemica.

Conclusioni: I risultati della nostra piccola casistica ad un follow-up breve mostrano che la radioterapia post-operatoria dopo laringectomia sovracricoidale è una tecnica sicura ed efficace e non peggiora la funzionalità della neolaringe.

P213

POSSIBILE RUOLO DELLA SUPPLEMENTAZIONE DI MELATONINA NELLA PREVENZIONE DELLA MIELOPATIA ATTINICA: REVIEW DELLA LETTERATURA

C. Proietti Semproni, S. Vendittozzi, S. Fouraki, R. Caiazza, D. Musio, V. Tombolini

Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomo-Patologiche, Roma

La mielopatia radio-indotta è una importante complicazione dei trattamenti radioterapici soprattutto per quanto concerne il distretto testa-collo ed è un fattore dose limitante di primaria importanza. Il ruolo radioprotettivo della melatonina è stato studiato in differenti tessuti e per quanto riguarda il midollo spinale, i maggiori studi sono stati condotti nel ratto. Sono stati presi in considerazione 34 studi sperimentali effettuati dal 1994 al 2012 sul ruolo neuroprotettivo della melatonina nel danno attinico, di cui 5 condotti in vivo nell'animale da esperimento. Si ritiene che il meccanismo molecolare soggiacente al ruolo neuroprotettivo della MT sia da attribuire alla sua azione sulla SOD superossido

sido-dimsutasi, sulla GPx glutatione-perossidasi e sulla GRx glutatione-reduttasi, enzimi coinvolti nei pathways riduttivi e inibenti il rilascio del mediatore NOS. Gli studi *in vivo* ed *in vitro* dimostrano effetti benefici della melatonina sul danno spinale tardivo a fronte della sua attività antiossidante e scavenger che ne potrebbe rendere utile la supplementazione in pazienti con indicazione a trattamenti che espongano ad alte dosi il MS anche a fronte del basso profilo di tossicità di questa sostanza. Tuttavia si rendono necessarie ulteriori valutazioni radiobiologiche e di risposta selettiva dei tessuti non neoplastici alla MT.

P214

PERVIETÀ DI STENTS METALLICI DOPO BRACHITERAPIA INTRALUMINALE PALLIATIVA NEI TUMORI DELLE VIE BILIARI EXTRAEPATICHE: RUOLO DELLA CPRE NEL MONITORAGGIO DELL'OSTRUZIONE POST-BRACHITERAPIA

R. Autorino¹, J. Ausem¹, G.R. D'Agostino¹, M.A. Gambacorta¹, L. Tagliaferri¹, G. Mantini¹, A. Tringali², I. Boskoski², V. Perri², G.C. Mattiucci¹, V. Valentini¹

¹Divisione di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, UCSC, Roma;

²Divisione di Endoscopia, UCSC, Roma, Italia

Scopo: Utilizzo della colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) per monitorare la pervietà degli stents metallici dopo brachiterapia intraluminale HDR (HDR-192Ir-ILBT) utilizzata come trattamento palliativo nei tumori delle vie biliari extraepatiche. Gli stents metallici sono associati solitamente a tassi di occlusione del 19-40%

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi pazienti con tumore delle vie biliari extraepatiche non metastatici con età <79 anni, non suscettibili di resezione chirurgica o radiochemioterapia per comorbidità o per ECOG > 2, o pazienti con età >79 anni. Sono stati sottoposti ad impianto di stents metallici mediante CPRE, prima di eseguire la HDR-192Ir-ILBT. E' stato valutato il grado di pervietà degli stents dopo HDR-192Ir-ILBT, la tossicità acuta e tardiva e la sopravvivenza globale.

Risultati: Da Maggio 2004 a Gennaio 2011, 22 pazienti sono stati sottoposti a posizionamento di drenaggio biliare mediante stents metallici, prima dell'esecuzione della HDR-192Ir-ILBT. Dopo questa procedura due pazienti hanno presentato complicanze quali: pancreatite e colangite complicata da sepsi. 20 pazienti, poi, sono stati sottoposti alla HDR-192Ir-ILBT. La dose somministrata è stata di 15 Gy in 3 pazienti, 20 Gy in 9 pazienti e 25 Gy in 8 pazienti (500 cGy/die). 2 pazienti hanno presentato tossicità acuta (colangite) e 2 tossicità tardiva (emobilia e ascesso epatico). Episodi successivi di colangite si sono verificati in 16 pazienti (72.7%, mediana 7 mesi). L'occlusione dello stent (per fango biliare, crescita tumorale intra-stent o oltre lo stent), valutata mediante CPRE è stata osservata in 12 pazienti (54.5%, mediana 13 mesi). Il follow-up mediano è stato di 42 mesi (intervallo 6-76 mesi).

La sopravvivenza a 6 mesi e ad 1 anno è stata del 77% e 59%, rispettivamente, con una mediana di 13 mesi; la progressione locale di malattia a 6 mesi e ad 1 anno è stata dell'82% e 72%, rispettivamente, con una mediana di 9 mesi (Tabella 1).

Tabella 1. Cause di occlusione dello stent.

	N° PAZIENTI	A 6 mesi	A 12 mesi	A 18 mesi
Ostruzione per fango biliare	7	6%	30%	30%
Ostruzione per crescita tumorale intra-stent	2	7%	30%	30%
Ostruzione per crescita tumorale oltre lo stent	3	12%	22%	22%

Conclusioni: La brachiterapia intraluminale HDR dopo posizionamento di stent mediante guida endoscopica è un trattamento fattibile e ben tollerato. Prolunga il tempo di pervietà dello stent, senza una significativa tossicità. Questa tecnica potrebbe essere considerata come un promettente trattamento palliativo nei tumori delle vie biliari extraepatiche. La CPRE può rappresentare un valido strumento diagnostico per il monitoraggio del grado di patency e terapeutico per la disostruzione degli stents.

P215

RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI E BRACHITERAPIA SULLA CUPOLA VAGINALE NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEL CARCINOMA ENDOMETRIALE: ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE

C. Chiumento¹, A. Fiorentino¹, R. Caivano¹, M. Cozzolino¹, V. Fusco¹

¹Department of Radiation Oncology, I.R.C.C.S. - C.R.O.B., Rionero in Vulture (Pz), Italia

Scopo: L'obiettivo di questo studio è quello di valutare retrospettivamente la tossicità acuta e tardiva nelle pazienti affette da carcinoma dell'endometrio, trattate con brachiterapia HDR guidata dalle immagini (TC,MR).

Materiali e Metodi: Sono state incluse nello studio pazienti con carcinoma dell'endometrio trattate presso la nostra Istituzione da Giugno 2008 ad Ottobre 2012. Tutte le pazienti sono state sottoposte ad intervento di isteroannessiectomia bilaterale con o senza linfoadenectomia pelvica seguita da radioterapia adiuvante a fasci esterni per una dose totale di 45-50.4Gy e brachiterapia 3D- HDR sulla cupola vaginale con 2-3 frazioni per una dose totale di 10-15 Gy. Per ogni paziente è stata valutata la tossicità acuta e tardiva secondo la scala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0. La valutazione dosimetrica dei piani è stata eseguita in accordo con le raccomandazioni del (GYN) GEC ESTRO.

Risultati: Le pazienti esaminate sono state 70, in tutte è stata effettuata brachiterapia 3D-HDR su immagini TC, su 5 pazienti (7%) è stata eseguita una brachi-

terapia MR-guidata (MR-IGBT). Il follow-up mediano è stato di 32 mesi (range 6- 60). Le percentuali di tossicità urinaria acuta di grado 1 e 2 sono state 10% e 2% rispettivamente. La tossicità urinaria tardiva di grado 1 è stata del 5%. La tossicità rettale acuta di grado 2 si è verificata soltanto in 2 pazienti (3%). Non è stata rilevata alcuna tossicità urinaria e rettale di grado 3-4 sia acuta che tardiva.

Conclusioni: La brachiterapia 3D-HDR sulla cupola vaginale è un trattamento che determina una buona compliance nelle pazienti, inoltre l'utilizzo dell'imaging nella pianificazione, rendendo possibile una buona valutazione della distribuzione di dose, determinando bassi profili di tossicità sia acuta che tardiva.

P216

LA RISONANZA MAGNETICA: STRUMENTO DI VALUTAZIONE DEL VOLUME TUMORALE NEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA IN STADIO LOCALMENTE AVANZATO

S. Cima, G. Loreti, D. Attinà, A. Galuppi, M. Coe, S. Cammelli, E. Lombardo, M. Zompatori

Istituto di Radioterapia Policlinico Universitario S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

Scopo: Valutare la riduzione volumetrica tumorale, mediante risonanza magnetica (RM), al termine del trattamento radio-chemioterapico concomitante e al termine del trattamento brachiterapico (BRT) endocavitario, in pazienti affette da carcinoma della cervice uterina in stadio localmente avanzato, in previsione di una pianificazione brachiterapica 3D con RM.

Materiali e Metodi: Sono state prese in esame 15 donne con diagnosi biptica di carcinoma squamoso della cervice uterina in stadio localmente avanzato (Stadio FIGO IIB 10 pazienti; IIIA 1 paziente; IIIB 2 pazienti; IVA 2 pazienti). Ogni paziente ha eseguito la RM alla diagnosi, in occasione del trattamento BRT endocavitario dopo il posizionamento dell'applicatore e a 8 mesi (intervallo, 3-20) dalla fine del trattamento. Su ciascuna RM è stato calcolato il volume tumorale in cm³. Le pazienti sono state sottoposte a trattamento radiante esterno (45 Gy in 25 frazioni) concomitante a trattamento chemioterapico (Cisplatino 40 mg/mq) settimanale. 14 delle 15 pazienti (93,3%) sono state successivamente sottoposte a trattamento BRT endocavitario a rateo pulsato di dose, la dose media erogata è stata 36,5 Gy (intervallo, 33-39); una paziente (6,7%) è stata sottoposta a trattamento BRT endocavitario ad alto rateo di dose con una dose complessiva di 21 Gy in 3 frazioni.

Risultati: Il volume tumorale medio rilevato alla diagnosi è stato 96 cm³ (intervallo, 14,1-225,3); al termine del trattamento radiochemioterapico 23 cm³ (intervallo, 1,5-133,6), con una riduzione del 77,5% (intervallo, 15,7-98,6), (p<0.001) e a 8 mesi (intervallo, 3-20) dalla brachiterapia 4 cm³ (intervallo, 0-33,5), con una riduzione del 97% (intervallo, 78,9-100), (p<0.001). In 5 delle 15 pazienti (33,3%) la RM eseguita ha mostrato una persistente infiltrazione parametrica dopo la radio-chemioterapia. In una paziente

(6,6%) la RM ha evidenziato un mal posizionamento della sonda uterina, con conseguente riposizionamento e ripianificazione.

Conclusioni: La RM, il cui ruolo nella diagnosi del carcinoma della cervice uterina è assodato, è un valido strumento di valutazione del volume tumorale, della sua identificazione in occasione del trattamento BRT per una pianificazione 3D del trattamento, basata su informazioni volumetriche e non puntuali caratteristiche della pianificazione 2D, come dimostrato dai dati in letteratura. Tale metodica permette inoltre di valutare la risposta al trattamento sul T.

P217

PIANIFICAZIONE BRACHITERAPICA MEDIANTE TC: CONTORNAZIONE ORGANI A RISCHIO E VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ

S. Cima, G. Loreti, E. Farina, R. Frakulli, A. Arcelli, J. Capuccini, G. Siepe, A. Galuppi, S. Cammelli, M. Zompatori

Istituto di Radioterapia Policlinico Universitario S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

Scopo: Valutare la tossicità genito-urinaria (GU) e gastro-intestinale (GI), acuta e cronica, in pazienti (pz) affette da carcinoma della cervice uterina in stadio localmente avanzato, sottoposte a boost con brachiterapia endocavitaria a rateo pulsato di dose (BRT-PDR), con contornazione degli organi a rischio (OAR) su immagini TC.

Materiali e Metodi: Sono state arruolate 17 pz affette da carcinoma della cervice uterina con un'età media di 59 anni (intervallo, 32-79), in stadio FIGO: IB1 1 pz (5.9%), IIB 13 pz (76.5%), IIIA 1 pz (5.9%), IVA 2 pz (11.8%), sottoposte a boost di BRT-PDR da Febbraio 2012 ad Aprile 2013. La dose media prescritta è stata di 35.6 Gy (0,73/pulsata; 1 pulsata/h), (intervallo, 23.9-39). Retto e vescica sono stati contornati sulle immagini TC, ed è stata calcolata la dose media ai 1 cc e 2cc, espressa in dose equivalente cumulativa del trattamento radiante esterno e brachiterapico EQD2 (2Gy/frazione, T1/2=1.5), in accordo con il modello lineare quadratico ($\alpha/\beta=3$). La tossicità GU e GI è stata valutata mediante scala RTOG/EORTC.

Risultati: Una pz è stata persa al follow-up, una ha eseguito il trattamento ad Aprile 2013 per cui non è stato possibile valutare la risposta clinica. A 6 mesi di follow-up (intervallo, 1-15) la sopravvivenza totale e la sopravvivenza libera da malattia sono state del 100% e 86.7% rispettivamente. 13 pz (86.7%) sono in remissione completa, 2 pz (13.3%) in progressione di malattia. La dose media ai 1 cc e 2 cc del retto è stata di 75.62 +/- 16.8 Gy e 69.85 +/- 13.8 Gy, la dose media totale ai 1 cc e 2 cc della vescica è stata 77.36 +/- 14.9 Gy e 71.44 +/- 11.7 Gy. La tossicità acuta valutabile in 16 delle 17 pz (94.1%) è stata: tossicità GU G0: 12 pz (75%), G1: 4 pz (25%); la tossicità GI è stata: G0: 8 pz (50%), G1: 8 pz (50%). La tossicità cronica valutabile in 12 delle 17 pz (70.6%), per la brevità del follow-up, è stata: tossicità GU G0: 8 pz (66.7%), G1: 3 pz (25%), G2: 1 pz (8.3%); la tossicità GI G0: 6 pz (50%), G1: 4

pz (33.3%), G2: 2 pz (16.7%). Nessuna pz ha manifestato tossicità acuta o cronica G3-G5.

Conclusioni: L'utilizzo della TC nella pianificazione del trattamento brachiterapico permette di valutare la dose erogata agli OAR mediante la creazione di DVH. La tossicità rilevata nel nostro studio è stata accettabile, tuttavia questo risultato deve essere validato nel tempo mediante l'ampliamento della popolazione in oggetto e l'acquisizione di maggior pratica nell'uso della metodica.

P218

BRACHITERAPIA LDR NELLA TUMORE DELLA PROSTATA LOCALIZZATO: L'ESPERIEZA DELL'ISTITUTO CATALANO DI ONCOLOGIA

A. Daidone¹, C. Gutierrez², J. Pera², E. Martinez², F. Pino Sorroche³, A. Boladeras², F. Ferrer², F. Guedea²

¹Department of Radiation Oncology, Policlinico di Palermo, Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italy; ²Department of Radiation Oncology, Catalan Institute of Oncology, Universidad de Barcelona, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ³Department of Medical Physics, Catalan Institute of Oncology, Universidad de Barcelona, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

Intenzione: Valutare l'outcome dei pazienti (pz) con Carcinoma della Prostata localizzato (Low Risk) trattati con Impianto di semi I125 permanenti come monoterapia.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente 700 pz. che erano stati sottoposti a un impianto permanente di semi I125 per via transperineale tra gennaio 2000 e dicembre 2012. Tutti i pz. Hanno ricevuto una dose di 145Gy. La dose all'impianto è stata definita come la dose erogata al 95% del volume. La D90 era compresa tra il 100% e il 150%. Il follow-up medio era di 63 mesi (range 6-164). L'età media dei pz. era 64,8 anni (range 35-79). Il Gleason (G) era inferiore a 7 in 684 pz. (97,7%), G7 in 13 pz (1,9%), e G8 in 3 (0,4%). Il livello iniziale di antigene prostatico specifico (PSA) era inferiore a 10 ng/mL in 664 pz (94,4%), 10,1-20 in 32 pz. (4,6%). Lo stadio della malattia era inferiore a T2a in 685 pz. 97,8%, T2b-T2c in 15pz. (2,2%). 85 pts. (12,1%) hanno ricevuto trattamento ormonale neoadiuvante. Nel nostro studio abbiamo considerato separatamente la recidiva locale del tumore dopo l'impianto di semi, l'evidenza radiografica di metastasi, e l'elevazione del livello di antigene prostatico specifico al di là del valore nadir più 2ng/mL (recidiva biochimica). La recidiva biochimica doveva essere confermata da una biopsia

Risultati: La sopravvivenza globale è stata del 94% (IC :92-96) e 84% (IC 78-90), rispettivamente a 5 e 10 anni. La sopravvivenza specifica è stata del 100% e 97% (IC :95-99) a 5 e 10 anni. La sopravvivenza libera da malattia è stata del 95% (IC 93-97) e il 86% (CI80-92) a 5 e 10 anni. L'assenza di recidiva biochimica era del 95% (93-97) e 85% (IC 79-91) a 5 e 10 anni, rispettivamente. La tossicità è stata valutata secondo la Common Terminology Criteria for Adverse Events

(CTCAE). La tossicità rettale GII e GIII era 2,3% (n = 16) e 1,4% (n = 10). La tossicità genitourinaria GII e GIII era 22,6%(n=158) e 6,9%(n=49). Per 59 (8,4%) pz è stato necessario utilizzare un catetere urinario. 30 (4,3%) pz. sono stati sottoposti a una cistostomia definitiva. 17 pz. (2,4%) sono stati sottoposti a TUR. La tossicità tardiva rettale era GII e GIII 1% (n = 7) e 1,5% (n = 11). La tossicità tardiva genitourinaria era GII e GIII 6,2% (n = 44) e 3,2% (n = 23). Solo 4 pazienti hanno avuto una recidiva biochimica. 19 pz Hanno avuto una progressione di malattia. 3 pazienti hanno presentato una malattia metastatica in seguito. Un paziente è deceduto per tossicità urinaria.

Conclusioni: I nostri risultati con BRT LDR sulla prostata basso rischio sono simili a quelli previsti in termini di efficacia e gli effetti collaterali acuti e cronici, a quelli riportati in letteratura.

P219

RADIOTERAPIA CON FASCI ESTERNI (EBRT) PIÙ BRACHITERAPIA LDR NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA A RISCHIO INTERMEDIO. I RISULTATI DELL'ISTITUTO CATALANO DI ONCOLOGIA

A. Daidone¹, C. Gutierrez², J. Pera², E. Martinez², F. Pino Sorroche³, A. Boladeras², F. Ferrer², F. Guedea²

¹Department of Radiation Oncology, Policlinico di Palermo, Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italy; ²Department of Radiation Oncology, Catalan Institute of Oncology, Universidad de Barcelona, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ³Department of Medical Physics, Catalan Institute of Oncology, Universidad de Barcelona, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

Introduzione: I pazienti con Neoplasia prostatica a rischio intermedio sono stati trattati utilizzando ERBT più un impianto di semi di Iodio 125 (LDR) per migliorare il controllo locale.

Materiali e Metodi: Dal 2004 al 2012, sono stati eseguiti 99 trattamenti con ERBT più brachiterapia LDR. I pazienti (pz.) avevano un'età media di 64 anni (47-76); un PSA medio di 7.4ng/ml (4-18); la distribuzione Gleason(G) era G6 9 pz. (9,1%), G7 in 85 pz. (85,9%) G8 in 4 pz (4%) G9 in un pz. (1%). La stadiazione era T1 in 52 pz. (52,5%), T2 in 45 pz (45,5%), e T3 in due pz. (2%). Nessun pazienti con linfonodi positivi o metastasi è stato trattato. La EBRT è stata somministrata sulla prostata e le vescicole seminali più un margine di sicurezza, con una dose di 45 Gy in 3 casi, 46 Gy in 88 casi, 48 Gy in 1 caso e 50 Gy in 7 casi. Dopo la EBTR è stata somministrata sulla prostata una dose di 100 Gy in 5 pz. e 110 Gy in 94 pz. La terapia ormonale neoadiuvante è stata somministrata in 23 casi (23.2%).

Risultati: La revisione è stata effettuata tra il 2011 e il 2012. Un paziente non ha avuto follow-up (trattato nel 2007). La sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è stata del 98% (IC 97-100). I pz. liberi da recidiva biochimica a 5 anni erano il 89% (CI 79-99). Nessuna recidiva locale è stata trovata ed è stato osservato solo un paziente con recidiva linfonodale ed un paziente con metastasi a

distanza. La tossicità acuta urinaria era GII in 17 pz. (17%), GIII in 4 (4%). La tossicità urinaria cronica era GII in 15 pazienti (15%), GIII in 7 (7%). Sei hanno avuto bisogno di catetere urinario. Due pazienti sono stati sottoposti a cistostomia sovrapubica e 5 sono stati sottoposti a resezione transuretrale.

Conclusioni: Anche se i risultati di efficacia sono soddisfacenti, i pazienti hanno mostrato una tossicità elevata, sommativa degli effetti delle due tecniche.

P220

ESPERIENZA DI RAVENNA NEL TRATTAMENTO DEL CANCRO DELLA PROSTATA CON BRACHITERAPIA INTERSTIZIALE AD IMPIANTO PERMANENTE DI SEMI DI IODIO 125: RISULTATI CLINICI, EFFETTI COLLATERALI E VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DI VITA

M. Del Duca, N. Teodorani, S.R. Bellia, G. Ghigi, M.C. Biagini, N. Minguzzi, R. Polico, C. Di Stefano¹, F. Palmieri¹, S. Voce¹, G. Mazzotti², M. Morelli², M.P. Mascia²

U.O. Radioterapia; ¹U.O. Urologia; ²S. Fisica Sanitaria: S.Maria delle Croci Hospital, Ravenna, Italia

Purpose: Modern brachytherapy (BT) has been established as an effective treatment for localized prostate cancer alongside surgery and external beam radiotherapy (EBRT).

Material and Methods: From March 2002 to April 2013, 492 Patients (Pts) underwent BT. Selection criteria are life expectancy, stage and Gleason score, PSA level, prostate volume. Pts underwent permanent implant with 125 Iodine seeds. Dose prescription was 145 Gy. The range of prostate volume was 14 to 55 cc. In our Institution there are two steps: a pre-plan one month before BT to determine the number of seeds and the feasibility of the procedure, and the definitive implant plan before the procedure. The implantation was made in an operating room and the needle insertion is guided by trans-rectal ultrasound and by fluoroscopy. CTV is prostate capsule with 2 mm margins. The dosimetric constraints to fulfil are: CTV V100 > 95% and D90 > 100% of prescription dose, urethra D10 < 150% of prescription dose and D30 < 30%, rectum D2cc < 145 Gy and Dmax < 200 Gy. The post planning dosimetry was done one month later BT by computerized tomography for evaluating implant quality.

Results: Median prostate V100 at post planning was 96%; median D90 is 139 Gy. In 413/465 Pts (88,8%) PSA levels were < 2 ng/mL further nadir, with follow-up > 1 year. The late complication were valuable in 484 Pts, with a follow-up more than 6 months: only 42 Pts had persistent urinary block symptoms, 17 Pts needed catheterization, 11 Pts needed surgery, 4 Pts are incontinent (0.8%, all underwent previous TURP). One Pt had rectal ulcer with urethral fistula. Good urinary function (I-PSS 0-7) was preserved in 62% of Pts, related by prostate volume (significant cut-off at 35 cc); 54% of Pts have a good and satisfactory sexual

activity (IIEF-5 score). Twelve Pts died, only 3 for prostate disease progression. One Pt conceived one child after the implant. After the increase of PSA values, diagnosis of local recurrence was done by local biopsy or positive coline/C-acetate PET and it was found in 15 patients: two underwent radical prostatectomy, thirteen were re-irradiated with EBRT or BTHDR without several complications.

Conclusions: We scored a progressive improvement of D90 and V100 parameters. Morbidity data and evolution of PSA level agree with literature studies. DVH post planning analysis shows an improving the quality of treatment. The introduction of post planning RM should be useful to determine better prostate volume for re-implantation of Pts not adequately implanted or for subsequent EBRT.

P221

PROTOCOLLO DI BRACHITERAPIA VAGINALE ADIUVANTE GUIDATA DALLE IMMAGINI NEL TUMORE DELL'ENDOMETRIO

D. Doino¹, C. Bianchi², L. Cerizza¹, F. Tanzi², P. Antognoni¹

¹U.O. Radioterapia Ospedale di Circolo-Fondazione Macchi; ²U.O. Fisica Sanitaria Ospedale di Circolo-Fondazione Macchi, Varese (VA), Italia

Scopo: Valutare fattibilità, compliance, appropriatezza ed ipotetico vantaggio clinico nell'utilizzo della pianificazione su TC ad ogni seduta di brachiterapia vaginale adiuvante HDR (VBT) nel tumore endometriale.

Materiali e Metodi: Tredici pazienti (pz) sottoposte a chirurgia radicale con diagnosi di Adk endometrioide dell'endometrio trattate presso il nostro centro (luglio 2012-maggio 2013) con radioterapia esterna (EBRT) +/- VBT. Caratteristiche pz: età mediana 73, range 54-77, FIGO IA: 2 pz, IB: 5 pz, II: 5 pz, III C1: 1 pz; Cisplatino settimanale concomitante: 1 pz. 10 pz trattate con EBRT tecnica IMRT (Eclipse-Varian): 1.8 Gy fr/50.4 Gy + boost VBT (Oncentra-Masterplan) dose media/fr: 6.4 Gy, BED10 tot: 65.6 Gy; 3 pz trattate con VBT esclusiva 6 Gy fr/36 Gy tot, BED10 tot: 57.6 Gy. In EBRT per tutte le pz protocollo di preparazione con svuotamento rettale, riempimento vescicale, repere vaginale, centratura e acquisizione immagini TC (slices 3mm) con sistema di immobilizzazione Combifix. Il protocollo di preparazione retto-vescicale è stato ripetuto ad ogni seduta di EBRT. In VBT per tutte le pz ad ogni frazione protocollo di preparazione con svuotamento rettale, cateterizzazione vescicale + 150 cc NaCl, inserimento applicatore vaginale cilindrico (diam 2,5-3 cm), acquisizione immagini TC (slices 3mm) in posizione supina. Per le pz trattate con entrambe le metodiche è stata effettuata una coregistrazione rigida tra EBRT e VBT.

Risultati: Tutte le pz hanno portato a termine il trattamento con buona compliance; la tossicità acuta è stata registrata secondo la classificazione EORTC/RTOG: nessun caso di tossicità G3-G4 gastroenterica, genitourinaria, ematologica, cute-mucosa. Il confronto dosimetrico effettuato su 13 pz riguarda il rapporto tra la valutazione dell'EQD2 reale (retto e

vescica) equivalente alla somma EQD2 di ogni fr e l'EQD2 tot valutato come se la pz fosse sempre pianificata sulla TC della 1^afr, i risultati iniziali mostrano delle differenze % per la vescica da -27,5% a +31%, per il retto da -6,2% a +13,5%. La coregistrazione tra EBRT e VBT ad ogni seduta si è dimostrata essere una procedura irrinunciabile per definire un corretto volume di VBT (volume non adeguato nell'80% delle pz) e per il posizionamento dell'applicatore rispetto al volume irradiato con EBRT e tra le frazioni di VBT.

Conclusioni: Il nostro protocollo sembra fattibile, ben tollerato, appropriato, con un vantaggio nella definizione del target e nella valutazione di indicatori dosimetrici a OARs, in attesa di una maggior casistica e dati di tossicità tardiva.

P222

RUOLO DELLA 3D IMAGE GUIDED ADAPTIVE BRACHYTHERAPY NEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA LOCALMENTE AVANZATO: ESPERIENZA MONO-ISTITUZIONALE

F. Giannelli¹, G. Vidano^{2,3}, G. Timon^{2,3}, G. Blandino^{2,3}, L. Belgioia^{2,3}, S. Garelli⁴, F. Cavagnetto⁴, S. Barra¹, R. Corvò^{2,3}

¹U.O.S. Radioterapia Infantile e Tecniche speciali, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova; ²Università degli Studi di Genova, Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ³U.O.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova; ⁴S.C. Fisica Medica, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italia

Scopo: L'obiettivo dello studio è quello di valutare i risultati preliminari di fattibilità e di tossicità derivanti dall'utilizzo del 3D Image guided adaptive brachytherapy attraverso la RMN nelle pz con carcinoma della cervice uterina.

Materiali e Metodi: Dal 2010, 35/45 pz affette da carcinoma cervice uterina localmente avanzato e sottoposte a CT/RT esclusiva sono state prese in considerazione. Le pz hanno ricevuto RT pelvica ± L.A con tecnica (3DCRT, IMRT, Tomoterapia) (Dose 45-50.4Gy/25-28fr). SIB o boost sequenziale a livello parametrico ed linfonodi patologici, con dosi di 53.7Gy/25fx ed 14-16Gy/7-8fr). RT associata a CDDP settimanale 40 mg/mq, schema più utilizzato o CDDP 75mg/mq e Taxolo 175mg/mq q21x4, a cui è seguita IGABRT HDR 28-30Gy/4-5fr 2 volte alla settimana. Tutte le pz sono state sottoposte a RMN 1.5T con T2 FSE su tre piani. Il contornamento del GTV, HR-CTV, IR-CTV e degli OAR è stato eseguito secondo le linee guida GEC-ESTRO ed i relativi DVH sono stati valutati, tenendo conto in particolar modo: volumi (cc) dell'HR-CTV, IR-CTV; D90HR-CTV, IR-CTV mentre OAR: D2cc, D1cc, D0, 1cc di retto e vescica. La Dose RT esterna+ IGABRT è stata calcolata in EQD2 usando modello quadratico lineare con/÷10 per il T/÷3 per gli OAR.

Obiettivo: D90 HR-CTV ≥ 84GY10, D90 IR-

CTV ≥ 60Gy10 ed D2cc retto ≤ 70-75Gy3 ed D2cc vescica ≤ 90 Gy3. Valutazione della tossicità acuta e tardiva secondo scala RTOG/EORTC.

Risultati: Dal 2010 al dicembre 2012, 35pz inserite nello studio vedi Tabella 1. Parametri dose-volume target ed OAR Tabella 2. Tutte hanno completato CT/RT+BRT. La tossicità acuta e tardiva valutata tramite scala RTOG/EORTC è riportata nella Tabella 3. Biopsia cervice eseguita prima dell'ultima BRT: 10 pz bps positiva ed 25 pz negativa. Controllo clinico-instrumentale a tre mesi: RP8 pz; RC27. FU mediano 14mesi.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

Parametri	N° Pazienti (N=35)
Età (mediana-range)	63aa (52-85aa)
Istotipo: SCC	33
ADK	2
Stadio FIGO	
IB2	2
IB	25
IIA	2
IIA	3
IIIB	1
IVa1	1
IVb1	1
GTV diagnosi > 5cm	19
N° pelvici ± LA	13
CT : CDDP sett	24
CDDP+taxolo q21x4	7
RT pelvica±LA	4
Tecnica RT : 3-DCRT	5
IMRT	12
Tomoterapia	19
Boost : SIB parametri	21
SIB parametri+N	10
GTV BRT-RC	13
2-5 cm	14
>5 cm	8
Durata trattamento RT+BRT (medio)	50.6gg

Tabella 2. Media e deviazione standard dei parametri dose-volume dell'HR-CTV, IR-CTV, retto e vescica.

	Volume (cc)		Dose (Gy)	
	Media	DS	Media	DS
HR-CTV (cc) /HR-CTV 90% Gy 10/10	38.08±14.5		84.15±2.85	
IR-CTV (cc) /IR-CTV 90% Gy 10/10	75.45±23.59		68.09±3.20	
Retto : D0cc Gy 1/1			60.97±5.41	
Retto : D1cc Gy 1/1			63.12±6.56	
Retto : D0.1cc Gy 1/1			70.16±9.66	
Vescica : D2cc Gy 1/1			71.49±7.01	
Vescica : D1cc Gy 1/1			76.6±7.39	
Vescica : D0.1cc Gy 1/1			92.8±11.54	

Tabella 3. Tossicità acuta e tardiva e tardiva secondo RTOG/EORTC.

Tossicità acuta	N° pz 35		Tossicità tardiva	N° pz 25	
	01-02	03-04		01-02	03-04
Gastroenterica	15	3	Gastroenterica	4	1
Gonito/strano	20	3	Gonito/strano	1	1
Urologico	10	3			

Conclusioni: Nella nostra esperienza, la 3D IGBRT ha permesso di migliorare la copertura al target, in termini di D90 HR-CTV ed IR-CTV, sempre rispettando i constraints degli OAR. I dati di tossicità acuta e tardiva da noi rilevati sono in linea con quelli in letteratura. Nei casi di grossi volumi al tempo della brt o inserzioni complicate per la topografia "sfavorevole" rispetto OAR, utilizzo della RM nel planning ci ha consentito di mantenere invariata la D90 HR-CTV senza un sovradosaggio di quest'ultimi. Gli endpoints con un follow-up adeguato saranno quello di valutare la significatività tra la dose raggiunta al HR-CTV ed il controllo locale ed la tossicità tardiva relativa.

P223

LA BRACHITERAPIA "ADAPTIVE" CON IMAGING 3D PUO' MIGLIORARE LA COPERTURA DEL TARGET CON RISPARMIO DEGLI OARS

L. Vicenzi¹, G. Mantello¹, S. Costantini¹, F. Cucciarelli¹, M. Scricciolo¹, F. Fenu¹, M. Giacometti², L. Tesi², M. Piccioni³, A. Lorenzoni³, A. Colombo⁴, M. Cardinali¹

AOU Ospedali Riuniti Ancona; ¹SOD Radioterapia; ²Radiologiche; ³SOD Ostetricia e Ginecologia; ⁴Osp. Alessandro Manzoni Lecco, SC Radioterapia, Italia

Scopo: Scopo del nostro lavoro e' stato quello di analizzare i vantaggi ottenuti con l'impiego del protocollo di Brachiterapia "adaptive" introdotto da circa 4 anni nella nostra pratica clinica.

Materiali and Metodi: Tra agosto 2009 e gennaio 2013 15 pazienti, eta' media 55 anni (range 24-83), affette da carcinoma squamocellulare della cervice uterina, stadio FIGO IB2-IVA (cN+ in 8 pazienti), sono state trattate con radioterapia. Quattordici pazienti sono state sottoposte a radioterapia con fasci esterni (RTE) 45-50.4 Gy, 1.8 Gy/ frazione (+ chemioterapia concomitante con platino o derivati in 13 pazienti) e brachiterapia HDR 6-7Gy/fr, 5-6 frazioni totali, 2 frazioni/settimana, a partire dall'ultima settimana di RTE. Una paziente è stata avviata a brachiterapia esclusiva. Le prime 3 pazienti sono state avviate anche a chirurgia. Una TC di planning è stata acquisita ad ogni sessione brachiterapica. Lo stesso operatore ha definito il target e gli OARs (retto, sigma, vescica, tenue) su ogni TC, utilizzando il TPS ONCENTRA (Nucletron/Elekta). La prescrizione di dose, secondo le indicazioni ed i criteri guida in uso nel nostro reparto, è stata D90>90-95% al PTV; D2cc<80% per la vescica e D2cc<75% per retto, sigma e tenue. Il piano di cura è stato elaborato sempre dallo stesso fisico dedicato. Ad ogni sessione abbiamo registrato il valore della D90 al PTV e di D2cc, D1cc and D0,1 cc per vescica, retto, sigma e tenue.

Risultati: In 11 delle 15 pazienti trattate e' stata osservata, tra la prima e l'ultima frazione, una graduale riduzione del PTV (riduzione media di 10.1 cc, range 0.24 cc - 21.35 cc), associata ad un miglioramento della copertura del target (D90) dal 93% al 99% (valore medio). Tale risultato e' stato ottenuto mantenendo la dose agli OARs nell'ambito dei limiti imposti. Nella Tabella 1 sono riportate le medie dei valori di dose agli OARs, registrati

ad ogni seduta, in tutte le pazienti.

Tabella 1.

	Dose Gy media (range)	Dose % media (range)
Vescica		
2cc	4,3 (3,3-4,8)	72,4% (65,2-80,6%)
1cc	4,7 (3,8-5,3)	78,4% (72,8-87,9%)
0,1cc	5,5 (5,1-6,3)	92,7% (83,6-105,7%)
Retto		
2cc	4,0 (2,9-4,7)	66% (48,7-74,2%)
1cc	4,4 (3,2-5,3)	73,3% (54,2-80,3%)
0,1cc	5,3 (3,9-6,4)	88,3% (64,6-100,6%)
Sigma		
2cc	2,9 (0,7-4,2)	47,8% (13,4-59,7%)
1cc	3,2 (0,7-4,7)	53% (14,6-66,7%)
0,1cc	4,0 (0,9-5,8)	64,9% (18,2-79,9%)

Conclusioni: Nella nostra esperienza la brachiterapia "adaptive" con l'impiego dell'imaging 3D ha consentito un miglioramento della copertura del target ed ha garantito la dose agli OARs nell'ambito dei limiti imposti.

P224

LA BRACHITERAPIA RM-GUIDATA (RM-GBT) NEL TUMORE DEL CANALE ANALE: STUDIO PRELIMINARE DOSIMETRICO E CLINICO

L. Tagliaferri¹, S. Manfrida¹, G.C. Mattiucci¹, M.M. Colangione¹, V. Masiello¹, S. Luzi¹, D. Smaniotto¹, B. Barbaro², A. Larghi³, V. Valentini¹

¹Università Cattolica del Sacro Cuore, Dipartimento di Radioterapia, Roma, Italia; ²Università Cattolica del Sacro Cuore, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Roma, Italia; ³Università Cattolica del Sacro Cuore, Unità di Endoscopia Digestiva, Roma, Italia

Scopo: Lo Scopo di questo studio è stato valutare i vantaggi dosimetrici, la sicurezza e i risultati clinici precoci della procedura di RM-GBT nelle neoplasie del canale anale.

Materiali e Metodi: Ad 1 mese dalla fine della RT+/-CT, i pazienti sono stati rivalutati clinicamente con PET/TC e RM. Il CTV del trattamento BT è stato individuato sulla RM eseguita con applicatore vaginale RM-compatibile inserito nella cavità anale. Successivamente è stata eseguita una TC di simulazione con applicatore perineale per impianto volumetrico. Le immagini TC sono state sovrapposte con quelle di RM tramite una co-registrazione deformabile (Velocity[®]) ed è stato creato un piano previsionale di trattamento con informazioni sulla posizione ottimale degli aghi. Dopo l'impianto è stato creato un piano di trattamento definitivo. È stato calcolato il volume di CTV, la percentuale di CTV coperta dal 100% della dose e il volume di tessuto sano che ha ricevuto il 100% della dose. Per valutare la fattibilità della procedura sono stati considerati alcuni indicatori: corrispondenza tra piano previsionale e impianto di trattamento, modifica impianto dopo simulazione TC, numero di ripetizioni

della simulazione RM.

Risultati: Da Febbraio 2012 a Maggio 2013 abbiamo trattato 8 pazienti. In 1 paziente è stato aggiunto 1 ago rispetto al piano previsionale; in 1 paziente è stato modificato l'assetto di un ago dopo simulazione TC; 1 paziente ha ripetuto 2 volte la simulazione RM. Il CTV medio è stato 12.75 cc (range 4.55-36.62 cc). Il CTV medio coperto da almeno il 100% della dose è stato il 93.44%, pari a un volume medio di 11.78 cc. La percentuale di tessuto sano che ha ricevuto il 100% della dose è stata 0.06%, pari a un volume medio di 9.97 cc. Dopo un follow-up mediano di 8 mesi (range 1-15 mesi) solo 2 pazienti hanno avuto emorroidi di grado G1 (CTCAE 4.0). Attualmente tutti i pazienti sono in vita: 6 pazienti sono NED; in 1 paziente, che aveva interrotto il trattamento RTCT, si è evidenziata persistenza di malattia locale, per cui è stato avviato a resezione addomino-perineale, in 1 paziente il FUP è troppo breve per una valutazione.

Conclusioni: La RM come guida alla procedura BT offre una migliore valutazione del distretto pelvico e del CTV, permettendo un'adeguata copertura del target con risparmio di dose al tessuto sano circostante. Tale vantaggio trova conferma nei risultati clinici precoci ottenuti. Tuttavia sono necessari un FUP e un campione più ampio per confermare tali evidenze.

P225

USO DI UN NUOVO APPLICATORE PER BRACHI-TERAPIA HIGH DOSE RATE (HDR-BT) ECOGUIDATA NEL TUMORE DEL CANALE ANALE: ANALISI A LUNGO TERMINE DI 16 PAZIENTI

S. Manfrida¹, L. Tagliaferri¹, M.M. Colangione¹, V. Masiello¹, A. Corbosiero², D. Smaniotto¹, S. Luzi¹, G.C. Mattiucci¹, A. Parello³, C. Ratto³

¹Università Cattolica del Sacro Cuore, Dipartimento di Radioterapia, Roma, Italia; ²Ospedale San Camillo de Lellis, U.O. di Radioterapia, Rieti, Italia; ³Università Cattolica del Sacro Cuore, Divisione di Chirurgia Digestiva, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Roma, Italia

Scopo: L'obiettivo dello studio era quello di valutare i risultati clinici di un nuovo template per la HDR-BT eco guidata nel trattamento del carcinoma squamoso del canale anale (SCACC).

Materiali e Metodi: I pazienti, dopo radioterapia a fasci esterni (EBRT) ± chemioterapia (CT), avevano ricevuto un boost di HDR-BT con ¹⁹²Ir utilizzando un nuovo template costruito nel nostro Istituto. Le dosi di EBRT e gli schemi CT variavano in base ai protocolli vigenti al momento della prescrizione. Le principali innovazioni di questo template erano rappresentate da: l'uso di una placca perineale, fissata alla cute con 4 punti di sutura, avente 108 fori equidistanti (1 cm) per il posizionamento degli aghi in base al sistema di Parigi. La disposizione dei fori su più file permette di eseguire sia impianti uniplanari che volumetrici. L'uso di uno anoscopio eotrasparente permette l'introduzione di una sonda ecografica ruotabile di 360° al fine di ottenere una definizione ottimale del CTV e una valuta-

zione in tempo reale del corretto impianto degli aghi nel tumore/letto tumorale (fig. 1).



Figura 1.

Risultati: dal 2004 al 2011, 16 pazienti con SCACC sono stati sottoposti a boost di HDR-BT dopo EBRT. L'età mediana era 63 anni (range 44-78). La dose di EBRT era compresa tra 3060 e 5040 cGy. Si è osservata una risposta completa alla EBRT in 7 pazienti e parziale in 9. La dose giornaliera e totale del trattamento BT è stata scelta tenendo conto dello stadio clinico e della risposta alla EBRT; pertanto la dose totale di BT era compresa tra 500 cGy (singola frazione) e 1000 cGy (500 cGy/die), eccetto che per un paziente 1050 cGy (350 cGy/die). Non si sono osservate complicanze durante e dopo l'impianto. Tutti i pazienti con residuo di malattia hanno avuto risposta completa. Il follow-up medio è stato di 67 mesi. Nessuno ha avuto recidiva locale o metastasi. Due pazienti sono morti, uno per un 2° tumore (carcinoma pancreatico), l'altro per cause non cancro-correlate. Nessuna colostomia è stata necessaria per le fibrosi. Le più comuni complicanze tardive sono state tossicità lievi di tipo gastrointestinale e/o cutaneo (grado 1-2 CTCAE v4.0).

Conclusioni: Questo studio prospettico mostra l'utilità di questo applicatore per BT eco-guidata, costruito nella nostra divisione, al fine di ottenere un buon posizionamento degli aghi con buona distribuzione della dose ed eccellenti risultati in termini di sopravvivenza, controllo locale, tasso di complicanze e preservazione dello sfintere.

P226

TRATTAMENTO DEL COLANGIOCARCINOMA INTRAEPATICO (ICC) NON RESECABILE CON RADIOTERAPIA SELETTIVA INTERNA (SIRT) CON ⁹⁰Y-TRITIUM SIR-SPHERES®: RUOLO DELL'IMAGING RADIOLOGICO/MEDICO NUCLEARE E RISULTATI

F. Monari¹, L. Giaccherini¹, C. Pettinato², B. Angelelli³, E. Giampalma⁴, C. Mosconi⁴, A. Cappelli⁴, P.L. Gavaruzzi⁵, G. Iafelice³, R. Golfieri⁴, S. Fanti⁵, R. Mazzarotto¹

¹U.O.Radioterapia; ²U.O.Fisica Medica; ³U.O.Oncologia; ⁴U.O.Radiologia; ⁵U.O.Medicina Nucleare, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

Scopo: La SIRT è una tecnica brachiterapica complessa che prevede l'integrazione multidisciplinare nella selezione dei pazienti (pz), nell'esecuzione del trattamento e nel successivo follow-up con utilizzo di numerose tecniche complesse di imaging (TC, angiografia, scintigrafia e TC-PET). Saranno analizzati il ruolo delle diverse metodiche di imaging radiologico-medico nucleare ed i risultati del trattamento SIRT di pz con ICC.

Materiali e Metodi: Nove pz con ICC non resecabile o recidivato dopo precedenti trattamenti sistemici e/o locoregionali, sono stati trattati con 90-Y SIR-Spheres® nel periodo 2010-2012. Preliminarmente al trattamento sono stati eseguiti uno studio TC per quantificare i volumi di interesse, un'arteriografia epatica selettiva per valutare la vascolarizzazione epatica, embolizzare eventuali rami afferenti al distretto gastroenterico ed effettuare quindi una scintigrafia epatica intra-arteriosa con Tc-99m MAA per pianificare il trattamento e quantificare gli "shunts" epato-polmonari. Il trattamento viene effettuato, in corso di arteriografia selettiva, mediante infusione attraverso un micro-catetere, sotto controllo scopico, delle 90Y SIR-Spheres®. Dopo il trattamento con TC-PET si è verificato la distribuzione delle sorgenti radioattive e la congruità della dosimetria pianificata. Nel follow-up controlli clinici e TC ogni 3 mesi per valutare la risposta secondo i criteri RECIST ed EASL. La valutazione della tossicità è stata fatta secondo i criteri CTCAE v3.0.

Risultati: Sei/nove pz avevano all'arruolamento PS ECOG 0 e 3 ECOG 1. Lo shunt epato-polmonare medio era del 3% (3-6%), il BSA 1,99 (1,65-2,27), l'attività mediana somministrata è stata 1,3 GBq (0,97-2,24) e la dose media erogata al target 250 Gy (141-360). Il follow-up mediano è stato di 12,4 mesi (1,1-33) con 7/9 pz (77,8%) viventi e 2 pz (22,2%) deceduti rispettivamente a 10,8 e 25 mesi dopo SIRT. La risposta secondo i criteri RECIST è stata: CR 1/9 (11,1%), PR 1/9 (11,1%), SD 6/9 (66,7%) e PD 1/9 (11,1%). La risposta secondo i criteri EASL è stata: CR 1/9 (11,1%), PR 7/9 (77,8%) e SD 1/9 (11,1%). La tossicità secondo i criteri CTCAE v3.0 è stata: 1/9 dolore addominale (G1), 1/9 ulcera gastrica (G2) e 2/9 astenia (G1).

Conclusioni: I risultati dello studio confermano che, mediante un corretto impiego delle metodiche di imaging nella selezione dei pazienti, si ottiene una buona efficacia e tollerabilità della SIRT nel trattamento multidisciplinare di pazienti con ICC non resecabile.

P227

RADIOTERAPIA INTRA-ARTERIOSA SELETTIVA (SIRT) CON MICROSFERE DI 90-Y (90Y SIR-SPHERES) NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI EPATICHE DA CARCINOMA DEL COLON-RETTO (MCRC) NON RESPONSIVE ALLA TERAPIA MEDICAZIONE SISTEMICA

F. Monari¹, R. Frakulli¹, C. Pettinato², B. Angelelli³, G. Iafelice³, E. Giampalma⁴, A. Cappelli⁴, P.L. Gavaruzzi⁵, R. Golfieri⁴, S. Fanti⁵, R. Mazzarotto¹

¹U.O. Radioterapia; ²U.O. Fisica Sanitaria; ³U.O. Oncologia Medica; ⁴U.O. Radiologia interventistica; ⁵U.O. Medicina Nucleare, S. Orsola-Malpighi University Hospital, Bologna, Italia

Scopo: Determinare, analizzando retrospettivamente la nostra casistica, la sicurezza e l'efficacia della SIRT con microsfere di 90Y nel trattamento palliativo di pazienti (pz) con mCRC refrattari ad almeno 2 linee di chemioterapia.

Materiali e Metodi: Dal 2005 al 2011 sono stati trattati 52 pz con mCRC quale malattia dominante: 40m e 12f; età media 62,6 anni (range 42-82); KPS >80% (range 80-100); 2/>2 linee di chemioterapia 34/18; <25% o 25%-50% coinvolgimento epatico 75%/25%. Lo studio preliminare prevede: TC per quantificare i volumi di interesse; arteriografia epatica selettiva e scintigrafia epatica intra-arteriosa con Tc-99m MAA per pianificare il trattamento e quantificare gli "shunts" extra-epatici; la terapia con angiografia per infusione delle 90-Y SIR-Spheres®; poi controllo della distribuzione delle sorgenti radioattive con TC-PET; valutazione della risposta (RECIST) con TC ogni 3 mesi; valutazione tossicità secondo CTCAE v3.0.

Risultati: Quarantasette pz valutabili. Dose media al target neoplastico: 90 Gy. Miglior risposta secondo RECIST: PR 25 pz (53%), SD 14 pz (30%), PD 8 pz (17%). Media della BSA, dei volumi neoplastici trattati e degli shunt polmonari sono state: 1,91% (range: 1,73%-2,25%), 276,4 (range: 15-1835) e 4,99% (range 2-19,55%). Attività media somministrata di 90-Y SIR-Spheres®: 1,64 GBq (range: 1,01-2,31). Un pz riconvertito a resezione epatica. La PFS mediana: 4 mesi (95% C.I. 3-5) e OS media: 8 mesi (range 3-13). Secondo trattamento in 4 pz. Tossicità di G3 in 3 pazienti (gastrite 2 pz, RILD 1 pz).

Conclusioni: La SIRT con 90-Y SIR-Spheres® può rappresentare una valida opzione terapeutica in pazienti con mCRC refrattari alla chemioterapia e non resecabili chirurgicamente determinando una sostanziale stabilizzazione di malattia con un profilo di tossicità accettabile. Indispensabile accurata selezione dei pz nell'ambito del percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare: pz. asintomatici e con funzione epatica conservata ottengono risultati migliori. Studi prospettici randomizzati per l'integrazione della SIRT con la chemioterapia in fasi più precoci di malattia, potranno validarne un eventuale utilizzo anche con finalità terapeutiche e non solo palliative.

P228**EFFETTI DEL RIEMPIMENTO VESCICALE SULLA DOSE AGLI ORGANI A RISCHIO NELLA BRACHITERAPIA HDR ENDOVAGINALE CON PIANIFICAZIONE 3D**

M. Piergentili¹, M. Vanoli², O. Ferrando¹, F. Foppiano¹, T. Scolaro²

¹S.C. Fisica Sanitaria; ²S.C. Radioterapia, ASL5 Spezzino, La Spezia, Italia

Scopo: Determinare, in base alle dosi agli organi a rischio, se è meglio effettuare un trattamento brachiterapico HDR del fondo vaginale in condizioni di vescica vuota o piena.

Materiali e Metodi: La brachiterapia (BRT) adiuvante sul fondo vaginale, nel nostro centro, prevedeva fino al 2010 l'utilizzo di due proiezioni radiografiche ortogonali con il TPS Plato di Nucletron. Dal 2011 ogni trattamento BRT è stato pianificato con il TPS Oncentra Brachy utilizzando scansioni TAC. È stato considerato un campione di 20 pazienti affette da adenocarcinoma del corpo dell'utero sottoposte ad indagini TAC con l'applicatore vaginale in sede. Le scansioni venivano eseguite con vescica vuota e con vescica riempita con 100cc di soluzione fisiologica ad ogni seduta del trattamento. Sono stati contornati i GTV, vescica e retto in entrambe le condizioni di riempimento della vescica sulle immagini delle 2 scansioni TAC coregistrate. Come GTV è stato contornato l'applicatore per il tratto che comprendeva circa la metà superiore della vagina residua. È stato impostato un piano di trattamento standard per ogni paziente in entrambe le condizioni di riempimento della vescica ai fini di stimare le differenze tra le dosi agli organi a rischio nelle stesse condizioni. Il piano di trattamento standard prevede l'attivazione di 21 posizioni della sorgente, normalizzazione e ottimizzazione della dose a 0,5 cm dalla superficie dell'applicatore e dose di prescrizione 500cGy/fr.

Risultati: Il contornamento del GTV su immagini TAC ha portato ad una riduzione dei volumi di trattamento rispetto alla tecnica di pianificazione basata sulle due proiezioni ortogonali, passando da una lunghezza media del volume irradiato di 5 cm a 4 cm circa. Il volume GTV in condizioni di vescica piena è risultato minore del corrispondente GTV in condizioni di vescica vuota nel 78% dei casi. Il piano di trattamento standard ha mostrato che in caso di vescica piena il 75% delle pazienti ha una dose a 0.5cc di retto inferiore allo stesso volume con vescica vuota. Il piano di trattamento standard ha mostrato che in caso di vescica piena il 58% delle pazienti ha una dose a 2cc di vescica superiore allo stesso volume con vescica vuota.

Conclusioni: Poiché la variazione del riempimento vescicale incide in modo variabile sulla dose al retto e alla vescica, sembra opportuno valutare per ogni singola paziente in base ai dati dosimetrici, se eseguire il trattamento a vescica piena o a vescica vuota.

P229**RADIOCHIRURGIA ROBOTICA: BRACHITERAPIA-IGRT VIRTUALE (V.IGRT-BRT). TECNICA, FATTIBILITÀ E TOSSICITÀ**

A. Pontoriero, G. Iatì, G. Marino, C. Rifatto, R. Runco, F. Borzi, S. Pergolizzi, C. De Renzis

Centro di Radioterapia A.O.U. "G. Martino", Messina, Italia

Scopo: Moderne tecniche radioterapiche (IGRT, SBRT, IMRT e VMAT) possono emulare la distribuzione di dose della Brachiterapia attraverso il rilascio di un alto gradiente di dose al tumore nel rispetto dei constraints di dose. In questo studio abbiamo valutato le complianze acute e tardive, la risposta tumorale e il rispetto dei vincoli di dose internazionali nei pazienti trattati con v.IGRT-BRT.

Materiali e Metodi: La tecnologia usata in questo studio è stata la Cyberknife. Nel nostro Istituto sono stati arruolati 35 pazienti da sottoporre a v.IGRT-BRT; trenta pazienti con neoplasia prostatica a rischio intermedio-basso, tre con neoplasia spinocellulare cutanea e due con neoplasia della cervice uterina. Nei pazienti con carcinoma della prostata sono stati utilizzati quattro fiducials d'oro intraprostatici, nelle neoplasie della cervice uterina è stato utilizzato un applicatore intracavitario con due reperi, in entrambi i casi il Sistema Fiducials Tracking. Nei pazienti con neoplasie spinocellulari del volto e del cuoio capelluto è stato utilizzato il Sistema Skull Tracking. In tutti i pazienti il contouring è stato eseguito su TC ed RM e la pianificazione è stata eseguita con il Multiplan Treatment Planning System.

Risultati: La v.IGRT-BRT è stata utilizzata in 28 pazienti come trattamento esclusivo, in 7 casi come Boost dopo EBRT. Nei casi di v.IGRT-BRT sulla prostata le percentuali di volume prostatico coperte dalla 125% e dalla 150% della dose di prescrizione sono state più alte rispetto ai valori della brachiterapia-HDR convenzionale, mentre la dose all'uretra è stata inferiore. La tossicità di Grado 1-2 è stata del 20% gastrointestinale, del 10% genitourinario e del 3% muscolo scheletrica. Non è stata osservata nessuna tossicità genitourinaria di Grado 3-4-5. Nessuna tossicità vaginale e cutanea è stata segnalata nel follow-up. In tutti i pazienti trattati si è ottenuto un controllo tumorale ottimale.

Conclusioni: L'analisi dosimetrica della pianificazione v.IGRT-BRT suggerisce che, grazie alla flessibilità del sistema di pianificazione inversa del Multiplan, è possibile ottenere una distribuzione di dose simile alla Brachiterapia-HDR convenzionale. Questa serie di pazienti suggerisce che la v.IGRT-BRT è una sicura ed efficace opzione terapeutica che consente un buon controllo locale di malattia con effetti collaterali accettabili.

P230**BRACHITERAPIA LOW DOSE RATE NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA A BASSO RISCHIO: L'ESPERIENZA DELLA AUSL3 DI PISTOIA.**

R. Santini¹, S. Nerozzi², A.D. Melina², G. Canovaro², L. Bernardi³, A. Trippitelli², M. Stefanacci¹

¹U.O. Radioterapia; ²U.O. Urologia; ³U.O. Fisica Sanitaria – AUSL3 Pistoia, Italia

Scopo: Il ruolo della Brachiterapia Low Dose Rate (BLDR) nel trattamento del carcinoma prostatico a basso rischio è andato sempre più affermandosi negli ultimi anni grazie al miglioramento delle tecniche di imaging e di Treatment Planning System (TPS). Lo scopo di questo lavoro è la presentazione dei dati relativi ai 185 pazienti trattati con BLDR presso la AUSL3 di Pistoia da Marzo 2001 ad Aprile 2013.

Materiali e Metodi: La procedura prevede l'inserimento all'interno della ghiandola prostatica di semi radioattivi (I125) per via perineale con guida ecografica e fluoroscopica in anestesia generale o spinale. I pazienti sono selezionati in accordo con le indicazioni della American Brachytherapy Society (ABS): stadio: T1c-T2b; PSA < 10 ng/ml; gleason score < 7; aspettativa di vita ≥ 10 anni; età < 80 anni; volume prostatico ≤ 50-60 cc.; Qmax > 15 ml/sec.; RM/TC negativa; in casi selezionati le indicazioni sono state estese.

Risultati: Follow-up mediano 57,4 ± 30,4 mesi (range 1,5-120,6). La D90 mediana è di 152 ± 27 Gy (range 58-217). 136 pazienti (73,5%) hanno un follow-up > 24 mesi. Di questi 24 (17,6 %) hanno avuto ripresa biochimica di malattia. La sopravvivenza libera da recidiva biochimica (ASTRO) è del 88,4% a 5 anni. Nessun paziente è morto per carcinoma prostatico. All'analisi univariata PSA (p=0,43), Gleason score (p=0,30), età (p= 0, 78) e basso D90 (≤ 145 Gy) (p=0,14) non sono risultati fattori prognostici significativi per la ripresa biochimica di malattia. Nel sottogruppo di pazienti con Gleason score = 7 nessuna differenza è stata osservata in caso di Gleason primario uguale a 3 o a 4 (p= 0,83). 9 pazienti (4,9 %) hanno sviluppato tossicità urinaria di grado 3 e 3 pazienti (1,6 %) hanno sviluppato tossicità rettale di grado 3.

Discussione: In assenza di studi randomizzati che confrontino la prostatectomia radicale con la radioterapia a fasci esterni e la brachiterapia, non è possibile stabilire la superiorità di una modalità di trattamento. Una maggior incidenza di complicanze nel primo periodo della nostra esperienza è in linea con quanto viene riportato da altre esperienze e deve far riflettere sul ruolo della curva di apprendimento anche nell'utilizzo di questa metodica.

Conclusioni: La brachiterapia LDR in pazienti selezionati affetti da carcinoma prostatico a basso rischio risulta essere un trattamento efficace e minimamente invasivo, con outcome analoghi a quelli della prostatectomia radicale e della radioterapia a fasci esterni.

P231**IL TRATTAMENTO BRACHITERAPICO ADIUVANTE SULLA VOLTA VAGINALE : LA BRACHITERAPIA HDR TC GUIDATA (3DBRT) NELLA CORREZIONE DELL'AIR GAP**

A. Stefanelli, S. Medoro, F. Fiorica

U.O. Radioterapia Oncologica Az. Osp. Un. S. Anna Ferrara, Italia

Scopo: La brachiterapia sul fondo vaginale permette un migliore controllo locale di recidiva dopo chirurgia nell'adenocarcinoma del corpo uterino. L'inserimento del cilindro vaginale per brachiterapia HDR di non adeguato diametro o il non perfetto suo posizionamento può favorire la presenza di spazio libero (air gap) tra le pareti, il fondo vaginale ed il cilindro stesso con ripercussioni dosimetriche nell'erogazione della dose. L'esecuzione della TC prima del trattamento permette di verificare l'eventuale presenza di air gap e quindi risolverlo. Gli autori descrivono l'esperienza di 3DBRT HDR presso l'U.O. di Radioterapia oncologica dell'ospedale S. Anna di Ferrara.

Materiali e Metodi: Da maggio 2008 a dicembre 2012 sono state trattate con brachiterapia HDR 3D sul fondo vaginale 68 pazienti (totale applicazioni 168) di età media 68 aa (42-89). In tutte le pazienti è stata eseguita TC prima di eseguire il trattamento brachiterapico con scansioni di 2 mm di spessore comprendendo tutta la piccola pelvi (vagina, regione sigma-retto ano) con contornamento della mucosa vaginale (0.5-0.3 cm). È stato preso in considerazione un riposizionamento dell'applicatore vaginale in caso di gap aereo di > 0.2 cm sia a livello delle pareti che del fondo vaginale, verificato sulle scansioni TC.

Risultati. In 6 pazienti (8,8%) è stato riscontrato un gap superiore ai 2mm stabiliti per cui si è provveduto al riposizionamento del cilindro vaginale con uno di diametro superiore in 3 pazienti (4,4 %) mentre nelle altre 3 pazienti (4,4%) si è stato ricontrollato e migliorato il posizionamento contro il fondo vaginale dello stesso cilindro.

Conclusioni: Il trattamento brachiterapico HDR 3D del fondo vaginale con esecuzione di TC permette oltre al riconoscimento degli organi a rischio (retto vescica uretra sigma) la visualizzazione di un eventuale air gap tra la parete vaginale e/o il fondo con la possibilità quindi della immediata correzione sia per sostituzione del cilindro con calibro superiore che migliorando il riposizionamento del medesimo. La nostra esperienza è in linea con quanto riportato in letteratura che dimostra come la brachiterapia HDR guidata dalle immagini oltre ad una migliore ottimizzazione dosimetrica permette anche di eliminare un eventuale difetto di posizionamento dell'applicatore.

P232**LA RADIOTERAPIA ESCLUSIVA (RTE\3DBRT HDR) NELL' ADENOCARCINOMA DEL CORPO UTERINO NON OPERABILE**

A. Stefanelli, M. Colella, S. Princivalle, S. Medoro, L. Forte, D. Maronta, G. Zini, F. Fiorica

U.O. Radioterapia Oncologica Az Osp. Un. S. Anna Ferrara, Italia

Scopo: Circa nel 10% dei casi del carcinoma del corpo uterino si possono avere delle comorbidità importanti che controindicano il trattamento chirurgico e pertanto il trattamento radiante esterno associato alla brachiterapia endocavitaria rappresenta un'alternativa terapeutica importante che permette un tasso di controllo della malattia tra l'80 ed il 90 %. Gli autori presentano l'esperienza dell'U.O di Radioterapia Oncologica dell' Az Osp S. Anna di Ferrara.

Materiali e Metodi: Dal gennaio 2008 al marzo 2012 sono state trattata 11 pazienti per ca endometrioidi limitato al corpo uterino e non operabili per età e/ o comorbidità (età media 77 aa range 63-88). Dieci pazienti (91 %) sono state sottoposte a radioterapia esterna più brachiterapia endocavitaria 3D HDR ed una sola paziente (9%) a brachiterapia 3D HDR esclusiva. Tre pazienti (27%) hanno eseguito anche RM pelvica con riscontro di malattia limitata alla metà interna del corpo dell'utero solo in 1 paziente cT1a (9%) mentre nelle altre due si evidenziava interessamento di oltre la metà dello spessore endometriale cT1b (18%). Le pazienti sottoposte a radioterapia pelvica esterna hanno ricevuto una dose di 46 Gy . Successivamente sono state sottoposte a brachiterapia endocavitaria HDR con l'applicatore Fletcher a tre vie e pianificazione su scansioni TC e ottimizzazione con sistema di calcolo Oncentra Brachy. Il corpo uterino è stato coperto con l'isodose compresa tra l'85 e 95%. Cinque pazienti (45%) hanno ricevuto 3 frazioni da 500 cGy cinque (45%) due frazioni da 600 cGy ed 1 paziente (9%) 1 frazione da 700 cGy. Una sola paziente è stata sottoposta a brachiterapia esclusiva con 5 applicazioni bisettimanali di 700 cGy.

Risultati: Tutte le pazienti al termine della radioterapia esterna hanno avuto tossicità gastrointestinale di grado 1 e sei pazienti (54%) al termine della brachiterapia anche tossicità genito urinaria di grado 2. Ad un follow-up medio di 35 mesi (20-60) due pazienti (18%) sono decedute (una per progressione di malattia ed una per altre cause). Nessuna tossicità tardiva.

Conclusioni: Il trattamento radiante esclusivo (radioterapia esterna più brachiterapia esterna 3D) si conferma nella nostra esperienza una valida alternativa terapeutica rispetto alla chirurgia per le pazienti affette da carcinoma dell'endometrio limitato, con un ottimo controllo di malattia. Il trattamento brachiterapico 3D in particolare consente una migliore distribuzione dosimetrica e conseguente minore incidenza di tossicità.

P233**TRATTAMENTO COMBINATO STEROTASSICO E BRACHITERAPICO 3D HDR IN UN CASO DI RECIDIVA ENDOBRONCHIALE DI CARCINOMA POLMONARE**

A. Stefanelli¹, F. Fiorica¹, F. Ravenna²

1U.O. Radioterapia oncologica; 2U.O. Pneumologia, Az. Osp. Universitaria S. Anna Ferrara

Scopo: Il trattamento combinato stereotassico e brachiterapico 3D HDR endoluminale in puo essere una opzione terapeutica nelle recidive vagetanti esofitiche endobronchiali di carcinoma polmonare.

Materiali e Metodi: Uomo di 77 anni trattato nel 2010 per una recidiva di ca squamocellulare con localizzazione eso-endofitica rispetto al bronco lobare superiore sinistro nel 1998 a pneumonectomia destra per ca squamocellulare per carcinoma squamocellulare (pT2pN1M0 G2, stadio II) nessuna terapia adiuvante. In considerazione della pneumonectomia pregressa e del deficit disventilatorio restrittivo di grado severo, il paziente è stato ritenuto non candidabile a trattamento radiante convenzionale. Si è proposto pertanto un trattamento combinato con brachiterapia endoluminale (una seduta con erogazione di 600 cGy dopo ricostruzione TC fig.1) e radioterapia stereotassica (4 frazioni da 800 cGy IGRT fig 2).

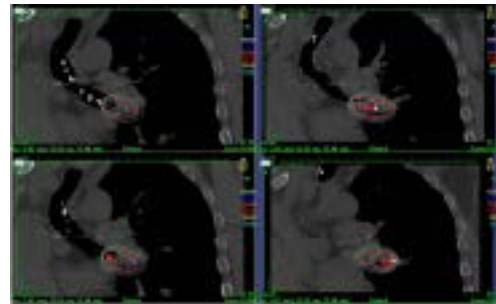


Figura 1.

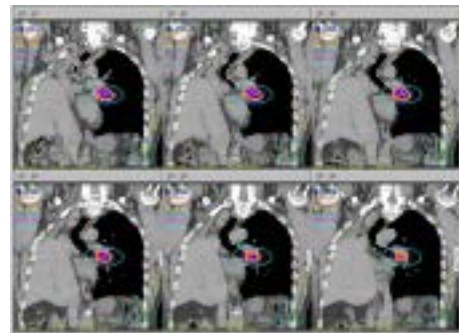


Figura 2.

Risultati: Il controllo broncoscopico a 60 gg dal trattamento mostrava la completa scomparsa della formazione endoluminale .L a PET a 4 mesi: assenza di iperaccumuli focali di significato patologico. Al follow-up di 27 mesi il paziente è libero da malattia ed in assenza di sintomi.

Conclusione: Le tecniche sia di radioterapia esterna che di brachiterapia guidate dalle immagini (IGRT) consentono in casi selezionati di poter associare queste metodiche con la possibilità di trattare il tumore con diverse 'disomogeneità' di dose ed in grado di ottenere ottimi risultati in termini di controllo di malattia e qualità di vita.

P234

RISULTATI A LUNGO TERMINE DOPO TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO PER IL CARCINOMA ANALE: ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE RETROSPETTIVA

F. Bianciardi, I. Annessi, F.M. Aquilanti¹, M.C. Barba¹, A.M. Di Palma, G.H. Raza, M. Valentino, L. Verna, P.C. Gentile

Radioterapia Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma; ¹Radioterapia UPMC San Pietro FBF, Roma, Italia

Introduzione: Scopo di questo studio è stato valutare l'efficacia e il profilo di tossicità della radiochemioterapia, in pazienti con carcinoma del canale anale.

Materiali e Metodi: Tra il 1998 e il 2012, 44 pazienti sono stati trattati con diversi schemi di Radiochemioterapia presso l'Ospedale San Pietro FBF di Roma con tecnica 3D conformazionale e, dal 2009, con intensità modulata (IMRT) +/- chemioterapia concomitante (5-FU ic e mitomicina o cisplatino). La stadiazione di T ed N è stata eseguita mediante ecografia transrettale, eco-endoscopia o risonanza magnetica, la stadiazione di M, nella maggior parte dei casi, con TC torace-addome e, in caso dubbio, con PET-CT; la ristadiazione è stata eseguita con gli stessi esami diagnostici, a circa 6 settimane dalla fine del trattamento. Le dosi al tumore primario e alle stazioni linfonodali pelviche sono state da 50 Gy a 70 Gy e da 40 Gy a 55 Gy, rispettivamente, con frazionamento convenzionale o alterato.

Risultati: Le percentuali di pazienti con cT1, cT2, cT3 e cT4 sono state 11%, 50%, 25% e 14%, rispettivamente. Le percentuali di pazienti con cN0, cN1, cN2 e cN3 sono state 66%, 14%, 11% e 9%, rispettivamente; l'istologia più frequente è stata a cellule squamose. Il 95% dei pazienti ha completato il trattamento. Il follow-up mediano è stato di 50 mesi (10-108 mesi). Il controllo locale (LC), le metastasi a distanza (DM), la sopravvivenza libera da malattia (DFS), la sopravvivenza libera da colostomia (CFS) e la sopravvivenza globale (OS) sono state 82%, 7%, 77%, 83% e 80%, rispettivamente. Gli effetti collaterali acuti più frequenti sono stati radiodermite e tenesmo: tossicità RTOG di grado 3 è stata osservata nel 16% dei casi: la tossicità cutanea è stata registrata solo in piani 3D, la tossicità rettale è stata la stessa nei due gruppi.

All'analisi multivariata, la risposta clinica completa è risultata un fattore prognostico indipendente per LC e DM.

Conclusioni: La radio-chemioterapia è un trattamento ben tollerato: inoltre, la IMRT offre un vantaggio in termini di tossicità acuta, tardiva e compliance. La radio-chemioterapia fornisce risultati eccellenti in termini di controllo della malattia locale e a distanza, di sopravvivenza e di preservazione della funzione dello sfintere anale. In caso di persistenza o recidiva di malattia, il salvataggio chirurgico mediante resezione è potenzialmente curativo.

P235

QUALE MODALITÀ DI BOOST NEL TRATTAMENTO DEI CARCINOMI DEL CANALE ANALE? UN'ANALISI RETROSPETTIVA DI 309 PAZIENTI

B. De Bari¹, L. Lestrade², M. Maddalo¹, P. Vitali¹, F. Barbera¹, M. Buglione¹, P. Pommier², X. Montbarbon², S.M. Magrini¹, C. Carrie²

¹Istituto del Radio "O. Alberti", Spedali Civili di Brescia - Cattedra di Radioterapia, Università degli Studi di Brescia, Italia; ²Centre de Lutte contre le Cancer "Léon Bérard" - Lyon, France

Scopo: Valutare l'efficacia e la tossicità acuta e tardiva della radio (RT) +/- chemioterapia (CT) nel trattamento del carcinoma del canale anale confrontando 2 tecniche diverse per erogare il boost a livello del T (RT a fasci esterni, EBRT vs Brachiterapia, BRT).

Materiali e Metodi: E' stata effettuata un'analisi retrospettiva dei pazienti (pz) con una diagnosi istologica di tumore del canale anale. E' stata valutata la relazione tra alcune variabili cliniche (età, T, controllo locale si/no) e terapeutiche (tecnica boost: EBRT vs BRT, irradiazione pelvica: si/no, dose RT pelvica: <vs>45Gy, dose totale sul T: <vs>63Gy, irradiazione inguinale profilattica: si/no, CT: si/no) e gli outcomes di sopravvivenza e tossicità.

Risultati: Dal 02/1992 al 10/2010, 309 pz sono stati trattati presso l'Istituto del Radio "O. Alberti" di Brescia o presso il "Centre Leon Bérard" di Lione (Francia). I pz hanno ricevuto un boost sulla sede di T con RT (Brescia, 100 pz) o con BRT (Lione, 209 pz). 210 pz hanno ricevuto RT-CT, mentre 99 hanno ricevuto RT esclusiva. Trentatré, 177, 52 e 47 pz sono stati rispettivamente classificati in Stadio I, II, IIIa e IIIb (classificazione 2002 UICC TMN). Il 28% dei pz presentava coinvolgimento linfonodale alla diagnosi N1-3 e 34 pz presentavano positività inguinale. Il boost con RT esterna è stato erogato a livello della malattia iniziale (dose mediana: 60Gy; range: 38-70) con (276 pz) o senza (33 pz) irradiazione pelvica (dose pelvica mediana: 45Gy; range: 36-56). L'irradiazione inguinale bilaterale è stata effettuata in 116 pz, con intento curativo (34 pz) o precauzionale (82 pz). Il follow-up mediano è stato di 60 mesi (range: 4-238). Il CL a 5 e 10 anni è stato rispettivamente del 77% e del 72%. I tassi di tossicità acuta e tardiva G3-4 sono stati rispettivamente del 17.5% e del 7.8%. 65 pz sono stati sottoposti a colostomia, di cui 9 per una tossicità anale

G4. La tabella 1 riassume i dati dell'analisi multivariata. La tecnica utilizzata per il boost non è stata mai tenuta in considerazione tra le variabili statisticamente significative del modello finale della multivariata.

Tabella 1. Risultati dell'analisi multivariata (sono riportati solo i risultati riguardanti le variabili statisticamente significative nel modello finale).

	Variabili	Rischio Relativo, [range]
Sopravvivenza Globale	CL	
	Si	1
	No	4.24 [2.50-7.18] (p<0.0001)
	N-DFS	
Sopravvivenza Cancro Specifica	CL	
	Yes	1
	Not	17.11 [7.2-40.58] (p<0.0001)
	N-DFS	
Sopravvivenza libera da colostomia	CL	
	Yes	1
	Not	24.29 [12.47-47.31] (p<0.0001)
	N-DFS	
Sopravvivenza libera da malattia	CL	
	Yes	1
	Not	32.09 [18.20-56.59] (p<0.0001)
	N-DFS	
Sopravvivenza libera da recidiva linfonodale	LC	
	Yes	1
	Not	8.01 [3.93-16.34] (p<0.0001)
	T stadio	
Sopravvivenza libera da recidiva linfonodale inguinale	CL	
	Yes	1
	Not	5.5 [2.52-12.04] (p<0.0001)
	T stadio	
Sopravvivenza libera da metastasi	CL	
	Yes	1
	Not	13.67 [5.8-32.1] (p<0.0001)
	CT Neoadiuvante	
Sopravvivenza libera da metastasi	Yes	1
	Not	2.99 [1.04-8.6] (p=0.04)

Legenda: CL = Controllo Locale, N-DFS = Sopravvivenza libera da malattia linfonodale, CT = chemioterapia.

Conclusioni: La tecnica di boost sembra non influenzare il CL nei pazienti trattati per un tumore del canale anale.

P236

IL MACHINE LEARNING PUÒ AIUTARE L'ONCOLOGO RADIOTERAPISTA NELL'INDIVIDUARE I CANDIDATI MIGLIORI ALL'IRRADIAZIONE INGUINALE PRECAUZIONALE TRA I PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE DEL CANALE ANALE?

B. De Bari¹, M. Vallati², R. Gatta¹, P. Pommier³, X. Montbarbon³, L. Lestrade³, C. Carrie³

¹Istituto del Radio "O. Alberti", Spedali Civili di Brescia - Cattedra di Radioterapia, Università degli Studi di Brescia; ²University of Huddersfield, School of Computing and Engineering (Huddersfield, UK); ³Service de Radiothérapie, Léon Bérard Cancer Center (Lyon, France)

Scopo: Il ruolo dell'irradiazione inguinale precauzionale nel trattamento dei tumori del canale anale è controverso, considerata la dimostrata efficacia di questo trattamento, ma anche la potenziale tossicità dello stesso, soprattutto a livello cutaneo. Scopo: dello studio è stato di individuare, grazie alle tecniche di Machine Learning (ML), i pazienti con maggiori possibilità di beneficiare della radioterapia inguinale precauzionale.

Materiali e Metodi: Centonovantaquattro pazienti affetti da un tumore del canale anale T1-4N0-3M0 sono stati classificati a partire da diverse variabili cliniche e terapeutiche ed usando 3 tecniche di ML basate sugli alberi decisionali: J48, Random Tree and Random Forest. Le variabili inserite nel modello iniziale sono state: il Performance Status, l'età alla diagnosi, il livello di SCC iniziale, la presenza di una recidiva dopo un'iniziale chirurgia, il metodo di definizione istologica (biopsia, chirurgia R1, chirurgia R2), il tipo di sintomi alla diagnosi (alcun sintomo, sanguinamento rettale, dolore, tumefazione anale/sindrome emorroidaria, alterazioni del transito, altri), la sede del tumore, l'istologia del tumore, lo staging TNM, lo staging uTNM, la somministrazione di chemioterapia neoadiuvante e/o di chemioterapia concomitante ed il tipo di chemioterapia concomitante.

Risultati: A seconda della tecnica utilizzata, la sensibilità, specificità ed accuratezza variavano rispettivamente tra il 73.1% ed il 100%, il 58.7% ed il 93.9% ed il 70.4% ed il 95.3%. Il Random Forest è risultato il metodo migliore nel prevedere i pazienti che avrebbero recidivato se non irradiati, con sensibilità, specificità ed accuratezza rispettivamente del 93.9%, 100% and 95.3%. Il Random Forest è risultato il metodo migliore anche nel prevedere i pazienti che non avrebbero recidivato se non irradiati, con sensibilità, specificità ed accuratezza rispettivamente del 70.6%, 87.1% e 79.4%.

Conclusioni: Le tecniche di ML sembrano promettenti nel predire i migliori candidati all'irradiazione inguinale precauzionale. Questi risultati andrebbero però confermati con databases più larghi e/o multicentrici.

P237**ITER DIAGNOSTICO TERAPEUTICO NEL CARCINOMA DEL CANALE ANALE**

F. De Felice, D. Musio, V. Graziano, G. Pomponi, B. Shima, N. Bulzonetti, L. Grapulin, N. Raffetto, V. Tombolini

Dipartimento di Radioterapia, Policlinico Umberto I Università "Sapienza" Roma, Italia

Scopo: Nel carcinoma del canale anale l'iter diagnostico-terapeutico ormai è standardizzato: ha carattere multidisciplinare e intento di preservare la funzionalità d'organo. Fondamentale, quindi, la valutazione della risposta clinica dopo trattamento radiochemioterapico. Lo scopo è valutare efficacia e timing dell'iter diagnostico-terapeutico post-trattamento.

Materiali e Metodi: Tra febbraio 2009 e dicembre 2012, 12 pazienti affetti da carcinoma squamocellulare del canale anale, istologicamente documentato, sono stati sottoposti a trattamento radiochemioterapico curativo [59,4 Gy (1,8 Gy/fr) in associazione a Mitomicina C (10 mg/m² al giorno 1) e 5-FU (750 mg/m², ai giorni 1-5) da ripetere prima ed ultima settimana di radioterapia]. La risposta clinica è stata valutata con esplorazione rettale ed ecografia trans-ale a cadenza trimestrale dal termine del trattamento. Nei casi di dubbia interpretazione, entro i 6 mesi dalla fine del trattamento radiochemioterapico, i pazienti sono stati sottoposti ad accertamento biptico. In caso di persistenza di malattia (clinica-strumentale e/o biptica) è stato eseguito intervento chirurgico secondo Miles.

Risultati: Tutti i pazienti hanno portato a termine il trattamento concomitante, come da prescrizione. Dei 12 pazienti trattati, 3 sono stati sottoposti a chirurgia. L'esame istologico definitivo deponesse per risposta patologica completa in 3 pazienti.

Conclusioni: La regressione tumorale completa può essere un processo lento, manifestandosi anche a 9 mesi dalla fine del trattamento. Sembra opportuno seguire i pazienti con risposta clinica parziale ma senza evidenza di progressione di malattia per un periodo più lungo prima di sottoporli a chirurgia di salvataggio.

P238**L'UTILIZZO DELLE IMMAGINI RM PER LA VALUTAZIONE DELLE AREE DA SOTTOPORRE A SOVRADOSAGGIO NEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL CANALE ANALE**

I. Fazio¹, V. Macchiarella², A. Mazzonello¹, L. Testa¹, L. La Paglia¹, T. Bruno³

¹U.F. Radioterapia, Casa di Cura Macchiarella, Palermo; ²Servizio di Radiodiagnostica Casa di Cura Macchiarella, Palermo; ³Università degli studi di Palermo, Italia

Scopo: L'utilizzo clinico di tecniche iperconformazionali (IMRT e VMAT), impone una precisa individuazione dei volumi da trattare con particolare attenzione alle

aree che dovranno ricevere alte dosi. Abbiamo voluto valutare il vantaggio di utilizzare immagini RM per individuare le aree di ipercellularità residua da sottoporre a boost dopo trattamento radiochemioterapico standard da 45 Gy in 25 frazioni.

Materiali e Metodi: Da Gennaio a Maggio 2013 5 pazienti affetti da neoplasia del canale anale clinicamente N0 sono stati sottoposti a TC ed RM di centratura. Sono state acquisite immagini RM in T1, T2 e DWI e sono state confrontate la dimensione dei volumi di trattamento utilizzando la sola TC di simulazione o la fusione di immagini tra TC ed RM.

Risultati: Nella pianificazione della prima fase fino a 45 Gy i volumi restano immutati nel rispetto della storia naturale della malattia, mentre le immagini RM, con l'ausilio dello studio DWI (trattandosi di una neoplasia squamocellulare) aiutano ad individuare con precisione le aree di ipercellularità residua in cui è necessario erogare un sovradosaggio, sia su T che su N. E' stato possibile quindi erogare un boost variabile tra 9 e 16,2 Gy con tecniche ad intensità modulata. La tossicità cutanea e genito-urinaria è stata sovrapponibile a quella dei pazienti trattati con tecnica 3D conformazionale fino a 45 Gy senza boost.

Conclusioni: L'utilizzo delle immagini RM in associazione alle immagini TC nella pianificazione del trattamento radiante di pazienti affetti da carcinoma squamocellulare del canale anale, consente una precisa individuazione delle aree di ipercellularità residua e quindi di poter programmare un sovradosaggio mirato. L'utilizzo di tecniche iperconformazionali consente di erogare sovradosaggi fino a 61,2 Gy senza incremento di tossicità.

P239**PET-TC NELL'ITER DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO DEL CARCINOMA CANALE ANALE**

A. Fontana¹, F. Serraino¹, M. Leggio¹, A. Di Marzo¹, O. Bagni², L. Filippi², S. D'Onofrio³, L. D'Addio³, I. Sperduti⁴, G.C. Arcangeli¹

¹UOC di Radioterapia dell'Ospedale S.M. Goretti di Latina; ²UOC di Medicina Nucleare dell'Ospedale S.M. Goretti di Latina; ³UOC di Fisica Medica dell'Ospedale S.M. Goretti di Latina; ⁴Dipartimento di Biostatistica, Istituto Regina Elena, IFO, Roma, Italia

Scopo: La radiochemioterapia concomitante è il trattamento standard dei carcinomi del canale anale. Presso l'ospedale SM Goretti di Latina abbiamo introdotto l'impiego dell'indagine PET-TC nella stadiazione clinica e simulazione e abbiamo utilizzato un trattamento iperfrazionato accelerato in associazione all'infusione continua di 5FU.

Materiali e Metodi: Ventitre pazienti reclutati tra Luglio 1992 a Dicembre 2012, tutti sottoposti a retto-colonosopia e TC total body. Gli ultimi 9 pazienti sono stati sottoposti anche a PET-TC allo Scopo: di completare la stadiazione e contestualmente effettuare la simulazione. Le immagini PET sono state processate con un software dedicato per l'elaborazione del volume tumorale biologico (BTV). La schedula di trattamento preve-

deva di erogare 300 cGy in due frazioni giornaliere di 150 cGy, (150 cGy bid) fino ad una dose totale di 30 Gy su un volume che comprendeva la regione anorettale e i linfatici pelvici di drenaggio. Successivamente, senza interruzione, seguiva un sovradosaggio di 30 Gy (150 cGy bid) al GTV con margine di sicurezza di 2.5 cm, fino ad una dose tumorale totale di 60 Gy in 4 settimane, in associazione all'infusione continua venosa e protratta di 5 FU (220 mg/mq/die).

Risultati: Tutti i pazienti hanno completato il trattamento. Follow-up mediano: 92 mesi (range 251-6 mesi). La sopravvivenza cancro specifica, la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni sono state di 90%, 84%, 87% rispettivamente. Tossicità acuta: gastrointestinale di grado 1-2 (scala RTOG) con tenesmo rettale e dolore nel 70 % dei pazienti; cutanea: epidermolisi umida alle pieghe inguinali e cute perianale di grado G1-2 nel 30 % dei casi. Disuria di grado lieve nel 30% dei casi. La tossicità acuta è regredita nei successivi 15-20 giorni con opportuni presidi farmacologici. Tossicità tardiva: teleangectasie con fibrosi cutanea della regione perianale. Nei pz sottoposti ad indagine PET-TC si è osservata una captazione focale ed intensa di FDG in corrispondenza della lesione del canale anale in ogni caso analizzato e in due casi su 9 si è registrata una captazione patologica di FDG a livello dei linfonodi inguinali clinicamente non palpabili. La PET TC di rivalutazione, a 3 mesi dal termine del trattamento, è risultata negativa.

Conclusioni: La nostra schedula di trattamento è risultata efficace e ben tollerata. L'utilizzo della PETTC si è dimostrato utile sia in fase di stadiazione clinica che di definizione del BTV.

P240

RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI NEL CARCINOMA DEL CANALE ANALE

P. Indrieri, D. Cosentino, S. Marino, M. Martilotta, A. Massenzo, F. Piro, L. Ziccarelli, P. Ziccarelli, L. Marafioti

U.O. di Radioterapia, " Ospedale Mariano Santo", Cosenza

Introduzione: Il carcinoma del canale anale è una neoplasia rara anche se negli ultimi anni la sua incidenza è andata aumentando. La radioterapia, concomitante alla chemioterapia, ha assunto un ruolo determinante nel controllo locale di malattia in alternativa alla chirurgia demolitiva.

Materiali e Metodo: Da gennaio 2009 ad aprile 2013, sono stati trattati con radioterapia a fasci esterni (RTE), + o - chemioterapia (CT) concomitante, 14 pazienti affetti da carcinoma del canale anale. 10 (71%) M, 4 (29%) F e con una età media di 71 anni. 9 (64%) affetti da carcinoma squamoso, 4 (28%) da adenocarcinoma e 1 (8%) da carcinoma verrucoso. 11 pazienti (79%) sono stati sottoposti a RTE radicale + o - meno CT, 3 (21%) a RTE palliativa. I pazienti sottoposti a RTE radicale hanno ricevuto una dose totale di 60 Gy (1.8-2 Gy x fz) comprensiva di boost (15-20 Gy), quel-

li sottoposti a RTE palliativa hanno ricevuto una dose totale di 30 Gy (3 Gy x fz). I pazienti hanno effettuato esami diagnostici di stadiazione prima della RTE. Tutti (100%) sono stati sottoposti a TC addome-pelvi, 6 di questi (43%) hanno effettuato ecografia inguinale bilaterale, 2 (14%) ecografia endoscopica e 2 (14%) RM pelvica.

Risultati: Degli 11 pazienti trattati con RTE radicale, + o - CT, dopo un follow-up medio di 23 mesi, in 1 paziente (9%) si sono manifestate metastasi epatiche, in 1 (9%) sono comparse metastasi ai linfonodi inguinali bilaterali e in 1 (9%) si è avuta ripresa locale di malattia; nei restanti 8 pazienti (73%) non vi è stata evidenza ne di ripresa locale di malattia ne di metastasi a distanza. Nei 3 pazienti trattati con RTE palliativa, dopo un follow-up medio di 2 mesi, si è evidenziata una lieve riduzione clinica della malattia con un moderato miglioramento della sintomatologia dolorosa ed emorragica. Tutti i pazienti hanno terminato la RTE alla dose prevista. In 6 pazienti (43%) abbiamo riscontrato tossicità cutanea G1, in 4 (28%) tossicità cutanea G2 e in 1 (7%) G3; in 4 pazienti (28%) abbiamo evidenziato proctite di grado lieve-moderata; in 2 pazienti (14%) abbiamo riscontrato diarrea lieve.

Conclusioni: La RTE radicale, associata + o - alla CT, può essere una valida alternativa alla chirurgia demolitiva nonostante la comparsa di effetti collaterali acuti. Una attenta stadiazione clinico-strumentale è di supporto per la pianificazione del trattamento. La RTE palliativa può essere presa in considerazione in base allo stadio di malattia e alle condizioni cliniche del paziente.

P241

RUOLO DELLA PET-TC CON 18-FDG NELLA STADIAZIONE E DELINEAZIONE DEL TARGET LINFONODALE DELLE NEOPLASIE DEL CANALE ANALE

A. Iurato, B. Floreno, S. Silipigni, L.E. Trodella, F. Cellini, E. Molfese, A. Sicilia, P. Trecca, C. Greco, R.M. D'Angelillo, L. Trodella

Radioterapia Oncologica, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia

Scopo: Nell'ambito delle neoplasie del canale anale, un'accurata stadiazione linfonodale è importante sia dal punto di vista prognostico, che ai fini dell'impostazione del trattamento radiante. Il proposito del nostro studio è stato quello di valutare, in pazienti affetti da carcinoma del canale anale e candidati a trattamento radiochemioterapico concomitante con intento radicale, il ruolo della PET/TC con 18-FDG nella definizione dello stadio linfonodale ed il conseguente impatto nel planning radioterapico.

Materiali e Metodi: Tra Gennaio 2008 e Dicembre 2012 sono stati valutati, presso il nostro centro, 15 pazienti con carcinoma squamoso del canale anale istologicamente confermato. La stadiazione è stata eseguita mediante esami di imaging convenzionale, quali tomografia assiale computerizzata (TC) e risonanza magnetica nucleare (RMN); tutti i pazienti hanno inoltre eseguito esame PET/TC con 18-FDG. Tali esami

hanno permesso una valutazione sia dello stadio e dell'estensione del tumore primitivo, che della eventuale presenza di localizzazioni linfonodali e metastasi a distanza. La stadiazione linfonodale, determinata mediante TC e RMN, è stata confrontata con quella determinata mediante PET/TC con 18-FDG. Le informazioni ottenute dalla PET/TC sono state utilizzate nel planning radioterapico (definizione di volumi e dosi di prescrizione).

Risultati: L'esame PET/TC con 18-FDG ha documentato positività linfonodale nel 53,3% dei pz (8 su 15), mentre la percentuale di linfonodi positivi secondo la RMN è stata dell'80% (12 su 15 pz) e secondo la TC del 46,6% (7 su 15 pz). E' stata rilevata una discordanza tra PET/TC e RMN nella valutazione dello stadio linfonodale nel 30% dei pz (5 su 15), in particolare per linfonodi mesorettili ed inguinali, considerati positivi alla RMN e non captanti alla PET/TC. Per quanto riguarda il confronto tra PET/TC e TC è emersa una differenza nel 46,6% dei pz (7 su 15), con maggiore discordanza nella valutazione dei linfonodi inguinali.

Conclusioni: L'esame PET/TC con 18-FDG si è rilevato utile nella stadiazione linfonodale in pazienti affetti da carcinoma del canale anale, con un rilevante impatto nel planning radioterapico.

P242

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA +/- CHEMIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEI CARCINOMI DEL CANALE ANALE: UN'ANALISI MONOCENTRICA DI 100 PAZIENTI

M. Maddalo¹, B. De Bari¹, P. Vitali¹, L. Lestrade¹, L. Donadoni¹, L. Triggiani¹, M. Buglione¹, F. Barbera¹, S.M. Magrini¹

¹Istituto del Radio "O. Alberti", Spedali Civili di Brescia – Cattedra di Radioterapia, Università degli Studi di Brescia, Italia

Scopo: Valutare l'efficacia e la tossicità della radio (RT) +/- chemioterapia (CT) nel trattamento del carcinoma del canale anale.

Materiali e Metodi: Analisi retrospettiva dei dati di pazienti (pz) con una diagnosi istologica di carcinoma squamoso del canale anale. Gli endpoints primari dell'analisi sono stati il controllo locale (CL) di malattia e la tossicità acuta e tardiva.

Risultati: Dal 02/1992 al 10/2010, 100 pz sono stati trattati presso l'Istituto del Radio "O. Alberti" di Brescia con RT radicale con (58 pz) o senza (42 pz) CT. Tredici, 51, 14 e 22 pz sono stati rispettivamente classificati in Stadio I, II, IIIa e IIIb (classificazione 2002 UICC TMN). Il 29% dei pz presentava coinvolgimento linfonodale alla diagnosi (N1-3) e 14 pz presentavano positività inguinale. La RT è stata realizzata con frazionamento standard a livello della malattia primitiva (dose totale mediana di 60Gy, range: 38-70) con (68%) o senza (32%) irradiazione pelvica (dose pelvica mediana di 45Gy, range: 36-54). L'irradiazione inguinale bilaterale (dose inguinale mediana di 36Gy, range: 36-66.6) è stata effettuata in 70 pz, con intento curativo (13%) o precauzionale (57%). Il follow-up mediano

è stato di 41 mesi. Il CL a 5 e 10 anni è stato rispettivamente del 73% e 67%. I tassi di tossicità acuta e tardiva G3-4 sono stati rispettivamente del 32% (in particolare cutanea G3, 30/32 pz) e del 12% (in particolare tossicità G3 anale e/o rettale, 7/12 pz). 21 pz sono stati sottoposti a colostomia, di cui 2 per una tossicità anale G4. La tabella 1 mostra i risultati dell'analisi univariata e multivariata.

Tabella 1. Risultati dell'analisi univariata e multivariata.

	CL a 5 anni	CL a 10 anni	OS a 5 anni	OS a 10 anni	OS a 15 anni	OS a 20 anni	OS a 25 anni
Stadio							
I	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
II	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%
IIIa	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%
IIIb	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%
Stadio + CT							
I + CT	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
II + CT	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%
IIIa + CT	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%
IIIb + CT	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%
Stadio + RT							
I + RT	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
II + RT	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%
IIIa + RT	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%
IIIb + RT	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%
Stadio + RT + CT							
I + RT + CT	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
II + RT + CT	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%
IIIa + RT + CT	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%
IIIb + RT + CT	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%
Stadio + RT + CT + Pelvica							
I + RT + CT + Pelvica	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
II + RT + CT + Pelvica	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%
IIIa + RT + CT + Pelvica	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%
IIIb + RT + CT + Pelvica	73%	67%	73%	67%	67%	67%	67%

Conclusioni: La RT +/- CT consente di raggiungere buoni tassi di CL di malattia nei pazienti con carcinoma del canale anale. Nella nostra esperienza, la risposta locale ed il CL hanno influenzato statisticamente la sopravvivenza cancro-specifica e il rischio di ricaduta sistemica. I tassi di tossicità acuta grave probabilmente impongono di modellare i volumi e le tecniche di irradiazione in base ai pazienti ed alle caratteristiche del tumore. L'irradiazione precauzionale inguinale è sicura e previene le ricadute inguinali, ma il suo ruolo negli stadi precoci di malattia potrebbe essere da valutare prospetticamente.

P243**TEMPO OTTIMALE DI VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA DOPO RADIO-CHEMIOTERAPIA NEL CARCINOMA DEL CANALE ANALE.**

M. Scricciolo¹, G. Mantello¹, F. Cucciarelli¹, S. Costantini¹, L. Vicenzi¹, F. Fenu¹, M. Valenti², R. Ghiselli³, S. Maggi², M. Cardinali¹

AOU Ospedali Riuniti Ancona; ¹SOD Radioterapia; ²SOD Fisica Sanitaria; ³Clinica Chirurgia Generale e Metodologia Chirurgica, Ancona, Italia

Scopo: La regressione della malattia residua anale avviene lentamente dopo radio-chemioterapia. Recenti studi hanno dimostrato che può essere appropriato proseguire il follow-up dei pazienti che non hanno ottenuto una risposta completa di malattia per un tempo superiore o uguale a 6 mesi dal termine della radio-chemioterapia; la regressione della malattia residua può infatti, avvenire anche fino a 26 settimane. Scopo del nostro studio è stato quello di monitorare con ecografia trans-ale il tempo necessario per ottenere una risposta completa (RC) dopo radio-chemioterapia.

Materiali e Metodi: Dal Novembre 2005 al Luglio 2012, 24 pazienti (15 T1-T2, 9 T3-T4; 12 N+) affetti da carcinoma squamo-cellulare del canale anale, età mediana 58 anni (range 42-85), tutti HIV-, sono stati trattati con intento curativo con radio chemioterapia secondo lo schema FUMIR: RT 5940 cGy (range 4500 – 6500 cGy), 180 cGy /frazione (3DCRT o, recentemente, IMRT) + 5-Fluorouracile (infusione continua 1000 mg/mq/die gg 1-4 e 29-32) e Mitomicina C (bolo 10 mg/mq gg 1-29). Due pazienti hanno effettuato un boost di 2000 cGy con brachiterapia interstiziale a rateo pulsato di dose. La valutazione iniziale ha previsto esame clinico, ecografia trans anale, RMN e TC torace/ addome. La risposta clinica è stata monitorata mediante esplorazione rettale (stesso gruppo di riferimento GM e FC) ed ecografia trans-ale, eseguita per tutti i pazienti sempre dallo stesso operatore (RG), mensilmente fino a 4 mesi e poi ogni 2 mesi fino ad 1 anno; l'esame RM addome/pelvi e' stato effettuato a 3, 6 e 12 mesi. Il follow-up mediano è stato di 34 mesi (range 10-80 mesi).

Risultati: Ventuno pazienti su 24 (87.5%) hanno presentato RC di malattia. In tre pazienti si è verificata una progressione locale: due pazienti sono stati sottoposti a chirurgia demolitiva di salvataggio; 1 paziente ha ricevuto chemioterapia per concomitante metastatizzazione a distanza. Come riportato nella tabella 1, solo il 28.6 % dei 21 pazienti che hanno risposto al trattamento, ha presentato una RC a 4 mesi; la metà dei pazienti ha risposto entro 6 mesi; il 100% delle RC è stato registrato solo dopo 14 mesi di follow up ecografico.

Tabella 1. Risposte Complete ottenute durante il follow up ecografico

	1 mese	2 mesi	3 mesi	4 mesi	6 mesi	8 mesi	10 mesi	12 mesi	14 mesi
RC n°	0/21	0/21	3/21	6/21	11/21	14/21	18/21	20/21	21/21
(%)	(0%)	(0%)	(14.3%)	(28.6%)	(52.4%)	(66.7%)	(85.7%)	(95.2%)	(100%)

Conclusioni: Nella nostra esperienza il 100 % delle RC è stato registrato solo dopo 1 anno di follow up ecografico. Una chirurgia demolitiva a 6 mesi, come suggerito dalle linee guida per i pazienti con residuo di malattia, sarebbe stata inappropriata per i 10 pazienti che hanno invece presentato risposta completa tardivamente, tra 8 e 14 mesi.

P244**RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA CON BOOST CONCOMITANTE PIÙ CHEMIOTERAPIA NEL CARCINOMA SQUAMOSO ANALE: ESPERIENZA PERSONALE CON BASSE DOSI /FRAZIONE SU LINFONODI NEGATIVI**

A. Marra¹, P. Sciacero¹, G. Girelli¹, D. Cante¹, S. Bombaci², I. Alabiso², V. Casanova Borca³, S. Tofani³, M.R. La Porta¹

¹SC Radioterapia ASL TO4 Ivrea; ²SC Oncologia ASL TO4 Ivrea; ³SC Fisica Sanitaria ASL TO4, SC Radioterapia Oncologica Ivrea, Italia

Introduzione: Il trattamento con Mitomicina C (MMC) associato a radioterapia (RT) è lo standard nel SCCA. La RT convenzionale (1.8 Gy/seduta con campi progressivamente ridotti) ha mostrato marcata tossicità acuta; sempre più crescente l'interesse all'utilizzo della IMRT. L'RTOG ha proposto un protocollo che prevede l'utilizzo della IMRT associata a boost simultaneo (SIB) che consente di erogare una dose < a 1.8 Gy/fraz ai linfonodi negativi. Presso il ns Centro IMRT/SIB costituisce lo standard per paz. con SCCA dal 2010.

Materiali e Metodi: Dal 2010 ad oggi, sono stati trattati con IMRT-SIB + CT concomitante 10 paz (9 F 1 M) età media 56.5 aa, stadati con EUS RMN pelvi e 18FDG-PET classificati sec. TNM (7° edizione 2010.); 6 paz. stadio T1 - T2 e 4 stadio T3 - T4 ; 5 paz. con mts linfonodali. Tutti i paz. sono stati sottoposti a 2 cicli di 5FU in i.c. 1000mg/m2/d, gg 1-4 della RT, ripetuto gg 29-32 + MMC a bolo 10mg/m2 nei gg 1 e 29. RT effettuata con tecnica IMRT 7 campi coplanari da 6 MV; paz. immobilizzati con sistema PRO-STEP. IMRT/SIB ha permesso di erogare dosi diverse a volumi differenti: PTVT (GTV T + margini) 50.4 / 59.6 Gy (media 54 Gy) in 28-33 sedute secondo lo stadio del T; linfonodi N+ 1.7 Gy/fraz ; linfonodi N0 42 /49.5 Gy 1.5 Gy/fraz. Tox acuta monitorata settimanalmente e classificata secondo i criteri dell' RTOG e CTCAE v.3 Dopo RT+CT eseguite visite di FU ogni 3 mesi nel I° aa, poi ogni 4 mesi

Risultati: FU mediano è di 19 mesi (range 7-32) senza riprese di malattia. RT è stata ben tollerata senza richiesta di modificare la dose prescritta. 3 paz hanno avuto trombocitopenia G2; sospesa la CT in 1 caso dopo I° ciclo per piastrinopenia. 3 paz riscontrata neutropenia G3; 1 paz. con neutropenia febbrile G4 ricoverato dopo i 2 cicli di CT. La RT è stata interrotta in 2 casi, 5 e 3 gg, per tox GI di G2. Non tox. GI o cutanea G3-G4. Tutti i paz. hanno ottenuto RC (clinica, EUS, RMN) alla I° visita a 3 mesi dal termine della RT+CT; confermata 6 mesi con 18 FDG-PET.

Conclusioni: La nostra esperienza conferma che IMRT/SIB garantisce una buona copertura ed omogeneità del PTV, risparmio degli organi a rischio e possibilità di < tossicità GI e cutanea. Pare appropriato l'uso di basse dosi su aree negative data l'assenza di recidive.

P245

LA NOSTRA ESPERIENZA NEL TRATTAMENTO RADIANTE DEI TUMORI DEL CANALE ANALE MEDIANTE TOMOTERAPIA

E. Neri¹, A.L. Pepe¹, B. Dipalma¹, E. Parisi¹, L. Frassinetti³, P. Rosetti³, A. Passardi³, D. Arpa¹, S. Micheletti¹, S.R. Bellia¹, G. Ghigi¹, A. Zambelli², E. Meghi², A. Romeo¹, M. Giannini⁴, R. Polico¹

¹U.O. Radioterapia, IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.), Meldola (FC), Italia; ²U.O. Fisica Sanitaria, IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.), Meldola (FC), Italia; ³U.O. Oncologia Medica, IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.), Meldola (FC), Italia; ⁴U.O. Radioterapia, ASUR Area Vasta 3 Macerata (MC), Italia

Scopo: Valutare la tolleranza e l'efficacia del trattamento delle neoplasie del canale anale con tecnica IMRT e sovradosaggio sul residuo di malattia con tecnica IMAT (TomoTherapy®).

Materiali e Metodi: Dal 2007 al 2012, sono stati trattati 31 pazienti (pz) con diagnosi di neoplasia del canale anale (11M \ 20 F, età media 68 anni, range 42-91); 27 (87%) con Ca a cellule squamose, 3 (9.6%) con denoCa ed 1 pz (3.3%) con carcinoma *in situ*. Tutti sono stati stadiati con anoretoscopia, ecoendoscopia, Tc Torace-addome-pelvi. Sei pz erano in stadio IIIB, 6 in stadio IIIA, 13 in stadio II, 5 in stadio I, ed 1 pz in stadio 0. La dose di prescrizione in 25/28 frazioni giornaliere, sul volume pelvico e inguinale, era compresa in un range tra 45 Gy e 50,4 Gy. In 16 pz è stata associato schema Nigro ed in 1 pz Capecitabina. In 14 pz non è stato effettuato trattamento sistemico per comorbidità. Il trattamento è stato completato senza interruzione in 29 pz; 2 pz non lo hanno completato per tossicità ematologica. Ogni pz è stato sottoposto a nuova rivalutazione endoscopica a circa un mese dalla fine della radioterapia (RT). In 16 pz è stata evidenziata una persistenza di malattia per cui sono stati sottoposti ad un boost sul canale anale. Previa acquisizione di una nuova TC di simulazione e, con l'utilizzo di anoscopio rigido, sono stati erogati 15 Gy in 3 frazioni giornaliere con Tomoterapia, sui volumi usuali della brachiterapia. Risultati: Tossicità acuta (secondo scala RTOG): proctite G1-2 in 12 pz; eritema locale G1-2 in 4 pz; tenesmo perineale G1 in 3 pz e cistite G1 in 1 pz. La durata media del follow-up è di 20.2 mesi (range 6-56 mesi). In 25 (80.6%) pz è stata registrata una remissione completa di malattia. Due (6.4%) pz sono stati sottoposti a resezione addomino perineale per biopsia positiva, ma poi risultati all'esame istologico definitivo ypT0ypN0. Due (6.4%) pz hanno sviluppato recidi-

va loco regionale dopo 40 mesi, 2 pz deceduti per altre cause. In 8 pz è stata osservata tossicità tardiva con proctite G1-G2.

Conclusioni: Il trattamento radio-chimioterapico è tuttora lo standard terapeutico per la neoplasia anale. Nel nostro centro il trattamento radioterapico sulla pelvi e lifonodi inguinali, è stato seguito, in circa la metà dei pz, da un boost sul residuo tumorale con Tomoterapia. Tutti hanno presentato buona compliance. Non è stata registrata tossicità acuta e tardiva di G3-4. Il boost in ipofrazionamento accelerato può essere un'alternativa non invasiva alla brachiterapia.

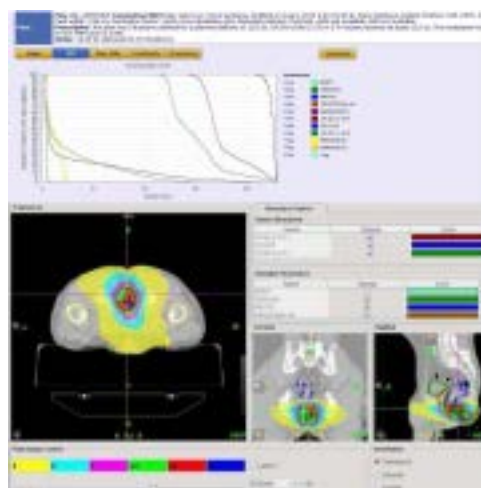


Figura 1.

P246

LA PET-TC NELL'IMAGING INFORMED RADIATION THERAPY (I2RT) CON TECNICHE AD INTENSITÀ MODULATA (IMRT) E SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST (SIB) PER IL CARCINOMA DEL CANALE ANALE

M.A. Signor¹, G. Chiaulon¹, S. Fongione¹, M.R. Malisan², E. Moretti², M. Rensi³, F. Di Gregorio³

¹SOC Radioterapia Oncologica; ²SOC Fisica Medica, ³SOC Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Maria della Misericordia" di Udine, Italia

Scopo: Utilizzo della PET-CT per la realizzazione di un protocollo clinico-dosimetrico di tecnica IMRT-SIB nel trattamento delle neoplasie del canale anale (CA).

Materiali e Metodi: Pazienti con diagnosi istologica di carcinoma squamoso, basaloide o cloacogenico del CA classificati in stadio T2-4, N0-N3, senza controindicazioni a RTE pelvica. Integrata a RMN e TRUS, la PET-CT identifica i volumi e caratterizza il metabolismo lesionale, con migliore sensibilità per la diagnosi N/M. Lo staging accurato è essenziale per le informazioni prognostiche e la pianificazione IMRT.¹⁻⁶ Per l'imaging di follow-up, la PET-CT qualifica la risposta

metabolica ottenuta dalla radiochemioterapia, predittiva della sopravvivenza libera da progressione e causa specifica; inoltre, identifica la malattia residua o le recidive locali/metastatiche.^{7,8}

Risultati: Il protocollo proposto è sinteticamente illustrato in Fig.1.



Figura 1.

Nella PET-CT di pre-planning, il SUVmax >4 è predittivo del rischio N+ e di peggiore prognosi. Per la definizione del contouring, la TC viene acquisita con sezioni dello spessore di ≤ 5 mm, tra L1 e diafisi femorali. Entro 72 ore viene eseguita la PET-CT, la registrazione e la fusione dell'imaging, quindi la validazione collegiale fisica/medica della registrazione delle due modalità di imaging, la definizione collegiale radiooncologo/medico nucleare del BTV e ITV di T ed N+ per il Planning radioterapico. Le Prescrizioni di Dose per la IMRT SIB in 30 frazioni sono: 57 Gy per BTV-T e N+ (se >3cm); 54 Gy per PTV-T ed N+ (<3cm) o ad alto rischio; 45 Gy per PTV-N. I CTV derivano dall'espansione > 2.5 cm per T e > 0.7 cm per N, tranne su osso, muscoli, organi genitourinari e intestino; per la definizione delle aree linfonodali e delle ROI si seguono le indicazioni di letteratura.^{9,10} Espansione isotropica > 0.8cm per ogni PTV, senza sovrapposizioni, mantenendosi a >3mm dalla cute. Gli OAR sono colli/teste femorali, ossa pelviche, tenue/colon, vescica, genitali esterni, cute perianale. Priorità del planning: 1) copertura dosimetrica dei PTV; 2) rispetto dei limiti di dose agli OAR.¹¹⁻¹⁶ La PET-CT di restaging, anche metabolico, verrà pianificata a 8-12 settimane dopo il completamento della RTCT e nei casi di sospetta recidiva e/o progressione.

Conclusioni: Viene fornito un algoritmo per l'introduzione della PET-TC, in un percorso multidisciplinare, nell'IMRT per l'applicazione di una tecnica IMRT-SIB nel trattamento delle neoplasie del CA.

Referenze:

1. Vercellino L, Montravers F. Impact of FDG PET/CT in the staging and the follow-up of anal carcinoma Int J Colorectal Dis (2011) 26:201-210
2. Svestrup J, Loft A. Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Staging and Treatment of Anal Cancer Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 83, No. 1, pp. 134-141, 2012
3. Mistrangelo M, Pelosi E, Bello M, et al. Role of Positron

- Emission Tomography-Computed Tomography in the Management of Anal Cancer Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 84, No. 1, pp. 66-72, 2012
4. Bazan J.G., Koong A.C. Metabolic Tumor Volume Predicts Disease Progression and Survival in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal J Nucl Med 2013; 54:27-32
5. Anderson C, Koshy M, Staley C, et al. PET-CT fusion in radiation management of patients with anorectal tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:155-62
6. Bannas P, Weber C, et al. Contrast-Enhanced [18F]Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography for staging and Radiotherapy Planning in patients with Anal Cancer Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 81, No. 2, pp. 445-451, 2011
7. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Myerson RJ, Fleshman JW, Grigsby PW. Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:180-6.
8. Day F.L., Link E, et Al. FDG-PET metabolic response predicts outcomes in anal cancer managed with chemoradiotherapy British Journal of Cancer (2011) 105, 498 - 504.
9. M. Ng in Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 83, No. 5, pp. 1455-1462, 2012
10. R. Myerson in Int. J. Rad. Onc. Byol. Phys. 2009;74:824-830 Milano MT, Jani,AB, Farrey KJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 63(2): 354-361.
11. Menkarios C, Azria D, Laliberte B, et al. Optimal organ sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal carcinoma: A comparison of conventional and IMRT plans. Radiat Oncol 2007;2:41.
12. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: A multicenter experience. J Clin Oncol 2007;25:4581-4586.
13. Mell LK, Schomas DA, Salama JK, et al. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:1431-1437.
14. Glynne-Jones R., Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 79, No. 5, pp. 1290-1301, 2011
15. Kachnic L, Tsai H, et al. Dose-painted intensity-Modulated Radiation Therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; vol. 82: pp. 153-158

P247

IMPATTO DEL LINFONODO SENTINELLA SUL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO NEL CARCINOMA DEL CANALE ANALE

N. Slim¹, P. Passoni¹, V. Ricci², C. Fiorino³, S. Brenna¹, N. Di Muzio¹

¹Radioterapia, ²Oncologia, ³Fisica Sanitaria, Istituto scientifico San Raffaele, Milano, Italia

Scopo: Valutazione dell'impatto della procedura del linfonodo sentinella (LS) sulla decisione di irradiare i linfonodi inguinali, in termini di risparmio di OAR, di tossicità e di efficacia.

Materiali e Metodi: Pazienti (pz) di età tra 18 e 75 anni con diagnosi istologica di carcinoma spino cellulare infiltrante del canale anale, venivano stadiati con ecoendoscopia, RM pelvi e TC torace+ addome. In assenza di metastasi a distanza venivano candidati a CT. Dopo posizionamento su Comby-Fix, i pazienti

venivano sottoposti a TC con mdc e FDG-PET di centatura. Se anche la PET risultava negativa per metastasi a distanza e nei linfonodi inguinali, il pz era eleggibile al protocollo del LS. Le procedure di individuazione ed esame del LS sono state descritte (Ann Surg Oncol 2011;18:365-370). Il CTV comprendeva fossa ischiatica, canale anale, mesoretto, linfonodi iliaci interni, esterni e comuni. Se esami strumentali e LS negativo, venivano estromessi i linfonodi inguinali e iliaci esterni. Il GTV comprendeva la lesione primitiva e i linfonodi patologici. Il PTV1 e PTV2 corrispondevano rispettivamente al GTV e al CTV con margine di 0.5 cm. La dose prescritta al PTV2 e PTV1 era rispettivamente 50.4 Gy e 64.8 Gy in 28 frazioni, erogate con IMRT o archi dinamici. La CT concomitante era Mito-C, 10 mg/mq, e 5-FU 1000 mg/mq i.c..

Risultati: Dal 3/2008 al 11/2011, 40 pz consecutivi sono stati trattati, 15/40 erano HIV positivi. In 21/40 pz è stata eseguita la procedura del LS. Sedi dei LS: inguine destro (10), inguine sinistro (6), bilaterali (4), iliaco destro (1). In 6/21 pz il LS è risultato positivo. In 13 pz gli inguini non sono stati irradiati: 9 pz con LS negativo, 1 pz con LS positivo in sede iliaca e 3 pz con LS non effettuato ma stadio T1N0. 27 pz sono stati irradiati su inguini bilaterale: 5 pz con LS positivo, 6 pz con LS negativo ma con imaging sospetto e 16 pz in cui LS non è stata effettuata per urgenza di trattamento o per rifiuto del pz. Nei piani di trattamento il risparmio degli inguini comportava una riduzione mediana del volume intestinale irradiato pari al 11.85% (3.9%-19%) e del 40% della dose media alla cute inguinale.

Tossicità: Ad un follow up mediano di 18.2 mesi nessun pz con inguini non irradiati ha avuto una recidiva inguinale.

Conclusioni: Il risparmio degli inguini sembra beneficiare sulla tossicità cutanea e intestinale. L'utilizzo del LS potrebbe facilitare la decisione sull'irradiazione degli inguini. Lo studio è in corso e per il congresso AIRO sarà presentato un aggiornamento.

Tabella 1.

	No RT inguini		RT inguini	
	G1-G2	G3	G1-G2	G3
diarrea	10 (25%)	1 (2.5%)	19 (47.5%)	3 (7.5%)
proctite	12 (30%)	1 (2.5%)	15 (37.5%)	1 (2.5%)
disuria	4 (10%)	-	14 (35%)	-
vaginite	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (5%)	-
Cute perianale	11 (27.5%)	-	15 (37.5%)	6 (15%)
Cute inguinale	4 (10%)	-	12 (30%)	2 (5%)

P248**ITER DIAGNOSTICO TERAPEUTICO NEL CARCINOMA DEL CANALE ANALE: NOSTRA ESPERIENZA**

A. Spera¹, A. Grillo¹, M. Federico¹, T. Cucchiara¹, G. Evangelista², F. Sciumè², M. Midiri¹

¹Università degli Studi di Palermo-Scuola di Specializzazione di Radioterapia; ²ARNAS Civico di Palermo-U.O. di Radioterapia Oncologica, Palermo, Italia

Scopo: Valutazione dell'approccio diagnostico terapeutico del carcinoma del canale anale.

Materiali e Metodi: Abbiamo arruolato 16 pazienti(pz), 4 maschi 12 femmine, età mediana 65 anni trattati per neoplasia anale. L'iter diagnostico ha previsto l'esplorazione digito anorettale seguita da anorettocolonscopia, biopsia della neof ormazione e caratterizzazione istologica. Per la valutazione della diffusione loco regionale di malattia e linfonodale, si acquisiva una Tomografia Assiale Computerizzata total body che in 4 casi evidenziava diffusa iperdensità dell'adipe perirettale. La Tomografia a Emissione di Positroni (PET) è stata eseguita in 2 pz. La neoplasia presentava i caratteri istologici squamocellulari in 15 pz, adenocarcinomatosi in 1 pz e grado di differenziazione G2-G3. Secondo TNM la malattia era in stadio T1-T4/N0 N1 N2. Tutti sono stati trattati con approccio multidisciplinare integrato chemio e radio concomitante con regimi farmacologici a base di mitomicina e 5-fluorouracile. Per il trattamento radiante abbiamo definito due clinical target volume denominati CTV1 e CTV2. Il CTV1 includeva le stazioni di drenaggio linfonodale alla dose totale (DT) da 36 a 45Gy con frazionamento convenzionale di 1.8Gy. Il CTV2 consisteva in un boost sul Gross Tumor Volume(GTV) sui linfonodi positivi o captanti alla PET alla DT di 9Gy. In 2 pz il boost è stato realizzato con brachiterapia interstiziale HDR (BRT-HDR); 1pz è stato trattato con BRT esclusiva alla DT di 30Gy.

Risultati: Dopo il trattamento neoadiuvante, 3 pz sono stati sottoposti a chirurgia con confezionamento di stomia. La tossicità acuta valutata secondo scala di tossicità CTCAE è stata: algie G1-2 e tossicità cutanea G2-3. La tossicità tardiva è stata rilevata in 2 casi con formazione di una fistola ano vaginale. Abbiamo registrato 1 recidiva loco regionale e 2 decessi.

Conclusioni: Per il controllo loco regionale della neoplasia a fronte di una tossicità acuta accettabile la DT di 50-54Gy è necessaria e realizzabile. In base alla percentuale di recidive locoregionali è importante definire lo stato linfonodale per la pianificazione e la scelta dei volumi da irradiare; in caso di positività linfonodale occorre sovradosare i linfonodi positivi adoperando la fusione di immagine, incrementando la dose al GTV con riduzione della variabilità inter-osservatore tipica del contouring radioterapico, definendo il biological target volume e riducendo il volume irradiato e gli effetti avversi acuti e tardivi.

P249**APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON CARCINOMA DEL CANALE ANALE: SIMOULTANEUS INTEGRATED BOOST (SIB) CON VOLUMETRIC-MODULATED RADIATION THERAPY (VMAT) E CHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE**

A. Tozzi, T. Comito, C. Iftode, E. Clerici, A.M. Ascolese, F. Alongi, P. Navarria, E. Villa, A. Gaudino, M. Scorsetti

U.O. Radioterapia e Radiochirurgia, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano, Italia

Obiettivi: Valutare la tossicità acuta ed i risultati preliminari in termini di risposta locale in pazienti con carcinoma spinocellulare del canale anale trattati con volumetric-modulated radiation therapy (VMAT) e chemioterapia concomitante.

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2010 a Marzo 2013 sono stati trattati, dopo consulto multidisciplinare, 38 pazienti con carcinoma spinocellulare del canale anale. La stadi azione prevedeva esami ematochimici ed emocromo completo, RMN pelvica con mdc e TC torace-addome con mdc, ecoendoscopia transanale con biopsia ed accertamento istologico, pancoloscopia. In tutti i pazienti è stata effettuata la TC di Simulazione con mdc ev e per os. In sei pazienti con linfonodi positivi, è stata effettuata anche la PET di Simulazione, per l'individuazione del volume bersaglio tramite fusione di immagini. Il trattamento radiante con tecnica VMAT è stato erogato mediante la tecnica del simultaneous integrated boost (SIB). La dose di prescrizione è stata di 49.5 Gy sulle stazioni linfonodali loco regionali pelviche e di 59.4 Gy sul T ed N positivo, erogata in 33 frazioni con una dose per frazione rispettivamente di 1.5Gy e 1.8 Gy. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a Image-Guided Radiation Therapy (IGRT) con il sistema della cone-beam CT effettuata quotidianamente. La chemioterapia concomitante prevedeva l'impiego di 5-fluorouracile, cisplatino e mitomicina C secondo schema Nigro nella totalità dei pazienti trattati.

Risultati: Nel 91% dei casi il trattamento è stato completato senza interruzioni. La valutazione della tossicità acuta e tardiva è stata effettuata secondo scala RTOG. Nel 9% dei pazienti si è manifestata tossicità gastrointestinale acuta G3, mentre il 17% ha presentato tossicità cutanea acuta G3 in sede perianale. Nessun paziente ha manifestato tossicità tardiva di grado 3 o più alto. Con un follow-up mediano di 25 mesi, il tasso di controllo locale a 1 anno è stato del 100%, con una percentuale di pazienti con risposta completa (RC) di malattia secondo i criteri RECIST dell'82%. Nel 18% dei casi si è ottenuta una risposta parziale (RP) di malattia.

Conclusioni: Il trattamento radiante con tecnica VMAT e chemioterapia concomitante, erogato mediante tecnica SIB, è ben tollerato, con un tasso accettabile di tossicità acuta e tardiva e si associa ad un eccellente controllo locale di malattia.

P250**IRRADIAZIONE PROFILATTICA INGUINALE NEI PAZIENTI CON CARCINOMA DELL'ANO: IL POSSIBILE RUOLO PROGNOSTICO DELLE DIMENSIONI NELLA MALATTIA T2**

F. Trippa, L. Draghini, R. Rossi, M. Coccetta¹, V. Nicolao², P. Anselmo, M.L. Basagni, L. Chirico, E. Maranzano

S.C. di Radioterapia Oncologica; ¹S.S.D. di Colonproctologia; ²S.S. di Ecoendoscopia, Azienda Ospedaliera "S.Maria", Terni, Italia

Scopo: Non tutti i pz con carcinoma squamoso dell'ano (CSA) e negatività clinico-strumentale (NO) sono sottoposti a radioterapia profilattica inguinale (RTPI) per la tossicità correlata. Abbiamo valutato retrospettivamente nella nostra casistica questo gruppo di pz.

Materiali e Metodi: Dal 2001 al 2012, sono stati trattati 32 pz (M/F:7/25) con CSA NO, età mediana di 68 anni (range,43-80) e PS Karnofsky mediano di 100 (range,70-100). Lo stadio del tumore primitivo era: T1 in 8 (25%), T2 in 19 (59%), T3 in 1 (3%) e T4 in 4 (13%) pz. In 21 (65%) pz è stata somministrata chemioterapia concomitante (mitomicina e fluorouracile). Tutti i pz sono stati irradiati con fotoni X di 5-15meV e tecnica conformazionale con 3-4 campi, la pelvi ed in tumore primitivo hanno ricevuto una dose mediana di 45Gy (range,44-50) e di 59.4Gy (range,60-64.8). La RTPI è stata somministrata in 14 (44%) pz, 0 su 8 (0%) T1, 9 su 19 (47%) T2, 1 su 1 (100%) T3 e 4 su 4 (100%) T4 con dose mediana di 45Gy (range,45-50,4).

Risultati: La sopravvivenza mediana è stata 58.5 mesi (range,5-96); 29 (91%) pz hanno ottenuto una remissione completa della malattia, 3 (9%) una stazionarietà, la durata mediana della risposta è stata di 34 mesi (range,5-96). La tossicità acuta cutanea è stata di grado (g) I in 9 (28%) pz, gII e III in 22 (69%) ed in 1 (3%) pz. È stata rilevata diarrea gI in 23 (72%) pz, gII in altri 8 (25%). I pz sottoposti a chemioterapia hanno avuto una leucopenia gII in 11 (34%) casi e gIII in 1 (3%) caso. Abbiamo registrato una tossicità cutanea cronica con fibrosi e stenosi anale in 7 (22%) pz; 6 (43%) dei 14 pz sottoposti a RTPI hanno avuto una tossicità cutanea gII risolta con terapia locale. Dopo un tempo mediano di 11 mesi, in 6 (18%) pz, tutti T2, è stata diagnosticata una recidiva inguinale: 4/10 (40%) pz non irradiati sugli inguini e 2/9 (22%) pz trattati con RTPI. In tutti i pz con recidiva inguinale le dimensioni del tumore primitivo erano comprese tra 3 e 5cm. In 2 dei pz recidivi la progressione è stata anche sistemica, in nessun caso è stata diagnosticata una ripresa di malattia a livello dell'ano.

Conclusioni: Nei pz con CSA NO rimane controversa l'indicazione alla RTPI nella malattia T2. I nostri dati, anche se su una casistica numericamente limitata, sembrano confermare quanto già ipotizzato in letteratura: il pz con CSA NO e malattia T2 non trattata con RTPI ha un maggior rischio di recidiva inguinale se le dimensioni del tumore primitivo sono >3cm.

P251**RADIOTERAPIA VOLUMETRICA GUIDATA DALLE IMMAGINI NEI TRATTAMENTI COMBINATI DEL CARCINOMA ANALE: OUTCOMES E TOSSICITA' DI UNO SCHEMA IPOFRAZIONATO ACCELERATO IN CINQUE SETTIMANE**

S. Vagge, A. Bacigalupo, L. Belgioia, G. Timon, D. Aloï, R. Corvò

U.O.C. di Radioterapia Oncologica; IRCCS San Martino IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova; Università degli Studi di Genova, Italia

Scopo: L'impiego della radioterapia a intensità modulata (IMRT) nel trattamento combinato dei tumori del canale anale permette di ridurre la tossicità acuta (RTOG 0529). Diminuire la durata totale del trattamento (OTT) chemio-radioterapico (CT-RT) può migliorare il controllo locale (Ben-Josef JCO 2010). Scopo principale di questa analisi retrospettiva è valutare la tossicità acuta di un trattamento CT-RT con IMRT volumetrica guidata dalle immagini (IGRT) con uno schema ipofrazionato accelerato in 5 settimane. Scopo secondario è determinare il controllo locale e la sopravvivenza.

Materiali e Metodi: Da Aprile 2009 a Dicembre 2012, ventisette pazienti con diagnosi istologica di carcinoma del canale anale sono stati trattati con CT concomitante ad IMRT volumetrica e IGRT quotidiano con Tomoterapia elicoidale. Il 67% dei pazienti era in stadio III, il 18% in stadio II e il 15% in stadio I (Tabella 1). Mitomicina (MMC) e 5 Fluorouracile (5-FU) sono stati somministrati a 21 pazienti nel corso della prima e quinta settimana di trattamento. Due pazienti non hanno ricevuto CT e 4 hanno ricevuto Capecitabina. La dose mediana erogata sulla pelvi è stata di 45Gy (41.4-45) in 25 frazioni, mentre su T ed N+ sono stati erogati 55Gy (50.6-55) con un boost simultaneo integrato (SIB) (Tabella 1). La tossicità acuta è stata riportata secondo i criteri CTCAE v.3. La stima dei parametri di sopravvivenza totale (OS), libera da malattia (DFS) e libera da colostomia (CFS) è stata valutata con il metodo Kaplan Meier.

Tabella 1.

N	T				Total
	1	2	3	4	
0	4	4	1	1	10
1	/	5	3	4	12
2	/	2	1	1	4
3	/	1	/	/	1
Total	4	12	5	6	27

Stage	N° di pazienti (%)	N° di frazioni	Dose su T e N+	Dose su pelvi
I	4 (15%)	23	50.6 Gy	41.4 Gy
II	5 (18%)	24	52.8 Gy	43 Gy
III	18 (67%)	25	55 Gy	45 Gy

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 26 mesi (range 5-47). Tossicità acute di grado 2 di tipo gastrointestinale (GI), genitourinaria (GU) e cutanea

sono state rilevate rispettivamente in 5 (19%), 2 (7%) e 15 (56%) pazienti. La sola tossicità di grado 3 rilevata è stata di tipo cutaneo in 5 (19%) dei pazienti. L'OTT mediano è stato di 35 giorni (range 32-38) e non è stata registrata alcuna interruzione del trattamento dovuta a tossicità acuta. La CFS, la DFS e la OS stimate a 3 anni sono state rispettivamente del 88%, 70% e 85%.

Conclusioni: Il trattamento CT-IMRT volumetrica e IGRT con frazionamento accelerato ipofrazionato in 5 settimane si è dimostrato ben tollerato con tossicità acute molto limitate. Gli ottimi risultati in termini di controllo locale e sopravvivenza meritano uno studio prospettico.

P252**RISULTATI CLINICI E FATTORI PROGNOSTICI DOPO RADIOTERAPIA CURATIVA NEI PAZIENTI CON CANCRO ANALE: L'ESPERIENZA DI UNA SINGOLA ISTITUZIONE**

L. Amoroso, M.F. Osti, L. Agolli, C. Scaringi, S. Bracci, G. Minniti, F. Saporetto, P. Grimaldi, R. Maurizi Enrici

AO Sant'Andrea, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università "Sapienza" - Roma

Scopo: Il nostro obiettivo è stato di analizzare retrospettivamente una serie di pazienti con cancro anale trattati con intento curativo presso il nostro Istituto, in termini di sopravvivenza, controllo locale e tolleranza.

Materiali e Metodi: Quarantadue pazienti con cancro anale sono stati trattati con radioterapia associata o meno a chemioterapia concomitante. Trentaquattro pazienti sono stati trattati con frazionamento convenzionale con tecnica radioterapica 3-dimensionale. Sei pazienti sono stati trattati con tecnica IMRT-SIB (Intensity Modulated Radiotherapy - Simultaneous Integrated Boost) associato a IGRT (Image Guided Radiotherapy). Le tossicità sono state valutate con scale RTOG. Sono state valutate le sopravvivenze e il controllo locale. Inoltre, è stato valutato l'impatto dei fattori prognostici sulla sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da malattia (DFS), sopravvivenza specifica di malattia (DSS), sopravvivenza libera da colostomia (CFS) e sopravvivenza libera da metastasi a distanza (MFS).

Risultati: Lo stadio di malattia era come segue: 9 pazienti stadio I, 15 pazienti stadio II, 4 pazienti stadio IIIA, e 14 pazienti stadio di malattia IIIB. Venticinque pazienti non presentavano coinvolgimento linfonodale. L'OS, DSS, DFS, CFS, MFS a 5-anni sono state 72,7%, 84,2%, 85,7%, 81,1% e 87,1%, rispettivamente. All'analisi univariata, il T è emerso come fattore significativo per l'OS, DSS, CFS e DFS, mentre l'N è risultato statisticamente significativo per la DSS. All'analisi multivariata, il T è risultato un fattore significativo per l'OS e la CFS. Conclusioni: I nostri dati confermano che il trattamento radio-chemioterapico nel cancro anale è fattibile e può fornire un beneficio di sopravvivenza con accettabili tassi di tossicità. Il T e l'N devono essere considerati importanti fattori prognostici per la sopravvivenza.

P253**INIZIALE ESPERIENZA NEL TRATTAMENTO DEI CARCINOMI DELL'IPOFARINGE LOCALMENTE AVANZATO CON RADIOTERAPIA AD INTENSITA' MODULATA (IMRT) E SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST (SIB)**

F. Matteucci¹, L. Fatigante¹, S. Ursino¹, A. Sainato¹, P. Ferrazza¹, N.L.V. Cernusco¹, P. Cocuzza¹, V. Menghini¹, V. Mazzotti¹, V. Giaconi¹, L. Forte², S. Medoro², G. Zini², C. Greco¹

¹U.O. Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; ²U.O. Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Italia

Scopo: Questo lavoro descrive l'esperienza delle unità operative di Radioterapia di Pisa e di Ferrara nella gestione e nel trattamento esclusivo con IMRT delle neoplasie squamose del distretto ipofaringeo.

Materiali e Metodi: Tra il dicembre 2010 ed il febbraio 2012, 9 pazienti con età media di 66 anni (55-77) affetti da carcinoma squamoso localmente avanzato all'ipofaringe, 4 in stadio III e 5 in stadio IV, sono stati trattati con radioterapia esclusiva, associata a chemioterapia concomitante con cisplatino 40 mg/m² settimanale in sette casi; sei pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia di induzione secondo schema taxotere-cisplatino-5fluorouracile. Tutti i pazienti sono stati trattati con radioterapia ad intensità modulata, 4 con IMRT sliding windows e 5 con volumetric modulated arc therapy (VMAT): il trattamento ha previsto l'erogazione di 30 frazioni in SIB su tre livelli di dose: 66 Gy sul volume tumorale e sulle adenopatie clinicamente positive, 60 Gy sulle stazioni linfonodali contigue alle adenopatie positive e 54 Gy sulle stazioni linfonodali successive a minor rischio di interessamento microscopico.

Risultati: Con un follow-up mediano di 16 mesi (3-27) abbiamo osservato un'ottima risposta al trattamento con due pazienti in ripresa di malattia a circa un anno dalla fine della radioterapia ed un decesso non correlato alla malattia. Non abbiamo osservato un'elevata tossicità, in particolare nessun caso di tossicità G4; quale tossicità G3 abbiamo osservato un caso di mucosite ed un caso di anemia. La disfagia è stata limitata con un solo posizionamento di PEG a Scopo: preventivo prima dell'inizio della radioterapia; dei 7 pazienti che hanno presentato calo ponderale, in un solo caso è stato necessario approntare una alimentazione parenterale.

Conclusioni: Nonostante la nostra esperienza con il SIB e IMRT/VMAT sia relativamente breve si è dimostrata tecnica promettente gravata da basse percentuali di tossicità grave.

P254**RADIOTERAPIA ESCLUSIVA O CHIRURGIA SEGUITA DA RADIOTERAPIA ADIUVANTE? L'ESPERIENZA DELL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE NEL TRATTAMENTO DEL TUMORE DELL'IPOFARINGE IN STADIO LOCALMENTE AVANZATO**

C. Franzese, S. Cassani, F. Paiar, I. Giacomelli, S. Cappelli, G. Zei, S. Cecchini, E. Monteleone, B. Agresti, G.P. Biti

Unità di Radioterapia, Università di Firenze, Italia

Scopo: Il trattamento del tumore dell'ipofaringe continua a rappresentare un punto ancora dibattuto nella patologia del distretto testa-collo, in particolare modo per quanto riguarda la malattia localmente avanzata. Lo Scopo: di questa analisi retrospettiva è stato di valutare la tossicità e l'outcome dei pazienti trattati con radio-chemioterapia esclusiva rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia e radioterapia postoperatoria.

Materiali e Metodi: Dal 2000 al 2011 sono stati trattati presso la Radioterapia dell'Università di Firenze 47 pazienti affetti da carcinoma dell'ipofaringe. Con un'età media di 65.2 anni, tutti pazienti presentavano un'istologia positiva per carcinoma a cellule squamose, di questi: 7 pazienti presentavano malattia in Stadio I-II, 13 in stadio III e 27 in stadio IV. Il 42.5% dei pazienti veniva sottoposto a chirurgia e successivamente radioterapia postoperatoria (gruppo I), il 57.3% dei pazienti invece aveva effettuato un trattamento radioterapico ad intento radicale (gruppo II) con preservazione laringea. Erano stati sottoposti a chemioterapia concomitante 4 e 11 pazienti nel gruppo I e II rispettivamente.

Risultati: Con un follow-up medio di 2.2 anni, al momento dell'analisi erano in vita 24 pazienti, di cui 13 del gruppo I e 11 del gruppo II. Era stata osservata tossicità acuta di Grado 1-2 in 10 pazienti, tossicità di Grado 3 in 18 pazienti e tossicità di Grado 4 in 1 solo paziente. Dei pazienti con tossicità G1-2, il 60% aveva effettuato chemioterapia di induzione e/o concomitante, mentre il 43% tra i pazienti con tossicità grado 3-4. In 23 casi è stata necessaria almeno una sospensione del trattamento ed in 8 pazienti l'ospedalizzazione per terapie di supporto. Nel gruppo di pazienti trattati con radioterapia radicale 13 hanno mostrato risposta completa, 5 risposta parziale e 9 progressione di malattia. La sopravvivenza globale (OS) a 1 e 3 anni è del 73% e 48% rispettivamente; è stato evidenziato un miglior outcome in termini di OS nei pazienti operati rispetto ai pazienti trattati con (chemio) radioterapia.

Conclusioni: La strategia di trattamento del carcinoma ipofaringeo si è evoluta nel tempo tuttavia mentre la radioterapia è il trattamento di scelta per la malattia in fase precoce, ancora da identificare è lo standard terapeutico nella malattia localmente avanzata in cui risulta ancora difficile la preservazione d'organo.

P255**RADIOTERAPIA A INTENSITÀ MODULATA CON BOOST SIMULTANEO NEI CARCINOMI DELL'IPOFARINGE E DELLA LARINGE LOCALMENTE AVANZATI: RISULTATI CLINICI**

C. Furlan¹, G. Franchin¹, E. Vaccher¹, R. Talamini¹, C. Gobitti¹, G. Grando², E. Minatel¹, M. Trovò¹, A. Drigo¹, M.G. Trovò¹, L. Barzan²

¹Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano;
²Otorinolaringoiatria, Ospedale "S. Maria degli Angeli", Pordenone, Italia

Scopo: Il carcinoma della laringe e dell'ipofaringe sono rispettivamente il tumore più comune e quello con la peggior prognosi tra i tumori del capo-collo. Abbiamo analizzato retrospettivamente la nostra casistica di chemio-radioterapia (CT-RT) in pazienti con carcinoma localmente avanzato (stadi III-IV) dell'ipofaringe e della laringe confrontando i risultati in relazione alla sede di malattia.

Materiali e Metodi: Da settembre 2008 a giugno 2012 abbiamo trattato 60 pazienti con carcinoma operabile della laringe (26 casi) e dell'ipofaringe (34 casi) avviati a un protocollo di preservazione d'organo con CT-RT. La strategia di associazione chemioterapica dipendeva dalla sede e dallo stadio. I pazienti con tumore laringeo in stadio T3N0-1 venivano trattati con RT concomitante a cisplatino tri-settimanale. I pazienti con tumore laringeo in stadio T2-T4N2-3 e tutti i casi di tumore dell'ipofaringe in stadio T2-4N0-3 venivano trattati con 3 cicli di chemioterapia di induzione (TPF in 40 pazienti, e PF in 5 pazienti). La RT è stata erogata in tutti i pazienti con tecnica ad intensità modulata e boost simultaneo (SIB-IMRT), fino alla dose di 71 Gy in 33 frazioni (2.15 Gy/fr).

Risultati: Cinquantatre/Sessanta pazienti (88.3%) hanno ottenuto la remissione completa. La preservazione d'organo è stata ottenuta in 52 pazienti (86.6%): 7 pazienti (3 affetti da carcinoma della laringe e 4 dell'ipofaringe) sono stati sottoposti a chirurgia di salvataggio per mancata remissione completa, uno per necrosi laringea post CT-RT. Con un follow-up medio di 29 mesi (range, 9-58 mesi), la sopravvivenza globale a 3 anni è stata del 60%. La sopravvivenza causa-specifica a 3 anni dei pazienti con carcinoma della laringe è stata dell'84% vs 56% del gruppo ipofaringe (p=0.14 sec. Log-rank test). La sopravvivenza libera da malattia a 3 anni dei pazienti con carcinoma della laringe è stata del 66% vs. 52% del gruppo ipofaringe (p=0.18).

Conclusione: L'associazione SIB-IMRT e chemioterapia ha permesso di ottenere un tasso di preservazione d'organo soddisfacente sia nei pazienti affetti da carcinoma localmente avanzato della laringe che dell'ipofaringe. I pazienti con carcinoma dell'ipofaringe trattati con chemioterapia di induzione seguita da SIB-IMRT (71 Gy, 2.15 Gy/fr) hanno mostrato risultati di sopravvivenza comparabili a quelli dei pazienti affetti da carcinoma della laringe.

P256**CARCINOMA IPOFARINGEO (HPC) LOCALMENTE AVANZATO: TOSSICITÀ IN PAZIENTI CHEMIO-RADIOTRATTATI CON TECNICA VMAT**

A. Podhradská, S. Naimo, C. Gumina, C. Julita, S. Terrevazzi, E. Bonetto, O. Ceccarini, S. Brenna, R. Petrucci, G. Gardani

Reparto di Radioterapia Ospedale San Gerardo Monza, Italia

Scopo: Dimostrare la fattibilità e la tolleranza di un trattamento radiante V-MAT combinato con CDDP nei carcinomi dell'ipofaringe localmente avanzati (HPC).

Materiali e Metodi: Abbiamo esaminato 7 pazienti con HPC localmente avanzato trattati con chemioterapia concomitante con CDDP da gennaio 2012 ad aprile 2013 nel reparto di radioterapia dell'ospedale San Gerardo di Monza. Sono stati sottoposti a RT a Scopo: curativo 6 pazienti (70Gy su T e 60Gy su N, con linfonodi laterocervicali bilaterali) e 1 paziente a scopo palliativo (40Gy su T). Abbiamo utilizzato fotoni da 6MV ed una frazione giornaliera da 2Gy per 5giorni settimanali. Avvalendoci dell'IGRT è stata eseguita una cone beam CT pre-trattamento con V-MAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), tecnica dinamica la cui peculiarità è l'erogazione della dose prescritta mediante uno o più archi di rotazione del gantry, durante i quali variano: il dose rate, la configurazione delle lamelle, la posizione dei collimatori, l'angolo e la velocità del gantry. Questa tecnica ci ha permesso di adattare la distribuzione di dose alla geometria del tumore dando dosi diverse a punti differenti del PTV con una rapida caduta di dose attorno alla silhouette tumorale. I pazienti hanno effettuato durante il trattamento una visita medica settimanale, con esami ematici o strumentali e con un successivo follow-up post-RT. Abbiamo quindi valutato la tossicità e la fattibilità del trattamento.

Risultati: Il follow-up medio è stato di 6 mesi (2-8 mesi). Abbiamo valutato i principali effetti collaterali di questo tipo di trattamento. Abbiamo osservato che tutti i pazienti, hanno presentato eritema (maxG1) ma con risoluzione dopo il trattamento senza la necessità di una terapia medica. In tutti il dolore è stato ben controllato (3 hanno necessitato di corticosteroidi e 1 ha avuto bisogno di oppioidi); anche questo sintomo si è risolto dopo RT. 6/7 hanno presentato sintomi; i più comuni sono stati: micosi (trattata con antifungini), mucosite (maxG1), disfagia (trattata con corticosteroidi e con modifiche dell'alimentazione), disfonia, disgeusia e xerostomia. Tutti i sintomi si sono risolti a fine trattamento, tranne xerostomia (3/7) e disgeusia (2/7), che ad oggi persistono. Nessuno ha necessitato di SNG o altri dispositivi. Attualmente tutti pazienti sono in follow-up.

Conclusioni: La chemio-radioterapia (CDDP e V-MAT) in HPC localmente avanzato è stata ben tollerata dai nostri pazienti con una bassa percentuale di effetti collaterali.

P257**RABDOMIOSARCOMA EMBRIONALE: LA NOSTRA ESPERIENZA NEL TRATTAMENTO DELLA FORMA LOCALIZZATA**

L. Benvegna¹, L. Purpura¹, L. Pollara¹, V. Gruppuso¹, M. Bono², G. Mortellaro², F. Sciumè², M. Midiri¹

¹Università degli Studi di Palermo-Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²ARNAS Civico di Palermo-U.O. di Radioterapia Oncologica, Italia

Scopo: In questo studio abbiamo valutato la risposta loco-regionale al trattamento radiante e l'insorgenza di effetti tossici precoci e tardivi in una bambina di 4 anni con rhabdomyosarcoma embrionale a localizzazione addominale giunta alla nostra osservazione.

Materiali e Metodi: Nel marzo del 2009 ricovero in Chirurgia pediatrica per addome acuto. Alla TC addome si riscontra una massa di grosse dimensioni (12x11 cm) posteriormente e a sinistra della vescica senza infiltrarla. La laparotomia esplorativa con biopsia pone diagnosi di RMS embrionale (stadio III IRS). Discusso il caso, si decide terapia con CT neoadiuvante, chirurgia e a seguire CT-RT concomitante. Dopo il 3° ciclo di CT neoadiuvante con IVADO (secondo il protocollo Ep SSG RMS 2005), la TC addome mostra una riduzione di circa il 70% della massa tumorale (4,7x3 cm) che viene quindi asportata chirurgicamente in modo completo. Nel giugno del 2009 si programma trattamento radiante e si decide di eseguire, prima dell'intervento chirurgico, TC diagnostica c/s m.d.c. in posizione di trattamento per avere una base di confronto con la TC di simulazione nella contornazione del target. Si esegue successivamente TC di simulazione virtuale con sistemi di immobilizzazione personalizzati (cuscino pneumatico, maschera termoplastica dell'addome, base 3D LINE). Si procede quindi al trattamento radiante 3DCRT, con fotoni di energia 6-15 MV, per una dose di 1.8 Gy/fr fino alla dose totale di 41.4 Gy sull'emibacino sinistro. Vengono rispettati i constraints di dose per gli OAR: rene dx e sx (<12 Gy), midollo (<42 Gy), vescica e retto (<50Gy).

Risultati: Durante il trattamento radiante non sono comparsi effetti tossici di tipo ematologico, intestinale ed urinario. A quattro anni di follow-up la paziente è in buone condizioni generali; non si riscontrano alterazioni della crescita né disordini di tipo urinario o intestinale da ricondursi alla RT. Si sottopone a controlli periodici semestrali con esami di laboratorio e diagnostico-strumentali. L'ultimo controllo è risultato negativo per ripresa locale di malattia.

Conclusioni: Nonostante gli ottimi risultati del trattamento radiante, ci riserviamo di esprimere un giudizio prognostico sulla conservazione della capacità riproduttiva dell'ovaio destro data la giovane età della paziente.

P258**PROTONTERAPIA DEL RABDOMIOSARCOMA DELLA CONGIUNTIVA: ESPERIENZA DEL CENTRO "CATANA" E DATI A LUNGO TERMINE**

R. Bevilacqua, B. De Pasquale, E.F. Rizzo, A. Scuderi, R.L.E. Liardo, A. Pagana, M.C. Campisi, L. Raffaele, V. Salamone, C. Spatola, G. Privitera.

U.O. Radiodiagnostica e Radioterapia Oncologica, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania; U.O. Radiodiagnostica e Radioterapia Oncologica, PO Gaspare Rodolico, Catania, Italia

Scopo: Il rhabdomyosarcoma dell'orbita (RMS-O) è la più frequente neoplasia orbitaria in età pediatrica rappresentandone, da sola, il 10% di tutti i casi. La congiuntiva costituisce una delle localizzazioni. I dati della letteratura dimostrano che i trattamenti multidisciplinari hanno incrementato la sopravvivenza. Nel nostro studio la scelta di effettuare il trattamento adiuvante con protoni e chemioterapia sistemica, ha avuto la finalità di ottimizzare il controllo locale della malattia, mantenendo la funzionalità visiva e riducendo gli effetti collaterali a lungo termine.

Materiali e Metodi: Dal gennaio 2005 al dicembre 2012 sono stati arruolati 4 pz affetti da RMS-O non metastatico con età compresa tra 9-14 anni, tutte femmine. Le lesioni erano localizzate al canto antero-infero-mediale dell'occhio dx, 3 pz, e dell'occhio sn 1 pz. Le pz sono state inserite nel Gruppo Terapeutico Standard Risk (SubGroup C) del Protocollo Europeo EpSSg RMS2005: RMS non alveolare, Gruppo IRS III. Dopo chirurgia R1 è stata eseguita chemioterapia adiuvante (protocollo IVA) e adroterapia. Il trattamento con protoni è stato eseguito presso il Centro Catana. È stato utilizzato un fascio di protoni con energia pari a 62 MeV utilizzando un campo diretto anteriore. La dose totale erogata è stata di 44,8 GyE, con frazionamento bi-giornaliero di 5,6 GyE, per otto frazioni.

Risultati: Il follow up è stato condotto ogni tre mesi per i primi due anni, ogni sei mesi nei due anni successivi e, attualmente, ogni anno. Tutte le pz hanno conseguito RC. Gli effetti radio indotti in fase acuta sono stati rappresentati da eritema congiuntivale G2, scala CTCAE 4.03, regredito in tre mesi con terapia corticosteroidea. Non è stata riscontrata alterazione del visus né insorgenza di cataratta. In tutte le pz si è avuto un buon risultato estetico, anche in presenza di madarosi persistente alla palpebra inferiore. Assente deficit neurosensoriale ed endocrino.

Conclusioni: L'impiego del fascio di protoni, nel trattamento della localizzazione congiuntivale del RMS-O, consente di limitare la dose erogata solo al target, con rapida caduta della stessa, risparmiando i tessuti sani limitrofi. Tale peculiarità è di particolare rilievo in età pediatrica, anche in rapporto alla assenza di alterazioni auxologiche radioindotte.

P259**IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA ESTERNA NEL TRATTAMENTO MULTIDISCIPLINARE DEI SARCOMI DELLE PARTI MOLLI DELL'ETA' PEDIATRICA**

A. Cortesi, S. Cammelli, A. Arcelli, F. Labropoulos, I. Ammendolia, A. Galuppi, M. Zompatori

UO Radioterapia, Policlinico S. Orsola Malpighi - Bologna, Italia

Scopo: Studio retrospettivo, osservazionale. Scopo principale è verificare il controllo locale di malattia, la sopravvivenza libera da malattia e la qualità di vita nei sarcomi dei tessuti molli in età pediatrica trattati con chirurgia, chemioterapia adiuvante e radioterapia esterna.

Materiali e Metodi: Dal 2003 al 2011, presso l'Unità Operativa di Radioterapia del Policlinico S. Orsola Malpighi, sono stati trattati con radioterapia esterna post-operatoria 10 pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli (6 femmine, 4 maschi), di età compresa tra 4 e 15 anni. Presentavano istologie differenti: sarcoma sinoviale, rabdomiosarcoma, triton tumor, sarcoma epitelioidoide, sarcoma di Ewing, sarcoma fusocellulare. Erano stati tutti sottoposti a precedente intervento chirurgico di escissione e 8/10 avevano eseguito chemioterapia (Ifosfamida +/- Doxorubicina, Topotecan+Carboplatino). Il trattamento radiante esterno è stato eseguito con tecnica 3D-CRT mediante campi multipli di Fotoni X. Dose RTE: tra 4140 cGy erogata in 23 frazioni e 6000 cGy in 30 sedute. 1/10 pz (sarcoma fusocellulare) presentava secondarismi polmonari già all'esordio. Follow-up mediano di 4 anni (2-8 anni).

Risultati: Il 70% dei pazienti presentava sopravvivenza libera da malattia al follow-up mediano di 4 anni. Solamente 2/10 pazienti (triton tumor, rabdomiosarcoma alveolare) hanno sviluppato secondarismi polmonari in una media di 2,2 anni. Nessun paziente ha presentato recidiva loco-regionale di malattia. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, tutti i pazienti con sede di esordio a livello degli arti (90%) hanno avuto normali esiti chirurgici con buon risultato estetico, ottima tolleranza al trattamento radiante, mantenimento della funzionalità motoria nel 100% dei casi, non deficit neuro-muscolari in loco. Buona funzionalità respiratoria e mantenuta soddisfacente la funzionalità digerente per il paziente trattato su regione sottodiaframmatica.

Conclusioni: La radioterapia, nell'ambito del trattamento multidisciplinare dei sarcomi delle parti molli dell'età pediatrica, svolge un ruolo importante e permette, insieme alla chirurgia, il raggiungimento di ottimi risultati in termini di controllo locale della malattia. Altrettanto buoni sono i risultati emersi dalla nostra casistica in termini di effetti collaterali anche se l'esiguo numero di casi non permette di trarre conclusioni definitive in questo senso.

P260**TRATTAMENTO INTEGRATO NEI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI DELL'ETA' PEDIATRICA: NOSTRA ESPERIENZA**

S. Fouraki, A. Di Mino, C. Proietti Semproni, I. Marinelli, R. Cassese, N. Bulzonetti, V. Tombolini

Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-Patologiche Policlinico Umberto I, Radioterapia Oncologica, Roma, Italia

Scopo: Il presente studio retrospettivo ha lo scopo di valutare la sopravvivenza globale (OS) e quella libera da malattia (DFS) e l'influenza su di loro di alcuni fattori prognostici nei pazienti (pz) pediatrici con sarcomi dei tessuti molli (STM).

Materiali e Metodi: Dal Settembre 1981 al Gennaio 2012 sono stati trattati 19 pz (10 M, 9 F, età: 2-19 anni) affetti da STM a livello della regione testa collo (21%), retroperitoneale (26.3%), del tronco (31.6%) e delle estremità (21%). I pz sono stati trattati con i seguenti protocolli terapeutici: 11 con un approccio multimodale che comprendeva chirurgia, chemioterapia (CHT) e radioterapia (RT), uno con chirurgia e RT, 6 con CHT e RT e un caso con sola RT. Nei 12 pz operati, la resezione della massa era completa in 10 casi (83.3%); un paziente aveva margini positivi e un altro margini "close". La RT, eseguita con tecnica 2D (89%) e 3D-CRT (11%), è stata erogata con dosaggio totale di 3000-5100 cGy.

Risultati: L'OS e il DFS ad un anno è stata del 84.2% e del 68.4% rispettivamente, mentre a 5 anni del 78.9% e del 63.1%. I valori più significativi di OS e DFS sono stati osservati nei casi trattati con l'approccio multimodale, mentre i fattori prognostici più importanti erano la sede del tumore, il grading e la radicalità dell'intervento chirurgico. Nel gruppo dei pazienti non operati/ operati non radicalmente il 66.6% dei casi non ha avuto una risposta al trattamento mentre il 33.3% ha avuto recidiva di malattia, a dimostrazione dell'importanza della radicalità dell'intervento chirurgico. I fattori prognostici maggiormente rilevanti per il controllo della malattia a distanza erano il grado istologico, lo stadio del tumore e la CHT. Conclusioni: Il nostro studio, ribadisce l'importanza dell'approccio multimodale (intervento chirurgico, chemioterapia e radioterapia) nel trattamento dei sarcomi dei tessuti molli.

P261**RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE NEL TRATTAMENTO DEI SARCOMI DELLE PARTI MOLLI-NON RABDOMIOSARCOMA LOCALIZZATO IN ETA' PEDIATRICA: ESPERIENZA DELL'UNIVERSITA' DI FIRENZE**

A. Mancuso, F. Meacci, I.F. Furfaro, T. Masoni, A. Turkaj, D. Franceschini, D. Scartoni, V. Di Cataldo, D. Greto, B. Detti, B. Agresti, S. Scocciati, L. Livi, G.P. Biti

Azienda Ospedaliero – Universitaria Careggi Firenze; SODC Radioterapia, Università degli Studi di Firenze, Italia

Scopo: Valutazione dell'outcome dei pazienti pediatrici affetti da sarcomi delle parti molli-non rabdomiosarcomi sottoposti a trattamento radioterapico.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente 9 bambini (6 maschi e 3 femmine) affetti da sarcomi delle parti molli-non rabdomiosarcomi trattati presso il nostro Istituto tra il 1998 ed il 2012. L'età media alla diagnosi era di 13 anni (range 2-22 anni). L'esame istologico ha mostrato sarcoma sinoviale (n=1), fibrosarcoma (n=4); tumore maligno delle guaine dei nervi periferici (n=3); condrosarcoma mesenchimale (n=1). Due pazienti erano affetti da neurofibromatosi di tipo 1. Il tumore primitivo si trovava nel distretto testa-collo (n=4), nel distretto toracico (n=2), in sede intracranica (n=1), nella pelvi (n=1), a livello della base cranica (n=1). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento chemioterapico secondo i protocolli EpSSG NRSTS 2005 (n=6), SIOP MMT 95 (n=2) e RMS 96 (n=1). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento radioterapico conformazionale per una dose totale media di 54 Gy (range 50.4-64.8 Gy) con frazionamento convenzionale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento radioterapico alla diagnosi, tranne due pazienti che sono stati trattati con radioterapia al momento della recidiva.

Risultati: Ad un follow-up medio di 12 mesi (range 5.6-156.7 mesi), 3 pazienti risultavano vivi e senza evidenza di malattia mentre 6 pazienti erano deceduti per progressione di malattia. L'Overall Survival (OS) medio è risultata di 2.2 anni (range 0.8-19.2 anni). L'OS attuariale a 3 anni è risultata essere pari al 41.7% dei pazienti. Tra i pazienti andati incontro a progressione di malattia, tre hanno presentato una recidiva locale, uno ha presentato metastasi a distanza e due hanno presentato sia recidiva locale che metastasi a distanza.

Conclusioni: Nonostante la prognosi dei sarcomi delle parti molli-non rabdomiosarcomi sia tuttora severa, un approccio terapeutico multimodale che preveda la combinazione di chirurgia, radioterapia e chemioterapia intensiva è fattibile ed in alcuni casi efficace in questa popolazione di pazienti.

P262**L'INIBITORE DI ERKS, U1026, ABROGANDO L'ASSE MOLECOLARE MEK/ERK-AURORA CHINASI B, RIDUCE IL POTENZIALE TUMORIGENICO, FAVORISCE L'APOPTOSI ED AUMENTA LA RADIOSENSIBILITA' IN MODELLI PRE-CLINICI DI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI DELL'ETA' PEDIATRICA**

F. Marampon, G.L. Gravina, P. Bonfili, P. Franzese, M. Di Staso, V. Ruggieri, M.E. La Verghetta, S. Parente, A. Fratticci, M. Cerasani, D. Di Genova, F. Vittorini, M. Mancini, V. Tombolini, E. Di Cesare

Dipartimento di Biotecnologie e Scienze Mediche Applicate, Università di L'Aquila, L'Aquila; Unità Operativa Radioterapia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila, Italia

Scopo: Il pathway di MEK/ERK controlla positivamente il potenziale tumorigenico e la radiosensibilità di moltissime tipologie tumorali. Pressochè sconosciuto è il suo ruolo nei tumori dei sarcomi molli propri dell'età pediatrica. Qui abbiamo voluto esaminare il pathway di MEK/ERK governa la radiosensibilità e potenziale cancerogeno di cellule derivate da rabdomiosarcomi e osteosarcomi propri dell'età pediatrica.

Materiali e Metodi: Linee cellulari di rabdomiosarcoma (TE671, RD, RH30) e di osteosarcoma (SAOS, LM8, MG63) sono state utilizzate per verificare la nostra ipotesi.

Risultati: L'U0126, specifico inibitore di MEK/ERK, riduceva il potenziale oncogeno e ripristinava la risposta alle radiazioni in tutti i modelli cellulari utilizzati. La risposta cellulare indotta dal trattamento con U0126, andava di pari passo con l'inibizione della fosforilazione di ERKs, la riduzione dei livelli di espressione della Aurora-chinasi-B e l'aumento dei segnali apoptotici. Il trattamento con U0126 induceva una netta down-regulation dei livelli di espressione proteica della DNA-PKcs, suggerendo che una migliore risposta alle radiazioni era conseguente ad un ritardo nell'attivazione dei meccanismi di riparazione del DNA. Il silenziamento delle ERKs mediato da siRNA confermava il legame funzionale tra MEK/ERKs e l'Aurora-chinasi-B. L'uso dello AZD1152, inibitore selettivo Aurora-B, contrastava la tumorigenicità ed il fenotipo radioresistente in tutte le linee di cellule cancerose utilizzate.

Conclusioni: Con questo studio abbiamo dimostrato che l'inibizione dell'asse molecolare MEK/ERK-Aurora B colpisce potenziale oncogeno e migliora la risposta alle radiazioni delle cellule tumorali utilizzate, ritardando la riparazione del DNA e facendo l'apoptosi. Così, l'inibizione dell'asse MEK/ERK-Aurora-B può rappresentare un punto di partenza per configurare nuovi approcci terapeutici in associazione con trattamenti ionizzanti.

P263

L'INIBIZIONE DI MEK/ERK MEDIATA DAL-L'U0126, RADIOSENSIBILIZZA CELLULE DI RABDOMIOSARCOMA IN VITRO ED IN VIVO, ATTRAVERSO LA NEGATIVA MODULAZIONE DEI SEGNALI DI RIPARAZIONE DEL DNA

F. Marampon, G.L. Gravina, P. Bonfili, P. Franzese, M. Di Staso, V. Ruggieri, M.E. La Verghetta, S. Parente, A. Fratticci, M. Cerasani, D. Di Genova, F. Vittorini, M. Mancini, V. Tombolini, E. Di Cesare

Dipartimento di Biotecnologie e Scienze Mediche Applicate, Università di L'Aquila, L'Aquila; Unità Operativa Radioterapia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila, Italia

Scopo: Il trattamento multimodale ha migliorato l'esito di molti tumori solidi e, in alcuni casi, l'uso di radiosensibilizzatori ha contribuito a questo risultato. L'attivazione della via di trasduzione del segnale di MEK/ERK, in genere, provoca la stimolazione della crescita cellulare e conferisce un vantaggio nella sopravvivenza, giocando così un ruolo di primo piano nella patogenesi dei tumori umani. Il potenziale coinvolgimento di questo sistema molecolare nella radiosensibilità cellulare rimane però poco chiaro. Abbiamo precedentemente dimostrato che l'inibizione di MEK/ERK, inducendo la "down-regulation" di c-Myc, reverte l'espressione del fenotipo trasformato in cellule di rhabdomiosarcoma umano, inibendo, in maniera significativa, la crescita in vitro, in vivo e la produzione di fattori promuoventi l'angiogenesi. Questo studio è stato progettato per verificare se la via di trasduzione del segnale di ERK controlli l'intrinseca radiosensibilità delle cellule tumorali rhabdomiosarcoma.

Materiali e Metodi: Linee cellulari di rhabdomiosarcomi umani, RD, TE671 e RH30 sono state utilizzate per i nostri studi. Lo specifico inibitore di MEK/ERK, U0126, è stato utilizzato per i nostri studi.

Risultati: L'U0126 riduceva drasticamente il potenziale clonogenico delle tre linee cellulari provocando dunque un evidente effetto radiosensibilizzante. L'U0126 induceva una netta riduzione dei livelli di espressione della proteina DNA-PKCS, suggerendo che ERK e DNA-PKCS cooperano nei fenomeni di radiosensibilità delle cellule rhabdomiosarcoma. Studi *in vivo* su modelli di xenograft hanno mostrato come l'U0126 in associazione al trattamento radioterapico, induca una riduzione della massa tumorale e un aumento del tempo di progressione del tumore associato a ridotti livelli di DNA-PKcs.

Conclusioni: I nostri risultati mostrano che l'inibizione dell'asse di MEK/ERK aumenta la radiosensibilità delle cellule di rhabdomiosarcoma suggerendo un possibile futuro approccio razionale, in combinazione con la radioterapia.

P264

RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE NEL TRATTAMENTO DEL RABDOMIOSARCOMA DEI TESSUTI MOLLI LOCALIZZATO IN ETÀ PEDIATRICA: ESPERIENZA DELL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE

F. Meacci, A. Mancuso, I.F. Furfaro, T. Masoni, A. Turkaj, V. Di Cataldo, I. Giacomelli, D. Greto, B. Agresti, B. Detti, S. Scoccianti, L. Livi, G.P. Biti

Azienda Ospedaliero – Universitaria Careggi Firenze; SODC Radioterapia, Università degli Studi di Firenze, Italia

Scopo: Valutazione dell'outcome dei pazienti pediatrici affetti da rhabdomiosarcoma sottoposti a trattamento radioterapico.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente 13 bambini (7 maschi e 6 femmine) affetti da rhabdomiosarcoma trattati presso il nostro Istituto tra il 1993 ed il 2012. L'esame istologico ha mostrato sottotipo embrionale in 8 pazienti e sottotipo alveolare in 5 pazienti. L'età media alla diagnosi era di 10 anni (range 2-17 anni). La sede del tumore primitivo era: arti (n=4), vagina/utero (n=3), vescica/prostata (n=2), parameningi (n=2), testicolo (n=1), distretto testacollo (n=1). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento chemioterapico; i protocolli utilizzati sono stati EpSSG RMS 2005 e RMS AIEOP 96; 4 pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico prima della chemioterapia. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento radioterapico conformazionale per una dose totale tra 4400 cGy e 5940 cGy con frazionamento convenzionale.

Risultati: Ad un follow-up medio di 25 mesi (range 4-179 mesi) 9 pazienti erano vivi e 4 pazienti erano deceduti per progressione di malattia. L'overall survival (OS) medio è stato di 59 mesi (range 12-183 mesi). Sette pazienti sono andati incontro a progressione locale dopo il termine del trattamento chemio-radioterapico e due pazienti hanno presentato metastasi polmonari.

Conclusioni: Un approccio terapeutico multimodale è essenziale per migliorare l'outcome dei pazienti affetti da rhabdomiosarcoma.

P265

MORBO DI VON RECKLINGHAUSEN: LA NOSTRA ESPERIENZA NEL TRATTAMENTO DELLE LESIONI NEUROFIBROSARCOMATOSE

L. Purpura¹, A. Grillo¹, L. Benvegna¹, L. Pollara¹, G. Ferrera², E. Greco², F. Sciumè², M. Midiri¹

¹Università degli Studi di Palermo-Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²ARNAS Civico di Palermo-U.O. di Radioterapia Oncologica

Scopo: Nel presente studio abbiamo valutato la risposta clinica al trattamento CT-RT concomitante delle lesioni neurofibrosarcomatose in un paziente di 14 anni affetto da neurofibromatosi di Von Recklinghausen (V.R.) all'epoca del trattamento.

Materiali e Metodi: Nel novembre 2002 giungeva

alla nostra osservazione un paziente, affetto da neurofibromatosi di V.R., che presentava una massa in rapido accrescimento nella regione ascellare destra. Trattato chirurgicamente, veniva posta diagnosi istologica di neurofibrosarcoma scarsamente differenziato ad alto indice mitotico delle guaine mieliniche. A un mese dall'asportazione chirurgica, il paziente andava incontro a recidive locali trattate con chirurgia. Avviato a trattamento chemioterapico, secondo protocollo AIEOP RMS 96, senza risposta clinica, veniva quindi sottoposto a RT-CT concomitante. Il trattamento radiante di consolidamento è stato eseguito con 4 campi di elettroni di energia 7 MeV ad una dose totale di 50 Gy al GD con frazionamento 2 Gy/fr sulla parete toracica antero-laterale dx e 50 Gy sulla parete toracica postero-laterale dx. Durante l'irradiazione compariva una nuova lesione alla periferia del campo in sede dorso ascellare che, trattata chirurgicamente, presentava caratteri istopatologici di neurofibrosarcoma. Al termine del trattamento previsto dal piano di cura, veniva somministrata una dose di 10 Gy con elettroni di energia 7 MeV sulla regione pericatriciale ed ulteriori 10 Gy con frazionamento di 2,5 Gy/fr con tecnica plesiorientgenterapia ad energia di 85 KV. A completamento veniva effettuato impianto brachiterapico HDR ad una DT 35 Gy in 10 frazioni bigiornaliere, dose per frazione di 3.5 Gy con BED 10 di 50 Gy.

Risultati: Il trattamento radioterapico è stato ben tollerato senza effetti collaterali acuti e tardivi, non necessitando l'applicazione di topico locale. Il paziente, attualmente in follow up semestrale, a dieci anni dal trattamento radiante non ha mostrato segni di recidiva locale.

Conclusioni: Nonostante la spiccata tendenza alle ricadute sarcomatose, in considerazione della malignità biologica dell'istotipo in oggetto, pur imponendosi una riservatezza nel giudizio prognostico "quoad vitam" nel caso in esame, riteniamo che il trattamento radiante integrato e di consolidamento sia fattibile e ben tollerato senza effetti acuti o tardivi evidenti.

P266

RADIOCHEMIOTERAPIA PREOPERATORIA NEL CARCINOMA DELLA CERVICE LOCALMENTE AVANZATO: ANALISI RETROSPETTIVA DELL'OSPEDALE SAN PIETRO FATEBENEFRAELLI DI ROMA

M.C. Barba¹, I. Annessi, F.M. Aquilanti¹, F. Bianciardi, A.M. Di Palma, R. El Gawhary, M. Valentino, L. Verna, P.C. Gentile

Radioterapia Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma; ¹Radioterapia UPMC San Pietro FBF, Roma, Italia

Obiettivo dello studio: analisi retrospettiva di tossicità ed efficacia in pazienti con carcinoma della cervice sottoposte a radio-chemioterapia preoperatoria (RTCT).

Materiali e Metodi: Dal 2006 al 2012, 14 pazienti, con età media di 55 anni (36-82) affette da carcinoma

della cervice uterina (IIA-IVB N0-N1) sono state sottoposte a trattamento RTCT preoperatorio. Il trattamento ha previsto l'irradiazione dei linfonodi pelvici e della sede di malattia macroscopica associata a chemioterapia con cisplatino settimanale. A circa 6 settimane dal termine del trattamento, le pazienti sono state valutate all'interno di un team multidisciplinare, per decidere il successivo iter terapeutico.

Risultati: Il trattamento è stato completato dal 100% delle pazienti. La dose totale ai linfonodi pelvici è stata di 50 Gy e sulla sede di malattia macroscopica è stata di 50-66 Gy, con frazionamento convenzionale o alterato. La tecnica utilizzata è stata 3D conformazionale dal 2006 al 2008, dal 2009 al 2012 è stata impiegata la radioterapia ad intensità modulata (IMRT). La tolleranza al trattamento è stata buona: il 43% delle pazienti ha riportato una tossicità di grado lieve (G2 sec. RTOG), prevalentemente di tipo gastrointestinale. Non si sono verificate tossicità di Grado 3. Solo una paziente è stata sottoposta a boost brachiterapico, con ottima tolleranza. Al restaging prechirurgico, il 78% delle pazienti è stato avviato a chirurgia radicale: non si sono verificate complicitanze preoperatorie. Le risposte patologiche maggiori al trattamento sul T sono state del 100%: 72% risposte patologiche complete (PCR) e 28% patologiche parziali. Delle pazienti con risposta parziale, una paziente è risultata ypN1. Le pazienti non sottoposte a chirurgia, prevalentemente per età e comorbidità, sono state avviate a stretta osservazione. Con un follow up medio di 32 mesi, il controllo locale e a distanza nelle pazienti operate, è stato del 100%. Si è verificato un solo decesso non correlato al tumore. Delle 3 pazienti non sottoposte ad intervento chirurgico, due sono decedute per malattia, l'altra ha malattia stabile.

Conclusioni: Il trattamento radio-chemioterapico preoperatorio è stato ben tollerato e con un alto tasso di risposte patologiche maggiori. Inoltre, la PCR è risultata predittiva di un buon outcome a lungo termine, nel controllo di malattia. La stadiazione patologica seleziona le pazienti ad alto rischio di malattia, che potrebbero beneficiare di un trattamento adiuvante.

P267

BOOST MEDIANTE RADIOTERAPIA STEREOTASSICA IN ALTERNATIVA ALLA BRACHITERAPIA: NUOVE TECNOLOGIE ED APPLICAZIONI NEL TRATTAMENTO DEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA

A. Cecconi¹, R. Lazzari¹, B.A. Jereczek-Fossa^{1,3}, C. Fodor¹, F. Cattani², S. Comi², R. Orecchia^{1,3}

¹Advanced Radiotherapy Center; ²Medical Physics, European Institute of Oncology Milan; ³University of Milan, Italia

Scopo: Valutazione dell'implementazione e dell'utilizzo di nuove tecnologie (ipofrazionamento, radioterapia stereotassica, radiochirurgia/Cyberknife) come alternative al trattamento standard (boost mediante brachiterapia) nel trattamento del carcinoma della cer-

vice localmente avanzato o nelle recidive pelviche.

Materiali e Metodi: Nel nostro centro "Advanced Radiotherapy Center" le pazienti (pz) affette da carcinoma della cervice uterina localmente avanzato sono candidate a trattamento radio-chemioterapico (radioterapia a fasci esterni seguita da boost con brachiterapia endocavitaria/interstiziale). Da Giugno 2010 a Dicembre 2012 abbiamo trattato 152 pz. Quando non è stato possibile eseguire il boost con brachiterapia per inadeguatezza o scarsa compliance della pz è stato somministrato il boost con radioterapia a fasci esterni con tecnica ipofrazionata (brachiterapia virtuale). Le pz candidate alla radio-chemioterapia ricevono il trattamento radiante esterno mediante tecnica ad intensità modulata con boost simultaneo e controllo guidato delle immagini mediante CBCT (Rapidarc, Trilogy By Varian). La dose totale è stata di :45-50.4 Gy (1.8 Gy/frazione (fr)) sul tumore o letto tumorale e sui linfonodi negativi e 55 Gy (2.2 Gy/fr) a livello delle stazioni linfonodali positive. In aggiunta ricevono un boost con brachiterapia endocavitaria e/o interstiziale.

Risultati: In 10 pts (5/10 affette da carcinoma della cervice uterine localmente avanzato) dove la brachiterapia non era adeguata è stato somministrato il boost sul residuo tumorale mediante tecnica stereotassica (Sistema Vero BrainLab). Quattordici pz con ripresa locale di malattia pelvica o linfonodale hanno ricevuto un trattamento esclusivo con radioterapia stereotassica o radiochirurgia/Cyberknife. La dose è stata di 15 Gy in 3 fr, EQD2=18.8 Gy (PTV 65%) isocentro EQD2=83 Gy o 25 Gy in 5 fr, EQD2 = 30 Gy. Nelle pz che hanno ricevuto il trattamento con finalità esclusiva con tecnica ipofrazionata la dose è stata di : 30 Gy in 5 fr (isodose 95%)= EQD2=40 Gy o 25 Gy in 5 fr (isodose 95%) EQD2=30 Gy. Tutte le 24 pz analizzate, dopo un follow-up medio di 8 mesi, sono in remissione completa ed in assenza di tossicità radio-correlata.

Conclusioni: La possibilità di effettuare trattamenti mediante schemi ipofrazionati, tecnica stereotassica e/o radiochirurgia offre un nuovo approccio mini-invasivo nel management del trattamento del carcinoma della cervice uterina quando la chirurgia e/o i trattamenti con tecniche convenzionali non sono fattibili.

P268

TRATTAMENTO INTEGRATO DEL CERVICO-CARCINOMA LOCALMENTE AVANZATO: NOSTRA ESPERIENZA CON DUE MODALITÀ DI TERAPIA A CONFRONTO

B. De Pasquale, R. Bevilacqua, E.F. Rizzo, A. Scuderi, R.L.E. Liardo, L. Raffaele, V. Salamone, G. Zarbo, D. Marletta, C. Spatola, G. Privitera

U.O. Radiodiagnostica e Radioterapia Oncologica, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania; U.O. Radiodiagnostica e Radioterapia Oncologica, PO Gaspare Rodolico, Catania, Italia

Scopo: L'obiettivo dello studio è stato quello di confrontare l'efficacia e la compliance della chemioterapia neoadiuvante (NAC), seguita da isterectomia radicale (RS) e radiochemioterapia concomitante (CCRT) vs

NAC+CCRT, nelle pz con Ca della cervice localmente avanzato (LACC).

Materiali e Metodi: Tra gennaio 2009 e giugno 2012 sono state arruolate 24 pz di età media 57,5 aa (range 42-73 aa), con LACC in stadio FIGO IB2-IIB. La stadiazione è stata effettuata con TC torace-addome e RM pelvi. Tutte le pz sono state trattate con NAC per 3 cicli con Paclitaxel 175 mg/mq d.1, CDDP 75 mg/mq d.1, Leucovorin 200 mg/mq d.1-3 e 5-FU 600 mg/mq d.1-3, i.c.6 h e G-CSF, q 21. Le pz sono state rivalutate con TC e RM (RECIST 1.1) e divise in due gruppi. Il gruppo A, 14 pz (58,3%), è stato sottoposto ad isteroannessiectomia con linfadenectomia seguita da CCRT mediante EBRT (3DCRT), 45 Gy-1,8 Gy/die, whole pelvis con boost di 15 Gy sulla cupola vaginale e CDDP settimanale (40 mg/mq). Il gruppo B, 10 pz (41,7%), inoperabile per rischio anestesiológico e/o rifiuto delle pz, ha praticato CCRT con lo stesso schema.

Risultati: Il tasso di risposta maggiore (CR+PR) dopo NAC è stato dell'87,4%: 8/24 pz (33,3%) hanno mostrato CR, 13/24 (54,1%) PR >50% e 3/24 pz (12,5%) PR = 30%. Nessuna PD. Le risposte patologiche nel gruppo A ben si raccordavano con l'esame RM post NAC. Al follow-up mediano di 29 mesi (range: 11-51 mesi), 21/24 pz sono libere da malattia. In 3 casi si è osservata PD: 1 ai LN para-aortici e 2 mts polmonari bilaterali. Nessuna sostanziale differenza nel tasso di TTP e/o DFS tra i 2 gruppi di pz. Le tossicità acute, valutate con scala CTCAE 4.03, tutte durante la NAC, sono state a livello gastrointestinale G2 (3 pz), ematologica G1 (4 pz) e genito-urinaria G1 (9 pz). Il 75% (21/24 pz) ha manifestato eritema faciale transitorio G2.

Conclusioni: Il nostro protocollo, che non prevede l'uso di Ifosfamide/Mesna, è stato caratterizzato da una percentuale di risposte maggiori (RC+RP), superiore ai dati della letteratura (SNAP 01), e da un'ottima compliance, consentendo di mantenere la "dose density" e la "dose intensity" anche in pz di età >70 aa. Il trattamento integrato NAC+RS+CCRT è efficace in termini di risposta e di DFS ed offre una valida opzione terapeutica del LACC, anche nelle pz non candidabili per RS. È necessario un maggior periodo di follow up per verificare se la chirurgia rappresenti un fattore determinante nel migliorare il TTP e l'OS nelle pz con LACC.

P269

L'UTILIZZO E LA CONCORDANZA DELLA TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI CON 18-FLUORODESOSSIGLUCOSIO (PET-TC CON FDG) E DELLA RISONANZA MAGNETICA (RM) DI DIFFUSIONE NELLA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA RADIOTERAPIA IN PAZIENTI CON NEOPLASIE GINECOLOGICHE

T. Falco¹, V. De Sanctis¹, L. Agolli¹, E. Iannicelli², M. Cappucci², A. Festa³, D. Prosperi³, P. Pizzichini³, R. Pirisino³, S. Di Traglia³, R. Maurizi Enrici²

¹Dipartimento di Radioterapia; ²Radiologia; ³Medicina Nucleare, AO Sant'Andrea, Facoltà di Psicologia e Medicina, Università "Sapienza", Roma, Italia

Scopo: L'obiettivo dello studio è stato quello di confrontare la RM di diffusione (DWI) e la PET-TC con FDG in termini di concordanza funzionale della stadiazione e della risposta al trattamento radioterapico in pazienti affette da neoplasia localmente avanzata della cervice uterina o da recidiva.

Materiali e Metodi: Quattordici pazienti con cancro della cervice uterina localmente avanzato o con recidiva pelvica sono state valutate con la PET-TC con FDG e la RM pelvi (sequenze T2, CE e DWI) prima del trattamento, dopo 4-5 settimane dall'inizio della terapia (prima dell'eventuale sovradosaggio brachiterapico) e nel follow up. I parametri funzionali sono stati valutati per la stadiazione e la risposta al trattamento. La risposta funzionale è stata considerata in base ai parametri RM in diffusione (DWI) e il valore del SUVmax della PET-TC.

Risultati: Sono stati eseguiti in totale 31 esami di RM e 22 esami PET in fase pre-, durante e post-trattamento. In fase di stadiazione tutte le pazienti hanno eseguito una RM pelvi e 13 pazienti hanno eseguito l'esame PET-TC con FDG. In 12 casi la DWI-RM e la PET-TC coincidono in termini funzionali di malattia clinicamente attiva. In una paziente esiste una dubbia concordanza degli esami. Durante il trattamento radiante (4a-5a settimana) e prima del boost brachiterapico sono stati eseguiti 10 esami RM di rivalutazione e solo 3 esami PET. È stata osservata una risposta completa funzionale alla PET-TC risultata negativa in tutti i casi sottoposti a tale esame che non coincideva con la risposta funzionale della DWI-RM e con le immagini T2 e CE. Nella valutazione della risposta a 3-4 mesi dopo la fine della radioterapia, 6 pazienti hanno eseguito entrambi gli esami. In 5 pazienti i risultati funzionali delle risposte coincidono; in una paziente gli esami non coincidono nel primo follow up ma diventano concordanti in termini di risposta funzionale a distanza di 6-12 mesi dalla fine della RT. Otto pazienti non sono valutabili per i seguenti motivi: progressione di malattia sistemica, perse nel follow up, in corso di trattamento RT.

Conclusioni: La PET-TC con FDG sembra coincidere con la RM pelvi in termini funzionali di stadiazione e di risposta al trattamento radioterapico. Inoltre, la PET-TC è predittiva di risposta al trattamento durante la radioterapia più precocemente rispetto alla DWI-RM.

Tali indagini dovrebbero essere integrate per una migliore sensibilità e specificità di risposta al trattamento radioterapico.

P270

CASE REPORT: CERVICOCARCINOMA IN GRAVIDANZA, POSSIAMO DILAZIONARE IL TIMING DEL TRATTAMENTO COMPLEMENTARE?

V. Gruppuso¹, G. Caminiti¹, R. Mazzola¹, L. Pollara¹, G. Ferrera², G. Evangelista², F. Sciumè², M. Midiri¹

¹Università degli Studi di Palermo-Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²ARNAS-CIVICO di Palermo-U.O. di Radioterapia Oncologica

Scopo: Lo scopo di questo studio è di valutare il controllo locale e la sopravvivenza libera da malattia ma anche la comparsa o meno di eventi avversi acuti e tardivi in una paziente affetta da cervicocarcinoma diagnosticato alla 30° settimana di gestazione.

Materiali e Metodi: Una giovane paziente di 32 anni giunge al nostro centro nel 2011 con storia clinica di metrorragie. Nel corso della 30° settimana di gravidanza esegue biopsia con esito istologico di CIN 3, ca in situ superficiale e ghiandolare HPV correlato e RMN. Alla 39° settimana di gestazione al taglio cesareo segue escissione conica cervicale che all'esame istologico evidenzia ca squamoso G2 infiltrante la tonaca propria con ca in situ, inoltre la neoplasia infiltrava estesamente il prelievo di radicalizzazione. Alla luce di ciò la paziente viene sottoposta a isterectomia radicale sec. Piver III (C1 sec. Querleu e Morrow) con conservazione degli annessi e linfadenectomia pelvica bilaterale. In relazione all'esito istologico definitivo (stadio FIGO II B N0 G2), all'inquadramento clinico generale e ai fattori di rischio presenti (infiltrazione parametricale, invasione vascolare, linfonodi pelvici negativi) si dà indicazione a trattamento chemio (platino-based)-radioterapico adiuvante. Il trattamento è stato effettuato secondo tecnica 3DCRT; il PTV (whole pelvis sec. raccomandazioni RTOG) ha ricevuto una dose totale di 45 Gy (1,8 Gy/frazione), rispettando i constraints di dose stabiliti per gli OAR.

Risultati: La paziente ha ben tollerato i trattamenti somministrati, ha presentato eventi avversi acuti, quali cistiti e proctiti che sono stati ben controllati con terapie di supporto. A 24 mesi di follow up non si sono verificati eventi avversi tardivi né ripresa di malattia locoregionale e a distanza.

Conclusioni: Data la mancanza in letteratura di ampi studi prospettici, è necessario un approccio multidisciplinare per meglio delineare le strategie terapeutiche da attuare nei singoli casi. Lo stadio di malattia, l'epoca gestazionale e il desiderio della paziente di continuare la gravidanza sono i fattori che modulano il timing e le modalità dei trattamenti. Per tali motivi si ritiene che nella gestione terapeutica del cervicocarcinoma, il timing è l'unico aspetto che potrebbe modificarsi in gravidanza, per consentire alla paziente, ove possibile, di portare a termine la gestazione.

P271**RUOLO DELL'IMRT NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEL CARCINOMA DELLA CERVICЕ UTERINA: ANALISI DOSIMETRICA E DELLA TOSSICITÀ ACUTA E TARDIVA**

L. Masini¹, L. Deantonio¹, C. Pisani¹, M. Paolini¹, L. Donis¹, E. Mones², C. Secco², G. Gambaro¹, M. Krenkli^{1,3}

¹Radioterapia; ²Fisica Medica, Azienda Ospedaliero Universitaria "Maggiore della Carità", Novara; ³Dipartimento di Medicina Traslazionale e BRMA, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: Scopo di questo studio è valutare i dati dosimetrici e di tossicità acuta e tardiva in un gruppo di pazienti operate per carcinoma della cervicе uterina e candidate a radioterapia adiuvante.

Materiali e Metodi: Quindici pazienti, operate per carcinoma della cervicе uterina in stadio patologico I-III, hanno eseguito radioterapia post-operatoria con tecnica IMRT-SIB con una dose totale di 45 Gy, 1.8 Gy/frazione sulla pelvi e 50 Gy, 2 Gy/frazione sulla cupola vaginale. Tutte le pazienti sono state successivamente sottoposte a boost di brachiterapia endovaginale PDR (dose mediana 10 Gy, range 9-14.4 Gy). Attraverso l'analisi dei DVH, sono state valutate le percentuali di volume di retto e vescica che hanno ricevuto 40 Gy (V40) e le percentuali di volume di intestino che hanno ricevuto 30 Gy e 40 Gy (V30). Le tossicità acute e tardive ai diversi OARs sono state valutate secondo la scala RTOG. È in corso l'analisi di un gruppo di controllo retrospettivo di 15 pazienti con caratteristiche analoghe (stadio di malattia, conformazione anatomica, compliance al trattamento), trattate con radioterapia 3D-conformazionale + boost di brachiterapia endovaginale al fine di effettuare un confronto.

Risultati: Dall'analisi dei DVH, risulta che il 54% del volume del retto e il 65% del volume della vescica hanno ricevuto una dose di 40 Gy (V40). Il 70% del volume dell'intestino ha ricevuto una dose di 30 Gy (V30) nel trattamento IMRT. Per quanto riguarda la tossicità acuta, il 27% (4/15) delle pazienti ha presentato tossicità gastroenterica G2, mentre il 33% (5/15) ha presentato tossicità genitourinaria G2. Nessuna paziente ha presentato tossicità G3. Dopo un follow-up mediano di 13 mesi (range 3-40), nessuna paziente ha presentato tossicità tardiva GE e GU moderata-grave (G2-G3).

Conclusioni: Dallo studio di questo campione di pazienti emerge che il trattamento con IMRT-SIB è ben tollerato con un limitato profilo di tossicità acuta G2 (GE 27%, GU 33%) e nessuna tossicità G3. Con il limite di un follow-up mediano di 13 mesi, non abbiamo riscontrato alcuna tossicità tardiva moderata-grave. Verrà anche presentato il confronto con il gruppo di controllo trattato con 3D-CRT.

P272**RADIOCHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE CON TECNICA SIB-IMRT E CHIRURGIA RADICALE LAPAROSCOPICA NEL TRATTAMENTO INTEGRATO DI UN ADENOCARCINOMA A CELLULE CHIARE DELLA CERVICЕ UTERINA**

G. Macchia¹, G. Ferrandina², F. Legge², F. Deodato¹, A. Lucidi², M. De Ninno³, S. Cilla⁴, M. Ferro¹, C. Digesù¹, V. Picardi¹, M. Massaccesi¹, L. Tagliaferri⁵, G. Torre¹, D. Smaniotto⁵, A.G. Morganti^{1,5}

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia; ²Unità Operativa Complessa di Ginecologia Oncologica, Dipartimento di Oncologia; ³Unità Operativa Complessa di Anatomia Patologica; ⁴Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ⁵Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: L'adenocarcinoma a cellule chiare (CCAC) è una variante rara (4-9%) e a prognosi severa di cervicocarcinoma. Riportiamo il primo caso di CCAC localmente avanzato trattato con radiochemioterapia (RT/CT) seguita da chirurgia radicale (CH).

Materiali e Metodi: In una donna di 39 anni con una grossolana lesione esofitica della cervicе l'esame istologico ha documentato un CCAC con crescita tubulare-solidale, cellule con citoplasma chiaro e nuclei scarsamente differenziati. La risonanza magnetica (MRI) ha evidenziato un'ampia (9.0x7.5x4.2 cm) lesione cervicale profondamente infiltrante lo stroma (Fig. 1A) con parametri e fornici indenni e linfonodi (N) negativi. La PET/CT ha mostrato un SUVmax di 14,5 per la lesione cervicale e un SUVmax di 5.0 per gli Notturatori interni bilateralmente, in assenza di metastasi. La paziente è stata stadiata come CCAC stadio FIGO IB2, con N pelvici positivi e, dopo counselling, è stata avviata a RT/CT seguita da CH. La RT è stata effettuata in 4 settimane con tecnica ad intensità modulata e boost simultaneo integrato. Le dosi prescritte al CTV2 (malattia+utero e vagina+N pelvici di drenaggio) e al CTV3 (CTV2+N di drenaggio fino alla 3a vertebra lombare) sono state 45 Gy (2.25 Gy/fr) e 40 Gy (2 Gy/fr), rispettivamente. Simultaneamente, un boost integrato con frazionamento accelerato (2.50 Gy /fr) è stato effettuato sulla malattia macroscopica (CTV1) raggiungendo una dose totale di 50 Gy (Fig. 1B). La chemioterapia (cisplatino: 20 mg/m² e.v., giorni 1-4; 5-fluorouracile: 1000 mg/m², i.c., giorni 1-4) è stata somministrata nella 1a e nella 4a settimana del trattamento radiante. La MRI dopo un mese ha mostrato una risposta parziale (criteri RECIST) della lesione (2.2 x 1.4 x 2.0 cm) (Fig. 1C). Dopo 7 settimane dalla RT/CT, la paziente è stata sottoposta ad isterectomia radicale, salpingo-ooforectomia e linfadenectomia pelvica e aortica laparoscopica.

Risultati: Il trattamento è stato ben tollerato con un'anemia di Grado 2 e un incremento della fosfatasi alcalina e delle -GT documentati dopo la 1a settimana di trattamento, pertanto nella 4a settimana è stato sommi-

nistrato solo il cisplatino. Non sono state osservate complicanze intra- e post-operatorie precoci. L'esame istologico ha evidenziato un residuo cervicale di 1 cm infiltrante lo stroma cervicale (1,2 su 1,8 cm). I 22 N pelvici e i 13 N aortici sono risultati negativi. La paziente è in follow-up, senza evidenza di malattia a 12 mesi dalla diagnosi.

Conclusioni: Con una tossicità acuta contenuta, la risposta patologica dopo trattamento integrato è stata estremamente incoraggiante.

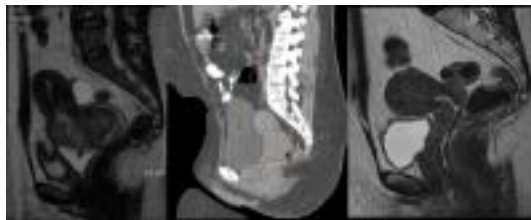


Figura 1.

P273

IMPATTO PROGNOSTICO DEL PATTERN DI RECIDIVA NELLE PAZIENTI CON TUMORE DELLA CERVICE LOCALMENTE AVANZATO SOTTOPOSTE A TRATTAMENTO MULTIMODALE

G. Macchia¹, F. Legge², F. Deodato¹, C. Digesù¹, S. Cilla³, M. Massaccesi¹, G. Torre^{1,4}, R. Autorino⁵, A. Nardangeli⁵, G. De Dilectis⁵, M.A. Gambacorta⁵, V. Chiantera², V. Valentini⁵, G. Scambia⁶, G. Ferrandina^{2,6}, A.G. Morganti^{1,4,5}

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia; ²Unità Operativa Complessa di Ginecologia Oncologica, Dipartimento di Oncologia; ³Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Dipartimento Immagini, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ⁴Unità Operativa Complessa di Terapie Palliative, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ⁵Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁶Unità Operativa Complessa di Ginecologia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: Il trattamento della recidiva di malattia rappresenta un'importante sfida clinica nel carcinoma della cervice uterina, soprattutto quando tutte le possibili modalità terapeutiche (radioterapia, chemioterapia e chirurgia) sono state già utilizzate nel trattamento primario. Scopo dello studio è stato quello di analizzare il pattern di recidiva e il suo impatto prognostico in pazienti affette da carcinoma della cervice uterina localmente avanzato (LACC) precedentemente trattate con radiochemioterapia neoadiuvante (RTCT) e chirurgia radicale (CH).

Materiali e Metodi: Lo studio è stato condotto su 364 pazienti con LACC sottoposte a RTCT seguita da CH nel periodo compreso fra gennaio 1996 e luglio

2012. Per ogni ripresa di malattia sono state recuperate informazioni sulla data e sul pattern di presentazione della recidiva clinico/patologica di malattia. La sopravvivenza post-recidiva (PRS) è stata registrata a partire dalla data della recidiva fino alla data della morte o dell'ultimo follow-up. Le sopravvivenze sono state confrontate mediante log rank test. Il modello di regressione di Cox è stato utilizzato per l'analisi multivariata della PRS.

Risultati: Con un follow-up mediano di 42 mesi, sono state registrate 75 recidive (20,6%) e 62 decessi (17,0%). Analizzando le sedi di ricaduta per ogni paziente, la maggior parte delle recidive sono state osservate al di fuori dei volumi di trattamento radiante (n = 42, 56%) e la sede osservata più frequentemente è stata quella metastatica (n = 28, 37,3%). Tra i parametri associati alla PRS (persistenza di malattia macroscopica nella cervice dopo RTCT primaria, metastasi lombo-aortiche all'esame istologico dopo CH, dimensione della recidiva > di 3 cm, SCC > 3 ng/mL al momento della ripresa di malattia, asportazione chirurgica radicale della recidiva), solo la resezione radicale della recidiva ha mantenuto un ruolo predittivo indipendente nella riduzione del rischio di morte (p = 0,025).

Conclusioni: La fattibilità di una seconda resezione chirurgica radicale è risultata favorevolmente correlata con la PRS nelle pazienti sottoposte a trattamento primario multimodale per LACC.

P274

LA RADIOCHEMIOTERAPIA E BRACHITERAPIA COME TRATTAMENTO ESCLUSIVO NEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA LOCALMENTE AVANZATO

S. Costantini¹, G. Mantello¹, L. Vicenzi¹, F. Fenu¹, F. Cucciarelli¹, M. Scricciolo¹, L. Fabbietti¹, M. Giacometti², L. Tesei², M. Picconi⁴, A. Lorenzoni³, A. Colombo⁵, M. Cardinali¹

¹SOD Radioterapia; ²SOD Fisica Medica; ³Dipartimento di Scienze Radiologiche, AOU Ospedali Riuniti Ancona; ⁴SOD Ostetricia e Ginecologia, ⁵Osp. Alessandro Manzoni Lecco, SC Radioterapia, Italia

Scopo: Scopo di questo lavoro è stato quello di valutare la possibilità di omettere la chirurgia nelle pazienti affette da carcinoma localmente avanzato della cervice uterina in remissione completa alla Risonanza Magnetica (RMN) dopo radio-chemioterapia (RTC) e brachiterapia (BT).

Materiali e Metodi: 15 pazienti, età media 55 anni (range 24-83), affette da carcinoma squamocellulare della cervice uterina, stadio FIGO IB2-IVA (T > 4 cm in 9 pz), cN+ in 8 pazienti, sono state trattate con RTC e BT tra agosto 2009 e gennaio 2013. Quattordici pazienti sono state sottoposte a RTC (45-50.4 Gy, 1.8 Gy/frazione con platino concomitante), seguita da BT HDR (6-7Gy/fr, 5-6 frazioni totali, 2 frazioni/settimana), a partire dall'ultima settimana di radioterapia. Cinque pazienti cN+ hanno ricevuto un sovradosaggio (range 9-20 Gy) in tale sede. Una paziente è stata sottoposta a BT esclusiva per comorbidità. Tutte le

pazienti hanno effettuato una RMN dopo 20 sedute di radio-chemioterapia (RMN1) al fine di verificare la fattibilità della BT, ad un mese (RMN2) ed a 4 mesi (RMN3) dal completamento del trattamento, per un monitoraggio della risposta alla RTC.

Risultati: Alla RMN1 in tutte le pazienti e' stata osservata una riduzione della neoplasia con un residuo medio del 14% (range 1% - 43%) rispetto al volume iniziale. I controlli successivi hanno permesso di individuare una ulteriore diminuzione del volume fino a ottenere una risposta pressoché completa alla RMN3 (residuo medio 0.5%, range 0% - 2.2%). Solo una paziente ha avuto un lieve aumento del volume del tumore alla RMN2. Le prime 3 pazienti, nonostante il riscontro clinico di risposta completa (RC) alla RMN, sono state avviate a chirurgia che ha confermato l'assenza di malattia. Le pazienti trattate successivamente sono state pertanto solo osservate con RMN, omettendo la chirurgia in caso di RC. Dopo un follow-up medio di 18 mesi (range 1 - 43 mesi) 14/15 pazienti hanno mantenuto il controllo locale di T. Due di queste hanno sviluppato progressione di malattia in sede linfonodale pelvica, controllata con radioterapia stereotassica e chemioterapia. Tre pazienti su 15 hanno sviluppato metastasi: 2 sono attualmente vive, mentre 1 è deceduta con metastasi polmonari.

Conclusioni: La radio-chemioterapia seguita da BT rappresenta una valida alternativa alla chirurgia, nel trattamento delle neoplasie della cervice uterina localmente avanzata, purché sia garantito uno stretto monitoraggio della risposta con RMN durante e dopo il trattamento radiante.

P275

ANALISI RETROSPETTIVA DI PAZIENTI CON TUMORE DELLA CERVICE UTERINA BULKY TRATTATI CON RADIOTERAPIA (RT) CON BOOST A FASCI ESTERNI (BOOST-EBRT)

M. Crociani, V. Nardone, G. Orlandini, P. Tini, L. Pirtoli

U.O.C. Radioterapia, AOUS Le Scotte, Siena, Italia

Scopo: Valutare i risultati del trattamento con radioterapia a fasci esterni su scavo pelvico seguita da boost-EBRT nelle pazienti affette da carcinoma della cervice bulky.

Materiali e Metodi: Dal gennaio 2006 al settembre 2012, sono state trattate con EBRT seguito da boost-EBRT 26 pazienti affette da carcinoma della cervice bulky (FIGO IIA-IVA). Tutte le pazienti presentavano una malattia locale bulky che non consentiva la corretta esecuzione del boost brachiterapico. Diciannove pazienti (73%) sono state trattate con chemioterapia concomitante a base di platino, mentre in 7 pazienti non è stata associata chemioterapia per lo scadente performance status. La dose media prescritta sullo scavo pelvico è stata di 5040 cGy (4500 - 5400). Il boost su residuo di malattia, dopo rivalutazione con RM, è stato eseguito con tecnica a fasci esterni (dose totale media prescritta 6241 cGy; range 5.400 - 7120). La durata media del trattamento radioterapico è stata di

50 giorni (42 gg- 65 gg). Dopo un follow up medio di 44 mesi abbiamo analizzato la percentuale di recidive loco-regionali, la percentuale di metastasi a distanza e la sopravvivenza globale.

Risultati: Nella nostra casistica la media di sopravvivenza globale (OS) è di 51 mesi, con un tasso di sopravvivenza a 4 anni del 44 % (60% per lo stadio II; 25% per lo stadio III/IV), mentre la media di sopravvivenza libera da progressione (PFS) è di 46 mesi, con un tasso di pazienti libere da progressione a 4 anni del 56% (62.3% stadio II; 31.7% per lo stadio III/IV). Le recidive locoregionali sono state 5 su 26 (19.2%), le metastasi a distanza 11 su 26 (42.3%). Tre pazienti hanno presentato sia recidiva locoregionale che metastasi a distanza. Delle 7 pazienti che non hanno eseguito chemioterapia, una ha mostrato una ripresa di malattia a distanza ed una ha presentato sia ripresa di malattia locoregionale che a distanza.

Conclusioni: I dati della letteratura riguardanti le pazienti trattate con boost brachiterapico mostrano, rispetto alla nostra casistica, una percentuale più alta di PFS e OS a 4 anni ed una percentuale simile di recidive locoregionali. Dall'analisi dei nostri dati, pur limitata dall'esiguità della casistica, emerge che il boost-EBRT rispetto al boost brachiterapico non compromette il controllo locoregionale di malattia. La malattia bulky sembra caratterizzata da una maggiore percentuale di insorgenza di metastasi a distanza e da una minore OS e PFS a prescindere dalla tecnica adottata per il sovradosaggio.

P276

CERVICOCARCINOMA NEGLI STADI INIZIALI: QUALI LE STRATEGIE TERAPEUTICHE MIGLIORI?

L. Pollara¹, V. Gruppuso¹, A. Grillo¹, M. Federico¹, G. Evangelista², T. Cucchiara², F. Sciumè², M. Midiri¹

¹Università degli Studi di Palermo-Scuola di Specializzazione di Radioterapia; ²ARNAS Civico di Palermo-U.O. di Radioterapia Oncologica, Italia

Scopo: Il gold standard terapeutico negli stadi iniziali del cervicocarcinoma (IB1 e IB2 sec.FIGO 2009) è rappresentato dalla chirurgia o dalla radioterapia, egualmente efficaci sia per controllo locale che per sopravvivenza libera da malattia. In questo studio abbiamo valutato la risposta clinica ai due trattamenti principali e i conseguenti eventi avversi precoci e tardivi.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato 84 pazienti (pz), 36 in stadio IB1 e 48 in stadio IB2, suddivise in 2 gruppi: il primo comprendeva 49 pz sottoposte ad isterectomia totale con ovarosalpingectomia bilaterale e linfadenectomia totale (44 pz) o selettiva (5 pz), trattate con chemio-radioterapia concomitante (CT-RT) in adiuvante; nel secondo gruppo rientravano le restanti 35 pz non operate sottoposte a trattamento esclusivo CT-RT concomitante cui seguiva trattamento brachiterapico con impianto Fletcher (BRT-HDR). In entrambi i gruppi, il volume bersaglio (pelvi) è stato definito su scansioni TC da 3 mm, acquisite in posizione di trattamento. In 4 casi IB1 e in 13 casi IB2, il Clinical Target Volume è stato esteso fino a comprende-

re i linfonodi lombo-aortici, per positività strumentale o istologica dei linfonodi iliaci comuni. La dose totale erogata è stata di 50.4 Gy sulla pelvi (1.8 Gy/frazione) e 45 Gy sui linfonodi lombo-aortici (1.5 Gy/fr). Il trattamento BRT-HDR è stato eseguito con frazionamento giornaliero di 4.5 Gy 2 frazioni/die a distanza di 6 ore l'una dall'altra, alla dose totale di 22.5 Gy in 5 frazioni. In 6 casi, non potendosi effettuare l'impianto Fletcher, si è proceduto ad erogare sulla cervice un'ulteriore dose di 20 Gy (2 Gy/fr) con fasci esterni.

Risultati: Ad un follow up di 34 mesi, le percentuali registrate di eventi avversi acuti e tardivi da radioterapia sono pressochè sovrapponibili nei 2 gruppi esaminati. In 7 casi abbiamo registrato un quadro di tossicità ematologica severa per la quale le pazienti proseguivano trattamento RT esclusivo. Il numero di recidive riscontrate è stato lievemente divergente: nel primo gruppo abbiamo registrato a 20 mesi di follow up 2 casi di recidiva a distanza e 5 casi di ripresa loco regionale; mentre nel secondo gruppo 3 casi di recidiva pelvica centrale, a 16 mesi dal termine del trattamento primario.

Conclusioni: Alla luce dei risultati ottenuti, si ritiene utile un'attenta valutazione multidisciplinare dei singoli casi, al fine di individuare la migliore strategia terapeutica e garantire una buona qualità di vita alle pazienti.

P277

METASTASI DA TUMORE DI BRENNER TRATTATA CON RADIOTERAPIA: CASE REPORT

L. Verna, I. Annessi, F.M. Aquilanti¹, M.C. Barba¹, F. Bianciardi, A.M. Di Palma, M. Valentino, P. Gentile

Unità di Radioterapia Oncologica, Ospedale "San Pietro Fatebenefratelli", Roma; ¹UPMC San Pietro FBF, Roma

Introduzione: Il tumore di Brenner è un tumore benigno dell'ovaio, nell'1% dei casi si presenta con una variante maligna (Tumore di Brenner maligno), caratterizzata dalla coesistenza della sua componente benigna con la presenza di cellule di Carcinoma a cellule transizionali (TCC-O).

Notizie anamnestiche: Riportiamo il caso clinico di una pz di 54 aa, in ottime condizioni generali, KPS 100, senza alcuna comorbidità, sottoposta nel Luglio 2011 ad annessiectomia bilaterale per "Tumore di Brenner maligno con prevalente componente transizionale maligna, scarsamente differenziato, e minore componente benigna". Dopo un anno la pz presentava lesioni secondarie polmonari ed adenopatiche addomino-pelviche e sovraclavari; pertanto veniva sottoposta a chemioterapia con CBDCA e PACLITAXEL per 6 cicli, ottenendo una RP a livello delle metastasi polmonari e delle adenopatie addomino-pelviche e progressione di malattia a livello dei linfonodi sovraclaveri di sinistra. Pur non trovando un preciso riscontro in letteratura, d'accordo con l'oncologo medico ed edotta la pz, si proponeva un trattamento radioterapico a scopo palliativo, per la comparsa di sintomatologia disfonica e disfagica da compressione.

Trattamento: Alla TC di centraggio, all'ecografia ed alla visita clinica, l'adenopatia sovraclavare sinistra presentava un diametro di 4,5 rispetto ai 3,5 cm della TC diagnostica iniziale, eseguita due mesi prima. La pz veniva pertanto sottoposta a Radioterapia con Linac X 6 MV per una dose totale di 6600 cGy (200 cGy/fr), utilizzando una tecnica 3D. A circa 50 gg dal termine della radioterapia si apprezzava una risposta clinica completa dell'adenopatia sovraclavare, confermata dai successivi controlli strumentali (TC ed Ecografia), a 2 e 4 mesi di distanza. Il trattamento è stato ben tollerato con modica tossicità cutanea (eritema G1).

Conclusioni: Il nostro caso clinico, in linea con gli scarsi dati della letteratura, conferma che il tumore di Brenner maligno è un tumore estremamente aggressivo, con un alto tasso di recidive locali ed una modesta e breve risposta al trattamento sistemico. Ulteriori studi, difficili da condurre per la rarità della patologia, sarebbero necessari per valutare il reale beneficio ed efficacia di un trattamento radioterapico come terapia adiuvante in merito.

P278

LA TOSSICITÀ OSSEA NEL FOLLOW UP DI PAZIENTI SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA (RT) PELVICA

C. Airdi, B. Baiotto*, E. Gino*, M. Stasi*, G. Malinverni

*S.C. Radioterapia, *S.C. Fisica Sanitaria, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino*

Scopo: Scopo del lavoro è evidenziare nel follow-up (FU) di pazienti (paz) irradiati a livello pelvico, eccetto le neoplasie prostatiche, quali sono i fattori di rischio da valutare per prevenire e diagnosticare la frattura pelvica da stress (Pelvic Insufficiency Fracture, PIF).

Materiali e Metodi: Dal 2008 al 2012 sono stati trattati 264 paz sul distretto pelvico (102 cervice, 76 endometrio, 78 retto, 8 ano). Tra questi paz, sono state identificate nel FU, 5 paz (1 retto, 3 cervice, 1 rec linfonodale pelvica in Ca cervice) nelle quali la RM ha evidenziato una PIF e 4 paz (1 cervice, 2 retto, 1 ano) nei quali invece il FU radiologico è risultato dubbio. L'età mediana è di 66 aa (range 41-77), il Body Mass Index (BMI) mediano di 28 kg/m² (range 21,2-36,5), i paz sono stati trattati sulla pelvi con dose mediana 50,4 Gy (range: 50,4-66,6), tecnica 3DCRT o IMRT e per le paz ginecologiche con boost HDR. Tutti i paz hanno eseguito trattamenti di CHT concomitante/neoadiuvante. In anamnesi i fattori di rischio sono: osteoporosi, artrite reumatoide, diabete, leucemia linfatica cronica.

Risultati: Tutti i paz sono stati studiati nel FU con RM, alcuni anche con PET e SOTB. Il timing mediano di comparsa della PIF dal termine della RT è di 15 mesi (range 2-22). Le sedi di PIF sono state: sacro, acetaboli, branca ileoischiopubica, cresta iliaca, teste femorali (con osteonecrosi in 1 paz affetta da artrite reumatoide); nei paz con PIF dubbia: sincondrosi sacroiliaca e sacro. Per 2 su 5 delle paz il sintomo d'esordio è stato il dolore; per tutti il trattamento è stato di tipo conser-

vativo. Dall'analisi dei DVH la media delle dosi max e med in sede di PIF è rispettivamente di 53,7±4,0 Gy e di 34,1±5,2 Gy. La paz che ha presentato a 24 mesi dal termine della RT una osteoradionecrosi della testa del femore, ha ricevuto una dose femorale max di 65,5 Gy, dovuta a boost sul parametrio.

Conclusioni: Le PIF sono una complicanza sotto-stimata dell'irradiazione pelvica. Sono fattori di rischio per PIF paziente-correlati: sesso femminile, età post menopausale, basso BMI, osteoporosi, diabete, artrite reumatoide; sono fattori correlati invece alle caratteristiche del trattamento: dose somministrata e tecnica. In paz selezionati si potrebbe valutare preventivamente il trofismo osseo con densitometria, per eventuale terapia correttiva ed utilizzare una tecnica con risparmio osseo come l'IMRT anche se ad oggi non disponiamo di constraints di dose correlati all'insorgenza della PIF.

P279

IMPLEMENTAZIONE DI UN MODELLO DI NORMAL TISSUE COMPLICATION PROBABILITY (NTCP) PER LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA RECIDIVA LOCALE E LESIONE POLMONARE RADIOLOGICA NEL FOLLOW-UP DEL TUMORE DEL POLMONE TRATTATO CON RADIOTERAPIA RADICALE

M. Avanzo¹, M. Trovo², L. Barresi¹, C. Furlan², J. Stancanello³, A. Linda⁴, E. Minatel², E. Capra¹

¹SOC di Fisica Sanitaria; ²SOC di Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano, Italia; ³MRI Advanced Applications and Workflow, General Electric, Buc, France; ⁴Radiologia Università degli Studi di Udine, Italia

Scopo: La diagnosi differenziale tra lesioni radiologiche e recidiva locale di tumore del polmone trattato con radioterapia radicale è difficile. Per questo motivo abbiamo implementato un modello di Normal Tissue Complication Probability (NTCP) che, stimando la probabilità che un paziente presenti una lesione radiologica severa precoce, possa essere utilizzato come aiuto nella diagnosi differenziale.

Materiali e Metodi: E' stato implementato un modello di NTCP di Lyman basato sulla Dose Equivalente Uniforme (EUD) al polmone ipsilaterale per lesioni radiologiche precoci a partire da dati clinici e dosimetrici di 26 pazienti trattati con radioterapia radicale per un tumore del polmone in stadio iniziale o localmente avanzato. Le lesioni radiologiche sono state definite, sulla base delle TC di follow-up eseguite entro i 6 mesi dalla fine della radioterapia, in accordo ai pattern riportati da Ikezoe¹: 1. diffuse consolidation, 2. patchy consolidation and ground-glass opacity (GGO), 3 diffuse GGO, 4. patchy GGO, e 5. No findings, rispettivamente. L'end-point clinico è definito come sviluppo di lesioni radiologiche severe (pattern 1-2). La capacità predittiva del modello è stata analizzata mediante la curva di Receiver Operating Characteristic (ROC). E' stato determinato il punto ottimale della curva ROC per identificare un valore di EUD al polmo-

ne ipsilaterale soglia per rischio significativo di lesioni radiologiche severe.

Risultati: I parametri del modello NTCP sono n=0.10, TD50=39.8 Gy (95%CI=32.8-53.7 Gy), e m=0.24 (95%CI=0.11-0.26). L'area della curva di ROC è 0.75 (95% CI=0.51-0.93). L'EUD di 38 Gy al polmone ipsilaterale è una dose soglia statisticamente significativa (test esatto di Fisher p=0.017) per lo sviluppo di lesioni radiologiche severe.

Conclusioni: E' stato implementato con successo un modello di NTCP per la previsione di lesioni radiologiche severe in pazienti affetti da tumore del polmone trattati con radioterapia radicale. Tale modello rappresenta un valido strumento nel follow-up di questi pazienti per la diagnosi differenziale tra lesione radiologica post-radioterapia e recidiva locale.

Referenze

1. Ikezoe J, Takashima S, Morimoto S, et al. CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. AJR Am J Roentgenol 1988;150:765-70.

P280

FOLLOW-UP NELLE PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA MAMMARIO IN PROVINCIA DI RAGUSA

V. Barone, R. Tumino¹, A. Corallo

U.O.C. Radioterapia Oncologica e Registro Tumori ¹ ASP 7 Ragusa; U.O.C. Radioterapia Oncologica Ragusa, Italia

Scopo: Valutare l'impatto della Radioterapia Oncologica sulla sopravvivenza delle pazienti affette da carcinoma mammario.

Materiali e Metodi: Il tumore della mammella femminile è associato a buona curabilità: quattro donne su cinque ammalatesi nel 2000-04 sono vive a 5 anni dalla diagnosi; c'è stato un costante trend in incremento che però appare rallentato negli anni 2000. Il confronto con il Sud evidenzia valori sovrapponibili, mentre rispetto al Nord a Ragusa la sopravvivenza è inferiore (-4.3%). Nel sesso femminile il tumore della mammella ha avuto in quattro quinquenni un progressivo incremento di sopravvivenza: dal 66% del 1985-89, 70% del 1990-94, 79% del 1995-99 al 81.7% del 2000-04; il maggiore incremento è stato per le donne ammalatesi nel 1995-99 ove la sopravvivenza è migliorata di 9 punti rispetto al quinquennio precedente; l'incremento è stato di soli 2.7 punti nel 2000-04. Nel sesso femminile, in provincia di Ragusa la sopravvivenza è risultata migliore rispetto a quella del Sud Italia per il tumore della mammella (+0.7%). Sono stati analizzate 483 pazienti trattate dal 2005 con un follow-up di 5 anni, l'età media è stata di 61.8 anni, tutte le pazienti hanno effettuato chirurgia conservativa e successiva radioterapia. Delle 483 pazienti, il 25.7% era T1N0M0, 15.1 T2-T3 N0 M0, 31.2% T1-3 N+ M0, 8.5% T4N0M0, 8.1%M1, 11.4% non specificati. Delle suddette donne "l'odds ratio" di ricevere il corretto standard terapeutico è stato del 1.30 (1.069-1.572) quindi statisticamente significativo ed in linea con i centri di riferimento nazionali.

Risultati: Dall'analisi dei dati di follow-up si è evidenziato con l'attivazione della Radioterapia dal 1999 una significativa differenza in termini di sopravvivenza a 5 anni tra 2000-04 e 1995-99. La percentuale di sopravvivenza è dell'81.7%, nettamente al di sopra del 79% dato rilevato nel periodo 1995-99.

Conclusioni: È lecito, quindi, concludere che in provincia di Ragusa si è verificato un progressivo aumento della sopravvivenza delle pazienti affette da neoplasie mammarie con una progressiva maggiore probabilità di essere curati rispetto agli anni passati. La presenza della Radioterapia oncologica nel territorio ibleo ha contribuito ad aumentare la sopravvivenza.

P281

INTRODUZIONE DEL MODELLO ASSISTENZIALE "LA RETE DEL SOLLIEVO" NELLA PRATICA QUOTIDIANA: IMPOSTAZIONE DEL FOLLOW-UP PER PAZIENTI IN FASE CRONICO-EVOLUTIVA DI MALATTIA

F. Cellini, R. D'angelillo, M. Fiore, C. Greco, E. Ippolito, P. Matteucci, S. Ramella, C. Rinaldi, S. Silipigni, A. Iurato, L.E. Trodella, B. Floreno, A. Di Donato, E. Molfese, A. Sicilia, A. Nacca, F. Paradiso, M. Mercuri, A. Montagnoli, L. Trodella

Radioterapia Oncologica- Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia

Scopo: Spesso mancano i controlli di follow-up (fup) dopo il trattamento per i pazienti (pz) in fase evolutiva o terminale. Il nostro Centro ha aderito al modello assistenziale "La Rete del Sollievo", che richiede la raccolta di dati durante e successivamente alla terapia. Su scala Nazionale la raccolta completa dei dati di fup dopo terapia è un punto critico. Quest'analisi è sull'organizzazione di una procedura di fup e la sua efficacia.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati i pz in palliazione ossea dopo adesione alla "Rete del Sollievo". La lista dei parametri da raccogliere è stata fornita a tutti i settori del Centro. Dopo il trattamento è stato pianificato almeno un contatto telefonico nelle liste dell'Ambulatorio di fup nel giorno previsto dalle tempistiche della "Rete del Sollievo" (7,14,30 giorni postRT) per aggiornare i dati.

Tabella 1.

	Fase 1 (Preparazione)	Fase 2 (Supervisione)	Fase 3 (Operativa)
Valutazione basale del dolore	45%	100%	In corso
Registrazione della terapia antalgica	50%	100%	In corso
Valutazione del dolore dopo terapia	5%	100%	In corso
Terapia in singola frazione (8Gy)	54%	75%	In corso

Abbiamo valutato 3 periodi: -Fase di Preparazione: per l'organizzazione del percorso dedicato (dall'adesione del Centro al trattamento del primo pz secondo protocollo); -Fase di Supervisione: per lo studio dei punti critici dell'impostazione (per il trattamento e controllo dei primi 20 pz trattati secondo lo schema; ogni pas-

saggio gestito dai referenti dedicati; -Fase Operativa: per l'esecuzione delle varie fasi autonomamente nei vari settori del Centro; solo supervisionata dai referenti dedicati (ultima fase).

Risultati: Da Novembre 2012 a Maggio 2013 sono stati trattati 100 pz per metastasi ossee sintomatiche. - Fase di Preparazione (Novembre 2012-Marzo 2013): senza controlli del percorso fup. Trattati 81 pz (102 trattamenti). Il 54% trattato con 8Gy. I dati della "Rete del Sollievo" sono stati registrati: parzialmente per ogni pz, in modo completo per nessuno. Il dolore basale è stato riportato nel 45%; la terapia antalgica nel 50%; la valutazione del dolore dopo la terapia nel 5%. - Fase di Supervisione (Marzo-Maggio 2013): iniziato il controllo secondo "Rete del Sollievo". Trattati 19 pz (22 trattamenti). Il 75% trattato con 8Gy. I dati della "Rete del Sollievo" sono stati registrati in modo completo per ogni pz. Il dolore basale è stato riportato nel 100%; la terapia antalgica nel 100%; la valutazione del dolore dopo la terapia nel 100%.

Conclusioni: La gestione del follow-up secondo il modello "Rete del Sollievo" è risultata applicabile (con una specifica procedura di impostazione progressiva) ed efficace. Il modello ha influito sulla pratica clinica (incremento dal 54 al 75% del ricorso alla dose singola di 8 Gy). I dati finali di statistica saranno forniti in seguito.

P282

È FATTIBILE UN FOLLOW-UP MULTIDISCIPLINARE E MULTIPROFESSIONALE PER I PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA CRANIOFARINGIOMA?

C. Mazzarella¹, D. Chieffo^{2,3}, S. Chiesa¹, G. Tamburrini², A.R. Alitto¹, F. Miccichè¹, G. Mantini¹, A. Nardangeli¹, M. Caldarelli², M. Balducci¹

¹Divisione di Radioterapia Oncologica; ²Divisione di Neurochirurgia Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Dipartimento di Neuroscienze e Neuoriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma, Italia

Scopo: Riportiamo i risultati di un follow-up multidisciplinare in termini di outcomes e di morbilità neurocognitiva e psicologica in bambini affetti da craniofaringioma.

Materiali e Metodi: I criteri di eleggibilità sono stati: pazienti pediatrici, affetti da craniofaringioma sottoposti a radioterapia (RT) per residuo post-chirurgico sintomatico o per recidiva. La dose totale al PTV è stata di 5040 cGy (180 cGy/die). Il CTV è stato rappresentato dal letto tumorale comprendente il residuo di malattia. La tossicità acuta è stata definita sulla base dell' RTOG score. Sono state valutate le capacità di comprensione (Scale di Griffith e Wechsler) e lo stato neuropsicologico. In tutti è stata effettuata una valutazione al tempo T0 (diagnosi), T1 (dopo la chirurgia), T2 (ultimo FUP). La valutazione della qualità di vita si è basata sul questionario PedQOL. Obiettivo primario è la valutazione delle funzioni neurocognitive, obiettivi secondari la OS la PFS.

Risultati: Dal 2005 al 2013 sono stati sottoposti a

RTadiuvante 9 pazienti con età mediana di 8 anni (5-14 aa). Sei pazienti erano stati sottoposti a reinterventi e tutti presentavano residuo di malattia. E' stata osservata solo una tossicità di grado GI in 7 casi. Tutti i pazienti hanno presentato al tempo T0 un Quoziente Intellettivo (QI) nella norma e nessuna variazione significativa e' stata registrata nelle valutazioni successive (T1 e T2). L'analisi dei dati neuropsicologici mostrano, al T0 e T2, disordini settoriali: 6/9 pts. (67%) disturbi visivo percettivi mentre 5/9 pts (55.5%) deterioramento della memoria immediata e della working memory. Questi disordini sembrano correlati ad una difficoltà del sistema attenzionale. Il linguaggio, le prove prassico costruttive e le funzioni esecutive sembravano preservate. Una difficoltà nella percezione del sé corporeo e' stata osservata. La Qualità di Vita (PedQOL) era compatibile con l'età cronologica in 6 pazienti (67%) mentre inferiore in 3 (33%). Con una mediana di follow up di 71 mesi (27-81 mesi), tutti i pazienti sono vivi con malattia. Un paziente ha presentato recidiva a 3 mesi dal termine della radioterapia. La mediana della PFS non è stata ancora raggiunta mentre la PFS a 5 anni è pari all'89%.

Conclusioni: La nostra esperienza conferma il ruolo e la fattibilità di un follow-up multidisciplinare e multiprofessionale. La radioterapia non sembra impattare negativamente le funzioni neurocognitive.

P283

VALUTAZIONE DELLA FATIGUE E DELLA QUALITÀ DI VITA IN PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMI DI ALTO GRADO NELL'AMBITO DI UN PERCORSO RIABILITATIVO MULTIDISCIPLINARE

S. Chiesa¹, I. Aprile², C. Di Blasi³, B. Diletto¹, M.A. Gambacorta¹, C. Valentini¹, V. Valentini¹, L. Padua³, M. Balducci¹

¹Divisione di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Fondazione ONLUS Don C. Gnocchi, Roma; ³Divisione di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: La fatigue e' una sindrome frequente tra i pazienti oncologici. Obiettivo primario del nostro studio è la valutazione della fatigue e della qualità di vita tra i pazienti affetti da glioma di alto grado; obiettivi secondari risultano i fattori predittivi della fatigue.

Materiali e Metodi: Nell'ambito di un progetto multidisciplinare e multispecialistico, svolto in collaborazione con la Fondazione Don Gnocchi, abbiamo valutato tutti i pazienti affetti da neoplasia cerebrale primitiva e secondaria candidati ad un trattamento radioterapico a livello cerebrale. In tutti i pazienti e' stato definito il Performance Status sec. Karnofsky e sono stati effettuati test quali: Brief Fatigue Inventory (BFI) per la fatigue, Functional Independence Measure per la valutazione funzionale, Brief Psychiatric Rating Scale ed Psychological Distress Inventory (PDI) per la valutazione psicologica, SF-36 EORTC QLQ-30 e EORTC QLQ-BN20 per la qualità di vita (QoL).

Risultati: Da Gennaio a Luglio 2011 abbiamo seguito 123 pazienti. Ottantasei pazienti (69.9%)

erano affetti da Glioma di alto grado; di questi 67/86 (78%) pazienti sono stati considerati per la valutazione della fatigue. L'età mediana e' stata pari a 46 anni (range 20-79aa), con prevalenza del sesso maschile (64%). Dei 67 pazienti, 16 (23.9%) erano affetti da gliomi di III grado e 51 da gliomi di IV grado. Circa un terzo dei pazienti ha presentato una fatigue significativa con BFI \geq 3. Dalla analisi di regressione univariata condotta sull'intero campione, la fatigue risulta correlata con il KPS, il PDI, il PCS e l'MCS: la fatigue è maggiore in pazienti con ridotta performance, coinvolgimento degli aspetti psicologici e peggiore qualità della vita. L'analisi multivariata ha mostrato una persistenza della correlazione inversa tra aspetti fisici (PCS) e mentali (MCS) della qualità della vita valutati mediante l'SF36, e la fatigue: per ogni diminuzione di una unità del PCS e dell'MCS si ha rispettivamente un incremento del BPI pari a 0.117 e pari a 0.095. Nessuna correlazione è stata riscontrata tra la fatigue, il grading ed il sesso.

Conclusioni: I dati preliminari di questo studio confermano la rilevanza della sindrome fatigue anche in questa categoria di pazienti. Il performance status, la qualità di vita e gli aspetti psicologici sembrano condizionare la fatigue.

P284

RICOSTRUZIONE CHIRURGICA CON LEMBO E RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA NEI CARCINOMI LOCALMENTE AVANZATI DEL DISTRETTO CERVICO CEFALICO: PROFILO DI TOSSICITÀ NELLA NOSTRA ESPERIENZA MULTIDISCIPLINARE

S. Colombo¹, A. Baio¹, D. Cavallini Francolini¹, P. De Vecchi¹, L. Squillace¹, M. Benazzo², A. Occhini², G. Bertino², P. Pedrazzoli³, C. Paglino³, P. Morbini⁴, C.L. Deantoni¹, N.A. Iacovelli¹, D. Galani¹, R. Tortora¹, C. Plasmati¹, F. Cammarano¹, F. Corbella¹

¹Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica; ²Istituto di Otorinolaringoiatria, Università degli Studi di Pavia; ³Struttura Complessa di Oncologia Medica; ⁴Struttura Complessa di Anatomia Patologica, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico S. Matteo, Pavia, Italia

Scopo dello Studio: Lo scopo dello studio è stato quello di valutare la tossicità acuta e tardiva in pazienti affetti da carcinomi localmente avanzati del distretto testa-collo sottoposti ad intervento chirurgico demolitivo e ricostruzione con lembo, seguito da radioterapia postoperatoria.

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2003 a Dicembre 2010, 49 pazienti affetti da carcinoma del distretto testa-collo localmente avanzato, curati con chirurgia radicale e ricostruzione con lembo, sono stati sottoposti a RT postoperatoria 3DCRT. Si trattava di 42 soggetti di sesso maschile e di 7 soggetti di sesso femminile, con età media di 60,3 anni (range 42-81). La sede del tumore primitivo era il cavo orale in 24 pazienti (48%), l'orofaringe in 6 pazienti (12%), l'ipofaringe

in 14 pazienti (28,5%) e la laringe in 5 pazienti (11,5%). Tutte le neoplasie erano di tipo squamocellulare, ma con differente grading: G1 = 4%, G2 = 59,3%, G3 = 36,7%. Alla stadiazione TNM patologica il campione era così diviso: pT1N0 = 1 (2%), pT1N2b = 1 (2%), pT2N0 = 3 (6%), pT2N1 = 3 (6%), pT2N2a = 3 (6%), pT2N2b = 4 (8%), pT2N2c = 4 (8%), pT2N3 = 1 (2%), pT3N1 = 3 (6%), pT3N2a = 1 (2%), pT3N2b = 4 (8%), pT3N2c = 3 (6%), pT4aN0 = 6 (12%), pT4aN1 = 2 (4%), pT4aN2a = 1 (2%), pT4aN2b = 7 (14%), pT4aN2c = 2 (4%). L'origine del lembo è stata: radiale in 14 pazienti (28,5%), pettorale in 8 (16,3%), avambraccio in 5 (10,2%), digiuno in 4 (8,1%), fibula in 4 (8,1%), coscia in 3 (6,1%) e platisma in 11 (22,4%). È stato individuato un volume bersaglio PTV II comprendente la sede pregressa di T (neoplasia pT3 o pT4) e il collo (multipli linfonodi interessati o estensione extracapsulare) con dose prescritta di 50 Gy; è stato poi individuato un volume bersaglio PTV I (margini chirurgici infiltrati o estensione linfonodale extracapsulare) con dose prescritta di 66 Gy. La dose è stata somministrata con frazionamento di 2 Gy/die per 5 giorni alla settimana.

Risultati: Durante la radioterapia sono stati registrati eventi di dermatite, mucosite, disfagia, odinofagia, di grado G1, G2 e G3. Non si è verificato alcun evento di grado G4. Durante il follow up (range 12-54 mesi) sono stati registrati xerostomia, disgeusia, edema sottomentoniero e fibrosi di grado G1 o G2. Non si è verificato alcun caso di necrosi del lembo.

Conclusioni: I nostri dati indicano un profilo di tossicità contenuto in termini di tossicità acuta e tardiva, in particolare non si è verificato nessun caso di danneggiamento o necrosi del lembo.

P285

FOLLOW UP IN ONCOLOGIA CLINICA DELLE LESIONI NON MELANOTICHE DELLA REGIONE ORBITARIA: NOSTRA ESPERIENZA DOPO TERAPIA CON PROTONI

B. De Pasquale, R. Bevilacqua, E.F. Rizzo, A. Scuderi, R.L.E. Liardo, L. Testa, L. Raffaele, V. Salamone, C. Spatola, G. Privitera.

U.O. Radiodiagnostica e Radioterapia Oncologica, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania; U.O. Radiodiagnostica e Radioterapia Oncologica, PO Gaspare Rodolico, Catania, Italia

Scopo: La protonterapia rappresenta il gold standard radioterapico per i melanomi della corioide, nelle indicazioni di sede e dimensione, presenti in letteratura internazionale. Finalità del nostro studio è stata quella di ottimizzare il trattamento radioterapico per patologie non ascrivibili a melanomi, della regione orbitaria, sia di pertinenza del bulbo oculare e/o degli annessi o dei tegumenti periorbitari, valutando la risposta ottenuta e gli effetti collaterali a medio-lungo termine.

Materiali e Metodi: Nel periodo compreso tra gennaio 2003 e dicembre 2011 sono stati reclutati 22 pz, 13 maschi (60%) e 9 femmine (40%), età media 60 anni, range 9-84 anni. I pz sono stati trattati presso il

centro Catana con fascio di protoni da 62 Mev, selezionando lesioni fino alla profondità di 3 cm dal piano di ingresso del fascio, tale da garantire l'omogeneità della distribuzione di dose con SOBP. Istologia lesioni: epiteloma baso e spinocellulare (BCC e SCC) 13 pz, rabdomiosarcoma (RMS) 4 pz, linfoma non hodgkin (NHL) 3 pz, pterigio 1 pz, papilloma 1 pz. La dose erogata è stata di 45 GyE per i RMS, 48 GyE per i BCC, SCC e papilloma, 36 GyE per i NHL e 18 GyE per lo pterigio. La dose è stata frazionata in 4 giorni. Per i rabdomiosarcomi congiuntivali si è scelto il frazionamento multiplo giornaliero.

Risultati: La valutazione è stata giornaliera durante il trattamento, con periodicità trimestrale nei primi due anni, semestrale nei due anni successivi, poi annuale. Gli effetti collaterali sono stati valutati secondo la scala CTCAE 4.03. Nel 72% dei pz è stato riscontrato eritema acuto congiuntivale G2-G3, non infetto, trattato con terapia topica corticosteroidica. La cheratite, G2-G3, si è evidenziata in 2 casi. Effetto collaterale tardivo comune è stata la madarosi nell'area irradiata. Controllo loco-regionale ottenuto in tutti i pz, tranne nel caso del papilloma congiuntivale. Non sono stati riscontrati disturbi permanenti al visus se non quelli già presenti al momento del reclutamento.

Conclusioni: Le caratteristiche fisico-dosimetriche del fascio di protoni rendono tale modalità terapeutica elettiva per il trattamento di patologie maligne e non, di questa regione.

P286

ANALISI DI PARAMETRI SEMIQUANTITATIVI DELLA PET-TC NEL FOLLOW-UP DELLE NEOPLASIE POLMONARI NON A PICCOLE CELLULE DOPO RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ABLATIVA

M. Fiore, M.L. Calcagni, L. Leccisotti, A. Collarino, P. Matteucci, S. Silipigni, P. Trecca, L.E. Trodella, A. Iurato, S. Ramella, L. Trodella

Radioterapia Oncologica, Università Campus Bio-Medico, Roma; Medicina Nucleare Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: Studiare il ruolo predittivo in termini di controllo locale della 18F-FDG PET-TC eseguita 3 e 12 mesi dopo la radioterapia stereotassica ablativa in pazienti con neoplasia polmonare.

Materiali e Metodi: Diciassette pazienti con tumore polmonare non operabile (età media 76 anni; 7 femmine, 10 maschi; 12 NSCLC in stadio I, 5 metastasi polmonari) sono stati prospetticamente arruolati. La dose di radioterapia stereotassica è stata di 15-18 Gy per frazione somministrata in 3-4 frazioni in giorni consecutivi. I pazienti sono stati sottoposti a PET-TC prima della terapia (pre-RT), 3 mesi (post-1) e 12 mesi (post-2) dopo la fine del trattamento. La risposta metabolica è stata valutata qualitativamente e semiquantitativamente usando SUVmax, TBR (tumor-to-background-ratio), MTV (metabolic tumor volume), e le singole variazioni percentuali in SUVmax (SUV), TBR

(TBR) e MTV (MTV), calcolate tra PET-TC pre-RT e post-1, e tra PET-TC pre-RT e post-2.

Risultati: Sei dei 17 pazienti (35%) con PET-TC post-1 e post-2 negative non ha avuto progressione locale. Otto su 17 pazienti (47%) presentavano PET-TC post-1 positive: 4 sono diventate negative alla rivalutazione post-2, 4 sono rimaste positive alla PET-TC post-2 (due con progressione locale e due senza). Tre su 17 pazienti (18%) sono risultati non valutabili alla PET-TC post-1: due sono risultati negativi alla post-2 (uno con progressione locale, uno senza), un paziente è risultato positivo alla rivalutazione post-2 con progressione locale. Alla PET-TC post-1 MTV, MTV, and TBR ($p < 0.031$) sono stati utili per predire la progressione locale; alla PET-TC post-2 tutti i parametri metabolici sono stati utili ($p < 0,013$). TBR tra la PET-TC post-2 e la pre-RT è stato significativamente inferiore ($p < 0,043$) nei pazienti con progressione locale; una riduzione percentuale inferiore al 37% a fronte della migliore performance diagnostica (sensibilità del 100%, IC = 40-100; 85% di specificità, CI = 55-98).

Conclusioni: Un esame PET-TC negativo effettuato tre mesi dopo il termine della radioterapia stereotassica ablativa può predire il controllo locale, nonché una riduzione del 37% di TBR tra PET-TC pre-RT e PET-TC eseguito un anno dopo. Al fine di ottenere una ulteriore anticipazione del suo ruolo predittivo, stiamo studiando l'utilità della PET-TC dinamica il giorno dopo la fine del trattamento stereotassico in pazienti con neoplasia polmonare.

P287

FOLLOW-UP IN UNA SERIE DI 113 PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO IN SITU OPERATO CONSERVATIVAMENTE E AVVIATO A RT IPOFRAZIONATA: CONSIDERAZIONI ESTETICHE CORRELATE AI TRATTAMENTI LOCALI

A. Fozza¹, D. Bosetti², M.L. Milanese², G. Blandino², R. Corvò^{1,2}, M. Guenzi¹

¹Oncologia Radioterapica, IRCCS AOU San Martino IST; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia, Università degli Studi di Genova, Italia

Scopo: Valutare la tossicità tardiva e il risultato estetico in pz affette da DCIS operate conservativamente e avviate a due diversi schemi di radioterapia ipofrazionata (HFRT).

Materiali e Metodi: Da Agosto 2006 a Maggio 2013 abbiamo valutato in follow up 113 pz. L'età mediana delle pz è 67 anni (range 35-85). In base alle caratteristiche clinico-morfologiche (età, PS, volume e profilo mammario) abbiamo avviato le pz a due diversi frazionamenti di HFRT: 41 donne, età di 60 anni, sono state trattate con 46 Gy/20 frazioni (4 frazioni settimanali), altre 72 pz, con età > 60 anni, sono state trattate con 39 Gy/13 frazioni (4 frazioni settimanali). Entrambi i frazionamenti prevedevano un boost settimanale concomitante differenzialmente dosato in base allo status dei margini chirurgici. Il follow up è costituito in visite cliniche semestrali completate con

esame mammografico annuale. Per la valutazione della tossicità tardiva è stata presa in considerazione la scala RTOG. La valutazione estetica invece, tenendo in considerazione entrambi i trattamenti loco-regionali, RT e chirurgia (CH), è stata basata sulla scala di Harvard.

Risultati: Il follow up mediano è di 30,5 mesi (range 6-65). La tossicità tardiva è stata valutata in termini di fibrosi, retrazione cicatriziale, teleangiectasie, e iperpigmentazione-discromie. Il 57% delle pz non hanno manifestato nessuna tossicità tardiva. La fibrosi G1 è stata riscontrata nel 17% delle pz e G2 nel 2%, con la stessa incidenza in entrambe le schedule di ipofrazionamento. La retrazione cicatriziale, già presente prima dell'inizio della RT, è stata riscontrata nel 16% delle pz. Solo 2 pz hanno riferito un dolore post chirurgico locoregionale di moderata entità, non richiedente alcuna terapia, che perdura invariato anche agli ultimi follow up. Il risultato estetico ottenuto è stato eccellente o buono nel 85% delle pz e accettabile nel 9%. Un risultato estetico scarso si è riscontrato nel 6% delle donne il cui profilo anatomico risultava alterato già prima dell'inizio della RT come esito di complicazioni post-chirurgiche (infezioni, deiscenze della ferita, siero-ematomi organizzati, cheloidi).

Conclusioni: La nostra esperienza di follow up in pz affette da DCIS operate conservativamente e trattate con HFRT suggerisce che il trattamento contratto possa essere considerato fattibili e sicuro in termini di tossicità tardiva e risultato estetico, con netto vantaggio logistico per le pz e per il centro di RT.

P288

MONITORAGGIO DEGLI EFFETTI COLLATERALI A LUNGO TERMINE IN PAZIENTI PORTATORI DI PACEMAKER SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA SUL TORACE

D. Alberti¹, F. Lanza², G. Ciaglia², S. Falivene², G. Guida¹, L. Iadanza¹, M. Mormile, V. Ravo¹, P. Muto¹

¹UO di Radioterapia Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale"-IRCCS, Italia; ²Dipartimento Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Italia

Scopo: Le Radiazioni ionizzanti, comunemente usate per i trattamenti radioterapici, possono danneggiare o interferire con il buon funzionamento dei pacemakers e/o defibrillatori impiantati. Molteplici fattori possono giocare un ruolo chiave: fattori legati al tipo di dispositivo, la vicinanza del dispositivo al fascio di radiazioni ionizzanti, il tipo e l'energia del fascio di radiazioni stesso, la dose percentuale e totale erogata ed assorbita dal dispositivo, il frazionamento ed il distretto corporeo irradiato, nonché il campo elettromagnetico prodotto dall'acceleratore. Abbiamo riportato la nostra esperienza nel trattamento di neoplasie toraciche in pazienti portatori di pacemaker.

Materiali e Metodi: Dal Novembre 2010 a Settembre 2011 sono stati trattati 3 pazienti portatori di pacemakers tutti di sesso maschile con età compresa tra i 70-80 anni, 1 con diagnosi di timoma, e altri 2 con

diagnosi di ca polmone. Prima dell'inizio del ciclo di Radioterapia, è stata richiesta valutazione cardiologica con le relative indagini morfofunzionali per verificare la salute dei pazienti ed il corretto funzionamento dei dispositivi. La dose totale erogata è stata per tutti di 60 Gy totali su volumi decrescenti. Per tutti è stata calcolata la dose stimata assorbita dal dispositivo. Durante la radioterapia i pazienti sono stati visitati settimanalmente per valutare le tossicità acute legate ai trattamenti secondo i Criteri RTOG, associati a frequente monitoraggio cardiologico. Nei follow-up dopo Radioterapia sono stati effettuati periodici controlli, con valutazioni cliniche e radiologiche (TC del torace, valutazione cardiologica con ECG ed ecografia cardiaca).

Risultati: Durante il trattamento ed ai successivi follow-up non vi è stata evidenza di alcuna alterazione ai dispositivi di rilievo per tutti i tre pazienti. I pazienti non hanno riportato alcuna tossicità acuta e cronica a circa 2 anni di follow-up. Le successive TC del torace e P.E.T. T.B. di rivalutazione hanno evidenziato una stazionarietà della riduzione volumetrica e funzionale delle lesioni irradiate.

Conclusione: In questi casi, i piani di trattamento radioterapico sul mediastino e sul polmone sono risultati sicuri e ben tollerati. I pacemakers sono rimasti intatti e non sono state rivelate alterazioni elettrofisiologiche. Nessun effetto negativo temporaneo e nessun danno permanente è stato evidenziato. Ulteriori follow-up sono necessari per valutare l'eventuale tossicità tardiva.

P289

VALUTAZIONE INFERMIERISTICA NEL FOLLOW-UP DI PAZIENTI ONCOLOGICI: ANALISI DI FATTIBILITÀ

F. Deodato¹, G. Macchia¹, G. Volpacchio¹, G.P. Mastrogiorgio¹, S. Di Rito¹, D. Sassani¹, S. Mignogna², G. Torre^{1,2}, M. Massaccesi¹, L. Caravatta^{1,3}, S. Manfrida⁴, N. Cellini⁴, V. Valentini⁴, A.G. Morganti^{1,2,4}

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia; ²Unità Operativa Complessa di Terapie Palliative, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ³Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Ospedale "San Francesco", Nuoro; ⁴Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: Analizzare la fattibilità e l'impegno assistenziale di una valutazione infermieristica della Qualità della Vita (QL) durante il follow-up dei pazienti di un centro di radioterapia.

Materiali e Metodi: Per 12 mesi, tutti i pazienti consecutivamente osservati presso l'ambulatorio di follow-up della nostra divisione sono stati sottoposti a valutazione infermieristica, prima della visita medica. Sono stati raccolti dati riguardanti comorbidità, abitudini voluttuarie, sintomi e QL. Il sintomo dolore è

stato valutato mediante Pain Score (PS: Pain Severity x Pain Frequency), Drug Score (DS: Drug Severity x Drug Frequency) e VAS (0-100). La QL è stata analizzata con le scale CLAS (basate su analogo visivo 0-100): CLAS 1: QL, CLAS 2: livello di energia, CLAS 3: capacità di svolgere semplici attività quotidiane. Sono stati raccolti, in modo prospettico, i dati riguardanti: compliance del paziente alla descrizione del dolore mediante PS, DS e VAS, e alla descrizione della QL e della fatigue mediante scale CLAS, durata della visita infermieristica, eventuali problemi rilevati nel corso della visita.

Risultati: Sono stati analizzati 456 pazienti (M: 192; F: 264; età mediana: 63; range: 24-93). L'età è stata > a 70 anni in 120 (26.3%) pazienti e > a 80 anni in 13 pazienti (2.9%). La durata della valutazione infermieristica è stata < 5 minuti in 217 pazienti (47.6%), di 5-10 minuti in 225 pazienti (49.3%), di 10-15 minuti in 14 pazienti (3.1%). Sono stati rilevati problemi di accettazione dei questionari in 15 pazienti (3.3%). Altri 3 pazienti (0.6%) non hanno completato la valutazione per problemi neuro-sensoriali. La compliance alla valutazione del dolore è stata del 100% mediante tutte le scale. La compliance alla valutazione della QL e della fatigue mediante scale CLAS (complessivamente: 96.3%) è stata significativamente influenzata dall'età dei pazienti (<70 anni: 97.9%, >70 anni: 91.7%, p<0.01; < 80 anni: 96.8%, > 80 anni: 76.9%, p<0.01).

Conclusioni: Una valutazione infermieristica dei pazienti in corso di follow-up consente la rilevazione di dati riguardanti la QL, la fatigue ed i sintomi, in un tempo ragionevole, nella maggior parte dei pazienti. La compliance è maggiore per la valutazione del dolore (indipendentemente dallo strumento impiegato: scala numerica vs analogo visivo) rispetto alla valutazione della qualità della vita e della fatigue. La compliance alla valutazione della QL e della fatigue è significativamente influenzata dall'età dei pazienti.

P290

UN BREVE INTERVALLO DI TEMPO PERMETTE UNA MIGLIORE VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA METABOLICA IN PAZIENTI TRATTATI CON SBRT PER NSCLC IN STADIO INIZIALE

M. Marcenaro¹, A. Fozza¹, S. Morbelli², M. Massollo², B. Dib², G. Cittadini³, C. Marini⁴, D. Aloï⁵, G. Siffredi⁵, G. Lamanna⁵, G. Sambucetti², R. Corvò¹

¹IRCCS AOU San Martino IST, Oncologia Radioterapica, Genova; ²IRCCS AOU San Martino IST, Medicina Nucleare, Genova; ³IRCCS AOU San Martino IST, Dipartimento di Radiologia, Genova; ⁴Istituto di Bioimaging Molecolare e Fisiologia, CNR sez. Genova; ⁵IRCCS AOU San Martino IST, Scuola di Specializzazione in Oncologia Radioterapica, Genova, Italia

Scopo: Valutare il miglior timing per la valutazione della risposta metabolica in pz trattati con SBRT per NSCLC in stadio I

Materiali e Metodi: Abbiamo trattato con SBRT 36

pz affetti da NSCLC in stadio I (dose tot 48-60 Gy/4-8fx). Tutti i pz sono stati sottoposti a PET/TC alla diagnosi (PET1), a 4-6 mesi dal termine della SBRT (PET2) e a 10-12 mesi dalla SBRT (PET3). La risposta PET è stata valutata in base ai criteri EORTC. E' stata valutata la SUVmax dei noduli dopo SBRT e la captazione delle lesioni residue è stata definita mal definita/diffusa o ben definita/focale a una valutazione visiva-qualitativa. Come riferimento abbiamo utilizzato TC ad almeno un aa e l'istologia in un pz.

Risultati: I 36 pz erano in stadio T1N0 nel 86% dei casi e T2aN0 nel 14%. Il SUVmax PET1 medio è 6.5 ± 4.2 (range 2.5-12.7). Si sono registrate risposte metaboliche complete nel 44% e parziali nel 47.2% delle PET2 e nel 19% e 77.8% delle PET3. Malattia stabile è stata riscontrata in 2 pz sia in PET2 che in PET3. Il SUVmax medio è di 2.9 ± 2 alla PET2 e 3.6 ± 2.2 alla PET3. In 14 pz (38.9%) il SUVmax è aumentato tra PET2 e PET3 ma in nessuno di questi è stata dimostrata la presenza di malattia residua o in ripresa. Solo in 5 pz (13.9%) il SUVmax è significativamente diminuito dalla PET2 alla PET3 mentre è rimasto stabile in 17pz(47.2%). Più della metà dei pz con SUVmax diminuito-stabile tra la PET2 e la PET3 era già stato classificato come CR alla PET2. 5/36 lesioni sono state classificate come focali/ben definite alla PET2 e solo 3/36 alla PET3, le altre lesioni mostravano una captazione diffusa di FDG e pertanto, sono state giudicate come fenomeni flogistici sulla base della TC con Mdc.

Conclusioni: La risposta metabolica dopo SBRT è rapida e ben evidente a 4 mesi dalla fine della SBRT. Una valutazione PET più tardiva non migliora l'accuratezza della valutazione basata sui criteri. Anzi, in un numero significativo di pazienti, il SUVmax potrebbe aumentare da 4 a 12 mesi dopo la RT a causa di una risposta infiammatoria post-attinica ritardata. I dati disponibili di letteratura testimoniano inoltre che il profilo metabolico delle lesioni polmonari trattate con SBRT è estremamente diverso da quello delle lesioni trattate con radioterapia convenzionale. Pertanto dopo trattamento stereotassico una valutazione più precoce della risposta metabolica è più facilmente in grado di evitare falsi positivi dovuti alla risposta infiammatoria tardiva.

P291

GESTIONE INTEGRATA TRA SPECIALISTA (SP) E MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG) DEL FOLLOW-UP (FU) DELLE PAZIENTI (PZ) AFFETTE DA CARCINOMA (CA) MAMMARIO STADIO I-III NELLA PROVINCIA DI BRESCIA; STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO: ANALISI DEI RISULTATI E DELLE CRITICITÀ

S. Pedretti, M. Maddalo, R. Cavagnini, L. Pegurri, L. Costa, M. Buglione, S.M. Magrini

Istituto del Radio "O.Alberti", Spedali Civili di Brescia - Cattedra di Radioterapia, Università degli Studi di Brescia

Scopo: Il FU delle pz con ca mammario è necessario. Obiettivo dello studio è garantire un FU vicino al domicilio, mantenendo un contatto diretto e costante tra SP e MMG. Si presentano i dati preliminari e le criticità del programma, condiviso tra Radioterapia e Oncologia Medica-Spedali Civili di Brescia e ASL-Brescia.

Materiali e Metodi: Lo studio prevede di riaffidare al MMG, previa sottoscrizione del consenso informato e adesione verbale del MMG, le pz trattate con trattamento integrato standard per ca mammario stadio I-III, in assenza di progressione, dopo 2 o 5 anni di FU specialistico (in relazione alla classe di rischio - cdr). Al MMG è richiesta l'esecuzione di visita clinica, esami ematici e mammografia-ecografia mammaria a cadenza semestrale o annuale. I dati sono trasmessi allo SP tramite fax, mail o contatto telefonico. In caso di dubbio clinico o progressione, il MMG reindirizza tempestivamente la pz allo SP.

Risultati: Da gennaio 2011 ad oggi sono state arruolate 134 pz, delle quali 9 appartenenti alla cdr I (N0, Tis-1c, recettori positivi, margini negativi, >35aa) e riaffidate dopo 2 anni di FU specialistico e 125 (cdr II) riaffidate dopo 5 anni. Di 19 non sono disponibili i dati di FU in quanto recentemente arruolate, 2 sono decedute per altre cause, 1 è deceduta per II tumore e 3 sono state rimandate allo SP per riscontro di ca mammario controlaterale. Attualmente il FU è risultato adeguato per sole 52 pz; delle restanti 57 non abbiamo avuto notizie riguardo lo stato di malattia per oltre 1 anno, nonostante il contatto telefonico, mail e fax con i MMG, pertanto sono state reinserite nel programma di FU specialistico.

Conclusioni: Per le 52 pz per le quali il programma si è svolto regolarmente è evidente la soddisfazione delle 3 componenti coinvolte (MMG, SP e pz). Alla base del fallimento degli altri casi vi è un limite pratico (assenza di adesione scritta da parte del MMG) e uno culturale. La corretta formazione dei MMG risulta essenziale, per determinare un riaffido "protetto". Un progetto di questa portata richiede una stretta collaborazione tra SP e MMG, per promuovere un FU efficace e una gestione clinica integrata delle pz, ma anche un ritorno di dati tale da permettere la corretta valutazione degli "outcomes" clinici. L'arruolamento è tuttora in corso ed è stato attivato un programma di riunioni periodiche con i MMG coinvolti e la creazione di un "help desk" con personale dedicato.

P292**CARICHI DI LAVORO LEGATI AL FOLLOW-UP CLINICO IN UNA U.O. DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DI RECENTE ATTIVAZIONE**

A. Platania, G. Acquaviva, M. Crispi, C. Palazzolo, A. Santacaterina.

Aoor Papardo-Piemonte Messina- Uo Radioterapia Oncologica, Italia

Scopo: Scopo del nostro studio è valutare l'impegno ambulatoriale legato al follow-up clinico di pazienti afferenti ad una U.O. di Radioterapia di recente attivazione, in assenza di dati storici.

Materiali e Metodi: E' stato retrospettivamente rivisto un anno di attività dell'ambulatorio-visite della nostra U.O., estrapolando le prime viste e le visite di follow-up. Sono stati raccolti anche i dati relativi alle patologie fissando come peso medio della prestazione un fattore 1x60 minuti. L'attività ambulatoriale nella nostra U.O. viene svolta tutti i giorni dal lunedì al venerdì.

Risultati: L'attività ambulatoriale nel primo anno di attività (dall'ottobre 2011 all'ottobre 2012) è stata così ripartita: visite totali 553, -Prime Visite : 339, -Visite di follow-up: 214. La figura 1 mostra i dati sull'attività, e la figura 2 mostra i dati relativi alle patologie osservate in ambulatorio di follow up.



Figura 1.



Figura 2.

Conclusioni: Dall'analisi dei dati si evince che le visite di follow-up occupano il 39% di tutta l'attività ambulatoriale, con incremento dei carichi di lavoro. Questo dato va considerato nella pianificazione delle prestazioni.

P293**RUOLO DELL'ECO-COLOR-DOPPLER PER VALUTARE LA STENOSI DEI TRONCHI SOVRAORTICI NEI PAZIENTI TRATTATI CON RADIOTERAPIA ESTERNA PER NEOPLASIE DEL DISTRETTO TESTA-COLLO**

L. Ronchi, L. Tontini, F. Labropoulos, J. Cappuccini, G. Siepe, E. Shukulli, R. Frakulli, C. Bianchini, R. Pini, V. Marcucci, M. Longo, I. Ammendolia, A. Veraldi, S. Cammelli, M. Gargiulo, M. Zompatori

U.O. Radioterapia; U.O. Chirurgia vascolare, Policlinico Universitario S. Orsola, Bologna

Obiettivo: Valutare insorgenza e entità della stenosi dei tronchi sovraortici (TSA) mediante eco-color-Doppler (ECD), nel follow-up (FU) di pazienti sottoposti a radioterapia esterna per il trattamento dei tumori (T) del distretto testa-collo (DTC).

Materiali e Metodi: Lo studio comprende 25 pazienti con diagnosi di T maligno DTC, radiotrattati a Scopo: radicale, dal 2006 al 2012, con dosi >50 Gy, combinati a Chemioterapia e/o Chirurgia. Di questi 25 pazienti, con età media alla diagnosi di 55 anni (range 19 , 77 anni), 19 sono stati trattati con tecnica IMRT (ipofrazionamento 216-220cGy), di cui 10 con una dose di 66Gy; un paziente con 60Gy; 7 con 59,5Gy ed un altro con 58,5Gy. I restanti 6 pazienti sono stati trattati con tecnica 3D conformazionale, con ipofrazionamento in 4 casi (216-220cGy), e in 2 casi con frazionamento standard (200cGy); di questi 6 pazienti, 2 hanno ricevuto una dose di 64,8Gy; 2 di 60 Gy e 2 di 50Gy. I volumi di trattamento, nei 19 trattati con tecnica IMRT, comprendevano il T e i linfonodi laterocervicali (LLC) bilaterali in 14 casi, e il T e i LLC monolaterali in 5 casi ; mentre nei 6 pazienti trattati con tecnica 3D conformazionale il T e i LLC bilaterali erano compresi in 4 pazienti su 6, e 2 il T e i LLC monolaterali. Tutti i pazienti sono stati sottoposti, a ECD dei TSA, nell'ambito del FU (media di 44,6 mesi), che prevede controlli ogni 2-3 mesi per il I anno dopo radioterapia, ogni 2-4 mesi per il II anno, e semestrali a partire dal III.

Risultati: I dati preliminari dello studio hanno mostrato che in 12 casi, su 25 ,si è riscontrato un ispessimento della tonaca dei intima e media TSA > 1 mm (tra 1,1 a 4,3mm). L'ispessimento è insorto dopo una media di 13 mesi dalla radioterapia (range 12-84 mesi). In 2 dopo 60 e 36 mesi dal termine della radioterapia è stata riscontrata una stenosi del 20%. Tali pazienti avevano ricevuto rispettivamente 64,8 Gy e 66Gy in ipofrazionamento (220cGy).

Conclusioni: Il nostro studio, in accordo con i dati in letteratura, mostra che i pazienti radiotrattati per neoplasie DTC, con una dose >50Gy, manifestano un ispessimento della tonaca intima e media con aumentato rischio di sviluppare placche aterosclerotiche dei TSA. Nel nostro studio l'ECD, inserito nel FU, si è dimostrato utile nel valutare tale alterazione. Si tratta di dati preliminari che occorre confermare ampliando la casistica e la durata del FU. A questo seguirà lo studio di metodiche in grado di prevenire tali effetti tardivi.

P294

IL FOLLOW-UP DOPO TRATTAMENTI INTEGRATI (TI) PER LE NEOPLASIE TESTA-COLLO

M.A. Signor¹, M. Polsinelli¹, A. Magli¹, A. Prisco¹, S. Fongione¹, C. Rossetto², A. Follador², M.G. Rugiu³, M. Piemonte³

¹SOC Radioterapia Oncologica; ²SOC Oncologia Medica; ³SOC OtoRinoLaringoiatria, Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Maria della Misericordia" di Udine, Italia

Scopi: L'incidenza media annua dei tumori delle VADS è di 12.000 nuovi casi (M:F=5:1). E' prevalente la diagnosi in stadio localmente avanzato dove le linee guida raccomandano l'integrazione delle singole modalità di cura, Chirurgia, Radioterapia e Chemioterapia, per il miglior controllo locale/sistemico, la tutela anatomico-funzionale e della Qualità di Vita (QdV). Il Multidisciplinary Team (MDT) attua Piani Diagnostico-Terapeutici Assistenziali dalla prima analisi al programma di follow-up (FU) per conseguire: Obiettivi primari: 1) appropriatezza di staging e trattamento; 2) condivisione e coordinamento cure; 3) comunicazione tra professionisti e paziente; 4) gestione del rischio clinico. Obiettivi complementari: 1) diagnosi di recidive e neoplasie metacrone; 2) analisi dell'impatto sulla QdV; 3) audit sulla Qualità delle cure.

Metodi: Abbiamo eseguito una revisione della letteratura su PubMed/MEDLINE, dal 1980 al 2013, utilizzando le Keywords: Head & Neck cancer, Follow up, Surveillance, Recurrence, Second primary per traslare e adattare le evidenze nell'attività del nostro MDT dedicato alle neoplasie Testa-Collo.

Risultati: La letteratura segnala alcune Criticità: - definizione della risposta ai trattamenti e pianificazione delle cure successive; - analisi dei risultati funzionali e indirizzi riabilitativi; - classificazione delle tossicità specifiche e gestione delle sequele. L'attività del MDT è opportuna alla prima rivalutazione, entro due mesi dai TI, perché condiziona la sopravvivenza, la QdV e determina la pianificazione di un FU personalizzato. La diagnosi precoce di una recidiva e le tempestive cure di salvataggio, migliorano la sopravvivenza, mentre il rilievo delle neoplasie metacrone è attribuibile allo specialista ORL al quale il MDT affida il FU specifico.

A Udine, i pazienti seguono il programma di FU, presso il MDT, al termine di ogni fase terapeutica proseguendo poi nell'ambulatorio ORL, ricorrendo a ulteriori valutazioni MDT al rilievo di eventi.(vedi tabella). Metodi e tempi si adeguano ai protocolli di ricerca in atto; sono strutturati percorsi di monitoraggio nutrizionale, riabilitazione, terapia analgica; sono assenti indagini sulla QdV.

Conclusioni: Il FU dopo terapie integrate deve essere flessibile e inseribile in un MDT, distinto secondo l'intento, utilizzando un algoritmo predittivo per le neoplasie metacrone e condiviso per conseguire gli obiettivi, la soddisfazione degli stakeholders e la migliore tutela dell'alleanza terapeutica medico-paziente.

P295

FOLLOW-UP SISTEMATICO NELLE PAZIENTI TRATTATE PER K ENDOMETRIO CON RADIOTERAPIA (RT) E BRACHITERAPIA (BRT) LDR CON 137 CS

D. Smaniotto¹, M. Vernaleone¹, A. Martino¹, B. Fionda¹, L. Tagliaferri¹, S. Luzi¹, G. Scambia², G.R. D'Agostino¹, V. Valentini¹

¹Università Cattolica del Sacro Cuore, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Divisione di Radioterapia, Roma; ²Università Cattolica del Sacro Cuore, Dipartimento per la tutela della salute della donna, della vita nascente, del bambino e dell'adolescente, Roma, Italia

Scopo: L'obiettivo di questo studio retrospettivo è quello di valutare mediante il follow-up sistematico la tossicità acuta e tardiva del trattamento radioterapico associato a boost BRT-LDR 137 Cs endovaginale nelle pazienti affette da K endometrio in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia e controllo locale.

Materiali e Metodi: Dal dicembre 1999 al febbraio 2009 sono state trattate 200 pazienti affette da Adenocarcinoma dell'endometrio (Stadio IB-IIIC sec. TNM VII ed) dopo isterectomia radicale +/- linfadenectomia pelvica e/o lomboaortica, con RT adiuvante sulla pelvi (45 Gy; 1.8 Gy/die in 5 settimane) e successivo boost di BRT endovaginale LDR 137 Cs (25 Gy a 0.5 cm dalla superficie dell'applicatore). Il Follow-up delle pazienti è stato effettuato presso l'ambulatorio di RT. La periodicità dei controlli clinico diagnostici segue un protocollo interno legato ai fattori prognostici delle pazienti. La valutazione della tossicità acuta è stata rilevata con la scala RTOG e quella tardiva, documentata alle visite di follow-up, con la scala RTOG-EORTC.

Risultati: L'età mediana delle pazienti è di 63.5 anni (32-83 anni); di queste il 62.5% con età > 60 anni. Lo stadio patologico ed il grading è il seguente: 55,5% Stadio I, 27% Stadio II e 17,5% Stadio III; il 12% G1, il 60% G2 e il 28% G3. La positività linfonodale è stata riscontrata nel 6% dei casi. L'infiltrazione miometriale è >50% nell'81% delle pazienti. Il follow-up mediano è di 77 mesi (4-150 mesi). La tossicità acuta

Tabella 1.

Protocollo operativo del FU dopo trattamenti integrati per le neoplasie Testa-Collo, a 1D.		
Visita	Esami strumentali	Aziende
Base	TC collo-tronco-addome con mdc (TCa) (vs. PET-TC, RM e Eco collo), ec. endologia laringea, fibroscopia (FK)	Anamnesi clinica e nutrizionale, condivisione programma terapeutico con pt. e familiari, supporto
Dopo CT locale	TCa, Ft vs. PET-TC, RM	Md. risposta, conferma consolidativa programma, analisi e gestione tossicità
Dopo RT/CT o 45-60 gg)	TCa, Ft vs. PET-TC, RM	Md. risposta, richiesta ulteriori esami strumentali, analisi e gestione tossicità, ulteriori riabilitazioni, programma FU
FU	personalizzati	Md. clinico-strumentale, analisi e gestione sequele, programma FU

rilevata sulla cute è stata di grado 2 nel 6,5%, di grado 3 nello 0,5%; a livello intestinale di grado 2 nell'8.1% e di grado 3 nell'1.5%; la tossicità vescicale è stata di grado 2 nel 3.8% e grado 3 nel 0.5%. La tossicità tardiva complessiva riscontrata è stata del 19.6%. In particolare il 7.25% delle pazienti ha sviluppato stenosi vaginale (di cui il 75% con età >60 anni), il 6% ha presentato fibrosi vaginale ed il 6.35% eventi quali proctiti, incontinenza urinaria ed emorroidi di grado 2. A 5 anni la sopravvivenza globale è stata del 91.4 %, la sopravvivenza libera da malattia del 86.2% ed il controllo locale del 95.4 %. Tutte le recidive locali sono state riscontrate nelle pazienti che avevano una infiltrazione miometriale > 50%.

Conclusioni: La RT e la BRT adiuvante nei casi di infiltrazione miometriale >50% ottiene un elevato controllo locale (95.4%) con tossicità tardiva globale del 19%. La tossicità acuta aumenta nelle pazienti con età >60 anni.

P296

IL FOLLOW-UP DOPO RADIO-CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE E CHIRURGIA NEL CARCINOMA DEL RETTO: LA NOSTRA ESPERIENZA

M. Enfasi, G. Spagnoletti, A.P. Solazzo, G. Cocco, M. Piserchia, G. Nardella, R. Marchese, A.M. Leo, G. Bove

S.C. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Foggia, Italia

Scopo: La radiochemioterapia neoadiuvante (RT-CHT) rappresenta oggi un punto fermo nel trattamento dei pazienti (pz) affetti da tumore del retto extraperitoneale localmente avanzato (T3/T4 N0/+). Oggetto di questo lavoro è la nostra esperienza nel follow-up dei pz radio-chemiotrattati e successivamente sottoposti ad intervento chirurgico.

Materiali e Metodi: Sessantaquattro pz (42 donne e 22 uomini), con un'età media di 60 anni, affetti da cancro del retto localmente avanzato, sono stati osservati nel periodo compreso tra febbraio 2007 e febbraio 2013. Al momento della diagnosi 47 pz erano in stadio II (T3-4N0) e 17 pz in stadio III (N+). Nel 48% dei pz il tumore era a livello del retto inferiore, nel 16% del medio e nel 36% del retto superiore. Tutti i pz sono stati sottoposti a RT-CHT neoadiuvante con dose mediana di 50,4 Gy (range 45-54 Gy) e frazioni di 1,8-2 Gy. Il trattamento CHT è stato eseguito con FOLFOX4 o Capecitabina. Dopo un periodo di 6-10 settimane i pz sono stati sottoposti a chirurgia.

Risultati: In tutti i pz è stato possibile eseguire un intervento chirurgico con intento radicale, anche nel 11% che aveva sospeso il trattamento RT per tossicità radioindotta (sindrome diarroica, crisi emorroidaria). In 62 pz è stata eseguita una resezione anteriore con anastomosi t-t colon-rettale e ileostomia, in un caso un'escissione trans-ale e in un altro caso un'amputazione addomino-perineale sec. Miles. Nel 35% dei pz, per elevata comorbilità, si è preferito non ricanalizzare. All'esame istologico definitivo il 31% dei pz ha avuto una risposta patologica completa. Nell'85% dei pz si è

osservato down-sizing e down-staging e nel 46% dei pz una riduzione dello stadio N. I pz sono tornati a visita ogni 3 mesi nei primi 2 anni e ogni 6 successivamente, con dosaggio del CEA ad ogni controllo, TC addome-pelvi ogni 6-12 mesi e una colonscopia nel primo anno. Dopo un follow-up medio di 36 mesi, nell'88% dei pz non c'è evidenza di malattia, il 9% dei pz è deceduto per progressione, il 3% è deceduto per altre cause.

Conclusioni: La nostra analisi retrospettiva conferma che il trattamento RT-CHT neoadiuvante permette di ottenere alti tassi di controllo locale. Tale azione è dovuta principalmente a una riduzione delle dimensioni della lesione eteroplastica e del numero dei linfonodi regionali coinvolti. La RT-CHT neoadiuvante offre infine una percentuale di risposte patologiche complete più che soddisfacente, del 31% nella nostra esperienza, in linea con i risultati più incoraggianti della letteratura.

P297

IL FOLLOW-UP NEI SEMINOMI DEL TESTICOLO IN STADIO I: PIU' STRETTO NEI PAZIENTI NON RADIOTRATTATI?

G. Spagnoletti, A.P. Solazzo, M. Enfasi, G. Cocco, G. Nardella, R. Rignanese, A.M. Leo, G. Bove

S.C. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Foggia, Italia

Scopo: Nei seminomi del testicolo in stadio I le opzioni di terapia adiuvante comprendono sorveglianza (S), radioterapia (RT) e chemioterapia. Secondo alcuni studi, i fattori di rischio sono una guida per scegliere strategie individualizzate. Altri autori dissuadono da scelte terapeutiche basate sui fattori prognostici. Per questo riguarda il follow-up (fup), si sostiene che debba tener conto del rischio di recidiva associato a ogni opzione terapeutica. La nostra analisi retrospettiva mira a confrontare il fup adottato nei pz sottoposti a S o a RT, e a verificare se la scelta terapeutica debba sempre modificare lo schema del fup.

Materiali e Metodi: Dal 2007 al 2010, 44 pazienti (pz) sono stati sottoposti a orchietomia, con una diagnosi di seminoma puro. L'età mediana era di 35 anni, con un range da 25 a 55 anni. 34 pz avevano un tumore limitato a testicolo ed epididimo senza invasione linfovascolare (pT1); i restanti 10 pz erano pT2. 18 pz pT1 sono stati trattati con RT sui linfonodi lombo-aortici; altri 16 pz pT1 sono stati avviati a S; i pz pT2 sono stati trattati con RT. Il trattamento RT è stato effettuato con dose media di 21 Gy (20-25,2 Gy) e frazioni di 1,5-2 Gy. Abbiamo calcolato le sopravvivenze libera da malattia e globale.

Risultati: Il fup mediano è stato di 48 mesi e il fup minimo di 26 mesi, non così breve se si considera che il picco delle recidive si verifica nei primi due anni. Il fup dei pz avviati a S includeva la visita clinica e la ricerca di AFP, beta-HCG e LDH trimestrali, una TAC addome-pelvi semestrale e una TAC torace annuale. Il fup dei pz radiotrattati comprendeva l'esame obiettivo coi marcatori sierici trimestrale e una TAC addome-

pelvi annuale. La sopravvivenza libera da malattia e globale sono risultate del 100%.

Conclusioni: La nostra analisi conferma che sia la RT che la S sono strategie efficaci, con risultati eccellenti in termini di controllo locale e sopravvivenza. L'interessamento di vene e linfatici testicolari è stato a lungo considerato il principale fattore di rischio. Questa ipotesi però ultimamente non è stata confermata e probabilmente la S è l'opzione da preferire anche nei pz pT2. La nostra casistica mostra che l'assenza di infiltrazione linfovaskolare è ancora un criterio nella scelta tra RT e S e identifica un gruppo di pz per i quali la S è un'opzione valida e sicura. Infine, nonostante il limitato numero di pz, la nostra analisi suggerisce che, almeno nei pz pT1, la S potrebbe non richiedere un follow-up stretto della RT.

P298

SPECT/TC NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA RADIONECROSI E RECIDIVA DI MALATTIA DOPO RADIOCHIRURGIA DELLE METASTASI CEREBRALI

F. Trippa, F. Loreti¹, L. Draghini, R. Rossi, S. Carletti², C. Giorgi², M. Principi³, P. Anselmo, M.L. Basagni, L. Chirico, E. Maranzano

S.C. Radioterapia Oncologica; ¹S.S. Medicina Nucleare; ²S.C. Neurochirurgia; ³S.C. Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera "S. Maria" di Terni, Italia

Scopo: La diagnosi di radionecrosi dopo radiochirurgia (SRS) effettuata su metastatiche cerebrali (MC) è difficoltosa perché le indagini morfologiche (tomografia computerizzata, TC e risonanza magnetica, RM) non sono sempre in grado di distinguere fra radionecrosi e recidiva di malattia. La "Single-photon emission computed tomography" (SPECT) è un'indagine funzionale che può fornire delle informazioni aggiuntive agli esami morfologici eseguiti. La SPECT è integrata fondendo immagini TC acquisite nella stessa sessione di esame. Per la SPECT viene impiegato come tracciante il 99mTc-neozio-2-methoxyisobutylisonitrile (99mTc-MIBI), un radioligando trasportato all'interno dei mitocondri delle cellule in attiva proliferazione come quelle tumorali piuttosto che in quelle a lenta proliferazione quali i tessuti fibrotici o necrotici.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato 47 pazienti (pz) con 60 MC osservate con RM e SPECT/TC prima della SRS, successivamente 3 mesi dopo e quindi ogni 6 mesi. Le immagini SPECT/TC sono state ottenute 15' dopo la somministrazione di 740 MBq di 99mTc-MIBI con una gamma camera a 2 testate e collimatori a bassa energia ed alta risoluzione. Le immagini ricostruite sui piani trasversale, sagittale e coronale sono state fuse con quelle TC. È stata eseguita un'analisi semi-quantitativa della captazione del MIBI, rapportando il valore di captazione della lesione studiata a quello fisiologico dell'area controlaterale (MIBI-index). Un MIBI-index >2 è stato considerato il cut-off minimo per la diagnosi di recidiva di malattia.

Risultati: In 44 (73%) MC trattate la diagnosi RM e SPECT/TC è risultata concorde nella diagnosi. In 16

(27%) MC la RM ha evidenziato un'anomala captazione del mezzo di contrasto. In 9 su 16 casi la SPECT/TC ha mostrato un MIBI-Index >2 compatibile con recidiva di malattia, confermata istologicamente dopo chirurgia. Nelle rimanenti 7 MC con MIBI-Index ≤2, è stata posta diagnosi di radionecrosi: in 3 delle 7 lesioni con conferma istologica, in 4 con conferma al follow-up.

Conclusioni: La 99mTc-MIBI-SPECT/TC consente di ottenere contestualmente non solo dei dati relativi alla morfologia ma anche alla funzionalità della lesione studiata. Il calcolo del MIBI-Index è risultato un indice attendibile riguardo la diagnosi di recidiva malattia (>2) o la presenza di radionecrosi (≤2). Nella nostra esperienza la SPECT/TC è risultata attendibile nella diagnosi differenziale di radionecrosi di MC trattate con SRS.

P299

MULTIPLE CITOCHINE CIRCOLANTI SONO PREDITTIVE DI LESIONI RADIOLOGICHE POLMONARI SEVERE INDOTTE DA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA

M. Trovo¹, C. Furlan¹, A. Linda², A. Crestani², M.T. Bortolin¹, R. Tedeschi¹, E. Minatel¹, M. Avanzo¹, M.G. Trovo¹

¹Centro di Riferimento Oncologico, Aviano; ²Università degli Studi di Udine, Italia

Scopo: All'AIRO 2012 abbiamo mostrato che la radioterapia (RT) toracica modifica la cinetica dei livelli plasmatici di multiple citochine e abbiamo documentato che diversi frazionamenti di RT ne condizionavano una diversa cinetica. L'ipotesi è che tali citochine possano avere un ruolo predittivo lo sviluppo di lesioni radiologiche polmonari (LRP), e possano quindi essere utilizzate nel follow-up dei pazienti affetti da NSCLC trattati con RT. Lo scopo del presente studio è di correlare i livelli plasmatici di multiple citochine con le LRP in pazienti affetti da NSCLC trattati con RT radicale.

Materiali e Metodi: Sono stati studiati prospetticamente 25 pazienti: 13 trattati con RT stereotassica (SBRT) per NSCLC in stadio iniziale, 12 trattati con IMRT per NSCLC localmente avanzato. I dosaggi plasmatici dei pazienti trattati con SBRT sono stati condotti nei tempi seguenti: primo (T0) e ultimo giorno (TLd) di SBRT, e a 45 giorni dalla fine di SBRT (T45d). Nei pazienti sottoposti a IMRT, i dosaggi sono stati a T0, a 2 (T2w) e a 4 (T4w) settimane dall'inizio di IMRT, TLd, e T45d. Sono state dosate le seguenti citochine: IL-1, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17A, EGF, FGF-2, INF- γ , MIP-1, MIP-1 β , TGF- β , TNF- α , VEGF, PDGF- β , and PDGF- α . Le LRP sono state definite, sulla base delle TC di follow-up eseguite entro i 6 mesi dalla fine della radioterapia, in accordo ai pattern riportati da Ikezoe.¹ La correlazione tra LRP e livelli plasmatici medi di citochine è stata condotta utilizzando il T-test di Student.

Risultati: I pazienti che hanno sviluppato LRP severe (Diffuse consolidation e Mixed consolidation and Ground Glass Opacity (GGO)) a 45 giorni dalla fine

della SBRT avevano livelli plasmatici di multiple citochine (IL-1, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-13, IL-15, INF- γ , MIP-1 α , e VEGF) dosate a T0, T1d e a T45d maggiori rispetto ai pazienti che hanno sviluppato un danno radiologico minimo o alcun danno (Patchy GGO e no findings) ($p < 0.05$). Contrariamente, non è stata documentata nessuna correlazione fra livelli plasmatici di citochine e LRP nei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato.

Conclusioni: Multiple citochine plasmatiche possono avere un ruolo nell'identificare i pazienti a rischio di sviluppare LRP severe indotte da SBRT toracica ed essere utili nel follow-up di questi pazienti.

Reference

1. Ikezoe J, Takashima S, Morimoto S, et al. CT appearance of acute radiation induced injury in the lung. *AJR* 1988;150:765-70

P300

FOLLOW-UP DEI TUMORI GINECOLOGICI DOPO RADIOTERAPIA

C. Maione, C. Cefalogli, S. Odorisio, L.A. Ursini, A. Augurio, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro

Istituto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio" Chieti, Italia

Scopo: La necessità di monitorare il paziente in termini di tossicità e di risposta ai trattamenti e l'importanza di stimare il controllo locale e prevedere le recidive loco-regionali, rendono imprescindibile l'attuazione di un programma di follow-up. Il programma di sorveglianza post-trattamento dei tumori ginecologici richiede una valutazione multidisciplinare eseguita da ginecologo e radioterapista. Frequentemente essa viene svolta disgiuntamente dai due specialisti, con timing non "standardizzati" e con il conseguente rischio che la paziente esca dal programma di sorveglianza. Lo scopo di questo lavoro è descrivere il programma di follow-up per i tumori ginecologici attualmente impiegato nel nostro Istituto.

Materiali e Metodi: Al fine di redigere un protocollo di sorveglianza interno dedicato alle neoplasie ginecologiche sono state revisionate le principali linee guida (NCCN, ESMO, SGO).

Tabella 1. Il timing delle visite e le caratteristiche del nostro protocollo di sorveglianza

Esami	Primi 2 anni	Dal terzo al quinto anno	Dal sesto anno
Esame obiettivo con visita ginecologica ed ecografia			
trans-vaginale	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi	annualmente
Pap test	ogni 6 mesi	annualmente	annualmente
Esami ematochimici con ca 125	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi	annualmente
RX torace	annualmente	annualmente	annualmente
Ecografia epatica	annualmente	annualmente	annualmente

Ulteriori indagini radiologiche come RM pelvi, CT o PET/CT, sono eseguiti solo se clinicamente indicati

Risultati: Le visite di follow-up per valutare tossicità e risultati dei trattamenti vengono eseguite a partire dal secondo mese dal termine del trattamento radioterapico. Il timing delle visite e le caratteristiche del nostro protocollo di sorveglianza sono riassunte nella tabella 1.

Conclusioni: Il nostro protocollo di follow up rappresenta una mediazione tra le differenti linee guida. Per migliorare l'efficacia di un programma di sorveglianza è auspicabile la creazione di un ambulatorio congiunto, dove un ginecologo dedicato alla patologia oncologica e un radioterapista eseguano insieme le visite di follow-up.

P301

IL FOLLOW-UP DELLA NEOPLASIA DELLA MAMMELLA SOTTOPOSTA A RADIOTERAPIA NELL'ERA DEI GRUPPI INTERDISCIPLINARI PER LE CURE ONCOLOGICHE

S. Odorisio, C. Maione, M. Di Tommaso, L.A. Ursini, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro

Istituto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio" Chieti, Italia

Scopo: Descrivere come viene eseguito il follow-up delle pazienti con carcinoma della mammella sottoposte a radioterapia primaria da parte del Gruppo Interdisciplinare per le Cure Oncologiche della nostra Azienda Sanitaria.

Materiali e Metodi: Nel gennaio 2010 presso la nostra Azienda Sanitaria è stato istituito il GICO del tumore della mammella composto da medici di diverse specialità (chirurgo senologo, radioterapista, oncologo, anatomo patologo, radiologo). Da gennaio a maggio 2010 si sono svolte riunioni interdisciplinari per stilare un percorso diagnostico-terapeutico per la neoplasia mammaria ispirato al confronto tra diverse linee-guida e nel quale è prevista una sezione relativa al follow up del paziente dopo trattamento primario.

Risultati: Nel maggio 2011 è stato approvato il percorso diagnostico-terapeutico per la neoplasia mammaria. Durante i lavori del Gruppo, l'analisi delle linee-guida ed il confronto tra i singoli specialisti ha fatto emergere un sostanziale accordo sugli esami da eseguire nel follow up. In particolare è raccomandato l'esame clinico di mammelle e regione ascellare ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni, ogni 6-12 mesi per i successivi due anni e poi annualmente. L'esame eco-mammografico delle mammelle deve essere eseguito 6 mesi dopo la fine della radioterapia e poi annualmente. La RM è impiegata ad integrazione della mammografia e dell'ecografia mammaria qualora gli esami tradizionali pongano dubbi e per un migliore studio delle pazienti con protesi. TC total body e PET vengono richiesti in casi selezionati. Il GICO ha inoltre stabilito di suddividere le pazienti dal punto di vista del rischio di ripresa di malattia in tre categorie: basso, intermedio ed alto rischio e per ognuna di esse ha stabilito esami e relativo timing (Tab.1).

Conclusioni: Le linee guida del GICO della nostra

Azienda Sanitaria sono in accordo con le linee guida internazionali. La suddivisione in categorie di rischio ha permesso di adattare il percorso di sorveglianza alle singole donne.

Tabella 1. Esami di follow up con relativo timing suddivisi per categorie di rischio secondo il GICO della nostra Azienda Sanitaria.

CATEGORIA DI RISCHIO	ESAMI E TIMING
ALTO Rischio Classe A e B con solo citomorfologia alterata o elevata carica tumorale, età superiore a 60	Visita oncologica ogni 6 mesi con esame obiettivo, esami di routine (emocromo completo, funzionalità epatica, glicemia, GT, fosforo alcalino, CR 15/15) Bio-markers: prima controllo dopo 6 mesi dalla radioterapia e poi annualmente. Ecografia epatica: annualmente. Se in terapia con Tarcevicina: ecografia trans-rettale + visita ginecologica annuale. Se in terapia con Inibitori Ararati (IRK) biennale o quando specifici sintomi agli esami ematologici. Dal 3° anno: visita più ecocardiografia annuale. Altri approfondimenti strumentali se clinicamente indicati.
INTERMEDIO Rischio Classe C e D con citomorfologia alterata, PSA < 11 ng/ml, tripli negativi al 1 studio, età inferiore a 60	Visita oncologica ogni 6 mesi con esame obiettivo, esami di routine (emocromo completo, funzionalità epatica, glicemia, GT, fosforo alcalino, CR 15/15) Bio-markers: prima controllo dopo 6 mesi dalla radioterapia e poi annualmente. Ecografia epatica e radiografia del torace: annuali. Scintigrafia ossea: ogni 1 anno. Se in terapia con Tarcevicina: ecografia trans-rettale + visita ginecologica annuale. Se in terapia con Inibitori Ararati (IRK) biennale o quando specifici sintomi agli esami ematologici. Se hanno effettuato metastasi > Inibitori: DCE + ecocardiogrammi-annuali. Dal 3° anno: visita con esami di routine e biomarkers annuali. Altri approfondimenti strumentali se clinicamente indicati.
BASSO Rischio Classe E e F con tripli negativi al 1 studio, 35 studi	Visita oncologica ogni 6 mesi con esame obiettivo, esami di routine (emocromo completo, funzionalità epatica, glicemia, GT, fosforo alcalino, CR 15/15) Bio-markers: prima controllo dopo 6 mesi dalla radioterapia e poi annualmente. Ecografia epatica e radiografia del torace: annuali. Scintigrafia ossea: ogni anno per i primi 3 anni. Dal 3° anno: visita con esami di routine e biomarkers annuali. Se in terapia con Tarcevicina: ecografia trans-rettale + visita ginecologica annuale. Se in terapia con Inibitori Ararati (IRK) biennale o quando specifici sintomi agli esami ematologici. Se hanno effettuato metastasi > Inibitori: DCE + ecocardiogrammi-annuali. Altri approfondimenti strumentali se clinicamente indicati.

P302 FOLLOW-UP DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA SOTTOPOSTO A RADIOTERAPIA NELL'ERA DEI GRUPPI INTERDISCIPLINARI DI CURE ONCOLOGICHE

C. Maione, M. Trignani, A. Augurio, A. Vinciguerra, L.A. Ursini, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro
Istituto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio" Chieti, Italia

Scopo: Attualmente le linee guida per il follow-up del carcinoma prostatico sono discordanti, sia a causa del decorso indolente della malattia sia perché il monitoraggio del paziente richiede una valutazione multidisciplinare svolta da urologo e radioterapista, effettuate disgiuntamente, spesso con timing non "standardizzati" ed il rischio che il paziente esca dal programma di sorveglianza. Tutte queste variabili potrebbero essere eliminate con l'avvento dei Gruppi Interdisciplinari di Cure Oncologiche (GICO) consentendo valutazioni congiunte e secondo protocolli codificati. Lo scopo di questo lavoro è di descrivere come viene eseguito il follow-up dei pazienti con carcinoma della prostata sottoposti a radioterapia primaria da parte del Gruppo Interdisciplinare per le Cure Oncologiche del paziente con neoplasia prostatica della nostra Azienda Sanitaria.

Materiali e Metodi: In ottobre 2010 presso la

nostra Azienda Sanitaria è stato istituito il GICO del tumore della prostata composto da medici di diverse specialità (urologo, radioterapista, oncologo, anatomico patologo, radiologo, patologo clinico). Da ottobre 2010 a gennaio 2011 si sono svolte riunioni interdisciplinari per stilare un percorso diagnostico-terapeutico per la neoplasia prostatica ispirato al confronto tra diverse linee-guida (EAU, NCCN, AIOM) e nel quale è prevista una sezione relativa al follow up del paziente dopo trattamento primario.

Risultati: Nel febbraio 2011 è stato approvato il percorso diagnostico-terapeutico per la neoplasia prostatica. Durante i lavori del Gruppo, l'analisi delle linee-guida ed il confronto tra i singoli specialisti hanno fatto emergere un sostanziale accordo sugli esami da eseguire nel follow up. Sono state evidenziate, invece, differenze sulla frequenza con cui eseguire i controlli, soprattutto durante i primi 2 anni dopo terapia primaria. Gli esami richiesti con il relativo timing per il follow up sono elencati nella tab. 1.

Tabella 1. Esami e relativo timing per il follow up della prostata secondo quanto stabilito dal nostro GICO.

	Timing
Visita+DRE (esplorazione rettale digitale)	1° visita dopo 2 mesi 1° anno: ogni 4 mesi 2°-5° anno: ogni 6 mesi dal 6° anno: annuale
PSA sierico	1° misurazione dopo 2 mesi 1° anno: ogni 4 mesi 2°-5° anno: ogni 6 mesi dal 6° anno: annuale

Altri esami radiologici o ematochimici vengono richiesti solo se clinicamente indicati.

Conclusioni: Un programma congiunto di follow up all'interno di un gruppo interdisciplinare è utile nella standardizzazione della sorveglianza dopo trattamento. Alcune evidenze cominciano a suggerire l'importanza di nomogrammi nel monitoraggio dei pazienti operati per caratterizzare il rischio di ripresa di malattia e per facilitare il successivo processo decisionale clinico; il loro ruolo nel follow-up dopo RT primaria invece non è ancora ben definito, ma potrebbero essere utili nella sua personalizzazione.

P303 UN MODELLO DI FOLLOW-UP CONGIUNTO, OTORINO-RADIOTERAPICO, NEI TUMORI DEL DISTRETTO TESTA E COLLO

L. Ranalli, A. Di Pilla, M. Trignani, M. Nuzzo, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro
Istituto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio" Chieti

Scopo: Nonostante il progresso tecnologico, la notevole precisione e l'accuratezza dei trattamenti abbiano portato ad un aumento dei tassi di risposta nei tumori del distretto testa e collo, l'incidenza di recidi-

ve loco-regionali (LRR) continua ad essere piuttosto elevata. La necessità di monitorare il paziente in termini di tossicità e di risposta ai trattamenti e l'importanza di stimare il controllo locale e prevedere le LRR, rendono imprescindibile l'attuazione di un programma di follow-up durante i primi cinque anni dopo un trattamento. Lo scopo di questo lavoro è quello di descrivere il programma di follow-up congiunto otorino-radioterapico attualmente impiegato nel nostro Istituto di Radioterapia.

Materiali e Metodi: Dal 2001 presso l'Ospedale "S.S. Annunziata" di Chieti è stato istituito un ambulatorio congiunto, in cui un otorinolaringoiatra dedicato alla patologia oncologica e un radioterapista dedicato alle neoplasie della testa e del collo eseguono insieme le visite di follow-up. Al fine di redigere un protocollo di sorveglianza interno dedicato alle neoplasie del distretto Testa-Collo sono state revisionate le principali linee guida (NCCN, AIOM, AIRO, AHNCS).

Risultati: Le visite di follow-up vengono eseguite a partire dal secondo mese dal termine del trattamento radioterapico. Il timing delle visite e le caratteristiche del nostro protocollo di sorveglianza sono riassunte nella tabella 1.

Tabella 1. Tabella riassuntiva del protocollo di follow-up adottato nell'ambulatorio congiunto Otorino-Radioterapico.

LESIONE	FOLLOW-UP		SPUNGE DECT		FIBROSCOPIA		TRACING		PET/CT		COMPLETARE
	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	
LESIONE	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°
CATEA	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°
LESIONE	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°
LESIONE	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°
LESIONE	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°
LESIONE	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°

*L'uso della PET non è indicato routinariamente. Il suo impiego è opzionale e solo se clinicamente indicato. **Ecografia epatica ogni 6 mesi per i primi 2 anni poi annualmente

CT: Tomografia Computerizzata; RM: Risonanza Magnetica; PET: Tomografia ad Emissioni di Positroni; US: Ultrasonografia.

Conclusioni: Il rischio di ripresa locale di malattia e di metastasi a distanza nel distretto testa-collo è particolarmente alto durante i primi due anni dalla diagnosi. Durante questo periodo è essenziale che il paziente venga monitorato con una determinata frequenza. Il timing dei controlli clinici e strumentali è fortemente

influenzato dalla presentazione di malattia e dal sospetto di ripresa locale o a distanza; tuttavia il "time factor", cioè l'esatta cadenza dei controlli, varia a seconda delle linee guida considerate. Il nostro programma di sorveglianza rappresenta una mediazione tra le differenti linee guida e ci ha permesso di ridurre il tempo che intercorre tra la diagnosi (ricidiva/metastasi/tossicità) ed il trattamento, essendo la visita radioterapica ed otorinolaringoiatrica eseguite in un tempo unico.

P304

FATTIBILITÀ E OUTCOME DEI RITRATTAMENTI PELVICI IN PAZIENTI ULTRASETTANTENNI

F.M. Aquilanti, I. Annessi, M.C. Barba, F. Bianciardi A.M. Di Palma, B. Nardiello, M. Valentino, L. Verna, P.C. Gentile

Radioterapia Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma; Radioterapia UPMC San Pietro FBF, Roma, Italia

Obiettivi: Valutare retrospettivamente il profilo di tossicità, il controllo locale e a distanza in pazienti con recidiva pelvica dopo radioterapia per neoplasie di prostata e retto.

Materiali e Metodi: Tra il 2010 e 2012, presso il nostro centro, sono stati ritrattati 5 pazienti già sottoposti in precedenza a trattamento radiante. Il primo corso di radioterapia, eseguito con tecnica 3D conformazionale, era stato a carico della prostata in 4 pazienti, e del retto in 1 paziente. La dose media prescritta durante questo primo ciclo di terapie era stata di 6600 cGy (range 4800-7600), con un frazionamento medio di 220 cGy (range 180-300). Tutti i pazienti erano stati stadati mediante RM, PET e dosaggio del PSA per le sole neoplasie prostatiche. Gli stessi esami sono stati utilizzati per i successivi controlli. I ritrattamenti sono stati eseguiti, in media, dopo 6 anni (3-8). I volumi, ridotti rispetto ai precedenti, sono stati le sedi di recidiva di malattia, e per quanto riguarda la tecnica è stata utilizzata l'intensità modulata (IMRT). La dose media prescritta è stata di 5400 cGy (3900-6600), con un frazionamento medio di 250 cGy (200-300). Tutti i pazienti hanno terminato il secondo ciclo di terapia. 3 pazienti hanno manifestato tossicità acuta genitourinaria e gastrointestinale G2 sec. RTOG, non ci sono state tossicità acute di grado 3 né tardive. Con un follow-up medio di 21 mesi (5-41), il controllo locale è stato del 100%, 2 pazienti hanno sviluppato metastasi a distanza dopo circa 11 anni, dalla diagnosi del tumore primitivo.

Conclusioni: La re-irradiazione è stata ben tollerata, con tassi minimi di tossicità acuta; può essere considerata una valida alternativa terapeutica in pazienti anziani precedentemente trattati con radioterapia. Sono comunque necessari un maggior numero di pazienti e un più lungo follow-up per confermare tali risultati.

P305**REIRRADIAZIONE IN PAZIENTI CON RECIDIVA-SECONDO TUMORE DEL DISTRETTO TESTA-COLLO: ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE CON TOMOTERAPIA ELICOIDALE**

L. Belgioia¹, M. Marcenaro², A. Bacigalupo², S. Vecchi³, F. Pupill¹, R. Corvò^{1,2}

¹Università degli Studi di Genova- IRCCS San Martino IST -Genova; ²UOC Oncologia Radioterapica, IRCCS AOU San Martino-IST- Genova; ³UOC Oncologia medica, IRCCS AOU San Martino-IST- Genova, Italia

Scopo: L'obiettivo di questo lavoro è valutare la fattibilità di una reirradiazione a Scopo: radicale con tomoterapia elicoidale in pazienti con recidiva-secondo tumore della testa-collo.

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2009 a Maggio 2013 10 pazienti, precedentemente trattati con RT tecnica 2D/3D, sono stati sottoposti a una reirradiazione a Scopo: curativo sul distretto cervicocefalico. I pz sono stati attentamente selezionati in base al PS, all'intervallo libero di malattia ≥ 12 mesi, all'assenza di tossicità tardiva severa dovuta al primo ciclo di RT. Il volume medio reirradiato era 182.1 cc. Le sedi del ritrattamento erano le seguenti: laringe (4pz), rinofaringe (2pz), tonsilla (1 pz), lingua (1pz), pavimento orale (1pz), reg parafaringea (1pz). La dose mediana del primo trattamento era 66Gy (range 59-70), la dose prescritta per la reRT è stata di 60Gy in 8 pz e di 66Gy in 2pz. Tutti i pz sono stati reirradiati con IMRT in Tomoterapia elicoidale. La fattibilità della IMRT è stata valutata in fase di planning principalmente in base alla dose al midollo.

Risultati: L'età mediana al momento della reirradiazione era di 65 anni (range 58-72). 4 pz sono stati sottoposti a reRT adiuvante (di cui 3 CTRT e 1 pz RT da sola) e 6 a reRT radicale (di cui 3 CTRT e 3 RT da sola). Il tempo mediano tra la prima 2D/3DRT e il ritrattamento in IMRT è di 143 mesi (range 51-279). La DmaxMedia al midollo del trattamento 2D/3D è di 41.3Gy (range 0-49.41) e di 7.6Gy (range 0-14.45) per il ritrattamento. 1 paziente è deceduto per IMA in corso di RT (dose erogata 24 Gy) e 1 pz ha sospeso il trattamento per ictus cerebrale a 48Gy. 3 pz sono deceduti per PD, 1 pz per complicanze post chirurgiche/PD e 5 pz sono al momento NED. Nei pazienti con follow-up adeguato dopo reRT non si è riscontrato peggioramento della tossicità tardiva (xerostomia, fibrosi sottocutanea) rispetto a quella esito della precedente RT. In un pz, ulteriormente operato dopo la reRT, si è verificata una condroncrosi le cui cause sono, quindi, di incerta attribuzione.

Conclusioni: La complessità della regione cervicocefalica rende particolarmente difficile la reirradiazione di pz già trattati con RT su tale distretto per il rischio di tossicità maggiori. La nostra esperienza di IMRT mostra che, con l'utilizzo di tecniche moderne, è possibile minimizzare, in casi selezionati, la dose al midollo e contenere un peggioramento della tossicità tardiva, rendendo quindi fattibile un ritrattamento a dosi elevate.

P306**LA RE-IRRADIAZIONE: UN'OPZIONE TERAPEUTICA NELLA RECIDIVA LOCALIZZATA DI GLIOBLASTOMA(GBM):CONFRONTO DOSIMETRICO TRA IMRT,TOMOTERAPIA(TOMO)E PROTONTERAPIA INTENSITÀ MODULATA**

E. Castrezzati¹, R. Avitabile³, D. Amelio², N. Bizzocchi², S. Lorentini², P. Farace², M. Schwarz², P. Borghetti¹, M. Amichetti², L. Spiazzi⁴, M. Buglione¹, S.M. Magrini¹

¹Cattedra di Radioterapia - Università degli Studi di Brescia; ²U.O.Protonterapia - Azienda Sanitaria per i Servizi Sanitaria, Trento; ³ATreP Agenzia Provinciale per la Protonterapia, Trento; ⁴Servizio di Fisica Sanitaria-Spedali Civili, Brescia

Scopo: Verificare la fattibilità, attraverso un confronto dosimetrico tra IMRT, Tomoe IMPT, di un protocollo clinico di re-irradiazione per recidive di GBM.

Materiali e Metodi: Sono stati selezionati 5 pazienti con recidiva di GBM trattati con 3DCRT (60 Gy). I volumi di ritrattamento sono stati così definiti: GTV = area con presa di contrasto in RM T1; CTV = GTV+3 mm isotropico; PTV = CTV +2-3 mm isotropico. Le dosi/OAR sono state personalizzate in base al primo trattamento (Tabella). Dose prescritta: 35Gy in 10 frazioni. La pianificazione è stata eseguita con il seguente ordine di priorità: 1. rispetto delledosi/OAR (D max I+II trattamento) a nervi ottici (NOD e S), chiasma (CH), tronco encefalo, globi oculari(OD,OS) e lenti (o cristallini); 2. copertura del target: V95PTV 99%; Nel caso più complesso(#5) i piani sono stati calcolati anche a priorità invertite per simulare la scelta terapeutica di trattare la recidiva piuttosto che rispettare dose/OAR. Sono stati valutati anche l'indice di conformità (IC) e di omogeneità (IO). Le medie di IC, IO e V95PTV sono state confrontate tramite il t-student test.

Risultati: Con l'eccezione del caso 5, tutte le tecniche rispettano i limiti di dose e le priorità imposte per la pianificazione. V95PTV medio è pari a 94.57/Tomo, 93.78/IMPT e 87.04/IMRT. Tomo e IMPT hanno un migliore IC rispetto a IMRT; IO è sovrapponibile per tutte le tecniche. Nel caso 5, pianificato con priorità 1-2, i limiti di dose per OS non sono rispettati con nessuna tecnica (differenziale minore rispetto alla dose limite con IMPT e Tomo). V95PTV è insoddisfacente con tutte le tecniche. Nel piano con priorità 2-1 V95PTV è stato rispettato da tutte le tecniche (100/Tomo; 99.74/IMRT; 99/IMPT). Tomo e IMPT hanno un migliore IC rispetto a IMRT; l'IO è sovrapponibile per tutte le tecniche (p=ns). Tutte le tecniche non rispettano ledosi/OAR per CH, OS e NOS.

Conclusioni: La re-irradiazione è fattibile con tutte le tecniche analizzate. Ove comparate, le differenze evidenziate tra le 3 tecniche non sono statisticamente significative (IC, IO, V95PTV). Per le tecniche con fotonis Tomo che IMRT riescono a soddisfare le richieste; Tomo raggiunge risultati migliori in casi peculiari. IMPT non offre un chiaro vantaggio dosimetrico. I dati dosimetrici, da confermare su una casistica

più numerosa, non risolvono il problema clinico di selezione dei pazienti e di efficacia di trattamento, che devono essere confermati in studi prospettici.

Tabella 1.

P307

IMPATTO SULL'OUTCOME CLINICO DI UNA REIRRADIAZIONE CON TECNICA STEREOTASSICA PER RECIDIVA DI GLIOBLASTOMI. ESPERIENZA MONOISTITUTIZIONALE

P. Ciammella¹, M. Galeandro¹, A. Podgornii¹, N. D'Abbiero¹, A. Botti², E. Cagni², M. Iori², C. Iotti¹

¹Radiation Therapy Unit, Department of Oncology and Advanced Technology, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italia; ²Medical Physics Unit, Department of Oncology and Advanced Technology, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italia

Background: Glioblastoma (GBM) is the most common malignant primary brain tumor in adults. Tumor control and survival have improved with the use of radiotherapy (RT) plus concomitant and adjuvant TMZ, but the prognosis remain poor. In most cases the recurrence occurs within 7-9 months after primary treatment. Currently, many approaches are available for the salvage treatment of patients with recurrent GBM, including resection, re-irradiation or systemic agents, but no standard of care exists.

Materials and Methods: We analyzed a cohort of patients with recurrent GBM treated with hypofractionated stereotactic radiation therapy with multiple non-coplanar beams and a total dose of 25 Gy in 5 consecutive fractions.

Results: Of 91 consecutive patients with newly diagnosed GBM treated between 2007 and 2012 with conventional adjuvant chemo-radiation therapy at our department, 12 underwent salvage RT at recurrence. At the time of data analysis, 74 out 91 patients had died and the tumour progression was the primary cause of death in 65 patients. Among 17 patients still alive, 11 were in stable disease and 6 in course of systemic salvage therapy. Recurrence occurred "in-field" in 59 patients (80%), and "out-field" in 14 patients (20%). Salvage RT was performed in 12 patients. The median time interval between primary RT and salvage RT was

8.8 months (range, 6-54 months). Overall, patients undergoing salvage RT showed a longer survival, with a median survival of 33 vs 9.9 months ($p=0.00149$). Median overall survival (OS) from salvage RT was 14 months (range 4-42 months). In salvage RT patients, KPS ($p=0.03$) and O6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) methylation status ($p=0.02$) were statistically correlated with OS. No patients demonstrated clinically significant acute morbidity, and all patients were able to complete the prescribed radiation dose without interruption. Neurological deterioration occurred in two patients at 1 and 3 months after re-irradiation and was managed successfully with dexamethasone.

Conclusion: The current literature suggests that hypofractionated stereotactic radiation therapy is effective and safe in recurrent GBM after conventional chemo-radiation treatment. Until prospective randomized trials consolidate these results, the decisions for salvage treatment will remain individual and should be based on multidisciplinary analysis of each patient.

P308

REIRRADIAZIONE CON TECNICA STEREOTASSICA FRAZIONATA IN PAZIENTI CON RECIDIVA DI GLIOBLASTOMA (GBM). ESPERIENZA DELL'OSPEDALE "CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA" DI SAN GIOVANNI ROTONDO

M.A. Clemente, E. Donno, A. Perrone, M. Mangiantini¹, M. Troiano, A. Canistro, S. Parisi

U.O.C. Radioterapia Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo; ¹U.O.S.D. Fisica Sanitaria Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo, Italia

Scopo: Valutare la sopravvivenza (SV) totale dei pazienti con recidiva di GBM sottoposti a trattamento di radioterapia stereotassica frazionata (FSRT) più Temozolomide (TMZ) e la tollerabilità dello stesso.

Materiali e Metodi: Da Luglio 2005 a Gennaio 2013, presso la nostra Radioterapia, sono stati trattati 21 pazienti affetti da recidiva di GBM con FSRT e TMZ concomitante. Tutti i pazienti erano stati trattati all'esordio con chirurgia, radioterapia conformazionale standard (60 Gy) e TMZ concomitante e adiuvante, per 6-12 cicli. La definizione del volume bersaglio è stata ottenuta mediante immagini di RMN con m.d.c. coregistrate con scansioni TAC, acquisite con sistemi di localizzazione e immobilizzazione riposizionabili della ditta Brain-Lab. Il trattamento è stato erogato con un Linac 6MV munito di collimatori micromultilamellari. La distribuzione di dose è stata ottenuta con archi multipli (4-8) statici conformazionali non-complanari. La mediana dell'intervallo di tempo intercorso tra primo trattamento e reirradiazione è stata di 17 mesi. Il volume medio di trattamento è stato 18.7 cm³ (range 0.91 - 71.5 cm³). La dose totale media di FSRT è stata 25 Gy (range 15- 45 Gy) all'isodose dell'80 % suddivisa in 4-15 frazioni. La dose media per frazione è stata 5.25 Gy (range 3.0 - 7.0 Gy) giornalieri. Dopo il trattamento

tutti i pazienti sono stati seguiti nel tempo mediante esami neurologici e radiologici trimestrali. L'analisi statistica è stata effettuata con il metodo di Kaplan Meier e i parametri presi in considerazione per l'analisi univariata sono stati: sesso, età, sede e volume della recidiva, intervallo fra primo trattamento e recidiva.

Risultati: La SV mediana dopo FSRT è stata di 11 mesi, con tassi a 6 e 12 mesi rispettivamente di 85% e 48.9%, all'analisi univariata l'unico parametro statisticamente significativo sembra essere il volume della recidiva ($p = 0.049$) con $HR = 2.36$. L'analisi multivariata, invece, data l'esiguità del campione, non è stata eseguita. Il trattamento radiante è stato ben tollerato e portato a compimento in tutti i pazienti.

Conclusioni: Vista la buona tollerabilità del trattamento e i risultati ottenuti in termini di SV, concludiamo che la reirradiazione con radioterapia stereotassica frazionata può rappresentare un valido metodo di trattamento per i pazienti affetti da recidiva di glioblastoma.

P309

BEVACIZUMAB E FOTOEMUSTINA ASSOCIATI A PICCOLE DOSI DI RADIOTERAPIA NEL RITRATTAMENTO DELLE RECIDIVE DI GLIOBLASTOMA: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PILOTA

A.R. Alitto, S. Chiesa, B. Diletto, M. Ferro, V. Frascino, C. Mazzarella, S. Manfrida, G. Mattiucci, C. Colosimo¹, C. Anile², V. Valentini, M. Balducci

Divisione di Radioterapia, Policlinico Universitario A Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore; ¹Istituto di Radiologia, Policlinico Universitario A Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore; ²Istituto di Neurochirurgia, Policlinico Universitario A Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore

Scopo: Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale che si lega al fattore vascolare di crescita endoteliale (VEGF) inibendo la neoangiogenesi. I gliomi di alto grado sono tra le neoplasie maggiormente vascolarizzate. In questo studio abbiamo valutato la tollerabilità, la tossicità e l'efficacia dell'associazione della radioterapia a piccole dosi (PDRT), con effetto chemio-sensibilizzante, al trattamento chemioterapico con bevacizumab e fotemustina nel ritrattamento della recidiva di GBM.

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi nello studio pazienti con KPS > 70, età > 18 anni, con diagnosi di recidiva di GBM dopo trattamento standard con chirurgia, radioterapia e temozolomide. Il bevacizumab (10 mg/kg, 1° giorno, q14) e la fotemustina (100 mg/mq, 2° giorno, q14) sono stati somministrati in associazione alla PDRT (60 cGy, per 2 volte die, per 2 giorni, q14, per 4-5 cicli). Il CTV è rappresentato dalla recidiva di malattia + letto chirurgico + margine 30 mm. Endpoint primari dello studio sono la valutazione della tollerabilità e della tossicità, secondo la scala CTCAE 4.0. Endpoint secondari sono rappresentati dalla valutazione della risposta, secondo i criteri RECIST, dalla overall survival (OS) e progression free survival (PFS), valutate con il metodo Kaplan-Mayer.

Risultati: Da luglio 2011 a novembre 2012 sono

stati arruolati 17 pazienti (M/F: 1,4), con età mediana alla diagnosi di recidiva pari a 51 anni (range, 22-76). La dose mediana di PDRT somministrata è pari a 960 cGy [range, 480-1920]. È stata osservata tossicità ematologica in 8 pazienti (47%), di grado G1-2 in 5/8, e di grado G3-4 in 3/8, principalmente rappresentata da leucocitopenia. Tutte le tossicità si sono mostrate reversibili. L'OS e la PFS mediane dalla diagnosi di recidiva sono rispettivamente pari a 8 e 7,9 mesi.

Conclusioni: L'associazione di bevacizumab e fotemustina con PDRT nel ritrattamento delle recidive di GBM è sicura e ben tollerata. I risultati ottenuti in termini di outcomes clinici mostrerebbero un miglioramento della PFS, ma sono necessari ulteriori studi.

P310

REIRRADIAZIONE CON SISTEMA CYBERKNIFE® IN PAZIENTI CON METASTASI CEREBRALI

V. Borzillo¹, S. Falivene², F.M. Giugliano¹, R. Di Franco², M. Mormile³, L. Iadanza³, E. La Salvia¹, L. Starace¹, V. Ravo¹, P. Muto¹

¹UOC Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale", IRCCS, Italia; ²Dipartimento Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Seconda Università degli studi di Napoli; ³UOC Fisica Sanitaria, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale", IRCCS, Italia

Scopo: Circa il 25% dei pazienti (pz) affetti da tumori solidi sviluppa le metastasi cerebrali (MC). L'opzione radioterapica standard è da sempre Whole Brain Radiotherapy (WBRT). L'efficacia della RT stereotassica (SRT) o della radiocirurgia stereotassica (SRS), utilizzata da sola o in associazione a WBRT, è stata dimostrata in numerosi trials. Radionecrosi e danni tardivi da RT sono correlati non solo alla sede della lesione, ma anche a fattori correlati al tumore, al pz, e alla plasticità del parenchima encefalico. Riportiamo la nostra iniziale esperienza SRT/SRS con sistema Cyberknife® (CK) in pz con MC già sottoposti a WBRT.

Materiali e Metodi: Da Novembre 2012 a Maggio 2013 10pz con MC, già precedentemente irradiati (WBRT/WBRT+SRT), sono stati trattati con CK SRS/CK SRT. L'indicazione al trattamento è stata posta in base a performance, fasce di rischio (GPA, RPA), EORTC neurological status, istologia del tumore primitivo, numero e sede e volume delle MC, presenza di lesioni extracraniche, timing dalla precedente irradiazione. Per una più accurata identificazione dei volumi clinici è stata effettuata una fusione di immagini TC di centratura-RM con sequenze definite secondo protocollo interno. Volumi, dosi, BED al GTV, PTV e OAR (encefalo, midollo allungato, chiasma ottico e n. ottici, coclee) sono stati correlati con il nuovo piano di cura. In fase di planning sono stati considerati i constraints di dose in Tabella. Per valutare eventuale radionecrosi, leucoencefalopatia o danni tardivi post RT è stata effettuata ogni 2 mesi RM encefalo e visita clinica.

Tabella 1.

QADR	CONSUMABILI	
	1 fz	3 fz
recidiva	V12<5,10 ml V18<10ml Dose: 23Gy	V18<1cm3 Dose: 23Gy
recidiva allargata	V18<1cc Dose: 19Gy	V18<1cm3 Dose: 23Gy
chiasma ottico	V11<0,2cm3 Dose: 18Gy	V15<0,2cm3 Dose: 19,5Gy
n. ottici	V19<0,035 cm3 V11<0,2cm3	V15<0,2cm3 V19<0,5cm3
colica	Dose: 12Gy	Dose: 20Gy

Risultati: Sono stati sottoposti a SRT/SRS 10 pz (6F,4M), età media 60 anni (51-73), 4 con primitivo mammario e 6 polmonare, 5 con diffusione extracranica, GPA score range 1,5-3,5, 8pz RPA classe II e 2pz RPA classe I. 7pz avevano in precedenza fatto WBRT, 2WBRT+boost sulle lesioni (2 con tomoterapia e 1 con 3DCRT), 2pz avevano ricevuto SRT su altre lesioni; dalla precedente RT erano passati in media 12 mesi (5-45mesi). E' stata prescritta la dose di 10-21 Gy all'isodose dell'80% in frazione singola o 3fz. Sono state trattate 23 lesioni di 4-35mm. Per tutti i trattamenti sono stati rispettati tutti i constraints senza grandi problematiche tecniche.

Conclusioni: Dalla nostra iniziale esperienza si evince che la SRS/SRT con sistema CK consente di reirradiare target intracranici con grande accuratezza e di erogare alte dosi per frazione risparmiando i tessuti sani circostanti. Un lungo follow up è necessario per valutare eventuale comparsa di necrosi radioindotta o altri danni tardivi.

P311

RE-IRRADIAZIONE PARZIALE DELLA MAMMELLA MEDIANTE BRACHITERAPIA INTERSTIZIALE PER LA RECIDIVA LOCALE DOPO PREGRESSA QUART: FATTIBILITÀ TECNICA E RISULTATI CLINICI PRELIMINARI

F. Gherardi¹, P. Fanti^{1,4}, A. Vavassori¹, A. Morra¹, C. Fodor¹, S. Comi², F. Cattani², M.C. Leonardi¹, R. Lazzari¹, O. Gentilini³, A. Luini³, B.A. Jereczek-Fossa^{1,4}, R. Orecchia^{1,4}

¹Divisione di Radioterapia; ²Fisica Sanitaria; ³Senologia dell'Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ⁴Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità tecnica e la tossicità della brachiterapia interstiziale ad alto rateo di dose (HDR) come trattamento adiuvante dopo seconda chirurgia conservativa per recidiva di carcinoma mammario in pazienti precedentemente irradiate.

Materiali e Metodi: Tra Gennaio 2011 ed Aprile 2012, 15 pazienti con recidiva di carcinoma mammario dopo precedente quadrantectomia e radioterapia a fasci esterni sono state sottoposte a seconda chirurgia conservativa e reirradiazione parziale mediante brachiterapia interstiziale. La dose totale somministrata è stata di 34 Gy in 10 frazioni, 2 frazioni al giorno, con un intervallo minimo di 6h.

Risultati: La procedura è stata ben tollerata, non vi

sono mai stati problemi tecnici tali da dover interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento. Non vi sono state complicanze periprocedurali quali ad esempio sanguinamento o infezione dell'area sottoposta a brachiterapia. Nessuna paziente ha riferito dolore marcato durante tutto il trattamento. La tossicità acuta massima a livello della cute e dei tessuti profondi è stata di grado 2. Nessuna paziente ha sviluppato tossicità cronica di grado 3 o superiore (dermatite, iperpigmentazione, teleangectasia o fibrosi). Nessuna paziente è stata persa al follow-up. Dopo un follow-up mediano di 22 mesi (range 11-28 mesi), la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia locale sono state del 100%. Una paziente ha sviluppato metastasi polmonari.

Conclusioni: I nostri dati preliminari sono paragonabili a quelli della letteratura e confermano che la brachiterapia interstiziale in modalità HDR è una trattamento attuabile per la reirradiazione mammaria, con un buon profilo di tossicità. La collaborazione interdisciplinare è fondamentale per ottimizzare la gestione delle pazienti. Un follow-up più lungo e un maggior numero di pazienti sono necessari per definire il ruolo di questa modalità terapeutica nel trattamento conservativo della recidiva locale mammaria.

P312

REIRRADIAZIONE NEI TUMORI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO: ESPERIENZA DELL'ISTITUTO NAZIONALE TUMORI DI MILANO

E. Iannacone¹, S. Takane², T. Giandini³, E. De Ponti⁴, C. Fallai¹, S. Tana¹, E. Pignoli³, V. Mongioj³, M. Franceschini¹, P. Bossi⁵, L. Locati⁵, C. Bergamini⁵, G. Scaramellini⁶, M. Guzzo⁶, L. Licitra⁵, E. Orlandi¹

¹S.C. Radioterapia 2, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; ²Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomico-patologiche- DAI Radioterapia Oncologica, Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università degli Studi di Roma; ³S.C. Fisica Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; ⁴Struttura Complessa di Fisica Medica, A. O. San Gerardo di Monza; ⁵S.S.D. Oncologia Medica Tumori testa-collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; ⁶S.C. ORL, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Italia

Scopo: Valutare l'outcome clinico di pazienti sottoposti a reirradiazione per tumori del distretto testa-collo e individuare l'esistenza di fattori predittivi di risposta al ritrattamento.

Materiali e Metodi: Da Giugno 2004 a Maggio 2013, presso l'INT di Milano, sono stati sottoposti a reirradiazione per neoplasie del distretto testa-collo 45 pazienti (pz). Questo studio rappresenta un'analisi preliminare retrospettiva di 31/45 pz (18 maschi, 13 femmine, età media 59 anni) sottoposti a secondo ciclo di radioterapia (RT), in 15 casi associata a chemioterapia (CT), con finalità curativa (dose \geq 45Gy) per recidiva loco-regionale (26 pz, di cui 18 per recidiva locale, 6

per recidiva linfonodale e 2 per recidiva locoregionale) o per secondo primitivo (5 pz). Tutti i pz avevano effettuato un primo corso di RT radicale (18 pz, dose media 61.4 Gy) o postoperatoria (13 pz, dose media media 61.3 Gy), con frazionamento convenzionale, per tumori del distretto orl (9 pz rinofaringe, 7 fossa nasale-seni paranasali, 4 linfomi, 3 orofaringe, 2 cavo orale, 2 laringe, 2 ipofaringe, 2 ghiandole salivari), in associazione a CT in 17 pz (55%).

Risultati: La rirradiazione è stata eseguita con tecnica stereotassica in 3 pz, 3D in 7 pz, IMRT convenzionale in 8 pz e VMAT in 13 pz. La dose media ricevuta nel secondo ciclo di RT è stata di 55.3 Gy, (range 45-70 Gy). La dose media cumulativa è stata di 116 Gy (range 80-138 Gy). Il tempo mediano alla recidiva/secondo primitivo è stato 64.2 mesi (10-265 mesi). Le recidive/secondi primitivi sono risultati in campo di alta dose in 18 pz, marginali adesso in 12 pz, entro il volume linfonodale trattato elettivamente in 1 pz. Il follow-up mediano è stato di 20 mesi. Le stime di sopravvivenza globale, di sopravvivenza libera da malattia, di controllo loco regionale secondo Kaplan-Meier sono risultate rispettivamente 62.5%, 50% e 55%, con outcome più favorevoli per recidive/secondi primitivi insorti dopo 36 mesi dalla prima diagnosi, dosi ≥ 60 Gy, sede di recidiva rinofaringea. Non vi sono state interruzioni della rirradiazione legate a tossicità. Un pz ha presentato mucosite acuta $>G3$ (RTOG). Un pz ha riportato cecità monolaterale come sequela tardiva.

Conclusioni: Si sono rivelati fattori predittivi di risposta alla terapia un tempo alla recidiva ≥ 36 mesi, una dose totale alla seconda RT ≥ 60 Gy e la sede di recidiva a livello del rinofaringe-base cranica.

P313

VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ TARDIVA IN PAZIENTI TRATTATI CON SBRT DOPO PREGRESSA RADIOTERAPIA TORACICA 3-D CONFORMAZIONALE: CORRELAZIONE CON LA DOSE MEDIA POLMONARE EQUIVALENTE (MLDEQD2GY)

M. Marcenaro¹, A. Fozza¹, D. Aloï², G. Siffredi², S. Vagge¹, G. Lamanna², L. Berretta³, M. Gusinu⁴, S. Agostinelli⁴, F. Cavagnetto⁴, G. Garelli⁴, R. Bampi⁴, E. Cazzulo⁵, R. Corvò¹

¹IRCCS AOU San Martino IST, Oncologia Radioterapica, Genova; ²IRCCS AOU San Martino IST, Scuola di Specializzazione in Oncologia Radioterapica, Genova; ³Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Oncologia Radioterapica, Alessandria; ⁴IRCCS AOU San Martino IST, Fisica Medica, Genova; ⁵Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Fisica Medica, Alessandria, Italia

Scopo: Valutazione della tossicità subacuta/tardiva (segni radiologici di fibrosi) polmonare dopo SBRT toracica in pazienti precedentemente irradiati con 3DCRT.

Materiali e Metodi: Da aprile 2010 a marzo 2013, 11 pz con progressa 3DCRT sono stati avviati a SBRT

con Tomoterapia Elicoidale per malattia toracica. 2/11 sono stati trattati con SBRT su due sedi, 1 è stato sottoposto a 2 trattamenti SBRT successivi. Tutti i pz sono stati sottoposti a TC di centraggio a strato sottile con acquisizione lenta per tenere in considerazione i movimenti respiratori. È stato utilizzato il sistema di immobilizzazione AIO con maschere termoplastiche ORFIT. I frazionamenti per la 3DCRT sono: 68Gy/34fx in 3 pz, 66Gy/33fx in 1 pz, 60Gy/30fx in 1 pz, 54Gy/27fx in 2 pz, 50Gy/25fx in 3 pz e 45Gy/15fx in 1 pz. Quelli per la SBRT sono: 48Gy/4fx in 4 pz, 60Gy/78fx in 2 pz, 50Gy/10fx in 2 pz come da protocollo interno. Negli altri 3 pz il frazionamento è stato adattato in base a sede, dose, volumi e DVH della precedente 3DCRT. Per la valutazione dosimetrica ai polmoni abbiamo calcolato la dose Media Equivalente in fx da 2Gy (MLDEQD2) della SBRT e l'abbiamo sommata alla dose media della 3DCRT. Il f-up strumentale è stato condotto con TC o TCPET a tre mesi e con TC ai controlli trimestrali successivi. Per la valutazione della tossicità polmonare è stata utilizzata la scala CTCv3.

Risultati: L'età mediana è 61 anni (range 51-86). Il f-up mediano è 40 mesi dal termine della 3DCRT (range 15-192). 10/11 sono affetti da tumore primitivo polmonare (3 scc, 4 adk, 3 non tipizzati) e 1 da mts polmonari da ca vescica. 1 pz non è rientrato nella valutazione per SBRT in corso. La MLDEQD2 media è di 18.09 Gy (range 11.9-27.5Gy). Dopo la 3DCRT 5 pz hanno mostrato tossicità polmonare G1 e 6 pz non hanno mostrato alcuna tossicità. Dopo la SBRT in 5 pz la tossicità è rimasta invariata (4 pz hanno mantenuto tossicità G1 e una tossicità G0), altri 5 ne hanno mostrato incremento (da G0 a G1 3 pz, da G0 a G2 1 pz e da G1 a G2-3 1 pz).

Conclusioni: Nella nostra casistica, attualmente ancora limitata in termini numerici e di f-up, il ritrattamento con SBRT in pz precedentemente trattati con dosi radicali/adiuvanti sul torace è fattibile e sicura in termini di tossicità subacuta/tardiva. Le dimensioni del nostro campione non permettono ad oggi valutazioni statistiche sulla correlazione della MLD complessiva con la tossicità. La limitata tossicità ci permette di proseguire col reclutamento dei pazienti.

P314

RE-IRRADIAZIONE (RE-RT) DI SALVATAGGIO NELLE RECIDIVE DEI TUMORI DEL TESTA-COLLO

L. Marino¹, N. Restuccia², V. Umina³, G.R. Borzi¹, L. Bordonaro³, A.M. Di Grazia^{1,3}

¹Rem radioterapia, Catania - Istituto Oncologico del Mediterraneo (IOM), Viagrande (CT); ²UOC Oncologia, AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania; ³Fondazione IOM, Viagrande (CT), Italia

Scopo: Lo scopo del presente studio è quello di valutare il controllo locale (LC) e la tossicità in tre pazienti con recidiva dei tumori del testa-collo, sottoposti a rirradiazione (re-RT).

Materiali e Metodi: Tre pazienti con tumore del rinofaringe (cT2N1M0) sono stati sottoposti a 3D-RT

su rinofaringe e collo con una dose media di 70 Gy (2Gy/die). Tutti i pazienti hanno effettuato un trattamento chemioterapico concomitante alla RT, prevalentemente a base di platino. Il tempo mediano alla recidiva è stato di 21 mesi. Al momento della recidiva tutti i pazienti sono stati sottoposti ad exeresi della lesione e/o svuotamento latero-cervicale. La dose media della re-RT è stata di 60 Gy con tecnica IMRT o SRS, in associazione alla chemioterapia. La tossicità acuta e cronica è stata valutata secondo le scale RTOG/EORTC.

Risultati: Da ottobre 2008 a dicembre 2012 sono stati re-irradiati 3 pazienti. Con un follow-up medio di 28 mesi, si è registrato: il primo paziente è libero da malattia, il secondo è deceduto dopo 50 mesi dalla re-irradiazione per progressione locale di malattia ed il terzo ha mostrato recidiva su sede diversa da quella precedentemente re-irradiata. Quest'ultimo paziente è stato re-irradiato per la seconda volta con una dose di 60 Gy ed è libero da malattia. Il trattamento radiante è stato complessivamente ben tollerato e la tossicità acuta e cronica rilevata nei 3 pazienti è stata di grado 1-2.

Conclusioni: Nella nostra esigua casistica la re-irradiazione con IMRT fornisce un valido controllo locale di malattia con una tossicità contenuta e tollerabile. In futuro occorrono studi per migliorare il controllo locale di malattia e un'attenta selezione dei pazienti da candidare a re-irradiazione.

P315

REIRRADIAZIONE PARZIALE IN PAZIENTI CON RECIDIVA DI CARCINOMA MAMMARIO DOPO PRECEDENTE QUART

R. Mauro³, A. Morra¹, V. Dell'Acqua¹, C. Fodor¹, A. Surgo^{1,3}, S. Dicuonzo^{1,3}, S. Ronchi^{1,3}, B. Jerezek-Fossa^{1,3}, F. Cattani², R. Cambria², F. Pansini², R. Luraschi², M.C. Leonardi¹, R. Orecchia^{1,3}

¹Divisione di Radioterapia; ²Dipartimento di Fisica Medica; ³Università Degli Studi di Milano, Italia

Scopo: Lo standard terapeutico attuale nel caso di recidiva locale dopo QUART è la mastectomia, in quanto un ulteriore intervento chirurgico conservativo è gravato da un'inaccettabile cosmesi e da un rischio di nuovo evento di recidiva locale molto alto (circa 35%). Le nuove tecnologie consentono ad oggi di somministrare un ritrattamento di radioterapia limitando al massimo la potenziale tossicità. Lo scopo di questo studio è di valutare l'impatto sul controllo locale di una re-irradiazione parziale effettuata con regime ipofrazionato. In questo report vengono riportati i dati di tossicità acuta dello studio di fase II in atto.

Materiali e Metodi: in IEO ha avuto inizio uno studio di fase II con regime ipofrazionato di 13 applicazioni da 2.85 Gy/fr, per una dose totale di 37,05 Gy, utilizzando la Tomoterapia[®] con sistema MVCT per il controllo giornaliero del set-up o con BrainLab-VERO con sistema optoelettronico. Gli obiettivi primari consistono nella valutazione del controllo locale di malattia, quelli secondari riguardano la tossicità acuta e cronica. Assumendo un tasso di ricadute locali a 4 anni

del 30%, 39 pazienti assicureranno almeno il 90% di probabilità di ridurre il tasso di recidiva a 4 anni dal 30 al 10% (p<0.05). I constraints relativi ai dati dose-volume per il PTV e per gli organi a rischio sono i seguenti: PTV: V100%≥95%, V95%≥98%, D0,03cc≤110%. Cuore (mammella sinistra): Dmean<2-4Gy. Cuore (mammella destra): V5Gy<2,5%. Mammella controlaterale: V2,5%<0,02%. Mammella residua (omolaterale-PTV): V100%<5% (ideale) -10% (accettabile), V75%<10% (ideale)-20% (accettabile), V50%<15% (ideale) -25% (accettabile), V25%<30% (ideale) -5% (accettabile).

Risultati: Tra maggio 2012 e marzo 2013 sono state reirradiate 16 pazienti (5 con Tomotherapy e 11 con Vero; età media:56, range:38-72;intervallo tra la 1° e la 2°RT:156 mesi in media; Stadio TNM: T1:15pz, T2:1pz; Nx:8pz,N0:7pz,N1:1pz). Tutte le pazienti erano state sottoposte a chirurgia conservativa per la recidiva. Chemioterapia post-chirurgica in 1 caso. Parte della casistica è inclusa nello studio IEO sulle reirradiazioni con tecniche speciali, analisi in corso (abstract Surgo *et al.*). La tossicità acuta è stata più che accettabile: in 9 casi (56%) è stato rilevato un eritema G1; non sono state rilevate tossicità G2, G3 o G4

Conclusioni: Il trattamento ipofrazionato con IMRT si è dimostrato tecnicamente fattibile e ben tollerato per quanto riguarda la tossicità acuta. Le pazienti sono in follow-up per il controllo locale.

P316

LE REIRRADIAZIONI DELLE RECIDIVE E DEI TUMORI SECONDARI NEL DISTRETTO TESTA-COLLO: ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE

R. Micera¹, N. Simoni¹, E. Cagni², C. Grondelli¹, A. Podgornii¹, C. Bassi¹, F. Vigo¹, D. Ramundo¹, P. Ciammella¹, M. Galeandro¹, T. Palmieri¹, N. D'Abbiero¹, A. Botti², D. Lambertini², M. Iori², C. Iotti¹

¹Radiation Therapy Unit, Department of Oncology and Advanced Technology; ²Medical Physics Unit,, Department of Oncology and Advanced Technology, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italia

Purpose: For the multidisciplinary head and neck cancer (HNC) team the recurrent and second primary HNC arising in previously irradiated fields are a challenge. In the last two decades the use of Intensity Modulated Radiation Therapy combined with advanced imaging modalities as FDG-PET/CT have made the re-irradiation more feasible, although the risk of severe toxicity remains substantial. The aim of this study was to evaluate the effectiveness and toxicity G≥3 (acute and late) of re-irradiation in recurrent and second primary HNC.

Materials and Methods: A retrospective data analysis was performed of 24 patients (11 recurrence; 13 second primary) who underwent re-irradiation between 2003 and 2013. Every patient underwent careful restaging evaluation and histological confirmation. A planning PET/CT in treatment position was done in 18 pts. Second treatments were planned with dMLC-IMRT

technique for 10 pts(42%) and Helical Tomotherapy for 14 pts(58%). Median time interval between initial radiotherapy and re-irradiation was 84.5 months(range 13.1-495.6) . The median dose of re-irradiation was 57.5Gy (range, 25Gy-73.8Gy). Surgery was performed before re-irradiation in 3 pts(12.5%). 12 pts(50%) received chemotherapy, 1 pt (4.1%) cetuximab and 2 pts (8.3%) both chemotherapy and cetuximab. To account for the initial treatment dose, a rigid image registration was accomplished in the replanning phase. Moreover, a deformable image registration (SmartAdapt-Varian) was retrospectively evaluated for 5 pts in order to investigate the accuracy with which the dose distributions of initial treatment are accounted for, compared with the rigid registration.

Results: Median follow up was 20 months (range 2-60). 2 years Disease-Free Survival and Overall Survival were 55.3% (CI 37%-82.6%) and 44.2% (CI 27.3%-71.6%) respectively. The Event Free Survival, defined as survival without recurrence and without serious toxicity, at 2 years was 45.5% (CI 28.7%-72.2%). 3 pts (12.5%) developed G \geq 3 acute toxicity and 7 pts(29%) late toxicity. Carotid blowout was observed in 3 pts (12.5%) and laryngeal edema G4 in 2 pts (8.3%). The results of the comparison between rigid and deformable dose registration will be presented at the congress.

Conclusions: In our experience the re-irradiation of recurrent or second primary HNC is feasible. Nonetheless the re-irradiation-related morbidity is significant. Deformable image registration could assess the quality of correlative toxicity data, and might reduce toxicity for patients undergoing re-irradiation.

P317 **FATTIBILITA' E RUOLO DELLA REIRRADIAZIONE IN PAZIENTI CON RICIDIVA DI GLIOMA AD ALTO GRADO DI MALIGNITA'.**

E. Clerici, A.M. Ascolese, P. Navarra, S. Tomatis, P. Mancosu, F. Alongi, E. Villa, T. Comito, M. Scorsetti

Dipartimento di Radioterapia e Radiochirurgia, Istituto Clinico Humanitas Cancer Center, Rozzano Milano

Introduzione: Lo sviluppo tecnologico in ambito radioterapico ha permesso di sottoporre i pazienti a un secondo corso di radioterapia. In questo studio abbiamo voluto valutare tossicità, controllo locale e sopravvivenza, in pazienti con ricaduta di glioma ad alto grado sottoposti a re-irradiazione.

Materiali e Metodi: Sedici pazienti sono stati sottoposti a re-irradiazione. Criteri di selezione sono stati: buon PS (\geq 70) e ricaduta ad un tempo \geq a 1 anno dalla precedente radioterapia. La dose totale di radioterapia prescritta e il frazionamento utilizzato sono variati in relazione al volume di trattamento e alla sede di insorgenza della ricidiva. Una RM con mdc più o meno PET con metionina sono state eseguite a 1 mese dal trattamento radiante e successivamente ogni 3 mesi. La tossicità acuta e tardiva è stata valutata utilizzando la scala CTCA versione 3.0.

Risultati: Dei 16 pazienti trattati, 6 femmine e 10 maschi con un età mediana di 41 anni (range 26-75 anni), 9 pazienti avevano diagnosi di Glioblastoma, 4 di oligoastrocitoma anaplastico e 3 di astrocitoma anaplastico. Al momento della ricaduta, 7/16 sono stati sottoposti ad asportazione chirurgica e 5/16 a Chemioterapia prima del trattamento radiante. La re-irradiazione è stata eseguita ad un tempo mediano di 18 mesi dalla prima radioterapia (range 12-77 mesi). La dose totale mediana prescritta è stata di 27.5 Gy (range 20-54 Gy) e il numero mediano di frazioni è stato di 5 (range 1-20 frazioni). Nessuna tossicità acuta o subacuta tale da richiedere l'interruzione, il ricovero o importanti modificazioni della terapia steroidea e/o antimetabolica è stata registrata. Una chemioterapia di consolidamento è stata eseguita in 9 pazienti dopo il trattamento radiante. Una risposta clinico-radiologica è stata evidenziata in 9/16 (56%), in 8 una remissione parziale e in 1 una stabilità di malattia. 7/16 pazienti (44%) hanno manifestato una progressione radiologica di malattia e sono stati sottoposti a un nuovo intervento chirurgico e tutti a CT di seconda linea; la maggior parte delle progressioni si sono verificate entro 6 mesi dal trattamento radiante (range 3-7 mesi). Il follow up mediano è stato di 10 mesi (range 5-23 mesi); 8 pazienti (50%) sono vivi con malattia controllata e 8 morti a un tempo mediano di 13 mesi (range 6-23 mesi).

Conclusioni: Nella nostra esperienza una reirradiazione è risultata un trattamento fattibile, senza tossicità di rilievo e con un controllo soddisfacente di malattia.

P318 **NUOVE FRONTIERE NELLA RE-IRRADIAZIONE DELL'ENCEFALO**

E. Colonna, M. Santoro, T. Mingrone, O. Durante, A. Pingitore, D. Pingitore, S. Molica

Department of Hemato-Oncology, Hospital Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italia

Purpose: The present study assessed patients with recurrent primary brain tumors or brain metastases underwent salvage reirradiation. Are revised for the latest clinical evidence on the various techniques of re-irradiation brain and the most recent clinical data on brain tolerance.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed 13 patients treated with brain reirradiation from January 2006 to December 2012. Of these patients, 2 were suffering from cerebral glioblastoma recurrence, 1 patient with cerebral relapse of lymphoma and 10 patients with recurrent brain metastases. The average age was 51 years. In patients with recurrent brain metastases had been used as primary treatment three dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) (5 cases), stereotactic radiosurgery (4 cases), fractionated stereotactic radiotherapy (1 case). Patients with recurrent glioblastoma brain and the only patient suffering from cerebral lymphoma, had received as a primary treatment 3D-CRT, for a total dose of 6000

cGy respectively and a total dose of 2520 cGy. After treatment, patients were first evaluated after 6 weeks and then every 3 months, complete clinical examination, neurological evaluation and brain MRI with contrast. The interval between the primary treatment and the re-irradiation was 10 months. Techniques have been used as re-treatment: only a fraction stereotactic radiosurgery in 4 patients, fractionated stereotactic radiotherapy in 5 patients, 3D-CRT in 4 patients. The average total dose was respectively: 1870 cGy with SRS; 2130 cGy with HSRT, 3000 cGy with 3D-CRT. The toxicity was evaluated according to the criteria CTCAE version 4.

Results. The treatment was well tolerated by all patients. There was no evidence and no acute toxicity at present no long-term toxicity including radiation necrosis. The median overall survival calculated from the first cancer diagnosis was 8.8 months. During follow-up 7 patients died, while the remaining 6 patients are still alive.

Conclusions. In conclusion, we can say, despite the paucity of cases, there is a select group of patients suffering from recurrent brain in which the re-irradiation may be a valuable therapeutic tool. The probability of radionecrosis with modern techniques of re-irradiation may be reduced. The available literature data indicate that there is a limitation of time between the 2 treatments although the majority of patients not treated within one year, as they may manifest a primary resistance

P319

FATTIBILITÀ E CONTROLLO LOCALE NELLE RE-IRRADIAZIONI CON TECNICHE SPECIALI (IMRT O STEREOTASSI): ESPERIENZA DELL'ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA

A. Surgo^{1,3}, B.A. Jereczek-Fossa^{1,3}, A. Ferrari,¹C. Fodor¹, M.A. Gerardi^{1,3}, M. Dispinzieri^{1,3}, V. Dell'acqua¹, G. Piperno¹, M.C. Leonardi¹, R. Lazzari¹, D. Alterio¹, A. Cecconi¹, S. Vigorito², E. Rondi², S. Comi², E. Mastella^{2,3}, F. Cattani², R. Orecchia^{1,3}

¹Divisione di Radioterapia; ²Dipartimento di Fisica Medica; ³Università degli Studi di Milano, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia

Scopo: Le moderne tecnologie ci permettono di eseguire ri-trattamenti di RT limitando le tossicità. Abbiamo valutato in maniera retrospettiva la fattibilità e l'impatto sul controllo locale di una re-irradiazione con tecniche speciali (stereotassi o IMRT).

Materiali e Metodi: Criteri di inclusione: pz adulti trattati con re-EBRT nel nostro Istituto tra il 3/2012 e il 5/2013; precedenti trattamenti con EBRT o BRT; pz sottoposti o meno a terapie concomitanti (chemioterapia CT, ormonoterapia HT). Tecniche di re-irradiazione: stereotassi (CBK o Vero) e IMRT (Vero). Tossicità acuta e cronica valutata mediante i criteri RTOG/EORTC e CTCAE.

Risultati: Sessantatre pz trattati tra il 03/2012 ed il 05/2013; età media 62 anni (38-87). 70 lesioni (ls) in totale irradiate: in 56 pz 1 ls, in 5 pz 2 ls, in 1 pz 3 ls

in concomitanza; di queste 28 corrispondevano al tumore primitivo, 13 a linfonodi regionali e 29 a metastasi. Diagnosi primitiva: tumore del polmone in 15 pz, mammella in 22, gastro-enterico in 7, urologico in 7, ginecologico in 5, testa/collo in 4, SNC in 1, tessuti molli in 1, primitivo ignoto in 1 pz. I distretti re-irradiati: in 35 pz torace, in 18 pelvi, in 14 encefalo e in 3 testa/collo. In 34 pz la ls trattata era l'unica presente al momento del trattamento, 11 presentavano 2 ls, 4 pz 3 ls, 1 pz 5 ls e 13 pz più di 5 ls. 5 pz hanno ricevuto un primo trattamento oltre alla re-irradiazione. Sessantadue mesi (2-324) è l'intervallo medio tra le re-irradiazioni. Tecniche di ri-trattamento: in 24 ls IMRT (Vero) e in 46 stereotassi (22 Vero, 17 CBK). Il numero medio di sedute è stato 6 (1-20). Otto pz sottoposti a CT concomitante, 14 pz sottoposti a HT concomitante, 1 pz ad entrambe. Follow-up medio 5 mesi (1-11 mesi) per 28 ls di cui 24 casi di non progressione, 1 progressione e 3 non valutabili al momento del follow-up. Tossicità acuta modesta (G1 e G2) per 22 pz, 1 caso di G4-G3 (RTOG/EORTC-CTCAE). Nessuna tossicità cronica per i pz trattati con CBK (9 valutati), 1 caso di GU: G3-G3 per Vero (9 valutati). Al momento dell'analisi su 25 pz 4 risultano vivi senza malattia, 16 vivi con malattia, 3 deceduti per malattia, 2 deceduti per altre cause.

Conclusioni: L'opzione terapeutica di re-irradiazione appare fattibile in casi selezionati di pazienti. Secondo la nostra esperienza i ri-trattamenti sono stati ben tollerati in acuto e cronico; al momento le tossicità registrate sono assolutamente accettabili ed il controllo locale è stato buono. Servirà un follow-up più lungo per valutare i risultati a lungo termine.

P320

RITRATTAMENTO RADIO-CHEMIOTERAPICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA RECIDIVA DI ADENOCARCINOMA PROSTATICO: STUDIO DI FASE I-II

L.E. Trodella, R.M. D'Angelillo, A. Iurato, C.G. Rinaldi, E. Ippolito, A. Di Donato, F. Cellini, C. Greco, R. Papalia¹, M. Gallucci¹, R. Sciuto², C.L. Maini², L. Trodella

Radioterapia Oncologica, Università Campus Bio-Medico, Roma; ¹Dipartimento di Urologia, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma; ²Dipartimento di Medicina Nucleare, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma, Italia

Scopo: I ritrattamenti radioterapici nel tumore della prostata (CaP) sono di interesse sempre crescente data la possibilità di eseguire trattamenti sempre più precisi e dell'inevitabile progressione di malattia laddove venga applicata la sola ormonoterapia.

Materiali e Metodi: Da maggio 2011 a ottobre 2012, i pazienti con recidiva locale di CaP sottoposto a chirurgia e a radioterapia adiuvante o di salvataggio, sono stati valutati per un ritrattamento radiante. I pazienti sono stati sottoposti ad esame PET/TC con (18)F-colina con studio dinamico e RM al fine di identificare il sito della recidiva di malattia. Il ritrattamento prevedeva: IMRT iperfrazionata (120 cGy bid) fino a

una dose di 45,6 Gy e docetaxel settimanale concomitante (25 mg/m²), seguito da un sovradosaggio in tecnica stereotassica (12-15 Gy in 3 frazioni). La dose di sterotassica è stata diversificata in base al precedente trattamento radiante eseguito con una dose totale a livello uretrale inferiore ai 150 Gy. La BED₃ di tale trattamento è stata di 62,4-69,6 Gy. L'end-point primario dello studio è stato quello di valutare la fattibilità e la tossicità di tale trattamento; quello secondario era valutare la risposta biochimica e locale al trattamento. La presente è la seconda analisi ad interim dopo 22 pazienti trattati. I pazienti hanno eseguito ogni settimana esame obiettivo ed esami ematici; la tossicità è stata registrata secondo la scala CTC vers. 4.03.

Risultati: In tutti i pazienti, la PET/CT e la RM hanno confermato la presenza di una recidiva locale. Il trattamento è stato generalmente ben tollerato, 12 pazienti (54,5%), non hanno presentato disturbi gastrointestinali (GI) e genitourinari (GU) e 20/22 pazienti (90%) hanno completato il trattamento senza interruzioni. Non è stata osservata tossicità acuta GU di grado G3 o superiore. In un solo caso è stato chiuso anticipatamente il trattamento a causa di tossicità GI di grado 3. La tossicità tardiva GI è stata registrata in 6 pazienti (27%) con grado 1 quella GU invece in 7 pazienti (32%) con grado 1 e in 4 pazienti (18%) con grado 2. In un solo un paziente (4%) è stata riscontrata tossicità tardiva GU di grado 3. Con un follow-up mediano è stato di 16 mesi (range 7-24 mesi) si è registrata una risposta locale completa in 12/22 pazienti (54%).

Conclusioni: Il ritrattamento radiochemioterapico di recidiva locale del CaP è fattibile e i risultati in termini di controllo locale sono promettenti.

P321

L'IRRADIAZIONE CARDIACA È UN FATTORE DI RISCHIO DI TOSSICITÀ POLMONARE SEVERA E MORTALITÀ IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A RE-IRRADIAZIONE CON RADIOTERAPIA STEREOTASSICA PER CARCINOMA DEL POLMONE

M. Trovo, E. Durofil, A. Drigo, E. Minatel, G. Franchin, C. Gobitti, C. Furlan, I. Abu Rumeileh, M.G. Trovo

Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Italia

Scopo: Nell'era post-RTOG 0617, un approccio per migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma del polmone (NSCLC) localmente avanzato potrebbe essere quello di erogare un boost di radioterapia (RT) a livello del residuo di malattia dopo RT radicale. Abbiamo quindi voluto determinare la tossicità della re-irradiazione con RT Stereotassica (SBRT) per recidiva/persistenza locale di NSCLC dopo RT radicale, ed identificare eventuali parametri dosimetrici predittivi di tossicità polmonare e mortalità.

Materiali e Metodi: Sono stati retrospettivamente analizzati i piani di cura di 19 pazienti affetti da recidiva locale/persistenza di NSCLC dopo RT radicale, e sottoposti a re-irradiazione con SBRT. Sono stati

esclusi i pazienti (n=5) con recidive periferiche e quelli sottoposti a precedente pneumonectomia (n=2). La dose di RT del trattamento primario era di 50-60Gy (2Gy/fr). Il tempo mediano dal trattamento iniziale alla SBRT era di 20 mesi (range, 2-60 mesi). La re-irradiazione con SBRT è consistita in 30 Gy in 5-6 frazioni. Specifici parametri dosimetrici dei sottogruppi di pazienti con e senza tossicità polmonare (Grado \geq 3 sec. CTCAEv3.0), e dei pazienti deceduti prima e dopo i 4 mesi dalla fine della SBRT sono stati comparati usando il t-test di Student.

Risultati: Il follow-up mediano dalla fine della SBRT è di 12 mesi (range, 4-58 mesi). Cinque (26%) pazienti hanno sviluppato tossicità polmonare Grado \geq 3. Otto pazienti sono deceduti; 4 di questi sono deceduti entro i 4 mesi dalla fine della SBRT. I pazienti con tossicità polmonare severa avevano una D₅- e D₁₀-cuore media statisticamente maggiori (D₅=9.6Gy, D₁₀=6.7Gy) rispetto ai pazienti senza tossicità polmonare (D₅=3.7Gy, D₁₀=2.5Gy)(p<0.05). I pazienti deceduti entro 4 mesi dalla fine della SBRT avevano una D_{max}-, D₅-, e D₁₀-cuore media statisticamente maggiori (D_{max}=32.7Gy, D₅=13.2Gy, D₁₀=9.4Gy) rispetto ai pazienti deceduti dopo i 4 mesi (D_{max}=13.2Gy, D₅=3.8Gy, D₁₀=2.5Gy)(p<0.05).

Conclusioni: La re-irradiazione con SBRT per una recidiva/persistenza locale di NSCLC si associa a tassi di complicanze polmonari accettabili. Vi è un ruolo inaspettato dell'irradiazione cardiaca nello sviluppo di tossicità polmonare e mortalità. Tali osservazioni sono in accordo a uno studio recentemente pubblicato su una popolazione di pazienti sottoposta a RT primaria.¹

Referenze

1. Huang EX, Hope AJ, Lindsay PE, et al. Heart irradiation as a risk factor for radiation pneumonitis. *Acta Oncol* 2011;50:51-60.

P322

REIRRADIAZIONE STEREOTASSICA DI RECIDIVE IN FIELD DEI TUMORI PRIMITIVI E SECONDARI IRRADIATI: CONTROLLO LOCALE E TOSSICITÀ

S. Tubin, C. Menichelli, A. Fanelli, G. Pastore, F. Casamassima

Istituto di ricerche cliniche "ECOMEDICA", Empoli?, Italia

Scopo: La radioterapia (RT) nel management multidisciplinare oncologico trova indicazione in quasi tutti i tipi di tumori e per i pazienti inoperabili rappresenta l'opzione terapeutica di prima scelta. La recidiva locale in campo di pregressa RT, di solito dovuta alle caratteristiche del tumore quali l'istologia e grado di differenziazione o alle caratteristiche di pregressa RT in termini di dose e valore di BED, pone problemi per la successiva gestione. La reirradiazione ha un alto rischio di tossicità ed i dati della letteratura sono ancora molto limitati. Con lo studio presente abbiamo analizzato i risultati in termini di efficacia e tossicità della reirradiazione stereotassica di recidive da pregressa RT.

Materiali e Metodi: Trentacinque recidive dopo pregressa RT stereotassica sono state reirradiate tra il novembre 2005 e febbraio 2013. L'età mediana di 19 maschi e 16 femmine era di 67 anni con KPS mediano di 90. Il 65% delle lesioni erano polmonari, il 14% scheletriche, il 7% pancreatiche, il 7% epatiche ed il 7% linfonodi mediastinici. Istologicamente il 75% di lesioni erano adenocarcinomi, il 25% Ca squamoso. La prima RT era stata effettuata con tecnica stereotassica in non più di 4 frazioni e BED(10) mediano di 61 (range 51-93). Il tempo mediano trascorso tra la prima RT e recidiva è stato di 11 mesi (range 3-25). Le recidive sono state ritratte usando archi multipli. La verifica dell'isocentro è stata effettuata tramite cone beam CT. Il controllo del movimento respiratorio nelle lesioni polmonari ed epatiche è avvenuto usando il sistema ABC (ELEKTA). Il PTV mediano è stato di 91,9 cc e la dose mediana di 30 Gy in 3 frazioni prescritta all'isodose di 90% ed erogata con 6MV LINAC (Elekta Synergy). Con l'eccezione del midollo spinale, per gli OAR non sono state considerate le dosi ricevute dalla prima RT. La risposta alla reirradiazione e la tossicità sono state valutate tramite TC o PET-TC 2 mesi dopo la RT e successivamente ogni 3 mesi

Risultati: Con F.U. mediano di 8 mesi (range 1-18) il 78,7% dei pazienti sono viventi ed il 21,3% è deceduto per le cause intercorrenti. Tutte le recidive locali reirradiate sono apparse in risposta all'ultimo F.U. Il 63,7% dei pazienti viventi sono NED ed il 36,3% sono andati in progressione di malattia in siti diversi dalla sede reirradiata. La tossicità relativa alla reirradiazione non ha superato G2 sec. RTOG.

Conclusioni: Anche se la nostra esperienza riguarda un basso numero di casi, possiamo concludere che la reirradiazione stereotassica delle recidive di una pregressa RT stereotassica appare sicura ed efficace con alto tasso di controllo locale e miglioramento della qualità di vita del paziente. Il basso grado di tossicità osservato è probabilmente dovuto al fatto che il parenchima circostante sano trattato è lo stesso irradiato con la prima RT. Le condizioni generali del paziente sembrano influenzare sia l'efficacia che la tolleranza alla reirradiazione.

P323

CARCINOMA PROSTATICO IN PAZIENTI ANZIANI: FATTIBILITÀ ED EFFICACIA DELLA RADIOTERAPIA CON BOOST SIMULTANEO INTEGRATO (SIB)

A.R. Alitto, B. Fionda, V. Iorio, F. Catucci, L. Boldrini, V. Frascino, M. Balducci, S. Luzi, G.R. D'Agostino, M. Massaccesi, A.G. Morganti, V. Valentini, G. Mantini

Divisione di Radioterapia Oncologica-Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario A.Gemelli, Roma, Italia

Scopo: Scopo di questo studio è stato quello di verificare la fattibilità in termini di tossicità acuta genito-urinario(GU) e gastrointestinali(GI) in pazienti con cancro della prostata trattati con tecnica Rapid Arc in SIB

con età uguale o maggiore ai 75 anni associata ad ormono-terapia(OT).

Materiali e Metodi: Abbiamo condotto uno studio prospettico nei nostri pazienti affetti da cancro della prostata con età superiore o uguale ai 75 anni. La radioterapia è stata eseguita con tecnica volumetrica IGRT/Rapid Arc con SIB tramite acceleratore lineare. Il Clinical Target Volume (CTV) comprendeva: prostata (CTV1, dose totale di 80 Gy) e vescichette seminali (CTV2, dose totale di 72 Gy) in quaranta frazioni. Nel corso del trattamento sono state eseguite una serie di Cone-Beam CT on line, tramite cui è stato possibile effettuare un replanning ed ottenere piani di trattamenti personalizzati per ogni singolo pz, secondo un metodo seguito nel nostro Centro. Ogni pz ha assunto inoltre una OT neoadiuvante, concomitante e adiuvante alla radioterapia. La tossicità è stata classificata secondo i criteri RTOG e CTC 4.03. Il follow-up è stato effettuato nel nostro Centro.

Risultati: Dal Gennaio 2011 a Marzo 2012, sono stati arruolati un totale di 18 pazienti, con età mediana 78 anni(range 75-81). Il PSA medio alla diagnosi è stato 10,8(range 1.6-31). La durata media della OT è stata di 20 mesi. La durata media di ogni seduta di radioterapia è stata di 10-12 minuti. Il Follow-Up mediano è risultato essere di 25 mesi(range 7-34), la sopravvivenza globale (OS) del 100% così come la sopravvivenza libera da malattia(DFS) sia biochimica che clinica. Non sono state rilevate interruzioni del trattamento, confermando una compliance allo stesso del 100%. Per quanto riguarda la tossicità acuta: 1(5%) pz ha presentato tossicità G2 cutanea; 4 G1(22%) GI; 8 G1(44%) GU. Per quanto riguarda la tossicità tardiva: nessun pz ha presentato tossicità cutanea nè GI; 2 (11%) pz tossicità urinaria G1. L'ultimo valore del PSA è risultato essere in media 0,03 (range 0-0,3).

Conclusioni: La radioterapia con metodo Rapid Arc/IGRT permette di ridurre la tossicità, pur mantenendo elevate dosi di trattamento, consentendo la personalizzazione dei volumi e dei piani di trattamento anche in pazienti anziani. Seppur mantenendo in questa categoria di pz la tecnica moderna e le dosi radicali elevate associate a OT, la compliance a questo trattamento è risultata essere comunque alta.

P324

I TRATTAMENTI INTEGRATI RADIO-CHEMIOTERICI NEI PAZIENTI ULTRASETTANTENNI: FATTIBILITÀ, COMPLIANCE E TOSSICITÀ

M. Di Genesio Pagliuca, G. Apicella, A. Galla, M. Guffi, L. Donis, M. Paolini, V. Amisano, S. Torrente, F. Di Stazio, I. Manfreda, M. Krenqli

Radioterapia, Azienda Ospedaliero Universitaria "Maggiore della Carità", Novara, Italia

Scopo: Valutazione di fattibilità, compliance e tossicità della radio-chemioterapia (RT-CT) concomitante in pazienti (pz) di età > 70 anni.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati 71 pz con età mediana di 74 anni (range 70-87), trattati con RT-CT tra il 2007 e il 2012 per neoplasie di diversi distret-

ti (Tabella 1).

Tabella 1.

Sedi tumorali	N. pazienti	%
Retto	36	50.4%
Canale anale	14	19.6%
Esofago	8	11.2%
Stomaco	5	7%
Ipoaringe	2	2.8%
Sigma	1	1.4%
Endometrio	1	1.4%
Rinofaringe	1	1.4%
Orofaringe	1	1.4%
Cavo orale	1	1.4%
Laringe	1	1.4%
Stadio clinico		
I	0	0%
II	32	45%
III	26	37%
IVA	10	14%
IVB	0	0%
Recidiva	3	4%

Nessun paziente presentava metastasi a distanza. Sono stati valutati KPS, Charlson index (Ci), tipo di CT, compliance al trattamento e tossicità acuta (CTCAE v.3). Il trattamento è stato preoperatorio nel 52% (37 pz), postoperatorio nel 16% (11 pz), esclusivo nel 28% (20 pz) e palliativo nel 4% (3 pz). La RT è stata effettuata con tecnica 3D-conformazionale in 60 pz (85%) e con IMRT in 11 pz (15%), con una dose totale mediana di 55 Gy (range 11-70) con frazionamento di 1.8-2 Gy/die. La CT è stata condotta con fluoropirimidine in 41 pz (58%), composti a base di platino in 6 pz (8%), anticorpi monoclonali in 2 pz (3%); 22 pz (31%) hanno ricevuto polichemioterapia. La CT è stata prescritta a dose piena in 59 pz (83%) e a dose ridotta in 12 pz (17%).

Risultati: Il KPS mediano 90 (range 80-100) e il Ci mediano è stato 3 (range 2-8). Tre pz (4%) non hanno completato la RT: uno per subocclusione intestinale, uno per progressione metastatica encefalica e uno per tossicità gastrointestinale (GI) di grado 3. Diciannove pz (27%) hanno temporaneamente sospeso il trattamento: 8 (11%) hanno interrotto sia la RT che la CT, 11 (15%) la sola CT. Per tossicità acuta, 19 pz (27%) hanno richiesto modifiche di dose (4 pz; 21%) e/o di timing (15 pz; 79%) della CT. La tossicità ematologica si è evidenziata in 13 pz (18%) e in 3 di essi (4%) è stata di grado 3; 32 pz (45%) hanno riportato una tossicità GI (grado 3 in 18 pz; 25%). Nove pz (13%) hanno sviluppato una tossicità urinaria (grado 3 in 5 pz; 7%). Non è stata evidenziata una correlazione significativa tra età, KPS, Ci e tossicità rilevate ($p=0.41$). Le tossicità di grado >2 sono state più numerose nei pz sottoposti a CT a dose piena (16 pz vs 1 pz) rispetto ai pz trattati con dosi ridotte ($\chi^2=2.1$, $p=0.14$).

Conclusioni: Nello studio retrospettivo riportato, la RT-CT nei pz anziani sembra fattibile e ben tollerata. Un'attenta valutazione nella prescrizione della dose di CT sembra necessaria per limitare la tossicità.

P325

VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ POST TRATTAMENTO CHEMIO-RADIOTERAPICO SEQUENZIALE NELLE PAZIENTI ANZIANE AFFETTE DA CARCINOMA MAMMARIO: CONFRONTO TRA DUE DIVERSI SCHEMI DI IPOFRAZIONAMENTO

D. Bosetti², D. Agnese², G. Blandino², M.L. Milanese², M. Guenzi¹, R. Corvò^{1,2}, A. Fozza¹

¹Oncologia Radioterapica, IRCCS AOU San Martino IST; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia, Università degli Studi di Genova, Italia

Scopo: Valutare la tossicità acuta e tardiva di un trattamento chemioterapico (CT) seguito da radioterapia ipofrazionata (HFRT) in pz anziane operate conservativamente per carcinoma mammario.

Materiali e Metodi: Da Dicembre 2007 a Ottobre 2010 abbiamo trattato con HFRT sequenziale a CT adiuvante 20 pazienti con età superiore a 65 anni (mediana 73aa) affette da ca mammario in stadio iniziale, senza interessamento linfonodale. Abbiamo utilizzato 2 diversi schemi di RT: 10 pz, Gruppo A, 46 Gy in 20 frazioni (4 fr/sett) e 10 pz, Gruppo B, 39 Gy in 13 frazioni (4 fr/sett). Entrambi gli schemi di HFRT prevedevano un boost monosettimanale concomitante, dosato in base ai margini chirurgici e all'aggressività biologica di malattia: 6-7,5 Gy nel gruppo A e 3-4 Gy nel gruppo B. La CT ha previsto schemi a diverse combinazioni di farmaci, prevedenti comunque in tutti i casi Antracicline e Taxani, ad eccezione di 4 pz (CMF). Le pz trattate con CT e HFRT sono state poi confrontate, in termini di tossicità, con un campione di 159 pz avviate a solo HFRT con uguali frazionamenti (Serie controllo 1 e 2) senza CT. Nel gruppo controllo le pz sono sbilanciate numericamente a favore dello schema di trattamento maggiormente ipofrazionato (Serie 2) in considerazione di criteri anagrafici e clinici. La tossicità acuta è stata valutata con la scala RTOG, mentre la tossicità sub-acuta e la tardiva con scala SOMALENT.

Risultati: Il follow up minimo di entrambi i gruppi di pz è risultato essere di 24 mesi (24-36). Le tossicità acute, sub-acute e tardive nei diversi schemi terapeutici, con o senza CT, sono riportate in tabella. I due diversi schemi di HFRT associati a CT sono risultati sostanzialmente sovrapponibili per incidenza e gravità degli effetti collaterali. Nel confronto con i gruppi di controllo si è evidenziato invece, in entrambi i frazionamenti, una tossicità acuta maggiore nelle pazienti che hanno ricevuto CT, ma tale effetto si risolve nella maggior parte dei casi con il trascorrere del tempo e non si evidenziano differenze importanti nella valutazione della tossicità a due anni dalla fine del trattamento.

Conclusioni: Nonostante l'esiguità del campione di pz trattate con CT e RT, dalla nostra analisi sembra ipotizzabile che nelle donne anziane, affette da neoplasia mammaria senza interessamento linfonodale, siano attuabili schemi di HFRT associata o meno a CT, offrendo alle pazienti un potenziale vantaggio logistico ed un miglioramento della qualità di vita.

Tabella 1. Tossicità.

	Serie di studio (Gruppo A) 30 Pt. tot	Serie di studio (Gruppo B) 18 Pt. tot	Serie di controllo 1 39 Pt. tot	Serie di controllo 2 348 Pt. tot
	CT+	CT+	NO-CT	NO-CT
	RT 46Gy/20fr	RT 58Gy/13 fr	RT 46Gy/20fr	RT 58Gy/13fr
Toss. Acuta (Eos. RTx)	18 pz (100%)	18 pz (100%)	15 pz (39%)	71 pz (21%)
ERITEMA	1 pz (5%)	1 pz (5%)	1 pz (7%)	16 pz (23%)
	1 pz (5%)	1 pz (5%)	1 pz (7%)	9 pz (13%)
	1 pz (5%)	1 pz (5%)	1 pz (7%)	1 pz (1%)
Toss. Subacuta (6 mesi)	2 pz (11%)	2 pz (11%)	2 pz (5%)	38 pz (11%)
FIBROSI	1 pz (5%)	2 pz (11%)	1 pz (3%)	14 pz (4%)
			1 pz (3%)	1 pz (3%)
Toss. Tardiva (1 anno)	2 pz (11%)	2 pz (11%)	3 pz (8%)	31 pz (9%)
FIBROSI	1 pz (5%)	1 pz (5%)	1 pz (3%)	16 pz (5%)
			1 pz (3%)	1 pz (3%)
Toss. Tardiva (2 anni)	1 pz (6%)	1 pz (6%)	3 pz (8%)	31 pz (9%)
FIBROSI	1 pz (5%)	1 pz (5%)	1 pz (3%)	16 pz (5%)
			2 pz (5%)	1 pz (3%)

P326**LA BRACHITERAPIA AD ALTA INTENSITA' DI DOSE DEI BASALIOMI CUTANEI DEL VISO NEI PAZIENTI ANZIANI: UNA VALIDA ALTERNATIVA ALLA CHIRURGIA?**

L. De Cicco¹, C. Sampietro², A. Starace¹, S. Buttignol¹, A. Lanceni¹, A. Merlotti¹, E. Petazzi¹, R. Lorusso², S. Bracelli¹

¹Dipartimento di Radioterapia A.O. "Ospedale di Circolo di Busto Arsizio", Busto Arsizio, VA;
²Dipartimento di Fisica Sanitaria A.O. "Ospedale di Circolo di Busto Arsizio", Busto Arsizio, VA

Scopo: Il basalioma cutaneo insorge più frequentemente in età avanzata e in aree esposte al sole, come la cute del viso. Lo Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia, la tossicità ed il risultato estetico di un trattamento conservativo, la brachiterapia da contatto ad alta intensità di dose (high dose rate, HDR), in pazienti grandi anziani (> 75 years) con basaliomi del viso in stadio clinico T1-T2 N0 giudicati inoperabili a causa delle comorbidità (3 pazienti), o a causa di un probabile cattivo risultato estetico (1 paziente).

Materiali e Metodi Da gennaio 2011 ad Ottobre 2012 quattro pazienti con più di 75 anni (età mediana 88 anni, range 79-97) con 6 basaliomi della cute del viso provati istologicamente sono stati trattati con brachiterapia HDR da contatto nel nostro dipartimento. Due lesioni erano già state asportate chirurgicamente in precedenza e poi recidivate localmente. Due basaliomi erano localizzati al naso, 2 in regione frontale e 2 in regione temporale. Per tutti i pazienti è stata confezionata una maschera termoplastica personalizzata, con cateteri plastici vettori da 6Fr per remote after loading (Fig. 1). Il trattamento brachiterapico HDR è consistito in frazioni giornaliere, 5 giorni per settimana, di 2.5-3.5 Gy (dose mediana 3 Gy), fino ad una dose totale di 32,5-55 Gy (dose mediana 46.75 Gy). La dose biologica equivalente mediana, considerando la durata complessiva del trattamento, è stata 54,8 Gy (range

33.4-56,7 Gy). La terapia nel paziente più anziano è stata interrotta a 32,5 Gy per l'insorgere di sanguinamento dal setto nasale. Tutti i pazienti hanno manifestato come tossicità acuta una desquamazione umida nell'area trattata, risoltasi dopo il termine del trattamento.

Risultati: Tutti i pazienti hanno mostrato una remissione completa della malattia. Dopo un follow-up mediano di 19 mesi (range 7-25) tutti i pazienti sono liberi da malattia. Il risultato estetico è stato molto buono, eccetto in un paziente in cui si è manifestata una ulcera cutanea cronica attinica (accertata biotticamente), di circa 1.5 cm di diametro, dopo il trattamento di un basalioma insorto su un'area cicatriziale.

Conclusioni: Nei pazienti anziani (> 75 anni) affetti da basaliomi della cute del viso la brachiterapia HDR può essere una alternativa alla chirurgia, valida per sicurezza, efficacia oncologica e risultato estetico.

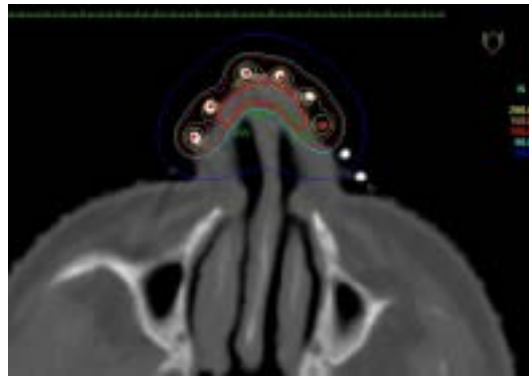


Figura 1. Distribuzione di dose in un trattamento brachiterapico di un basalioma del dorso del naso

P327**LA RADIOCHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE NEI PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA CARCINOMA DEL RETTO**

F. De Felice, D. Musio, S.A. Allegretta, F. Salerno, M.T. Martinelli, A. Galdieri, N. Bulzonetti, R. Caiazzo, N. Raffetto, V. Tombolini

Dipartimento di Radioterapia, Policlinico Umberto I Università "Sapienza" Roma, Italia

Scopo: Valutare compliance e tolleranza al trattamento radiochemioterapico neoadiuvante intensificato nei pazienti di età ≥ 70 anni affetti da carcinoma del retto localmente avanzato.

Materiali e Metodi: Tra febbraio 2007 e dicembre 2011, 20 pazienti anziani consecutivi, affetti da adenocarcinoma del retto, istologicamente documentato, stadiale clinicamente T3-4 o, indipendentemente dal T, con linfonodi positivi senza alcuna evidenza di metastasi a distanza, sono stati sottoposti a trattamento radiochemioterapico intensificato e successivo intervento chirurgico. Il trattamento neoadiuvante comprendeva la radioterapia (50.4-54 Gy; 180 cGy/fr) associata alla somministrazione di chemioterapia (oxaliplatino 50 mg/m² al giorno 1, da ripetere ogni

settimana, e 5-FU 200 mg/m² in infusione continua nei giorni 1->5, da ripetere ogni settimana).

Risultati: Tutti i pazienti hanno completato il trattamento radiochemioterapico previsto. Quattro pazienti hanno interrotto il trattamento radiante per una durata media di 15,5 giorni (range 6-22), a causa di tossicità acuta. La tossicità gastrointestinale è stata rilevata con la più alta frequenza, con comparsa di proctite nel 70% dei pazienti e diarrea nel 55%; tossicità di grado 3 si è avuta soltanto in 3 pazienti. Sette pazienti (35%) hanno manifestato un quadro di dermatite da irradiazione, classificato G3 solo in un paziente. Non è stata riscontrata alcuna tossicità ematologica importante. Dei 20 pazienti trattati con terapia neoadiuvante, 18 sono stati sottoposti a chirurgia. Due pazienti non sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per riscontro di risposta clinica completa alla RM di rivalutazione post-trattamento neoadiuvante (1 paziente) e per infarto miocardico (1 paziente). L'intervento chirurgico di resezione anteriore del retto è stato eseguito su 9 pazienti. Un paziente è deceduto durante l'intervento chirurgico per complicanze intra-operatorie.

Conclusioni: Nei pazienti anziani il trattamento radiochemioterapico concomitante intensificato è stato ben tollerato. Il tasso di compliance e il buon profilo di tossicità sono analoghi a quelli rilevati nei pazienti più giovani sottoposti allo stesso trattamento neoadiuvante. Nonostante l'età, quindi, non sembra necessario modificare questo regime terapeutico.

P328

TRATTAMENTO RADIO-CHEMIOTERAPICO IN PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA TUMORE CEREBRALE DELLA SERIE GLIALE DI ALTO GRADO

P. Ferrazza, P. Cocuzza, L. Fatigante, N.L.V. Cernusco, V. Mazzotti, F. Pasqualetti, C. Greco

U.O. Radioterapia AOU Pisana, Pisa, Italia

Scopo: L'incidenza del Glioblastoma (GBM) nella popolazione anziana è in continuo aumento e la scelta del trattamento ottimale in termini di efficacia e di qualità della vita rimane tuttora una questione rilevante e dibattuta. Lo Scopo: della nostra analisi è valutare la tossicità e la sopravvivenza nei pazienti anziani affetti da tumore cerebrale della serie gliale di alto grado sottoposti a trattamento radio-chemioterapico con temozolomide (TMZ).

Materiali e Metodi: È stata eseguita un'analisi retrospettiva in 45 pazienti di età superiore o uguale a 65 anni trattati con radio-chemioterapia o solo chemioterapia presso l'UO di Radioterapia dell'Università di Pisa dal 2005 al 2012.

Risultati: Sono stati presi in esame 45 paziente, di cui 20 maschi e 25 femmine, di età media 70 anni (65-81), sottoposti ad exeresi parziale e radicale rispettivamente nel 67% e nel 30% di casi. Nel restante 3% è stata posta diagnosi radiologica di lesione gliale ad alto grado per impossibilità ad eseguire biopsia. Dei pazienti sottoposti a chirurgia 40 sono risultati essere GBM e 4 Astrocitoma Anaplastico (AA). 33 pazienti

hanno ricevuto un ciclo di CT con TMZ prima del trattamento radioterapico. 40 sono stati sottoposti a trattamento radio-chemio integrato secondo protocollo STUPP (24 sono stati sottoposti anche a TMZ sequenziale con numero medio di cicli di TMZ 5, 1-12). Le tossicità ematologiche legate al trattamento RT-CT con TMZ che sono state registrate sono: anemia G1-G2 in 5 pazienti (11%), leucopenia G1-G2 in 5 pazienti (11%) e piastrinopenia G1-G2-G3 in 19 pazienti e 3 hanno presentato piastrinopenia G4. Una paziente ha presentato un quadro di aplasia midollare che ne ha causato il decesso. 24 pazienti hanno fatto CT di seconda linea dopo recidiva. La progressione libera da malattia media dalla data di diagnosi è stata di 12.7 mesi (7.8-17.6) e la sopravvivenza globale media di 18.9 mesi (13.3-24.5).

Conclusioni: I nostri dati sul trattamento radiochemioterapico con TMZ nei pazienti anziani depongono per una buona tollerabilità del trattamento ed una sopravvivenza analoga a quella osservata nei pazienti con età inferiore a 65 anni.

P329

COMPLIANCE E RISPOSTA CLINICA NEL TRATTAMENTO INTEGRATO DEL TUMORE DELLA MAMMELLA NELLA PAZIENTE ANZIANA

A. Grillo¹, L. Pollara¹, G. Caminiti¹, G. Evangelista², F. Sciumè², M. Midiri¹

¹Università Degli Studi di Palermo - Scuola di Specializzazione di Radioterapia; ²ARNAS Civico di Palermo - U.O. Radioterapia Oncologica, Palermo, Italia

Scopo: Valutazione della compliance e della risposta clinica al trattamento radiante nella paziente anziana con tumore della mammella.

Materiali e Metodi: In questo studio abbiamo valutato retrospettivamente 120 pazienti (pz) affette da neoplasia mammaria. 80 pz sono state sottoposte a chirurgia conservativa cui è seguita trattamento radiante, 37 pz. sono state sottoposte a mastectomia seguita da radioterapia sulla parete toracica e 3 pz sono state sottoposte a brachiterapia interstiziale esclusiva high dose rate (BRT-HDR). Delle 120 pz trattate 40 erano over 70 in buone condizioni generali, ripartite per età come segue: 24 avevano un'età compresa tra 70-75 anni, 12 tra 76-80 e 4 >80. Tra esse il 56% delle pz sono state sottoposte a radioterapia (RT) e ormonoterapia (OT); il 24% ha effettuato RT e chemioterapia (CT); il 10% RT-CT e OT; il 10% RT esclusiva. Nelle pz trattate con chirurgia conservativa abbiamo somministrato una dose totale (DT) di 50Gy seguita da un boost di 10 Gy in casi selezionati con presentazione clinica sfavorevole (G3, margini close o localmente positivi o derma infiltrato). Nelle pazienti mastectomizzate la DT è stata di 50Gy sulla parete toracica. 10 pz sono state trattate con RT ipofrazionata DT 42 Gy con 16 frazioni 2.65Gy/fr ; e 3 pz trattate con BRT-HDR alla DT 34 Gy in 10 frazioni 2 volte die.

Risultati: La tossicità acuta cutanea è stata registrata in accordo alla scala RTOG come segue: 18 pz hanno

presentato tossicità cutanea G1, 12 pz G2, e 3 pz G3. Le 3 pz sottoposte a BRT-HDR non hanno sviluppato alcuna tossicità cutanea, conseguendo altresì un eccellente risultato estetico. Nessun trattamento è stato interrotto per tossicità acuta e c'è stata una piena compliance delle pazienti. Ad un follow up di 5 anni il tasso di recidiva loco regionale è stato del 8%. 5 pazienti su 30 hanno sviluppato metastasi per lo più multiple (40% casi). Sopravvivenza assoluta è stata dell'80% a 5 anni.

Conclusioni: Nella nostra esperienza riteniamo che l'età avanzata e le eventuali comorbidità, valutate caso per caso e con approccio multidisciplinare, nelle pz affette da tumore della mammella non siano da ritenere una controindicazione assoluta al trattamento curativo, ma anzi riteniamo che esso consenta una preservazione d'organo un buon risultato estetico in certi casi e una buona qualità di vita.

P330

RADIOTERAPIA PALLIATIVA +/- CHEMIOTERAPIA IN PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA CARCINOMA AVANZATO DEL RETTO: ANALISI SECONDARIA DI UN TRIAL DI FASE II

V. Picardi¹, G. Macchia¹, F. Deodato¹, S. Mignogna², G. Sallustio³, S. Cilla⁴, M.A. Gambacorta⁵, G. Cecere⁶, N. Iavicoli⁷, L. Di Lullo⁸, Wondemagegnhu Tigeneh⁹, V. Valentini⁵, A.G. Morganti^{1,2,5}

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia; ²Unità Operativa Complessa di Terapie Palliative; ³Unità Operativa Complessa di Radiologia; ⁴Unità Operativa di Fisica Sanitaria; ⁵Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁶Unità Operativa Complessa di Chirurgia Generale, Ospedale "A. Cardarelli" - Campobasso; ⁷Unità Operativa Complessa di Chirurgia Generale, Ospedale "S. F. Caracciolo", Agnone; ⁸Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica, Ospedale "F. Veneziale", Isernia, Italia; ⁹Dipartimento di Radioterapia, Black Lion Hospital, Addis Abeba, Etiopia

Scopo: Scopo di questo studio di fase II è stato quello di valutare tollerabilità ed efficacia di un trattamento radioterapico accelerato-ipofrazionato in pazienti anziani (> 75 anni) con carcinoma avanzato del retto (ARC) unfit per chirurgia radicale.

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi pazienti con ARC che per comorbidità e/o età avanzata, erano stati considerati unfit per chirurgia radicale e potenzialmente candidati a colostomia derivativa per occlusione, subocclusione o tenesmo grave. Lo studio si è basato sul minimax Simon's two-stage study design. Obiettivo del trial è stato dimostrare una sopravvivenza libera da colostomia a 1 anno del 25% (error 0.05, error 0.20). Il trattamento è stato eseguito con tecnica 3D-conformazionale. La dose prescritta è stata di 25 Gy/5Gy fr. Il CTV è stato definito come GTV e mesoretto corrispondente, con un margine cranio-caudale di 2 cm. Il PTV è stato definito come CTV + 1 cm in tutte le direzioni. Il riferimento della dose è stato eseguito secondo ICRU-62. La tossicità è stata valutata con la

scala CTCAE v.4. La risposta è stata valutata secondo i criteri RECIST. La sopravvivenza globale, quella libera da sintomi e quella libera da colostomia sono state calcolate con metodo attuariale (Kaplan-Meier).

Risultati: Sono stati analizzati 13 pazienti (M/F: 10/3; età mediana: 79 anni; range: 75-95). I sintomi alla diagnosi sono stati: occlusione-subocclusione: 13 pz; rettorragia: 8 pz; dolore pelvico: 3 pz. Tre pz sono stati chemioterapizzati con fluoropirimidine. La risposta clinica è stata: NC: 0 pts (0%), PR: 8 pz (88.9%), CR: 1 pz (11.1%); 4 pz non risultano valutabili. La riduzione/scomparsa dei sintomi è stata osservata in 12/13 pazienti (92.3%). La tossicità acuta è stata prevalentemente gastrointestinale: G1: 2 pz (15.4%), G2: 3 pz (23.1%); G3: 1 pz (7.7%). Un pz ha mostrato tossicità cutanea G1 (7.7%) e un pz ha mostrato tossicità urologica G1 (7.7%). Nessun pz ha mostrato tossicità tardiva. La sopravvivenza globale ad 1 anno, quella libera da sintomi e quella libera da colostomia sono state rispettivamente del 57.7%, 35.6% e 100%. La sopravvivenza libera da colostomia a 2 anni è stata dell'80%.

Conclusioni: Lo schema di radioterapia usato in questo studio è risultato fattibile anche in pazienti anziani. Questo trattamento ha eliminato o ridotto i sintomi in oltre il 90% dei casi, con un effetto duraturo (2 anni) sulla canalizzazione intestinale nell'80% dei casi.

P331

RADIOTERAPIA ACCELERATA +/- CHIRURGIA DI SALVATAGGIO IN PAZIENTI MOLTO ANZIANI CON CARCINOMA CUTANEO NON-MELANOMA: ANALISI SECONDARIA DI UN TRIAL DI FASE II

M. Ferro¹, G. Macchia¹, F. Deodato¹, S. Gentileschi², S. Cilla³, G. Torre^{1,4}, L. Caravatta^{1,5}, R. Autorino⁶, L. Di Lullo⁷, Aynalem Abreha Woldemariam⁸, V. Valentini⁶, A.G. Morganti^{1,4,6}

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia; ²Unità Operativa Complessa di Chirurgia, Dipartimento di Oncologia; ³Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Dipartimento Immagini; ⁴Unità Operativa Complessa di Terapie Palliative, Dipartimento di Oncologia, Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II", Campobasso; ⁵Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Ospedale "S. Francesco", Nuoro; ⁶Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁷Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica, Ospedale "F. Veneziale" - Isernia, Italia; ⁸Dipartimento di Radioterapia, Black Lion Hospital, Addis Abeba, Etiopia

Introduzione: Scopo di questo studio è stato quello di valutare il controllo locale e la tossicità acuta e tardiva di un trattamento radioterapico (RT) accelerato nei pazienti molto anziani (>= 80 anni) con carcinoma cutaneo non-melanoma (NMSC).

Materiali e Metodi: L'end-point primario di questo trial di fase II è stata la valutazione del controllo locale dopo RT short-course negli stadi precoci del NMSC.

La radioterapia è stata effettuata con elettroni o fotoni, a seconda della sede e delle caratteristiche tumorali. Per i basaliomi T1 le dimensioni del campo includevano un margine di 1,5 cm di tessuto sano. Per i T2 e/o per i carcinomi a cellule squamose il margine di tessuto sano è stato di 2,5-3 cm. Un bolus è stato utilizzato per superficializzare la dose. La dose totale è stata di 30 Gy/5 Gy fr, in 6 giorni lavorativi consecutivi. La tossicità acuta è stata classificata con i criteri CTCAE v.4.03. La tossicità tardiva è stata valutata con la scala RTOG-EORTC. Il controllo locale attuariale è stato calcolato con il metodo di Kaplan-Meier.

Risultati: Dei 31 pazienti arruolati, solo 14 (10 T1 e 4 T2; 7 basaliomi, 6 spinocellulari e 1 NOS) avevano ≥ 80 anni e sono pertanto stati analizzati. Il follow-up mediano è stato di 26 mesi (range 8-70). La tossicità acuta cutanea è stata esclusivamente di grado 1. Un paziente ha mostrato una risposta parziale 3 mesi dopo la RT, i rimanenti 13 pazienti hanno mostrato una risposta completa (92,9%, CI95%: 66,1% - 99,8%). La tossicità tardiva osservata è stata esclusivamente di grado 1. Due pazienti (14,3%) hanno avuto iperpigmentazione cutanea e 3 pazienti (21,4%) hanno mostrato atrofia cutanea. 2 pazienti (14,3%), tra cui il paziente con risposta parziale dopo RT, hanno presentato recidiva locale. Entrambi sono stati valutati per chirurgia di salvataggio. In un caso l'intervento è stato escluso per comorbidità e nell'altro caso è stato rifiutato dal paziente. Il controllo locale attuariale a 2 anni è stato dell'84,0%. Nessuna paziente ha presentato metastasi linfonodali o ematogene. 11 pazienti con follow-up > 24 mesi sono stati valutati in termini di effetto cosmetico. Il risultato estetico è stato giudicato buono da 6 pazienti (54,5%) ed eccellente da 5 pazienti (45,5%).

Conclusioni: Una RT short-course negli stadi precoci del NMSC in pazienti molto anziani ha permesso un controllo locale di malattia $> 80\%$.

P332

UTILIZZO DELL'IMAGING FUNZIONALE E MORFOLOGICO NEL DETERMINARE IL TARGET OTTIMALE NELLA PIANIFICAZIONE RADIOTERAPICA DEI TUMORI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO NEI PAZIENTI ANZIANI

A. Pingitore, M. Santoro, T. Mingrone, O. Durante, D. Pingitore, S. Molica

Department of Hemato-Oncology, Hospital Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italia

Purpose: The modern radiotherapy techniques requires a re-evaluation of the methods of target volume delineation beyond anatomical localization. Fluorine 18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) is frequently used for radiotherapy (RT) planning to determine the tumour extent. The functional information possibly augments accurate delineation and treatment of the tumor and its extensions while reducing the dose to surrounding healthy tissues. In order to determine the optimal Gross Tumor Volume (GTV)

the relationship between the volumes determined on the basis of computed tomography CT, 18F-FDG and magnetic resonance imaging (MRI) was investigated.

Methods: Twelve head-and-neck cancer (HNC) patients were enrolled. All patients were underwent CT, MRI and 18F-FDG-PET prior to RT treatment. CT, MR imaging, and PET were performed with patients immobilized in a customized thermoplastic mask, and images were coregistered. GTVs obtained with the three modalities were compared.

Results: No significant difference was observed between average GTVs delineated at CT or MR imaging, whereas average GTVs at PET were smaller.

Conclusion: CT, MRI and FDG PET provide independent information about the tumour and provide insight into tumour characteristics. The PET can be complementary to the anatomical data of computed tomography or magnetic resonance imaging. Furthermore, the potential role of PET for early response monitoring, treatment modification, and patient selection on radiotherapeutic boost should remain in the clinical research arena.

P333

FATTIBILITÀ ED EFFICACIA DEL TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO IN PAZIENTI ANZIANI (OVER 80) CON NEOPLASIA DEL POLMONE

S. Silipigni, E. Molfese, B. Floreno, A. Iurato, L. E. Trodella, A. Sicilia, S. Ramella, L. Trodella

Radioterapia, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia

Scopo: Valutare fattibilità e outcome del trattamento radiochemioterapico (RT-CT) in pazienti anziani con neoplasia polmonare.

Materiali e Metodi: È stata eseguita un'analisi retrospettiva di pazienti di età superiore a 80 anni trattati, tra il 2007 e il 2012, con RT-CT. Lo schema di chemioterapia più utilizzato è stato a base di gemcitabina. Sono stati valutati Performance Status (ECOG score) e comorbidità (Charlson comorbidity index, CCI), studiata la loro correlazione con l'outcome clinico e registrata la tossicità trattamento-relata.

Risultati: Sono stati inclusi 20 pazienti. L'età media è stata di 82,7 anni (range 80-91); il 55% era ECOG 0 e 45% ECOG 1, il 50% aveva un CCI > 4 . L'istologia più rappresentata era il carcinoma squamoso; lo stadio nel 55% dei casi era IIIA o IV. La dose è stata superiore a 59,4 Gy nel 75% dei casi (range 27-70,2 Gy). Un paziente ha avuto un'interruzione del trattamento radiante a causa di tossicità ematologica (neutropenia), mentre 3 pazienti hanno chiuso anticipatamente: 2 per tossicità ematologica e 1 per polmonite. La dose programmata della chemioterapia è stata somministrata nell'85% dei casi. In 4 pazienti è stato necessario interrompere la chemioterapia a causa di tossicità ematologica, polmonite o scadimento delle condizioni generali. In particolare, durante RT-CT sono state registrate: tossicità ematologica G3 o G4, rispettivamente, nel 10% e 5%. Non è stata rilevata esofagite $> G3$. Dopo la fine della RT-CT sono state

osservate 3 polmoniti che hanno richiesto terapia cortisonica. Il 90% dei pazienti ha eseguito TC di rivalutazione e le risposte sono state le seguenti: 5% risposta completa, 61% risposta parziale, 17% stabilità di malattia e 17% progressione di malattia. Con un follow up mediano di 9 mesi (range 1-43), abbiamo registrato 7 progressioni locali e 8 progressioni a distanza. Attualmente l'85% dei pazienti è vivo con malattia, il 5% è morto a causa della malattia e il 10% per altre cause. La sopravvivenza (OS) mediana è stata di 28.3 mesi, OS a 1-2 anni dell'83.3%, a 3 anni del 27.8%. La progression free survival (PFS) mediana è stata di 6.4 mesi, PFS a 1 anno del 26.5%. È stata evidenziata una relazione statisticamente significativa tra migliore PFS e Charlson <4.

Conclusioni: L'età non rappresenta un limite per un trattamento combinato nei grandi anziani. Tale indicazione si è dimostrata fattibile dato l'accettabile tasso di tossicità registrato e l'alta percentuale di pazienti che ha portato a termine il trattamento.

P334

TRATTAMENTI INTEGRATI NELLA TERAPIA RADIANTE (ERT+BRT) PER LE PAZIENTI AFFETTE DA K ENDOMETRIO CON ETÀ SUPERIORE A 70 ANNI: STANDARD O OVERTREATMENT?

M. Vernaleone¹, D. Smaniotto¹, A. Martino¹, B. Fionda¹, L. Tagliaferri¹, S. Luzi¹, G. Scambia², G.R. D'Agostino¹, V. Valentini¹

¹Università Cattolica del Sacro Cuore, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Divisione di Radioterapia, Roma; ²Università Cattolica del Sacro Cuore, Dipartimento per la tutela della salute della donna, della vita nascente, del bambino e dell'adolescente, Roma, Italia

Scopo: Valutazione sistematica mediante Follow-up delle tossicità acute e tardive, del controllo locale e della sopravvivenza libera da malattia nelle pazienti con età superiore a 70 anni sottoposte a trattamento radioterapico adiuvante con sovradosaggio BRT-LDR con 137 Cs.

Materiali e Metodi: Trentotto pazienti di età superiore ai 70 anni affette da Adenocarcinoma dell'endometrio (Stadio IB-IIIC secondo TNM VII ed) sottoposte a isterectomia radicale e sampling linfonodale, sono state trattate dal dicembre 1999 al febbraio 2009 con RT adiuvante sulla pelvi (45 Gy; 1.8 Gy/die in 5 settimane) e successivo boost di BRT endovaginale LDR 137 Cs (25 Gy a 0.5 cm dalla superficie dell'applicatore). Il 65% delle pazienti hanno 1 comorbidità, il 35%: 2, tali da permettere l'esecuzione della BRT LDR 137 Cs. Gli stadi patologici e il grading sono rispettivamente: 60.5% stadio I, 18.4% stadio II, 21.1 % stadio III e G1 nel 10.5%, G2 nel 57.9% e G3 nel 31.6%. L'infiltrazione del miometrio è stata > 50% nel 78.9% dei casi. La valutazione della tossicità acuta è stata rilevata con la scala RTOG e quella tardiva, documentata alle visite di follow-up, con la scala RTOG-EORTC. Il primo controllo di Follow-up è stato effettuato a 45 giorni dal termine della BRT e i successivi ogni 3 mesi

per i primi 2 anni, ogni 4-6 mesi per i 2 anni seguenti e a seguire con periodicità annuale, in base ai fattori di rischio alla diagnosi. Durante i controlli è stata alterata la richiesta di esami clinico-diagnostici per la ricerca di metastasi a distanza e controlli ginecologici, secondo un protocollo interno.

Risultati: Il follow-up mediano è di 77 mesi (4-150 mesi). La tossicità acuta rilevata sulla cute è stata di grado 1 nel 16% dei casi, di grado 2 nel 3%, di grado 3 nel 3%; a livello gastro-intestinale di grado 1 nel 37%, di grado 2 nell'8% e nessuna tossicità di grado 3; la tossicità genito-urinaria è stata di grado 1 nel 13%, di grado 2 nel 5% ed alcuna tossicità di grado 3. La tossicità tardiva complessiva riscontrata è stata del 29%, di cui 6 stenosi vaginali (16%), 4 fibrosi della cupola (11%) e 1 caso di proctite. Il controllo locale a 5 anni è stato del 93.7%. La sopravvivenza libera da malattia è stata del 69.2% (p= 0.007), se confrontata con la sopravvivenza di pazienti inferiori ai 70 anni con analogo trattamento (89.7%).

Conclusioni: Il trattamento di RT e la BRT con 137 Cs adiuvante è stato ben tollerato nella nostra serie ed ha presentato un controllo locale del 93.7%.

P335

L'INTEGRAZIONE DI RADIOTERAPIA E ORMONOTERAPIA NEL PAZIENTE ANZIANO AFFETTO DA CARCINOMA PROSTATICO

G. Spagnoletti, M. Enfasi, R. Marchese, G. Cocco, G. Nardella, V. Oriolo, A. Mazza, G. Bove
S.C. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Foggia, Italia

Scopo: La radioterapia (RT) e la prostatectomia radicale sono due opzioni terapeutiche per i pazienti (pz) con tumore prostatico localizzato. Tuttavia la prostatectomia è raramente proposta ai pz con età superiore ai 75 anni. Per tali pz la RT è la strategia curativa di scelta, a cui consegue un aumento dell'aspettativa di vita. Scopo: del presente lavoro è quello di analizzare la tossicità dei trattamenti integrati di RT e ormonoterapia (OT) nei pz con adenocarcinoma prostatico a rischio intermedio di età > 75 anni.

Materiali e Metodi: Tra gennaio 2007 e dicembre 2010, 92 pz con età > 75 anni (età media: 78; range 89-75) e neoplasia prostatica sono stati sottoposti a RT 3D-conformazionale e OT. Tutti i pz erano affetti da adenocarcinoma a rischio intermedio con PSA alla diagnosi <20 ng/mL e stadio T<2c e sono stati trattati con 4-5 fasci di fotoni X 6-18 MV. Nessuno dei pz è stato irradiato sui linfonodi pelvici. L'OT è stata realizzata con blocco androgenico totale nel 45% e solo antiandrogeno nel 55%. La tossicità è stata valutata con i criteri del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

Risultati: Il follow-up mediano è di 56 mesi (range 78-30). Lo stadio clinico era T1 nel 65% e T2 nel 35% dei pz. Il Gleason score è risultato 4 nel 16%, 6 nel 30%, 7 nel 50% e 8 nel 4% dei pz. L'OT è stata utilizzata sempre in regime neoadiuvante e concomitante alla RT e il 15% dei pz l'ha continuata per circa un anno. La dose media di RT è risultata di 76,5 Gy (range 80-72

Gy) con frazionamento convenzionale e tutti i pz hanno raggiunto la dose prescritta. La tossicità urinaria acuta è stata G1 nel 48% dei pz, G2 nel 20%, G3 nel 6%; la tossicità rettale acuta è risultata di grado G1 nel 43%, G2 nel 13%, G3 nel 2%. La tossicità urinaria tardiva è stata G1 nel 24% e G2 nel 3%; la tossicità rettale tardiva è risultata G1 nel 20% e G2 nel 6%. Per quanto riguarda l'OT la maggior parte dei pz ha accusato almeno uno dei seguenti effetti: disfunzione sessuale, ginecomastia, astenia, algie muscolari e vampate di calore.

Conclusioni: La nostra analisi dimostra che la RT nel cancro prostatico localizzato in associazione alla OT è ben tollerata nei pz anziani con più di 75 anni, con percentuali di effetti collaterali non dissimili da quelle registrate nei pz più giovani. I trattamenti di RT e OT rappresentano una valida opzione terapeutica anche nei pz anziani. Pertanto è opportuno che il beneficio dei trattamenti integrati sia offerto anche ai pz > 75 anni, ove le condizioni cliniche lo permettano.

P336

ASSOCIAZIONE RADIO-CHEMIOTERAPICA CON BOOST SIMULTANEO INTEGRATO E CAPECITABINA A BASSE DOSI NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DEL RETTO NEL PAZIENTE ANZIANO : ESPERIENZA PRELIMINARE DELL'U.O.C. DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DELL'A.O. BIANCHI-MELACRINO-MORELLI DI REGGIO CALABRIA

C. Tuscano¹, G. Sceni², A.M. Marchione¹, R.C. Spagna¹, R. Giannicola³, P. Versace⁴, N. Arcadi⁴, I. Cannata¹, F. Toscano¹, A. Melita¹, S. Al Sayyad¹

⁽¹⁾ U.O.C. Radioterapia Oncologica; ⁽²⁾ U.O.C. Fisica Sanitaria; ⁽³⁾ U.O.C. Oncologia Medica; ⁽⁴⁾ U.O.C. Radiologia; A.O. Bianchi-Melacrino-Morelli di Reggio Calabria, Italia

Scopo: L'obiettivo dello studio è quello di dimostrare la fattibilità di uno schema caratterizzato da frazionamento accelerato con boost simultaneo integrato (SIB) in associazione a capecitabina nel trattamento neoadiuvante del carcinoma del retto in pazienti di età \geq a 70 anni.

Materiali e Metodi: Da Maggio 2012 a Maggio 2013 otto pazienti (5 maschi e 3 femmine) con carcinoma del retto localmente avanzato (stadio II-III / TNM) di età \geq a 70 a.a. (età media 71 a.a.) sono stati sottoposti ad un trattamento integrato radio-chemioterapico con capecitabina. Sono stati disegnati due clinical target volumes (CTVs): il CTV1 include la malattia macroscopicamente evidente all'imaging (GTV) + il corrispondente retto e mesoretto + un margine di 1 cm in direzione cranio-caudale ; il CTV2 include l'intero mesoretto ed i linfonodi pre-sacrali ed iliaci interni. Il PTV1 è stato ottenuto aggiungendo margini non uniformi al CTV1 secondo le indicazioni di Nijkamp et al. . Il PTV2 è stato ottenuto con una espansione vettoriale 3D di 8 mm sul CTV2. Le dosi di prescrizione sono state di 57.5 Gy (2.3 Gy/fr.) al PTV1 e di 45 Gy (1.8 Gy /fr.) al PTV2 mediante una tecnica di forward

planning IMRT. E' stata associata una dose di capecitabina di 600 mg/m² b.i.d. per 5 giorni la settimana per le 5 settimane della durata del trattamento radioterapico.

Risultati: Sei pazienti sono stati sottoposti ad intervento di resezione anteriore (TME) e due ad intervento di resezione addomino-perineale. Un down-sizing della malattia neoplastica si è ottenuto nel 100 % dei casi trattati. Un down-staging (shift dal cT3 all'ypT2) si è avuto in 6 casi su 8. Il regime è stato ben tollerato. Tutti i pazienti sono stati in grado di portare a termine il trattamento prescritto.

Conclusioni: Il presente studio dimostra come possa essere applicato con risultati clinici soddisfacenti uno schema di frazionamento accelerato con caratteristica di doppia dose-doppio volume (SIB) in un setting di pianificazione forward tipico della tecnica 3D-CRT. Lo schema di frazionamento utilizzato in associazione alla capecitabina è stato ben tollerato in questo sottogruppo di pazienti di età maggiore di 70 anni, con un buon impatto sulla riduzione del burden tumorale.

P337

TRATTAMENTO COMBINATO CON RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI (EBRT-EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY) E BRACHITERAPIA ENDOCAVITARIA AD ALTO RATEO DI DOSE (HDRBRT-HIGH DOSE RATE BRACHYTHERAPY) IN PAZIENTI ANZIANE AFFETTE DA CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA LOCALMENTE AVANZATO: VALUTAZIONE FATTIBILITÀ E TOSSICITÀ

G. Vidano¹, F. Giannelli², G. Blandino¹, G. Timon¹, S. Garelli³, S. Agostinelli³, S. Barra², R. Corvò^{1,4}

¹Università degli Studi di Genova, Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²U.O.S. Radioterapia Infantile e Tecniche speciali, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova; ³S.C. Fisica Medica, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova; ⁴U.O.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova. Italia

Scopo: Il razionale dello studio è l'analisi della fattibilità di un trattamento radicale usando EBRT e HDRBRT in pz con età >70aa, affette da ca della cervice uterina localmente avanzato.

Materiali e Metodi: Abbiamo selezionato 18 pz di età >70 aa (range 71-86, mediana 80) affette da ca della cervice uterina localmente avanzato, trattate dal 2010 al 2013 e così stadiate: IB2 2 pz (11%), IIA 1 pz (5.5%), IIB 12 pz (67%), IIIA 2 pz (11%), IIIB 1 pz (5.5%). Tutte le pz sono state candidate a ricevere un trattamento radicale con EBRT e a seguire HDRBRT; 13/18 pz (72%) hanno ricevuto una CT concomitante, di cui 12/18 (92%) con CDDP 40mg/mq sett e 1/18 (8%) con CDDP 75 mg/mq + Taxolo 175 mg/mq q21 per

4 cicli. L'irradiazione pelvica, a dose di 45-50,4 Gy/25 fr è stata eseguita in 3/18 pz (17%) con tecnica 3D e in 15/18 pz (83%) con tecnica IMRT/Tomoterapia; 14/18 pz (78%) hanno ricevuto un boost su parametri fino a una dose tot di 53.75-66.4 Gy. Al termine le pz sono state avviate a HDRBRT, il trattamento è stato pianificato su RM grazie all'uso di applicatori RM compatibili per tutte le inserzioni. Le prime 7/18 pz (39%) trattate con HDRBRT hanno ricevuto la dose di 24 Gy/4 fr/6 Gy (gruppo A), le successive 5/18 (28%) 28 Gy/4 fr/7 Gy (gruppo B) e le ultime 6/18(33%) 30 Gy/5 fr/6 Gy (gruppo C); il frazionamento HDRBRT è stato bisettimanale (2 fr/sett).

Risultati: Le dosi medie cumulative, in termini di dose equivalente a 2 Gy(EQD2) riferite a HRCTV(high-risk clinical target volume), retto (2cc) e vescica (2cc), sono indicate in tab.1. Tutte le pz hanno completato il trattamento, in 1 pz del gruppo B e in 1 del gruppo C è stata necessaria una pausa di 5 gg dovuta a tossicità G3, rispettivamente gastrointestinale ed ematologica. I dati sulla tossicità acuta (scala RTOG) sono riportati in tab.2. Le risposte a 3 mesi sono le seguenti: RC in 14/18 pz (78%) di cui 4 (57%)pz del gruppo A, 5 (100%) pz del gruppo B, 5 (83%) pz del gruppo C; RP in 1/18 pz (5.5%) del gruppo A; in 2/18 pz si è verificata una PD sistemica a 3 mesi dalla fine della RT e 1/18 pz è deceduta per cause non correlate alla neoplasia.

Tabella 1.

	HRCTV (EBRT + HDRBT) EQD2 2	RETTO-2 cc (EBRT + HDRBT) EQD2 2	VESVICA 2 cc (EBRT + HDRBT) EQD2 2
Gruppo	79,1	56,5	65,6
A	(74,5 - 85,2)	(43,2 - 72,7)	(52,4 - 77)
Gruppo	80,4	63,2	65
B	(77,1 - 82,6)	(48,8 - 74,8)	(53,2 - 72,8)
Gruppo	85,4	56,3	70,8
C	(85,0 - 89,6)	(50,8 - 65,8)	(64,0 - 80,4)

Tabella 2.

	GI	GI	EMATOLOGICA
GRUPPO	G0 3 pz (43%) G1 2 pz (29%) G2 2 pz (29%) G3 / G4 /	G0 3 pz (43%) G1 2 pz (29%) G2 2 pz (29%) G3 / G4 /	G0 3 pz (43%) G1 2 pz (29%) G2 2 pz (29%) G3 / G4 /
GRUPPO	G0 3 pz (60%) G1 2 pz (40%) G2 / G3 / G4 /	G0 3 pz (40%) G1 2 pz (40%) G2 / G3 1 pz (20%) G4 /	G0 2 pz (40%) G1 1 pz (20%) G2 1 pz (20%) G3 1 pz (20%) G4 /
GRUPPO	G0 4 pz (67%) G1 1 pz (17%) G2 1 pz (17%) G3 / G4 /	G0 3 pz (60%) G1 1 pz (17%) G2 1 pz (17%) G3 1 pz (17%) G4 /	G0 2 pz (33%) G1 1 pz (17%) G2 3 pz (50%) G3 / G4 /

Conclusioni: I risultati ottenuti dimostrano che la RT(EBRT+HDRBRT) è stata ben tollerata ed efficace nelle pz con età >70aa, la bassa incidenza di tossicità acuta nel primo gruppo di pz trattate, ha permesso una dose escalation con HDRBRT che non ha aumentato il

tasso di eventi avversi. L'orientamento per il futuro è quello di proseguire con un trattamento HDRBRT a 30 Gy/5 fr/6Gy anche nelle pz anziane.

P338

EFFETTI DELLA RADIO-CHEMIOTERAPIA PREOPERATORIA CON CAPECITABINA NEI PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA CARCINOMA RETTALE LOCALMENTE AVANZATO

S. Di Santo, S. Adorisio, C. Cefalogli, M. Taraborrelli, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro

Istituto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio" Chieti

Scopo: Il cancro del retto è una malattia piuttosto comune nell'anziano. Tuttavia, i pazienti oltre 70 anni di età spesso non sono inclusi negli studi clinici con una conseguente carenza di dati sui risultati dei trattamenti radio-chemioterapici nei pazienti anziani. Lo scopo di questo studio è stato di valutare in modo retrospettivo l'impatto della radio-chemioterapia preoperatoria con Capecitabina sul downstaging e sulla conservazione dello sfintere e di valutare la compliance al trattamento e la tossicità in pazienti anziani.

Materiali e Metodi: Ventisei pazienti con cancro del retto localmente avanzato resecabile (stadio II-III sec. TNM) di età >70 anni sono stati sottoposti a radio-terapia preoperatoria associata a Capecitabina concomitante orale 825 mg/m due volte al giorno. Due pazienti che hanno rifiutato l'intervento chirurgico dopo radio-chemioterapia sono stati esclusi dall'analisi.

Risultati: L'80% dei pazienti è stato sottoposto a resezione anteriore mentre il 18,1% è stato sottoposto a resezione addominoperineale. Il downstaging tumorale è stato osservato in 18/24 pazienti (75%). La compliance al trattamento è stata buona e i tassi di tossicità osservati sono simili a quelli registrati nei pazienti più giovani.

Conclusioni: L'età non è una controindicazione assoluta a ricevere un trattamento oncologico e in assenza di gravi comorbidità, i pazienti anziani che possono tollerare la radio-chemioterapia dovrebbero essere trattati come i pazienti più giovani. La radio-chemioterapia preoperatoria con Capecitabina per i pazienti di età >70 anni ha un buon impatto sul downstaging, aumenta la possibilità di conservazione chirurgica dello sfintere ed è sicura e ben tollerata.

- . Benevento 204
 A. Lama 92
 A. Santacaterina 79, 188
 A. Albanese 65
 A. Arcelli 98, 219, 242
 A. Argenone 94, 195, 212
 A. Argenta 149
 A. Augurio 68, 263, 264
 A. Bacigalupo 94, 189, 190, 195, 238, 266
 A. Baio 182, 255
 A. Baldissera 105, 158, 183
 A. Ballarè 125, 189, 190
 A. Barone 169
 A. Bavasso 69, 170
 A. Belardi 101
 A. Beorchia 162, 194
 A. Berruti 152
 A. Bertaccini 149
 A. Blandino 11
 A. Boladeras 219, 220
 A. Bolner 210
 A. Bonanni 69, 199
 A. Bonetta 93, 192
 A. Botti 67, 162, 267, 272
 A. Bruni 21, 90, 118, 128, 213
 A. Bufacchi 69, 199
 A. Buffoli 140
 A. Buonavita 159
 A. Caldara 210
 A. Canistro 268
 A. Cappelli 224, 225
 A. Carnevale 78, 82, 118, 150, 151
 A. Carriero 111
 A. Castelluccia 185, 186
 A. Cecconi 58, 126, 130, 179, 246, 274
 A. Chiara 104
 A. Chiti 122, 128
 A. Ciabattoni 92, 101, 129, 153, 193, 194
 A. Collarino 256
 A. Colombo 222, 250
 A. Corallo 126, 253
 A. Corbosiero 92, 223
 A. Cortesi 98, 242
 A. Costa 191
 A. Costantini 163
 A. Crestani 263
 A. D'Agostino 112, 206
 A. Daidone 219, 220
 A. Damiani 100
 A. Daniele 181
 A. De Stefani 142
 A. De Zio 76, 93, 103, 110, 117, 141, 156, 171, 186, 203
 A. Di Biase 172, 216
 A. Di Donato 80, 164, 187, 198, 253, 274
 A. Di Lallo 138
 A. Di Lecce 174, 205
 A. Di Marzo 231
 A. Di Pilla 211, 265
 A. di Renzo 101
 A. Di Stefano 169
 A. Drigo 59, 240, 275
 A. Ennedir 154
 A. Errico 76, 93, 103, 110, 117, 141, 156, 171, 186, 203
 A. Faiella 106, 172, 216
 A. Fanelli 113, 275
 A. Farella 131, 172, 216
 A. Farneti 174, 204
 A. Ferrari 85, 198, 274
 A. Festa 247
 A. Fiorentino 62, 65, 72, 107, 161, 218
 A. Fodor 104, 133, 134
 A. Follador 260
 A. Fontana 92, 231
 A. Fozza 52, 57, 159, 256, 258, 271, 277
 A. Fratticci 201, 244
 A. Frezza 131
 A. Galardi 103
 A. Galdieri 278
 A. Galla 276
 A. Galuppi 74, 91, 98, 218, 219, 242
 A. Garaventa 80
 A. Gaudino 70, 237
 A. Gava 113, 167
 A. Ghidini 213
 A. Ghirelli 97, 143, 172, 173
 A. Girardi 121, 157
 A. Girlando 112, 206
 A. Grandinetti 148
 A. Grillo 156, 237, 245, 251, 279
 A. Guido 98
 A. Iacobelli 159
 A. Iurato 64, 80, 88, 164, 185, 187, 198, 206, 232, 253, 256, 274, 281
 A. Krüse 84
 A. Laffranchi 192
 A. Lamacchia 76, 93, 103, 110, 117, 141, 156, 171, 186, 203
 A. Lanceni 215, 278
 A. Larghi 223
 A. Laviano 204
 A. Leone 64, 146
 A. Linda 252, 263
 A. Lorenzoni 222, 250
 A. Lucidi 249
 A. Luini 269
 A. Madeddu 109, 200
 A. Magli 74, 136, 137, 260
 A. Mancuso 108, 243, 245
 A. Mangiola 60
 A. Marra 234
 A. Martillotta 156
 A. Martilotta 103
 A. Martino 165, 174, 205, 261
 A. Massenzo 231
 A. Maucieri 58, 126
 A. Mazzonello 230
 A. Mazzucco 167
 A. Melita 66, 283
 A. Merlotti 32, 91, 94, 215, 278
 A. Minissale 113
 A. Monaco 89
 A. Montagnoli 253

- A. Morra 83, 160, 170, 176, 269, 272
 A. Muraglia 149
 A. Mussano 81
 A. Nacca 253
 A. Nardangeli 186, 249, 254
 A. Natuno 76, 93, 103, 110, 117, 141, 156, 171, 186, 203
 A. Occhini 98, 255
 A. Orecchia 108
 A. Pagana 242
 A. Paladini 64
 A. Palumbo 118, 204
 A. Papa 204
 A. Papaleo 64, 146
 A. Parello 223
 A. Parisi 178
 A. Passardi 234
 A. Pepe 181
 A. Perrone 268
 A. Petrone 199
 A. Petrucci 129
 A. Piermatte 130
 A. Piermattei 73
 A. Pieroni 118, 204
 A. Pingitore 112, 146, 176, 180, 208, 273, 281
 A. Platania 79, 120, 188, 259
 A. Podgornii 67, 73, 106, 162, 267, 272
 A. Podhradská 70, 115, 241
 A. Polonini 182
 A. Pontoriero 1, 226
 A. Prisco 260
 A. Rampini 159, 215
 A. Reali 121, 157, 190, 195
 A. Romeo 142, 181, 234
 A. Ruol 154
 A. Sabbatini 211
 A. Sainato 196, 209, 214, 239
 A. Salatino 166
 A. Santacaterina 120, 259
 A. Sardo 151
 A. Sarnelli 142, 181
 A. Scapati 132, 133, 184
 A. Schiattarella 194
 A. Schindler 91
 A. Sciarra 152
 A. Scotti 190
 A. Scuderi 61, 157, 180, 242, 246, 255
 A. Sgualdo 178
 A. Sicilia 88, 187, 198, 232, 253, 281
 A. Silvani 61
 A. Siniscalchi 129, 193, 194
 A. Spera 156, 197, 237
 A. Starace 215, 278
 A. Stecco 111
 A. Stefanelli 177, 178, 227, 228
 A. Stefano 166
 A. Surgo 179, 272, 274
 A. Tagliagambe 148
 A. Testolin 115, 167
 A. Tocco 61, 157
 A. Todaro 112, 206
 A. Tofani 148
 A. Tozzi 70, 122, 187, 209, 237
 A. Tringali 217
 A. Trippitelli 226
 A. Turkaj 150, 243, 245
 A. Vavassori 58, 126, 179, 211, 269
 A. Veraldi 74, 260
 A. Vinciguerra 115, 211, 264
 A. Volpe 72
 A. Zambelli 234
 A.D. Melina 226
 A.G. Morganti 8, 63, 66, 102, 121, 130, 138, 165, 169, 184, 185, 186, 200, 249, 257, 276, 280
 A.L. Angelini 74
 A.L. Magnante 118
 A.L. Pepe 142, 234
 A.M. Ascolese 68, 70, 187, 209, 237, 273
 A.M. Cicoria 76, 93, 103, 110, 117, 141, 156, 171, 186, 203
 A.M. Deli 133
 A.M. Di Grazia 71, 202, 271
 A.M. Di Palma 228, 245, 251, 266
 A.M. Ferraro 143
 A.M. Leo 261, 262
 A.M. Marchione 66, 283
 A.M. Marinaro 202
 A.M. Ascolese 122
 A.P. Solazzo 261, 262
 A.R. Alitto 60, 121, 195, 254, 268, 276
 A.R. Filippi 16
 A.R. Larici 186
 A.R. Musu 109, 200
 Aynalem Abreha Woldemariam 280
 B. Agresti 214, 240, 243, 245
 B. Angelelli 224, 225
 B. Avuzzi 125
 B. Baiotto 252
 B. Barbaro 223
 B. Belletti 175
 B. Bonetti 86
 B. Campanella 78, 82, 163
 B. Cannillo 125, 189, 190
 B. Curcio 80
 B. De Bari 95, 229, 230, 232
 B. De Pasquale 61, 157, 180, 242, 246, 255
 B. Detti 108, 243, 245
 B. Dib 258
 B. Diletto 60, 63, 165, 169, 254, 268
 B. Dipalma 142, 181, 234
 B. Fionda 73, 121, 261, 276
 B. Floreno 88, 198, 206, 232, 253, 281
 B. Grilli Leonulli 97, 143, 172, 173
 B. Iacopino 98
 B. Jereczek-Fossa 272
 B. Lanfranchi 60, 90, 118, 128, 213
 B. Meduri 90, 118, 128
 B. Nardiello 266
 B. Noris Chiorda 133, 134
 B. Resuli 178
 B. Rombi 92
 B. Saracino 143
 B. Shehi 177
 B. Shima 230

- B. Vischioni 37, 85, 126, 128, 198
 B.A. Jereczek-Fossa 58, 83, 126, 128, 130, 148,
 160, 170, 176, 179, 246, 269, 274
 B.W. Maidment III 63
 C. Accettura 64
 C. Airaldi 252
 C. Amanti 163
 C. Anile 60, 65, 66, 268
 C. Arboscello 124, 192
 C. Aristei 109, 110, 127, 204
 C. Aversa 212
 C. Barilaro 200
 C. Bassi 67, 73, 125, 162, 189, 190, 272
 C. Becherini 196, 197
 C. Bellorofonte 122
 C. Bergamini 270
 C. Bianchi 221
 C. Bianchini 260
 C. Bianco 169
 C. Blasi 69, 170
 C. Bocci 139, 191
 C. Bolzan 151
 C. Capomolla 146
 C. Carbonini 138
 C. Carrie 95, 229, 230
 C. Caruso 18, 89
 C. Casarino 166
 C. Castoro 154
 C. Castrioto 109, 110
 C. Cavicchioni 63, 169
 C. Cefalogli 97, 263, 284
 C. Chiumento 62, 107, 161, 218
 C. Colosimo 66, 85, 268
 C. Cozzaglio 142
 C. Cozzarini 75, 125, 133, 134
 C. Cristofaro 184
 C. De Iudicibus 62
 C. De Luca Cardillo 78, 179, 183
 C. De Renzis 86, 119, 207, 208, 226
 C. Degli Esposti 105, 158, 183
 C. Di Blasi 254
 C. Di Stefano 220
 C. Digesù 63, 102, 130, 138, 169, 184, 185, 249
 C. Fallai 270
 C. Fardella 173
 C. Fasano 149
 C. Fiorino 75, 104, 125, 133, 134, 236
 C. Fodor 58, 83, 126, 128, 130, 160, 170, 176,
 179, 246, 269, 272, 274
 C. Foti 136
 C. Franzese 58, 78, 179, 214, 240
 C. Furlan 59, 240, 252, 263, 275
 C. Garibaldi 58, 126
 C. Ghezzi 115
 C. Giorgetti 116, 163
 C. Giorgi 262
 C. Gobitti 59, 240, 275
 C. Grandi 210
 C. Greco 64, 79, 155, 187, 196, 197, 202, 209,
 214, 232, 239, 253, 274, 279
 C. Grondelli 272
 C. Guida 159, 181
 C. Guidi 69, 199
 C. Gumina 70, 82, 115, 241
 C. Gutierrez 219, 220
 C. Iermano 58, 135
 C. Iervolino 159
 C. Iftode 70, 71, 122, 123, 209, 237
 C. Iotti 43, 67, 73, 106, 162, 267, 272
 C. Julita 115, 241
 C. LaLiscia 79
 C. Liguori 164
 C. Maione 68, 115, 263, 264
 C. Marini 258
 C. Marino 112, 138, 206
 C. Marziano 124
 C. Mazzarella 66, 254, 268
 C. Menichelli 113, 275
 C. Meo 196, 202
 C. Messa 166
 C. Miceli 202
 C. Miracco 67
 C. Mosconi 224
 C. Neglia 215
 C. Oliviero 207
 C. Origlia 149
 C. Ortega 135
 C. Paganelli 85
 C. Paglino 255
 C. Palazzolo 79, 120, 188, 259
 C. Pariani 164
 C. Parrilla 94
 C. Patriarca 80, 164
 C. Perotti 95
 C. Pettinato 224, 225
 C. Pisani 111, 168, 248
 C. Piva 16
 C. Plasmati 255
 C. Proietti Semproni 144, 178, 217, 243
 C. Ratto 223
 C. Rifatto 119, 226
 C. Rinaldi 253
 C. Rossetto 260
 C. Rossini 215
 C. Sampietro 278
 C. Scaringi 59, 62, 239
 C. Schiavone 212
 C. Secco 123, 248
 C. Siccardi 124
 C. Spatola 61, 157, 180, 242, 246, 255
 C. Stucchi 125
 C. Tata 118, 128
 C. Terrone 72, 152
 C. Tuscano 66, 283
 C. Vaccaro 169
 C. Valentini 73, 254
 C. Valsuani 46
 C. Verusio 215
 C. Vidali 51, 162
 C. Viscomi 169
 C.D. Gianfreda 64
 C.G. Rinaldi 64, 132, 133, 198, 206, 274
 C.L. Deantoni 182, 255
 C.L. Maini 143, 274

- C.M. Bona 125, 189, 190
 D. Agnese 159, 277
 D. Alberti 99, 199, 257
 D. Aloï 80, 238, 258, 271
 D. Alterio 85, 91, 94, 198, 274
 D. Amelio 267
 D. Amoroso 46
 D. Arpa 142, 181, 234
 D. Attinà 218
 D. Balestrini 105, 158, 183
 D. Barzaghi 159, 181
 D. Beldi 72
 D. Beldi 123
 D. Bosetti 57, 159, 256, 277
 D. Cante 94, 195, 234
 D. Capobianco 74
 D. Carrer 167
 D. Cavallini Francolini 182, 255
 D. Chieffo 254
 D. Ciardo 94
 D. Cosentino 152, 153, 231
 D. Cuscunà 138
 D. Delishaj 196, 197
 D. Di Genova 99, 173, 201, 244
 D. DiCosmo 171, 203
 D. Doïno 221
 D. Franceschini 103, 108, 183, 243
 D. Galani 182, 255
 D. Genovesi 68, 97, 114, 115, 211, 212, 263, 264, 265, 284
 D. Greto 108, 243, 245
 D. La Barbera 202
 D. Lambertini 67, 272
 D. Lombardo 178
 D. Marchesano 65
 D. Marletta 61, 180, 246
 D. Maronta 178, 227
 D. Masenga 149
 D. Masi 178
 D. Medusa 202
 D. Messina 203
 D. Mollo 82, 151
 D. Musio 92, 144, 204, 217, 230, 278
 D. Nassisi 149
 D. Pasini 100
 D. Pedrotti 92
 D. Pingitore 112, 146, 176, 180, 208, 273, 281
 D. Piras 140
 D. Prospero 247
 D. Ramundo 73, 106, 272
 D. Russo 64, 146
 D. Sabatino 76, 141
 D. Sassani 257
 D. Scartoni 78, 179, 243
 D. Smaniotto 65, 102, 223, 249, 261
 D. Spiniello 181
 D. Tartarini 177
 D. Terribile 165
 D. Toledo 144
 D. Tosi 192
 D. Zannoni 58
 D. Zerini 58, 126, 128, 130, 148, 179
- D.A. Dawotola 184
 D.V. Matei 126, 128, 130
 E. Ambrosi 140
 E. Arena 127
 E. Bellan 111
 E. Bianchi 94
 E. Bonanno 127
 E. Bonetto 115, 241
 E. Bufi 165
 E. Cagni 67, 106, 162, 267, 272
 E. Capra 175, 252
 E. Castrezzati 267
 E. Cavalera 64, 146
 E. Cazzulo 108, 271
 E. Clarke 59, 62
 E. Clerici 68, 70, 71, 123, 187, 209, 237, 273
 E. Colonna 112, 180, 208, 273
 E. D' Angelo 60
 E. D'angelo 128, 213
 E. De Ponti 270
 E. Delmastro 135
 E. Di Cesare 99, 173, 201, 244
 E. Di Giampietro 164
 E. Donini 105, 158, 183
 E. Donno 268
 E. Durofil 275
 E. Farina 219
 E. Ferrara 72, 111
 E. Fiorbelli 154
 E. Garibaldi 135
 E. Giampalma 224, 225
 E. Gino 252
 E. Greco 156, 245
 E. Iannacone 270
 E. Iannicelli 247
 E. Ippolito 64, 80, 164, 253, 274
 E. La Salvia 145, 269
 E. Lombardo 196, 197, 218
 E. Lopci 122, 128
 E. Lorenzini 148
 E. M. Pasquetti 183
 E. Magri 210
 E. Maranzano 101, 132, 145, 161, 238, 262
 E. Mariani 70, 115
 E. Martinez 219, 220
 E. Mastella 274
 E. Mazzeo 21, 60, 118, 128, 213
 E. Meghi 234
 E. Meldolesi 100, 185, 186
 E. Micheli 76
 E. Minatel 59, 240, 252, 263, 275
 E. Molfese 38, 88, 185, 187, 198, 232, 253, 281
 E. Mones 72, 248
 E. Monteleone 108, 150, 240
 E. Monteleone Pasquetti 108, 150
 E. Moretti 136, 235
 E. Negri 168
 E. Neri 142, 181, 234
 E. Orefici 132, 133
 E. Orlandi 94, 190, 270
 E. Pane 81
 E. Parisi 142, 181, 234

- E. Paulicelli 186
 E. Pavone 212
 E. Petazzi 215, 278
 E. Pichi 124
 E. Pignoli 125, 164, 270
 E. Rainieri 178
 E. Rispoli 63, 169
 E. Rizzi 149
 E. Rondi 85, 198, 274
 E. Russi 94, 189, 190
 E. Sammarco 174
 E. Sarti 142
 E. Shukulli 116, 260
 E. Tosi 90
 E. Trevisiol 121, 157
 E. Turco 60, 213
 E. Vaccher 59, 240
 E. Varrassi 99, 173
 E. Vattemi 210
 E. Verri 179
 E. Villa 68, 70, 71, 122, 123, 187, 237, 273
 E. Vitali 142
 E. Zucchi 151
 E.F. Rizzo 61, 157, 180, 242, 246, 255
 E.G. Russi 91
 E.L. Sbicego 77
 F. Alongi 68, 70, 71, 122, 123, 187, 209, 237, 273
 F. Amato 201
 F. Arcidiacono 127
 F. Bakers 84
 F. Barbera 89, 95, 182, 229, 232
 F. Bardari 149
 F. Bazzani 126
 F. Bellafiore 90
 F. Bertoni 21, 60, 90, 118, 128, 148, 213
 F. Bianciardi 228, 245, 251, 266
 F. Borzì 226
 F. Bunkheila 69, 170
 F. Bussu 94, 98, 100
 F. Cabras 132, 133
 F. Cammarano 255
 F. Cammarota 144
 F. Campostrini 77
 F. Casamassima 113, 275
 F. Cattani 58, 83, 126, 160, 170, 176, 179, 246, 269, 272, 274
 F. Catucci 121, 165, 276
 F. Cavagnetto 221, 271
 F. Cellini 64, 80, 84, 185, 232, 253, 274
 F. Chiesa 91
 F. Ciriello 162, 194
 F. Corbella 86, 182, 255
 F. Cucciarelli 137, 222, 250
 F. Dalla Pozza 96
 F. De Felice 118, 230, 278
 F. De Renzi 115, 167
 F. De Rose 116, 163, 195
 F. Deodato 8, 63, 102, 130, 138, 169, 184, 185, 186, 200, 249, 257, 280
 F. Di Gregorio 235
 F. Di Stazio 276
 F. Dimeco 61
 F. Doria 131, 172, 216
 F. Fenu 137, 222, 233, 250
 F. Ferrarese 113
 F. Ferrer 219, 220
 F. Fiorica 177, 178, 227, 228
 F. Foppiano 225
 F. Foscarini 87
 F. Genovesi-Ebert 196
 F. Gherardi 58, 179, 211, 269
 F. Giannelli 80, 221, 283
 F. Grazioli 215
 F. Grillo Ruggieri 137
 F. Guedea 219, 220
 F. Guerrisi 124
 F. Labropoulos 242
 F. Labroupoulos 260
 F. Lanza 99, 199, 205, 257
 F. Laveder 115
 F. Legge 102, 249
 F. Lobefalo 71, 123, 187
 F. Loffredo 131
 F. Lonardi 77
 F. Longo 212
 F. Loreti 262
 F. Lucà 20
 F. Maggio 83, 86, 151
 F. Mancuso 62, 78, 82
 F. Marampon 99, 173, 201, 244
 F. Mariani 182
 F. Marletta 127, 188, 216
 F. Mascioni 116, 163
 F. Matrone 127, 204
 F. Matteucci 79, 86, 155, 196, 197, 209, 214, 239
 F. Maurizi 69, 170
 F. Meacci 108, 243, 245
 F. Miccichè 30, 65, 254
 F. Monaco 140
 F. Monari 224, 225
 F. Monti 181
 F. Mura 98
 F. Oro 109, 200
 F. Paiar 31, 214, 240
 F. Pajar 94
 F. Palmieri 220
 F. Palumbo 169
 F. Pansini 170, 176, 272
 F. Paradiso 253
 F. Pasqualetti 209, 279
 F. Pastore 172, 216
 F. Perri 212
 F. Perrone 155, 196
 F. Perrotti 114, 211, 212
 F. Piccoli 77
 F. Pino Sorroche 219, 220
 F. Piro 152, 153, 231
 F. Porpiglia 121
 F. Pupill 266
 F. R. Giglioli 138
 F. Ravenna 228
 F. Ricchetti 174
 F. Romani 91, 149

- F. Rossi 97, 103, 143, 172, 173
 F. Rubini 204
 F. Russo 135
 F. Salerno 204, 278
 F. Salvi 105, 158, 183
 F. Santese 109, 110
 F. Saporetti 239
 F. Scarabeo 63, 169
 F. Sciumè 86, 197
 F. Sciumè 105, 156, 203, 237, 241, 245, 248,
 251, 279
 F. Serraino 231
 F. Tanzi 221
 F. Tortoreto 69, 199
 F. Toscano 66, 283
 F. Trevisan 89, 177
 F. Trippa 101, 132, 145, 161, 238, 262
 F. Turiano 66
 F. Valduga 210
 F. Valentino 182
 F. Vallerga 83, 151
 F. Vidiri 129, 193
 F. Vigo 73, 106, 162, 272
 F. Vittorini 201, 244
 F. Zerbetto 104
 F.A. Calvo 63
 F.L. Meroni 198, 206
 F.M. Aquilanti 228, 245, 251, 266
 F.M. Giugliano 144, 145, 174, 199, 269
 F.P. Ricci 64, 146
 F.R. Fanelli 204
 F.R. Filippone 77
 G. Acquaviva 3, 79, 120, 188, 259
 G. Alaimo 202
 G. Almadori 94, 98, 100
 G. Antuzzi 200
 G. Apicella 72, 123, 168, 276
 G. Arena 119, 208
 G. Ausili Cefaro 68, 97, 114, 115, 211, 212, 263,
 264, 265, 284
 G. B. Furini 142
 G. Baldassarre 175
 G. Banna 188
 G. Baroni 128
 G. Basso 92
 G. Belli 166
 G. Berardi 134
 G. Bertino 98, 255
 G. Bisogno 81
 G. Biti 78, 179
 G. Blandino 57, 80, 159, 221, 256, 277, 283
 G. Borasi 166
 G. Bove 261, 262, 282
 G. Brucoli 144
 G. C. Mattiucci 66
 G. Cadoni 94
 G. Califano 161
 G. Caminiti 105, 156, 203, 248, 279
 G. Candiano 166
 G. Caponigro 97
 G. Caretti 189
 G. Castaldo 86
 G. Cattari 135
 G. Cecchetto 81
 G. Cecere 280
 G. Chiaulon 235
 G. Chiloiro 94, 100
 G. Ciaglia 99, 199, 257
 G. Cittadini 258
 G. Cocco 261, 262, 282
 G. Coraggio 196, 197
 G. Corsaro 216
 G. De Dilectis 249
 G. De Giorgi 137
 G. De Manzoni 12
 G. De Marco 60
 G. de Palma 99
 G. Di Paola 64, 105, 146
 G. DiLucca 215
 G. Evangelista 197, 237, 248, 251, 279
 G. Fadda 109
 G. Fellin 75
 G. Ferrandina 63, 102, 169, 249
 G. Ferrari 190
 G. Ferrera 156, 197, 203, 245, 248
 G. Finocchiaro 61
 G. Franceschini 165
 G. Franchin 59, 240, 275
 G. Francolini 78, 103, 179
 G. Frezza 17, 105, 158, 183
 G. Gambaro 123, 168, 248
 G. Gardani 70, 82, 115, 241
 G. Garelli 271
 G. Ghigi 142, 181, 220, 234
 G. Gioia 77
 G. Giovinazzo 92
 G. Girelli 234
 G. Grando 59, 240
 G. Grillo 105
 G. Gritti 77
 G. Guida 99, 199, 212, 257
 G. Iafelice 224, 225
 G. Iatì 226
 G. Ivaldi 191
 G. La Torre 161
 G. Lamanna 258, 271
 G. Lay 109, 140, 154, 200
 G. Lazzarin 163
 G. Loi 111, 125
 G. Loreti 218, 219
 G. Macchia 8, 63, 102, 130, 138, 169, 184, 185,
 200, 249, 257, 280
 G. Maggi 138
 G. Malinverni 252
 G. Mandoliti 86, 88, 111
 G. Mantello 9, 137, 222, 233, 250
 G. Mantini 60, 73, 94, 121, 138, 165, 185, 186,
 195, 200, 217, 254, 276
 G. Marazzato 167
 G. Marchioro 72
 G. Marcozzi 148
 G. Marino 119, 226
 G. Marrazzo 202
 G. Marrone 78

- G. Martorana 149
 G. Marvaso 169
 G. Maso 125
 G. Mattiucci 165, 268
 G. Mazzearella 69, 92, 195, 199
 G. Mazzotti 220
 G. Meleddu 140, 154
 G. Messina 208
 G. Minniti 59, 62, 239
 G. Montanari 70, 115
 G. Montesi 109, 110
 G. Morana 96
 G. Moroni 69, 170
 G. Mortellaro 105, 203, 241
 G. Musi 126, 128, 130, 179
 G. Nardella 261, 262, 282
 G. Numico 190
 G. Orlandini 171, 250
 G. Ottaviani 162, 194
 G. Paludetti 94, 98, 100
 G. Panizzoni 86
 G. Parisi 74, 136, 137, 147
 G. Pasquali 142
 G. Pastore 113, 275
 G. Pavanato 13, 86, 88, 111
 G. Pepe 128
 G. Piacentini 148
 G. Piperno 274
 G. Piredda 132, 133
 G. Pisasale 112, 206
 G. Pomponi 230
 G. Pozzi 108
 G. Privitera 61, 157, 180, 242, 246, 255
 G. Punzo 172, 216
 G. Pusceddu 166
 G. Reggiori 71, 123
 G. Rubino 67
 G. Russo 166
 G. Saibene 190
 G. Sallustio 130, 280
 G. Sambuceti 258
 G. Sanguineti 174
 G. Sansotta 86, 119, 207, 208
 G. Sartor 175
 G. Scalabrino 78
 G. Scambia 102, 249, 261
 G. Scaramellini 270
 G. Scarzello 81
 G. Sceni 66, 283
 G. Sicignano 174
 G. Siepe 74, 91, 219, 260
 G. Siffredi 258, 271
 G. Simontacchi 148
 G. Sotti 81, 86, 154
 G. Spagnoletti 261, 262, 282
 G. Squeo 76, 93, 103, 110, 117, 141, 156, 171,
 186, 203
 G. Tamburrini 254
 G. Taverna 71, 123
 G. Timon 80, 221, 238, 283
 G. Tolento 149
 G. Torre 102, 184, 185, 200, 249, 257, 280
 G. Turcato 86
 G. Vidano 80, 221, 283
 G. Virdis 88, 111
 G. Volpacchio 257
 G. Zarbo 246
 G. Zei 78, 179, 214, 240
 G. Zini 178, 227, 239
 G.B. Grassi 101, 153
 G.B. Ivaldi 139, 191
 G.C. Arcangeli 231
 G.C. Mattiucci 63, 73, 100, 121, 185, 195, 217,
 223
 G.G. Saita 61, 157
 G.H. Raza 228
 G.I. Boboc 89
 G.L. Gravina 99, 173, 201, 244
 G.M. Sacchetti 95
 G.P. Bianchi 98
 G.P. Biti 58, 103, 108, 135, 183, 214, 240, 243,
 245
 G.P. Mastrogiorgio 257
 G.R. Borzi 71, 202, 271
 G.R. D'Agostino 165
 G.R. D'Agostino 60, 63, 66, 165, 185, 186, 195,
 217, 261, 276, 282
 I. Abu Rumeileh 275
 I. Alabiso 234
 I. Ammendolia 116, 242, 260
 I. Annessi 228, 245, 251, 266
 I. Aprile 254
 I. Bonucci 58, 135
 I. Boskoski 217
 I. Bossi-Zanetti 160
 I. Cannata 66, 283
 I. De Francesco 118
 I. Dell'Oca 104, 133
 I. Desideri 108, 150, 183, 214
 I. Fazio 166, 202, 230
 I. Furfaro 179
 I. Giacomelli 214, 240, 245
 I. Iamundo De Cumis 109, 200
 I. Manfreda 276
 I. Marinelli 243
 I. Meaglia 139, 191
 I. Meattini 54, 78, 179
 I. Russo 78, 82
 I. Schirò 207
 I. Solla 140, 154
 I. Sperduti 231
 I. Valli 128, 213
 I. Zanetti 81
 I.F. Furfaro 108, 243, 245
 I.M. Milanese 61
 I.V. Patti 127
 J. Galli 94
 J. Ausem 217
 J. Cappuccini 260
 J. Capuccini 74, 91, 116, 219
 J. Galli 98, 100
 J. Kigula-Mugambe 184
 J. Pera 219, 220
 J. Stancanello 76, 252

- J. Topulli 103, 183, 214
 J.B. Dubois 63
 K. Kacupaji 90
 K. Kakupay 118
 L. Agolli 90, 151, 163, 239, 247
 L. Amoroso 82, 239
 L. Azario 73, 133, 165
 L. Balardi 137
 L. Barzan 59, 240
 L. Baushi 177
 L. Belgioia 189, 190, 195, 221, 238, 266
 L. Benvegna 197, 241, 245
 L. Bernardi 226
 L. Berretta 108, 271
 L. Bersicotti 163
 L. Bianco 121, 157
 L. Bindoni 96
 L. Boldrini 121, 276
 L. Bordonaro 71, 202, 271
 L. Bruschieri 142
 L. Cancian 96
 L. Caravatta 63, 132, 133, 169, 184, 185, 257,
 280
 L. Cella 106, 131, 172, 216
 L. Cerizza 221
 L. Ceroni 153
 L. Chiacchiararelli 62, 90
 L. Chirico 132, 145, 161, 238, 262
 L. Cionini 86
 L. Corti 154
 L. Costa 87, 177, 259
 L. Cozzi 71, 123
 L. D'Addio 231
 L. De Cicco 215, 278
 L. De Filippo 60, 63
 L. Deantonio 95, 168, 248
 L. Dell'Orso 201
 L. Della chiesa 177
 L. Di Brina 103, 179, 183
 L. Di Lullo 63, 169, 280
 L. Donadoni 232
 L. Donis 248, 276
 L. Draghini 101, 132, 145, 161, 238, 262
 L. Fabbietti 137, 250
 L. Fariselli 61
 L. Fatigante 79, 196, 209, 214, 239, 279
 L. Feltre 77
 L. Ferraro 202
 L. Filippi 231
 L. Forte 178, 227, 239
 L. Frassinetti 234
 L. Friso 154
 L. Fumagalli 61
 L. Gandola 81
 L. Giaccherini 224
 L. Gianolli 104
 L. Grapulin 118, 230
 L. Iadanza 144, 145, 257, 269
 L. La Paglia 230
 L. Lapadula 161
 L. Lastrucci 86, 94, 103, 159, 215
 L. Leccisotti 256
 L. Lestrade 77, 95, 229, 230, 232
 L. Licitra 270
 L. Livi 58, 78, 103, 108, 135, 179, 183, 243, 245
 L. Locati 270
 L. Loreggian 86
 L. Lozza 164
 L. Lutgens 84
 L. Maffioletti 77
 L. Marafioti 152, 153, 231
 L. Mariani 211
 L. Marino 71, 149, 202, 271
 L. Marmiroli 69, 199
 L. Marucci 94
 L. Masi 58, 135
 L. Masini 111, 168, 248
 L. Meneghello 92
 L. Mistrulli 204
 L. Montani 116, 163
 L. Nardone 63, 165, 169
 L. Padua 254
 L. Paoletti 97, 143, 172, 173
 L. Pegurri 87, 259
 L. Perna 104
 L. Pirtoli 67, 171, 250
 L. Placidi 73
 L. Pollara 241, 245, 248, 251, 279
 L. Preda 94
 L. Purpura 197, 241, 245
 L. Raffaele 242, 246, 255
 L. Ranalli 68, 115, 265
 L. Ronchi 74, 91, 116, 260
 L. Rubino 60, 90, 118
 L. Santoro 94, 126
 L. Spiazzi 142, 182, 267
 L. Squillace 182, 255
 L. Starace 145, 269
 L. Strigari 113, 136, 138
 L. Tagliaferri 22, 100, 217, 223, 249, 261
 L. Tesei 222, 250
 L. Testa 230, 255
 L. Todisco 108
 L. Tomio 210
 L. Tontini 74, 91, 116, 260
 L. Triggiani 232
 L. Trodella 64, 80, 88, 92, 164, 185, 187, 198,
 206, 232, 253, 256, 274, 281
 L. Turri 95
 L. Verna 228, 245, 251, 266
 L. Vicenzi 137, 222, 233, 250
 L. Vigna 125
 L. Vinante 81
 L. Ziccarelli 152, 153, 231
 L.A. Ursini 263, 264
 L.E. Trodella 64, 80, 88, 164, 185, 187, 198, 206,
 232, 253, 256, 274
 L.F. Cazzaniga 77
 L.M. Cosentino 101
 L.M. Laroussi 128
 M. Morelli 220
 M. Airolti 190
 M. Amichetti 92, 267
 M. Antonello 86

- M. Avanzo 76, 175, 252, 263
 M. Balducci 60, 65, 66, 73, 92, 121, 133, 186, 254, 268, 276
 M. Benazzo 98, 255
 M. Bertocchi 83, 151
 M. Biasotto 162, 194
 M. Bolzan 86
 M. Bono 105, 156, 241
 M. Bonora 85, 128, 130, 179, 198
 M. Buglione 87, 95, 177, 182, 229, 232, 259, 267
 M. Burgio 181
 M. Busetto 86, 94, 189
 M. Buwenge 184
 M. Caldarelli 254
 M. Camarda 116, 163
 M. Campello 66
 M. Cantarella 155, 196, 197
 M. Cappucci 247
 M. Caputo 58, 85, 198
 M. Carcaterra 92
 M. Cardinali 137, 222, 233, 250
 M. Carnevale 144
 M. Carrara 164
 M. Carriero 207
 M. Casale 101, 132, 145, 161
 M. Castagnino 118
 M. Caulo 68, 115
 M. Cerasani 99, 173, 201, 244
 M. Cianciulli 89
 M. Ciotti 78
 M. Clarizio 158
 M. Cocchetta 238
 M. Coe 218
 M. Coeli 77
 M. Colella 178, 227
 M. Comerci 106
 M. Conson 106, 131, 172, 216
 M. Cossu Rocca 179, 190
 M. Cozzolino 62, 107, 207, 218
 M. Crespi 136
 M. Crispi 79, 120, 188, 259
 M. Crociani 171, 250
 M. Cucchi 158
 M. Cussotto 149
 M. De Ninno 249
 M. Del Duca 220
 M. Dessì 200
 M. Di Genesio 95, 123, 276
 M. Di Genesio Pagliuca 123, 276
 M. Di Staso 99, 173, 201, 244
 M. Di Tommaso 97, 114, 264
 M. Dispinzieri 58, 274
 M. Elmo 159, 181
 M. Enfasi 261, 262, 282
 M. Esposito 97, 138, 143, 172, 173
 M. Falconi 63
 M. Fambrini 103
 M. Federico 197, 237, 251
 M. Ferro 60, 65, 66, 102, 130, 138, 184, 185, 249, 268, 280
 M. Fiore 38, 80, 92, 164, 185, 206, 253, 256
 M. Franceschini 270
 M. Galeandro 67, 73, 106, 162, 267, 272
 M. Galliano 149
 M. Gallucci 274
 M. Gargiulo 260
 M. Garibaldi 135
 M. Gatti 166
 M. Gerardi 85, 198
 M. Giacometti 222, 250
 M. Giampaoli 149
 M. Giangreco 136, 137
 M. Giannini 116, 163, 234
 M. Gobbo 162, 194
 M. Griseri 113
 M. Guenzi 49, 57, 159, 256, 277
 M. Guffi 123, 276
 M. Gusinu 80, 271
 M. Guzzo 270
 M. Iori 67, 267, 272
 M. Italiani 101, 132, 145, 161
 M. Källi 77
 M. Krengli 72, 95, 111, 123, 168, 248, 276
 M. Lamin Laroussi 60
 M. Leggio 231
 M. Lencioni 155
 M. Leone 69, 199
 M. Liotta 139
 M. Loi 78, 103, 183
 M. Longo 260
 M. Luciani 59
 M. Lupattelli 109, 110, 127
 M. Maddalo 89, 95, 182, 229, 232, 259
 M. Mancini 99, 173, 201, 244
 M. Mangiantini 268
 M. Mangoni 35, 183
 M. Marcenaro 258, 266, 271
 M. Marchetti 61
 M. Martilotta 231
 M. Mascarin 81
 M. Massacesi 63, 102, 121, 130, 138, 169, 184, 185, 200, 249, 257, 276
 M. Massani 96
 M. Massollo 258
 M. Mazza 69, 170
 M. Mazzer 190
 M. Mercuri 253
 M. Micucci 115, 167
 M. Midiri 105, 156, 197, 203, 237, 241, 245, 248, 251, 279
 M. Mignogna 25, 85, 148
 M. Mileto 175
 M. Molteni 94
 M. Montisci 137
 M. Mormile 144, 145, 257, 269
 M. Moro 113
 M. Musacchio 200
 M. Muti 101, 132, 145, 161
 M. Muto 170
 M. Ntreta 149
 M. Nuzzo 211, 212, 265
 M. Orsatti 44, 83, 86, 151
 M. Pandolfini 98
 M. Paolini 248, 276

- M. Paoluzzi 85
M. Papotti 152
M. Parmiggiani 60, 118, 213
M. Pasetti 134
M. Piccioni 222
M. Picconi 250
M. Piemonte 260
M. Piergentili 225
M. Pisana 207
M. Piserchia 261
M. Polsinelli 260
M. Porzio 151
M. Possanzini 109, 200
M. Principi 101, 262
M. Quarantelli 106
M. Rampino 94
M. Reni 63
M. Rensi 235
M. Renzi 74
M. Rigante 100
M. Rodari 128
M. Roncadin 76, 175
M. Ruo Redda 190
M. Salvatore 106, 131
M. Santantonio 64, 146
M. Santoro 112, 146, 176, 180, 208, 273, 281
M. Schwarz 267
M. Scorsetti 5, 68, 70, 71, 122, 123, 187, 209, 237, 273
M. Scricciolo 137, 222, 233, 250
M. Silvestrini 210
M. Stasi 252
M. Stefanacci 226
M. Tamburo 188, 216
M. Taraborrelli 211, 212, 284
M. Tessa 149
M. Toninelli 140
M. Torchiario 177
M. Toscano 67
M. Trignani 68, 115, 211, 264, 265
M. Troiano 268
M. Trovo 76, 252, 263, 275
M. Trovò 59, 175, 240
M. Urpis 177
M. Valenti 137, 233
M. Valentino 228, 245, 251, 266
M. Valeriani 59, 82, 90, 150, 151
M. Vallati 230
M. Vanoli 225
M. Vernaleone 65, 261
M. Zompatori 74, 91, 98, 116, 218, 219, 242, 260
M.A. Clemente 268
M.A. Deidda 154
M.A. Gambacorta 28, 100, 102, 217, 249, 254, 280
M.A. Gerardi 126, 179, 274
M.A. Mirri 101, 129, 153, 193, 194
M.A. Signor 136, 147, 235, 260
M.C. Barba 228, 245, 251, 266
M.C. Bassi 125, 189, 190
M.C. Biagini 220
M.C. Campisi 242
M.C. De Santis 164
M.C. Gilardi 166
M.C. Leonardi 83, 160, 170, 176, 269, 272, 274
M.C. Merlano 91
M.C. Pressello 89
M.E. La Verghetta 99, 173, 201, 244
M.F. Osti 33, 62, 90, 239
M.G. Calvanese 174, 205
M.G. Cesaro 167
M.G. Fabrini 155, 196, 197
M.G. Petrongari 143
M.G. Rugiu 260
M.G. Ruo Redda 94, 157, 195
M.G. Sabini 127
M.G. Trovo 76, 263, 275
M.G. Trovò 59, 175, 240
M.I. Carbonel Luna 177
M.L. Abbinante 103
M.L. Basagni 132, 145, 161, 238, 262
M.L. Calcagni 186, 256
M.L. Gasperini 204
M.L. Guidi 98
M.L. Milanese 57, 159, 256, 277
M.M. Colangione 195, 200, 223
M.P. Barbero 108
M.P. Ciliberti 76, 93, 103, 110, 117, 141, 156, 171, 186, 203
M.P. Mascia 220
M.P. Pace 116, 163
M.R. D'Andrea 153
M.R. La Porta 234
M.R. Lucido 83, 151
M.R. Malisan 136, 235
M.S. Buzzaccarini 81
M.S. Tamburo 127
M.T. Bortolin 263
M.T. Congedo 186
M.T. Martinelli 278
N. Arcadi 66, 283
N. Bizzocchi 267
N. Bulzonetti 144, 230, 243, 278
N. Cavalli 112, 206
N. Ceccarini 70
N. Cellini 257
N. D'Abbiero 67, 106, 267, 272
N. Denaro 91
N. Di Muzio 133, 134, 236
N. Di Napoli 100
N. Dinapoli 94, 98, 100
N. G. Di Muzio 104
N. Iavicoli 280
N. Minguzzi 220
N. Palla 67
N. Pasinetti 87, 89
N. Pizzorni 91
N. Raffetto 230, 278
N. Restuccia 271
N. Ricottone 112, 206
N. Satariano 138
N. Settineri 120
N. Sharma 63
N. Simoni 272

- N. Slim 236
 N. Teodorani 220
 N. Trigila 153
 N. Valenziano 202
 N.A. Iacovelli 182, 255
 N.L.V. Cernusco 79, 155, 196, 197, 209, 214, 239, 279
 O. Bagni 231
 O. Caspiani 69, 91, 94, 189, 195, 199
 O. Ceccarini 82, 115, 241
 O. De Cobelli 58, 126, 128, 130, 179
 O. Durante 112, 176, 180, 208, 273, 281
 O. Ferrando 225
 O. Geatti 74
 O. Gentilini 269
 O. Ionova 162
 O. Lupo 202
 O. Martelli 105, 158, 183
 O. Servodio 113
 O. Sguazzini 142
 O.A. Cristiano 159, 181
 P. Alpi 97, 143, 172, 173
 P. Anselmo 132, 145, 161, 238, 262
 P. Antognoni 148, 221
 P. Barbieri 60, 90, 118, 128, 213
 P. Bastiani 97, 143, 172, 173, 183
 P. Belli 165
 P. Bonfili 99, 173, 201, 244
 P. Bonomo 58, 135
 P. Borghetti 182, 267
 P. Bossi 190, 270
 P. Bullian 167
 P. Caparrotti 69
 P. Cardelli 199
 P. Chiarini 109, 110
 P. Ciammella 67, 73, 106, 162, 267, 272
 P. Cocuzza 79, 155, 196, 197, 209, 214, 239, 279
 P. D'Avenia 116, 163
 P. De Vecchi 182, 255
 P. Delia 86, 119, 207, 208
 P. Fanti 128, 269
 P. Farace 267
 P. Ferrazza 79, 196, 197, 209, 214, 239, 279
 P. Fossati 85, 198
 P. Franzese 99, 173, 201, 244
 P. Franzone 108
 P. Gabriele 135, 166
 P. Gentile 251
 P. Ghirardelli 177
 P. Giacobazzi 90
 P. Graziotti 71, 123
 P. Grimaldi 239
 P. Grosso 169
 P. Guaitoli 137
 P. Indrieri 152, 153, 231
 P. Lambin 84
 P. Mancosu 68, 71, 122, 123, 138, 273
 P. Mangili 104, 133
 P. Marchetti 163
 P. Massaro 182
 P. Matteucci 80, 88, 164, 185, 253, 256
 P. Montemaggi 86
 P. Morbini 255
 P. Muto 99, 144, 145, 174, 199, 205, 212, 257, 269
 P. Nardella 171, 203
 P. Navarria 68, 70, 71, 122, 123, 187, 209, 237, 273
 P. Orler 92
 P. Passoni 236
 P. Pedicini 72, 107, 161
 P. Pedrazzoli 255
 P. Pellegrini 163
 P. Pinnarò 143
 P. Pizzichini 247
 P. Pommier 95, 229, 230
 P. Ponticelli 103, 159, 215
 P. Porcu 139, 191
 P. Romanelli 172, 216
 P. Rosetti 234
 P. Rovea 52
 P. Sanpaolo 207
 P. Sciacero 234
 P. Scollo 7
 P. Soldini 194
 P. Tabarelli 139
 P. Tagliaferri 169
 P. Tassone 169
 P. Tini 67, 171, 250
 P. Torielli 80
 P. Trecca 232, 256
 P. Versace 66, 283
 P. Vitali 89, 95, 229, 232
 P. Ziccarelli 152, 153, 231
 P.C. Gentile 228, 245, 266
 P.F. Franco 94
 P.F. Platania 120
 P.G. Gennari 215
 P.L. Deriu 211
 P.L. Gavaruzzi 224, 225
 R. Di Lenarda 194
 R. Autorino 65, 94, 98, 100, 217, 249, 280
 R. Avitabile 182, 267
 R. Bagnoli 85
 R. Bampi 80, 271
 R. Barca 97, 143, 172, 173
 R. Bellavita 127
 R. Bevilacqua 61, 180, 242, 246, 255
 R. Caiazzo 217, 278
 R. Caivano 62, 107, 218
 R. Calandrino 104, 133, 134
 R. Cambria 58, 83, 126, 160, 170, 176, 179, 272
 R. Cannà 165
 R. Cassese 178, 243
 R. Cavagnini 259
 R. Chiarlone 124, 192
 R. Consorti 101, 129
 R. Corvò 57, 80, 159, 189, 221, 238, 256, 258, 266, 271, 277, 283
 R. D'Agostino 60, 63, 66, 76, 93, 103, 110, 117, 141, 156, 165, 171, 185, 186, 195, 203, 217, 276, 282
 R. D'Angelillo 92, 253
 R. De Majo 215

- R. Di Franco 145, 174, 205, 212, 269
 R. Di Lenarda 162
 R. Doro 58, 135
 R. El Gawhary 245
 R. Farigu 154
 R. Frakulli 91, 116, 219, 225, 260
 R. Gallus 98
 R. Gatta 142, 230
 R. Ghiselli 233
 R. Giannicola 66, 283
 R. Golfieri 224, 225
 R. Grasso 111
 R. Guarnaccia 69, 199
 R. Ianni 169
 R. Jena 76
 R. Lazzari 211, 246, 269, 274
 R. Lisi 178
 R. Liuzzi 106, 131, 172, 216
 R. Lorusso 278
 R. Luraschi 83, 160, 170, 176, 272
 R. Marchese 261, 282
 R. Maurizi Enrici 33, 59, 62, 78, 82, 90, 150, 151,
 163, 239, 247
 R. Mauro 272
 R. Mazzarotto 98, 149, 224, 225
 R. Mazzola 105, 156, 203, 248
 R. Micera 73, 94, 106, 162, 272
 R. Montagnoli 150
 R. Moretti 138
 R. Muni 78, 163
 R. Murtas 140
 R. Orecchia 58, 83, 85, 94, 126, 128, 130, 160,
 170, 176, 179, 198, 211, 246, 269, 272, 274
 R. Pacelli 106, 131, 172, 216
 R. Padovani 136
 R. Panaia 166
 R. Papalia 274
 R. Parziale 174, 205
 R. Petrucci 70, 82, 241
 R. Pini 260
 R. Pirisino 247
 R. Polico 142, 181, 220, 234
 R. Rauco 89
 R. Rignanese 262
 R. Rizzo 202
 R. Rossi 101, 132, 145, 161, 238, 262
 R. Ruggieri 174
 R. Runco 119, 207, 226
 R. Santini 226
 R. Sciuto 274
 R. Siciliano 152, 153
 R. Solla 131, 172, 216
 R. Talamini 59, 240
 R. Tedeschi 263
 R. Tortora 182, 255
 R. Tumino 253
 R. Valdagni 75, 125, 164
 R. van Stiphout 84
 R. Verna 121, 157
 R.B. Guglielmi 86
 R.C. Miller 63
 R.C. Spagna 66, 283
 R.E. Campanale 80
 R.G.P.M. van Stiphout 63
 R.L. Liardo 71
 R.L.E. Liardo 61, 122, 157, 180, 242, 246, 255
 R.M. D'Angelillo 38, 64, 206, 232, 274
 R.M. Niespolo 70, 82
 R.Timmerman 148
 S. Agostinelli 271, 283
 S. Al Sayyad 66, 283
 S. Alfieri 63
 S. Allis 121, 157
 S. Amerio 149
 S. Andreoli 77
 S. Angeletti 80
 S. Anglesio 121, 157
 S. Arcangeli 41, 89, 92
 S. Bambace 76, 93, 103, 110, 117, 141, 156, 171,
 186, 203
 S. Barra 48, 80, 81, 221, 283
 S. Berlinghieri 86
 S. Berretta 123
 S. Bertocci 78, 103, 135, 150, 159, 179
 S. Bombaci 234
 S. Borghesi 103, 159
 S. Bracci 90, 150, 151, 239
 S. Bracelli 215, 278
 S. Brenna 82, 115, 236, 241
 S. Bresciani 135
 S. Broggi 134
 S. Brunetti 163
 S. Buttignol 215, 278
 S. Cammelli 74, 91, 98, 116, 218, 219, 242, 260
 S. Campoccia 132, 133
 S. Cappabianca 205
 S. Cappelli 103, 214, 240
 S. Carbone 76, 93, 103, 110, 117, 141, 156, 171,
 186, 203
 S. Carletti 262
 S. Cassani 108, 150, 214, 240
 S. Cecchini 78, 179, 214, 240
 S. Chiesa 60, 65, 66, 73, 195, 254, 268
 S. Ciccarella 89
 S. Cilla 63, 102, 130, 138, 169, 184, 185, 249,
 280
 S. Cima 74, 91, 98, 116, 218, 219
 S. Cipressi 58, 135
 S. Clemente 107, 138
 S. Colangione 58
 S. Colombo 86, 182, 255
 S. Comi 85, 148, 198, 246, 269, 274
 S. Cornacchia 110, 141
 S. Costantini 137, 222, 233, 250
 S. D'Onofrio 231
 S. De Salvo 208
 S. Di Rito 257
 S. Di Santo 97, 114, 284
 S. Di Traglia 247
 S. Dicuonzo 83, 160, 170, 176, 272
 S. Emanuelli 149
 S. Falcone 169
 S. Falivene 99, 145, 174, 205, 212, 257, 269
 S. Fanti 224, 225

- S. Ferrante 209
 S. Ferrario 58
 S. Fersino 132, 133
 S. Fondelli 97, 143, 172, 173
 S. Fongione 74, 136, 137, 147, 235, 260
 S. Fouraki 144, 217, 243
 S. Gaito 90, 213
 S. Galuppo 154
 S. Garelli 221, 283
 S. Gaudino 60
 S. Gentileschi 169, 280
 S. Giudici 83, 151
 S. Grespi 155, 196, 197
 S. Longo 165
 S. Lopes 207
 S. Lorentini 267
 S. Luxardo 148
 S. Luzi 121, 138, 223, 261, 276
 S. Maggi 137, 233
 S. Manfrida 100, 200, 223, 257, 268
 S. Marino 231
 S. Marogna 132, 133
 S. Massarut 76, 175
 S. Mazziotti 15
 S. Medoro 178, 227, 239
 S. Meregalli 82, 115
 S. Micheletti 142, 181, 234
 S. Mignogna 184, 185, 200, 257, 280
 S. Moda 197
 S. Molica 112, 146, 176, 180, 208, 273, 281
 S. Montanara 190
 S. Montrone 196, 197
 S. Morbelli 258
 S. Morlino 75
 S. Mossa 132, 133
 S. Naccarato 174
 S. Naimo 70, 82, 115, 241
 S. Narici 59, 150
 S. Nerozzi 226
 S. Nucciarelli 109, 110, 204
 S. Odorisio 263, 264
 S. Orrù 140
 S. Palumbo 67
 S. Pandini 142, 177
 S. Parente 99, 173, 201, 244
 S. Parisi 268
 S. Pedretti 87, 182, 259
 S. Pergolizzi 14, 119, 207, 208, 226
 S. Pini 97, 143, 172, 173
 S. Porru 109
 S. Pratisoli 90
 S. Princivalle 178, 227
 S. Ramella 38, 88, 185, 187, 198, 206, 253, 256,
 281
 S. Rezzonico 215
 S. Ronchi 58, 83, 160, 170, 176, 272
 S. Russo 97, 130, 143, 172, 173
 S. Santi 155
 S. Scicolone 90
 S. Scoccianti 81, 108, 243, 245
 S. Silipigni 185, 232, 253, 256, 281
 S. Spagnesi 79
 S. Takanen 178, 270
 S. Tana 270
 S. Terenzi 193
 S. Terrevazzi 70, 82, 241
 S. Tofani 234
 S. Tomatis 68, 71, 122, 123, 187, 209, 273
 S. Tonoli 87
 S. Torrente 276
 S. Tubin 113, 275
 S. Ursino 79, 196, 209, 214, 239
 S. Vagge 238, 271
 S. Vecchi 266
 S. Vendittozzi 144, 217
 S. Vennarini 92
 S. Vigorito 85, 198, 274
 S. Villa 125
 S. Voce 220
 S. Zacchigna 162, 194
 S. Zucca 109, 140, 154
 S.A. Allegratta 204, 278
 S.M. Magrini 86, 87, 89, 95, 142, 177, 182, 229,
 232, 259, 267
 S.P. Colangione 128, 130
 S.R. Bellia 142, 181, 220, 234
 T. Bruno 230
 T. Cena 95
 T. Ceschia 136, 137
 T. Comito 68, 70, 71, 122, 123, 187, 209, 237,
 273
 T. Cucchiara 237, 251
 T. Falco 33, 59, 90, 151, 247
 T. Giandini 164, 270
 T. Iannone 115, 167
 T. Malatesta 69
 T. Masoni 78, 135, 150, 243, 245
 T. Mingrone 112, 176, 180, 208, 273, 281
 T. Palloni 129, 193
 T. Palmieri 272
 T. Petrone 169
 T. Ranalli 118, 204
 T. Rancati 75, 125, 164
 T. Scolaro 225
 T. Torri 148
 U. Moriconi 97, 114, 211
 V. Amisano 276
 V. Armosini 62, 82, 150
 V. Baggio 167
 V. Barbieri 161, 207
 V. Barone 126, 253
 V. Borzillo 144, 145, 269
 V. Carillo 75, 125
 V. Casanova Borca 234
 V. Carboneschi 85
 V. Chiantera 102, 249
 V. Chiarion-Sileni 154
 V. Ciccone 129, 193, 194
 V. D'Avino 131
 V. D'Errico 142
 V. De Sanctis 26, 59, 78, 92, 94, 118, 150, 151,
 163, 189, 190, 195, 247
 V. Dell'acqua 83, 160, 170, 176, 272, 274
 V. Di Cataldo 58, 150, 183, 243, 245

- V. Dolgetta 150
 V. Donato 18, 89, 208
 V. Favuzza 58, 135
 V. Frascino 66, 73, 121, 132, 133, 138, 268, 276
 V. Fusco 62, 72, 86, 107, 161, 207, 218
 V. Giaconi 196, 197, 214, 239
 V. Graziano 230
 V. Gruppuso 241, 248, 251
 V. Iorio 121, 216, 276
 V. Lampognana 181
 V. Lancellotta 204
 V. Landoni 143
 V. Macchiarella 230
 V. Marchetti 148
 V. Marcucci 260
 V. Masiello 223
 V. Mazzotti 79, 196, 197, 209, 214, 239, 279
 V. Menghini 79, 196, 197, 209, 214, 239
 V. Milan 194
 V. Mongioj 270
 V. Nardone 171, 250
 V. Nicolao 238
 V. Panebianco 143
 V. Pepe 148
 V. Perri 217
 V. Picardi 63, 102, 130, 138, 184, 185, 249, 280
 V. Picciau 109, 200
 V. Pinzi 61
 V. Pirro 135
 V. Ravaglia 85
 V. Ravo 99, 144, 145, 148, 174, 199, 205, 212,
 257, 269
 V. Ricci 236
 V. Ruggieri 99, 173, 201, 244
 V. Saita 30, 216
 V. Salamone 242, 246, 255
 V. Schirra 140
 V. Scotti 78, 103, 179, 183
 V. Tombolini 118, 144, 178, 201, 204, 217, 230,
 243, 244, 278
 V. Tremolada 115
 V. Umina 71, 202, 271
 V. Valentini 60, 63, 66, 73, 94, 98, 100, 121, 132,
 133, 138, 165, 169, 184, 186, 195, 200, 217, 223,
 249, 254, 257, 261, 268, 276, 280
 V. Vanoni 210
 V. Vavassori 75, 148, 152
 V. Visco 163
 V. Zurlo 91
 V.E. Chiuri 146
 V.M. Riboldi 142
 Wondemagegnhu Tigeneh 280
 X. Montbarbon 95, 229, 230

