



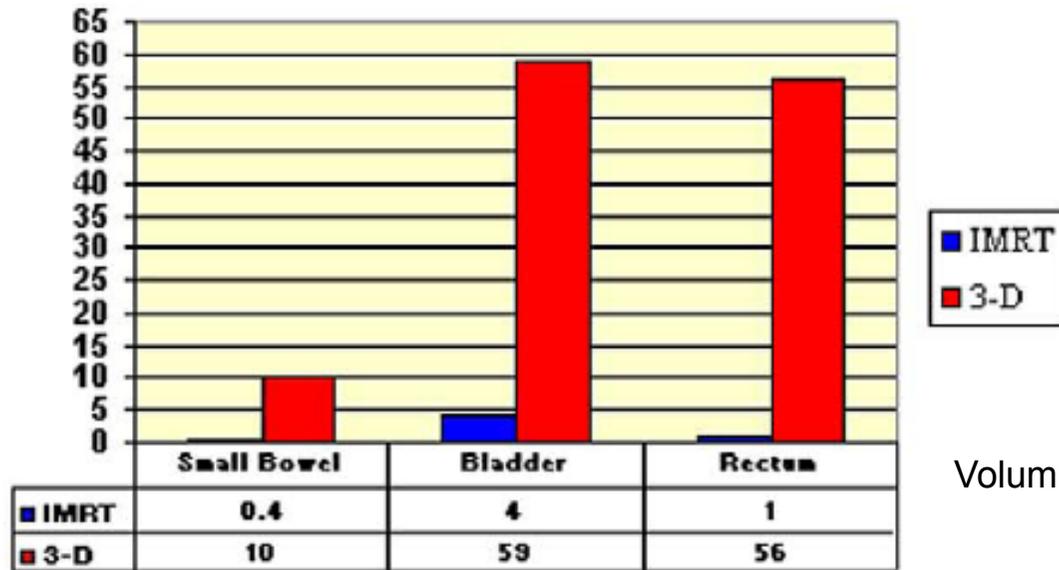
## **Radioterapia ipofrazionata o con boost simultaneo integrato, PET guidata, nelle pazienti con carcinoma della cervice uterina**

**A. Fodor(1), F. Zerbetto(1,2), P. Mangili(3), I. Dell'Oca(1), C. Fiorino(3), A. Chiara(1), L. Perna(3), L. Gianolli(4), R. Calandrino(3), N. G. Di Muzio (1)**

**1- U.O. Radioterapia, Ospedale San Raffaele, Milano; 2- Università degli Studi Milano Bicocca; 3- Fisica Medica, Ospedale San Raffaele, Milano, 4- Medicina Nucleare, Ospedale San Raffaele, Milano**



*Heron, Gynecol Oncol, 2003*



Volumi dei tessuti che ricevono dose totali  $\geq 45$  Gy

Tossicità cronica GI	IMRT	3DCRT
G1	8.3%	30%
G2	2.8%	16.7%
G3	0%	3.3%
Totale (p=0.001)	11.1%	50%

*Mundt, IJROBP, 2002*

## IMRT

- Potenziale per la sostituzione della brachiterapia (possibile erogare 80 Gy con un margine di 0.5 cm) (*Low et al, IJROBP 2002*)
- “IMRT may one day rival and perhaps replace brachytherapy...”  
*Mundt and Roeske 2002*

## SIB

- All-in-one planning: sostituzione dei piani sequenziali con un solo piano di trattamento (diminuzione degli errori)
- Diminuzione del tempo totale di trattamento (migliore controllo locale, diminuzione dei costi)
- *Guerrero, IJROBP, 2005*: SIB ha ridotto il tempo totale di 9 giorni, con un guadagno effettivo di circa 5 Gy per la regione del boost, ma senza cambiamenti per la regione pelvica senza boost (erogata la stessa dose/ frazione o simile, per un intervallo di tempo uguale o simile)

# IGRT

- Sono stati riportati spostamenti uterini inter-frazione fino a 3 cm. La terapia guidata dalle immagini per monitorare la posizione dell'utero ed il riempimento della vescica consente la riduzione dei margini.
- Senza IGRT un margine di 15 mm intorno all'utero e la cervice e di 7-10 mm dal CTV linfonodale si è mostrato adeguato (*Han Y, IJROBP, 2006; Taylor A, Eur J Cancer, 2007*).



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 71, No. 5, pp. 1511–1517, 2008  
Copyright © 2008 Elsevier Inc.  
Printed in the USA. All rights reserved  
0360-3016/08/\$—see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2008.03.070

## PHYSICS CONTRIBUTION

---

### ESTIMATION OF SETUP UNCERTAINTY USING PLANAR AND MVCT IMAGING FOR GYNECOLOGIC MALIGNANCIES

LAKSHMI SANTANAM, PH.D., JACQUELINE ESTHAPPAN, PH.D., S  
S. MURTY GODDU, PH.D., SUMMER CHAUDHARI, M.S., SASHA V  
DANIEL A. LOW, PH.D., AND PERRY W

Department of Radiation Oncology, Washington University S



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 77, No. 5, pp. 1590–1595, 2010  
Copyright © 2010 Elsevier Inc.  
Printed in the USA. All rights reserved  
0360-3016/\$—see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2009.10.021

## PHYSICS CONTRIBUTION

---

### VOLUMETRIC IMAGING BY MEGAVOLTAGE COMPUTED TOMOGRAPHY FOR ASSESSMENT OF INTERNAL ORGAN MOTION DURING RADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER

CHRISTINE COLLEN, M.D., BENEDIKT ENGELS, M.D., MICHAEL DUCHATEAU, M.Sc., KOEN TOURNEL, M.Sc.,  
MARK DE RIDDER, M.D., PH.D., SAMUEL BRAL, M.D., DIRK VERELLEN, PH.D.  
AND GUY STORME, M.D., PH.D.

Department of Radiotherapy, Oncology Centre University Hospital Brussels (UZ Brussel), Brussels, Belgium

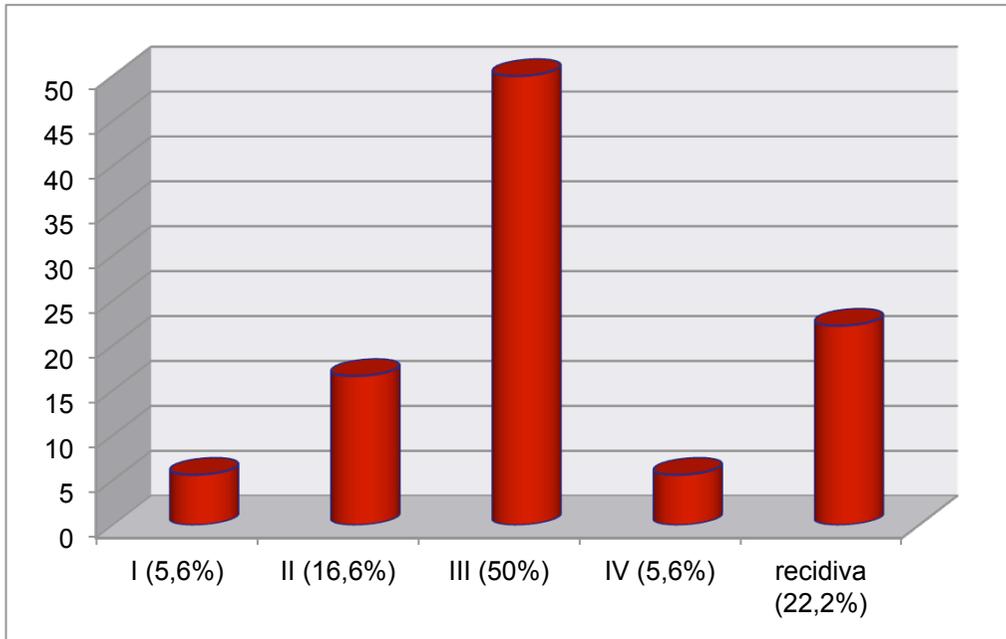
## PET/ PET-CT

- ✓ La FDG-PET ha una **sensibilità del 75% e una specificità del 92%:** quando paragonata con la stadiazione chirurgica per i LNF è meglio della TAC, Eco o RMN (*Rose PG, JCO, 1999, Mutic S, IJROBP, 2003*)
- ✓ E' molto accurata per la definizione delle recidive e delle metastasi (*Khan, Ann Nucl Med, 2005, Sakurai H, Gynecol Oncol, 2006*)
- ✓ In un'analisi multivariata Grigsby ha osservato che per la **progression free survival l'unica variabile significativa dal punto di vista prognostico era lo status linfonodale alla PET** (*Grigsby PW, JCO, 2001*)
- ✓ **Migliora la copertura del target senza aumentare la dose alla vescica o al retto** (*Mutic S, IJROBP, 2002, Lin LL, IJROBP, 2007*)
- ✓ **Può valutare la risposta del volume tumorale durante la terapia** nel carcinoma della cervice: è stata osservata una riduzione del volume tumorale del 50% entro 20 giorni dall'inizio della RT (*Lin LL, IJROBP, 2006*)

## IMRT con SIB o ipofrazionato, PET guidato

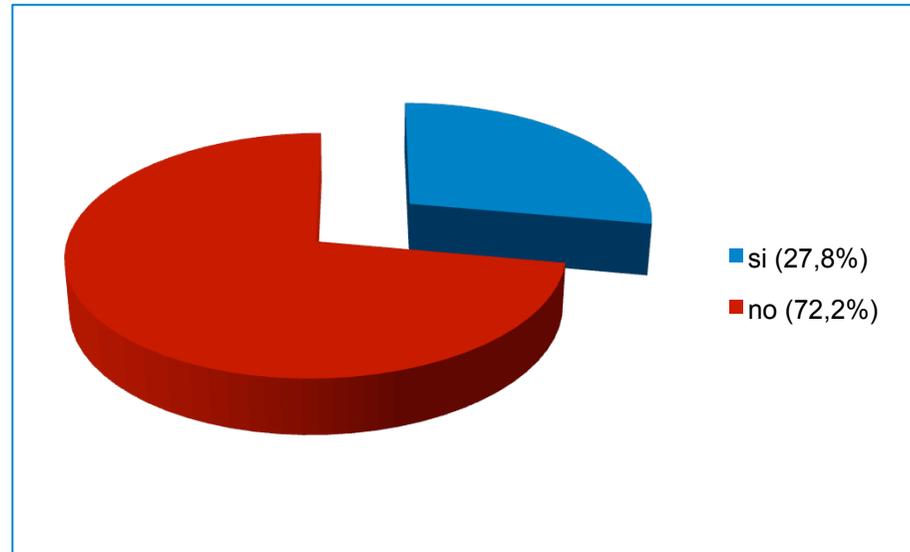
- Tra 03/2006 – 02/2012 più di 120 pazienti con tumori ginecologici sono state trattate con IMRT sulla pelvi +/- sulla regione lombo-aortica all'Ospedale San Raffaele
- 18 pazienti con carcinoma della cervice uterina
- Età mediana: 46,2 anni (33- 84 anni)
- Follow up mediano: 23,3 mesi (4,2- 67,6 mesi)
  
- IMRT elicoidale (Tomotherapy Hi-Art II) o volumetrico (Varian Rapid-Arc) per erogare un trattamento PET guidato ipofrazionato o con boost simultaneo integrato, sui linfonodi PET positivi o sul T, nelle pazienti che non potevano effettuare il boost di BT.

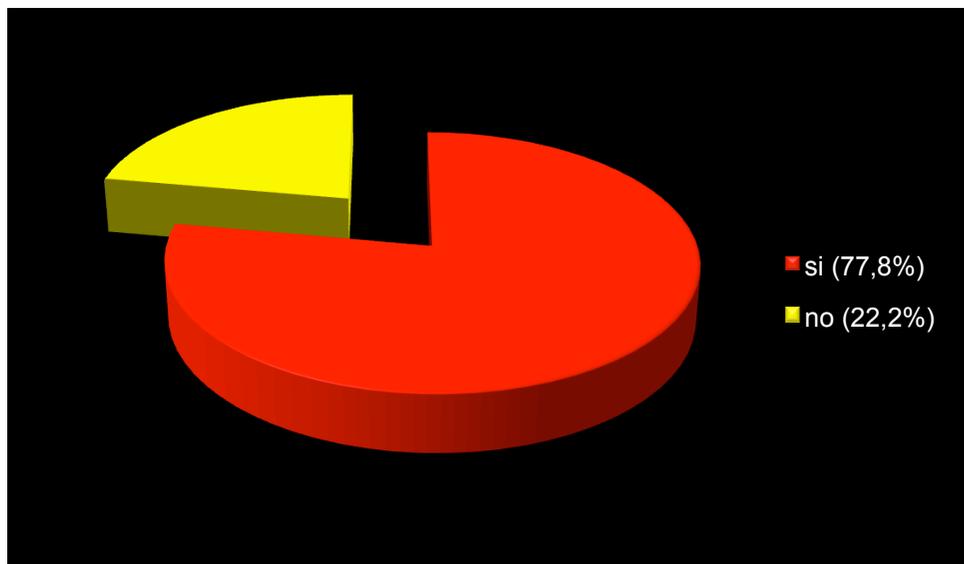
<b>Istologia</b>	<b>N pts (18)</b>
<b>Carcinoma Squamocellulare</b>	<b>11 (61,1%)</b>
<b>Adenocarcinoma</b>	<b>3 (16,7%)</b>
<b>Carcinoma Adeno-squamoso</b>	<b>2 (11%)</b>
<b>Carcinoma solido con aspetti a cellule chiare</b>	<b>1 (5,6%)</b>
<b>Carcinoma poco differenziato</b>	<b>1 (5,6%)</b>



Stadio

Chirurgia





## Chemioterapia

- ❖ La PET/CT di simulazione è stata sempre effettuata per includere i linfonodi pelvici e/o lomboaortici nel volume SIB
- ❖ Terapia erogata: 45 -50,4 Gy/ 25-28 fr sui linfonodi pelvici e/o LA, utero, cervice uterina, parametri, paracolpi, vagina  
SIB sui linfonodi PET+ o tumore
  
- ❖ Dose massima mediana: 63 Gy (53,76 Gy-66,25 Gy)
- ❖ Numero mediano di frazioni: 28 fr ( 22-30 fr)



## Definizione dei volumi

### CLINICAL INVESTIGATION

### Cervix

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

KAREN LIM, M.B.B.S.,\* WILLIAM SMALL, JR., M.D.,† LORRAINE PORTELANCE, M.D.,‡  
CARIEN CREUTZBERG, M.D.,§ JENNIFER DE LOS SANTOS, M.D.,¶ DAVID GAFFNEY, M.D., PH.D.,||  
LOREN K. MELL, M.D.,† ANUJA JHINGRAN, M.D.,# LORRAINE PORTELANCE, M.D.,\*\* TRACEY SCHEFTER, M.D.,††  
BETH E. C. IYER, M.D.,‡‡ MAHESH VARIA, M.D.,§§ KATHRYN WINTER, M.S.,¶¶ AND ARNO J. MUNDT, M.D.,|||  
ALEXANDRA TAYLOR, F.R.C.R.,\* AND MELANIE J. HARRIS, F.R.C.R.,\*  
Departments of \*Radiotherapy and †Medical Physics, ‡Department of Radiation Oncology, §Department of Radiation Oncology, ¶Department of Radiation Oncology, #Department of Radiation Oncology, \*\*Department of Radiation Oncology, ††Department of Radiation Oncology, ‡‡Department of Radiation Oncology, §§Department of Radiation Oncology, ¶¶Department of Radiation Oncology, and |||Department of Radiation Oncology, University of California, San Francisco, CA, USA

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 63, No. 5, pp. 1604–1612, 2005  
Copyright © 2005 Elsevier Inc.  
Printed in the USA. All rights reserved  
0360-3016/05/\$–see front matter

### PHYSICS CONTRIBUTION

#### MAPPING PELVIC LYMPH NODES: GUIDELINES FOR DELINEATION IN INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY

ALEXANDRA TAYLOR, F.R.C.R.,\* AND MELANIE J. HARRIS, F.R.C.R.,\*  
Departments of \*Radiotherapy and †Medical Physics, ‡Department of Radiation Oncology, §Department of Radiation Oncology, ¶Department of Radiation Oncology, #Department of Radiation Oncology, \*\*Department of Radiation Oncology, ††Department of Radiation Oncology, ‡‡Department of Radiation Oncology, §§Department of Radiation Oncology, ¶¶Department of Radiation Oncology, and |||Department of Radiation Oncology, University of California, San Francisco, CA, USA

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 71, No. 2, pp. 428–434, 2008  
Copyright © 2008 Elsevier Inc.  
Printed in the USA. All rights reserved  
0360-3016/08/\$–see front matter

### CLINICAL INVESTIGATION

### Uterus

#### CONSENSUS GUIDELINES FOR DELINEATION OF CLINICAL TARGET VOLUME FOR INTENSITY-MODULATED PELVIC RADIOTHERAPY IN POSTOPERATIVE TREATMENT OF ENDOMETRIAL AND CERVICAL CANCER

WILLIAM SMALL, JR., M.D.,\* LOREN K. MELL, M.D.,† PENNY ANDERSON, M.D.,‡  
CARIEN CREUTZBERG, M.D.,§ JENNIFER DE LOS SANTOS, M.D.,¶ DAVID GAFFNEY, M.D., PH.D.,||  
ANUJA JHINGRAN, M.D.,# LORRAINE PORTELANCE, M.D.,\*\* TRACEY SCHEFTER, M.D.,††  
REVATHY IYER, M.D.,‡‡ MAHESH VARIA, M.D.,§§ KATHRYN WINTER, M.S.,¶¶ AND ARNO J. MUNDT, M.D.,|||

Tomoterapia sulla pelvi, SIB sul BTV fino a 66.25 Gy/ 25 fr. In RC locale ha presentato metastasi polmonari a maggio 2012 → tomoterapia 54 Gy/6 fr → In vita a 39.8 mesi

What's Next
User Name: Fodor Andrei

**Adjust Fractionization Schedule**

- ➔ Modify the fraction count or adjust details for each fraction as necessary.
- ➔ Run **Final Dose**.
- ⌚ When you are satisfied with the plan, click Final Accept.

5 Gy. plan.

Unlock All Fractions

Fraction	Fraction Date	Dose
1	March 06, 2009	2.65
2	March 07, 2009	2.65
3	March 18, 2009	2.65
4	March 19, 2009	2.65
5	March 20, 2009	2.65
6	March 23, 2009	2.65
7	March 24, 2009	2.65
8	March 25, 2009	2.65
9	March 26, 2009	2.65
10	March 27, 2009	2.65
11	March 30, 2009	2.65
12	March 31, 2009	2.65
13	April 01, 2009	2.65
14	April 02, 2009	2.65
15	April 03, 2009	2.65

Dose Display

Isodose

70.887
66.25
62.938
59.625
53
45
42.75
20

Patient Images

Finalize

Final Dose

Final Accept

Plan Report

Tumor Settings

Name	Display	Color
PTV utero	<input checked="" type="checkbox"/>	Red
btv	<input checked="" type="checkbox"/>	Purple
PTV LN	<input checked="" type="checkbox"/>	Orange

Sensitive Structure Settings

Name	Display	Color
Anse	<input checked="" type="checkbox"/>	Green
Body	<input type="checkbox"/>	Light Green
CTV utero	<input type="checkbox"/>	Magenta
CTV1	<input type="checkbox"/>	Cyan
CTV2	<input type="checkbox"/>	Yellow
Couch	<input type="checkbox"/>	Light Blue
Fantasma /	<input type="checkbox"/>	Pink
Fantasma f	<input type="checkbox"/>	Brown
LN Pelvic	<input type="checkbox"/>	Yellow
PTV1	<input type="checkbox"/>	Blue

Dose-Volume Histogram - Cumulative Mode Relative

Vol Min < 0.0 > Vol Max < Gy Min < 0.0 > Gy Max < 70.0 >

Tuesday, August 4, 2009
13:40:01

Tomoterapia sui linfonodi pelvici e LA, con SIB fino a 55 Gy/25 fr, sui linfonodi PET +. Boost di brachiterapia (15 Gy in unica frazione) RC stabile a 58 mesi

**1 Approved**

ion: HFS

**analysis**

delivery of 55.0 Gy. for the current plan. T plan is 1.718

Unlock All Fractions

Locked	Fraction Date	D
<input type="checkbox"/>	September 26, 2007	2.2
<input type="checkbox"/>	September 27, 2007	2.2
<input type="checkbox"/>	September 28, 2007	2.2
<input type="checkbox"/>	October 01, 2007	2.2
<input type="checkbox"/>	October 02, 2007	2.2
<input type="checkbox"/>	October 03, 2007	2.2
<input type="checkbox"/>	October 04, 2007	2.2
<input type="checkbox"/>	October 05, 2007	2.2
<input type="checkbox"/>	October 08, 2007	2.2
<input type="checkbox"/>	October 09, 2007	2.2

**What's Next**

**Adjust Fractionization Schedule**

- Modify the fraction count or adjust details for each fraction as necessary.
- Run **Final Dose**.
- When you are satisfied with the plan, click Final Accept.

User Name: Cattaneo M

**Dose Display**

Isodose

- 58.85
- 55
- 52.25
- 49.5
- 44
- 40
- 30
- 20

**Finalize**

Final Dose

Final Accept

Plan Report

**Tumor Settings**

Name	Display	Color
PTV.LINF	<input checked="" type="checkbox"/>	Red
PTV2	<input checked="" type="checkbox"/>	Magenta

**Sensitive Structure Settings**

Name	Display	Color
retto	<input checked="" type="checkbox"/>	Black
Body	<input checked="" type="checkbox"/>	Light Green
CTV.LINF	<input type="checkbox"/>	Cyan
Cavità Int-Int	<input checked="" type="checkbox"/>	Red
Cavità Int-S	<input checked="" type="checkbox"/>	Blue
Couch	<input type="checkbox"/>	Yellow
Fantasma /	<input type="checkbox"/>	White
Fantasma f	<input type="checkbox"/>	Yellow
Fedato par	<input checked="" type="checkbox"/>	Orange
Midollo Esp	<input checked="" type="checkbox"/>	Brown

**Dose-Volume Histogram - Cumulative Mode Relative**

Vol Min < 0.0 > Gy Min < 0.0 > Gy Max < 70.0 >

**Patient Images**

Tuesday, August 4, 2009

## Tossicità acuta

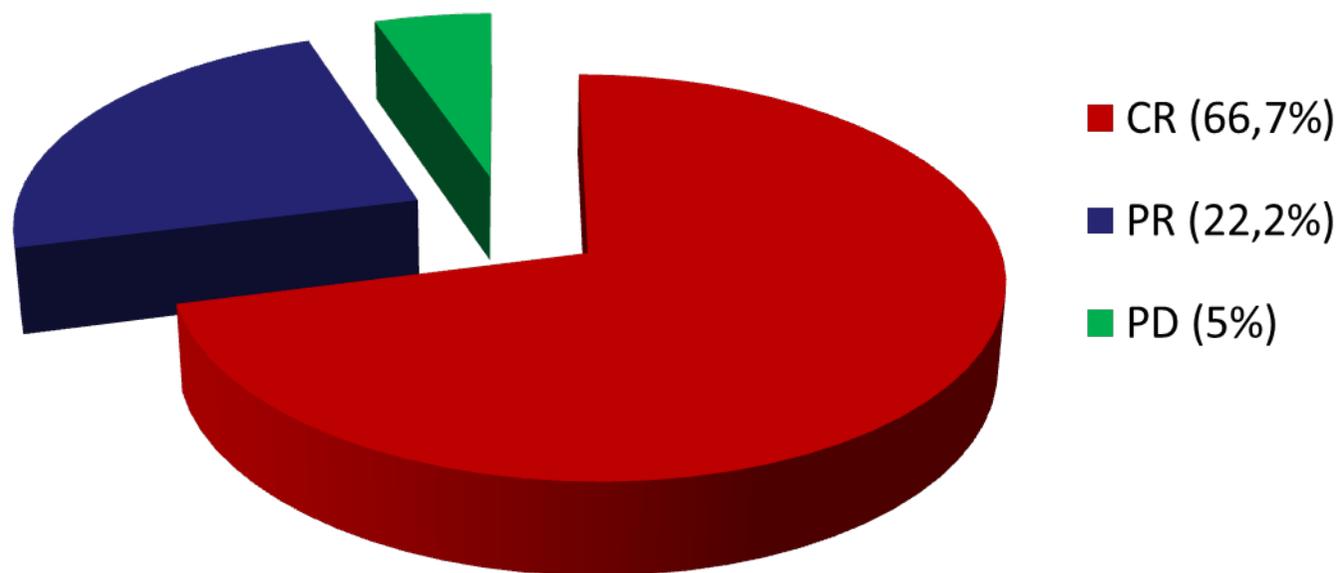
Tossicità acuta (18)	GE	GI	GU	Ematica	Astenia	Mucosite
G0	5 (27,8%)	16 (88,9%)	13 (72,2%)	15 (83,3%)	16 (88,9%)	16 (88,9%)
G1	5 (27,8%)	1 (5,6%)	3 (16,7%)	1 (5,6%)	2 (11,1%)	1 (5,6%)
G2	8 (44,4%)	1 (5,6%)	2 (11,1%)	1 (5,6%)	0	1 (5,6%)
G3	0	0	0	1 (5,6%)	0	0

# Tossicità tardiva

4/18 pazienti:

- 1 tossicità GU G1: nicturia, pollachiuria
- 1 tossicità GE G2: stipsi per fibrosi rettale e aderenze intestinali
- 1 tossicità mucosa G3: stenosi vaginale
- 1 tossicità **GU G3**: idronefrosi per ostruzione dell'uretere coinvolto dal linfonodo trattato con sovradosaggio, che ha necessitato di intervento chirurgico (E.I.: flogosi cronica sclerogena).

## Risposte alla terapia

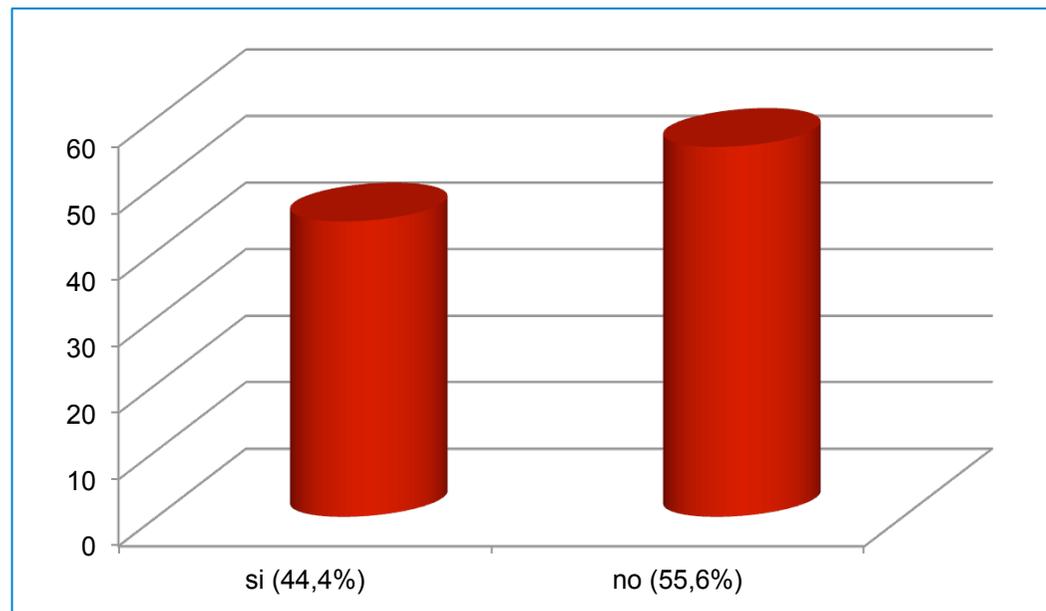


## Risultati:

- ✓ 10/18 pazienti erano in vita a maggio 2013
- ✓ 6 pazienti decedute
- ✓ 2 pazienti perse al follow up

Sopravvivenza mediana dalla diagnosi : 28 mesi (7,9-73,1 mesi)

### Recidiva a distanza



## CONCLUSIONI:

- I buoni risultati di tossicità e controllo locale della radioterapia delle pazienti con carcinoma della cervice uterina con IMRT ipofrazionato o con SIB dimostrano che, quando necessario:
  - la brachiterapia può essere sostituita ,
  - i linfonodi PET positivi possono essere controllati con un aumento della dose con SIB
- La progressione della malattia con secondarismi (polmonari, peritoneali, encefalici) indica la necessità di una migliore terapia sistemica

## **ADAPTIVE IGRT: ART**

- Per 14 pazienti con carcinoma della cervice la pianificazione della terapia è stata eseguita con una simulazione CR-RMN. La RMN pelvica è stata ripetuta a 30 Gy
- 46% delle pazienti presentavano una risposta alla RT
- La ripianificazione ha migliorato il risparmio del retto e dell'intestino tenue in caso di una diminuzione del GTV di >30 cc GTV

*(Van de Bunt, IJROBP, 2006)*

## **TRIAL CLINICI NECESSARI PER DEFINIRE:**

- La dose necessaria per i linfonodi PET positivi
- La dose necessaria per la sostituzione della brachiterapia

**GRAZIE!**



Tramonto visto dal settimo piano dell'Ospedale San Raffaele