



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

XXIV CONGRESSO NAZIONALE
AIRO 2014

Padova, 8-11 novembre



LIBRO DEGLI ABSTRACTS

SEGRETERIA AIRO

Via Farini, 62 - 00185 Roma
Tel./Fax 06 4741524
segreteria@radioterapiaitalia.it
www.radioterapiaitalia.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Studio E.R. Congressi - Triumph Group
Via Marconi, 36 - 40122 Bologna
Tel. 051 4210559 - Fax 051 4210174
ercongressi@thetriumph.com
www.ercongressi.it



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

XXIV CONGRESSO NAZIONALE AIRO 2014

Padova, 8-11 novembre



PRESIDENTE AIRO

Riccardo Maurizi Enrici

PRESIDENTE DEL CONGRESSO

Giovanni Mandoliti

COORDINATORE COMITATO ORGANIZZATORE

Giovanni Pavanato

PRESIDENTE ONORARIO

Guido Sotti

CONSIGLIO DIRETTIVO AIRO

Riccardo Maurizi Enrici, Presidente
Mauro Gaetano Trovò, Presidente eletto

Paola Franzone

Vittorio Donato

Antonio Grandinetti

Cesare Guida

Francesco Lucà

Stefano Maria Magrini

Stefano Pergolizzi

Sara Ramella

Marta Scorsetti

Marco Stefanacci

COMITATO SCIENTIFICO

Filippo Alongi

Renzo Corvò

Domenico Genovesi

Lorenzo Livi

Alessio G. Morganti

Umberto Ricardi

COMITATO ORGANIZZATORE

Filippo Alongi

Cristina Baiocchi

Franco Campostrini

Luigi Corti

Alessandro Gava

Abu Rumeileh Imad

Renzo Mazzarotto

Alessandro Testolin



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

XXIV CONGRESSO NAZIONALE AIRO 2014

Padova, 8-11 novembre



INDICE

Programma	1
Comunicazioni Orali Selezionate	47
Comunicazioni Orali	53
Poster	101
Indice degli Autori	a



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

XXIV CONGRESSO NAZIONALE AIRO 2014

Padova, 8-11 novembre



Programma

IMPATTO DELL'IMAGING NEL PLANNING RADIOTERAPICO

P. Bonomo

Firenze

Nelle ultime tre decadi la radioterapia oncologica è stata caratterizzata da una tumultuosa evoluzione tecnologica che, in ultima istanza, ha consentito un notevole miglioramento delle tecniche di trattamento: ciò ha conseguentemente portato, nella gran parte delle situazioni cliniche, ad una maggiore efficacia nella cura delle neoplasie ed allo stesso tempo ad una minore incidenza di tossicità acuta e tardiva per i pazienti, in definitiva ad un miglioramento dell'indice terapeutico. Unitamente alla continua ottimizzazione ingegneristica degli acceleratori lineari, il passaggio alla radioterapia moderna è stato definito, verso la fine degli anni '70, dall'introduzione della tomografia computerizzata (TC) come procedura principale nella simulazione di un trattamento. La possibilità di acquisire immagini del target tumorale tridimensionalmente, unitamente al parallelo sviluppo di softwares dedicati alla pianificazione del trattamento, segnala il passaggio tra la radioterapia "2D" (basata fondamentalmente sull'acquisizione di immagini planari con simulatore tradizionale) e la radioterapia tridimensionale o "3D". Se quindi da un lato l'applicazione dell'imaging TC ha consentito l'avvio della radioterapia moderna già alcune decadi fa, dall'altro, negli ultimi quindici anni, si è osservato un crescente interesse nella possibilità di integrare a vari livelli le procedure radioterapiche con metodiche di imaging complesse in ambito morfo-funzionale, in particolar modo quali la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la risonanza magnetica nucleare (RMN). Concettualmente, in radioterapia oncologica, l'utilizzo di dati "biologici" forniti dalle tecniche diagnostiche complesse summenzionate definisce un imaging "teragnostico"¹. Inoltre, l'integrazione di informazioni supplementari² di uno specifico target relativamente alla

sua dimensione temporale o "4D" (nel senso di movimento del bersaglio nel tempo durante una singola acquisizione TC o di una singola frazione di terapia; oppure di cambiamento volumetrico durante l'intero corso del trattamento radiante) e relativamente alle sue caratteristiche "funzionali" (nel senso di elementi biologici variabili a livello cellulare e/o tissutale) ha rivoluzionato l'approccio puramente "anatomico" della radioterapia. Il concetto di *dose painting*^{3,4} si riferisce infatti alla potenzialità di prescrivere, pianificare ed erogare un trattamento radioterapico in modo volutamente disomogeneo, tenendo conto della possibile "plasticità" tumorale a livello morfologico, temporale e molecolare.

Tali concetti, peraltro oggetto di intensa ricerca clinica e traslazionale in vari tumori primitivi, rivoluzionano quindi la classica visione "statica" del trattamento radiante diretto su un volume bersaglio in modo del tutto "omogeneo": è già oggi presente nella pratica clinica la consapevolezza che è fondamentale il "dove" un trattamento viene effettuato ma anche, parimenti, il "come" esso verrà o meno adattato e modulato sul singolo paziente e sul singolo target.

Nella pratica clinica, il grande impatto delle metodiche di imaging TC, RMN e PET sul planning radioterapico si osserva, in primo luogo, nella fase di definizione del target e nella contornazione dei volumi clinici. Considerando il workflow della pianificazione di un trattamento radiante nel suo complesso, la fase di determinazione del GTV e la scelta di quali aree vengano considerate CTV costituiscono senza dubbio l'anello debole dell'intera procedura: esse sono infatti una tra le principali cause di errore sistematico, ovvero quella tipologia di alterazioni che hanno maggior ripercussione sulla correttezza di tutto il trattamento radioterapico. In tal senso, è paradigmatica l'esperienza di Hong *et al.*⁵: sottoponendo un caso di carcinoma squamocellulare dell'orofaringe cT2N1M0 a venti differenti istituti internazionali con notevole esperienza nella cura di tumori maligni del distretto testa-collo, richiedendo a

ciascuno la propria definizione di volumi clinici nel caso in oggetto, è stata registrata una sostanziale eterogeneità inter-operatore nella contornazione del GTV e dei CTV. Inoltre, anche il range del CTV cumulativo è risultato essere molto ampio, con un dato medio di 250 cc fra valori estremi di 37 e 676 cc. L'implementazione di linee guida condivise a livello internazionale nella pratica clinica dovrebbe contribuire alla riduzione di tali differenze e pertanto facilitare il confronto clinico, sia in termini di risultati che di conduzione di studi clinici multi-istituzionali. In tale ambito, appare chiaro che, al di là delle possibili differenti dotazioni tecnologiche, una standardizzazione delle procedure per quanto concerne l'ausilio di metodiche di imaging supplementari alla TC di simulazione ed il loro impiego nella fase di definizione dei volumi clinici sia altrettanto fondamentale. L'utilizzo della PET con fluorodesossiglucosio marcato con F^{18} (18F - FDG) in oncologia trova oggi ampio spazio nella possibile conferma metabolica di un sospetto morfologico TC (si pensi alla possibile precoce diagnosi di un carcinoma polmonare non a piccole cellule - NSCLC - in fase iniziale) e nel completamento della stadiazione per alcuni tumori primitivi (NSCLC, esofago, linfomi, canale anale) oltre che in svariati altri casi dove l'informazione metabolica può modificare l'iter terapeutico di un paziente. Per quanto concerne la definizione del target, gli studi clinici hanno dimostrato un ruolo variabile della FDG-PET, a seconda del distretto esaminato, nell'effettivo miglioramento della determinazione dei volumi bersaglio: è senz'altro dimostrato il beneficio del suo utilizzo nella delimitazione del NSCLC6 (sia per quanto concerne le stazioni linfonodali mediastiniche, sia per quanto riguarda la discriminazione, a livello del GTV primitivo, tra tessuto patologico ed atelettasia del parenchima polmonare) mentre più controverso e tuttora oggetto di studi clinici è il ruolo della FDG-PET nei tumori del distretto testa-collo per quanto riguarda la scelta dei volumi clinici, specie linfonodali. Basandosi su esperienze preliminari con imaging metabolico, già nel 2000 Ling *et al.*⁷ hanno teorizzato la presenza di "sub-volumi" particolarmente attivi da un punto di vista di turnover cellulare all'interno di un unico GTV: tali aree, verosimile espressione di cloni cellulari con particolare aggressività, costituiscono il cosiddetto "biological target volume" (BTV). Nella pratica clinica, la scarsa specificità del tracciante 18F-FDG comunemente adottato limita fortemente la possibilità di guidare un'effettiva intensificazione del trattamento radiante a livello di sedi patologiche ipermetaboliche; diversi studi clinici prospettici hanno prodotto negli ultimi anni risultati contrastanti. Promettenti esperienze preliminari nella ricerca scientifica riguardano l'impiego di traccianti alternativi quali ad esempio molecole maggiormente specifiche per la proliferazione cellulare (F18 timidina) e per l'ipossia (quale il F18 misonidazolo). Un tracciante ampiamente utilizzato in PET nello studio del carcinoma prostatico è la colina (marcata con C^{11} o F^{18}): tale metodica, per quanto limitata per ridotte sensibilità e specificità nella diagnosi primaria del tumore primitivo e delle metastasi linfonodali, è oggi considerata molto promettente nella rista-

diagnosi in caso di recidiva malattia e, in caso di malattia loco-regionale, nel guidare⁸ il planning radioterapico, sia nell'ambito di (ri)trattamenti a frazionamento convenzionale che stereotassici. L'esempio del carcinoma della prostata è paradigmatico per quanto concerne la possibilità di integrazione di differenti metodiche di imaging morfo-funzionale: oltre alla PET colina, la RMN multiparametrica consente di caratterizzare alcuni elementi biologici in aggiunta all'elevata risoluzione di contrasto intrinseca alla metodica, con potenziale notevole impatto nell'"individualizzazione" del planning e delivery. In particolare, l'uso combinato delle sequenze pesate in T2 e dell'imaging in diffusione ("diffusion-weighted", DW), perfusione ("dynamic contrast-enhanced", DCE) e spettroscopia fornisce, oltre ad un evidente maggior potere diagnostico in termini di diagnosi precoce e di rivalutazione post-trattamento, ulteriori strumenti potenzialmente molto promettenti nel caratterizzare l'eterogeneità tumorale e la risposta ai trattamenti oncologici. Ad oggi, sia per quanto concerne il carcinoma prostatico che altri tumori primitivi quali retto, distretto testa collo, gliomi ad alto grado per citarne alcuni, non esistono raccomandazioni definitive relative all'impiego di tali metodiche diagnostiche morfo-funzionali in radioterapia; inoltre, l'elevato grado di complessità richiede che l'effettivo impatto di un imaging multimodale sul planning radioterapico venga validato prospetticamente mediante studi clinici controllati quanto più possibili omogenei, sia per quanto concerne la selezione dei pazienti che la riproducibilità tecnica di una tale complessa integrazione.

È auspicabile che, nel prossimo futuro, la crescente disponibilità tecnologica in radioterapia oncologica sia accompagnata da una rigorosa ricerca scientifica, con il fine ultimo di fornire solide evidenze per trattamenti sempre più individualizzati.

Bibliografia

1. Bentzen SM. Theragnostic imaging for radiation oncology: dosepainting by numbers. *Lancet Oncol* 2005;6:112-7.
2. Bentzen SM. Radiation therapy: intensity modulated, image guided, biologically optimized and evidence based. *Radiother Oncol*. 2005;77(3):227-30.
3. Bentzen SM, Gregoire V. Molecular imaging-based dose painting: a novel paradigm for radiation therapy prescription. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21(2):101-10.
4. Van Baardwick A, Bosman G, Bentzen SM, et al. Radiation dose prescription for non-small-cell lung cancer according to normal tissue dose constraints: an in silico clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 15;71(4):1103-10.
5. Hong TS, Tomè WA and Harari PM. Heterogeneity in head and neck IMRT target design and clinical practice. *Radiother Oncol*. 2012; 103(1): 92-98.
6. Van Baardwick A, Bosmans G, Boersma L, et al. PET-CT-based auto-contouring in non-small-cell lung cancer correlates with pathology and reduces interobserver variability in the delineation of the primary tumor and involved nodal volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 1;68(3):771-8.
7. Ling CC, Humm J, Larson S, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(3):551-60.
8. Schwarzenböck SM, Kurth J, Gocke Ch, et al. Role of choline PET/CT in guiding target volume delineation for irradiation of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40 Suppl 1:S28-35.

9. Grant K, Linderberg ML, Shebel H, et al. Functional and molecular imaging of localized and recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40 Suppl 1:S48-59.

I EVIDENZE (2013-2014) SULLA RADIOTERAPIA DELLE NEOPLASIE PROSTATICHE

A.G. Morganti^{1,2,3}, M. Di Bartolomeo¹

¹UO Radioterapia, ²UO Oncologia Generale, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ³Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

La radioterapia è una consolidata modalità terapeutica dei carcinomi prostatici. Scopo di questa breve revisione è quello di segnalare alcune delle più recenti evidenze pubblicate nella letteratura scientifica su questo argomento nel corso dell'ultimo anno.

Dose e frazionamento. Due pubblicazioni hanno riportato i risultati a lungo termine di confronti randomizzati sull'impatto della dose sull'outcome clinico. Creak e colleghi hanno trattato 136 pazienti confrontando 64 Gy con 64 Gy + boost di 10 Gy. Nello studio è stato anche eseguito un confronto tra diverse dimensioni dei margini dal target (1 cm vs 1.5 cm). Con un follow-up mediano di 13.7 anni, non sono state osservate differenze nei risultati clinici in base ai margini al target. Inoltre, l'impiego di una dose superiore non ha migliorato nessuno degli end-point (BDFS, DFS, sopravvivenza specifica, OS) (Creak 2013). Dearnaley e collaboratori hanno pubblicato i risultati a lungo termine dello studio RT01; 843 pazienti sono stati sottoposti ad ormonoterapia neoadiuvante e successivamente a radioterapia (64 vs 74 Gy). Con un follow-up mediano di 10 anni è stato registrato un significativo miglioramento della BDFS ma nessun impatto del dosaggio superiore sulla sopravvivenza (71% a 10 anni in entrambi i gruppi) (Dearnaley 2014). Due ulteriori studi randomizzati hanno invece valutato l'impatto del frazionamento della dose. Nello studio di Pollack e colleghi sono stati confrontati un trattamento convenzionale di 76 Gy in frazioni da 2 Gy con un trattamento ipofrazionato di 70.2 Gy in frazioni da 2.7 Gy. Con un follow-up mediano di 68 mesi non sono state osservate differenze significative in termini di sopravvivenza libera da recidiva biochimica. Non sono state osservate nemmeno differenze in termini di tossicità tardiva. Tuttavia, in una sottoanalisi i pazienti con funzionalità urinaria compromessa prima del trattamento hanno mostrato un significativo peggioramento delle funzioni urinarie dopo il trattamento ipofrazionato (Pollack 2013). Nello studio di Hoffman e collaboratori sono stati confrontati un braccio di radioterapia convenzionale (75.6 Gy in 1.8 Gy per frazione) con un braccio di trattamento ipofrazionato (72 Gy in 2.4 Gy per frazione). Con un follow-up mediano di 6 anni non sono state osservate differenze in termini di tossicità genito-urinaria. È stato osservato un incremento non statisticamente significativo nella tossicità tardiva intestinale nei pazienti sottoposti a trattamento ipofrazionato. La tossicità intestinale di grado maggiore o uguale al secondo è stata infatti del 5.1% dopo trattamento convenzionale e del 10.0%

dopo trattamento ipofrazionato. (Hoffman 2014).

Tecnica di trattamento. Heemsbergen e colleghi hanno selezionato 164 pazienti con carcinoma prostatico ad alto rischio arruolati in uno studio randomizzato che confrontava l'uso di campi rettangolari con campi conformati. La dose prescritta era di 66 Gy alla prostata e alle vescichette seminali con un margine di 15 mm. Con un follow-up mediano di 34 mesi sono stati osservati 9 fallimenti clinici nei pazienti con campi rettangolari vs 24 fallimenti clinici nel braccio di trattamento conformato (P=0.012) (Heemsbergen 2013). Michalski e collaboratori hanno confrontato 491 pazienti sottoposti a trattamento conformazionale con 257 pazienti sottoposti a trattamento con radioterapia ad intensità modulata. Gli autori hanno osservato un significativo miglioramento (con IMRT) dei parametri dosimetrici utilizzando la tecnica IMRT. È stata inoltre osservata una differenza statisticamente significativa nella tossicità G2, considerando insieme gli effetti collaterali a livello gastro-intestinale e genito-urinario. Nessuna delle due tecniche ha invece mostrato un vantaggio significativo in termini di tossicità acuta o tardiva, genito-urinaria e gastro-intestinale. (Michalski 2013).

Trattamenti adiuvanti e di salvataggio. Mason e colleghi hanno randomizzato pazienti candidati a trattamento ormonale neoadiuvante seguito da radioterapia ad un braccio con degarelix ed ad uno di goserelin associato a bicalutamide. Gli autori hanno osservato che l'efficacia del degarelix, in termini di riduzione del volume prostatico, non è inferiore a quella del goserelin associato a bicalutamide. Inoltre i pazienti che avevano ricevuto degarelix avevano anche mostrato una maggiore riduzione dei sintomi urinari. (Mason 2013). Mydin e collaboratori hanno confrontato il beneficio in termini di sopravvivenza di una terapia di salvataggio precoce vs tardiva. Gli autori hanno suddiviso 102 pazienti con recidiva dopo radioterapia in 3 gruppi: un gruppo trattato con PSA<10 ng/mL e metastasi a distanza assenti; un gruppo con PSA>10 ng/mL e metastasi a distanza assenti; un gruppo trattato con la presenza di metastasi a distanza. Gli autori hanno osservato una significativa differenza in termini di sopravvivenza dall'inizio del trattamento ormonale. La sopravvivenza a 10 anni è stata del 78% nei pazienti del primo gruppo, del 42% nei pazienti del secondo gruppo e del 29% nei pazienti del terzo gruppo.

Tossicità e terapie di supporto. Due studi hanno valutato la possibilità di ridurre le disfunzioni erettili nei pazienti sottoposti a radioterapia. Lo studio randomizzato di Ilic e colleghi non ha evidenziato un vantaggio nella funzione erettile a lungo termine in pazienti sottoposti a trattamento profilattico con sildenafil (Ilic 2013). Analogamente, Pisansky e colleghi hanno osservato che l'uso giornaliero del tadalafil non produce un miglioramento della funzione erettile (Pisansky 2014). Alcuni studi hanno invece valutato la possibilità di prevenire o curare la proctite attinica. Maggio e collaboratori, nel loro studio randomizzato, hanno osservato che clisteri di sodio butirrato non risultano efficaci nel ridurre l'incidenza, la severità e la durata della proctite attinica acuta (Maggio 2014). Yeoh e colleghi hanno

invece osservato che la coagulazione con argon plasma e l'uso topico di formalina hanno un'efficacia confrontabile nel controllo di lunga durata del sanguinamento rettale (Yeoh 2013). Infine, Chruscielwskda-Kiliszek e colleghi hanno confermato che la coagulazione con argon plasma è un sistema efficace nella gestione della proctite attinica cronica ma che l'aggiunta di un trattamento con sucralfato non ne influenza l'effetto clinico.

Bibliografia

1. Chruscielwskda-Kiliszek MR, Regula J, Polkowski M, Rupinski M, Kraszewska E, Pachlewski J, Czaczowska-Kurek E, Butruk E. Sucralfate or placebo following argon plasma coagulation for chronic radiation proctitis: a randomized double blind trial. *Colorectal Dis.* 2013;15:e48-55.
2. Creak A, Hall E, Horwich A, Eeles R, Khoo V, Huddart R, Parker C, Griffin C, Bidmead M, Warrington J, Dearnaley D. Randomised pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: long-term follow-up. *Br J Cancer.* 2013;109:651-7.
3. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar JL, Murphy C, Russell JM, Scrase CD, Parmar MK, Sydes MR. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 464-73.
4. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Witte MG, van Herk M, Lebesque JV. Radiotherapy with rectangular fields is associated with fewer clinical failures than conformal fields in the high-risk prostate cancer subgroup: results from a randomized trial. *Radiother Oncol.* 2013;107:134-9.
5. Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ, Skinner H, Levy LB, Takiar V, Choi S, Du W, Frank SJ, Johnson J, Kanke J, Kudchadker RJ, Lee AK, Mahmood U, McGuire SE, Kuban DA. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88:1074-84.
6. Ilic D, Hindson B, Duchesne G, Millar JL. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of nightly sildenafil citrate to preserve erectile function after radiation treatment for prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2013;57:81-8.
7. Maggio A, Magli A, Rancati T, Fiorino C, Valvo F, Fellin G, Ricardi U, Munoz F, Cosentino D, Cazzaniga LF, Valdagni R, Vavassori V. Daily sodium butyrate enema for the prevention of radiation proctitis in prostate cancer patients undergoing radical radiation therapy: results of a multicenter randomized placebo-controlled dose-finding phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89: 518-24.
8. Mason M, Maldonado Pijoan X, Steidle C, Guerif S, Wiegel T, van der Meulen E, Bergqvist PB, Khoo V. Neoadjuvant androgen deprivation therapy for prostate volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in men with intermediate- to high-risk prostate cancer: a randomised non-inferiority trial of degarelix versus goserelin plus bicalutamide. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25:190-6.
9. Michalski JM(1), Yan Y, Watkins-Bruner D, Bosch WR, Winter K, Galvin JM, Bahary JP, Morton GC, Parliament MB, Sandler HM. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:932-8.
10. Mydin AR, Dunne MT, Finn MA, Armstrong JG. Early salvage hormonal therapy for biochemical failure improved survival in prostate cancer patients after neoadjuvant hormonal therapy plus radiation therapy--a secondary analysis of irish clinical oncology research group 97-01. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:101-8.
11. Pisansky TM, Pugh SL, Greenberg RE, Pervez N, Reed DR, Rosenthal SA, Mowat RB, Raben A, Buyyounouski MK, Kachnic LA, Bruner DW. Tadalafil for prevention of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: the Radiation Therapy Oncology Group [0831] randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1300-7.
12. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Kanski AA, Stoyanova R, Movsas B, Greenberg RE, Uzzo RG, Ma C, Buyyounouski MK. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3860-8.
13. Yeoh E, Tam W, Schoeman M, Moore J, Thomas M, Botten R, Di Matteo A. Argon plasma coagulation therapy versus topical formalin for intractable rectal bleeding and anorectal dysfunction after radiation therapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:954-9.

NEOPLASIE GASTROINTESTINALI

L. Caravatta

U.O. Radioterapia sperimentale, Centro di Radioterapia e Medicina Nucleare, P.O. Businco, Cagliari, Italia

Esofago. Una recente revisione della letteratura ha nuovamente sottolineato il ruolo della chemioterapia (CT) in associazione alla radioterapia (CRT) sia nel trattamento preoperatorio delle neoplasie esofagee, che in caso di malattia inoperabile¹. A conferma di questo sono al momento disponibili i dati provenienti dall'analisi dei pattern di recidiva dopo CRT neoadiuvante rispetto alla sola chirurgia nel trattamento del cancro esofageo e/o della giunzione esofago gastrica (EGJ) degli studi CROSS². Dopo un follow-up minimo di 24 mesi (mediana di 45 mesi), il tasso di recidiva globale è stata del 35% contro il 58% della sola chirurgia, mostrando come la CRT preoperatoria abbia ridotto il tasso di recidiva loco-regionale (LRR) dal 34% al 14% (P<.001) e di carcinosi peritoneale dal 14% al 4% (P<.001). I risultati di una recente meta-analisi volta a valutare l'incidenza di complicanze e mortalità postoperatoria nei trattamenti di CT o CRT neoadiuvante rispetto alla sola chirurgia, non hanno inoltre mostrato un incremento della morbilità o mortalità attribuibile ad entrambe le terapie neoadiuvanti. Maggior attenzione bisogna però porre in caso d'istologia squamocellulare in cui l'analisi dei sottogruppi ha mostrato un aumentato rischio di mortalità postoperatoria totale e correlata al trattamento [RR: 1.95 (95% CI: 1.06 - 3.60; P=0.032) e 1.97 (95% CI: 1.07 - 3.64; P=0.030), rispettivamente]³. Negli ultimi anni al fine di massimizzare la sua efficacia, la CRT si è avvalsa dell'associazione di terapie biologiche (*molecularly target therapies*)⁴. Lo studio randomizzato di fase II G05-92⁵ ha valutato l'efficacia, in termini di tasso di risposta patologica completa (pCR), del Cetuximab in associazione alla RT seguita da chirurgia, in pazienti con cancro dell'esofago e/o della EGJ, potenzialmente resecabile. Un tasso di pCR comparabile con i dati disponibili in letteratura circa il trattamento CRT, pari al 48% nei 31 pazienti sottoposti a esofagectomia, con una buona tollerabilità è stato mostrato. Il contributo della CT di induzione prima della CRT preoperatoria nel trattamento del cancro esofageo, resta, invece ancora non noto. Lo studio di fase

Il NCT 00525915 ha indagato il tasso di pCR dopo CT d'induzione e CRT. 126 pazienti sono stati randomizzati nei due rispettivi bracci (A: sola CRT neoadiuvante; B: CT + CRT neoadiuvante). I risultati non hanno mostrato un incremento statisticamente significativo in termini di pCR (13% vs 26%, $P=0,094$) e sopravvivenza globale (OS mediana: 45,62 mesi, 95% CI 25.56-NA vs 43.68 mesi, 95% CI 27.63-NA; $P=0,69$)⁶. Riguardo al trattamento CRT esclusivo nei pazienti non suscettibili di chirurgia, i risultati finali dello studio di fase II-III, PRODIGE5/ ACCORD17 volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità di 5Fu e Oxaliplatino (FOLFOX) rispetto a 5Fu e Cisplatino in aggiunta a RT, sono al momento disponibili⁷. FOLFOX rispetto a 5Fu e Cisplatino non ha mostrato un miglioramento in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia [median PFS=9.7 m (95% CI 8.1-14.5) vs 9.4 m (95% CI 8.1-10.6); HR 0.93, 95% CI 0.70-1.24; $p=0.64$], né di eventi avversi globali di Grado 3 e 4. Del resto, in considerazione di una differente incidenza registrata in termini di neuropatia e rialzo delle transaminasi nel braccio FOLFOX, rispetto ad un maggior tasso di mucositi, alopecia e rialzo della creatinina nel braccio 5Fu+ Cisplatino, portava gli autori a concludere come FOLFOX possa rappresentare una scelta terapeutica conveniente, riducendo l'onere del costo del trattamento attraverso un regime più facile da amministrare e quindi, potenzialmente, migliore per la qualità della vita dei pazienti e un regime alternativo nei pazienti cisplatino-intolleranti. Infine il Docetaxel in aggiunta a Cisplatino e 5-Fu + RT nel trattamento esclusivo dei pazienti con neoplasia localmente avanza dell'esofago seppur abbia mostrato un incremento di tossicità in termini di mielosoppressione ed esofagite, ha prodotto un vantaggio in termini di PFS e OS tale da essere raccomandato per studi successivi in associazione a RT con dosi totali di 50.4 Gy⁸.

Giunzione gastro-esofagea e stomaco. Il trattamento primario per il cancro gastrico è la resezione chirurgica. Anche per l'adenocarcinoma dell'EGJ, che è spesso incluso negli studi di cancro gastrico, la chirurgia rappresenta in genere la strategia di gestione iniziale. Tuttavia, i tassi di recidiva locoregionale e a distanza restano elevati⁹. La CT neoadiuvante, in associazione o meno con la RT, ha dimostrato di avere un beneficio in termini di OS nei pazienti con adenocarcinoma esofago-gastrico rispetto alla sola chirurgia (HR=0.81; 95% CI= 0.73-0.89; $p<0.0001$). Un maggiore vantaggio sembra inoltre esservi con la CRT e per le neoplasie dell'EGJ, ma è necessaria una conferma da studi prospettici¹⁰. Con riferimento al cancro gastrico, i dati di una recente meta-analisi (14 studi randomizzati, 2.853 pazienti), hanno confermato il beneficio sulla sopravvivenza a 3 anni (RR 1.19, 95% CI 1,05-1,35) e a 5 anni (RR 1,25, IC 95% 1,12-1,40) della RT postoperatoria. Un significativo vantaggio è stato, inoltre, osservato anche nel sottogruppo di analisi della RT preoperatoria, sia a 3 anni (RR 1,56, IC 95% 1,19-2,05) che a 5 anni (RR 1,40, IC 95% 1,13-1,73), in assenza di un aumento della mortalità con la RT preoperatoria. Le evidenze disponibili da tale meta-analisi sono però al momento

insufficienti per determinare il beneficio della RT postoperatoria dopo una linfadenectomia estesa e resezione radicale¹¹. Un miglioramento significativo offerto dalla CRT postoperatoria rispetto alla sola CT adiuvante in termini di OS (HR 0,80, IC 95% 0,65-0,98, $p=0,03$) e DFS (HR 0,76, 95% CI 0,63-0,91, $p=0,003$) è stato, invece dimostrato da una ulteriore meta-analisi (6 studi clinici, 1.171 pazienti)¹². Tale vantaggio è inoltre stato riscontrato sia nei pazienti con resezione radicale (R0)¹³ che in caso di margini positivi (R1)¹⁴. Il vantaggio della CRT adiuvante per i pazienti con cancro gastrico dopo linfadenectomia D2 rimane invece controversa. I risultati di una meta-analisi (6 studi, 2.135 pazienti), hanno mostrato un significativo miglioramento della OS (HR=0,79, IC 95% 0,68-0,92, $p=0,002$) e della sopravvivenza libera da recidiva (RFS) a 5 anni (HR=0,81, IC 95% 0,70-0,93, $p=0,004$) nei pazienti sottoposti a CRT rispetto a sola chirurgia, in assenza di differenze nel tasso di tossicità e di metastasi a distanza (RR=0,93, 95% CI 0,82-1,06, $p=0,304$)¹⁵, confermando in parte i risultati di un precedente studio di confronto indiretto¹⁶.

Retto. Il trattamento del cancro del retto è notevolmente cambiato negli ultimi anni. Le attuali strategie

si stanno muovendo verso un approccio personalizzato basato sulla ri-stadiazione preoperatoria e sulla risposta ai trattamenti neoadiuvanti¹⁷⁻¹⁸. L'efficacia e la sicurezza della RT neoadiuvante nella gestione di cancro del retto è stata recentemente confermata da una meta-analisi. La RT neoadiuvante ha migliorato il controllo locale (HR: 0,59; 95% CI 0,48-,72) rispetto alla sola chirurgia, anche dopo l'asportazione totale del mesoretto (TME). In aggiunta, CRT migliora ulteriormente il controllo locale rispetto alla sola radioterapia (0,53;0,39-0,72)¹⁹. Il beneficio in termini di tasso di resezione radicale (R0) e di pCR viene inoltre confermato anche in pazienti anziani (>75 anni) da un'analisi esplorativa dello studio di fase III ACCOR12/PRODIGE 2²⁰. Il regime CT ottimale da somministrare in concomitanza alla RT preoperatoria resta dibattuto. I risultati dello studio R-04 che ha confrontato 4 regimi chemioterapici, hanno mostrato come la Capecitabina orale in associazione alla RT preoperatoria ha la stessa efficacia in termini di tasso di pCR, intervento chirurgico sfintere-sparing e downstaging chirurgica rispetto al 5Fu in infusione venosa continua. L'aggiunta di Oxaliplatino non ha migliorato gli esiti chirurgici, mostrando, invece, un incremento di tossicità (diarrea) di grado 3 o 4 ($P<0,001$). Si attendono i risultati definitivi al fine di valutare l'effetto su controllo locale, OS e PFS²¹. L'aggiunta del Cetuximab o del Bevacizumab ha mostrato risultati promettenti in studi di fase I e II, che necessitano successive conferme²²⁻²⁴. La TME convenzionale è considerata lo standard di cura dopo CRT preoperatoria. Tuttavia in pazienti selezionati un'altra possibilità chirurgica è rappresentata dall'escissione locale (TEM). I risultati preliminari di uno studio multicentrico di fase II in pazienti con adenocarcinoma del retto con stadio T3 o T2 bassi con evidenza di una maggiore risposta clinica dopo CRT preoperatoria e, in seguito, sottoposti a escissione locale transanale a tutto

spessore, hanno mostrato un'OS, DFS e una DFS locale a 3 anni pari rispettivamente al 91.5% (95% CI: 75.9-97.2), 91.0% (95% CI:77.0-96.6) and 96.9% (95% CI: 80.3-99.5). Un periodo più lungo di follow-up è necessario per confermare questi risultati²⁵. In aggiunta la possibilità di non eseguire nessun intervento chirurgico immediato (*Watch and Wait*) può rappresentare un'opzione terapeutica in pazienti selezionati con risposta clinica completa dopo CRT neoadiuvante al fine di evitare una maggiore morbilità causata dai disturbi funzionali post-chirurgia radicale, aprendo nuove frontiere terapeutiche nel trattamento del carcinoma del retto²⁶. Infine, con riferimento alle terapie adiuvante, il recente aggiornamento di risultati dello studio randomizzato EORTC 22921 non mostrando alcun beneficio a lungo termine della CT adiuvante nei pazienti con carcinoma del retto che avevano già ricevuto RT o CRT preoperatoria, apre nuove e controverse questioni, circa la pratica clinica di una CT adiuvante dopo RT o CRT preoperatoria²⁷. La necessità di considerare in tale ambito differenti fattori prognostici che possano avere un impatto sui risultati di OS e DFS emerge infine anche da una recente *pooled analysis* su 1,338 pazienti²⁸.

Bibliografia

- Lloyd S, Chang BW. Current strategies in chemoradiation for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5:156-65.
- Oppedijk V, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol.* 2014;32:385-91.
- Kumagai K, et al. Meta-analysis of postoperative morbidity and perioperative mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. *Br J Surg.* 2014;101:321-38.
- Cellini F, Valentini V. Targeted therapies in combination with radiotherapy in oesophageal and gastroesophageal carcinoma. *Curr Med Chem.* 2014;21:9904.
- Becerra CR, et al. A phase II study with cetuximab and radiation therapy for patients with surgically resectable esophageal and GE junction carcinomas: Hoosier Oncology Group G05-92. *J Thorac Oncol.* 2013;8:1425-9.
- Ajani JA, et al. A phase II randomized trial of induction chemotherapy versus no induction chemotherapy followed by preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2013;24:2844-9.
- Conroy T, et al. Fédération Francophone de Cancérologie Digestive and UNICANCER-GI Group. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:305-14.
- Higuchi K et al; Kitasato Digestive Disease and Oncology Group. Definitive chemoradiation therapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) in advanced esophageal cancer: a phase 2 trial (KDOG 0501-P2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 89:872-9.
- Sandler S. Esophagogastric junction and gastric adenocarcinoma: neoadjuvant and adjuvant therapy, and future directions. *Oncology (Williston Park).* 2014 ;28:505-12.
- Ronellenfitch U et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer.* 2013;49:3149-58.
- Li LL, et al. Benefit of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35:4957-66.
- Soon YY, et al. Postoperative chemo-radiotherapy versus chemotherapy for resected gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2014;58:483-96.
- Min C, et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: a meta-analysis of randomized trials. *Oncology.* 2014;86:79-85.
- Stiekema J, et al. Does Adjuvant Chemoradiotherapy Improve the Prognosis of Gastric Cancer After an R1 Resection? Results from a Dutch Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 2014 Aug 28. [Epub ahead of print]
- Liang JW, et al. Is postoperative adjuvant chemoradiotherapy efficacious and safe for gastric cancer patients with D2 lymphadenectomy? A meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2014. [Epub ahead of print].
- Yang Q, et al. Indirect comparison showed survival benefit from adjuvant chemoradiotherapy in completely resected gastric cancer with d2 lymphadenectomy. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:634929.
- Vignali A, De Nardi P. Multidisciplinary treatment of rectal cancer in 2014: Where are we going? *World J Gastroenterol.* 2014;20:11249-11261.
- Cerezo L, et al. Current treatment of rectal cancer adapted to the individual patient. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2013;18:353-62.
- Rahbari NN, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:4169-82.
- François E, et al. Results in the elderly with locally advanced rectal cancer from the ACCOR12/PRODIGE 2 phase III trial: tolerance and efficacy. *Radiat Oncol.* 2014;110:144-9.
- O'Connell MJ, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol.* 2014;32:1927-34.
- Fokas E, et al. Preoperative chemoradiation therapy with capecitabine/oxaliplatin and cetuximab in rectal cancer: long-term results of a prospective phase 1/2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:992-9.
- Fornaro L, et al. Bevacizumab in the pre-operative treatment of locally advanced rectal cancer: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6081-91.
- Borg C, et al. Pathological response and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T3 resectable rectal cancer: a randomized, non-comparable phase II study. *Ann Oncol.* 2014 Aug 13. [Epub ahead of print].
- Pucciarelli S, et al. Local excision after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of a multicenter phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum.* 2013;56:1349-56.
- Habr-Gama A, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum.* 2013;56:1109-17.
- Bosset JF, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):184-90.
- Genovesi D, et al. Postoperative 5-FU based radiochemotherapy in rectal cancer: retrospective long term results and prognostic factors of a pooled analysis on 1,338 patients. *Anticancer Res.* 2013;33:4557-66.

CRITICITÀ NEL TIMING TERAPIA SISTEMICA-RADIOTERAPIA

F. Paiar

Firenze

Il carcinoma della rinofaringe è una malattia caratterizzata da una marcata tendenza alla progressione locale (parafaringe, fosse nasali, base cranica), regionale (linfonodale cervicale) e a distanza (metastasi ematogene prevalentemente allo scheletro, al fegato, linfonodi extraregionali e al polmone). L'aggressività di questa patologia, associata alla nota radio e chemiosensibilità, ha fatto sì che negli anni la terapia sistemica sia stata oggetto di profondo studio sia per quanto riguarda i regimi da utilizzare che il timing. Numerose meta-analisi hanno dimostrato il beneficio in termini di controllo locale (LC) e sopravvivenza (OS) della radio-chemioterapia (RCT) rispetto alla sola radioterapia esclusiva (RT). In particolare la metanalisi pubblicata da Huncharak et al. ha confrontato i risultati in termini di LC e OS in sei studi randomizzati: l'aggiunta della chemioterapia alla RT esclusiva ha portato un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) e OS rispettivamente del 34% e del 21% a 4 anni, indipendentemente dal timing della chemioterapia. Langendijk et al. ha valutato l'impatto della RCT in un totale di 2450 pazienti arruolati in 10 studi clinici: i risultati di questa metanalisi hanno confermato il beneficio della RCT in termini di OS, in particolare l'effetto maggiormente significativo da un punto di vista statistico (Hazard Ratio, HR, =0.48; 95% CI, 0.32-0.72) è stato osservato nei regimi che prevedevano una somministrazione della chemioterapia concomitante alla radioterapia. Thephamongkhon *et al.* ha effettuato una metanalisi su più di 9000 pazienti caucasici e non. L'aggiunta della chemioterapia alla RT ha mostrato un impatto significativo sulla OS sia in un setting concomitante che in caso di regimi d'induzione: l'esclusione dei pazienti provenienti da studi non caucasici ha però diminuito sensibilmente il beneficio della chemioterapia di induzione nei pazienti esaminati. La metanalisi di Baujat et al. ha analizzato l'impatto della chemioterapia in otto studi randomizzati il cui reclutamento era stato concluso nel 2001. Fra gli studi analizzati, quattro trials valutavano l'efficacia della chemioterapia d'induzione (in uno studio associate a chemioterapia adiuvante), tre trials indagavano il ruolo della RCT concomitante (in associazione a chemioterapia adiuvante in due studi) ed infine uno studio analizzava il ruolo della chemioterapia adiuvante dopo RT. L'aggiunta della chemioterapia alla sola RT ha portato un guadagno assoluto in termini di OS del 6% a sei anni; è stata inoltre riscontrata una importante interazione fra il timing della chemioterapia e l'OS, poiché i risultati migliori sono stati ottenuti nei pazienti trattati con schemi di radio chemioterapia concomitante. Recentemente Zhang e collaboratori hanno pubblicato la prima metanalisi volta a confrontare la radio-chemioterapia concomitante con la radioterapia esclusiva. Sono stati presi in considerazione 6 studi controllati

randomizzati comprendenti 1483 pazienti provenienti da regioni endemiche. Da tale analisi è emerso una superiorità della RCT rispetto alla RT in termini di HR a due, tre e cinque anni (rispettivamente HR=0.65; 95% CI, 0.51-0.83.), 0.72;95% CI, 0.59-0.87 e 0.72; 95% CI, 0.54-0.95). I benefici in termini di OS ottenuti con la RCT concomitante sono stati osservati inoltre per quanto riguarda il controllo locale ed a distanza. La chemioterapia d'induzione rappresenta l'approccio sistemico più frequente nei primi studi randomizzati in pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe. Il razionale è quello di ridurre il burden tumorale prima dell'inizio del trattamento radiante ed allo stesso tempo eradicare eventuali micro-metastasi sovente presenti in questa tipologia di patologia. Rimane alto ad oggi l'interesse per tale modalità terapeutica, sebbene i risultati in letteratura non siano di univoca interpretazione. Ma et al. non hanno ottenuto alcun beneficio dall'aggiunta della chemioterapia neoadiuvante in pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe localmente-avanzato trattati con RT esclusiva. Uno studio condotto su 110 pazienti da Al-Amro et al. ha valutato l'efficacia del trattamento neoadiuvante seguito da RCT concomitante con cisplatino trisettimanale, riportando risultati incoraggianti in termini di fattibilità ed efficacia del trattamento. Lo studio randomizzato condotto verso la metà degli anni '90 dal International Nasopharyngeal Carcinoma Study Group in pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe localmente avanzato, è stato l'unico a dimostrare un beneficio in termini di DFS in pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante a base di bleomicina, cisplatino ed epirubicina seguita da RCT concomitante. Gli ottimi risultati ottenuti nei carcinomi squamocellulari localmente avanzati dall'utilizzo di regimi chemioterapici contenenti taxani (docetaxel, paclitaxel) ha nuovamente incoraggiato l'utilizzo della chemioterapia d'induzione nei pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe. Sono stati infatti pubblicati numerosi studi di fase II in cui tali regimi chemioterapici sono stati somministrati sia in un setting neoadiuvante che come chemioterapia di I linea in pazienti metastatici. Bossi et al hanno descritto la loro esperienza in 30 pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante secondo schema docetaxel, cisplatino e 5-FU (TPF) seguita da radioterapia ad intensità modulata (IMRT) associata a cisplatino. Tutti i pazienti hanno mostrato una risposta parziale (al termine del chemioterapia d'induzione associata ad un alto tasso di risposte complete al termine del trattamento (93%). Dopo un follow-up mediano di 2.9 anni l'80% dei pazienti era libero da malattia (OS a tre anni: 87%). Per quanto riguarda la tossicità, neutropenia e mucosite sono state le tossicità di grado 3-4 più frequentemente riportate. Bae et al. hanno riportato la loro esperienza su 33 pazienti trattati nell'ambito di uno studio di fase II. Tre cicli di chemioterapia secondo schema TPF precedevano la RCT con cisplatino trisettimanale (100 mg/m²); anche in questo caso i risultati sono stati incoraggianti con una OS a 3 anni pari all'86.1%. Hui e collaboratori hanno recentemente pubblicato i risultati di uno studio di fase II dove pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe localmente avanzato (stadio IIb, IV)

venivano randomizzati in due bracci di trattamento: chemioterapia di induzione (cisplatino + docetaxel) seguita da RCT concomitante o RCT esclusiva. I risultati in termini di OS e DFS sono stati sovrapponibili, a fronte però di una tossicità tollerabile nel braccio che prevedeva l'utilizzo di chemioterapia di induzione. Per quanto riguarda il potenziale ruolo della chemioterapia adiuvante, ad oggi non sono disponibili risultati univoci circa il beneficio ottenuto dall'aggiunta della chemioterapia adiuvante al trattamento RCT in termini di OS e LC. In conclusione vari studi di fase III hanno evidenziato un vantaggio, in termini di controllo loco-regionale e di sopravvivenza, dell'associazione tra radioterapia e chemioterapia con cisplatino rispetto ad un trattamento radioterapico esclusivo in pazienti con malattia locoregionale avanzata. Recenti metanalisi hanno confermato l'utilità dell'approccio chemio-radioterapico nei casi localmente avanzati, con un vantaggio in termini di event free serviva (EFS), maggior controllo locoregionale e a distanza, e un guadagno del 4-6% in termini di sopravvivenza a 5 anni. Il vantaggio è evidente soprattutto con l'associazione concomitante, mentre non si è osservato nessun miglioramento con la associazione sequenziale RT + chemioterapia adiuvante. La sequenza inversa, chemioterapia di induzione seguita da RT, ha offerto risultati controversi: nell'insieme si è osservato un miglioramento non significativo della sopravvivenza, anche se l' EFS è risultato essere migliore nei casi trattati con terapia di induzione.

NEOPLASIE DEL RINOFARINGE: GESTIONE DELLE TOSSICITÀ E QUALITÀ DI VITA

E.G. Russi
Cuneo

Nonostante i tumori del testa collo (HNC) incidano per il 4% di tutti i tumori, l'impatto sulla qualità della vita (QoL) è molto elevato.

La valutazione dei sintomi e delle funzioni del crocevia digestivo-respiratorio-fonatorio non sono di per se un indicatore surrogato della QoL. Infatti, la QoL include percezioni del paziente legate al benessere fisico (in senso biologico e fisiologico), ai sintomi connessi alla malattia ed alle terapie utilizzate, allo stato funzionale come percepito, in altri termini al senso di benessere generale legato alla salute (definito Health-related Quality of Life (HRQoL)). La HRQoL non considera fattori come quelli sociali ed economici, non controllabili da un punto di vista sanitario e pertanto usualmente non misurati.

Mentre la letteratura concernente la valutazione delle comuni tossicità (mucosite, disfagia, xerostomia, dermatite, dolore e, tardivamente, osteoradionecrosi della mandibola, perdita dell'udito e fibrosi cutanea) riporta delle scale di valutazione abbastanza oggettive (NCI CTCAE, RTOG/EORTC) descritte dal punto di vista medico, quelle relative alla inferenza delle tossicità sulla HRQoL sono incerte in quanto riportano il punto di vista percepito dal paziente che come tale riflette anche altri elementi della sfera umana come le

attese, le emozioni, lo stato sociale e finanziario dello stesso.¹

La Tabella 1 schematizza come siano raggruppabili i questionari in base alle aree di della QoL (domini) che vogliono prevalentemente indagare. Tali indagini possono contenere degli elementi confondenti tra cui uno dei maggiori nella letteratura è quello relativo al rischio di non distinguere il grado degli effetti collaterali o tardivi indagati e le misure della QoL generica o globale.² Ciò può comportare il rischio di inferire conclusioni sulla qualità di vita generica da questionari che indagano solo uno dei suddetti domini. Infatti, gli effetti di un'alterata funzionalità o di sintomi per incidere sulla QoL devono interferire con fattori soggettivi come l'attese del paziente, la sua spiritualità, le sue emozioni etc. Ad ogni modo, alcuni studi(3) riportano che l'IMRT costituisca la variabile indipendente responsabile di un miglioramento della HRQoL nei pazienti con tumori della testa collo, sebbene non siano riportati miglioramenti di sopravvivenza e di controllo di recidive locali ⁴⁻⁶ da parte della IMRT.

Tabella 1.

	Indaga	Tipo	domini	Questionari	Note
Health-related QoL	La sfera fisica, psicologica e sociale (legate allo stato di salute)	Generico		MDS SF36 SIP	
		Specifico	Per malattia (tumore, malattie croniche etc)	EORTC C30 FACT-G	Items 30 9 domini: fisico, ruolo interpersonale, cognitivo, emozionale, sociale, fatigue, dolore, nausea/vomito e globale
			Per SEDE (es. HN)	EORTC H/N35 FACT HN PSS HN	Al 19 item indagati in MDASI aggiunge sintomi specifici HN
			Per Sintomo o sintomi	MDASI BFI, BPI	Multisintomi Fatigue Dolore
			per funzione	MDADI EAT-10	Disfagia
			Per terapia	QOL-RTI/H&N HNRQ	

Tabella 2.

	Pow	Fang 2008	Fang 2007	Fang 2010
Tipo di studio	Prospettico	Prospettico	Retrospectivo	Retrospectivo
Tecnica RT	IMRT vs 2D	IMRT vs 3DCRT	3DCRTvs 2D	IMRT vs 2D
Numero pazienti	51	203	237	356
EORTC QLQ-C30 (Global QoL)		<0.05	<0.01	<0.001
Attività fisica			<0.01	<0.019
Ruolo sociale	0.035		<0.01	0.017
Sfera emotiva			<0.01	
Funzione cognitiva			<0.01	
Funzione sociale			<0.01	0.011
Fatigue		<0.05	<0.02	0.015
Nausea			<0.01	0.04
EORTC QLQ-C30 H&N35				
Dolore			<0.01	<0.031
Deglutizione	<0.05		<0.01	<0.001
Sensi		<0.05	<0.01	<0.001
Parlare	<0.05		<0.01	<0.001
Mangiare in pubblico			<0.01	<0.001
Contatti sociali			<0.01	<0.001
Sessualità				<0.046
Denti			<0.01	<0.001
Apertura bocca			<0.01	<0.001
Bocca secca		<0.05	<0.01	<0.001
Saliva spessa	<0.05		<0.01	<0.001
Tosse			<0.01	<0.012
Malessere		<0.05	<0.01	<0.002

Relativamente al rinofaringe studi prospettici e retrospektivi hanno cercato, comunque di riportare eventuali fattori predittivi (es. xerostomia, disfagia) di un deterioramento della QoL.

I sintomi più studiati che sembrano influenzare negativamente la HRQoL sono quelli che incidono sulla sfera della nutrizione(7) come la xerostomia (incluso bocca secca, e saliva spessa) (4) e la disfagia(8).

La particolare cura della gestione di queste tossicità, pertanto oltre ad evitare interruzioni dannose all'efficacia curativa, possono contribuire a migliorare anche la qualità della vita dei pazienti stessi.

Di qui il gruppo testa collo dell'AIRO ha promosso delle consensus per la gestione delle tossicità che saranno presentate in altra sessione.

Bibliografia

1. Morton RP, Izzard ME. Quality-of-life outcomes in head and neck cancer patients. *World J Surg.* luglio 2003;27(7):884-9.
2. Murphy BA, Ridner S, Wells N, Dietrich M. Quality of life research in head and neck cancer: A review of the current state of the science. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 giugno 2007;62(3):251-67.
3. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, Vazquez EG, Lau DH, Purdy JA. Intensity-Modulated Radiotherapy is Associated With Improved Global Quality of Life Among Long-term Survivors of Head-and-Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 1 settembre 2012;84(1):170-5.
4. Pow EHN, Kwong DLW, McMillan AS, Wong MCM, Sham JST, Leung LHT, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol.* 15 novembre 2006;66(4):981-91.
5. Kam MKM, Leung S-F, Zee B, Chau RMC, Suen JJS, Mo F, et al. Prospective Randomized Study of Intensity-Modulated Radiotherapy on Salivary Gland Function in Early-Stage Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *J Clin Oncol.* 1 novembre 2007;25(31):4873-9.
6. Peng G, Wang T, Yang K-Y, Zhang S, Zhang T, Li Q, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* settembre 2012;104(3):286-93.
7. Ramaekers BLT, Joore MA, Grutters JPC, van den Ende P, Jong J de, Houben R, et al. The impact of late treatment-toxicity on generic health-related quality of life in head and neck cancer patients after radiotherapy. *Oral Oncol.* agosto 2011;47(8):768-74.
8. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ. Impact of Late Treatment-Related Toxicity on Quality of Life Among Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3770-6.

TRATTAMENTI ABLATIVI: PRATICA CORRENTE O RICERCA CLINICA?

S. Arcangeli

Roma

A differenza di altri tumori maligni, l'adozione di terapie loco-regionali ablative come la chirurgia (S), la radioterapia stereotassica (SABR) e la radiofrequenza (RFA) nel management del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico è stata sempre scoraggiata a causa della prognosi infausta, che sembra perfino mettere in discussione l'esistenza di una condizione oligo-metastatica in questa malattia. Un mutamento nell'approccio terapeutico è avvenuto quando negli ultimi anni diversi lavori hanno mostrato

come in pazienti selezionati, con un numero limitato di focolai metastatici, l'aggiunta di trattamenti loco-regionali abbia avuto un impatto favorevole sulla sopravvivenza. La maggior parte delle evidenze che supportano un approccio più aggressivo nel NSCLC avanzato deriva da casistiche retrospettive, per lo più da serie chirurgiche. Ad esempio, il Registro Internazionale delle Metastasi Polmonari ha censito 5206 pazienti operati per metastasi polmonari da diverse primitività, riportando una sopravvivenza a 5 anni del 36%.¹ Tuttavia, a causa della natura retrospettiva di questi studi, non è del tutto chiaro se questi eccellenti risultati a lungo termine siano legati ad una accurata selezione dei pazienti arruolati piuttosto che al reale effetto del trattamento al quale sono stati sottoposti. Gli unici due studi randomizzati che promuovono il trattamento ablativo delle oligometastasi appartengono alla letteratura neuro-chirurgica/stereotassica – peraltro non specifica per il NSCLC – come il trial RTOG 9508,² e lo studio di Patchell.³ Il primo, che ha confrontato radioterapia panencefalica (WBRT) verso radioterapia panencefalica (WBRT) più radioterapia stereotassica (SRS) in pazienti con un massimo di 3 metastasi, ha documentato un vantaggio di sopravvivenza soltanto nei pazienti con una singola lesione (MST=6.5 vs 4.9 mesi, $p=0.0393$); il secondo, che ha randomizzato pazienti con una singola metastasi encefalica a ricevere la sola radioterapia panencefalica (WBRT) verso resezione chirurgica (S) più radioterapia panencefalica (WBRT), ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti operati (sopravvivenza mediana=40 settimane vs. 15 settimane, $p=0.01$). Questi incoraggianti risultati a lungo termine provano l'esistenza di uno stato oligo-metastatico e possono rappresentare una solida base per disegnare trials clinici prospettici finalizzati a stabilire l'eventuale beneficio correlato all'inserimento di terapie loco-regionali ablative nella strategia terapeutica dei pazienti con NSCLC metastatico. Un altro importante argomento a favore di un approccio aggressivo in questo setting giunge dall'osservazione che il pattern predominante di ripresa di malattia dopo un trattamento sistemico riguarda le sedi di interessamento metastatico già note. Ad esempio, da un'analisi di uno studio di fase II dell'Università di Chicago che testava paclitaxel e oxaliplatino in pazienti con NSCLC avanzato, si evince che la metà di essi va incontro in seguito a progressione di malattia proprio nelle sedi inizialmente coinvolte, senza sviluppare nuove ulteriori lesioni [4]. Questa percentuale sale al 65% nel sottogruppo di pazienti con ≤ 4 lesioni. Analogamente, anche un'analisi di uno studio dell'Università del Colorado conferma che nei pazienti con NSCLC oligometastatico, la progressione di malattia dopo chemioterapia avviene in sedi di interessamento metastatico già note, e non in nuove altre.⁵ Infine, la caratterizzazione molecolare di alcuni sottotipi di malattia in stadio IV⁶⁻⁸ ha consentito il trattamento dei tumori che esprimono mutazioni con farmaci selettivi o targeted che hanno mostrato di prolungare la sopravvivenza e di indurre uno stato oligo-metastatico. In questo scenario una strategia terapeutica che incorpori tratta-

menti loco-regionali ablativi somministrati mediante tecnologie d'avanguardia appare corretta. Guardando a questi argomenti, l'integrazione di tali risorse potrebbe svolgere un ruolo decisivo nel tentativo di radicalizzare tutte le sedi metastatiche, purché in pazienti selezionati con un burden tumorale basso, quelli cioè con malattia oligometastatica. Recentemente due trials di fase II per i pazienti con NSCLC avanzato sono stati avviati: uno ha tentato di randomizzare i pazienti con NSCLC e metastasi ≤ 5 (con malattia stabile dopo due cicli di chemioterapia) ad alte dosi di radioterapia su tutti le sedi macroscopiche rispetto a 2 cicli di ulteriore chemioterapia (NCT00887315); un altro ha invece cercato di randomizzare i pazienti con NSCLC e ≤ 3 metastasi (con malattia stabile dopo 2-6 cicli di chemioterapia) ad alte dosi di radioterapia su tutte le sedi evidenti rispetto alla sola osservazione (NCT00776100I). Purtroppo entrambi si sono conclusi prematuramente per scarso arruolamento. Il trial SABR-COMET è uno studio randomizzato di fase II, attivo in Canada e nei Paesi Bassi (NCT01446744) che sta reclutando pazienti con un massimo di 5 oligometastasi metacrone e tumori primitivi di diverso istotipo controllati a ricevere radioterapia stereotassica (SABR) su tutti le sedi di malattia rispetto ad un approccio standard di sola chemioterapia palliativa e/o radioterapia.⁹ In conclusione, attualmente ci sono pochi dati per sostenere l'impiego di strategie ablative nella management del NSCLC stadio IV. Se non del tutto curativo, un approccio più aggressivo potrebbe quantomeno trasformare il tumore polmonare avanzato in una malattia cronica, e merita di essere ampiamente verificato in ulteriori studi clinici controllati.

Bibliografia

1. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:37-49.
2. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *The Lancet* 2004;363:1665.
3. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A Randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
4. Mehta N, Mauer A.M, Hellman S, et al., "Analysis of further disease progression in metastatic non-small cell lung cancer: implications for locoregional treatment," *International Journal of Oncology*, vol. 25, no. 6, pp.1677-1683, 2004.
5. Rusthoven K.E, Hammerman S.F, Kavanagh B.D, et al. Is there a role for consolidative stereotactic body radiation therapy following first-line systemic therapy for metastatic lung cancer? A patterns-of-failure analysis. *Acta Oncologica*, vol. 48, no. 4, pp. 578-583, 2009.
6. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:958-67.
7. Mok T.S, Wu Y.L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-57.
8. Kwak E.L, Bang Y.J, Camidge D.R, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1693-703.
9. Palma D, Haasbeek CJ, Rodrigues G, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer*

2012;12:305.

TRATTAMENTI LOCALI NEL NSCLC METASTATICO. OPZIONI RADIOTERAPICHE

M. Trovò

Aviano (PN), Italia

Il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta la causa più frequente di morte per tumore nel mondo, e la sopravvivenza globale considerando tutti gli stadi a 5 anni è circa del 14%. Il 50% dei pazienti affetti da NSCLC si presenta con una malattia avanzata metastatica (Stadio IV), malattia che essenzialmente viene trattata con intento palliativo.

Diverse meta-analisi, inclusa quella recente condotta dal "NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group" pubblicata su *Journal of Clinical Oncology* nel 2008, hanno dimostrato che la chemioterapia migliora la sopravvivenza globale nei pazienti con NSCLC in stadio metastatico rispetto alle migliori cure di supporto. E' stato documentato un vantaggio di sopravvivenza ad un anno del 9%, e un incremento assoluto della sopravvivenza mediana di 1.5 mesi, passando quindi da 4,5 mesi a 6 mesi.

Quindi i pazienti in stadio IV sono considerati essere incurabili, e la maggior parte di questi è trattato con chemioterapia e radioterapia con finalità palliative. Vi sono però evidenze emergenti sull'utilizzo della radioterapia con finalità radicale anche nel paziente affetto da NSCLC in stadio metastatico.

La presente lettura vuole discutere le possibili opzioni radioterapiche in scenari nuovi e diversi del NSCLC in stadio IV. Vi sono evidenze preliminari che la radioterapia radicale può associarsi ad un beneficio clinico quando venga erogata a livello del tumore primitivo in concomitanza alla chemioterapia. Altre ipotesi sostengono il ruolo della radioterapia radicale a livello delle singole metastasi, quando il carico di malattia sia limitato (oligometastasi), sia nel paziente definito oligometastatico *de novo* che *indotto*.

Al momento attuale è stato documentato che esistono diversi fattori prognostici legati alla malattia e al tumore, che si associano a sopravvivenze superiori a 2-5 anni. Resta tuttora da dimostrare con sufficiente evidenza che il trattamento radiante locale del NSCLC abbia un significato prognostico. Il trattamento standard del NSCLC in stadio IV resta il trattamento chemioterapico sistemico, come documentato da numerosi studi randomizzati e diverse meta analisi, e trattamenti radianti locali con finalità radicale dovrebbero essere considerati solo in studi clinici controllati.

INDICAZIONI, DOSI E VOLUMI NELL'IRRADIAZIONE DEI SARCOMI DELLE PARTI MOLLI: STATO DELL'ARTE

D. Greto

Firenze, Italia

I sarcoma dei tessuti molli (STS) sono rari tumori che originano dalle cellule mesenchimali che possono differenziarsi in diversi tipi di tessuti connettivi. STS

rappresentano circa l'1% dei tumori dell'adulto con un'incidenza di 37 casi per milione di persone l'anno.¹ Il trattamento elettivo dei sarcomi dei tessuti molli è stato per lungo tempo la chirurgia demolitiva con grave compromissione della qualità di vita dei pazienti. Nel 1982² uno studio clinico randomizzato condotto dal National Cancer Institute su 43 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli ha dimostrato che non vi erano differenze in termini di controllo locale e sopravvivenza tra la chirurgia demolitiva e la chirurgia conservativa seguita da radioterapia postoperatoria. Studi successivi hanno indagato se la chirurgia conservativa era ugualmente efficace se seguita o no da radioterapia, uno studio eseguito con la brachiterapia³ ed uno con la radioterapia a fasci esterni⁴ hanno dimostrato che la radioterapia a completamento dell'intervento chirurgico conservativo conferiva un significativo guadagno in termini di controllo locale di malattia. Attualmente il trattamento convalidato dei sarcomi dei tessuti molli localmente avanzati è l'escissione locale del tumore con la radioterapia postoperatoria, tale trattamento conferisce un buon controllo locale ed un accettabile outcome funzionale.⁵ In caso di malattia bulky o in caso di localizzazione in zone anatomiche critiche, la radioterapia preoperatoria, in associazione o meno alla chemioterapia può essere utilizzata per aumentare la possibilità di preservazione dell'arto e l'outcome funzionale.⁶ La superiorità della radioterapia postoperatoria rispetto alla preoperatoria in termini di controllo locale e sopravvivenza non è stata ancora dimostrata. Uno studio randomizzato⁷ ha dimostrato che la percentuale di complicazioni a carico della ferita chirurgica è significativamente più elevata nei pazienti sottoposti a radioterapia preoperatoria rispetto ai pazienti sottoposti a radioterapia adiuvante (35% vs 17%), lo stesso studio aveva dimostrato un beneficio di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a radioterapia preoperatoria ($p=0.0481$), tale guadagno non è stato poi confermato nel follow up a 5 anni. Un recente studio retrospettivo multicentrico eseguito su 821 pazienti ha evidenziato una riduzione della mortalità tumorale specifica nei pazienti sottoposti a radioterapia preoperatoria rispetto a quelli sottoposti a radioterapia postoperatoria.⁸ La radioterapia preoperatoria ha il guadagno di somministrare una dose complessiva inferiore e di coinvolgere un più piccolo volume di trattamento rispetto alla radioterapia adiuvante, ciò determina un' inferiore incidenza di fibrosi e danno tissutale e teoricamente un miglior outcome.⁹ Tuttavia la preservazione della funzione può essere compromessa dall'alta incidenza di complicazioni della ferita chirurgica dopo la radioterapia preoperatoria.¹⁰⁻¹² Nei sarcomi dei tessuti molli la maggior parte delle recidive si sviluppano all'interno del volume di trattamento radioterapico, pertanto sia nel setting pre che postoperatorio è richiesta un'accurata definizione dei volumi di trattamento, in quanto il rischio di recidiva locale è ridotto quando il volume è definito con accuratezza.¹³ Nel caso della radioterapia preoperatoria la definizione del volume di trattamento è facilitata dalla presenza della malattia in sede. Recentemente è stato pubblicato un atlante del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) che defi-

nisce le linee guida di delimitazione del gross tumor volume (GTV) e del clinical target volume (CTV) nelle immagini tc dei pazienti che devono essere sottoposti a radioterapia preoperatoria perché affetti da sarcoma dei tessuti molli localmente avanzato.¹⁴ Per eseguire il planning la coregistrazione di immagine della tc di centraggio con la risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto diagnostica è necessaria per la migliore visualizzazione del tumore. Il GTV viene pertanto definito dal tumore evidente nelle sequenze T1 includendo i margini clinici microscopici di malattia, in genere il CTV è ottenuto da un'espansione longitudinale di 3 cm radiale di 1.5 cm dal GTV. Il CTV non dovrà mai oltrepassare le barriere anatomiche (fasce muscolari, ossa, superficie cutanea) ad eccezione di un loro coinvolgimento di malattia e dovrà essere compreso entro il compartimento anatomico inizialmente sede del tumore. L'edema sospetto per presenza di malattia evidente nelle sequenze T2 della RM deve essere incluso salvo i casi in cui il suo volume è tale da compromettere l'accettabile tossicità del trattamento.¹⁵ Il Planning Target Volume (PTV) è in genere ottenuto da un'espansione del CTV di 1 cm in tutte le direzioni, tuttavia modificazioni possono essere eseguite in relazione ai mezzi di immobilizzazione e tecniche di verifica del trattamento. Generalmente, la radioterapia preoperatoria è eseguita in frazioni giornaliere da 1.8-2 Gy per una dose totale di 50-50.4 Gy.

La definizione dei volumi postoperatori risulta più complessa in quanto non vi è una malattia macroscopicamente visibile ed inoltre per bisogna comprendere nel volume di trattamento le regioni di probabile diffusione naturale di malattia. Pao e coll.¹⁶ hanno trattato 50 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli localmente avanzato con chirurgia conservativa e radioterapia. Il volume di trattamento radioterapico è stato definito: "compartimentale" quando comprendeva l'intero compartimento anatomico, "sub compartimentale" quando i suoi limiti erano superiori a 5 cm rispetto ai margini prossimali e distali del tumore e "limitato" quando i limiti erano distanti dai margini del tumore meno di 5 cm. La maggior incidenza di recidiva di malattia è stata evidenziata nei pazienti con volume di trattamento "limitato" pertanto gli autori concludono che un minimo margine di 5 cm dal tumore e la copertura del diametro trasverso del compartimento anatomico è necessario per garantire un sicuro volume di trattamento inoltre l'utilizzo di un volume "compartimentale" non da un beneficio superiore all'utilizzo di un volume "sub compartimentale". Mundt e coll.¹⁷ in una sottoanalisi di 64 pazienti trattati con chirurgia e radioterapia postoperatoria aveva dimostrato che margini di espansione dal tumore primitivo per la definizione del CTV maggiori a 5 cm correlavano con un significativo aumento del controllo locale rispetto a margini di dimensioni inferiori.

Da queste osservazioni è possibile suggerire dei criteri per la definizione dei volumi di trattamento postoperatori nei pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli tali da garantire un buon controllo locale di malattia e una limitata tossicità trattamento correlata. Deve essere identificato il sito della prima localizzazione del tumore e ciò

deve essere fatto con la coregistrazione della RM con mezzo di contrasto preoperatoria e la tc di centraggio. Tale volume dovrà poi essere modificato a comprendere la sede delle eventuali clips chirurgiche, i siti di drenaggio e la lunghezza della cicatrice chirurgica, sarà in tal modo definito il letto operatorio. Il letto operatorio espanso di 1.5 cm radialmente e 4 cm longitudinalmente definirà il CTV elettivo. Come sempre il CTV non dovrà oltrepassare le barriere anatomiche se non coinvolte dal tumore. Si otterrà invece un CTV boost espandendo il letto operatorio sempre di 1.5 cm radialmente ma longitudinalmente l'espansione sarà di 2 cm. Si otterranno pertanto un PTV elettivo con un'espansione di 1 cm dal CTV elettivo al quale verrà prescritta una dose di 50 Gy con un frazionamento giornaliero di 2 Gy ed un PTV boost con un'espansione di 1 cm dal CTV boost con un'prescrizione di 60-66 gy a seconda dello stato dei margini.¹⁸ E' necessario sottolineare che le raccomandazioni di delineazione dei volumi bersaglio si basano su studi retrospettivi e pratica clinica ed il clinico deve caso per caso tenere conto del singolo paziente soprattutto in una patologia eterogenea come i sarcomi dei tessuti molli che ad oggi è ancora oggetto di ampi studi per meglio conoscerne la genetica e la causa della variabilità di risposta ai trattamenti.

References

1. Cancer Management: 14Th Edition Soft-Tissue Sarcomas By Peter W. T. Pisters, Mitchell Weiss, Robert Maki | October 14, 2011.
2. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, DeMoss EV, Seipp C, Sindelar WF, Sugarbaker P, Wesley R. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982 Sep;196(3):305-15
3. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996 Mar;14(3):859-68
4. Yang JC1, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SA Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):197-203.
5. Wilson AN, Davis A, Bell RS, O'Sullivan B, Catton C, Madadi F, Kandel R, Fornasier VL. Local control of soft tissue sarcoma of the extremity: the experience of a multidisciplinary sarcoma group with definitive surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer.* 1994;30A(6):746-51.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology soft tissue sarcoma. [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf]
7. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Kandel R, Goddard K, Sadura A, Pater J, Zee B. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2235–2241
8. S. Sampath, T. E. Schultheiss, Y. J. Hitchcock, Preoperative Versus Postoperative Radiotherapy in Soft-Tissue Sarcoma: Multi-Institutional Analysis of 821 Patients *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Volume 81, Issue 2, Pages 498–505, October 1, 2011.
9. Nielsen OS, Cummings B, O'Sullivan B, Catton C, Bell RS, Fornasier VL. Preoperative and postoperative irradiation of soft tissue sarcomas: effect of radiation field size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Nov;21(6):1595-9
10. Clarkson P, Ferguson PC. Primary multidisciplinary management of extremity soft tissue sarcomas. *Curr Treat Options Oncol.* 2004 Dec;5(6):451-62
11. Bell RS, O'Sullivan B, Davis A, Langer F, Cummings B, Fornasier VL. Functional outcome in patients treated with surgery and irradiation for soft tissue tumours. *J Surg Oncol.* 1991 Dec;48(4):224-31
12. Davis AM, Sennik S, Griffin AM, Wunder JS, O'Sullivan B, Catton CN, Bell RS. Predictors of functional outcomes following limb salvage surgery for lower-extremity soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol.* 2000 Apr;73(4):206-11.
13. Dickie CI, Griffin AM, Parent AL, et al. The relationship between local recurrence and radiotherapy treatment volume for soft tissue sarcomas treated with external beam radiotherapy and function preservation surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Epub 2011 Jun 1.
14. D. Wang, W. Bosch, D. Roberge, RTOG Sarcoma Radiation Oncologists reach consensus on Gross Tumor Volume and Clinical Target Volume on Computed Tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 81, No. 4, pp. e525–e528, 2011.*
15. Bahig H1, Roberge D, Bosch W, Levin W, Petersen I, Haddock M, Freeman C, Delaney TF, Abrams RA, Indelicato DJ, Baldini EH, Hitchcock Y, Kirsch DG, Kozak KR, Wolfson A, Wang D. Agreement among RTOG sarcoma radiation oncologists in contouring suspicious peritumoral edema for preoperative radiation therapy of soft tissue sarcoma of the extremity. *trattamento Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jun 1;86(2):298-303. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.01.032. Epub 2013 Mar 6.
16. Pao, W. J.; Pilepich, M. V. Postoperative radiotherapy in the treatment of extremity soft tissue sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19:907-911; 1990.
17. A. J. Mundt, A. Awan, G. S. Sibley Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: Clinical and radiobiological results *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32 (4): 977–985;1995
18. Haas RL1, Delaney TF, O'Sullivan B. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Nov 1;84(3):572-80. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.062. Epub 2012 Apr 18.

LA RE-IRRADIAZIONE IN GINECOLOGIA ONCOLOGICA – PERCHÉ SÌ

S. Gribaudo

Torino, Italia

Il tasso complessivo di recidive dopo radioterapia esclusiva (RTE & BT) \pm CT nel cervico carcinoma (stadio \geq IB2) si attesta intorno al 30%; le altre patologie ginecologiche sottoposte a RT pelvica, rappresentano una minima percentuale.

Diversi fattori di rischio sono implicati nella genesi delle recidive: stadio avanzato, età \leq 45 anni, dimensioni del collo \geq 4 cm, adenocarcinoma o carcinoma adenosoquamoso, valori di Hb \leq 10 g/dl, interessamento dei linfonodi pelvici.

Il limite della chirurgia di salvataggio è rappresentato dall'età e dalle condizioni generali delle pazienti; la chirurgia maggiore, in questi casi, è gravata da una elevata morbilità (tasso di complicanze gravi 20% circa).

Solo nelle recidive pelviche, diagnosticate in fase iniziale, confinate alla cervice, con volume tumorale \leq 2 cm se sottoposte a isterectomia radicale o ad exenteratio pelvica, si possono ottenere tassi di controllo loca-

le elevati ed una migliore sopravvivenza libera da malattia (70% a 5 anni).

L'exenteratio pelvica non può essere proposta come trattamento palliativo a causa degli elevati tassi di mortalità (9%) e morbilità (23%).

Di conseguenza il ritrattamento con RT a fasci esterni e/o BT può essere preso in considerazione in casi selezionati e nelle pazienti non candidate a chirurgia di salvataggio; le tecniche di re-irradiazione sono, in questi casi, estremamente personalizzate e le dosi sono limitate dalla tolleranza dei tessuti sani precedentemente compresi nel campo di irradiazione.

Le pazienti con recidiva post-chirurgica hanno migliori possibilità di trattamento e una prognosi più favorevole rispetto alle pazienti con una recidiva sviluppata dopo radioterapia (50% vs 20%).

Nella valutazione di un ritrattamento è indispensabile ricostruire i parametri dosimetrici del precedente trattamento per ogni singolo organo che deve essere re-irradiato, analizzare i dati relativi alle tecniche utilizzate nel trattamento primario, energia del fascio, volumi irradiati, dose totale e dose di RTE e BT, calcolare le dosi BED e EQD2 (NTD); deve essere considerato anche l'intervallo di tempo trascorso (la maggior parte delle recidive, 89%, si manifesta entro i 2 anni dal trattamento primario).

Nei ri-trattamenti ad intento radicale o adiuvante è inaccettabile un rischio di tossicità tardiva, in quelli con intento palliativo può essere accettabile il rischio di tossicità tardiva, ma bisogna evitare un tasso elevato di tossicità acuta.

Lo storico lavoro di Sommers analizza i risultati del ritrattamento in 376 pazienti: i tassi di sopravvivenza sono bassi e variano dallo 0 al 12%, i risultati migliori si sono ottenuti con l'associazione tra chirurgia e radioterapia a fasci esterni. Le metodiche di ristadiatione, le tecniche di irradiazione, le dosi di RTE e BT, l'utilizzo della chirurgia e/o della chemioterapia risentono dei limiti del periodo in cui sono state trattate le pazienti (1959-1982).

Attualmente con l'uso di metodiche diagnostiche più raffinate (TC - RMN - PET), le recidive possono essere diagnosticate precocemente ed è possibile ottenere una maggior definizione dell'estensione della recidiva. Il volume bersaglio può così essere re-irradiato, avvalendosi delle moderne tecniche radioterapiche di precisione (IMRT - IGRT - VMAT - Tomoterapia - SBRT) e della BT HDR (grande varietà di applicatori e possibilità di conformare la dose al bersaglio con i sistemi di pianificazione della dose basati sulla TC/RMN). Ciò nonostante il tasso di controllo nelle recidive pelviche non è progredito oltre il 18-22% a 5 anni nelle pazienti sottoposte a re-irradiazione.

Le recidive isolate nei linfonodi lombo-aortici (LFN L.A.), variano tra il 2 e il 12% delle recidive di cervico carcinoma. Se la regione lombo-aortica è già stata precedentemente irradiata si possono utilizzare, per la terapia di salvataggio, IMRT o le altre tecniche di precisione summenzionate. I tassi di sopravvivenza si attestano intorno al 30%, in studi recenti sono stati riportati tassi di sopravvivenza a 5 anni vicini all'80%

con l'utilizzo di radio-chemioterapia concomitante (cDDP-5-FU o cisplatino settimanale).

I tassi di sopravvivenza nelle pazienti con malattia metastatica sono inferiori al 2% a 3 anni, tuttavia nelle pazienti con malattia limitata ai soli linfonodi (sovraclavari e/o L.A.), trattate con regimi aggressivi di radio-chemioterapia concomitante (le tecniche e le dosi per l'irradiazione della fossa sovraclaveare sono quelle standard) il tasso di sopravvivenza a 3 anni è del 26%, ma nessuna paziente è viva a 5 anni; questi dati indicano che la RT-CT concomitante può ottenere una palliazione a lungo termine, ma la malattia metastatica resta incurabile con le attuali terapie a disposizione.

IORT utilizzata nel trattamento sia delle recidive post-chirurgiche sia in quelle post-RT. Dopo exeresi macroscopicamente radicale della recidiva il letto chirurgico o il residuo di malattia sono irradiati con elettrodi di energia variabile tra 12 e 25 MeV, con una dose compresa tra 10 e 25 Gy. Controllo "in field" a 10 anni del 46%, OS 14% (Martinez 2001); LC a 5 anni 45%, DSS 46% (Tran 2007).

È stata osservata tossicità significativa a carico dei nervi periferici e stenosi ureterali, per dosi superiori a 15-20 Gy.

RE-IRRADIAZIONE NELLE NEOPLASIE GINECOLOGICHE: PERCHE' NO

A. Gava, M. Griseri

Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Ospedale di Treviso, Italia

La radioterapia rappresenta una modalità fondamentale di trattamento dei tumori ginecologici che coinvolgono l'utero (corpo uterino e cervice uterina) sia come trattamento radicale (talora in associazione alla chemioterapia) nel caso di neoplasie localmente avanzate della cervice, sia nel setting adiuvante postoperatorio, per ridurre il rischio di recidiva loco-regionale nelle pazienti operabili che presentino fattori di rischio per ripresa loco-regionale di malattia.

Benché i miglioramenti delle tecniche radioterapiche e la capacità di erogare una dose più elevata al volume bersaglio abbiano determinato un aumento del controllo loco-regionale di malattia, il tasso di recidive dei carcinomi dell'endometrio e della cervice varia, a seconda dello stadio, dal 10 al 60%.¹

Il trattamento della recidiva dipende dal performance status della paziente, dalla sede e dall'estensione della recidiva stessa, dai precedenti trattamenti erogati e dall'intervallo libero di malattia.

Le recidive di malattia possono essere centrali, periferiche o a distanza. Nel caso in una recidiva pelvica centrale, il 35-50% delle pazienti recidivate dopo radioterapia può ottenere un buon successo terapeutico con un intervento di eviscerazione pelvica, che attualmente presenta un tasso di mortalità chirurgica inferiore al 5%. (2) Nel caso di una recidiva con infiltrazione della parete laterale della pelvi, non potendo di solito l'eviscerazione pelvica ottenere una radicalità oncologica, essa può essere sostituita da interventi meno demolitivi,

quali la resezione endopelvica estesa lateralmente.

Vi è indicazione alla radioterapia nelle recidive di pazienti già radiotrattate? Nelle linee guida italiane (AIOM) e statunitensi (NCCN) non vi è indicazione alla re-irradiazione nei carcinomi della cervice e dell'endometrio precedentemente radiotrattati.^{3,4}

Un fattore radiobiologico che giustifica tale comportamento è la considerazione che se la radioterapia impiegata come terapia primaria o postoperatoria a dosi radicali di 50-60 Gy (o più elevate se si è utilizzata anche la brachiterapia) non è risultata efficace nel controllo iniziale della neoplasia, perché dovrebbe risultare efficace in presenza di una recidiva di malattia, solitamente caratterizzata da cloni cellulari più radioresistenti ed in un territorio precedentemente irradiato, che normalmente è mal vascolarizzato?

Nel caso di una recidiva le dosi da erogare dovrebbero essere più elevate rispetto a quelle utilizzate in ambito adiuvante, dal momento che nel setting di salvataggio è presente malattia macroscopica. Inoltre nella pianificazione radioterapica risulta complicato sommare le dosi del piano precedente e può essere molto difficile rispettare i constraints di dose solitamente considerati per gli organi critici, con un conseguente aumento del rischio di tossicità acuta e tardiva. Infine non vi è una modellistica validata per valutare l'effetto biologico delle dosi cumulative, erogate a distanza di anni, soprattutto quando si impiegano modalità di radioterapia diverse con frazionamenti non convenzionali quali brachiterapia, IORT o SBRT.^{5,6} L'impiego della IORT o della brachiterapia viene suggerita con grado di evidenza molto basso in casi limitati e altamente selezionati, dopo eviscerazione pelvica quando non sia raggiunta una radicalità oncologica adeguata. A conferma di ciò due studi retrospettivi^(7,8) che hanno valutato l'uso di tecniche di radioterapia mirata (brachiterapia e IORT) associate ad intervento chirurgico nelle pazienti recidivate e precedentemente irradiate, hanno evidenziato un vantaggio nella sopravvivenza soltanto nei casi in cui l'intervento chirurgico ottenga una remissione quasi completa con residuo microscopico di malattia. In letteratura le casistiche relative alla reirradiazione di queste pazienti sono poco numerose, disomogenee e retrospettive, non permettendo di avere una chiara conoscenza sull'efficacia e sicurezza di tali trattamenti.

Le sopravvivenze nelle pazienti sottoposte ad un nuovo ciclo di radioterapia sono modeste; nello studio PORTEC del 2003, che analizzava la sopravvivenza delle pazienti recidivate per carcinoma endometriale, si è messo in evidenza che il tasso di sopravvivenza globale a 3 anni nelle pazienti precedentemente radiotrattate era solo del 19%.⁹

In due studi entrambi retrospettivi di Mahé e di Martinez-Monge, che hanno valutato rispettivamente 70 e 36 pazienti con recidiva pelvica di tumore della cervice sottoposte ad intervento chirurgico seguito da IORT, sono stati riportati tassi di sopravvivenza a 5 anni del 8 e 14%.^{10,11}

Infine occorre considerare con attenzione la tossicità legata alla reirradiazione, che si manifesta soprattutto con neuropatie, fistole, ostruzioni ureterali, ste-

nosi rettili e dolore cronico. In uno studio di Hockel che ha valutato 48 pazienti con neoplasia ginecologica recidivata o persistente dopo radioterapia, sottoposte a chirurgia e a successiva brachiterapia HDR su letto chirurgico, viene segnalato un tasso del 33% di complicanze severe a 5 anni.¹²

Non vanno inoltre sottovalutati gli aspetti medico-legali, perché determinare una tossicità con rilevante ripercussione sulla qualità di vita, con una indicazione terapeutica non validata da adeguate linee guida, può causare un contenzioso con pesanti ripercussioni professionali ed economiche.

Conclusioni: Le considerazioni cliniche che controindicano la reirradiazione nei tumori recidivi di cervice e endometrio sono riassunti nella Tabella 1.

Tabella 1.

PARAMETRI DA VALUTARE PER LA REIRRADIAZIONE DEI TUMORI DELL'UTERO	SI	NO
ESISTONO LINEE GUIDA ?		✓
ESISTONO STUDI CLINICI CONTROLLATI ?		✓
VENGONO RISPETTATI CONSTRAINTS DI DOSE ?		✓
LA SOPRAVVIVENZA E' SIGNIFICATIVAMENTE MIGLIORATA ?		✓
LA TOSSICITA' E' MODESTA?		✓
ESISTONO RISCHI MEDICO LEGALI ?	✓	

Bibliografia

1. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al.: Carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet 95 (Suppl 1): 43-103, 2006.
2. Maggioni A, Roviglione G, Landoni F et al. Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. Gynecol Oncol 114: 64-68. 2009.
3. AIOM Linee Guida neoplasie dell'utero: endometrio e cervice. Edizione 2013.
4. NCCN Guidelines version 1.2014 Cervical Cancer and Endometrial Cancer.
5. Mantel F, Flentje M and Guckenberger M Stereotactic body radiation therapy in the re-irradiation situation – a review. Radiation Oncology, 8:7.2013
6. Huda Abusaris, M. Hoogeman, Joost J. Nuyttens. Re-Irradiation: Outcome, Cumulative Dose and Toxicity in Patients Retreated with Stereotactic Radiotherapy in the Abdominal or Pelvic Region. Technology in Cancer Research and Treatment. ISSN 1533-0346 Volume 11, 6, 2012.
7. Höckel M: Pelvic recurrences of cervical cancer. Relapse pattern, prognostic factors and the role of extended radical treatment. J Pelv Surg 5: 255-266, 1999.
8. Abe M and Shibamoto Y. The usefulness of intraoperative radiation therapy in the treatment of pelvic recurrence of cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 34: 513-4;1996.
9. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: Results from a randomized trial. Gynecol Oncol. 89:201-209; 2003.
10. Mahé MC, Gérard JP, Dubois JB, et al. Intraoperative radiation therapy in recurrent carcinoma of the uterine cervix: reports of the French intraoperative group on 70 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 34: 21-6; 1996.
11. Martinez-Monge R, Jurado M, Aristu JJ, et al. Intraoperative Electron Beam Radiotherapy during Radical Surgery for Locally Advanced and Recurrent Cervical Cancer. Gynecol Oncol. 82: 538-43; 2001.
12. Hockel M, Sclenger K, Hamm H, et al. Five-year experience with combined operative and radiotherapeutic treatment of recurrent gynecologic tumours infiltrating the pelvic wall.

Cancer. 77: 1918-33;1996.

IL CONTRIBUTO DELLE TERAPIE SISTEMICHE

M.A. Gambacorta

Roma, Italia

Il tumore della cervice uterina, rappresenta per incidenza, la terza neoplasia maligna nelle donne nel mondo.

Il trattamento standard delle lesioni iniziali è rappresentato dalla chirurgia e di quelle localmente avanzate dal trattamento radiochemioterapico esclusivo.

Nonostante i buoni risultati a lungo termine circa il XX% di pazienti va incontro a recidiva locale. In queste pazienti la chirurgia, quando fattibile, rappresenta la sola possibilità di cura, la radioterapia può rappresentare un'opzione terapeutica valida, se non somministrata precedentemente per la neoplasia primitiva. Tuttavia vista la scarsa prognosi legata all'aggressività intrinseca della malattia recidiva e alla non possibilità, nella maggior parte dei casi di eseguire un trattamento locale efficace sia esso chirurgico che radioterapico, la chemioterapia rappresenta spesso l'unica opzione terapeutica possibile e generalmente viene somministrata con intento palliativo.

Numerosi studi di fase II-III hanno dimostrato che il cisplatino rimane ancora oggi il farmaco maggiormente efficace per queste pazienti. Tale farmaco è stato testato sia come sia come singolo agente terapeutico, sia, vista la scarsa efficacia in monochemioterapia, in associazione ad altri agenti antineoplastici. Nell'ambito delle poli-chemioterapie, la combinazione del cisplatino con il paclitaxel viene attualmente considerata il regime terapeutico standard, avendo dimostrato nell'ambito di trials clinici un miglioramento sia delle risposte cliniche che della progression-free-survival.

Studi clinici che hanno testato la somministrazione di farmaci alternativi al paclitaxel, quali il topotecano e la gemcitabina, in associazione al cisplatino, non hanno portato ad un miglioramento dei risultati rispetto alla doppietta standard né in termini di risposta clinica, né in termini di risultati a lungo termine. Tuttavia la somministrazione di questi regimi chemioterapici alternativi, sfruttando il vantaggio legato al diverso profilo di tossicità, viene spesso utilizzata nella pratica clinica in alternativa al regime terapeutico standard.

Nella scorsa decade, studi clinici randomizzati hanno dimostrato un vantaggio legato all'associazione dei 'farmaci target' ai trattamenti chemioterapici classici di numerosi tumori solidi.

In considerazione della scarsa risposta delle recidive da neoplasie della cervice ai trattamenti chemioterapici standard, alcuni recenti studi clinici hanno testato l'efficacia di farmaci con meccanismo di azione alternativo ai chemioterapici: anticorpi monoclonali come il bevacizumab ed il cetuximab o di inibitori delle tirosin-chinasi, quali erlotinib, pazopanib, lapatinib, sunitinib, sono stati variamente associati ai farmaci chemioterapici standard. Fra questi, il bevacizumab, anticorpo monoclonale che ha come target i vascular endothelial growth factor, in combinazione con la chemioterapia, ha dimostrato, in studi di fase III, di aumentare sia il

tasso di risposta clinica, sia l'intervallo libero da progressione di malattia, nonché la sopravvivenza globale rispetto alla sola chemioterapia. Questi risultati promettenti, suggeriscono che le 'target therapies', aumentando la sopravvivenza globale di queste pazienti con una scarsa prognosi, dovrebbero essere ulteriormente testati in studi clinici randomizzati per entrare a modificare le attuali linee guida per essere inserite nella pratica clinica.

NEW THERAPEUTIC STRATEGIES IN CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER (CRPC)

F. Massari

Medical Oncology, G.B. Rossi Academic Hospital, University of Verona, Verona, Italia

Androgen deprivation therapy castration represents the gold standard treatment for prostate cancer patients who relapsed or are affected by metastatic disease, given its androgen receptor-dependent nature. However, disease is usually temporary controlled and the progression typically occurs within 1-2 years after the initial response.¹

Prostate cancer progressed despite castrate levels of testosterone and is currently defined as castration resistant prostate cancer (CRPC). In this context, Docetaxel was the first chemotherapy to significantly improve overall survival in CRPC, as demonstrated in two phase III trials (TAX 320 and SWOG 9916).²

Table 1. Published phase II and III clinical studies of hormonal therapy in CRPC.

Study/Agent	Reference	Sample size (n)	Study population	Treatment/Control arm	Primary and secondary end points	Results
Phase III COU-AA-301 Abliraterone acetate	[De Bono IS et al, 2011]	1195	mCRPC previously treated with docetaxel	1:1; Abiraterone acetate 1000 mg + PDI 5 mg versus Placebo + PDI 5 mg	OS TTP PFS PSA response rate	OS: 14.8 months versus 10.9 months; HR 0.65; 95% CI, 0.54-0.77; p<0.001 TTP: 13.2 months versus 8.8 months; p<0.001 PFS: 5.6 months versus 3.8 months; p<0.001 PSA response rate: 29% versus 6%; p<0.001
Phase III interim analyses of COU-AA-302 Abliraterone acetate	[Hosni G et al, abstract 2012]	1088	asymptomatic/mildly symptomatic patients with chemo-naïve and testosterone-naïve mCRPC with only bone or lymph node metastases	1:1; Abiraterone acetate 1000 mg + PDI 5 mg versus Placebo + PDI 5 mg	PFS OS Time to opiate use Time to chemotherapy initiation Time to ECOG-PS deterioration Time to PSA progression	PFS: HR versus 8.3 months; HR 0.43; 95% CI 0.35-0.52; p<0.001 OS: HR versus 27.2 months; HR 0.75; 95% CI 0.61-0.93; p=0.007 Time to opiate use: HR versus 23.7 months; HR 0.69; 95% CI 0.57-0.83; p<0.001 Time to chemotherapy initiation: 25.2 versus 16.8 months; HR 0.58; 95% CI 0.49-0.69; p<0.0001 Time to ECOG-PS deterioration: 12.3 versus 10.9 months; HR 0.82; 95% CI 0.71-0.94; p=0.0053 Time to PSA progression: 11.1 versus 5.6 months; HR 0.49; 0.42-0.57; p<0.001
Phase III ARISE study MDV3100	[Scher HI et al, abstract 2012]	1190	mCRPC patients who had received ≥ 2 regimens of docetaxel-based chemotherapy	2:1; MDV3100 160 mg/day versus Placebo	OS PFS Time to first SRE TTP	OS: 18.4 versus 13.6 months; HR 0.63; p<0.001
Phase II TAX-300	[George D et al, abstract 2012]	39	non metastatic, chemotherapy-naïve CRPC patients with rising PSA	TAX-300 300 mg BID versus Placebo	Percentage of patients with PSA ≤ 0.2 ng/ml after 3 months Safety PSA kinetics Time to metastases	Percentage of patients with PSA ≤ 0.2 ng/ml after 3 months: 16%

PDI, prednisone; PFS, radiographic/progression free survival; TTP, time to PSA progression; OS, overall survival; PFS progression-free survival; HR, hazard ratio; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; SRE, skeletal-related event.

The advances in understanding the biology of CRPC which allowed to identify potential new therapeutic targets, led to the development of many agents

with promising activity. Recently, the treatment of CRPC patients who progressed after docetaxel-based chemotherapy has been enriched by new interesting therapeutic options, such as novel anti-androgens and a new taxane which have been shown to extend the time of the terminal phase of the disease. Moreover, recent data suggest that these new therapeutic approaches can be active even before docetaxel administration.

Table 2. Ongoing phase III trials of hormonal therapy in CRPC.

Study/Agent	Clinical Trials gov ID	Randomization	Primary End Point	Patient population	Trial status (sample size)
Phase III Abiraterone acetate	NCT01591322	1:1; Abiraterone acetate plus PDI acetate versus Placebo plus PDI	TTP	Asymptomatic, minimally symptomatic patients with mCRPC	Recruiting (270 patients) in China, Malaysia and Vietnam
Phase III Abiraterone acetate	NCT01237997 (Expanded access program (EAP))	Abiraterone acetate plus PDI	safety	mCRPC patients who have failed 1 or 2 previous chemotherapy regimens	
Phase II Abiraterone acetate	NCT01576372	1:1; Abiraterone acetate plus PDI versus abiraterone acetate plus PDI and veliparib	PSA response rate	mCRPC	Recruiting (148 patients)
Phase III MDV3100	NCT01212991 (PRIVILEGE study)	1:1; MDV3100 versus Placebo	OS	Chemotherapy-naïve mCRPC	Recruiting (1680 patients)
Phase III TAK-700	NCT01193244	1:1; TAK-700 plus PDI versus Placebo plus PDI	PPS OS	Chemotherapy-naïve mCRPC	Ongoing but not recruiting (estimated enrollment 1454 patients)
Phase III TAK-700	NCT01198237	2:1; TAK-700 plus PDI versus Placebo plus PDI	OS	mCRPC patients who progressed during or following docetaxel-based therapy	Recruiting (1083 patients)
Phase III TAK-700	NCT01193244	TAK-700 plus PDI versus Placebo plus PDI	PPS OS	Chemotherapy-naïve mCRPC patients	Ongoing but not recruiting (1454 patients)
Phase III TAK-700	NCT01193257	2:1; TAK-700 400 mg BID plus PDI or Placebo plus PDI	OS	mCRPC patients who progressed during or after docetaxel-based therapy	Recruiting (1083 patients)

mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; CTC, circulating tumor cells; PDI, prednisone; TTP, time to PSA progression.

Table 3. Published III clinical studies of immunotherapy in castration-resistant prostate cancer.

Study/Agent	Reference	Sample size (n)	Study population	Treatment/Control arm	Primary and secondary end points	Results
Phase III, OP02 Sipuleucel-T	[Small et al. 2008]	127	Asymptomatic mCRPC	Three infusion of Sipuleucel-T vs placebo every 2 week	TTP (defined as objective or clinical progression); OS	TTP: no difference OS: 23.9 vs 21.4 months (HR 1.70; 95%CI 1.19-2.56; p=0.02)
Phase III, OP02A D9902A Sipuleucel-T	[Higano et al. 2009]	98	Asymptomatic mCRPC	Three infusion of Sipuleucel-T vs placebo every 2 week	TTP (defined as objective or clinical progression); OS	TTP: no difference OS: no difference
Integrated analysis, phase III OP02, OP02A, D9902A Sipuleucel-T	[Higano et al. 2009]	225	Asymptomatic mCRPC	Three infusion of Sipuleucel-T vs placebo every 2 week	TTP OS	TTP: no difference OS: 23.2 vs 18.9 months (HR 1.50; 95%CI 1.10-2.00; p=0.011)
Phase III, IMPACT, D9902B Sipuleucel-T	[Kantoff et al. 2010]	512	Asymptomatic or minimally symptomatic systemic chemotherapy-naïve mCRPC	Three infusion of Sipuleucel-T vs placebo every 2 week	OS TTP	OS: 23.8 vs 23.7 months (HR 0.78; 95%CI 0.63-0.96; p=0.032) Extended 3 years survival rate: 32.7% vs 23% TTP: no difference

TTP, time to disease progression; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; IMPACT, Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

Table 4. Ongoing phase III trials of immunotherapy in CRPC.

Study/Agent	Clinical Trials gov ID	Randomization	Primary End Point	Patient population	Trial status (sample size)
Phase III PROSTVAC-VF	NCT01822480	PROSTVAC-VF +/- GM-CSF vs placebo	OS	Asymptomatic or minimally symptomatic chemotherapy-naïve mCRPC	Recruiting (1720 patients)
Phase III GVAX	NCT00089856	GVAX vs docetaxel plus prednisone	OS	Asymptomatic or minimally symptomatic chemotherapy-naïve mCRPC	Completed (826 patients)
Phase III GVAX	NCT0133224	GVAX plus docetaxel vs docetaxel plus prednisone	TTP OS	Asymptomatic or minimally symptomatic chemotherapy-naïve mCRPC	Completed (408 patients)
CA 184 095 phase III Ipilimumab	NCT00861634	Ipilimumab vs placebo	OS	Asymptomatic or minimally symptomatic chemotherapy-naïve mCRPC	Recruiting (400 patients)
Phase III Ipilimumab	NCT00861634	Ipilimumab vs placebo following radiotherapy	OS	Post-docetaxel mCRPC	Recruiting (800 patients)

TTP, time to disease progression; OS, overall survival; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer.

The rapid approval of several novel agents has given prostate cancer patients and their treating physicians many new and effective therapeutic options. Four new medical therapies were recently approved on the

basis of prolonged overall survival in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients: sipuleucel-T, cabazitaxel, abiraterone acetate and MDV3100 (Table 1-4). Additionally, there are several other promising prostate cancer agents in late-stage development, including PROSTVAC-VF, orteronel and radium-223 chloride, each with a novel mechanism of action. The treatment paradigm for these patients is rapidly evolving, with future study needed to define the optimal sequencing and potential combinations of these new agents.³

References

- Eisenberger, M. A.; Walsh, P. C., Early androgen deprivation for prostate cancer? N Engl J Med 1999, 341 (24), 1837-8.
- (a) Petrylak, D. P.; Tangen, C. M.; Hussain, M. H.; Lara, P. N., Jr.; Jones, J. A.; Taplin, M. E.; Burch, P. A.; Berry, D.; Moynour, C.; Kohli, M.; Benson, M. C.; Small, E. J.; Raghavan, D.; Crawford, E. D., Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004, 351 (15), 1513-20; (b) Tannock, I. F.; de Wit, R.; Berry, W. R.; Horti, J.; Pluzanska, A.; Chi, K. N.; Oudard, S.; Theodore, C.; James, N. D.; Turesson, I.; Rosenthal, M. A.; Eisenberger, M. A., Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004, 351 (15), 1502-12.
- Massari, F.; Maines, F.; Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC): State of the Art, Perspectives and New Challenges. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2013 [Art. in Press]

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEL PAZIENTE OLIGOMETASTATICO

F. Bertoni, E. Mazzeo, A. Bruni

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

La gestione diagnostico-terapeutica dei tumori solidi metastatici è stata storicamente focalizzata sull' utilizzo di trattamenti sistemici somministrati per lo più con intenti palliativi; in questa categoria rientrano anche le localizzazioni oligometastatiche, ivi incluse le recidive linfonodali, in pazienti precedentemente trattati per neoplasie prostatiche con intento radicale (chirurgia, radioterapia+/- Ormonoterapia) in quanto ritenute segno di disseminazione sistemica di malattia.

In pazienti definiti "oligometastatici" possono essere anche proposti approcci terapeutici locoregionali, tanto che la scelta chirurgica ("di salvataggio") è ad oggi un'opzione terapeutica proponibile in casi selezionati e la radioterapia in questo ambito potrebbe essere alternativa terapeutica in un'ottica di trattamento locale consentita sia con metodiche semplici (3D conformazionali) che complesse (VMAT,IMRT, Tomoterapia). A questo proposito, grazie alle numerose innovazioni tecnologiche, sempre maggior utilizzo ha trovato la radioterapia stereotassica che ha consentito l'erogazione di dosi più elevate (dose totale/dose-frazione) con maggior precisione permettendo da un lato la riduzione degli effetti collaterali e dall'altro un soddisfacente controllo locale della malattia.

La trattazione riporta i recenti dati di letteratura che riguardano la gestione clinica e le possibili opzioni

radioterapiche in pazienti affetti da oligometastasi ad origine prostatica con una valutazione critica dei principali studi e delle revisioni presenti in letteratura.

Ancora oggi non vi è accordo unanime sul concetto di diffusione oligometastatica. Secondo alcuni autori è infatti opportuno distinguere tra oligometastasi sincrone o metacrone o anche tra oligometastasi in “senso stretto” (minima diffusione sistemica di malattia in organi diversi dal sito primitivo con <3-5 lesioni a distanza in presenza di tumore primitivo “attivo”) da un quadro definibile come “oligorecurrent” in cui il tumore primitivo è ritenuto curato e le metastasi, in numero contenuto, si presentano come unica sede di ripresa di malattia e questo può influenzare opzioni e scelte terapeutiche.

La presenza di oligometastasi non è condizione comune nei pazienti con neoplasia prostatica a diffusione sistemica, ma in una serie autoptica è riportata la presenza di una o due lesioni ossee nel 60-70% dei casi e solo in un 10% un numero di 4 o più lesioni. Alcuni autori hanno segnalato sopravvivenze a 5 anni nettamente superiori in pazienti che presentano fino a 5 metastasi con percentuali simili a quelle dei pazienti non metastatici ad indicare la presenza di una neoplasia meno aggressiva caratterizzata da un basso indice di crescita. In questi casi potrebbero essere proposti trattamenti locali più aggressivi tra i quali la radioterapia può avere un ruolo significativo in associazione o meno a trattamenti farmacologici.

Le sedi più frequentemente coinvolte nel processo di metastatizzazione sono le stazioni linfonodali: in prima istanza quelle pelviche e successivamente quelle lombo-aortiche; al contrario assai raramente le localizzazioni ossee si presentano come singole.

Non esistono ad oggi linee guida condivise per la gestione del paziente affetto da neoplasia prostatica oligometastatica/oligorecurrent nè vi sono in letteratura studi clinici randomizzati su larga scala, tuttavia sono state pubblicate a riguardo promettenti serie retrospettive su un numero limitato di pazienti, la maggior parte delle quali condotte su popolazioni eterogenee per caratteristiche della malattia, sedi trattate, dosi totali e frazionamenti erogati. Si può tuttavia affermare che in termini di dosi totali, le dosi erogate per il trattamento di recidive da neoplasia prostatica non differiscono sostanzialmente da quelle utilizzate per le altre patologie neoplastiche in cui la stereotassi rappresenta da più tempo una valida alternativa terapeutica (colon-retto, neoplasie ginecologiche, NSCLC).

Nell'ambito delle neoplasie prostatiche il paziente oligometastatico presenta frequentemente una malattia “castration resistant” per la quale la terapia standard è costituita prevalentemente da rimodulazione ormonale e chemioterapia (Taxani) alla quale si aggiungono oggi antiandrogeni promettenti antiandrogeni di ultima generazione e anche la radioterapia metabolica con ^{223}Ra .

La radioterapia convenzionale può essere utilizzata nel paziente oligometastatico ma la radioterapia stereotassica, fondata sull'utilizzo di radioterapia a intensità modulata e guidata dalle immagini permette di erogare

dosi ablative a siti extracranici anche prossimi ad organi a rischio¹. In particolare le neoplasie prostatiche, caratterizzate da un basso α/β ratio (circa 1,5 Gy), sembrano essere maggiormente sensibili a regimi di ipofrazionamento sia per quanto riguarda il tumore primitivo che per le eventuali metastasi (linfonodali, polmonari, ossee)².

Uno recente studio³ condotto su pazienti affetti da 1 a 3 metastasi linfonodali ha mostrato l'efficacia del trattamento stereotassico mediante IGRT nel garantire un controllo locale ottimale di malattia con una PFS a 30 mesi pari al 42.6% e il riscontro al follow up di tre sole recidive “in field” su 38 lesioni trattate. Un altro studio⁴ su 24 pazienti affetti da un massimo di 3 lesioni metastatiche (linfonodali/ossee) trattate con stereotassi (50 Gy in 5 frazioni) ha ottenuto risultati altrettanto interessanti con un controllo locale di malattia e una PFS a due anni rispettivamente pari al 100% e al 42%. Infine un recente studio italiano⁵ condotto su pazienti con ripetizioni linfonodali addominali da neoplasie pelviche ha inoltre dimostrato come in particolare l'origine dal tratto genito-urinario sia un fattore favorente per una miglior risposta al trattamento locoregionale stereotassico ($p < 0,007$).

Un aspetto non secondario in tempi in cui il Sistema Sanitario Nazionale presenta difficoltà nel garantire standard terapeutici caratterizzati da alti costi è rappresentato dalla sostenibilità in termini sia economici che di risorse umane necessarie per questo tipo di trattamenti e una loro implementazione nella routine clinica. Una delle critiche rivolte all'utilizzo dei trattamenti stereotassici è rappresentata dagli elevati costi anche in termini di “time consuming” per gli operatori all'acceleratore lineare, tuttavia un recente studio statunitense⁶ ha dimostrato come, tenuto conto dei costi associati non solo all'erogazione del trattamento di per sé, ma anche alle terapie di supporto e alla eventuale gestione delle complicanze acute/tardive, la stereotassi possa rappresentare una scelta terapeutica vantaggiosa (circa 6000 dollari a trattamento).

La trattazione e i dati che verranno presentati forniranno un update per proporre e condividere con Colleghi di altre specialità programmi diagnostico-terapeutici che possono prevedere un maggior utilizzo della radioterapia che in base a revisioni recenti della letteratura^{7,8}, pur in assenza di dati robusti di “evidence based medicine”, sembra proponibile come opzione terapeutica in questo setting clinico considerando anche il buon indice terapeutico e il basso profilo di tossicità nelle esperienze acquisite. La corretta selezione del paziente è fondamentale per identificare pazienti che realmente possono beneficiare di un trattamento su sedi elettive in un contesto di malattia potenzialmente disseminata. Dalle valutazioni condotte emerge infatti come la radioterapia stereotassica possa essere fattibile, ben tollerata ed efficace in pazienti affetti da oligometastasi da adenocarcinoma prostatico, garantendo un controllo locale (“in field”) ottimale con profili di tossicità assai bassi.

Questa opzione terapeutica dovrà essere ulteriormente validata all'interno di protocolli clinici prospettivi per meglio consolidare il suo ruolo e le sue indicazioni

ni in setting selezionati di pazienti. 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 nazionale e internazionale.

Bibliografia

1. Arcangeli S, Scorsetti M, Alongi F: Will SBRT replace conventional radiotherapy in patients with low-intermediate risk prostate cancer? A Review. *CritRevOncolHematol*, 84: 101-108, 2012
2. Mirabell R, et al. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5.969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. *Int j radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82: e17–e24, 2012
3. Jerezek-Fossa et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer, *IJROBP* 2012, vol. 82, no. 2, pp. 889–897
4. Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, Lambert B, Fonteyne V, Lumen N, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy. *ClinGenitourinCancer*. 2013 Mar;11(1):27-32.
5. Bonomo P, et al. Clinical outcome of stereotactic body radiotherapy for abdominal lymphnode metastases. *Tumori*. 2013 Sep-Oct;99(5):611-6.
6. Yu JB, Cramer LD, Herrin J, Soulos PR, Potosky AL, Gross CP: Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Comparison of Toxicity. *J Clin Oncol*, 2014, 32:1195-201, 2014.
7. De Bari B., Alongi F. et al. Salvage therapy of small volume prostate cancer nodal failures: A review of the literature. *Clin Rev Oncol Haematology* 2014, 90:24-35, 2014
8. Hi Yao H., Kh Kong M. et al. Advances in local and ablative treatment of oligometastasis in prostate cancer. *Asia-Pacific J Clin Onc* 2014

EFFETTI IATROGENI NEI LUNGO SOPRAVVIVENTI

B. Alicja Jerezek-Fossa

Università degli Studi di Milano & Istituto Europeo di Oncologia, Italia

Gli effetti collaterali della radioterapia RT sulla prostata includono principalmente sintomi acuti (< 3 mesi dal termine della RT) e tardivi (> 3 mesi dal termine della RT). Gli effetti più frequenti sono intestinali (diarrea, mucorrea e tenesmo rettale), urinari (disuria, pollachiuria, debolezza del mitto) e disfunzioni erettile. Sino al 50% dei pazienti trattati con la radioterapia 3D-conformazionale, con dosi superiori a 70 Gy, evidenziano disturbi transitori alla vescica o all'intestino. Gli effetti che possono manifestarsi già in corso di radioterapia e nei tre mesi successivi alla fine del trattamento vengono definiti acuti, mentre gli effetti che si manifestano con una più lunga latenza (con possibile esordio sino a 2-5 anni dalla fine della radioterapia, soprattutto gli effetti a carico della vescica urinaria) sono definiti tardivi. Effetti collaterali tardivi rettili ed urinari possono avvenire comunque in una stretta minoranza dei pazienti, ma comprendono un ampio spettro di disturbi (da una lieve disuria ad una stenosi uretrale e da una

lieve mucorrea a proctite od incontinenza fecale). Altre complicanze, come edema delle gambe e dei genitali ed osteoradionecrosi (soprattutto a livello dei femori), avvengono ancor più raramente con le moderne tecniche di radioterapia. Alcuni effetti tardivi come tumori radio indotti e sterilità sono stati riportati solo negli ultimi anni e richiedono gli approfondimenti dal punto di vista clinico, epidemiologico e dosimetrico. Gli effetti rari. Numerosi studi hanno analizzato l'impatto sul rischio di tossicità acuta e tardiva delle modalità delle variabili correlate al trattamento (dose, volumi e modalità di irradiazione, ormonoterapia neoadiuvante o concomitante, uso di farmaci antiaggreganti od anticoagulanti ecc.), e delle malattie concomitanti dei pazienti (diabete mellito, emorroidi, obesità, arteriosclerosi ecc.): i risultati si sono rivelati contrastanti per molte di queste variabili. Ad ogni modo l'impatto di dose e volume sul rischio di effetti collaterali da radioterapia sia acuti che tardivi sono stati evidenziati in numerosi studi di irradiazione della prostata. Sicuramente, l'utilizzo delle tecniche moderne che permettono una riduzione di volume dei tessuti sani che vengono inclusi nel campo irradiato (per esempio, radioterapia 3D-conformazionale o radioterapia d intensità modulata, IMRT) è indispensabile quando si applicano dosi elevate. In due studi randomizzati che comparavano la radioterapia convenzionale con la radioterapia 3D-conformazionale, erogate alla stessa dose totale (64-66 Gy), la riduzione del volume irradiato era correlato ad una diminuzione del rischio di complicanze ano-rettali acute (in entrambi gli studi) o tardive (in solo studio), con elevato livello di evidenza. La tossicità urinaria, invece, non è stata ridotta nel braccio che utilizzava la radioterapia 3D-conformazionale nel confronto con la radioterapia convenzionale. Sembra che proprio la tossicità urinaria, inclusa quella a livello uretrale, stia diventando l'evento preponderante nell'epoca di radioterapia ad alta precisione (per la difficoltà di escludere l'uretra dal volume trattato). Presenza dei disturbi urinari prima di iniziare la radioterapia aumenta il rischio degli effetti collaterali urinari post-attinici. La revisione di varie casistiche mostra che la brachiterapia ha il minor tasso di complicanze tardive, se comparata con la radioterapia a fasci esterni o con la prostatectomia radicale. I tassi di incontinenza e disfunzione erettile appaiono più limitati di quelli della chirurgia standard. Ad ogni modo nel mese successivo all'impianto sono presenti tossicità urinarie che possono essere ridotte con un'accurata selezione dei pazienti (buona funzione urinaria, volume prostatico < 60 mL, assenza di resezioni transuretrali -TURP- in anamnesi). Promettenti risultati oncologici con un buon profilo di tossicità sono stati riportati per la combinazione di brachiterapia ad alto rateo di dose (HDR) e radioterapia esterna nei casi di malattia a rischio intermedio (la brachiterapia da sola trova indicazione nei pazienti con malattia a rischio basso). La correlazione tra tossicità acuta e tardiva è stata dimostrata da numerosi autori. Questo significa che il paziente con un'importante tossicità acuta ha un rischio maggiore di avere anche effetti tardivi, e di conseguenza richiede un follow-up più stretto sotto questo aspetto. Per quanto

possibile in questi pazienti dovrebbero essere evitati altri potenziali fattori di rischio, come terapia antiaggreganti o anticoagulanti, biopsie della parete rettale/vescicale ecc. Disfunzioni erettili sono frequentemente riscontrate nei pazienti sottoposti al trattamento per carcinoma prostatico. Una recente meta-analisi ha mostrato che la probabilità di mantenere la funzione erettile era del 76% dopo brachiterapia, del 60% dopo brachiterapia + radioterapia esterna, del 55% dopo radioterapia esterna, del 34% dopo prostatectomia radicale "nerve-sparing" e del 25% dopo prostatectomia radicale standard. I fattori correlati al peggioramento della potenza sessuale dopo radioterapia includono l'età avanzata del paziente, disfunzioni erettili presenti prima del trattamento, terapia endocrina (soprattutto blocco androgenico), alcune patologie o trattamenti farmacologici concomitanti. Non è chiaro l'impatto della dose di radioterapia sulle disfunzioni erettili post-attiniche. Esistono diverse strutture verosimilmente coinvolte nello sviluppo delle disfunzioni erettili, come i fasci neurovascolari, arterie pudende interne, arterie accessorie pudende, corpi cavernosi e bulbo penieno. La maggioranza delle analisi di correlazione fra la dose e l'eventuali disfunzioni erettili includono pochi casi. Allo stato attuale, comunque, non vi è un'evidenza che i fasci neurovascolari abbiano un ruolo nell'insorgenza della disfunzione erettile indotta dalla radioterapia. Non ci sono studi che evidenzino una riduzione del flusso arterioso verso il pene per un danno all'arterie pudende. Numerosi studi mostrano risultati contraddittori sul ruolo dei corpi cavernosi, che albergano il tessuto erettile necessario all'erezione. Dati contrastanti vi sono anche a riguardo del bulbo penino, sebbene la maggior parte degli studi, con un maggior numero di pazienti, tendono ad escludere una qualsiasi correlazione. Diversi studi randomizzati hanno mostrato l'efficacia degli inibitori della fosfodiesterasi (come tadalafil e sildenafil) nel trattamento delle disfunzioni erettili post-radioterapia. Le moderne tecniche di radioterapia esterna hanno mostrato, grazie alla miglior conformazione della dose nei tessuti, una riduzione del coinvolgimento dei principali organi critici, ed una conseguente riduzione di tossicità, soprattutto rettale, che ha permesso di aumentare la dose totale di irradiazione sino oltre i 76 Gy, senza osservare un aumento delle complicanze. Anche la brachiterapia, in particolare promettente quella con alto rateo di dose (HDR), e protonterapia ha mostrato un ottimo profilo di tossicità, ma è da riservarsi a casi selezionati. La riduzione della funzione erettile è un problema comune a tutti i trattamenti sulla prostata; in ogni caso il trattamento radiante ed in particolare la brachiterapia hanno ridotto il deficit erettile in rapporto alla chirurgia.

Bibliografia

1. Jerezek-Fossa BA, Orecchia R. Tossicità con radioterapia e brachiterapia. In: Radioterapia e carcinoma della prostata: quale, quando, perché. SIURO Update Series. Formazione Continua in urologia oncologica. Vol. 4. Hippocrates Edizioni Medico-Scientifiche Srl, Milano, 2008:48.
2. Ohri N, Dicker AP, Showalter TN. Late toxicity rates follow-

ing definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can J Urol* 2012;19:6373-80.

3. Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert FA, Venselaar J; PRO-BATE group of GEC ESTRO. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol* 2014;110:213-28.

INDICAZIONI, DOSI E VOLUMI CLINICI NELL'IR-RADIAZIONE DELLA PATOLOGIA MAMMARIA: STATO DELL'ARTE

M. Guenzi

Oncologia Radioterapica-IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria-San Martino IST- Genova, Italia

La sensibilizzazione delle donne alla possibile insorgenza di neoplasie mammarie e la diffusione dei programmi di screening mammografico ha consentito un aumento di diagnosi precoci, con malattia in fase iniziale, tali da consentire nell'80% dei casi un trattamento conservativo, ovvero una chirurgia limitata alla nodullectomia allargata (con margini di resezione negativi, secondo le recenti indicazioni ASCO,¹ in assenza di cellule neoplastiche sul margine chirurgico inchiostrato) e alla biopsia del linfonodo sentinella, seguita dall'irradiazione dell'intera mammella. Tutte le linee guida nazionali² ed internazionali concordano e si ritiene uno standard l'erogazione di una dose di 50Gy. La maggior parte dei centri somministra un boost sulla sede del letto tumorale, considerato l'area a maggior rischio di ricaduta locale. I risultati a lungo termine dell'irradiazione mediante schemi ipofrazionati^{3,4} ha confermato risultati analoghi ai frazionamenti standard sia in termini di controllo di malattia che di riscontri estetico-funzionali, consentendo un tempo di irradiazione coartato, con ottimizzazione della qualità di vita delle pazienti e della gestione delle risorse dei centri di radioterapia.

Secondo alcuni studi randomizzati⁵⁻⁶ in pazienti selezionate al di sopra dei 55 anni, affette da neoplasie a basso rischio (T1N0, ER positivi) l'omissione dell'irradiazione, pur inducendo un aumento delle ricadute locali, non comporta un peggioramento della sopravvivenza. La possibile omissione della Radioterapia deve essere comunque discussa con la paziente.²

L'irradiazione parziale si può considerare una valida alternativa solo in pazienti con neoplasie a basso rischio, in base ai criteri espressi nei documenti di consenso ASTRO ed ESTRO,⁷⁻⁸ particolarmente in donne con problematiche personali, cliniche o logistiche che possono interferire con la necessità di accedere al centro per eseguire un trattamento radiante standard. In particolare i risultati degli studi randomizzati recentemente pubblicati sull'utilizzo della IORT con due diverse modalità di attuazione (raggi x da 50 Kv ed elettroni accelerati), confermano la necessità di una attenta selezione.⁹⁻¹⁰ Limitando la radioterapia ad una unica seduta, tale metodica potrebbe essere considerata una valida alternativa all'irradiazione dell'intera mammella nelle donne di età superiore a 60 anni operate per carcinoma duttale infiltrante, sempre rispettando una attenta valutazione dei fattori prognostici (dimensione limitate della neoplasia, margini di resezione negativi, negati-

vità della biopsia del linfonodo sentinella, positività dei recettori ormonali).

La maggior parte delle pazienti con diagnosi di neoplasia in situ attualmente è considerata candidata a chirurgia conservativa, con margini di resezione negativi, sempre in accordo con il documento ASCO precedentemente citato.¹ E' dimostrato che la radioterapia adiuvante riduce il rischio di ricaduta locale,¹¹⁻¹² anche se influenza relativamente la sopravvivenza, in una presentazione caratterizzata da un basso rischio di mortalità. Solo pazienti selezionate, a basso rischio (low-intermediate grade) potrebbero secondo alcuni autori omettere l'irradiazione senza incorrere in elevati riscontri di ricadute locali.¹³

La radioterapia adiuvante della parete toracica e delle stazioni linfonodali dopo mastectomia è indicata, secondo tutte le linee guida nazionali ed internazionali,² nei tumori >5 cm (pT≥3), in caso di coinvolgimento della cute e/o del muscolo pettorale e/o la parete toracica e di interessamento metastatico di 4 o più linfonodi ascellari. Una recente meta-analisi¹⁴ conferma il vantaggio dell'irradiazione loco-regionale in termini di controllo locale e sopravvivenza, anche in pazienti con 1-3 linfonodi metastatici. Pertanto si considera adeguata la suddetta irradiazione, particolarmente in presenza di fattori di rischio (età inferiore a 40-45 anni, dimensioni tumorali uguali-superiori a 3,5-4 cm, negatività recettoriale, presenza di invasione linfo-vascolare, grading elevato, nodal ratio- superiore al 20%-25%).²

L'introduzione della biopsia del linfonodo sentinella e la dimostrazione da parte di alcuni studi della possibilità di omettere la dissezione anche in caso di macrometastasi,¹⁵ hanno introdotto l'opportunità di analizzare diverse prospettive terapeutiche. Lo studio Amaros (ancora in via di pubblicazione) non ha fornito dati statisticamente significativi sulla validità e la applicabilità del trattamento radiante in sostituzione della dissezione ascellare, in caso di biopsia positiva del linfonodo sentinella, per l'esiguo numero di eventi (ricadute) riscontrati in entrambi i bracci.

Non sono disponibili dati certi, desumibili da studi randomizzati, per definire l'indicazione dell'irradiazione dopo chemioterapia neo-adiuvante. Si ritiene che siano da considerare l'estensione iniziale di malattia, il tipo di chirurgia (conservativa o mastectomia) e la risposta ottenuta con la terapia medica,¹⁶ La radioterapia si considera pertanto indicata nelle pazienti con malattia localmente avanzata, carcinoma infiammatorio alla diagnosi, e/o con linfonodi patologici dopo chemioterapia neoadiuvante riscontrati alla dissezione ascellare, mentre ulteriori studi sono ritenuti opportuni per definire l'indicazione all'irradiazione in caso di linfonodi istologicamente negativi.¹⁷

In tutte le situazioni cliniche in cui sia prevista una irradiazione della regione mammaria associata o meno all'irradiazione delle stazioni linfonodali regionali si raccomanda di posizionare la paziente in modo confortevole e in decubito facilmente riproducibile.

L'individuazione dei volumi (CTV, PTV e OAR) deve essere effettuata su scansioni TC con l'ausilio di atlanti, al fine di consentire una adeguata successiva

pianificazione con TPS dedicato, in considerazione della sempre maggiore accuratezza e attenzione necessaria per una sempre migliore somministrazione della dose prescritta e del risparmio degli organi sani secondo i constraints desumibili dalla letteratura, grazie alle tecnologie oggi disponibili. Al fine di definire il trattamento migliore di ogni singola paziente, ogni caso dovrebbe essere discusso collegialmente da un gruppo di specialisti dedicati (radiologo, anatomo-patologo, chirurgo, radioterapista oncologo e oncologo medico) che, analizzati i dati anatomopatologici, clinici e radiologici, identifichi il miglior trattamento, finalizzato all'ottenimento di un ottimale risultato oncologico ed estetico soddisfacente

Bibliografia

1. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE et al Society of Surgical Oncology American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer, *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 88, No. 3, pp. 553e564, 2014.
2. La Radioterapia dei Tumori della Mammella. Indicazioni e Criteri Guida. Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria, 2013
3. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1086-94.
4. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer, *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):513-20.
5. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2382-7
6. Tinterri C, Gatzemeier W, Costa A et al. Breast-conservative surgery with and without radiotherapy in patients aged 55-75 years with early-stage breast cancer: a prospective, randomized, multicenter trial analysis after 108 months of median follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2014 Feb;21(2):408-15
7. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R et al Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*. 2010 Mar;94(3):264-73
8. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Am Coll Surg*. 2009 Aug;209(2):269-77.
9. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara Met al Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014 Feb 15;383(9917):603-13
10. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1269-77
11. Donker M, Litière S, Werutsky G et al Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 10;31(32):4054-9
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C, McGale P, Taylor C et al. *J Natl Cancer Inst Monogr*. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. 010;2010(41):162-77

13. Hughes LL, Wang M, Page DL et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 10;27(32):5319-24.
14. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014 Jun 21;383(9935):2127-35
15. Giuliano AE1, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011 Feb 9;305(6):569-75
16. Mamounas EP1, Anderson SJ, Dignam JJ et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 10;30(32):3960-6
17. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP et al. Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* (2012) 19:1508–1516

ADROTERAPIA: APPROPRIATEZZA E AUTORIZZAZIONI REGIONALI

M. Amichetti

U.O. Protonterapia, APSS Trento, Italia

Appropriatezza: Nei sistemi sanitari moderni è fondamentale che l'erogazione e il finanziamento di servizi e prestazioni sanitarie siano guidati da criteri di appropriatezza. In Italia, seppure il termine appropriatezza abbia rappresentato nell'ultimo decennio un elemento cardine dei principali documenti di programmazione sanitaria, dai Piani Sanitari Nazionali alla normativa sui Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), tuttavia, spesso è stata riferita a quella organizzativa, con particolare riferimento al setting assistenziale. Tale approccio riduttivo rischia di svuotare il termine dei suoi contenuti professionali sino ad essere percepita come strumento di razionamento invece che di ottimizzazione delle risorse. La conclusione normativa su questo tema è che le prestazioni che fanno parte dell'assistenza erogata non possono essere considerate essenziali se non sono appropriate.

Il termine appropriatezza va riferito a interventi e prestazioni sanitarie che si riferiscono alla sfera della appropriatezza professionale (efficacia provata da livelli di evidenza, prescritti al paziente giusto con timing adeguato e con effetti sfavorevoli accettabili rispetto ai benefici) e della appropriatezza organizzativa (utilizzo di un'appropriata quantità di risorse). Si tratta quindi un mix condizionato dalle evidenze sull'efficacia/sicurezza degli interventi sanitari e dalle risorse economiche disponibili.

Purtroppo è relativamente semplice identificare gli interventi sanitari futuri e quelli indispensabili ma l'appropriatezza dell'uso di molte tecnologie moderne quali l'adroterapia tende a sfumare in una scala di grigi dove non è semplice tracciare confini netti. Pertanto, il riferimento all'appropriatezza per finanziare servizi e prestazioni sanitarie richiede che i decisori perseguano l'appropriatezza non per ridurre i costi, ma per ottimizzare

le risorse, evitando di rallentare la diffusione delle innovazioni di provata efficacia.

Nella pratica clinica il giudizio di appropriatezza dovrebbe essere condizionato dal profilo rischio-beneficio degli interventi sanitari e dalle preferenze/aspettative del paziente individuale, senza essere influenzato dai costi anche se integrare le valutazioni economiche nelle singole decisioni cliniche può ostacolare il processo decisionale nella relazione medico-paziente ma, per decisioni che riguardano gruppi di pazienti o intere popolazioni, deve assolutamente considerare l'impatto sulle risorse economiche.

Regioni e Aziende Sanitarie hanno messo a punto strumenti integrativi (prontuari, *technology assessment*) per governare l'offerta di prestazioni tecnologicamente avanzate e perciò quasi conseguentemente onerose.

L'adroterapia negli atti sanitari nazionali: Nel tema in oggetto (l'adroterapia) la metodica è stata fatta oggetto di un documento AIRO¹ legato alle valutazioni effettuate negli anni 2002, 2008 e 2009 che indicava nel 5-8% dei pazienti sottoposti a radioterapia i pazienti eleggibili al trattamento con adroni (ioni e protoni), dato in linea con altre analoghe valutazioni internazionali. Tale documento era stato condiviso e fatto proprio dal Ministero della salute. L'Agenas (Agenzia Nazionale per i servizi sanitari Regionali) inoltre ha condotto uno specifico audit sul tema nel 2011, pubblicato nel 2012.²

Che il trattamento con adroni sia considerato a livello nazionale una terapia da sostenere e diffondere è dimostrato dalla istituzione per legge (Legge 388 del 23 dicembre 2000, art. 92) della Fondazione Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) allo scopo di favorire lo sviluppo delle tecniche di adroterapia. Lo stesso Ministero della salute ha in corso un finanziamento annuale dell'adroterapia oncologica di circa 3 milioni/anno al CNAO. Nel piano oncologico nazionale (Azioni Programmatiche Triennio 2010 – 2012, pag. 100) si fa specifico riferimento alla messa in funzione di apparecchiature per adroterapia per trattare pazienti con protoni e ioni, specificando l'apertura di CNAO e la prevista costruzione di altri centri, uno a Trento, uno a Mestre ed uno a Catania e nel documento tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro -Anni 2011-2013 – si fa specifico riferimento a pag. 90 alla terapia con protoni e ioni carbonio programmata in Italia.

L'iter autorizzativo: Un centro di adroterapia è soggetto alla domanda di autorizzazione per l'esercizio di attività sanitaria e socio sanitaria come tutte le strutture sanitarie che erogano prestazioni in regime di ricovero ospedaliero, a ciclo continuativo o diurno. La domanda va presentata alla regione di appartenenza sottoscritta dal soggetto titolare di attività sanitaria e/o socio-sanitaria. Oltre a tale domanda di ordine generale la presenza di una fonte di produzione di particelle (ciclotrone o sincrotrone) richiede una specifica autorizzazione nazionale (nulla osta).

La legge nazionale (decreto legislativo 230/95) in attuazione delle direttive Euratom prevede la concessione di un nulla osta preventivo all'impiego di sorgenti di radiazioni, nello specifico di categoria A, da parte del

Ministero dello sviluppo economico (MISE), di concerto con i Ministeri dell'ambiente, dell'interno, del lavoro e della previdenza sociale, della sanità, sentita l'ISPRA (Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale). Nel nulla osta possono essere stabilite particolari prescrizioni per gli aspetti connessi alla costruzione, per le prove e per l'esercizio, nonché per l'eventuale disattivazione degli impianti.

La tariffazione: Una volta ottenuta l'autorizzazione all'uso delle radiazioni ionizzanti è necessario che sia individuata la prestazione da erogare nel nomenclatore-tariffario che contiene l'elenco teorico delle prestazioni sanitarie e delle relative tariffe di riferimento sulle quali vengono calcolate le percentuali massime di rimborso che sono stabilite, per le varie tipologie di prestazioni. Perché il trattamento possa essere erogato ai cittadini coperti dal Servizio Sanitario Nazionale, deve essere prevista una specifica tariffa per quella prestazione che va sviluppata ed accettata a livello nazionale o regionale. La prestazione di adroterapia, essendo una modalità di terapia oncologica, dovrebbe far parte dei Livelli essenziali di assistenza che sono costituiti dall'insieme delle attività, dei servizi e delle prestazioni che il Servizio sanitario nazionale (Ssn) eroga a tutti i cittadini gratuitamente, indipendentemente dal reddito e dal luogo di residenza stabiliti con decreto del presidente del Consiglio. I LEA vanno rinnovati in date stabilite, passato il vaglio di una apposita commissione, seguendo un percorso metodologico per l'inserimento o l'esclusione. La riforma del titolo V della Costituzione ha previsto per le Regioni la possibilità di utilizzare risorse proprie per garantire servizi e prestazioni aggiuntive a quelle incluse nei LEA. Questo comporta che i LEA possano essere diversi da Regione a regione e che la tariffa della prestazione sviluppata a livello regionale possa essere proposta alla Conferenza Stato-Regioni per l'approvazione o gestita in rapporti con le singole Regioni che la condividono e la autorizzano al rimborso.

Bibliografia

1. Gruppo di studio sulla radioterapia con adroni: implementazione di una rete di centri clinici sul territorio nazionale italiano. Documento AIRO, settembre 2003.
2. Hadrontherapy for cancer treatment: overview of the evidence of therapy for cancer treatment on safety and effectiveness. Agenas, Roma, 2012

L'UTILITÀ DI UNA RETE NAZIONALE PER LA VALUTAZIONE DELLE INDICAZIONI ALL'ADROTERAPIA

M.G. Trovò, L. Andreon, M. Trovò
Aviano (PN), Italia

L'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) pone costantemente in rilievo la necessità di definire quale sia la propria visione del concetto di appropriatezza in ambito radioterapico.

Nel documento "L'appropriatezza in radioterapia oncologica: indicazioni e considerazioni dell'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO)" stilato nel 2012, si affronta il tema dell'appropriatezza non

solo in relazione alla disponibilità di nuove tecnologie e di nuove terapie farmacologiche, ma anche dell'attuale situazione economica.

In un contesto nel quale le tecnologie disponibili sono molteplici e le risorse esigue, si inserisce l'adroterapia che, per l'appunto, richiede apparecchiature onerose e complesse.

In Italia sono presenti tre centri per il trattamento adroterapico: il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) (Pavia), il Centro di Protonterapia di Trento, che non ha ancora iniziato l'attività clinica, e il Centro di Adroterapia e Applicazioni Nucleari Avanzate (Catania), in cui vengono trattati esclusivamente i melanomi oculari.

I protocolli attivi al CNAO, approvati dal Comitato Etico e autorizzati dal Ministero della Salute, sono molti. Vi sono 9 protocolli che prevedono la radioterapia con protoni per patologie come i cordomi, condrosarcomi della base cranica e della colonna spinale, meningiomi maligni e altri tumori encefalici, i melanomi oculari, e i tumori del capo-collo. Dodici sono i protocolli per la radioterapia con gli ioni carbonio per il trattamento di tumori delle ghiandole salivari, sarcomi dell'osso e dei tessuti molli, melanomi maligni delle mucose, cancro pancreatico ed epatico, cancro della prostata ad alto rischio, cancro della cavità oculare e cancro ricorrente del distretto capo-collo. Inoltre CNAO partecipa ad alcuni studi multicentrici per il trattamento di diverse neoplasie cervico-facciali.

Si evince quindi che il Centro Nazionale di Adroterapia affronta il trattamento di pazienti oncologici secondo due approcci diversi. Da una parte offre un trattamento con protoni/ioni per patologie, ad esempio i condromi, per le quali vi è forte evidenza e consenso fra la comunità scientifica (anche se in mancanza di studi randomizzati) della superiorità dell'adroterapia rispetto alla radioterapia con fotoni. Dall'altra si prefigge lo scopo scientifico, tramite la ricerca clinica, di esplorare e documentare nuove evidenze del ruolo dell'adroterapia in contesti clinici (es. tumore della prostata) per i quali non vi sono ancora forti evidenze scientifiche.

La complessità scientifica su cui si fonda l'adroterapia oncologica e la consapevolezza della relativa esiguità delle risorse economiche del paese rappresentano i presupposti per la creazione di una "Rete nazionale per la valutazione delle indicazioni all'adroterapia" da parte dell'AIRO.

La Rete Nazionale ha fra i suoi scopi di mantenere vivo uno dei fondamenti su cui si basa la Nostra società scientifica: garantire a tutti i pazienti un accesso a trattamenti di qualità in un contesto di gestione multidisciplinare della malattia. Tramite lo sviluppo di questa Rete Nazionale si dovrebbe consentire un'appropriata selezione dei pazienti all'adroterapia.

Nell'opinione di chi scrive, la Rete Nazionale AIRO potrebbe essere organizzata nel modo seguente secondo diversi step: 1) l'oncologo radioterapista, responsabile della cura del paziente, inoltra richiesta al centro di adroterapia designato (attualmente a CNAO). 2) In caso di risposta positiva da CNAO, inoltra, tramite il proprio Istituto o Azienda sanitaria, la richiesta all'Azienda

Sanitaria Locale per il rimborso del trattamento; 3a) l'Azienda Sanitaria Locale può approvare direttamente il rimborso, oppure 3b) si può avvalere di un "Comitato di Esperti" della propria Regione che valutino l'appropriatezza.

La Rete Nazionale così pensata implica che l'AIRO pubblichi un documento sull'appropriatezza dell'adroterapia oncologica, ovvero definisca le patologie per le quali l'adroterapia è indicata e viene considerata superiore alla radioterapia con fotoni. L'AIRO inoltre deve istituire il "Comitato di Esperti", che potrebbe essere nominato dai Gruppi regionali AIRO.

E' importante sottolineare che la Rete Nazionale non vuole definire o condizionare quali patologie debbano essere trattate nei centri di adroterapia. La legittimazione di CNAO, ad esempio, a trattare pazienti in protocolli al di fuori delle ipotetiche linee guida AIRO si fonda su criteri di ricerca scientifica clinica, per ampliare ulteriori indicazioni e documentare nuove evidenze scientifiche.

In conclusione lo scopo della Rete Nazionale per la valutazione delle indicazioni all'adroterapia, non è solo quello di identificare le patologie che dovrebbero essere trattate con adroterapia, ma anche di organizzare il corretto flusso dei pazienti nel paese in un'ottica di ottimizzazione delle risorse, e di favorire la ricerca clinica in questo contesto scientifico.

LA RISPOSTA IMMUNITARIA ANTITUMORALE INDOTTA DALLA RADIOTERAPIA: EVIDENZE SPERIMENTALI E CLINICHE

E. Muraro

Unità di BioImmunoterapie dei Tumori umani, Dipartimento di Ricerca Traslazionale, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, IRCCS Aviano (PN), Italia

Il trattamento radioterapico in oncologia comporta un effetto diretto sulla cellula tumorale che si traduce nel controllo locale della malattia ed eventualmente nella conseguente ridotta diffusione sistemica. A livello sistemico la RadioTerapia (RT) è considerata tradizionalmente immunosoppressiva, dato il suo utilizzo a scopo mieloablattivo prima dell'*adoptive cell transfer* e del trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Recentemente diversi lavori hanno dimostrato però che la RT è in grado di indurre alcune modulazioni immunogeniche sulle cellule maligne, comportandosi pertanto come un potenziale vaccino anti-tumorale *in situ*.

La risposta biologica indotta dalla RT nelle cellule tumorali è ben descritta dalle 4 "R" della Radiobiologia: Riparazione, Ripopolamento, Ridistribuzione, Riossigenazione, effetti causati direttamente dal danno al DNA o indirettamente dopo il rilascio di radicali liberi. Recenti evidenze, che documentano conseguenze pro-infiammatorie e immunomodulatorie dopo RT, hanno suggerito l'esistenza di una 5° "R": il Rigetto immuno-mediato. Molte cellule sopravvivono un periodo limitato dopo l'irradiazione generando segnali molecolari che inducono l'overespressione

di fattori di crescita, citochine, chemochine, e recettori superficiali. Tali modifiche rendono il tumore maggiormente vulnerabile al sistema immunitario. E' interessante osservare che mentre basse dosi di RT potrebbero favorire lo sviluppo di un microambiente tumorigenico, stimolando cellule dell'immunità innata come i macrofagi a rilasciare citochine immunosoppressive, alte dosi di RT sembrano indurre un effetto immunogenico, causando una serie di *danger signals*. In particolare, una dose ablativa di 20 Gy aumenta drasticamente l'attività T cellulare anti-tumore. Ciò suggerisce che la RT stereotassica ablativa possa avere un potenziale immunogenico superiore alla RT convenzionale. Studi condotti *in vitro* hanno dimostrato che le radiazioni ionizzanti sono in grado di indurre nella cellula tumorale irradiata i 3 *hallmarks* della morte immunogenica: l'espressione sulla superficie cellulare della calreticolina, il rilascio di ATP e di *High-mobility group box 1* (HMGB1). Inoltre, le conseguenze indotte dalle radiazioni contribuiscono all'aumento dei recettori NKG2D, delle molecole MHC, co-stimolatorie e di adesione e dei *death receptors* sulla superficie delle cellule tumorali irradiate, dello stroma circostante e dell'endotelio vascolare. Infine la RT favorisce il rilascio di antigeni tumorali e di citochine pro-infiammatorie come l'Interleuchina-1 β (IL-1 β), il *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) e il *Chemokine (C-X-C motif) ligand 16*. Nel microambiente tumorale la RT è in grado di riprogrammare i macrofagi ad un fenotipo iNOS+/M1, che a sua volta promuove il reclutamento di linfociti T reattivi contro il tumore. Questa cascata di eventi comporta l'attivazione delle cellule dendritiche attraverso la via del TLR4 e il loro conseguente *uptake* delle cellule tumorali, la successiva stimolazione di linfociti T CD8+ e CD4+ tumore-specifici determina infine il rigetto del tumore.

La massa tumorale irradiata può essere considerata perciò il "centro immunogenico" che stimola il sistema immunitario a riconoscere le cellule tumorali anche al di fuori e lontano dalla zona irradiata. Alcuni autori descrivono questo fenomeno come "effetto vaccino" e lo ritengono potenzialmente responsabile dell'effetto *abscopal*, ovvero l'induzione di regressione in lesioni tumorali distanti dal volume irradiato, un evento clinicamente desiderato, ma raramente osservato. Il ritardo con cui solitamente si verifica l'effetto *abscopal* in seguito a RT, suggerisce che non sia dovuto ad un singolo evento, ma sia piuttosto la conseguenza di una cascata di risposte anti-tumorali. E' ipotizzabile che dopo l'irraggiamento si scateni una "tempesta citochinica sistemica" con il rilascio di citochine come TNF- α , IL-4, IL-18, IL-2 e GM-CSF, che nel tempo inducono sia una risposta umorale che una risposta cellulare anti-tumore. In clinica, l'effetto *abscopal* è stato studiato in pazienti affetti da linfoma a cellule B a basso grado e trattati con RT e iniezione intra-tumorale di agonisti del TLR9 (CpG). Gli autori hanno documentato che i linfociti T citotossici derivanti dai pazienti così trattati erano in grado di riconoscere *in vitro* le cellule di linfoma. Un recente *case-report* ha riportato la regressione di lesioni metastatiche non irradiate dopo RT palliativa e Ipilimumab in un caso di melanoma NY-ESO+.

Parallelamente alla regressione delle metastasi a distanza gli autori hanno osservato l'aumento di linfociti T CD4+ specifici per NY-ESO-1 e produttori di IFN- γ , e di anticorpi specifici per NY-ESO-1, ed un netto calo di cellule di origine mieloide ad azione soppressoria (MDSC). In un altro caso l'effetto *abscopal* dopo RT e Ipilimumab è stato associato ad un aumento di auto-anticorpi specifici per l'antigene del melanoma A3 (MAGEA3) dimostrando un'attiva risposta immune anti-tumore a livello sistemico. Infine, l'effetto *abscopal* è stato recentemente riportato in un caso di tumore del polmone non a piccole cellule metastatico dopo RT e Ipilimumab, associato ad un aumento di linfociti T infiltranti la lesione non irradiata.

Questi dati suggeriscono che la combinazione RT e farmaci anti-tumorali e/o immunoterapia potrebbe incrementare la probabilità di indurre effetti *abscopal*. I principali candidati a questo riguardo sono anticorpi monoclonali (moAb) che hanno come target molecole co-stimolatorie o co-inibitorie nella sinapsi immunologica. Come già detto risultati interessanti sono stati ottenuti con l'anticorpo anti-*Cytotoxic T lymphocyte antigen-4* (CTLA-4) Ipilimumab. L'associazione Ipilimumab e RT locale sembra avere infatti un effetto sinergico che raggiunge il suo apice con una dose di 3x8 Gy determinando un aumento di risposte immuni nei confronti di antigeni-associati al tumore ed una risposta clinicamente rilevante. Altre associazioni promettenti testate in modelli animali e solo recentemente proposte in clinica riguardano gli moAbs anti-OX40 (favorisce il reclutamento dei linfociti T in ambiente infiammatorio), anti-*Programmed death ligand-1* (PD-L1; in grado di ripristinare la risposta T soppressa dal tumore), agonisti del CD137 (stimolano la risposta T dopo l'incontro con l'antigene). Inoltre, alcuni dati preliminari ottenuti in modelli pre-clinici suggeriscono un potenziale sinergismo fra RT e somministrazione di citochine, come GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, IFN- γ , o infusione di linfociti autologhi.

Infine, il monitoraggio di biomarcatori immunologici, come citochine e risposte immuni T cellulari, potrebbe essere utilizzato per ottimizzare gli effetti anti-tumorali dei protocolli di RT e seguirne in tempo reale l'evoluzione. A questo riguardo nell'ottobre del 2012 nel nostro istituto è stato attivato uno studio di fase II volto a valutare il ruolo della Radioterapia Stereotassica Ablativa nel controllo locale delle lesioni oligometastatiche nel carcinoma della mammella. È stato previsto un attento immunomonitoraggio delle pazienti per consentire l'identificazione di biomarcatori di valore predittivo/prognostico, in particolare in pazienti contemporaneamente trattate con farmaci che agiscono attraverso meccanismi immuno-mediati come il Trastuzumab. A febbraio 2014 dieci pazienti risultavano valutabili e ad un follow-up mediano di 6 mesi, il controllo delle lesioni trattate è stato documentato in tutte le pazienti. L'immunomonitoraggio ha rivelato che, alla diagnosi, le pazienti mostravano livelli di IL-6 maggiori ($p < 0.01$) ed inferiori concentrazioni di IL-8 ($p < 0.01$) se confrontate con donatrici sane ($n=5$). Un mese dopo SABR, i

livelli di IL-6 si sono mantenuti significativamente superiori, mentre i livelli di IL-8 sono diventati simili a quelli dei controlli. Nelle pazienti contemporaneamente trattate con Trastuzumab ($n=2$), l'efficacia ADCC misurata *in vitro* aumentava 24h dopo il trattamento. Rispetto ai livelli misurati alla diagnosi, un mese dopo SABR si è osservato un maggior numero di cellule T CD8+ specifiche per la survivina (antigene associato al tumore della mammella) in 3 pazienti su 5. Infine, in 5 pazienti su 10 abbiamo osservato, ad 1 e 4 mesi dal trattamento, l'aumento o addirittura la comparsa di cellule T polifunzionali specifiche per epitopi derivanti da antigeni associati al tumore della mammella (survivina, mammaglobina-A, her2). Tali dati preliminari supportano l'ipotesi che la SABR possa incrementare la risposta immune anti-tumore in pazienti affette da carcinoma della mammella oligometastatico, e che questo contribuisca almeno in parte all'induzione di una risposta clinica locale, ma anche sistemica. Il completamento dello studio consentirà di valutare il possibile ruolo predittivo dei marcatori immunologici identificati.

Bibliografia

- de la Cruz-Merino L, Illescas-Vacas A, Grueso-López A, Barco-Sánchez A, Míguez-Sánchez C; Cancer Immunotherapies Spanish Group (GETICA). Radiation for Awakening the Dormant Immune System, a Promising Challenge to be Explored. *Front Immunol*. 2014 Mar 14;5:102.
- Gameiro SR, Jammeh ML, Wattenberg MM, Tsang KY, Ferrone S, Hodge JW. Radiation-induced immunogenic modulation of tumor enhances antigen processing and calreticulin exposure, resulting in enhanced T-cell killing. *Oncotarget*. 2014 Jan 30;5(2):403-16.
- Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*. 2013 Dec;1(6):365-72.
- Golden EB, Formenti SC. Is tumor (R)ejection by the immune system the "5th R" of radiobiology? *Oncoimmunology*. 2014 Jan 1;3(1):e28133. Epub 2014 Mar 7.
- Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, Mu Z, Rasalan T, Adamow M, Ritter E, Sedrak C, Jungbluth AA, Chua R, Yang AS, Roman RA, Rosner S, Benson B, Allison JP, Lesokhin AM, Gnjatic S, Wolchok JD. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):925-31.
- Siva S, Macmanus MP, Martin RF, Martin OA. Abscopal effects of radiation therapy: A clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett*. 2013 Oct 12.
- Stamell EF, Wolchok JD, Gnjatic S, Lee NY, Brownell I. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Feb 1;85(2):293-5.

MICROAMBIENTE E RADIO RISPOSTA IN EMATO-ONCOLOGIA TRAPIANTOLOGICA

S. Vagge

Genova, Italia

Il ruolo della radioterapia in onco-ematologia trapiantologica si è decisamente consolidato nel corso degli ultimi 40 anni. Le principali tecniche d'irradiazione sono l'irradiazione corporea totale o TBI e l'irradiazione linfonodale totale o TLI. La TBI è una tecnica d'irradiazione impiegata nel condizionamento dei

pazienti avviati a trapianto di midollo osseo o a trapianto di cellule staminali periferiche. In specifico, il ruolo della TBI è duplice: 1. sopprimere il sistema immunitario del ricevente per prevenire il rigetto del midollo del donatore familiare o non familiare; 2. eradicare le cellule neoplastiche che residuano ai trattamenti chemioterapici. Solide evidenze cliniche le attribuiscono un ruolo comprimario alla chemioterapia nella preparazione al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSC) soprattutto in pazienti affetti da leucemie linfoidi acute ad alto rischio di recidiva post trapianto. La TLI consiste nell'irradiazione di tutte le catene linfonodali maggiori sovra e sotto diaframmatiche con diverse finalità a seconda dello schema di frazionamento. La TLI impiegata nel contesto del trapianto autologo, in pazienti affetti da linfomi recidivanti o refrattari, ha la finalità di consolidare l'effetto tumoricida della chemioterapia ad alte dosi. In questo caso il frazionamento adottato è solitamente convenzionale con dosi per frazione di 1.8-2 Gy fino a raggiungere un dosaggio complessivo terapeutico (30-36 Gy)¹. Dati riportati in diversi studi di fase II mostrano risultati comparabili e talvolta migliori rispetto ai normali regimi di condizionamento (BEAM) per il trapianto autologo nei linfomi avanzati². Invece la TLI in associazione a siero globulinico anti-linfocitario (ATG) erogata con dosi totali più basse (8 Gy) e con dosi per frazione più "leggere" (80 cGy) è impiegata in trapiantologia per il suo ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo della Graft-versus-Host Disease (GVHD) mediante lo sbilanciamento di linfociti T periferici in favore dei linfociti T regolatori soppressori (in maniera specifica i linfociti T CD3+ NK1.1+ o CD3+DX5+). Con questa strategia la TLI favorisce la massima proliferazione di cellule NK-T radio resistenti a queste dosi. Le NK-T sono la fonte di produzione nello stesso ricevente di Interleukina-4 (IL-4) che in sequenza temporale induce una successiva produzione di IL-4 nelle cellule T-CD4+ del donatore³⁻⁴. Pertanto ripetute somministrazioni di basse dosi di TLI amplificherebbero l'azione di quelle cellule NK-T implicate nell'inibizione della secrezione di citochine che nel processo della GvHD acuta causano danno all'intestino, al fegato e alla cute. Rimarrebbe peraltro inalterata l'azione di Graft vs Leukemia indotta dalle cellule CD8+ del donatore. Negli ultimi cinque anni, grazie all'implementazione tecnologica in ambito radioterapico, sono emerse nuove tecniche d'irradiazione a intensità modulata volumetrica (VMAT) o elicoidale (TomoTherapy) in grado di erogare dosi terapeutiche in maniera molto conformata attorno al midollo osseo o alle stazioni linfonodali (TMLI)⁵⁻⁶. La radioterapia conformata ed erogata in maniera precisa, attraverso la guida di un imaging volumetrico prima del trattamento (IGRT), riduce quasi del 50% la dose ai tessuti sani (principale causa di tossicità nei trattamenti convenzionali di TBI o TLI). Nei regimi di condizionamento mieloablativi, solitamente pre-trapianto allogenico, la dose totale di radioterapia è inversamente proporzionale al rischio di recidiva clinica ma direttamente proporzionale al rischio di mortalità durante i primi cento giorni dal trapianto di HSC. La possibilità di raggiungere il bersaglio in maniera più

selettiva ha spinto la ricerca in radioterapia onco-ematologica a rivedere alcuni schemi classici di frazionamento in TBI e in TLI. I frazionamenti convenzionali mieloablativi maggiormente utilizzati per erogare un trattamento TBI pre-trapianto allogenico sono 12 Gy in 6 frazioni con un bi-frazionamento giornaliero oppure 9.9 Gy in tre frazioni quotidiane consecutive. Studi clinici con regimi di condizionamento mieloablativi con tecnica TBI tradizionale definiscono come dose soglia i 16 Gy⁷, oltre i quali la tossicità acuta è inaccettabile. Tuttavia riducendo il volume di tessuti sani irradiati il rischio di mortalità post-trapianto legata a insufficienza epatica o renale, oppure a letali polmoniti post attiniche, si è ridotto a sua volta. A fronte di una minore tossicità acuta diversi studi di fase I-II hanno cercato di valutare la possibilità di aumentare la dose totale erogata per trovare un vantaggio terapeutico, riducendo il rischio di recidiva neoplastica.

Il midollo osseo è sede dell'emopoiesi e organo adibito ad accogliere le HSC del donatore, ma contemporaneamente anche bersaglio della radioterapia per la presenza di cloni leucemici al suo interno. La concreta possibilità di scalare la dose di radioterapia, per incrementare l'effetto tumoricida a livello del midollo osseo, richiede l'attenta analisi di tutte le componenti stromali, cellulari e vascolari che costituiscono il microambiente midollare e che permettono l'attecchimento del trapianto e la successiva ripresa dell'emopoiesi. La conoscenza del microambiente e dei meccanismi che regolano l'attività delle cellule staminali del midollo osseo e la loro radiosensibilità è fondamentale per disegnare nuovi schemi o potenziare l'efficacia dei regimi di condizionamento in trapiantologia. Le HSC risiedono in due distinte "nicchie" nel midollo osseo, endostali e vascolari. Si tratta di strutture composte da differenti tipi cellulari con un architettura complessa. I principali componenti sono osteoblasti, osteoclasti cellule staminali stromali mesenchimali, cellule endoteliali sinusoidali e perivascolari, adipociti e cellule del sistema immunitario⁸. Questa eterogenea combinazione di cellule ha la capacità di promuovere l'emopoiesi. Anche se la maggior parte delle cellule che compongono lo stroma del microambiente (CFU-f) midollare sono quiescenti e pertanto teoricamente più resistenti a regimi di chemioterapia o radioterapia mieloablativa, alcuni studi riportano dati di ridotta emopoiesi e ridotta capacità di ricalcificazione della matrice ossea dopo TBI. La capacità di recuperare il danno radio indotto da parte delle CFU-f è inversamente proporzionale alla fascia di età del paziente sottoposto a trapianto (i bambini mantengono la capacità di restituire il danno radio indotto alle cellule stromali) probabilmente perché nel corso degli anni il numero delle CFU-f decresce fisiologicamente⁹. La maggior parte degli studi condotti per valutare l'effetto della radioterapia sulle HSC o sul microambiente midollare sono studi preclinici su modelli animali e la possibilità di traslare questi dati sull'uomo è spesso complicata per la differente radiosensibilità delle cellule stromali nel modello murino¹⁰. Gran parte dei dati clinici e preclinici riportati in letteratura impiegavano trattamenti radianti con ratei di dose erogati molto più

bassi di quelli che possono essere impiegati oggi con approcci tecnologici più avanzati. A fronte dei buoni risultati clinici riportati in letteratura riguardo l'impiego di TMLI anche con dosi scalari di radioterapia, è importante orientare la ricerca radiobiologica (al momento datata e limitata) sui meccanismi che modulano l'effetto del microambiente sia a livello del midollo osseo sia del sistema linfatico per meglio definire la strategia terapeutica in trapiantologia.

Bibliografia

1. Moskowitz C.H. et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *BJH* 2009.
2. Evans et al. *Annals of Oncology* 2007
3. Strober S. Protective conditioning against GVHD and Graft rejection after combined organ and hematopoietic cell transplantation. *Blood Cells, Molecules and Disease* 2008;40:48-54.
4. Lowsky R, Takahashi T, Liu P et al. Protective conditioning for acute graft versus host disease. *New Engl J Med* 2005;353:1321
5. Wong J. et al. Dose Escalation of Total Marrow Irradiation With Concurrent Chemotherapy in Patients With Advanced Acute Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *IJROBP* 2012.
6. Corvò et al. Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant. *Radiotherapy and oncology* 98, 2011.
7. Somlo G. et al. Total marrow irradiation: a new ablative regimen as part of tandem autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Clinical Cancer Research* 2011.
8. Bryan A. et al. Regulation of hematopoietic stem cells by bone marrow stromal cells. *Trends in immunology* 35, 2014.
9. Galotto M. et al. Stromal damage as consequence of high-dose chemo/radiotherapy in bone marrow transplant recipients. *Experimental Hematology* 27, 1999.
10. Manzo I.B. et al. Total body irradiation causes profound changes in endothelial traffic molecules for hematopoietic progenitor cell recruitment to bone marrow. *Blood* 99, 2002.

STUDIO *IN VITRO* DELL'EFFETTO FIBRINOLITICO INDOTTO DALL'INIBIZIONE DELLA VIA RHO/ROCK ATTRAVERSO L'ATTIVAZIONE DELLA METALLOPROTEASI 2 (MMP2)

N. Pasinetti¹, F. Orizio², L. Spiazzi³, M. Buglione¹, R. Bresciani², S.M. Magrini¹

¹Istituto del Radio, Cattedra di Radioterapia, Università degli Studi di Brescia; ²Laboratorio di Biochimica Clinica, Università degli Studi di Brescia; ³Dipartimento di Fisica, Spedali Civili Brescia, Italia

Obiettivo: La fibrosi indotta dalla radioterapia dipende dall'attivazione di alcune vie molecolari dette fibrogeniche. Fra di esse, come dimostrato da molteplici studi *in vivo*, la via Rho/ROCK è coinvolta nei fenomeni di fibrosi intestinale, cardiaca e polmonare radioindotta e può essere pertanto utilizzata come potenziale target terapeutico. Per tale ragione abbiamo sviluppato un modello *in vitro* grazie al quale abbiamo cercato di comprendere, studiando l'attivazione della MMP2, i meccanismi responsabili della fibrosi indotta attraverso l'inibizione tramite la Pravastatina della via

Rho/ROCK.

Materiali e Metodi: Fibroblasti murini C57BL6 al 12° passaggio sono stati trattati con due diverse dosi di Pravastatina (500µM e 1000µM) e tre diverse dosi di radiazione (2 Gy, 8 Gy e 16 Gy). Ai tempi stabiliti (4h, 8h, 24h, 48h dopo l'irraggiamento) i terreni e le cellule sono stati raccolti. Il contenuto di metalloproteasi 2 (MMP2) sia della frazione extracellulare (terreni) che di quella intracellulare (omogenati cellulari) è stato analizzato tramite zimografia.

Risultati: Sia il trattamento radiante che quello con Pravastatina determina importanti effetti macroscopici cellulari. Le radiazioni inducono soprattutto modificazioni nell'organizzazione cellulare, il trattamento con Pravastatina ha, come effetto principale, un'alterazione della morfologia cellulare. La Pravastatina determina una riduzione della quota di MMP2 secreta nel mezzo di coltura già ai tempi più brevi, con un aumento della quota di metalloproteasi intracellulare. Questo effetto, visibile già a breve termine (4h), si mantiene a tempi lunghi. Effetto simile ma meno significativo ha la radiazione ma poichè nelle cellule esclusivamente irradiate effetti significativi non sono visibili se non alle 24h, è ragionevole pensare che la radiazione, a differenza del trattamento farmacologico, agisca a livello trascrizionale più che di secrezione. L'associazione dei due trattamenti parrebbe avere un effetto additivo.

Conclusioni: La via Rho/ROCK costituisce un interessante e potenziale target terapeutico nell'inibizione e trattamento della fibrosi attinica. Questi studi preliminari suggeriscono che questa inibizione contempla un meccanismo d'azione passante per l'attivazione di vie fibrolitiche correlate alle metalloproteasi. Ulteriori studi saranno necessari per chiarire se sia presente anche un effetto sulla sintesi, oltre alla secrezione, di questa ed altre metalloproteasi.

IL RUOLO DELL'IMAGING: STADIAZIONE, VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA E FOLLOW-UP

P. Sartori

Venezia, Italia

Le principali indagini di radiodiagnostica che possono essere utilizzate per la valutazione delle metastasi epatiche sono le seguenti:

ECOGRAFIA
TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA
RISONANZA MAGNETICA

L'ecografia è sicuramente la metodica più diffusa e di minor costo, e presenta anche il vantaggio di essere innocua per il paziente e facilmente ripetibile.

All'indagine ecografica le metastasi appaiono più frequentemente come lesioni ipoecogene (più scure del normale parenchima circostante).

Una importante evoluzione dell'ecografia è avvenuta con l'introduzione dei mezzi di contrasto ecografici e il conseguente sviluppo della CEUS (Contrast Enhanced Ultra Sound), tecnica che implica la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto ecografico (esafluoruro di zolfo) che consente di visualizzare il

microcircolo dei parenchimi. Tale mezzo di contrasto è costituito da una soluzione in cui sono presenti microbolle rilevabili agli ultrasuoni; una volta iniettate endovena esse hanno una esclusiva localizzazione intravascolare. La metodica si caratterizza inoltre per la quasi assenza di effetti dannosi sull'organismo. L'avvento della CEUS ha permesso alla tecnica ecografica di estendere molto le sue applicazioni, avvicinandosi ai livelli diagnostici che prima erano propri solo di tomografia computerizzata e risonanza nucleare magnetica. Naturalmente vengono mantenute le principali differenze tra la ecografia e la TAC o RM: caratteristiche a vantaggio della CEUS sono la buona accettazione dell'esame da parte dei pazienti, la ripetibilità e l'assenza di radiazioni ionizzanti; i principali limiti della CEUS sono legati alla dipendenza dall'operatore e alla diversa efficacia a seconda della tipologia di tessuto da studiare. Lo studio del fegato è il più diffuso: la CEUS risulta particolarmente utile nella caratterizzazione delle lesioni nodulari di riscontro occasionale (diagnosi differenziale tra metastasi e angioma, iperplasia nodulare focale, adenoma, epatocarcinoma). In particolare nei pazienti con metastasi epatiche la CEUS si dimostra poi accurata sia nella stadiazione che nella valutazione dei pazienti candidati all'intervento chirurgico, in fase di pianificazione della resezione.

Tuttavia nella maggior parte dei casi l'ecografia rimane impiegata prevalentemente nella fase iniziale del processo diagnostico, quella che consente di distinguere i pazienti con fegato indenne e di identificare per la prima volta eventuali lesioni metastatiche.

La TAC rimane l'indagine di maggior efficacia per eseguire una completa stadiazione (che va estesa anche allo studio dell'encefalo e del torace) e per valutare poi la risposta alle terapie oncologiche mediche e radioterapiche, oltre che garantire il più corretto follow-up.

La tecnica per lo studio del fegato deve prevedere almeno 3 fasi di studio.

Innanzitutto deve essere eseguita l'indagine diretta senza mezzo di contrasto.

Successivamente, dopo l'iniezione di mezzo di contrasto endovena (generalmente una quantità di 120 cc con un flusso elevato, 4 o più cc al secondo) va eseguita una fase arteriosa (ritardo medio 35" dall'inizio dell'iniezione) per poter valutare non solo il tipo di impregnazione che la lesione presenta, ma anche i rapporti tra essa e le strutture vascolari, specie in previsione di un eventuale intervento chirurgico).

Successivamente si esegue lo studio in fase venosa (mediante a 70" dall'iniezione del mezzo di contrasto).

Spesso è proprio in questa fase che le lesioni metastatiche appaiono maggiormente evidenti. Essa fornisce inoltre una corretta visualizzazione del circolo venoso epatico.

Talvolta, nel caso di lesioni dubbie, può essere utile eseguire anche una fase tardiva (a 4' dall'iniezione del mezzo di contrasto): essa consente di diagnosticare più facilmente i noduli caratterizzati da lenta e progressiva impregnazione (tipicamente gli angiomi).

Il comportamento delle lesioni nelle varie fasi del-

l'esame consente di definire la loro natura; generalmente nella maggior parte dei casi le metastasi assumono in quantità nulla o assai scarsa il mezzo di contrasto iodato, e appaiono come lesioni ipodense, più scure rispetto al normale parenchima circostante.

Per quanto concerne la valutazione alla risposta terapeutica, possono essere proposti diversi protocolli in base alla differente tipologia di neoplasia studiata.

Tuttavia indicativamente si può considerare mediamente valido un monitoraggio trimestrale con studio TAC per la valutazione della risposta terapeutica nei pazienti sottoposti a cure oncologiche.

Per quanto concerne la RM, per motivi di costo e di maggior difficoltà di accesso e disponibilità di apparecchiature, essa viene riservata nella maggior parte dei casi per una migliore definizione di lesioni dubbie.

Anche in tal caso si ricorre all'impiego di mezzi di contrasto.

Il principale è il Gadolinio, impiegato in soluzione e legato a componenti ciclici poliamminopolicarbossilici, che eliminano la tossicità dello ione libero per l'organismo umano. Si usa frequentemente il Gd-DTPA come mezzo di contrasto extracellulare, caratterizzato da una fase intravascolare ed una fase interstiziale. Questo è utile per valutare il pattern di impregnazione e quindi di vascolarizzazione di una lesione. I mezzi di contrasto a base di Gadolinio aumentano il segnale nelle sequenze T_1 pesate dato che riducono il tempo di rilassamento T_1 .

Esistono anche altri mezzi di contrasto contenenti Gadolinio con diverse specificità tissutali, come il Gd-BOPTA, mezzo di contrasto epatospecifico che si accumula elettivamente negli epatociti funzionanti e viene da questi escreto nelle vie biliari (si usa quindi anche nella colangiografia RM). Con il suo utilizzo le lesioni metastatiche appariranno nettamente ipointense (più scure rispetto al normale parenchima circostante).

Recentemente sono state introdotte le nuove sequenze con studio in diffusione, che si sono rivelate particolarmente utili. Esse si basano sullo studio del movimento browniano di traslazione delle particelle dell'acqua. Il coefficiente apparente di diffusione (ADC) è espressione della cellularità tissutale e risulta quindi particolarmente elevato nei tessuti neoplastici, appunto ad elevata componente cellulare, che appariranno in questo caso come aree iperintense (di maggior segnale, più chiare rispetto al tessuto circostante).

LIVER METASTATIC DISEASE: "THE ROLE OF SBRT"

F. Alongi

MD Chief, Radiation Oncology Department, Sacro Cuore-Don Calabria Hospital, Negrar-Verona, Italia

Improvement in the early detection of distant cancer "foci", and recent developments in multidisciplinary approach and treatments, allow oncologists to find single or limited organ metastases. "Oligometastatic disease" is an intermediate state of cancer disease, in selected patients associated with a slow progression behavior.

Thus, when primary cancer and regional nodes are controlled or removed, the solitary or few metastases in that target metastatic organ can be cured. The evidence is that for several anatomical sites, including liver metastasis from colo-rectal cancer, surgical resection prolongs survival in selected patients. Unfortunately, for intervention technical difficulties and /or for several factors including age, comorbidities etc., liver surgery could be offered only in very selected cases (10-20 % of cases). Other therapeutic possibilities have been proposed in alternative to liver surgery: Radio-frequency ablation (RFA), Trans Arterial chemo embolisation (TACE), percutaneous ethanol injection and recently high focused ultrasound (HIFU). Nevertheless, these local approaches are limited by technical problems, including the position, the size of the liver lesion. RFA, TACE and percutaneous ethanol injection are also affected by not negligible rate of complications due to their invasiveness.

In this scenario, radiotherapy (RT) could have a role in the local control of "oligometastatic" liver disease. As smaller foci of metastases are found, highly conformal radiation therapy, such as stereotactic body radiation therapy (SBRT), also known as stereotactic ablative radiotherapy (SABR), may well prove to be less invasive and more effective than surgery (and other competitive mini-invasive approaches) because of a lower rate of morbidity, lower costs, and the potential for delivering ablative treatments on an outpatient basis. RT is currently in the midst of new developments in technology. High-tech improvements are refining the "ballistic" approach in order to deliver higher radiation doses to target volumes while sparing surrounding normal tissues of critical structures.

Selection criteria for SBRT in treating liver oligometastases remain crucial. In general, indications for SBRT are the same as those for metastasectomy, but without the limits regarding feasibility in patients unfit for surgery. The eligibility criteria for SBRT for oligometastatic cancer has been defined as follows: a limited number of metastases (one to four), a limited tumor diameter (4 cm), a locally controlled primary tumor, and no other metastatic sites. A controlled primary, favorable histology, young age, and a good performance status (PS) of the patient are strongly suggested. In clinical practice, patients eligible for SBRT are essentially those for whom surgery is not feasible because of their age or PS and because of previous treatment with multiple lines of systemic therapy, when the toxicity of local treatments should be minimized.

The local control rate achievable with SBRT for oligometastatic liver disease varies in the range of 60%–100% according to several retrospective trials. Recently, a direct correlation between dose and dimension seems to be achieved: in term of maximum local response, the limit dimension of 3 cm, found by Rusthoven et al, seems to be overcome using doses above 60 Gy. With regard to toxicity, the rates of acute toxicity with SBRT appear to be comparable with or even lower than those with any other alternative local therapy. In the largest experiences using a single frac-

tion radiosurgery and hypofractionated radiotherapy, a range between 0% and 3% rate of grade 3 or greater late liver toxicity have been reported.

In conclusion, SBRT for liver limited metastatic disease seem to be a feasible and effective approach. The non invasiveness of its nature, shown by the profile of high tolerance to the treatment are encouraging. Long term data and the collection of large population of study will confirm the role of SBRT as the optimal alternative to surgery in selected patients with a single or few sites of liver metastatic disease.

References

- Corbin KS, Hellman S, Weichselbaum RR. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 10;31(11):1384-90.
- Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, Ricardi U, Scorsetti M. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist*. 2012;17(8):1100-7.
- Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, Huddart RA, Nutting CM, Ostler PJ, van As NJ. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol*. 2013.
- Alongi F, Scorsetti M. Hypofractionation in current clinical practice: a flash forward to the near future of radiation oncology? *Tumori*. 2012 May-Jun;98(3):395-7.
- Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, Chidel MA, Pugh TJ, Franklin W, Kane M, Gaspar LE, Schefter TE. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1572-8.
- Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol*. 2014 Jun;5(3):190-7.
- Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarra P, Mancosu P, Reggiori G, Fogliata A, Torzilli G, Tomatis S, Cozzi L. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jun 1;86(2):336-42.

LA REIRRADIAZIONE NEI TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

S. Scoccianti

Firenze, Italia

Introduzione. Le possibili opzioni terapeutiche di salvataggio nei pazienti con recidiva di gliomi ad alto grado dopo trattamento standard che abbiano mantenuto un buon performance status includono il reintervento chirurgico, la reirradiazione e chemioterapia di seconda linea. In considerazione della prognosi infausta, la valutazione della tossicità del trattamento e della qualità della vita dei pazienti è cruciale.¹ L'interpretazione degli studi esistenti in letteratura per questo scenario non è facile per molti motivi: innanzitutto la maggior parte degli studi sono di natura retrospettiva, hanno incluso pochi pazienti, per di più, non trattati omogeneamente nel trattamento postoperatorio; sono stati arruolati anche casi di potenziale pseudoprogressione e mancano inoltre dati di caratterizzazione biologica e dati riguardanti la qualità della vita; infine, i differenti endpoints scelti nelle diverse serie rendono difficilmente confrontabili i risultati delle stesse. La reirradiazione rappre-

senta una possibile opzione per i pazienti con ripresa di malattia, soprattutto alla luce delle nuove tecniche ad alta conformalità disponibili che permettono di ridurre il rischio di grave tossicità correlata al trattamento, dovuta alla vicinanza del target con organi a rischio già irradiati e al rischio di radionecrosi. La reirradiazione può offrire significativi benefici per pazienti ben selezionati e può essere associata a trattamenti chemioterapici. Per ogni singolo paziente, la scelta della modalità terapeutica migliore deve essere fatta individualmente, a seconda delle dimensioni e della sede della lesione e, soprattutto, della dose precedentemente erogata e del volume precedentemente irradiato. E' ovvio che verranno, quando possibile, preferiti trattamenti ipofrazionati in modo da ridurre il tempo globale di trattamento.

Analisi della letteratura: I risultati della letteratura possono essere suddivisi in base al frazionamento scelto. La radiocirurgia può essere considerata un'opzione terapeutica per le lesioni di piccole dimensioni e ben delimitate. Con dosi variabili tra i 13 e i 24 Gy in singola seduta, sono stati ottenuti buoni risultati in termini di sopravvivenza mediana (8-14.3 mesi)²⁻⁴ anche se con tasso di tossicità severa piuttosto elevato (7-31%).

L'impiego di radioterapia stereotassica ipofrazionata può potenzialmente comportare un minor tasso di tossicità rispetto alla radiocirurgia, pur mantenendo un ridotto tempo globale di trattamento. Gli studi pubblicati in letteratura hanno utilizzato dosi e frazionamenti molto eterogenei (dose per frazione 3-7 Gy, dosi totali 20-50 Gy) con risultati variabili in termini di risultati (mOS 6.7-11 mesi). La maggior parte dei lavori ha riportato un tasso di tossicità severa <1%.^{1,2,5,6}

Il ritrattamento può essere effettuato con frazionamento convenzionale sia con tecniche stereotassiche o conformazionali (dose di prescrizione compresa tra 36 e 46 Gy). I risultati sono stati buoni (mOS 7-50 mesi, PFS 5-12 mesi) con tasso di tossicità severa, a volte più elevato di quanto atteso (0-12%)²

Negli ultimi anni sono state pubblicate esperienze di reirradiazione in associazione a chemioterapia con temozolomide⁷⁻¹⁰ o altri farmaci (CCNU, CDDP, paclitaxel, topotecan).² I risultati non sono molto differenti rispetto agli studi che hanno utilizzato la sola radioterapia (mOS 7-21 mesi); più recentemente casistiche trattate con reirradiazione e bevacizumab non hanno dimostrato un netto miglioramento dell'outcome (mOS 8.4-12.5).¹¹⁻¹⁵ La tossicità severa del ritrattamento radioterapico in associazione a chemioterapia non è stata infrequente (fino al 40% di casi con mielodepressione G>3).

Recentemente è stato proposto un semplice sistema di score per predire l'outcome dell'irradiazione e dunque individuare i pazienti che più possono beneficiare di tali trattamenti a seconda di vari fattori prognostici (età, istologia, intervallo tra diagnosi e ripresa di malattia).¹⁶

Dosi e volumi: In tutti gli studi di reirradiazione dell'encefalo, il GTV è definito come la lesione che assume contrasto nelle sequenze T1 pesate della RM e il CTV corrisponde al GTV stesso. Al contrario, in considerazione dell'eterogeneità nella prescrizione di dose riportata in letteratura, resta difficile quindi riuscire a

dare dei suggerimenti o delle raccomandazioni per la scelta del frazionamento da utilizzare. La tolleranza del parenchima cerebrale sano è senza dubbio, insieme alla tolleranza degli organi a rischio, il fattore limitante per ogni ritrattamento. E' importante sapere che dall'analisi della letteratura riguardo i ritrattamenti sull'encefalo, è stato calcolato che il rischio di necrosi radioindotta del tessuto cerebrale sano sembra sussistere quando la dose equivalente in frazioni di 2 Gy (dose totale normalizzata, NTD) è maggiore di 100 Gy.¹⁷

Conclusioni: In casi adeguatamente selezionati, la reirradiazione con tecnica ad alta conformalità rappresenta quindi un'opzione ragionevole rispetto alle altre possibilità terapeutiche per gliomi ad alto grado recidivati, in considerazione dei risultati in termini di efficacia e in termini di tossicità ed anche alla luce della breve durata del trattamento, così importante in pazienti con così breve aspettativa di vita.

Ulteriori studi prospettici, con endpoints convalidati, stratificazione dei pazienti in sottogruppi con simile prognosi, studio della qualità di vita sono necessari al fine di poter dare delle raccomandazioni definitive sulle dosi da prescrivere.

Bibliografia

1. Fogh SE et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 20;28(18):3048-53.
2. Combs SE et al. Radiotherapeutic alternatives for previously irradiated recurrent gliomas. *BMC Cancer.* 2007 Aug 30;7:167.
3. Hsien PC et al. Adjuvant gamma knife stereotactic radiosurgery at the time of tumor progression potentially improves survival for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 2005 Oct;57(4):684-92.
4. Elliott RE et al. Efficacy of gamma knife radiosurgery for small-volume recurrent malignant gliomas after initial radical resection. *World Neurosurg.* 2011 Jul-Aug;76(1-2):128-40.
5. Fokas E et al. Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas: a beneficial treatment option after high-dose radiotherapy? *Strahlenther Onkol.* 2009 Apr;185(4):235-40.
6. Kim B et al. Treatment of recurrent high grade gliomas with hypofractionated stereotactic image-guided helical tomotherapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011 Jul;113(6):509-12.
7. Combs SE et al. Radiochemotherapy with temozolomide as re-irradiation using high precision fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) in patients with recurrent gliomas. *J Neurooncol.* 2008 Sep;89(2):205-10.
8. Minniti G et al. Fractionated stereotactic reirradiation and concurrent temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2011 Jul;103(3):683-91.
9. Conti A et al. Efficacy and toxicity of CyberKnife re-irradiation and "dose dense" temozolomide for recurrent gliomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2012 Feb;154(2):203-9.
10. Minniti G et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and continuous low-dose temozolomide in patients with recurrent or progressive malignant gliomas. *J Neurooncol.* 2013 Jan;111(2):187-94.
11. Gutin PH et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Sep 1;75(1):156-63.
12. Cuneo KC et al. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Apr 1;82(5):2018-24.
13. Shapiro LQ et al. Patterns of failure after concurrent bevacizumab and hypofractionated stereotactic radiation therapy

- for recurrent high-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Mar 1;85(3):636-42.
14. Niyazi et al. Irradiation and bevacizumab in high-grade glioma retreatment settings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):67-76.
 15. Hundsberger et al. Re-irradiation with and without bevacizumab as salvage therapy for recurrent or progressive high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2013 Mar;112
 16. Combs SE. Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma. *Acta Oncol.* 2013 Jan;52(1):147.
 17. Mayer R et al. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Apr 1;70(5):1350-60.

IMAGING MULTIMODALE

C. Scaringi, G. Minniti, M.F. Osti

Cattedra di Radioterapia Oncologica, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università "Sapienza" di Roma, Ospedale Sant'Andrea, Italia

La radioterapia riveste un ruolo fondamentale nel trattamento dei tumori cerebrali primitivi e secondari, tuttavia è associata al rischio di indurre effetti dannosi ai tessuti sani circostanti la lesione. L'effetto necrotico e infiammatorio correlato all'irradiazione si evidenzia all'imaging convenzionale come un'aumentata presa di contrasto e un incremento di dimensioni della lesione iniziale con associato edema vasogenico. Le caratteristiche morfologiche della necrosi radio-indotta e la sintomatologia ad essa correlata possono essere molto simili a quelle riscontrate in presenza di recidiva tumorale e quindi può risultare difficile differenziare queste due condizioni nel corso del follow-up di pazienti trattati con radioterapia. Inoltre, le alterazioni osservate all'imaging sono spesso costituite da un quadro misto di tessuto tumorale in crescita e di tessuto necrotico e questo rende ancora più complessa la loro caratterizzazione. E' fondamentale quindi per il clinico essere in grado di effettuare una diagnosi differenziale in quanto qualsiasi cambiamento nelle immagini radiologiche suggestivo per progressione di malattia può essere invece dovuto ad un danno radio-indotto e di conseguenza una diagnosi precisa è necessaria per impostare una corretta strategia terapeutica. Infatti, mentre la sola osservazione o una terapia sintomatica a base di steroidi possono essere sufficienti in caso di necrosi radio-indotta, in presenza di recidiva tumorale le opzioni terapeutiche includono la chirurgia, una chemioterapia di seconda linea, la re-irradiazione o un trattamento combinato.

L'incidenza di lesioni radio-indotte è stimata tra il 3 ed il 24% per i glioblastomi ed è approssimativamente il 25% per le metastasi irradiate. Le alterazioni osservate all'imaging convenzionale nei primi 3 mesi dal termine del trattamento radioterapico in pazienti con glioblastoma sono indicate col termine di pseudoprogressione e possono risultare indistinguibili da una reale progressione di malattia. Tuttavia, queste lesioni e la eventuale sintomatologia correlata, tendono a risolversi spontaneamente senza necessità di alcun trattamento aggiuntivo. I fattori associati ad una aumentata incidenza di pseudoprogressione sono la presenza della metilazione del promotore del gene MGMT e il trattamento concomitante con Temozolomide. Lo sviluppo di

radionecrosi dopo radiochirurgia per metastasi cerebrali è invece solitamente tardivo, con un picco di incidenza intorno ai 12 mesi dopo il trattamento, anche se può variare da pochi mesi fino a parecchi anni. La comparsa di radionecrosi dipende da diversi fattori legati al paziente ed al trattamento, come la dose totale, il volume della lesione, il volume di tessuto cerebrale sano irradiato e l'associazione con chemioterapia concomitante.

Alla risonanza convenzionale le aree di pseudoprogressione o radionecrosi appaiono nelle sequenze T2 pesate come iperintensità di segnale della sostanza bianca e nelle sequenze T1 pesate come aumenti di presa di contrasto del tumore o come lesioni occupanti spazio che potenziano dopo contrasto e che presentano un'area necrotica centrale. Tali lesioni possono essere anche presenti a distanza dal sito iniziale tumorale. La presa di contrasto è dovuta ad una rottura della barriera ematoencefalica secondaria al danno all'endotelio indotto dall'irradiazione. In generale, le caratteristiche morfologiche delle lesioni radionecrotiche sono molto simili a quelle di una recidiva tumorale e per tale motivo le tecniche di risonanza convenzionale hanno una capacità limitata di discriminare tra progressione di malattia e necrosi radio-indotta. Per una precisa diagnosi differenziale, quindi, è necessario integrare le informazioni morfologiche ottenute dall'imaging convenzionale con le informazioni funzionali che è possibile ricavare dall'utilizzo delle sequenze di risonanza non convenzionale come la diffusione, la perfusione e la spettroscopia. La risonanza pesata in diffusione, attraverso il calcolo del coefficiente di diffusione apparente (ADC), permette di studiare il movimento browniano delle molecole di acqua all'interno dei tessuti biologici. La diffusione delle molecole di acqua riflette il livello di cellularità del tessuto, ed è per questo motivo che la recidiva tumorale, caratterizzata da elevata cellularità e ridotto contenuto di acqua negli spazi interstiziali, presenta valori di ADC minori rispetto alla necrosi radio-indotta. La risonanza di perfusione invece studia il volume ed il flusso di sangue al tessuto cerebrale. In presenza di crescita tumorale si osserva una abnorme proliferazione vascolare e questa intensa neoangiogenesi è associata a valori elevati del volume ematico cerebrale relativo (rCBV), al contrario di quello che si osserva in caso di radionecrosi. La spettroscopia misura la composizione di differenti metaboliti cerebrali tra cui l'N-acetilaspargato (NAA), la colina, la creatina, il lattato ed i lipidi. Un aumento nei livelli di colina e una riduzione dei livelli di NAA e creatina all'interno della lesione sono suggestivi di attività tumorale, mentre la necrosi indotta dalla radioterapia è associata ad un aumento nella concentrazione dei lipidi e dei lattati che vengono rilasciati in seguito a distruzione cellulare.

In aggiunta alla risonanza, le tecniche di medicina nucleare, ed in particolare la tomografia ad emissione di positroni (PET), forniscono ulteriori informazioni utili nella diagnosi differenziale tra progressione tumorale e necrosi radio-indotta. Il razionale per l'utilizzo delle metodiche di medicina nucleare risiede nel fatto che l'aumentata attività metabolica associata alla crescita

tumorale si manifesta con un aumentato uptake del tracciatore rispetto a quanto osservato con le lesioni radionecrotiche. Tra i traccianti PET, il ^{18}F fluorodesossiglucosio (FDG), un analogo del glucosio, è stato a lungo utilizzato nella diagnosi e nel follow-up di pazienti con tumori cerebrali, ma attualmente il suo ruolo nell'imaging cerebrale è limitato, in quanto l'elevato uptake di glucosio da parte della corteccia cerebrale rende difficile distinguere il tessuto tumorale dalla sostanza grigia normale circostante. Di maggior utilità si sono rivelati gli analoghi degli aminoacidi, come la ^{11}C metionina (MET), la ^{18}F fluoroetil-tirosina (FET) e, più recentemente, la ^{18}F fluoro-diidrossi-fenilalanina (F-DOPA). In presenza di proliferazione cellulare tumorale si osserva un'aumentata sintesi proteica ed un'aumentata espressione dei trasportatori di aminoacidi sulla membrana cellulare con conseguente elevato uptake del tracciatore rispetto ad un tessuto sano normale o ad un tessuto necrotico.

In conclusione, nei pazienti trattati per tumori cerebrali, lo sviluppo o l'aumento della presa di contrasto o l'aumento di volume della lesione irradiata possono essere il risultato di necrosi radio-indotta, di recidiva tumorale o di una combinazione delle due. È fondamentale, quindi, effettuare una precisa diagnosi differenziale per guidare le successive scelte terapeutiche, ricorrendo a tutte le metodiche di imaging necessarie.

Bibliografia

1. Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, Markey MK. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neuro Oncol.* 2013;15:515-534.
2. Raimbault A, Cazals X, Lauvin MA, Destrieux C, Chapet S, Cottier JP. Radionecrosis of malignant glioma and cerebral metastasis: A diagnostic challenge in MRI. *Diagn Interv Imaging.* 2014; pii: S2211-5684(14)00204-6.
3. Brandes AA, Tosoni A, Spagnoli F, Frezza G, Leonardi M, Calbucci F, Franceschi E. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology. *Neuro Oncol.* 2008;10:361-367.
4. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, Romano A, Enrici RM. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* 2011;6:48.
5. Gulyás B, Hallidin C. New PET radiopharmaceuticals beyond FDG for brain tumor imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;56:173-190.
6. Glaudemans AW, Enting RH, Heesters MA, Dierckx RA, van Rheenen RW, Walenkamp AM, Slart RH. Value of ^{11}C -methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:615-635.
7. Cicone F, Minniti G, Romano A, Papa A, Scaringi C, Tavanti F, Bozzao A, Maurizi Enrici R, Scopinaro F. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Aug 15. [Epub ahead of print]

MUTAZIONI SENSIBILIZZANTI, NUOVI TARGET E MODERNI TRATTAMENTI ONCOLOGICI

S. Ramella, A. Carnevale, E. Ippolito

Roma, Italia

Con il rapido progredire della caratterizzazione bio-

logica delle neoplasie, i diversi compartimenti e le diverse funzioni della cellula tumorale, come pure il microambiente tumorale, sono diventati il bersaglio di terapie sempre più specifiche. Lo studio di alcuni aspetti della biologia tumorale – fattori di crescita e segnali di trasduzione, invasività e angiogenesi, apoptosi, ciclo cellulare, sistemi di controllo della fedeltà di replicazione del DNA – ha fornito nuove indicazioni per l'ideazione di farmaci che interferiscano direttamente con eventi chiave della cellula neoplastica, con maggiore selettività per il tumore e minore tossicità. Pertanto è divenuto indispensabile per il clinico considerare la biologia molecolare come parte integrante della cultura degli oncologi.

Questi nuovi concetti farmacologici sono alla base della targeted therapy, l'utilizzo cioè di farmaci – cosiddetti “biologici” o “intelligenti” – che agiscono selettivamente su bersagli molecolari specifici. L'azione “targeted” del farmaco influenza positivamente il risultato terapeutico, come è stato dimostrato in studi clinici randomizzati. La “targeted therapy” ha dei vantaggi rispetto ai chemioterapici: 1) possibilità di selezionare i pazienti maggiormente responsivi ai nuovi farmaci (presenza del bersaglio molecolare nelle cellule tumorali); 2) ridurre gli effetti collaterali a carico dei tessuti sani, con maggiore tollerabilità del trattamento; 3) potenziale possibilità di stabilizzare la malattia avanzata in malattia cronica. Le nuove strategie terapeutiche che si avvalgono di agenti citostatici ad azione specifica sono: Anticorpi monoclonali diretti al dominio extracellulare del recettore HER-2; Inibitori delle proteine tirosin chinasi (anticorpi monoclonali, piccole molecole orali); Antiangiogenetici (anticorpi monoclonali o piccole molecole); Inibitori delle metallo proteasi della matrice extracellulare; Inibitori della via di attivazione dell' oncogene ras.

Le risposte cliniche osservate con la prima generazione di farmaci a bersaglio specifico, come l'inibitore delle chinasi bcr-abl (imatinib) e gli anticorpi monoclonali contro le proteine CD20 (rituximab), HER-2 (trastuzumab), EGFR (cetuximab) e VEGF (bevacizumab), hanno potenziato le aspettative future sulla disponibilità di una generazione completamente nuova di terapie antitumorali per bersagli specifici, caratterizzata non solo da elevata efficacia e specificità, ma anche da un effetto radiosensibilizzante, che fornisce l'opportunità di associarla alla Radioterapia, migliorandone notevolmente l'efficacia.¹ L'utilizzo sempre più sicuro ed efficace di farmaci antitumorali a scopo radiosensibilizzante, rappresenta una delle conquiste più innovative della terapia integrata in oncologia. L'interazione tra radioterapia e gli agenti molecolari avviene attraverso l'azione simultanea di diversi meccanismi: 1) cooperazione spaziale, 2) modulazione temporale, 3) cooperazione degli effetti biologici, 4) effetto citotossico addizionale e 5) protezione tessuti sani. La radioterapia viene erogata in frazioni giornaliere; tra le varie frazioni le cellule riparano il danno del DNA, vanno incontro a ripopolamento, riossigenazione e redistribuzione del ciclo cellulare. Gli agenti a bersaglio molecolare possono interferire con questi processi e alterare la relazione tra la dose per

frazione e morte cellulare; questi stessi farmaci possano uccidere quella popolazione di cellule che sopravvive alle radiazioni ionizzanti o contribuire ai processi di riparazione del danno con conseguente protezione nei confronti dei tessuti sani.² Un capitolo in rapido sviluppo è lo studio della radiosensibilità intrinseca dei tessuti valutata attraverso l'espressione di specifici gruppi di geni. Una dimostrazione dell'importanza dell'attivazione precoce di alcuni geni deriva dall'aver osservato che la iperespressione di oncogeni quali c-Ras e c-Raf risulta essere associata a una maggiore radioresistenza. Lo stesso concetto vale per le cicline o il complesso ciclina-p53. Anche alcuni geni coinvolti nei meccanismi di riparazione del danno subletale indotto dalle radiazioni (bcl-2, bcl-x) o del processo di apoptosi, si sono dimostrati importanti nella morte cellulare radioindotta. La risposta genica precoce può a sua volta influenzare la stimolazione di geni a più lenta risposta. Diverse citochine (tra le quali TNF- α , PDGF, FGF e IL-1) sembrano infatti modificare l'adattamento della cellula al microambiente e indurre una risposta apoptotica cronica.³ Inoltre gli agenti anti-angiogenetici modificano lo stato di ipossia causa di radioresistenza.

Per quanto riguarda la possibile combinazione terapeutica delle radiazioni ionizzanti nell'ambito delle targeted therapy, il razionale di questo approccio è quello di aumentare la selettività del trattamento delle cellule neoplastiche aumentando il tasso di risposta tumorale, e riducendo, di pari passo, la tossicità legata all'irradiazione dei tessuti sani circostanti. Il successo clinico di nuovi farmaci mirati a specifici bersagli molecolari dipenderà in larga misura dalla possibilità di selezionare i pazienti potenzialmente più responsivi ad una specifica strategia terapeutica. Le nuove acquisizioni sull'uso di questi farmaci e sulla loro possibile integrazione alla chirurgia ed alla radioterapia prefigurano una nuova era che migliorerà l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti.

Alcuni composti a bersaglio molecolare entrati da diversi anni nella pratica clinica per il trattamento di alcuni tumori solidi, incluso il tumore del colon, del distretto testa e collo e del polmone,⁴⁻⁶ sono i cosiddetti farmaci 'anti-EGFR' tra cui troviamo il cetuximab, il gefitinib, l'erlotinib, ecc.. Si tratta di farmaci in grado di bloccare, con diversi meccanismi, il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor, o HER). Essi rappresentano un gruppo di quattro recettori trans-membrana tirosin-kinasi, che hanno struttura e funzioni simili. Esso è una glicoproteina di membrana composta da un dominio extracellulare, una porzione transmembrana e un dominio intracellulare; quest'ultimo con funzione tirosin-kinasica. L'iperespressione di EGFR è stata documentata nei tumori dell'encefalo, della mammella, del polmone, del colon-retto, nel tumore ovarico, del rene e del distretto testa-collo. La sua funzione è responsabile della promozione della crescita tumorale, tramite la proliferazione, la neoangiogenesi e l'acquisizione dell'habitus metastatico.⁷ La sovraespressione dell'EGFR è stata associata ad una prognosi peggiore e ad una risposta ridotta ai trattamenti chemio ed radioterapici. Lo studio degli ini-

bitori dell'EGFR come radiosensibilizzanti si basa sulle seguenti osservazioni: in numerosi tipi di cellule esiste una correlazione positiva tra espressione di EGFR e radioresistenza; il grado di radioresistenza è proporzionale alla iper-espressione di EGFR; la sopravvivenza cellulare ed il ripopolamento durante la radioterapia sono influenzati dalla attivazione del EGFR/tgf- α , che è indotto dalla esposizione alle radiazioni. L'attivazione dell'EGFR produce l'incremento della proliferazione e l'inibizione dell'apoptosi. L'attivazione dell'EGFR incrementa l'espressione della ciclina D1, principalmente attraverso la cascata proliferativa correlata alla proteina Ras-mitogena dipendente, che in studi murini, ha dimostrato incrementare la radioresistenza. La ciclina D1 è coinvolta nel superamento del blocco che inibisce la progressione della cellula dalla fase G1 alla fase S, attivo principalmente in presenza di alterazioni del DNA. Alcuni Autori evidenziano che un blocco nella progressione del ciclo cellulare potrebbe consentire la riparazione del danno prodotto dalle radiazioni sul DNA e quindi essere a sua volta causa di radioresistenza. L'EGFR è anche responsabile della diminuzione dell'apoptosi, questo meccanismo è correlato all'attivazione del sistema P13K, e contribuisce alla radioresistenza; inoltre la radioterapia sembra in grado di attivare direttamente il segnale di EGFR anche in assenza di EGF, dando luogo ad un'umentata proliferazione. L'inibizione di EGFR incrementa la radiosensibilità.⁸ Diversi studi hanno indagato la tollerabilità della combinazione dei farmaci antiangiogenetici (Bevacizumab) con la radioterapia nel trattamento del carcinoma del retto, esofago, prostata, polmone, pancreas e sarcoma, dimostrando un basso grado di tossicità. Sono attualmente in corso altri studi di fase III con lo scopo di valutare l'efficacia e la tolleranza della combinazione di altri farmaci a bersaglio molecolare con radioterapia nel trattamento delle patologie tumorali.²

I principali limiti dei nuovi farmaci molecolari sono rappresentati dal costo molto elevato e dal fatto che questi composti sono spesso efficaci su una percentuale limitata di pazienti e a quei particolari sottogruppi di neoplasie che, pur condividendo il fenotipo istologico, dipendono da specifiche alterazioni molecolari e nella maggioranza dei casi, non possono ancora essere individuati. Per superare questa difficoltà, è necessario individuare dei validi biomarcatori predittivi di risposta: molecole, queste, la cui presenza o attivazione è in grado di indicare la sensibilità a una determinata terapia targeted. Solo identificando un insieme di biomarcatori in grado di predire efficacemente la risposta alle diverse targeted therapy sarà possibile individuare quelle più adatte a ciascun paziente, con l'obiettivo di raggiungere una terapia quanto più possibile modulata sulle peculiarità del singolo individuo.⁹ Questo potrebbe consentire di ampliare lo spettro delle strategie terapeutiche anti-neoplastiche e al contempo di specializzare l'intervento terapeutico interferendo con specifici meccanismi coinvolti nella patogenesi molecolare di ogni determinata neoplasia e arrivare, attraverso i progressi della farmacogenomica, a individualizzare il trattamento oncologico.

Bibliografia

1. Bentzen SM, Harari PM, Bernier J. Exploitable mechanism for combining drugs with radiation: Concept, achievements and future directions. *Nat Clin Oncol* 4:172-180, 2007
2. Zachary S, Morris and Paul M. Harari. Interaction of radiation therapy with molecular targeted agents. *J Clin Oncol* 32: 2886-2893, 2014
3. Pawlik TM, Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 928-942.
4. Cunningham D, Humbiet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:337-345, 2004
5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J med* 354: 567-578, 2006
6. Koh Pk, Fairvire-Finn C, Blackhall FH et al: Targeter agents in non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical developments and rationale for the combination with thoracic radiotherapy. *Cancer Treat Rev* 38: 626-640, 2012
7. Mendelsohn J and Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol*, 21: 2787-2799, 2003.
8. Baumann M, Krause M. Targeting the epidermal growth factor receptor in radiotherapy: radiobiological mechanisms, preclinical and clinical results. *Radiother Oncol*, 2004.
9. Mendelsohn J: Personalizing oncology: Perspectives and prospects. *J Clin Oncol* 31: 1904-1911, 2013

IL RUOLO DEL CHIRURGO

D. D'Avella

Padova, Italia

I gliomi sono i tumori cerebrali primitivi più comuni in età pediatrica rappresentando circa il 45-50% dei tumori del SNC, in particolare i gliomi a basso grado (LGG) ne rappresentano la maggioranza (35-50%). Questo gruppo eterogeneo di neoplasie può essere grossolanamente suddiviso in astrocitomi di basso grado (LGG), gliomi delle vie ottiche (OPG), astrocitomi di alto grado (HGG) e gliomi del tronco (BSG).

La fossa cranica posteriore (FCP) è la sede più frequente di insorgenza dei gliomi a basso grado. Tra questi l'astrocitoma cerebellare ne costituisce il paradigma e costituisce circa il 10% dei tumori primitivi del SNC in età pediatrica. Generalmente si tratta di astrocitomi di basso grado: l'istotipo pilocitico (WHO I) è il più frequente, 65-85%, mentre gli astrocitomi diffusi (WHO II) ne rappresentano il 15-35%. Il picco di incidenza si colloca tra i 5 ed i 9 anni e raramente queste lesioni si osservano ad età inferiori di un anno; il sesso maschile è il più colpito con un rapporto M:F di 2,4:1. Le manifestazioni cliniche di queste lesioni sono riconducibili a segni di sofferenza cerebellare ed all'incremento della pressione intracranica. Radiologicamente questi tumori possono presentare morfologia molto eterogenea. Anatomicamente la localizzazione può essere vermiana, emisferica o "transizionale", quest'ultima nel caso in cui la lesione coinvolga anche il tronco encefalico. Il trattamento chirurgico delle lesioni a basso grado costituisce il principale fattore che influenza la prognosi a lungo termine di questi pazienti. La resezione totale è associata ad

una sopravvivenza del 90% a 5 anni rispetto all'asportazione parziale, con una percentuale di 48,5 % a 5 anni.

BSG rappresentano il 10% dei tumori cerebrali in età pediatrica con un'età di presentazione inferiore ai 10 anni. Le manifestazioni cliniche possono essere caratterizzate dalla presenza di deficit a carico del nervi cranici, da segni cerebellari e da segni e sintomi legati ad ipertensione endocranica. Vari tipi di classificazioni sono state proposti, tra cui la suddivisione in gliomi diffusi e focali. I gliomi intrinseci e diffusi del ponte, circa l'80%, sono associati a prognosi peggiore e ad istologia maligna mentre il restante 20 % è rappresentato da LGG, indolenti e con prognosi più favorevole. In quest'ultimo gruppo di lesioni la chirurgia ha diversi obiettivi: il trattamento dell'idrocefalo (DVP, DVE, endoscopia), l'esecuzione di biopsie per la definizione istologica, se i riscontri clinici e neuroradiologici non sono dirimenti, e l'asportazione totale o sub totale nel caso di lesioni esofitiche dorsali e del passaggio cervico-midollare.

Nel comparto sovratentoriale i LGG si riscontrano più frequentemente a livello emisferico (10-15%), in regioni profonde e mediane (10-15%) ed a livello delle vie ottiche (5%). Nel 65% dei casi si presentano in bambini di età inferiore ai 5 anni con prevalenza del sesso femminile. L'istotipo pilocitico è il più frequente e la localizzazione più comune è rappresentata dalle vie ottiche. L'OPG rappresenta il 3-5% dei tumori cerebrali in età pediatrica ed interessa l'11-30% dei bambini affetti da Neurofibromatosi tipo 1 (NF1). Se associato a NF1 l'OPG è generalmente indolente ed interessa soprattutto il nervo ottico; l'interessamento del chiasma è raramente associato alla NF1 e presenta un andamento più aggressivo e tendente alla progressione. I pazienti possono essere asintomatici o possono presentare proptosi, strabismo o deficit del visus, possono presentare disturbi endocrinologici, ipotalamici o idrocefalo ostruttivo nel caso di lesioni posteriori. Il trattamento per l'OPG non è standardizzato e dipende dall'età del paziente, dall'associazione con NF1, dal grado di interessamento del chiasma e dal visus. Nei pazienti asintomatici è raccomandato uno stretto monitoraggio neuroradiologico ed oculistico per cogliere l'eventuale evoluzione clinica e radiologica. La biopsia (stereotassica o a cielo aperto) è riservata a quelle lesioni che non mostrino le consuete caratteristiche cliniche o radiologiche. La chirurgia più aggressiva, volta all'asportazione-debulking del tumore, viene riservata a casi selezionati.

Conclusioni: i LGG rappresentano la maggioranza delle lesioni di origine gliale in età pediatrica. L'istotipo più frequente è l'astrocitoma pilocitico (WHO I) di cui la localizzazione cerebellare e il glioma delle vie ottiche ne rappresentano il paradigma. Nel caso di lesioni in FCP la chirurgia è protagonista permettendo un'asportazione radicale e quindi la guarigione del paziente. Nel caso di localizzazioni cerebrali profonde, soprattutto se associate a sindromi genetiche, la chirurgia assume un ruolo secondario in associazione a trattamenti radio e chemioterapici.

I GLIOMI A BASSO GRADO DELL'ETÀ PEDIATRICA

CA: STRATEGIA TERAPEUTICA

G. Scarzello, M.S. Buzzaccarini, E.E. Pane, L. Corti
UOC Radioterapia e Medicina Nucleare, Istituto Oncologico Veneto, Padova, Italia

I gliomi a basso grado (LGG) sono le forme più comuni di neoplasia cerebrale nel bambino e nell'adolescente; la maggior parte è costituita da astrocitomi pilocitici (PA) di grado I e da astrocitomi diffusi (DA) di grado II. Appartengono a questo gruppo anche i tumori misti glio-neuronali, il ganglioglioma e i tumori neuroepiteliali disembrionoplastici.

Nonostante i confortanti tassi di sopravvivenza di questi pazienti, la terapia rimane controversa perché un significativo numero di queste neoplasie ha crescita indolente e quindi il rapporto costo beneficio del trattamento deve essere attentamente valutato. L'ottima prognosi di queste malattie è in realtà solo apparente: anche se nelle interviste di follow up la quasi totalità dei pazienti riferisce un'elevata qualità di vita, circa l'80% di essi è riconosciuto affetto da una qualche forma di inabilità, in circa il 10% dei casi grave. Gli effetti cumulativi di neoplasia e trattamento possono concretizzarsi in cecità, perdita dell'udito, obesità, iperinsulinemia o deficienze di tirotropina, ormone adrenocorticotropo o somatotropo. In alcuni pazienti la frustrazione psicologico-emozionale o il mancato inserimento sociale possono aggravare pesantemente deficit motori latenti. Presente anche un'elevata percentuale di basso quoziente di intelligenza, epilessia ed ipertensione endocranica shunt dipendente. Scopo della cura è attualmente quello di assicurare una lunga sopravvivenza evitando il più possibile il rischio di eventuali sequele a lungo termine.

La chirurgia è solitamente trattamento definitivo per le forme superficiali cerebrali o cerebellari, ma ha un ruolo meno definito nelle forme profonde della linea mediana. Quando la resezione completa non è possibile, i LGG diventano una specie di malattia cronica in cui la terapia adiuvante deve essere accuratamente pianificata per ciascun paziente in base ad età, localizzazione e sintomatologia. Comunque, quando praticabile con accettabili esiti funzionali, la chirurgia, anche se solo con finalità di riduzione di massa, è sempre il trattamento di prima linea. L'argomento è trattato in altra comunicazione.

Il trattamento radiante immediatamente postoperatorio è stato da tempo abbandonato anche in caso di resezione parziale per i suoi potenziali effetti collaterali; le attuali linee guida prevedono l'osservazione postoperatoria, indipendentemente dall'entità della resezione e dall'istologia della neoplasia.

Non esistono linee guida codificate per la sorveglianza di questi pazienti, è comunque prassi molto diffusa il controllo con risonanza ogni 3 mesi, per poi aumentare l'intervallo in caso di stabilità di malattia. L'assenza di sintomatologia clinica è stata riscontrata in oltre la metà dei pazienti in progressione o recidiva, pertanto il regolare controllo con risonanza rimane mandatorio.

Prese di contrasto della leptomeninge non accompagnate da altri segni radiologici di progressione o recidi-

va o da sintomatologia clinica possono essere correlate ad esiti e non comportano alcuna decisione terapeutica.

Al momento dell'eventuale progressione di malattia o recidiva, il reintervento rimane l'opzione di scelta. In caso di non indicazione alla chirurgia, la strategia terapeutica ottimale viene scelta in base all'età del bambino, alla sede della lesione e ad eventuale intolleranza alla chemioterapia. L'età minima per avviare i pazienti al trattamento radiante varia nelle istituzioni più rappresentative fra 8 e 10 anni, tuttavia in caso di volumi bersaglio limitati e di sedi particolarmente favorevoli, l'opzione radioterapia può diventare di prima scelta anche nelle fasce di età più bassa. Confrontata con la chemioterapia, la radioterapia alla dose classica di 54 Gy in 30 frazioni assicura un miglior controllo di malattia, con sopravvivenza libera da progressione a 5 anni superiore all'80% e sopravvivenza globale che sfiora il 100%. I noti rischi di deficit cognitivi, vasculopatia, disturbi endocrinologici, trasformazione anaplastica e tumore radio indotto sono legati a tecniche di irradiazione ora considerate obsolete. La ricaduta clinica, in termini di miglioramento della qualità di vita, determinata dal risparmio del tessuto sano adiacente al volume bersaglio permesso dalle moderne tecniche di erogazione della dose deve ancora essere pienamente valutata su larghe coorti di pazienti e soprattutto per periodi di follow up adeguatamente lunghi.

Scopo della chemioterapia è ritardare o, se possibile, evitare la radioterapia. Il regime più comunemente usato in caso di recidiva o progressione: carboplatino e vincristina ottiene una sopravvivenza libera da progressione a 5 anni di circa il 50%. Uno schema composto da tioguanina, procarbazine, lomustina e vincristina ha mostrato un'EFS leggermente superiore, ma è gravato anche da una superiore tossicità e da un aumentato rischio di secondo tumore. Cisplatino ed etoposide hanno mostrato risultati soddisfacenti, ma frequente ototossicità severa. Trattamenti in seconda linea con bevacizumab e irinotecan si sono dimostrati efficaci, con tossicità accettabile.

Sono in corso studi sperimentali dei quali sono già stati pubblicati risultati promettenti su selumetinib, erlotinib, dabrafenib, everolimus, vinorelbina e vinblastina.

Alla fine del ciclo terapeutico è necessaria un'attenta valutazione delle capacità psico-cognitive di questi pazienti anche se non è stato eseguito un trattamento radiante. I portatori di NF1 richiedono ulteriori approfondimenti per il maggior rischio di deficit intellettivi, della capacità di attenzione e apprendimento, delle abilità visivo-spaziali e dei possibili problemi di inserimento sociale. I bambini con sclerosi tuberosa possono avere questi problemi aggravati dalla presenza di manifestazioni epilettiche.

Sono necessari percorsi educativi personalizzati seguiti da personale specializzato al fine di garantire a questi pazienti destinati ad una lunga sopravvivenza una qualità di vita il più elevata possibile. Il follow up deve essere proseguito per lungo tempo, per i pazienti irradiati molti autori suggeriscono per tutta la vita, in modo da poter riconoscere ed adeguatamente affrontare

il fenomeno noto come “growing into the deficit”, situazione in cui problemi cognitivi, sociali o comportamentali si manifestano o diventano più severi anche a molti anni di distanza dalla diagnosi o dal trattamento.

I LGG suscettibili di resezione completa hanno una prognosi eccellente, se non è possibile una chirurgia radicale, la PFS a 5 e 10 anni si attesta attorno al 55% e 42% rispettivamente. In caso di recidiva o progressione il regime chemioterapico contenente carboplatino e vincristina è quello su cui si ha l'esperienza maggiore, anche se i dati disponibili non sono univoci. La chemioterapia viene utilizzata per ritardare o, se possibile evitare la radioterapia, in particolar modo nei bambini più piccoli, per la significativa tossicità neurologica ed endocrinologica. Sono richiesti nuovi studi per valutare l'impatto delle tecniche di erogazione più moderne sulla tossicità a lungo termine.

INDICAZIONI, DOSI E VOLUMI CLINICI IN RADIOTERAPIA ONCOEMATOLOGICA: STATO DELL'ARTE

A.R. Filippi, C. Piva

Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, Italia

Il ruolo della radioterapia nella cura del linfoma di Hodgkin (LH) è molto cambiato nel tempo; in particolare, vi sono state modifiche sostanziali nella dose somministrata, nell'estensione dei campi di trattamento e nelle tecniche di irradiazione.

Alla fine degli anni Novanta il GHSG ha compiuto un passo decisivo verso una riduzione significativa del carico terapeutico attraverso due studi chiave, l'HD10 e l'HD11 (1998-2002). Nell'HD10 i pazienti in stadio I-II senza fattori di rischio (no bulky, meno di 3 sedi linfonodali coinvolte, bassi valori di VES) venivano randomizzati in uno studio a quattro bracci tra IFRT 30 Gy vs 20 Gy e ABVD per 2 cicli vs 4 cicli. Questo trial non ha riscontrato differenze statisticamente significative in termini di libertà dalla recidiva (FFTF) ed OS né tra i due regimi chemioterapici né tra le diverse dosi di RT, concludendo che, nella popolazione affetta da LH in stadio iniziale favorevole, il nuovo trattamento standard possa essere costituito da 2 cicli di ABVD seguiti da 20 Gy di IFRT, poiché tale schema si è dimostrato efficace quanto 4 cicli ABVD seguiti da 30 Gy di IFRT, a fronte di una ridotta tossicità acuta. Il trial HD11 valutava, invece, pazienti in stadio precoce di malattia ma con presentazione sfavorevole (malattia bulky, > 3 sedi linfonodali coinvolte, VES elevata). Dopo 4 cicli di BEACOPP, l'IFRT 20 Gy non è risultata essere inferiore a 30 Gy, ma tale schema chemioterapico presenta un profilo di tossicità più elevato. Dopo 4 cicli ABVD, invece, l'IFRT 20 Gy si è dimostrata inferiore rispetto alla dose standard di 30 Gy.

Altri studi hanno confrontato il trattamento combinato (CMT) con la chemioterapia esclusiva; tra questi il trial NCIC HD.6 paragonava la sola chemioterapia (4-6 cicli ABVD) con l'EFRT esclusiva o, nei pazienti con fattori di rischio sfavorevoli, con 2 cicli ABVD seguiti da STNI 35 Gy. Nel 2010, Herbst et al hanno pubblicato

una revisione sistematica con meta-analisi di studi randomizzati e controllati che avessero confrontato tassi di risposta, controllo tumorale e sopravvivenza globale della chemioterapia esclusiva rispetto al trattamento combinato nei pazienti affetti da LH in stadio precoce. Sono stati inclusi cinque studi randomizzati e controllati per un totale di 1245 pazienti. L'hazard ratio per il controllo tumorale e per l'OS sono risultati rispettivamente di 0.41 e di 0.40 per i pazienti trattati con CMT rispetto alla sola chemioterapia. Recentemente, è stata condotta un'*individual patient metaanalysis* al fine di confrontare i risultati di HD10 e HD11 con lo studio HD.6. Su 406 pazienti che soddisfacevano i criteri di eleggibilità, la CMT ha dimostrato avere un migliore tempo alla progressione (HR=0.44), una maggiore PFS (anche se non statisticamente significativa) e tassi di OS sovrapponibili.

Il passo logico successivo è stato quello di cercare di selezionare al meglio i pazienti a basso/alto rischio di recidiva mediante l'impiego della TC-PET e, di conseguenza, adattare in maniera ottimale il trattamento radioterapico. Negli ultimi anni sono stati intrapresi tre studi: il trial H10 (EORTC/GELA/FIL), il trial GHSG HD16 e lo studio UK NCRI RAPID. Il trial H10 confrontava il trattamento standard ABVD + RT vs un braccio sperimentale in cui la terapia si basava sull'esito dell'interim PET (dopo 2 cicli ABVD). L'H10 ha portato grosse innovazioni in campo radioterapico introducendo il nuovo concetto di “*Involved Node Radiotherapy*” (INRT), che rappresenta un'ulteriore riduzione dei volumi di irradiazione sulla base delle immagini pre- e post-chemioterapia. I pazienti con presentazioni favorevoli secondo i criteri EORTC venivano randomizzati ad ABVD x 3 + INRT 30 Gy vs ABVD x 2 e, se PET negativi, altri 2 cicli di ABVD (chemioterapia esclusiva). Questo trial si è ormai concluso ed i risultati finali saranno disponibili entro i prossimi anni. All'analisi ad interim, è stato chiuso il braccio che prevedeva sola chemioterapia a causa di un numero eccessivo di recidive sia nel gruppo favorevole che in quello sfavorevole. Il trial HD16, tuttora in corso, ha un disegno più “moderno” per quanto riguarda le dosi di RT e confronta, in pazienti favorevoli secondo i criteri del GHSG, un braccio standard composto da 2 cicli ABVD seguiti da 20 Gy IFRT con un braccio sperimentale che prevede 2 cicli ABVD e sola osservazione in caso di PET negatività oppure IFRT 20 Gy in caso di PET positività. Parallelamente, il trial HD17 indaga una questione più strettamente radioterapica confrontando IFRT con INRT. Il RAPID trial randomizza pazienti a basso rischio PET negativi (score di Deauville 1-2) dopo 3 cicli ABVD a sola osservazione vs IFRT 30 Gy, mentre nei pazienti PET positivi (score di Deauville 3-4-5) prevede un ulteriore ciclo ABVD seguito da IFRT. I risultati preliminari suggeriscono tassi di RFS leggermente inferiori per la sola chemioterapia rispetto al trattamento combinato chemio-radioterapico nei pazienti PET negativi, i quali rappresentano il 75% del totale (PFS a 3 anni: 90.8% vs 94.5%). I pazienti PET positivi hanno un tasso di PFS dell'86.2%. Grazie all'impiego di terapie di salvataggio efficaci, i tassi di OS sono risultati

equivalenti nei bracci di trattamento.

L'impatto dei trial citati sull'attuale ruolo della RT al di fuori di studi clinici è difficile da valutare. I dati suggeriscono che l'omissione della RT, anche in pazienti selezionati, possa portare a tassi di sopravvivenza libera da recidiva inferiori. L'entità della differenza è però piccola ed i tassi di sopravvivenza sono probabilmente simili.

Al momento, al di fuori di studi clinici, non è considerato appropriato modificare il programma terapeutico sulla base dei risultati dell'imaging precoce.

Per quanto riguarda i volumi di trattamento, in attesa dei dati definitivi degli studi H10 ed HD17, l'ILROG ha definito quale standard terapeutico l'approccio "Involved Site" (ISRT). ISRT è sostanzialmente uguale a INRT in caso vi sia un imaging ottimale preferibilmente eseguito in posizione di trattamento, mentre comprende volumi lievemente più ampi qualora l'imaging pre-chemioterapia a disposizione sia più limitato. Dati preliminari sull'associazione ISRT e IMRT dimostrano ottima safety e minor tossicità acuta rispetto a ISRT pianificata in 3D.

Bibliografia

1. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, Brice P, van't Veer MB, Walewski JA, Lederlin P, Tirelli U, Carde P, Van Den Neste E, Gyan E, Monconduit M, Divine M, Raemaekers JMM, Salles G, Noordijk EM, Creemers GJ, Gabarre J, Hagenbeek A, Reman O, Blanc M, Thomas J, Vie B, Kluin-Nelemans JC, Viseu F, Baars JV, Poortmans P, Lugtenburg PJ, Carrie C, Jaubert J, and Henry-Amar M, for the EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus Involved-Field Radiation in Early-Stage Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1916-1927.
2. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sokler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trumper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Kral Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Muller RP, and Diehl V. Reducing treatment intensity in patients with early stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;363(7):640-652.
3. Eich HT, Diehl V, Görge H, Pabst T, Markova J, Debus J, Ho A, Dörken B, Rank A, Grosu AL, Wiegel T, Karstens JH, Greil R, Willich N, Schmidberger H, Dohner H, Borchmann P, Müller-Hermelink HK, Muller RP, and Engert A. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4199-4206.
4. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, Horning SJ, Rashid DAR A, Shustik C, Stewart DA, Crump M, Djurfeldt MS, Chen BE, Shepherd LE, for the NCIC Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;366(5):399-408.
5. Herbst C, Engert A. Meta-analyses of early-stage Hodgkin lymphoma. *Acta Haematol.* 2011;125(1-2):32-38.
6. Raemaekers JM, André MP, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, Brice P, Fermé C, van der Maazen R, Gotti M, Bouabdallah R, Sebba C, Lievens Y, Re A, Stamatoullas A, Morschhauser F, Lugtenburg PJ, Abruzzese E, Olivier P, Casasnovas RO, van Imhoff G, Raveloairvahy T, Bellei M, van der Borgh T, Bardet S, Versari A, Hutchings M, Meignan M, Fortpied C. Omitting Radiotherapy in Early Positron Emission Tomography-Negative Stage I/II Hodgkin Lymphoma Is Associated With an Increased Risk of Early Relapse: Clinical Results of the Preplanned Interim Analysis of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol.* 2014
7. Radford J, Barrington S, Counsell N, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, Coltart S, Culligan D, Lister A, Bessell E, Kruger A, Popova B, Hancock B, Hoskin P, Illidge T, and O'Doherty M. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a "negative" PET scan after 3 cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID Trial [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2012;120(21):547.
8. Filippi AR, Botticella A, Bellò M, Botto B, Castiglione A, Gavarotti P, Gottardi D, Parvis G, Bisi G, Levis A, Vitolo U, Ricardi U. Interim positron emission tomography and clinical outcome in patients with early stage Hodgkin's lymphoma treated with combined modality therapy. *Leuk Lymph* 2013;54(6):1183-1187.
9. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, Girinsky T, Hoppe RT, Mauch P, Mikhael NG, Ng A; ILROG. Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 May 1;89(1):49-58.
10. Filippi AR, Ciammella P, Piva C, Ragona R, Botto B, Gavarotti P, Merli F, Vitolo U, Iotti C, Ricardi U. Involved-Site Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy vs. 3D Conformal Radiotherapy in supra-diaphragmatic early stage Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014.

TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE: SELEZIONE CLINICA DEI PAZIENTI E SCORES PROGNOSTICI

E. Maranzano, L. Draghini

S.C. di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni, Italia

Le metastasi ossee sono molto frequenti in pazienti con tumori della mammella e della prostata, per la loro alta prevalenza, il marcato osteotropismo e la relativa lunga storia clinica. Tuttavia sono frequenti anche in altri tumori, per esempio del polmone, del rene e della tiroide, mieloma e linfoma.

Dal momento della comparsa delle metastasi ossee, la sopravvivenza varia considerevolmente in base alla diversa istologia del tumore primitivo, infatti generalmente per il tumore mammario la sopravvivenza viene misurata in anni, per quello polmonare in mesi. Diversi studi hanno dimostrato che alcune caratteristiche tumorali sono associate con un aumentato rischio di sviluppare metastasi ossee o extraossee. Per esempio per il tumore mammario l'incidenza di metastasi ossee è maggiore in pazienti con recettori estrogenici positivi o con istologia ben differenziata, al contrario tumori di alto grado sono associati ad una incidenza maggiore di metastasi polmonari e linfonodali. La sopravvivenza di pazienti con metastasi ossee da carcinoma mammario è influenzata anche dallo sviluppo metacrono di metastasi extraossee (sopravvivenza mediana di 2.1 anni rispetto a 1.6 anni). Inoltre è stato dimostrato che in donne anziane, in postmenopausa con carcinoma lobulare o duttale di grado III, o con minimo coinvolgimento linfonodale ascellare la malattia più frequentemente rimane confinata allo scheletro. Anche lo sviluppo di eventi scheletrici correlati riduce la sopravvivenza a 5 anni rispetto alle pazienti con sole metastasi ossee (8.3% versus 2.5%). La sopravvivenza in donne con metastasi ossee da tumore mammario è influenzata

anche da altri fattori clinici e patologici quali l'intervallo di sopravvivenza libera da comparsa di metastasi, presenza di altre sedi metastatiche oltre l'osso, stato recettoriale, malattia scheletrica sintomatica, numero di metastasi e livello dei marcatori tumorali. Analisi multivariate hanno dimostrato che questi fattori insieme ad età, stato menopausale, grado e tipo istologico, contribuiscono in maniera indipendente alla sopravvivenza dopo diagnosi di metastasi ossee. I fattori prognostici significativi in donne con metastasi ossee da carcinoma mammario sono indicati nella Tabella 1. Anche i pazienti con carcinoma prostatico hanno una storia clinica relativamente lunga. In uomini con metastasi ossee confinate allo scheletro assiale, buon performance status e sottoposti a blocco androgenico il controllo di malattia può arrivare a 4 anni. La sopravvivenza in pazienti con carcinoma prostatico metastatico è influenzata da vari fattori prognostici: grado tumorale, PSA basale, tempo di raddoppiamento del PSA, livello di ALP, LDH, Hb e AST, Gleason score, stadio clinico, performance status, numero di sedi metastatiche, estensione del coinvolgimento osseo, invasione di organi limitrofi (Tabella 1). L'estensione della malattia metastatica nel tumore prostatico può essere quantificata con il bone scan index (BSI) che valuta ogni osso singolarmente assegnando uno score numerico. In particolare è stato dimostrato che in pazienti con BSI <1.4%, 1.4-1.5% e >5.1%, la sopravvivenza mediana risulta rispettivamente di 18.3, 15.5 e 8.1 mesi.

Table 1. Prognostic factors in patients with metastatic breast and prostate cancer

Primary cancer	Breast	Prostate
	Extraosseous metastases	Performance status
	Estrogen receptor status	Histologic grade
	Metastasis free survival	Baseline prostatic specific antigen
	Performance status	Hemoglobin level
	Age	Alkaline phosphatase
	Serological tumor marker levels	Lactate dehydrogenase
	Histologic type (lobular vs ductal)	Aspartate aminotransferase
	Histologic grade (ductal)	Extent of bone disease
	Bone metastases at presentation	Age
	Number of bone metastases	Gleason score
	Symptomatic skeletal metastases	Clinical stage

Data from Vassiliou V. et al [1]

La prognosi dopo manifestazione clinica di metastasi ossee dipende anche da fattori legati al paziente. In primo luogo la condizione clinica del paziente e le comorbidità che possono influenzare la possibilità di effettuare terapie mediche sistemiche. In secondo luogo l'estensione della malattia metastatica: se le metastasi ossee sono multiple o se si tratta di una lesione solitaria. In un paziente in cui sono presenti anche metastasi viscerali la prognosi in genere è peggiore. Inoltre il tipo istologico del tumore primitivo influenza l'outcome. In letteratura la sopravvivenza dopo radioterapia (RT) per metastasi ossee varia da 15-16 mesi per pazienti con tumore mammario, 9-10 mesi per quelli con tumore prostatico e 3-4 mesi per pazienti con tumore polmonare. Nella Figura 1 viene riportato un algoritmo che propone dosi e frazionamenti di RT diversi a seconda dell'aspettativa di vita del malato.

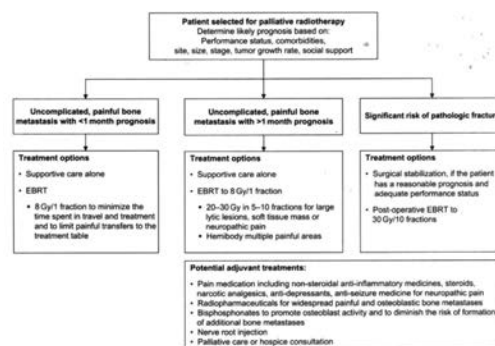


Figura 1. Algorithm for use of palliative radiotherapy for patients with bone metastases. Data from Lutz S. et al. [2]

Bibliografia

1. Vassiliou V., Chow E., Kardamakis and N. Lauzon: Natural history, prognosis, clinical features and complications of metastatic bone disease, pag 19-36. In: Vassiliou V., Chow E., Kardamakis D. Bone metastases, 2nd Ed. Springer, 2014.
2. van der Linden Y. and Rades K. Bone metastases, pagg. 241-256. In Lutz S., Chow E., Hoskin P., Radiation oncology in palliative cancer, Ed. Wiley-Blackwell, 2013

VOLUMES: IT IS TIME FOR A CHANGE?

D. Genovesi

U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale Clinicizzato Chieti, Italia

The bone continues to be one of the main sites of metastatic solid tumors. With improvements in systemic therapies, the incidence of bone metastases is increasing since patients live longer with their primary malignancies. Irradiation of bone metastases primarily aims at alleviating pain, preventing fracture in the short term. The higher doses and more conformal dose distribution achievable while saving healthy tissue with new irradiation techniques have induced a paradigm shift in the management of bone metastases in terms of technique and consequently of target volume delineation. As regards the treatment volumes, an typical example is represented by the metastatic lesions of the spine. Historically, the appropriate target volume to be irradiated for spinal metastases is 1-2 vertebral bodies above and below the level of involvement for three reasons: to avoid missing the correct level in the absence of simulation; to account for the possibility of spread of disease to the adjacent level, and to account for beam penumbra.

The advent of new radiotherapy techniques 3DCRT-based such as stereotactic irradiation, IMRT (static, rotational, helical) are showing promising results in terms of pain relief and local control with irradiation by involved-field of radiological demonstred bulky disease plus margin expansion for PTV. With imaging advances such as MRI and positron emission tomography

(PET), CT simulation and kV portal imaging, radiation oncologists are now able to target vertebral levels containing spinal metastases more accurately. This is confirmed through nonrandomized prospective SBRT protocols that have focused tumor coverage to within several millimeters margin of the gross tumor volume. Several investigators have established the safety and efficacy of SBRT for palliation of spinal metastases. An important question that needs to be addressed is the pattern of failure in the adjacent and distant spine either by direct extension or by hematogenous spread following treatment directed to the involved vertebral body only. Several studies do not support the traditional field design that includes the adjacent spine one level above and one level below the index lesion showing only 5% of lesions that progressively metastasized to the immediate adjacent spine and those patients progressed either locally or systemically. Potentially, this finding can be extended to standard conventional palliative radiation therapy for bone metastases. The benefit of reduced field size should include some reductions of both acute and late bone marrow toxicities and adjacent normal tissue injury. However, the benefits of treating only the involved gross tumor volume plus PTV margin will need to be studied in a prospective fashion with consideration of quality of life, assessments of acute and late toxicity and failure rates.

ASSOCIAZIONE CON TERAPIE SISTEMICHE

V. Ravo

UOC Radioterapia – INT Fondazione Pascale Napoli, Italia

Il ruolo del radioterapista oncologo nella gestione delle patologie metastatiche ossee si sta modificando nel tempo. Molto spesso questo ruolo era legato, ed in alcuni ambiti lo è ancora, alla esclusiva gestione del sintomo dolore legato alla lesione secondaria. Mai il radioterapista oncologo era coinvolto nella gestione del paziente dopo la radioterapia e spesso non praticava neanche visite di controllo.

Bisogna tuttavia notare come anche nell'ambito oncologico non esiste uniformità di vedute sulla gestione clinica del paziente con metastasi ossee. Da una recente pubblicazione riguardante una survey realizzata con il contributo di 285 oncologi italiani emerge che il 22% degli oncologi dichiara di non conoscere le linee guida nazionali ed internazionali sulla gestione della patologia metastatica ossea ma contemporaneamente l'86% dichiara che è molto importante conoscere le linee guida nella pratica quotidiana. Il 30% non ritiene che gli SREs (*skeletal related events*) siano legati ad un maggior rischio di morte. Il 60% dichiara di prescrivere i Bifosfonati (BP) indipendentemente dalla valutazione del rischio di SREs. Il 75% delle prescrizioni di BP viene fatta a prescindere dalla valutazione del dolore. Il 78% sospende i BP a 24 mesi, il 13% sino alla progressione, il 9% li continua per sempre.¹

Anche l'AIRO ha realizzato di recente una survey denominata "INTER-ROMA Project". Se da un lato da

questa raccolta dati riguardante 122 questionari raccolti (il 40% di quelli inviati) emergeva che la radioterapia delle metastasi ossee era ancora tecnicamente poco sofisticata (le metastasi della colonna nel 40-50% dei casi erano trattate con un campo diretto posteriore) e realizzata ignorando le ultime evidenze cliniche sulla opportunità di realizzare un'unica seduta flash (il 65.5% ancora prevedeva 30 Gy in 10 frazioni), dall'altro a seconda dei casi clinici proposti si arrivava spesso a non ritenere necessaria alcuna terapia di supporto (nel 48.7% di coloro che rispondevano in un caso). Inoltre solo 4/122 radioterapisti affermavano di lavorare in reparti di radioterapia dove erano attivi Trial Clinici sulla radioterapia palliativa.²

Probabilmente è giunto il momento di modificare il nostro atteggiamento riguardo la patologia metastatica ossea. Oramai vi sono evidenze cliniche che impongono tali cambiamenti anche considerando che molti pazienti affetti da metastasi ossee possono comunque essere considerati "lungo sopravvissuti". Di recente si è introdotto il concetto di bone health nel paziente neoplastico. Negli ultimi anni le nuove conoscenze nel campo del metabolismo osseo e della fisiopatologia della malattia metastatica ossea hanno portato a sviluppare una visione nuova del ruolo del tessuto osseo (e del midollo) nel paziente neoplastico con una visione integrata delle manifestazioni patologiche che si realizzano in diverse fasi della malattia neoplastica, dalla fase della terapia adiuvante alle complicanze scheletriche delle metastasi (SRE, skeletal related events: fratture, compressione midollare, ipercalcemia, radioterapia, dolore, necessità di interventi ortopedici). Addirittura si è arrivati a chiedere se alcune terapie oncologiche aprano la strada alle metastasi. Infatti una condizione di elevato turnover osseo, anche indotta da alcune terapie oncologiche, condiziona quindi direttamente e indirettamente sia le alterazioni quantitative e qualitative della struttura scheletrica, sia lo sviluppo delle metastasi e le loro conseguenze (SRE). Si può pertanto ipotizzare che, una condizione di elevato turnover (determinata ad esempio da una ipovitaminosi D con iperparatiroidismo secondario, o da terapia ormonale adiuvante) in un paziente neoplastico rappresenti una condizione sfavorevole facilitando l'homing di cellule neoplastiche nel midollo osseo. L'effetto del turnover osseo sul determinismo della fragilità avviene per il concorso di due fenomeni. La perdita di massa ossea è quello più noto e facilmente misurabile ed è un processo relativamente lento ma soprattutto in buona parte reversibile, con farmaci che inibiscono il turnover osseo, a differenza dell'altro aspetto, cioè le alterazioni microarchitetturali (qualitative), che avvengono molto precocemente (tanto più quanto è elevato il turnover) e sono irreversibili. I farmaci che inibiscono il turnover osseo potranno preservare la microarchitettura ma non ripristinarne l'integrità.³ La "responsabilità" della futura frattura è quindi da condividere tra la componente litica della lesione metastatica e le condizioni dell'osso. All'SRE, infatti, concorre il fatto che lo spessore della corticale ossea è ridotto ed è rapidamente in riduzione, come documentato spesso dalla presenza di evidenti aree di "trabeco-

larizzazione” della corticale, a livello del canale endostale e nello spessore corticale (porosità endocorticale) diretta espressione di un elevato turnover.⁴

Radioterapia e bifosfonati. Come noto i bifosfonati rappresentano un’opzione efficace per la prevenzione degli eventi scheletrici secondari alle metastasi ossee. Il beneficio clinico della terapia con bifosfonati è stato valutato nell’ambito di molti studi clinici disegnati al fine di ottenere dati sulla prevenzione degli eventi scheletrici. L’Acido zoledronico agisce inibendo la maturazione e inducendo l’apoptosi degli osteoclasti, cellule deputate al riassorbimento osseo, la cui attivazione è responsabile dell’insorgenza delle lesioni osteolitiche. A differenza dei bifosfonati di prima generazione che agivano solo sull’osteoclasta maturo, acido zoledronico agisce sia sul processo di maturazione sia sull’osteoclasta maturo. Agendo primariamente sulla prevenzione delle lesioni ossee, la terapia medica con bifosfonati è in grado di ridurre gli eventi scheletrici e il conseguente peggioramento della qualità di vita. Sia la radioterapia sia i bifosfonati sono efficaci nel trattamento delle metastasi ossee e possono agire in sinergia. Dati disponibili in letteratura supportano l’uso combinato di queste due modalità terapeutiche finalizzato al miglioramento dei risultati ottenuti dai trattamenti somministrati singolarmente. L’azione comune sugli osteoclasti giustifica l’interazione positiva nell’area di interessamento osseo, il cui beneficio dipenderà dall’efficacia dei singoli meccanismi. L’effetto sinergico si manifesta con il beneficio sul dolore acuto legato alle alterazioni biochimiche dell’attività osteoclastica, beneficio che è potenziato dalla distruzione delle cellule neoplastiche e di altri osteoclasti mediata dalla radioterapia. Agendo primariamente sulla prevenzione delle lesioni ossee, la terapia medica con bifosfonati è in grado di ridurre gli eventi scheletrici e il conseguente peggioramento della qualità di vita. Recenti dati disponibili in letteratura suggeriscono che il trattamento concomitante radioterapia-bifosfonati sia più efficace in termini di aumento della densità ossea (con conseguente riduzione del rischio di fratture patologiche) e controllo del dolore. Diversi studi riportano l’effetto dell’acido zoledronico sugli SRE espresso come HR (CI 95%) analizzato come Multiple Events Analysis (secondo modello di Andersen Gill).^{5,6}

Denosumab. Il denosumab agisce complessando il RANKL o (RANK Ligand), proteina che agisce come segnale primario nella promozione della rimozione ossea legandosi al recettore RANK. In numerose condizioni dove abbiamo perdita di massa ossea vi è uno squilibrio tra il RANKL (attivatore osteoclastico) che risulta aumentato e l’OPG o Osteoprotegerina (inibitore osteoclastico). Studi clinici hanno dimostrato che denosumab possiede un profilo di sicurezza simile a bifosfonati e che può essere altrettanto o più efficace dei bifosfonati nel prevenire la perdita ossea causata da PMO, RA, o durante il trattamento del cancro e delle metastasi ossee. In un trial randomizzato di fase II con denosumab in pazienti con metastasi ossee da tumori solidi, soggetti in trattamento con bifosfonati per via infusiva (IV) venivano randomizzati a ricevere vari

dosaggi di denosumab o proseguire con la terapia con bifosfonati. Il trattamento con denosumab permetteva di normalizzare un’elevata percentuale dei soggetti randomizzati a questa terapia (circa il 98%) contro il 70% circa di quelli che venivano mantenuti in trattamento con bifosfonati (BP). La percentuale di soggetti in trattamento con denosumab che incorreva in un nuovo SRE era molto bassa e significativamente ridotta rispetto ai soggetti in trattamento con bifosfonati. Questa importante differenza nell’outcome è legata a un migliore controllo del turnover osseo in una percentuale molto più alta di pazienti, a sua volta dovuta a una più rapida e profonda inibizione del riassorbimento osseo con denosumab.⁷ In un altro studio di fase III, Stopeck e coll. hanno confrontato acido zoledronico 4 mg/Q4W e denosumab 120 mg sc/Q4W in pazienti con metastasi ossee da carcinoma della mammella. L’endpoint primario era il tempo al primo evento scheletrico in studio (SRE) e lo studio è stato disegnato per valutare la non inferiorità di denosumab vs acido zoledronico su questo endpoint. Denosumab è risultato non inferiore (endpoint primario) e superiore (endpoint secondario) all’acido zoledronico nel ritardare il tempo al primo evento scheletrico in studio (HR 0,82; 95% CI: 0,71–0,95; p=0,01, superiorità). Vi era una maggiore riduzione del turnover osseo nei soggetti trattati con denosumab rispetto a quelli trattati con acido zoledronico. La overall survival e la progressione della malattia non erano significativamente diversi.⁸ In un altro studio di fase III Fizazi e coll. hanno confrontato acido zoledronico 4 mg/28 gg e denosumab 120 mg sc/28 gg in pazienti con metastasi ossee da carcinoma della prostata in fase ormono-resistente. L’endpoint primario era il tempo al primo evento scheletrico in studio (SRE) e il trial è stato disegnato per valutare la non inferiorità su questo endpoint di denosumab vs acido zoledronico. Come endpoint secondario sullo stesso obiettivo è stata valutata la superiorità di denosumab vs acido zoledronico. Riguardo l’endpoint primario si evidenziava inoltre un significativo ritardo (circa 4 mesi) nella comparsa del primo evento scheletrico in studio nel braccio trattato con denosumab vs acido zoledronico.⁹ Vi sono attualmente numerose evidenze che farmaci in grado di inibire il turnover osseo come l’acido zoledronico e denosumab possono prevenire la comparsa della prima metastasi, non solo ossea. Sono in corso numerosi RCT per confermare la possibilità di utilizzare tali farmaci in adiuvante, ipotizzando anche un effetto antineoplastico diretto oltre a quello legato al controllo del microambiente osteomidollare.

Bibliografia

1. The Italian cross-sectional survey of the management of bone metastasis: ZeTa Study. D.Santini, F.Bertoldo et al. *Journal of Bone Oncology* . 1 (2012) 35-39.
2. The INTER-ROMA Project A survey among Italian radiation oncologists on their approach to the treatment of bone metastases. *Tumori* 2011;97(2):177-184
3. Boivin G, et al. Changes in bone remodeling rate influence the degree of mineralization of bone. *Connect Tissue Res* 43: 535–537, 2002.
4. Michaelson MD, et al. Contribution of androgen deprivation therapy to elevated osteoclast activity in men with metastatic

- prostate cancer. Clin Cancer Res 10: 2705–2708, 2004.
5. Body JJ. Treatment and prevention of bone metastases and myeloma bone disease. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. American Society for Bone and Mineral Research, sixth edition.
 6. The Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, ed. Favus MJ, 2006. IV edition. Chapter 69: 383–390.
 7. Fizazi K, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. J Clin Oncol 27: 1564–1571, 2009.
 8. Stopeck AT, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. J Clin Oncol 28: 5132–5139, 2010.
 9. Fizazi K, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. Lancet 377: 813–822, 2011.
 10. Henry DH, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 29: 1125–1132, 2011.
 11. Eastell R, et al. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (1823230). J Bone Min Res 2: 1215–1223, 2006.
 12. Coleman RE, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): A randomised controlled study. Lancet Oncol 8: 119–127, 2007.
 13. Gonnelli S, et al. Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. Bone 40: 205–210, 2007.
 14. Hoskin PJ. Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease. Cancer Treat Rev 2003;29(4):321-7.
 15. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. J Clin Oncol 2003;21(16):3150-7.
 16. Vassiliou V, Kalogeropoulou C, Christopoulos C, et al. Combination ibandronate and radiotherapy for the treatment of bone metastases: clinical evaluation and radiologic assessment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67(1):264-72.
 17. Ural AU, Avcu F, Baran Y. Bisphosphonates treatment and radiotherapy in metastatic breast cancer. Med Oncol 2008;Jan 17 (epub ahead of print).
 18. Pavlakakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD003474.

IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'ASCELLA IN RELAZIONE ALLO STATO DEL LINFONODO SENTINELLA

F. Bozza, R. Grigoletto

Padova, Italia

Introduzione: La dissezione ascellare di principio ha resistito per oltre 1 secolo da quando è stata raccomandata da Halsted come caposaldo nel trattamento del tumore mammario. 18 anni fa Giuliano introduceva la biopsia del linfonodo sentinella nel processo decisionale di eseguire o meno la dissezione ascellare nel tumore mammario e la tecnica è divenuta autore una radicata pratica clinica. 3 anni fa lo stesso autore scardinava il suo stesso principio mettendo in dubbio la necessità di

eseguire sempre una dissezione ascellare in caso di positività al linfonodo sentinella. Si è aperta una diatriba nel mondo scientifico che è ancora viva ed attuale e su cui una risposta definitiva non esiste ancora. Ad ampliare le scelte terapeutiche nel paziente con linfonodo sentinella positivo sono giunti gli studi AMAROS e OTOASOR che hanno proposto la radioterapia in alternativa alla chirurgia nel trattamento dell'ascella con linfonodo sentinella positivo. Ed il panorama è ancora in evoluzione nell'attesa dei risultati di alcuni trials che stanno valutando la possibilità in casi selezionati di sostituire la sola osservazione clinica alla biopsia del linfonodo sentinella in caso di ecografia negativa del cavo ascellare o studi di genomica che stanno togliendo sempre più importanza allo stato linfonodale dell'ascella valutando la possibilità di usare o meno dei regimi chemioterapici dando maggior peso alle caratteristiche della neoplasia piuttosto che della stadiazione ascellare.

Discussione: In caso di ascella clinicamente positiva (esame obiettivo, ecografia e citologia linfonodale probative per metastasi) la dissezione ascellare si pone ancora come procedimento terapeutico obbligatorio.

In caso di ascella clinicamente negativa (cN0) la biopsia del linfonodo sentinella si è dimostrata in vari studi randomizzati come tecnica affidabile per stadiazione l'ascella in casi di tumore mammario di dimensioni inferiori ai 3 - 3,5 cm. ed è ancora da considerare come uno standard nel trattamento del tumore mammario.

Lo studio del linfonodo sentinella potrà fornire varie risposte a cui corrisponderà un possibile trattamento: N0: assenza di metastasi. Non richiede, ovviamente, alcun ulteriore trattamento; Ni+: presenza di cellule tumorali isolate, definite come focolai inferiori a 0,2 mm. Non si sono dimostrate associate ad un significativo peggioramento prognostico e non richiedono alcun trattamento; Nmi: presenza di micro metastasi, definite come focolai tra i 0,2 e 2 mm; N1: presenza di macrometastasi, definite come focolai metastatici superiori ai 2 mm.

Micrometastasi: Hanno un'incidenza che in letteratura è riportata tra il 4 e 25% in relazione alle metodiche usate per analizzare il linfonodo sentinella ma che usando immunoistochimica e sezioni sierate a 200 µm è mediamente tra il 6-8%.

Nella Metanalisi di De Boer la storia naturale della malattia è peggiorata, anche se di poco, sia in termini di sopravvivenza che di intervallo libero da malattia. Il rischio di morte è 1,2 per gli Nmi rispetto ai casi N0. Un altro aspetto importante è la possibilità di trovare altre metastasi nei linfonodi non sentinella, questa si aggira medialmente nel 20%, Viale la riscontra nel 36,4% e nel circa 60% dei casi si tratta di macrometastasi. Alcuni studi hanno tuttavia analizzato l'impatto prognostico del trattamento sulle micrometastasi; tra questi merita di essere citato lo NSABP B-32 per il quale il vantaggio di una dissezione ascellare è troppo basso (HR 1,2) per proporre a tutti una dissezione ascellare di routine. Lo studio olandese MIRROR per il quale le microstasi comportano un lieve peggioramento prognostico solo se le pazienti non ricevono alcuna terapia complementare. Lo studio randomizzato IBCSG 23-01 coordinato dalla

Galimberti per il quale non esiste alcuna differenza in termini di sopravvivenza o intervallo libero da malattia tra dissezione ascellare o sola biopsia del linfonodo sentinella in caso di micro metastasi.

La tendenza oggi più diffusa, consigliata anche al convegno di S. Gallo del 2013, è di non eseguire una dissezione ascellare in caso di micro metastasi. È comunque raccomandata una discussione interdisciplinare dei casi e la condivisione delle scelte terapeutiche nell'ambito del team di esperti.

Macrometastasi: In caso di macrometastasi il trattamento standard è stata la dissezione ascellare, ma le cose stanno cambiando.

Lo studio ACOSOG Z0011 di Giuliano, pubblicato nel 2011, ha randomizzato i pazienti con linfonodo sentinella positivo destinandoli ad un braccio in cui si eseguiva dissezione ascellare ed un altro in cui non si eseguiva nessun altro trattamento chirurgico. I pazienti che rientravano nello studio erano T1 e T2, ma in realtà i T1 arruolati T1 erano il 68%, sottoposti ad intervento conservativo e radioterapia della mammella con campi tangenziali che irradiano anche se parzialmente, pure le stazioni linfonodali ascellari. Nonostante si potessero arruolare pazienti oltre i 18 anni d'età ma mediana è stata di circa 55 anni nei due bracci; l'82% erano estrogeni positivi e l'85% duttali infiltranti G1/2 nell'80% dei casi. Sono stati esclusi i pazienti con linfonodi clinicamente positivi e quelli sottoposti a chemioterapia neoadiuvante.

Non è stato riscontrato alcun vantaggio nell'eseguire lo svuotamento ascellare anche in caso di macrometastasi a 1 o 2 linfonodi sentinella. Lo studio è stato criticato perché non ha raggiunto il numero di pazienti prefissati per un'analisi statistica accurata, perché alcuni centri di arruolamento hanno contribuito con un numero irrisorio di casi, molti dati raccolti erano incompleti e la popolazione degli arruolati non era ben distribuita nel range di criteri stabiliti a priori, ma rappresenta una popolazione di pazienti con malattia poco aggressiva e la chemioterapia adiuvante è stata usata nel 96% dei casi in entrambi i bracci. Ma al di là delle critiche è innegabile l'impatto dello studio. L'atteggiamento che oggi si sta facendo strada tra le maggiori istituzioni è che possono essere esclusi dalla dissezione ascellare i pazienti che hanno caratteristiche simili a quelle dei pazienti arruolati e cioè: T1, G1/2, E+, età maggiore di 60 anni, che abbiano meno di 3 linfonodi interessati e che siano sottoposti a quadrantectomia con radioterapia a campi tangenziali e chemioterapia adiuvante. Andrebbero, invece sottoposti a dissezione ascellare i pazienti sottoposti a mastectomia, chemioterapia neoadiuvante, IORT o che non riceveranno chemioterapia adiuvante.

Lo studio AMAROS apre la possibilità di un trattamento radioterapico sull'ascella in alternativa alla dissezione ascellare. Si tratta di uno studio randomizzato che destinava i pazienti con positività al linfonodo sentinella alla dissezione ascellare o alla radioterapia in ascella. Non sono state riscontrate differenze in termine di sopravvivenza ed un trend peggiore per la radioterapia per quanto riguarda la motilità della spalla mentre

migliore per quanto riguarda l'incidenza di linfedema.

Risultati simili sono stati ottenuti da un altro trial ungherese con disegno simile: lo studio OTOASOR (Optimal Treatment of the Axilla - Surgery or Radiotherapy) i cui risultati preliminari con follow-up di 48 mesi sono stati recentemente pubblicati.

Conclusioni: Stiamo assistendo a rapide evoluzioni nei concetti che sino a pochi anni fa erano ritenuti assodati. In caso di micro metastasi al linfonodo sentinella ci si può astenere dall'eseguire una dissezione ascellare a patto che il paziente venga sottoposto a terapie complementari (ormonoterapia, chemioterapia, radioterapia). In caso di macrometastasi al linfonodi sentinella la scelta del trattamento può essere più varia: o non far nulla in casi selezionati (con le caratteristiche dello studio Z11) od eseguire una dissezione ascellare oppure una radioterapia sull'ascella. Noi crediamo che la maggior possibilità di scelte valide ci offra l'opportunità di fornire un programma terapeutico il più possibile personalizzato che tenga conto delle volontà del paziente delle sue esigenze personali e del suo programma terapeutico globale. È per questo che riteniamo che la scelta debba essere presa dopo riunione interdisciplinare con un team di esperti e condivisa dal paziente.

CARCINOMA DELLA MAMMELLA: IL TRATTAMENTO DELLE STAZIONI LINFONODALI IN RELAZIONE ALLO STATUS DEL LINFONODO SENTINELLA - IL PARERE DEL CHIRURGO

E. Facci, D. de Tullio, L. Valieri

SOC di Chirurgia Generale, Ospedale San Luca, Trecenta, ULSS 18, Rovigo, Italia

L'approccio terapeutico al tumore della mammella ha subito, nel corso degli ultimi decenni, una profonda riscrittura, frutto di nuove conoscenze nel campo della biologia tumorale, dello sviluppo delle terapie ormonali, dell'introduzione di nuovi protocolli di chemioterapia (CHT) dell'affinamento delle tecniche di Radioterapia (RT). Questa riscrittura, soprattutto a riguardo del trattamento delle stazioni linfonodali in relazione allo status del linfonodo sentinella (LS), è ancora in corso. Dal punto di vista storico, già intorno alla metà del 1700 il chirurgo francese Henry LeDran ipotizzò che il tumore mammario fosse, al suo esordio, una patologia locale, con successiva diffusione ai linfonodi ascellari, e che divenisse poi sistemica, coinvolgendo per via ematica altri organi; nel 1867 il britannico Charles Moore aveva notato che, in caso di escissioni limitate, le riprese di malattia avvenivano spesso vicino alla cicatrice, con crescita e diffusione centrifuga rispetto al sito iniziale. Nel 1894, su queste basi, William Halsted negli USA codificò la mastectomia radicale, intervento destinato a restare, per quasi un secolo, il "gold standard" delle terapie chirurgiche per il tumore mammario, con asportazione della mammella, dei muscoli grande e piccolo pettorale, dei linfonodi di I, II, III livello. William Handley, a Londra, nel 1906, fornì un solido supporto teorico a questa procedura, postulando la dottrina della "permeazione linfatica centrifuga": il tumore sarebbe originato in un unico sito, da

cui si sarebbe diffuso “permeando” nella sua crescita in ogni direzione i linfatici circostanti, raggiungendo da qui le stazioni linfonodali ascellari che ne avrebbero arrestato solo momentaneamente la progressione, per poi esserne coinvolte, permettendo così la successiva embolizzazione ematogena. L'intervento di Halsted, pur riducendo drasticamente il tasso di recidive locali, non modificava la prognosi delle pazienti, per cui, nel tentativo di ottenere un maggior controllo locale della malattia, furono introdotte opzioni sempre più demolitive (mastectomie radicali estese e superestese), con asportazione dei linfonodi della catena mammaria interna, sovraclavari, mediastinici, sino ad arrivare alla proposta di amputare, contestualmente alla mammella, l'arto superiore omolaterale (Prudente, 1949). Questi approcci, gravati da elevata mortalità peri-operatoria e privi di miglioramenti in termini di sopravvivenza a lungo termine, furono rapidamente abbandonati. Nel 2002 furono pubblicati sul *New England Journal of Medicine* i risultati di due trials clinici (“Milano I”, Veronesi e coll. ed “NSABP B-06”, Fisher e coll.) con follow-up ventennale, che dimostravano l'equivalenza, in termini di sopravvivenza, tra approccio chirurgico demolitivo e conservativo, scardinando il concetto secondo cui la sopravvivenza delle pazienti affette fosse legata ad interventi più demolitivi, e dunque ad un miglior “controllo locale” della malattia. Il tumore della mammella è oggi considerato una malattia sistemica sin dagli esordi, che si rende clinicamente manifesta diversi anni dopo il suo esordio, che ha verosimilmente già rilasciato, al momento della diagnosi, clusters cellulari responsabili delle successive localizzazioni metastatiche; in quest'ottica, l'approccio terapeutico al tumore della mammella deve essere sistemico e prevedere l'impiego combinato di terapie volte ad ottenere sia il controllo locale (chirurgia, RT), sia il controllo delle localizzazioni a distanza non ancora manifeste, (CHT, ormonoterapia), in una sequenza dipendente dalle caratteristiche biologiche del tumore, dallo stadio della malattia, dalle caratteristiche della paziente. La tecnica del LS (individuazione del primo linfonodo, o dei primi linfonodi riceventi linfa dal territorio ove è presente la neoplasia mediante iniezione peritumorale o periareolare di Tc99 e/o blue dye) è stata introdotta nei primi anni '90 e si è diffusa rapidamente come strumento di stadiazione dell'ascella, consentendo a circa 2/3 delle pazienti che vi vengono sottoposte di evitare la linfadenectomia. Fino a pochi anni fa le linee guida imponevano la dissezione ascellare per ogni positività rilevata sul LS. Nel biennio 2010-2011 sono emersi i risultati del trial clinico Z0011, condotto dall'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) che, nonostante alcune problematiche (difficoltà ad arruolare pazienti nel gruppo destinato a non essere sottoposto a linfadenectomia, a testimonianza di una comprensibile titubanza da parte dei clinici partecipanti ad evitare alle pazienti un trattamento percepito come potenzialmente migliorativo della prognosi) ha evidenziato come, in pazienti con neoplasia T1/T2, con al massimo due linfonodi metastatici, non palpabili, sottoposte a chirurgia conservativa seguita da RT, il trattamento chirurgico del

cavo ascellare non determini alcun beneficio in termini di sopravvivenza totale e periodo di sopravvivenza libero da malattia (sopravvivenza a 5 anni: 92% nel gruppo sottoposto a sola biopsia del LS, 91,8% nel gruppo sottoposto a linfadenectomia. Intervallo libero da malattia: 83,9% nel gruppo sottoposto a sola biopsia del LS, 82,2% nel gruppo sottoposto a linfadenectomia. Tasso di recidive locoregionali a 5 anni: 2,5% nel gruppo sottoposto a biopsia del LS, 3,6% nel gruppo sottoposto a linfadenectomia). I dati riportati sono in linea con le casistiche osservazionali: dal 2002 ad oggi il tasso di recidive loco-regionali è andato progressivamente diminuendo, dal 10% (riportato nelle prime serie) al 2% a 5 anni, riduzione avvenuta verosimilmente grazie alla interazione tra chirurgia, ormonoterapia, CHT, RT. Il tasso di recidive locoregionali a carico dell'ascella nelle pazienti trattate con linfadenectomia si attesta, nelle più recenti pubblicazioni, tra lo 0,2 e lo 0,9% in caso di focolai micrometastatici, e circa dell'1% in caso di metastasi linfonodali franche. Ricordiamo che le pazienti con metastasi linfonodali vengono usualmente sottoposte a terapia sistemica (CHT, ormonoterapia o entrambe) e che quasi tutte le pazienti sottoposte a chirurgia conservativa della mammella sono sottoposte a RT, fattore questo che verosimilmente, grazie all'irraggiamento coinvolgente parte dell'ascella, contribuisce a tenere basso il tasso di recidive locoregionali ascellari anche in caso di positività del LS.

Successivamente al citato studio Z0011 sono emersi risultati di altri trials clinici, ad esempio l'IBCSG 23-01, condotto dall'International Breast Cancer Study Group e riportato su *Lancet Oncology* nel 2013, concordi con il primo. Non presentando effetti terapeutici, il ruolo della linfadenectomia ascellare sembrerebbe essere limitato a quello di mera procedura di stadiazione, gravata, per di più, da importanti possibili effetti collaterali (linfedema, dolore neuropatico, deficit motori a carico della spalla e dell'arto superiore). Sulla scorta di tali considerazioni, le indicazioni alla linfadenectomia ascellare sono state riviste, e attualmente questa non viene eseguita nel caso di rilievo di micrometastasi (aggregati cellulari con dimensioni comprese tra 0,2 e 2 mm) o cellule tumorali isolate (aggregati cellulari con dimensioni inferiori a 0,2 mm) nel LS (linee guida St Gallen, 2011). La scelta di non sottoporre a linfadenectomia pazienti con linfonodi sentinella francamente metastatici non è al momento supportata da linee guida, anche se emerge dai lavori in letteratura internazionale un atteggiamento di tipo conservativo quando non vi siano, ad esempio, evidenze ultrasonografiche di linfonodi francamente metastatici o quanto meno sospetti per coinvolgimento metastatico.

Attualmente è indicata la RT adiuvante a carico dei linfonodi sovra- ed infra-clavicolari in caso di riscontro di 4 o più linfonodi metastatici. Non è ancora stato univocamente stabilito se la RT possa essere considerata sostitutiva della linfadenectomia chirurgica (che comporta nel 15-20% dei casi complicanze a lungo termine, quali dolore e parestesie, linfedema, ipomobilità della spalla e problematiche motorie a carico dell'arto superiore omolaterale) in termini di controllo locoregionale

della malattia e riduzione della morbilità; i risultati dello studio AMAROS (After Mapping of the Axilla: Radiotherapy Or Surgery?) dell'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), in fase di pubblicazione, sembrerebbero incoraggianti, con un tasso di recidive locoregionali nel periodo medio di follow up (6,1 anni) dello 0,54% dopo dissezione ascellare e dello 1,03% dopo RT. Il tasso di recidive locoregionali per pazienti con LS negativo è stato riportato essere dello 0,8%. Ulteriori studi sono necessari per identificare con maggior precisione le pazienti che, per caratteristiche biologiche della neoplasia, stadio della malattia e caratteristiche personali, siano da indirizzare a linfadenectomia, a RT, o ad entrambe le procedure. In conclusione, oggi il trattamento del tumore della mammella è fondato su un approccio multidisciplinare, "personalizzato", basato sulle caratteristiche biologiche, sullo stadio della neoplasia, sulle esigenze, sull'aspettativa e sulla qualità della vita della paziente. Questo approccio, che deve vedere nelle Breast Units il luogo del confronto e della definizione esatta e condivisa delle strategie terapeutiche, nel futuro prossimo sarà probabilmente condizionato da dati che sembrano emergere con sempre maggior forza in letteratura circa la possibilità di evitare la chirurgia delle stazioni linfonodali anche nel caso di riscontro di macrometastasi ascellari. Il trattamento dei linfonodi ascellari, fino a pochi anni fa legato all'assioma "positività del LS=linfadenectomia" potrebbe a breve vedere una netta ridefinizione dei ruoli della Chirurgia e delle Terapie Non Chirurgiche; tra queste, proprio la RT sembra destinata ad assumere sempre maggior rilevanza nel fornire una adeguata prevenzione delle recidive locoregionali, evitando le complicanze tipiche della linfadenectomia chirurgica.

CARCINOMA DELLA MAMMELLA: IL TRATTAMENTO DELLE STAZIONI LINFONODALI IN RELAZIONE ALLO STATUS DEL LINFONODO SENTINELLA. IL PARERE DEL RADIO-ONCOLOGO: PRO

C. Vidali

S.C. Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Trieste, Italia

Introduzione: Il trattamento, sia loco-regionale che sistemico, del carcinoma della mammella è notevolmente cambiato negli ultimi decenni. Dopo l'introduzione della mammografia di Screening un numero sempre più elevato di neoplasie viene diagnosticato in fase iniziale, con linfonodi ascellari clinicamente negativi.

La biopsia del linfonodo sentinella (LS) è considerata una valida alternativa alla dissezione del cavo ascellare (DLA) nelle donne con carcinoma mammario invasivo in stadio iniziale e clinicamente N0. Ciò è stato confermato dai risultati di diversi studi randomizzati, tra cui il noto studio americano NSABP B-32.¹

In presenza di LS positivo all'esame istologico, sia pNm1 che pN1 (macrometastatico) e nei casi in cui questo non sia stato identificato, il trattamento convenzionale prevede la DLA (livelli I e II).

Recentemente è stato messo in discussione il ruolo

dello svuotamento ascellare nei casi con LS positivo. La pubblicazione di alcuni trials clinici, ed in particolare degli studi ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01 e AMAROS, ha contribuito ad aprire il dibattito su questo argomento.

A partire dalla fine degli anni '90 e soprattutto dopo la pubblicazione di questi trials si è osservato, nella pratica clinica, un aumento progressivo del numero di pazienti con LS metastatico non sottoposte a DLA. La percentuale di casi pT1 e pT2 senza DLA, si aggira intorno al 50-58% in presenza di micrometastasi ed intorno al 25-30% in presenza di macrometastasi nel LS.^{2,3}

Analisi della Letteratura: E' ben noto, dalla meta-analisi dell'EBCTCG, il ruolo del trattamento radiante post-mastectomia nel ridurre il rischio di recidive locoregionali e nel migliorare in modo significativo la DFS e la OS (4). Nella recente pubblicazione della meta-analisi dell'EBCTCG tale vantaggio risulta presente anche nel gruppo di pazienti con 1-3 linfonodi ascellari positivi, indipendentemente dall'impiego della terapia sistemica (5).

Il trial NCIC-CTG MA.20 (6,7) è andato ad esaminare il ruolo della radioterapia (RT) estesa alle stazioni linfonodali (sopraclaveare, III livello ascellare e catena mammaria interna) nelle pazienti con tumore mammario in stadio iniziale ad alto rischio, sottoposte a chirurgia conservativa e DLA ± chemioterapia adiuvante e/o ormonoterapia. E' emerso dallo studio, con un follow-up mediano di 62 mesi, che la RT delle stazioni linfonodali determina un vantaggio in termini di DFS, loco-regional-DFS, distant-DFS (significativo) e di OS (non significativo), seppure a scapito di una maggiore incidenza di tossicità polmonare e di linfedema. Ad oggi non sono numerosi i dati della Letteratura relativi al trattamento ottimale delle pazienti clinicamente N0 e con LS metastatico, e non è stato chiarito se e quando la RT a livello ascellare rappresenti un'alternativa alla DLA. Gli studi pubblicati sono in gran parte retrospettivi, con casistiche numericamente limitate ed eterogenee tra loro; nei trials clinici il follow-up mediano è breve (5-6 anni), in alcuni l'accrual non è stato completato e l'analisi statistica risulta sottodimensionata. Differenti sono, inoltre, i criteri di arruolamento ed i fattori prognostici delle pazienti esaminate nei diversi lavori scientifici. Questo potrebbe giustificare, almeno in parte, i risultati discordanti degli studi.

In Letteratura sono state esaminate le seguenti situazioni:

1) pazienti cN0 e LS+, sottoposte a DLA vs. nessun ulteriore trattamento a livello ascellare;

2) pazienti cN0 e LS+ sottoposte a DLA vs. RT delle stazioni linfonodali regionali.

1) Alcuni studi non randomizzati hanno pubblicato i risultati dei trattamenti eseguiti in un periodo compreso tra il 1993 e il 2009 (2); le pazienti erano state sottoposte ad intervento chirurgico conservativo oppure a mastectomia e la maggior parte aveva ricevuto la terapia sistemica (chemioterapia e/o ormonoterapia).

Lo studio olandese MIRROR ha esaminato pazienti con LS istologicamente pN0, pN0 (i+) e pN1mi, sotto-

poste o meno al trattamento dell'ascella (DLA oppure RT). Con un follow-up mediano di 5.1 anni, un rischio di recidive regionali più alto è stato riscontrato nel sottogruppo pN1mi non sottoposto al trattamento a livello ascellare (HR: 4.39); la recidiva regionale è stata più frequente nelle pazienti più giovani, con T di dimensioni maggiori, RE- e G3 (8).

Nella casistica del National Cancer Data Base è stata riscontrata un'incidenza di recidive regionali minore ed una OS più elevata (trend non significativo) nelle pazienti con pN1 (macrometastatico) sottoposte a DLA rispetto a quelle non trattate, mentre tale differenza non è stata rilevata nel gruppo con pNmi (3).

I risultati di due trials clinici sono stati recentemente pubblicati.

Il trial ACOSOG Z0011 (9) ha arruolato pazienti cN0, con 1-2 LS positivi ed in gran parte a basso rischio, trattate con chirurgia conservativa e whole breast irradiation (WBI) ± terapia sistemica. La OS e la DFS sono state simili nei 2 sottogruppi, con e senza DLA, mentre le complicanze, quali il linfedema, le parestesie ed il dolore alla spalla, sono risultate più frequenti nelle pazienti sottoposte allo svuotamento ascellare. Va sottolineato che la WBI prevedeva dei campi "high tangents", con inclusione almeno parziale dei linfonodi ascellari del I e del II livello. Questa modalità di irradiazione e l'inserimento nello studio di pazienti a basso rischio potrebbero in parte spiegare i risultati così favorevoli nel braccio senza la DLA.

Il trial IBCSG 23-01 (10) ha arruolato soltanto casi pN0 (i+) e pN1mi; a differenza del trial Z0011, era consentito sia l'intervento chirurgico conservativo che la mastectomia. Con un follow-up mediano di 5 anni, la OS e la DFS sono state pressoché sovrapponibili nei 2 gruppi, con e senza DLA; le complicanze tardive, quali la neuropatia motoria e sensitiva ed il linfedema, sono state, invece, più frequenti e più severe nel gruppo sottoposto a DLA. Soltanto nel 9% dei casi è stata eseguita la mastectomia: tenuto conto del numero limitato, i risultati vanno valutati con cautela relativamente a questo gruppo di pazienti.

2) Soltanto pochi studi hanno confrontato direttamente la DLA alla RT delle stazioni linfonodali. In uno studio non randomizzato l'incidenza di recidive regionali è stata superiore nei casi sottoposti alla WBI rispetto a quelli radiotrattati a livello loco-regionale ($p=0.048$); in un altro la DFS è risultata migliore nel gruppo trattato con RT loco-regionale rispetto a quello sottoposto a DLA. In nessuno dei due studi si sono riscontrate differenze nella OS (2).

Molto interessanti sono i risultati del trial AMAROS dell'EORTC (11,12), che ha confrontato direttamente la DLA alla RT delle stazioni linfonodali (SC e livelli I, II e III dell'ascella) in pazienti cN0 e con LS positivo, sottoposte a chirurgia conservativa o a mastectomia, di cui la maggior parte a basso rischio. Con un follow-up mediano di 6.1 anni, non si sono osservate differenze nell'OS e nella DFS nei 2 bracci (DLA + WBI vs. WBI + RT delle stazioni linfonodali), mentre le complicanze ed in particolare il linfedema sono state più frequenti nel gruppo sottoposto allo svuotamento

ascellare.

Discussione e Conclusioni: Va sottolineato che la prognosi delle donne con carcinoma della mammella, oltre che alla presenza di metastasi linfonodali ascellari, è legata a diversi fattori di rischio clinico-patologici. Questi includono: l'età alla diagnosi, le dimensioni del T, il grading, l'invasione linfo-vascolare, lo stato recettoriale, il valore di Ki-67, la sovraespressione di HER2-neu.

In caso di tumore mammario invasivo in stadio iniziale, trattato con chirurgia conservativa e biopsia del LS, è possibile individuare i seguenti scenari:

- 1) LS negativo o presenza esclusiva di ITC (isolated tumour cells): vi è ampio consenso nella Letteratura nel ritenere che in questi casi non sia necessaria la DLA.
- 2) Micrometastasi: non si ritiene indicata la RT delle stazioni linfonodali, né la DLA. La frequenza del coinvolgimento di altri linfonodi non-sentinella è apparsa correlata alle dimensioni delle micrometastasi e del T, al grading ed alla LVI. In sottogruppi selezionati di donne giovani (età < 45 anni) che presentano fattori di rischio (RE-, LVI+, G3), si potrebbe prendere in considerazione la WBI con campi "high tangents", estesi al I e II livello linfonodale ascellare.
- 3) Macrometastasi: in presenza di 1-2 LS positivi, si possono distinguere 2 sottogruppi:
 - a basso rischio, come nello studio Z0011, in cui si ritiene possibile omettere sia la DLA che la irradiazione delle stazioni linfonodali; ciascun caso andrebbe, tuttavia, considerato singolarmente e la proposta terapeutica valutata attentamente con la paziente;
 - ad alto rischio in cui la RT delle stazioni linfonodali regionali (SC e livelli I, II e III dell'ascella) potrebbe rappresentare una valida alternativa alla DLA.

Nelle pazienti sottoposte a mastectomia con LS positivo (micro- e macrometastatico) la DLA va considerata tuttora l'opzione terapeutica di scelta, in attesa di dati della Letteratura più consistenti.

La conoscenza più approfondita delle caratteristiche biologiche e l'impiego nella pratica clinica degli score genetici sicuramente contribuirà a selezionare in modo più accurato le pazienti con LS positivo e a suddividerle in classi di rischio che prevedono un approccio terapeutico diversificato a livello ascellare (2).

Bibliografia

1. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10): 927-933.
2. Offersen BV, Nielsen HM, Overgaard M, et al. Is regional nodes radiotherapy an alternative to surgery? *The Breast* 2013; 22: S118-S128.
3. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, et al. Comparison of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone and Completion Axillary Lymph Node Dissection for Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2946-2953.
4. EBCTG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). 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 randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
5. EBCTG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 2127-2135.
 6. Olivetto IA, Chua B, Elliott EA et al. A clinical trial of breast radiation therapy versus breast plus regional radiation therapy in early-stage breast cancer: the MA20 trial. *Clin Breast Cancer* 2003; 4 (5): 361-363.
 7. Whelan TJ, Olivetto I, Ackerman I et al. NCIC-CTG MA.20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl): Abstr. LBA1003.
 8. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijk JA, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 653-663.
 9. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305 (6): 569-575.
 10. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297-305.
 11. Straver ME, Meijnen P, Van Tienhoven G et al. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (5): 731-737.
 12. Rutgers EJ, Straver ME, Meijnen P, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl.) Abstr. LBA1001.

CARCINOMA DELLA MAMMELLA: IL TRATTAMENTO DELLE STAZIONI LINFONODALI IN RELAZIONE ALLO STATUS DEL LINFONODO SENTINELLA. IL PARERE DEL RADIO-ONCOLOGO: CONTRO

L. Livi

Firenze, Italia

Nelle pazienti affette da carcinoma mammario in stadio iniziale il trattamento a carico delle stazioni linfonodali ascellari ha subito negli ultimi anni un radicale cambiamento in favore di un approccio conservativo. A partire dagli anni '90, la biopsia del linfonodo sentinella (LS) è divenuto procedura standard per la stadiazione linfonodale nelle pazienti con carcinoma mammario, sostituendo la dissezione linfonodale ascellare. Secondo la settima edizione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) la presenza di metastasi a livello del LS è classificata, in relazione alla quantità di cellule tumorali presenti, in cellule tumorali isolate (ITC), micrometastasi e macrometastasi. Recentemente l'approccio terapeutico adiuvante da adottare in caso di positività riscontrata alla biopsia del LS è stato oggetto di numerosi studi clinici. Le complicanze correlate all'intervento di linfadenectomia, quali il linfedema del braccio, il dolore, l'alterazione della mobilità della spalla, la neuropatia ed il riscontro di un basso tasso di recidiva di malattia a carico della regione ascellare ha spinto verso un approccio di tipo conservativo riducendo notevolmente gli interventi di dissezione ascellare. Recentemente sono stati pubblicati dati americani relativi a circa 100000 pazienti registrate nel National

Cancer Data Base: dal 1998 al 2005 è stato registrato una diminuzione dal 24.2% al 16.7% ($P < 0,001$) nelle pazienti con LS positivo sottoposte a linfadenectomia ascellare nel caso di riscontro di macrometastasi, mentre con la presenza di micrometastasi nel LS la frequenza di mancato intervento di linfadenectomia è incrementata dal 24.4% al 45.3% ($P < 0,001$). Infatti numerosi studi recenti hanno suggerito che, in considerazione del basso rischio di recidiva linfonodale e delle possibili complicanze legate all'intervento (primo fra tutti il linfedema dell'arto superiore), la linfadenectomia può essere omessa nelle pazienti con ITC e micrometastasi e in quelle con macrometastasi nel LS che ricevono terapia sistemica adiuvante e trattamento radioterapico a livello del corpo mammario. Nello studio ACOSOG Z-0011 in cui sono state arruolate 800 pazienti, ad un follow-up mediano di 6.3 anni non sono state registrate differenze significative in termini di sopravvivenza né di recidiva locoregionale tra i due gruppi di pazienti (biopsia LS seguita da linfadenectomia versus la sola biopsia del LS), la sopravvivenza a 5 anni è risultata simile nei due gruppi (91.9% versus 92.5%) così come il tasso di recidiva locale (0.9% versus 0.5%). Da numerosi studi clinici recentemente pubblicati emerge che la recidiva linfonodale rappresenta un fenomeno raro nelle pazienti con presenza di ITC e micrometastasi a livello del LS non sottoposte a trattamento adiuvante a livello del LS non sottoposte a trattamento adiuvante a livello ascellare. Parnaset al. non hanno registrato, in un follow-up a 60 mesi, recidive ascellari in 45 su 59 pazienti con presenza di micrometastasi a livello del LS; Naik et al hanno riportato un'incidenza di recidiva ascellare del 1.4% in 210 pazienti con LS positivo; nello studio di Hwang et al. non è stata registrata alcuna ripresa di malattia a livello ascellare in 196 pazienti con positività del LS. In tutti questi studi le pazienti non hanno ricevuto alcun tipo di terapia adiuvante a livello ascellare, ma in caso di presenza di ITC e di micrometastasi a livello del LS le pazienti sono state sottoposte a chemioterapia adiuvante, ormono-terapia in caso di positività recettoriale e radioterapia a livello mammario dopo intervento chirurgico conservativo. Se il trattamento chirurgico a livello ascellare sembra avere un ruolo sempre più marginale, sono stati pubblicati alcuni studi (nella maggior parte retrospettivi) che hanno confrontato la dissezione ascellare e il trattamento radioterapico a carico delle stazioni linfonodali. Il dato principale che emerge dai diversi trials è sempre il basso tasso di recidiva a livello linfonodale che si registra nei successivi anni di follow-up.

L'analisi definitiva dello studio EORTC 10981-22023 AMAROS (AfterMapping of the Axilla: Radiotherapy Or Surgery?) presentato in forma di abstract all'ASCO 2013 ha evidenziato come non vi sia una differenza in termini di sopravvivenza libera di malattia o sopravvivenza totale in pazienti con linfonodi positivi sottoposti a dissezione ascellare versus radioterapia su stazioni linfonodali ascellari (45 Gy in 25 frazioni). E' stato però osservato una ridotta tossicità (linfedema, mobilità dell'arto) nelle pazienti sottoposte a radioterapia. E' bene però osservare come il tasso a 6 anni di recidive loco regionali ascellari sia stato estre-

mamente basso in entrambi i bracci dello studio (0.54% vs 1.03%), ad ulteriore conferma della rarità di tale evento. Veronesi et al. hanno pubblicato uno studio in cui 435 pazienti con ascella clinicamente negativa e stadio iniziale di malattia ($T < 12$ mm) venivano randomizzate a ricevere o meno radioterapia a livello ascellare. Dopo un follow-up mediano di 5.2 anni il tasso di recidiva ascellare si è confermato estremamente basso: tre casi nel braccio della radioterapia e un caso nell'altro braccio. In conclusione in considerazione del ridotto rischio di sviluppo di recidiva di malattia a livello linfonodale ascellare il trattamento adiuvante locale è altamente controverso. Le complicanze chirurgiche, in particolare il linfedema dell'arto superiore, risultano elevate senza essere controbilanciate da un guadagno né in termini di recidiva locoregionale né in termini di controllo di malattia a distanza. Nonostante il trattamento

radioterapico a livello delle stazioni linfonodali sia gravato da un minor tasso di insorgenza di linfedema, non è scevro da complicanze. A conferma della cautela con cui qualsiasi intervento terapeutico debba essere preso in considerazione (chirurgico o radioterapico) le recenti linee guida ASCO pubblicate nel 2014 indicano come in caso di un numero di LS positivi < 3 la dissezione ascellare possa essere evitata in caso di assenza di malattia bulky o chiara evidenza di estensione extracapsulare purché le pazienti vengano sottoposte a radioterapia adiuvante sul corpo mammario. Nei casi di presenza di ITC o micrometastasi a carico del LS il trattamento radiante a livello ascellare non porta ad una riduzione dei tassi di sopravvivenza né di ripresa di malattia. Dai diversi studi clinici prospettici e randomizzati quello che emerge è il ruolo della terapia sistemica come fattore che impatta positivamente sulla recidiva



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

XXIV CONGRESSO NAZIONALE AIRO 2014

Padova, 8-11 novembre



Comunicazioni Orali Selezionate

B001

L'IRRADIAZIONE DELLA MAMMELLA CON CAMPI TANGENTI STANDARD NON MOSTRA UN'ADEGUATA COPERTURA E DISTRIBUZIONE DI DOSE AL I-II LIVELLO DEI LINFONODI ASCELLARI E ALL'AREA DEL LINFONODO SENTINELLA

V. Umina¹, L. Marino², G.R. Borzi², L. Bordonaro¹, A.M. Di Grazia^{1,2}

¹Fondazione IOM, Viagrande (CT); ²Rem radioterapia, Catania - Istituto Oncologico del Mediterraneo (IOM), Viagrande (CT)

Scopo: I risultati dei trials ACOSOG Z0011 e NSABP B32 non hanno dimostrato alcun vantaggio della dissezione ascellare (ALND) nelle pazienti con micrometastasi del linfonodo sentinella, quando i pazienti sono sottoposti a terapia sistemica e irradiazione mammaria. In questo studio retrospettivo è stata valutata la distribuzione di dose e la copertura del I-II livello ascellare e l'area del linfonodo sentinella (SLN).

Materiali e Metodi: Retrospectivamente sono state analizzate 216 pazienti con tumore della mammella. Per tutte le pazienti sono stati effettuati 2 piani: 1 con campi tangenti standard (STgF) ed 1 con alti campi tangenti (HTgF). Nei STgF il limite craniale era 2 cm al di sotto della testa dell'omero, mentre negli HTgF il limite superiore coincideva con il margine inferiore della testa omerale.

Risultati: Le pazienti sono state trattate dal 01/01/2013 al 31/12/2013. La dose media erogata al I livello con gli STgF e HTgF era rispettivamente 26 e 33Gy. La dose media erogata al II livello con gli STgF e HTgF era rispettivamente 10 e 16 Gy. L'area del SLN era coperta da una dose media di 30 e 35 con STgF e HTgF rispettivamente.

Conclusioni L'irradiazione della mammella con STgF fornisce una limitata copertura dell'ascella e dell'area del SLN. Queste informazioni dovrebbero

essere considerate quando è prevista soltanto la radioterapia con campi tangenti nelle pazienti con SLN+ senza linfadenectomia. Occorre standardizzare le tecniche radioterapiche e i limiti dei linfonodi ascellari, cercando di personalizzare il trattamento radiante e selezionare le pazienti, per le quali è accettabile una chirurgia ascellare di minima.

Tabella 1.

SEDE N	STgF	HTgF
I Livello	26 Gy	33 Gy
II Livello	10 Gy	16 Gy
Area SLN	30 Gy	35 Gy

B002

TOSSICITA' E SICUREZZA DELL'IRRADIAZIONE PARZIALE ACCELERATA DELLA MAMMELLA CON TECNICA AD INTENSITA' MODULATA VERSUS TECNICA CONVENZIONALE: RISULTATI: A CINQUE ANNI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO DI FASE 3 CONDOTTO PRESSO L'UNIVERSITA' DI FIRENZE

V. Di Cataldo, C. Ciabatti, A. Turkaj, I. Desideri, C. De Luca Cardillo, V. Scotti, G. Zei, S. Cassani, I. Giacomelli, F. Meacci, J. Tupulli, C. Muntoni, I. Meattini, L. Livi

Unità di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Università di Firenze, Italia

Scopo: Presentare i risultati a 5 anni di follow-up mediano in termini di sicurezza, cosmesi e tossicità di uno studio prospettico randomizzato di fase 3 che confronta la radioterapia ad intensità modulata accelerata su un volume parziale del corpo mammario (accelerated

partial breast irradiation, APBI) contro l'irradiazione dell'intero corpo mammario con tecnica convenzionale (whole breast irradiation, WBI).

Materiali e Metodi: Sono state arruolate 520 donne con età maggiore di 40 anni affette da carcinoma mammario in stadio iniziale, con diametro massimo del tumore primitivo inferiore a 25 mm. Quattordici pazienti hanno rifiutato di sottoporsi a irradiazione parziale della mammella. Il braccio con tecnica convenzionale (260 pazienti) prevedeva l'irradiazione dell'intero corpo mammario con 50 Gy in 25 frazioni, seguito da sovradosaggio sul letto operatorio di 10 Gy in 5 frazioni. L'irradiazione parziale accelerata (246 pazienti) è stata ottenuta tramite la prescrizione di 30 Gy in 5 frazioni. Questo studio è registrato su ClinicalTrials.gov (numero: NCT02104895).

Risultati: Dopo un tempo mediano di follow-up di 5 anni (media 5.1; range 0.7 - 9.0), il braccio sottoposto a irradiazione parziale della mammella ha mostrato un profilo di tossicità acuto statisticamente migliore rispetto al braccio convenzionale, sia considerando tutti i gradi di tossicità ($p < 0.0001$), che un grado di tossicità maggiore o uguale a 2 ($p < 0.0001$). Per quanto riguarda la tossicità tardiva, il braccio sperimentale ha mostrato risultati statisticamente migliori ($p = 0.015$), senza riportare tossicità tardive di grado 2 o superiore. Anche dal punto di vista della cosmesi, il braccio sperimentale ha dimostrato risultati migliori rispetto al braccio convenzionale ($p = 0.045$).

Conclusioni: I risultati ottenuti dimostrano come l'irradiazione parziale della mammella con tecnica ad intensità modulata possa essere utilizzata in totale sicurezza. Ad un tempo mediano di follow-up pari a 5 anni, i risultati in termini di cosmesi, tossicità acuta e cronica sono stati eccellenti.

B003

WHAT IS THE OPTIMAL SUPPORTIVE CARE OF PATIENTS UNDERGOING CHEMO-RADIOTHERAPY (CRT) FOR HEAD AND NECK CANCER (HNC)? AN AIOM-AIRO-AIOCC CONSENSUS

E. Russi, G. Numico, P. Bossi, V. Desantis, M.G. Ghi, N. Denaro, A. Mirabile, A. Gava, F. Moretto, C. Ripamonti, M. Buglione, M. Airolti, B. Murphy, J.A. Langendijk, J.B. Vermorken, J. Raber-Durlacher, L. Licitra

On behalf of the working group AIRO, AIOM, AIOCC

Scopo: CRT is standard treatment for locally advanced HNC, high-risk resected disease and larynx preservation. However, acute toxicities cause life-threatening complications, impair quality of life and reduce pts compliance to treatment. Although several guidelines have been developed for single toxicities, there are no guidelines available for comprehensive management and non-evidence based practices are widespread in the medical community. The three societies joined in a common effort aimed at delivering the best available knowledge on how to deal with pts undergoing CRT.

Methods: Due to the lack of evidence from random-

ized trials on most aspects, a formal consensus methodology was employed according to the model proposed by ASCO (Loblaw DA, J Clin Oncol 2012), through a modified Delphi method. Briefly, a consensus group of 40 experts including medical oncologists, radiation oncologists, surgeons, nutritionists, speech language pathologists, infectious disease specialists, dentists and nurses was constituted. A panel of facilitators for each topic performed a systematic review of the literature and a series of statements were proposed. These were differentiated according to the timing of intervention (before, during and after treatment) and included an indication of the person in charge of the management of each aspect (e.g., physician, nurse, patient, caregiver). All experts rated these statements through a two-round process. A 4-point scale was adopted (1=high consensus, 2=low consensus, 3=no consensus and 4=unable to express an opinion). Consensus was defined as agreement by >75% of raters. The statements were then finalized according to the suggestions of external reviewers. The process lasted from March 2013 to April 2014.

Results: The following topics were included: mucositis, dysphagia, hematological toxicity, infections, nutrition and hydration, pain, skin toxicity and stomatological conditions. Recommendations were delivered for each topic and a comprehensive list of actions is thus available for clinical practice and for supportive care standardizations in CRT trials.

Conclusions: Supportive care during CRT for HNC is mainly a matter of multiprofessional involvement and multidisciplinary methods. The intersocietal document finally achieves the aim of providing a list of recommendations covering all the toxicities occurring during CRT. The main results of the consensus, as well as the areas of further improvement, will be presented.

B004

ESPERIENZA TORINESE DI RADIOTERAPIA ADIUVANTE IPOFRAZIONATA CON BOOST CONCOMITANTE IN UN GRUPPO DI 939 PAZIENTI TRATTATE CON CHIRURGIA CONSERVATIVA PER CARCINOMA MAMMARIO

A. Fozza¹, P. Rovea², B. Sola², C. Rosmino², V. Tseroni², A. Di Dio³, U. Nastasi³, C. De Colle¹, A. Cannizzaro¹, M. Levis¹, P. Franco¹, A. Filippi¹, U. Ricardi¹

¹Università di Torino, Dipartimento di Oncologia; ²SSCVD Radioterapia, SGAS, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; ³SSCVD Fisica Sanitaria, SGAS, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Italia

Scopo: Valutazione retrospettiva della tossicità acuta e tardiva, della cosmesi, del LC e dell'OS, in pazienti (pz) affette da carcinoma mammario operate conservativamente, trattate con RT adiuvante ipofrazionata (HFRT) con boost concomitante.

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2004 a Dicembre 2008

sono state sottoposte a HFRT 939 pz con diagnosi di carcinoma mammario, pTis, pT1-pT3a pN0-pN3a. L'età mediana è di 61.7 anni (range 31-86). Caratterizzazione biologica tumorale: 474 (50.4%) Luminal A, 325 (34.6%) Luminal B, 35 (3.7%) HER2-like, 57 (6.1%) triple negative, 48 casi (5.5%) non definibili. La terapia sistemica (OT±CT±Trastuzumab) è stata somministrata in 827 pz (88.0%). Il PTV1 è stato ricavato dal CTV1 (ghiandola mammaria fino a una profondità di 5 mm dalla cute) con espansione isotropica di 5 mm), il PTV2 dal CTV2 (letto operatorio definito in base alle immagini radiologiche, alla sede delle clips e al rimaneggiamento chirurgico), con espansione isotropica di 5 mm. La dose somministrata al PTV1 è stata di 45 Gy/20 fr/5 gg, associata a boost concomitante al PTV2 di 5-6 Gy/20 fr/5 gg, in base allo stato dei margini. I linfonodi regionali sono stati trattati, quando indicato, con una dose di 50 Gy/25 fr. La tossicità acuta è stata valutata secondo scala RTOG, la tossicità tardiva secondo LENT-SOMA. Il controllo di malattia è stato monitorato con follow-up clinico e radiologico secondo l'abituale protocollo.

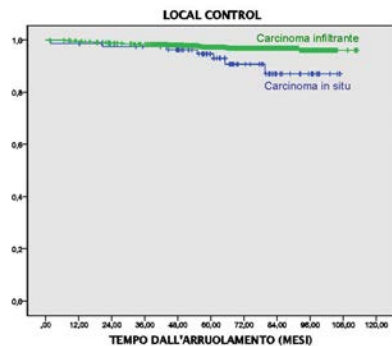


Figura 1.

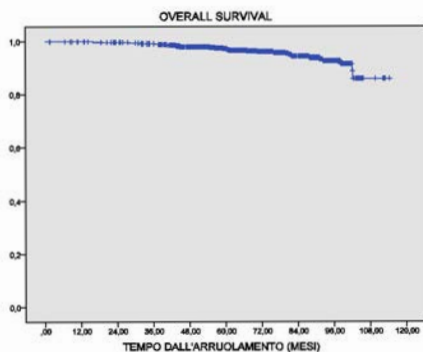


Figura 2.

Risultati: La tossicità acuta cutanea (eritema) è stata: G1 in 420 (44.7%), G2 in 94 (10.0%), G3 in 10 (1.1%). La tossicità tardiva (fibrosi) si è verificata in 364 pz (38.8%): G1 in 334 (35.6%), G2 in 30 (3.2%). La cosmesi è risultata ottima in 258 pz (27.5%), buona in 550 (58.6%), discreta in 120 (12.8%) e scadente in 11

(1.2%). Con follow-up mediano di 66.9 mesi (range 22.5), 863 pz (91.9%) sono NED, 76 (8.1%) vive con PD (13 locoregionale, 45 distanza, 18 entrambe). Risultano decedute 38 pz (4.0%): 19 (2.0%) per malattia e 19 (2.0%) per altra causa. Il LC a 5 e 7 anni è risultato del 95.3% e 88.7% per la malattia in situ, e del 97.3% e 96.8% per la malattia infiltrante. Il controllo sistemico, la CSS e l'OS a 5 e 7 anni sono risultate rispettivamente pari al: 94.7% e 92.9%, 98.5% e 97.2%, 97.4% e 94.4%.

Conclusioni: Nella nostra casistica retrospettiva questa schedula di HFRT con boost concomitante risulta efficace e sicura, paragonata ai dati storici del frazionamento convenzionale, sia in termini di controllo di malattia che di tossicità e cosmesi.

B005

USO DELLA TECNICA AD EMICAMPI PER IRRADIAZIONE CONTEMPORANEA DEI VOLUMI MAMMELLA E FOSSA SOVRACLAVEARE

G. Virdis¹, E. Bellan², M. Gava², G. Pavanato¹, S. Rubbini², G. Mandoliti¹

¹Radioterapia oncologica, ULSS 18 Rovigo; ²Fisica Medica, ULSS 18 Rovigo, Italia

Scopo. Il trattamento nel carcinoma della mammella con coinvolgimento dei linfonodi ascellari in numero ≥ 4 è rappresentato da un set-up con due campi tangenziali e l'aggiunta di in 3° campo per il trattamento dei linfonodi omolaterali di drenaggio. Nel nostro Centro abbiamo messo a punto una metodica che ci consente di ottenere una distribuzione di dose più uniforme e omogenea, eliminando il rischio di ottenere zone calde.

Materiali e Metodi. Nel periodo da 1 gennaio 2011 a 30 aprile 2014 58 pazienti sono state sottoposte a trattamento radiante sul volume della mammella e della fossa sovraclaveare omolaterale. I due volumi vengono contornati dal medico radio-oncologo e denominati in modo diverso (PTV1 e PTV2), per studiarne poi la singola copertura di dose nell'istogramma dose-volume. La contornazione degli OAR riguarda: il polmone omolaterale, il cuore (nel caso di mammella e fossa sinistra), la testa dell'omero e il midollo spinale. Viene preparato un piano di cura 3D a singolo isocentro con impiego di emicampi, per l'irradiazione contemporanea delle due parti anatomiche, utilizzando il TPS CMS XiO ver. 4.70 ed impostando: per il volume mammella due emicampi fotoni di energia pari a 6 MV, caudali rispetto all'isocentro, tangenti al parenchima polmonare e con cunei di circa 15°, pesati ciascuno 50% in un punto di peso al centro del relativo PTV, per il volume della fossa sovraclaveare due emicampi craniali quasi contrapposti (il posteriore sempre con gantry a 180°, l'anteriore ruotato di 10° per seguire il contorno del PTV nella zona del collo), di energia pari a 6 MV, pesati in un punto al centro del relativo PTV con contributo percentuale pari a 80% per il campo anteriore e 20% per quello posteriore. La prescrizione di dose è pari a 50 Gy in 25 sedute per ciascuno dei due PTV.

Risultati. I criteri di valutazione della bontà del

piano risultante si basano sul rispetto di tutti i constraints per gli organi a rischio, in particolare per il polmone il vincolo applicato è $V_{20Gy} < 20\%$ e per il cuore $V_{25Gy} < 10\%$. Per la copertura di dose dei PTV, considerate le criticità delle zone in prossimità della cute e l'inevitabile sottodosaggio in corrispondenza della zona di giunzione, il piano viene considerato accettabile quando per entrambi i PTV V_{50Gy} è non inferiore al 60% con dose massima puntuale del 107%.

Conclusioni. Con l'utilizzo di questa tecnica si ottiene una migliore uniformità e omogeneità di dose, rispetto alla tecnica convenzionale.

B006

VARIABILITÀ TRA OSSERVATORI ESPERTI NELLA DEFINIZIONE DEL CLINICAL TARGET VOLUME NEI LINFOMI PRIMITIVI DEL MEDIASTINO

C. Piva¹, A.R. Filippi¹, M. Balducci², S. Barra³, M. Buglione⁴, M. Busetto⁵, P. Ciammella⁶, P. Franzone⁷, D. Genovesi⁸, V. De Sanctis⁹, G. Simontacchi¹⁰, M. Fusella¹¹, U. Ricardi¹ per la Commissione Radioterapia della Fondazione Italiana Linfomi

¹Dipartimento di Oncologia, Radioterapia, Università di Torino; ²Divisione di Radioterapia, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma; ³Oncologia Radioterapica, IST Genova; ⁴Radioterapia, Università di Brescia; ⁵Radioterapia, Ospedale dell'Angelo, Mestre; ⁶Radioterapia Oncologica, IRCCS Reggio Emilia; ⁷Radioterapia, AO SS Antonio, Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ⁸Radioterapia, Università di Chieti; ⁹Radioterapia, AO S. Andrea, Università La Sapienza, Roma; ¹⁰Radioterapia, AOU Careggi, Università di Firenze; ¹¹AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia

Scopo: Valutare la variabilità inter-osservatore tra osservatori esperti nella definizione del Clinical Target Volume (CTV) in un caso pilota di linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino (PMBCL) arruolato nello studio prospettico di fase III IELSG37.

Materiali e Metodi: Dieci componenti della Commissione Radioterapia della FIL, radio-oncologi con expertise in campo onco-ematologico, sono stati invitati a contornare il CTV di un maschio di 56 anni affetto da PMBCL con malattia localizzata nel mediastino anteriore ed estesa alla parete toracica, all'angolo costo-frenico destro ed ai linfonodi peribronchiali bilaterali, in risposta completa dopo chemioterapia R-CHOP. I partecipanti avevano a disposizione la storia clinica e le immagini TC e TC-PET pre- e post-chemioterapia. Sono stati ottenuti 10 CTV utilizzando la piattaforma di fusione di immagini e contouring Velocity, e quindi confrontati i singoli CTV in termini di volume totale e diametri cranio-caudale, latero-laterale ed antero-posteriore. E' stato considerato quale CTV di riferimento (CTVref) quello con il Conformity Index (CI) migliore tra un volume creato *ad hoc* risultante dall'unione di tutti i 10 CTV ed i singoli CTV degli osservatori. Sono stati quindi calcolati i CI e le distanze di

Hausdorff (HD) per ciascun volume rispetto al CTVref.

Risultati: E' stata riscontrata una variabilità significativa nel volume totale (media: 498.3 cc; range: 1813 cc) e nei diametri cranio-caudale (mediano:144.7 mm; range: 80.6-159 mm), latero-laterale (mediano:133.5 mm; range: 83.7-149.5 mm) ed antero-posteriore (mediano:136.2 mm; range: 84-150.5 mm). L'analisi dei CI ha evidenziato un valore medio di 0.53 (range: 0.31-0.74) rispetto al CTVref, e l'analisi delle HD ha mostrato una distanza media di 6.4 cm tra i CTV, con un range tra 1.8 e 14.8 cm.

Conclusioni: La significativa variabilità riscontrata in tutti i parametri, seppur tra osservatori esperti, indica la necessità di ricorrere a linee guida appropriate per ottenere una maggiore uniformità nel contornamento dei linfomi primitivi del mediastino. A tal fine è stato comunque attivato, all'interno dello studio IELSG37, un controllo di qualità pre-RT centralizzato.

B007

STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO AIRO H&N SUL CARCINOMA RINOFARINGEO RISULTATI PRELIMINARI A MEDIO TERMINE

S. Tonoli¹, D. Alterio², O. Caspiani³, A. Bacigalupo⁴, F. Bunkheila⁵, M. Cianciulli⁶, A. Merlotti⁷, A. Podhradská⁸, M. Rampino⁹, D. Cante¹⁰, L. Bruschi¹¹, R. Gatta¹, S.M. Magrini¹⁻¹²

¹Brescia University - Istituto del Radio, Spedali Civili Hospital; ²Milan University - European Institute of Oncology; ³Roma-Isola Tiberina Hospital; ⁴Genoa University - National Institute for Tumor Study and Treatment; ⁵Bologna-S.Orsola Hospital; ⁶Roma-S. Camillo Hospital; ⁷Busto Arsizio Hospital; ⁸Milan University, Monza S.Gerardo Hospital; ⁹Turin University; ¹⁰Ivrea Hospital; ¹¹Treviglio Hospital; ¹²Prato Hospital, Italia

Scopo: Valutare i risultati a medio termine dei pazienti trattati per carcinoma rinofaringeo T1-4 N0-3 M0 trattati con moderna RTT +/- CHT.

Materiali e Metodi: Hanno partecipato allo studio 12 Centri di radioterapia italiani, ciascuno seguendo la propria modalità di frazionamento, dose totale e associazione con CHT. Sono stati reclutati 137 pazienti nel periodo compreso fra il 1° gennaio 2008 al 21 dicembre 2010. È stata effettuata una analisi sui parametri clinici e tecnici di possibile impatto sui risultati. Come variabili sono state valutate l'istotipo, l'età e il sesso del paziente, le classi T e N, lo stadio, la CHT (neoadiuvante e/o concomitante), il volume del GTV T e del GTV T+N, la D95% al PTV T e al PTV N, le tecniche di trattamento (3DCRT, IMRT e tomoterapia), il tempo intercorso fra l'inizio della CHT neoadiuvante e la RTT.

Risultati: Le probabilità cumulative di sopravvivenza globale (OS), specifica (DSS), controllo locale (LRFS), controllo regionale su N (RRFS), controllo loco regionale (LRRFS), libertà da metastasi a distanza (DMFS), e libertà da recidiva (DFS) a 5 anni sono risultate rispettivamente pari a 91+/-3%, 93+/-2%, 88+/-4%, 91+/-4, 83+/-4%, 75+/-7% e 69+/-6%. All'analisi uni-

variata sono risultate significative le seguenti variabili: OS: età, classe T, stadio, volume GTV T e T+N, D95% al PTV T; DSS: classe T, stadio, volume di GTV T e T+N, LRFS: classe T, stadio, volume GTV T, D95% al PTV T; RRFS: solo classe N; LRRFS: classe T, D95% al PTV T, tempo intercorso fra la fine della CHT neoadiuvante e l'inizio della RTT; DMFS: classe N e sesso; DFS: volume GTV radicale (T+N) e del corrispettivo PTV, trend per lo stadio clinico

Conclusioni: Nei centri partecipanti allo studio prospettico i risultati in termini di sopravvivenza e controllo loco regionale in linea con quanto riportato in casistiche recenti più ampie nelle zone in cui la neoplasia ha un'incidenza più elevata che in Italia. L'analisi univariata ha evidenziato la significatività, oltre alle variabili note da tempo (T, N, stadio), di alcuni parametri tecnici, come la D95%, che possono avere un impatto significativo sulla sopravvivenza. La chemioterapia, forse per il numero complessivo dei casi e per il fatto che è stata quasi sempre utilizzata, non è risultata statisticamente significativa per i vari end point considerati. Anche le tecniche di trattamento non sono risultate significative. I risultati sono in corso di valutazione per successiva analisi multivariata.

B008

RISULTATI: DI UNO STUDIO DI FASE II SULLA RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA ACCELERATA (PROTOCOLLO SHARON) NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE COMPLICATE

L. Caravatta¹⁻², G. Torre³, A.A. Woldemariam⁴, T. Wondemagegnhu⁴, F. Deodato¹, C. Digesù¹, D.A. Dawotola⁵, J. Kigula-Mugambe⁶, G. Macchia¹, G. Mantini⁷, S. Mignogna³, V. Picardi¹, T. Salah⁸, V. Valentini⁷, A.G. Morganti¹⁻³⁻⁷

¹UO Radioterapia Oncologica; ³UO Oncologia Generale, Fondazione di Ricerca e Cura Giovanni Paolo II, Università Cattolica del S. Cuore, Campobasso, Italia; ²U.O. Radioterapia sperimentale Centro di Radioterapia e Medicina Nucleare, P.O. Businco, Cagliari, Italia; ⁴Dipartimento di Oncologia Black Lion Hospital, Addis Ababa, Etiopia; ⁵Dipartimento di Radioterapia (45), Centro di Radioterapia e Oncologia, Abuth, Zaria, Nigeria; ⁶Dipartimento di Radioterapia Mulago Hospital, Kampala, Uganda; ⁷Cattedra di Radioterapia Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia; ⁸Facoltà di Medicina, Università di Assiut, Assiut, Egitto

Scopo. Nel caso di metastasi ossee complicate per rischio di frattura patologica (ampie aree di osteolisi o estensione ai tessuti molli) un trattamento più lungo rispetto della singola seduta di Radioterapia (RT) potrebbe essere auspicabile. Sulla base dei risultati di un nostro precedente studio di dose-escalation, è stato progettato uno studio di fase II volto a valutare l'efficacia della RT ipofrazionata accelerata (Short course Accelerated Radiation therapy, SHARON) nel trattamento dei pazienti sintomatici affetti da metastasi ossee

multiple complicate.

Materiali e Metodi. E' stato progettato uno studio clinico di fase II. L'obiettivo primario era quello di valutare l'efficacia in termini di sollievo dal dolore. I criteri d'inclusione prevedevano, neoplasia solida istologicamente accertata, metastasi ossee multiple complicate e ECOG performance status <3. E' stato somministrato un trattamento radioterapico con tecnica conformazione 3D, dose totale di 20 Gy in due frazioni al giorno in due giorni consecutivi. Tre settimane dopo il trattamento è stata eseguita la valutazione del sollievo del dolore, tossicità acuta, ECOG performance status e QoL.

Risultati. 25 pazienti sintomatici sono stati arruolati (M/F: 14/11; età media: 65 anni, range: 46-85). 23 dei 25 pazienti sintomatici hanno mostrato un miglioramento o la risoluzione base del dolore (tasso complessivo di risposta al sintomo: 92.5%, CI 0.95: 68.7%-99.1). Nel dettaglio, 8 pazienti (32%) ha avuto una completa risoluzione del dolore, 15 pazienti (60%) hanno avuto una risposta parziale e 2 pazienti (8%) sono rimasti stabili. Inoltre 18 dei 25 pazienti (72%) hanno mostrato un miglioramento o una stabilità dell'ECOG. Sono state registrate solo tossicità acute di grado 1 e 2. Con un follow-up mediano di 6 mesi (range 1-36 mesi) non sono state osservate tossicità tardive.

Conclusioni. Un trattamento radioterapico conformazionale 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 dal dolore. Sulla base di questi risultati questa schedula di trattamento potrebbe essere particolarmente utile per la semplice integrazione con il trattamento sistemico, così come nella gestione di pazienti nei centri di radioterapia.

B009

FATTORI DI RISCHIO PER METASTASI A DISTANZA E SOPRAVVIVENZA IN PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO T1-2 E 1-3 LINFONODI ASCELLARI POSITIVI SOTTOPOSTE A CHIRURGIA CONSERVATIVA E RADIOTERAPIA SU MAMMELLA RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE

C. Aristei¹, C. Leonardi², F. Stracci³, I. Palumbo¹, A. Morra², I. Testa⁴, R. Orecchia²

¹Sezione di Radioterapia, Università degli Studi e Azienda Ospedaliera di Perugia; ²Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ³Sezione di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Perugia; ⁴Sezione di Radioterapia, Università degli Studi di Perugia, Italia

Scopo: Analizzare la rilevanza prognostica del numero dei linfonodi asportati in pazienti con neoplasia mammaria T1-T2 e uno-tre linfonodi ascellari positivi trattate con chirurgia conservativa e radioterapia.

Pazienti e Metodi: 575 pazienti sono state trattate dal 1988 al 2001 con chirurgia conservativa, dissezione ascellare e radioterapia solo su ghiandola mammaria.

Tutte, eccetto tre, hanno ricevuto chemioterapia adiuvante e/o ormonoterapia. Modelli di analisi multivariata sono stati utilizzati per stimare il rischio di metastasi a distanza, la sopravvivenza causa specifica e globale.

Risultati: Nell'analisi multivariata, il numero dei linfonodi asportati è risultato protettivo per lo sviluppo di metastasi a distanza (hazard ratio 0.95, 95% CI 0.91-0.98) mentre lesioni scarsamente differenziate ed età minore di 40 anni sono risultate associate a un significativo aumento del rischio. Per la sopravvivenza globale il numero dei linfonodi asportati è risultato un fattore prognostico protettivo (HR 0.93, 95% CI 0.89-0.97) mentre il grading elevato (G3) e l'età avanzata (maggiore di 70 anni) sono risultati prognosticamente sfavorevoli. Il numero di linfonodi asportati è risultato significativamente protettivo anche in termini di sopravvivenza causa specifica (HR 0.94, 95% CI 0.89-0.99) mentre i tumori G3 hanno evidenziato un eccesso di rischio significativo.

Conclusione: Il numero dei linfonodi asportati è risultato prognosticamente rilevante in termini di sopravvivenza libera da metastasi a distanza, causa specifica e globale dopo chirurgia conservativa in pazienti con neoplasia allo stadio, uno-tre linfonodi ascellari positivi irradiate solo su ghiandola mammaria.

B010

VARIABILITA' INTEROSSERVATORE NELLA CONTORNAZIONE DEGLI ORGANI A RISCHIO NELL'IRRADIAZIONE DELLA MAMMELLA: CUORE IN TOTO, ARTERIE CORONARIE E PLESSO BRACHIALE

C. Cefalogli, U. Moriconi, M. Di Biase, L.A. Ursini, M. Taraborrelli, L. Tasciotti, M. Trignani, M. Nuzzo, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro

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

Scopo: Il plesso brachiale ed il cuore sono organi a rischio (OARs) dose limitanti nella radioterapia del carcinoma mammario. Ad oggi non esiste uno standard di contornazione, ma l'impiego di atlanti anatomo-radiologici permette di delineare con maggiore accuratezza tali volumi critici. Scopo dello studio è stato quello di valutare la variabilità inter-osservatore delle contornazioni del cuore in toto, delle arterie coronarie e del plesso brachiale, con e senza l'uso di un atlante di riferimento tra medici con un'esperienza relativamente breve nel contouring.

Materiali e Metodi: Due radioterapisti, con espe-

rienza <5 anni (A-B) hanno contornato in cieco, senza e con atlante, il cuore in toto, le arterie coronarie e il plesso brachiale, in una paziente affetta da tumore della mammella (ypT0 ypN1mic). L'atlante di riferimento utilizzato è stato "Delineating Organs at Risk in Radiation Therapy" (Springer 2013). Gli OARs contornati sono stati analizzati in termini di volume (cc), estensione cranio-caudale e indici di conformità (IC).

Risultati: Il volume cardiaco medio, contornato da tutti gli osservatori, senza e con atlante, è stato rispettivamente di 617.2 cc e 635.6 cc, l'estensione cranio-caudale media è stata di 9 cm sia senza che con atlante. Per le coronarie, destra e sinistra, il volume medio, è stato rispettivamente di 3.3 e 3 cc senza atlante, mentre di 3 e 4.2 cc, utilizzando l'atlante di riferimento; non è stata valutata l'estensione cranio-caudale. Nell'analisi del plesso brachiale il volume medio, senza e con atlante, è stato di 3.5 cc e 7.4 cc; l'estensione cranio-caudale, senza e con atlante, è stata di 8.25 cm e 8.7 cm.

I risultati relativi agli IC sono stati riassunti nella Tabella 1.

Conclusioni: Nella contornazione del cuore, essendo una struttura relativamente facile da identificare, con e senza atlante, è stato osservato un elevato IC (> 80%). Sulle coronarie, gli IC risultano molto bassi, nonostante l'impiego dell'atlante. Per il plesso brachiale, l'uso dell'atlante ha inciso significativamente sulle contornazioni migliorando l'IC (13% vs 60%). Da questi dati sembra evidente che la combinazione dell'uso di atlanti anatomo-radiologici, l'esperienza nel contouring, l'implementazione di gruppi multidisciplinari con radiologi di riferimento nonché il possibile uso del mezzo di contrasto nel planning radioterapico, è fortemente raccomandabile nella definizione di volumi particolarmente critici quali plesso e coronarie.



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

XXIV CONGRESSO NAZIONALE AIRO 2014

Padova, 8-11 novembre



Comunicazioni Orali

C001

RADIOCHIRURGIA E RADIOTERAPIA STEREOTASSICA NELLE METASTASI CEREBRALI IN ACCORDO AI NUOVI INDICI PROGNOSTICI

V. Borzillo¹, F.M. Giugliano¹, R. Di Franco²,
S. Falivene², V. Ravo¹, P. Muto¹

¹Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Fondazione, Giovanni Pascale, IRCCS, Napoli, Italia; ²Radioterapia, Seconda Università di Napoli, Napoli, Italia

Scopo: Scopo di questo lavoro è la valutazione del controllo locale di malattia e della sopravvivenza in accordo con i moderni indici prognostici, nella nostra esperienza nel trattamento di singole metastasi cerebrali con radiochirurgia o radioterapia stereotassica mediante sistema Cyberknife (CK).

Materiali e Metodi: Da Novembre 2012 a Marzo 2014, sono stati trattati 116 pazienti, (per totali 178 metastasi cerebrali), con sistema CK, un sistema robotico image-guided SRS/SRT. I pazienti sono stati stratificati in accordo col Diagnosis-Specific GPA (DS-GPA) e abbiamo trattato i pazienti con una frazione singola (10-24 Gy) nel 72% dei casi, con due frazioni (18-21 Gy) nel 3%, con tre frazioni (18-24 Gy) nel 23%, con cinque frazioni (20-25Gy) nel 2%. La dose è stata prescritta all'80% di isodose. Tutti i pazienti sono stati valutati con visite di follow-up clinici e radiologici mediante Risonanza Magnetica ogni 2 mesi. È stata calcolata la percentuale di sopravvivenza e la percentuale di controllo locale di malattia in termini di remissione completa (CR), remissione parziale (PR), stabilità di malattia (SD), progressione di malattia (PD).

Risultati: La percentuale di remissione completa, remissione parziale, stabilità di malattia, era pari a: 38% nel NSCLC (16% nelle classi con score maggiore), 28% nel Melanoma (tutti nelle classi con score maggiore), 52% nella mammella (43% nelle classi con score

maggiore). Abbiamo notato risultati analoghi per quanto riguarda la remissione parziale e malattia stabile, particolarmente nel Melanoma (33-23%) e nel cancro mammario (40-50%) che presentano una maggiore percentuale di PR e SD nelle classi con score maggiore.

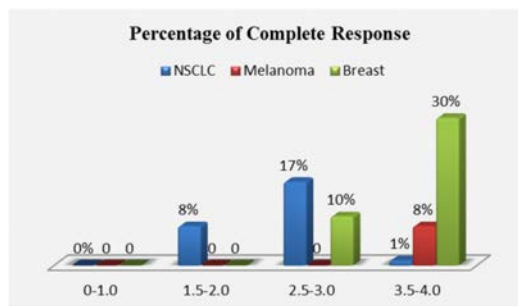


Figura 1.

Tabella 1.

Diagnosis	GPA median (min)		Local Tumor Control Rate							N°
	Sperduto et al.	Our Experience	CR	PR	SD	PD	(n-n)	no EU	death	
NSCLC	5.0									
0-1.0	3.0	2	0	0	1(33%)	0	2(66%)	0	0	3
1.5-2.0	5.5	4(2-7)	2(8%)	3(12%)	3(12%)	0	4(16%)	0	0	24
2.5-3.0	9.4	5(2-17)	3(17%)	2(11%)	3(16%)	0	4(22%)	0	0	18
3.5-4.0	14.8	5(2-19)	1(20%)	1(20%)	0	0	3(60%)	0	0	5
SCLC	4.9									
0-1.0	2.8		0	0	0	0	0	0	0	0
1.5-2.0	4.9		0	0	0	0	0	0	0	0
2.5-3.0	7.7		0	0	0	0	0	0	0	0
3.5-4.0	17.1	4	0	0	0	0	0	0	0	1
Melanoma	6.7									
0-1.0	3.4	3	0	0	0	0	0	0	0	1
1.5-2.0	4.7	5	0	0	0	0	1(100%)	0	0	1
2.5-3.0	8.8	1(6-14)	0	1(33%)	0	1(33%)	0	0	0	2
3.5-4.0	13.2	3(2-5)	1(33%)	3(23%)	0	3(23%)	5(38%)	0	0	11
Breast	9.6									
0-1.0	3.5		0	0	0	0	0	0	0	0
1.5-2.0	7.3	4(3-5)	0	0	0	0	1(50%)	0	0	2
2.5-3.0	11.3	4(5-14)	0	0	1(50%)	0	0	0	0	2
3.5-4.0	14.8		0	0	0	0	0	0	0	0
Other	5.8									
0-1.0	3.4		0	0	0	0	0	1(100%)	0	1
1.5-2.0	7.7	2(5-14)	0	1(17%)	1(17%)	0	0	0	0	6
2.5-3.0	15.1	8(4-12)	1(10%)	2(20%)	2(20%)	0	1(10%)	2(20%)	0	10
3.5-4.0	13.2	7(3-12)	2(29%)	0	0	0	5(85%)	1(20%)	0	6
GI	5.4									
0-1.0	2.1	3(2-4)	0	0	0	0	0	0	0	3
1.5-2.0	4.4	1	0	0	0	0	1(100%)	0	0	1
2.5-3.0	6.9	6	0	0	1(100%)	0	0	0	0	1
3.5-4.0	13.7	7(3-12)	1(50%)	0	1(50%)	0	0	0	0	2
Other	6.3									
0-1.0	3		0	0	1(50%)	0	0	1(50%)	0	2
1.5-2.0	23.10	0	0	0	3(75%)	1(25%)	0	0	0	4
2.5-3.0	45.7	1(20%)	1(20%)	0	0	0	0	0	0	2
3.5-4.0	96.12	0	1(50%)	0	0	0	0	0	0	2

Conclusioni: La nostra esperienza conferma il prezioso contributo del DS-GPA nella selezione dei pazienti con metastasi cerebrali, nello stesso tempo incoraggia l'uso di tecniche speciali in pazienti appropriatamente selezionati.

C002

RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA (IMRT) CON BOOST SIMULTANEO INTEGRATO (SIB) IN PAZIENTI CON OLIGOMETASTASI (<5) CEREBRALI: RISULTATI DEFINITIVI DI UNO STUDIO DI FASE I (ISIDE-BM-1)

M. Ferro¹, S. Cilla², M. Balducci³, M. Buwenge¹, L. Caravatta¹, G. Macchia¹, F. Deodato¹, F. Carrozza⁴, S. Chiesa⁵, G. Giglio⁴, G. Mariano¹, S. Mignogna⁶, M. Musacchio⁴, M. Ricciardi¹, M. Romanella¹, T. Salah⁷, G. Sallustio⁸, G. Torre⁶, V. Valentini⁵, A.G. Morganti^{1,5,6}

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Fisica Sanitaria, ⁸UO Radiologia, ⁶UO Oncologia Generale, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁵Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma; ⁴UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁷Faculty of Medicine, Assiut University, Assiut, Egypt

Scopo: Scopo dello studio è quello di definire la dose massima tollerata (MTD) di un trattamento ipofrazionato-accelerato mediante IMRT-SIB in pazienti con oligometastasi cerebrali.

Materiali e Metodi. È stato eseguito uno studio di fase I. Sono stati arruolati nello studio pazienti con <5 metastasi cerebrali e assenza di malattia extracranica ed extra-ossa. È stato definito come CTV1 il GTV delle singole metastasi identificate con RM con m.d.c. L'encefalo è stato definito come CTV2. I PTV1 e PTV2 sono stati definiti come i rispettivi CTV + 5 mm. La IMRT è stata eseguita in 10 frazioni in 2 settimane. Solo la dose al PTV1 è stata progressivamente incrementata nelle successive coorti di pazienti (35 Gy, 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy), mentre la dose al PTV2 è stata di 30 Gy (3 Gy/frazione) in tutti i pazienti. È stata definita come tossicità dose-limitante (DLT) ogni tossicità non ematologica di grado maggiore/uguale a 3 o ogni tossicità ematologica di grado maggiore/uguale a 4 in base alla scala CTCAE, versione 4.0. È stata considerata come MTD la dose associata ad un'incidenza di DLT minore/uguale a 2/6.

Risultati: 27 pazienti sono stati arruolati nello studio (dose al PTV1: 35 Gy, 8 pazienti; 40 Gy, 6 pazienti; 45 Gy, 6 pazienti; 50 Gy, 7 pazienti). Il numero di lesioni cerebrali trattate è stato di 1 in 17 pazienti, 2 in 4 pazienti, 3 in 5 pazienti e 4 in 1 paziente. 3 pazienti hanno presentato DLT: 1 paziente al II livello di dose ha presentato tossicità cutanea di grado 3; 1 paziente al IV livello di dose ha presentato tossicità neurologica di grado 3 ed 1 paziente allo stesso livello ha presentato emorragia cerebrale. Complessivamente 19 pazienti hanno presentato tossicità acuta di grado 1-2, nella

maggior parte dei casi a livello cutaneo (17) e/o neurologico (10). Sedici pazienti sono valutabili per la risposta: 1 (6,2%) paziente: progressione di malattia, 2 (12,5%) pazienti: malattia stabile, 10 (62,5%) pazienti: risposta parziale e 3 (18,8%): risposta completa. La sopravvivenza mediana e quella ad 1 anno sono state rispettivamente di 13 mesi e del 51,9%. Non sono stati registrati casi di tossicità tardiva.

Conclusioni: In questo primo trial prospettico sull'impiego della IMRT-SIB in pazienti con oligometastasi cerebrali, una dose fino a 50 Gy in 10 frazioni è risultata tollerabile in base al disegno dello studio. Un trial di fase II (ISIDE-BM-2) è in corso per valutare l'impatto sulla risposta ed il tempo alla progressione.

C003

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA A LIVELLO ENCEFALICO CON TECNICA AD INTENSITÀ MODULATA STATICA O VOLUMETRICA NEI PAZIENTI OLIGOMETASTATICI: QUALI DIFFERENZE DOSIMETRICHE?

B. Diletto¹, S. Chiesa¹, N. Dinapoli¹, D. Pasini¹, L. Azario², F. Micciché¹, M. Ferro¹, V. Valentini¹, M. Balducci¹

¹Istituto di Radioterapia Oncologica, Policlinico A. Gemelli, UCSC, Roma; ²Istituto di Fisica Sanitaria, Policlinico A. Gemelli, UCSC, Roma, Italia

Scopo: Valutare gli aspetti dosimetrici del trattamento ipofrazionato stereotassico delle metastasi encefaliche singole o multiple, effettuato con tecnica IMRT statica e volumetrica RapidArc (RA) (Varian Medical System, Palo Alto, CA), focalizzando l'analisi anche sulla possibilità di risparmio dell'ippocampo.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati pazienti con metastasi encefaliche singole o multiple, trattati presso il nostro Centro con tecnica stereotassica. Per ogni paziente sono stati elaborati 2 piani di trattamento, uno con tecnica RA a 2 archi e uno con tecnica IMRT statica. Per ogni piano sono stati valutati: le unità monitor totali (UM), il Conformity Index (CI), l'Homogeneity Index (HI), il Gradient Index (GI), il Paddick Conformity Index (PCI), la dose media al tessuto cerebrale sano, la dose massima alle altre strutture critiche (tronco encefalo, chiasma ottico, nervi ottici, occhio destro e sinistro) e la dose media all'ippocampo (EQD2).

Risultati: Sono stati confrontati i piani IMRT e RA di 13 pazienti. Il valore mediano del CTV è di 0.86 cm³ (range, 0.22-8.47), il PTV mediano è pari a 4.7 cm³ (range, 1.5-27.10). La dose massima mediana al PTV è di 26.12 Gy (range, 25.91-26.86) per i piani RA e di 25.83 Gy (range, 25.66-26.52) per i piani IMRT. Non abbiamo osservato differenze significative in termini di UM totali (UM mediane RA 1627 vs UM mediane IMRT 1523). La dose mediana al tessuto cerebrale sano è di 1.79 Gy per i piani RA (range, 0.68-6.27), e di 1.92 Gy per i piani IMRT (range, 0.69-8.70), risultando questa differenza statisticamente significativa (p=0.02).

Non abbiamo osservato differenze significative per la dose alle altre strutture critiche, compreso l'ippocampo. Gli indici di conformità, omogeneità e gradiente di dose, non mostrano differenze significative tra i due piani.

Conclusioni: le tecniche ad intensità modulata statica e volumetrica non mostrano differenze differenze dosimetriche significative in termini di conformità, omogeneità e gradiente di dose. La tecnica volumetrica sembrerebbe offrire un risparmio maggiore del tessuto cerebrale sano.

C004

RADIOTERAPIA WHOLE BRAIN DI SALVATAGGIO PER PROGRESSIONE INTRACRANICA DI METASTASI CEREBRALI DOPO RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA

C. Scaringi, G. Minniti, A. Greco, F. Mancuso, B. Campanella, V. Armosini, E. Tosi, C. Bolzan, R. Maurizi Enrico

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

Scopo: La radiocirurgia stereotassica (SRS) in singola dose o frazionata viene sempre più frequentemente utilizzata come trattamento iniziale in pazienti con metastasi cerebrali, mentre la radioterapia whole-brain (WBRT) è usata come trattamento di salvataggio alla recidiva. In questo studio, abbiamo valutato i risultati della WBRT di salvataggio in pazienti con malattia intracranica in progressione dopo SRS.

Materiali e Metodi: Tra Luglio 2007 e Marzo 2014, 465 pazienti con 859 metastasi cerebrali da tumori solidi sono stati trattati presso il nostro Dipartimento con SRS come trattamento iniziale. Di questi, 72 pazienti hanno ricevuto un trattamento WBRT di salvataggio ad una dose di 20-30 Gy in 5-10 frazioni a seguito di progressione intracranica di malattia. Sono stati analizzati la sopravvivenza globale, la sopravvivenza dopo WBRT e il tempo alla progressione.

Risultati: L'intervallo di tempo mediano tra il trattamento iniziale con SRS e la WBRT di salvataggio è stato di 9.3 mesi. La sopravvivenza mediana globale dalla diagnosi iniziale di metastasi cerebrali è stata di 14.7 mesi. La sopravvivenza globale mediana dopo WBRT è stata di 6.9 mesi e il tempo mediano di progressione è stato di 5.6 mesi. All'analisi multivariata, la malattia extracranica assente o stabile ($p=0.01$) e il KPS ($p=0.04$) sono risultati essere fattori prognostici indipendenti favorevoli per la sopravvivenza.

Conclusioni: La WBRT di salvataggio rimane un trattamento palliativo efficace per i pazienti con progressione intracranica dopo SRS. Riservare il trattamento WBRT fino alla recidiva tumorale è una strategia ragionevole per minimizzare o ritardare il rischio di neurotossicità legata al trattamento.

C005

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ESCLUSIVA VERSUS IRRADIAZIONE PANENCEFALICA PIÙ BOOST SIMULTANEO NELLE METASTASI CEREBRALI: VALUTAZIONE DEGLI OUTCOMES CLINICI

A. Podgornii, M. Galeandro, P. Ciammella, R. Micera, N. Simoni, M. De Liguoro, A. Botti, E. Cagni, C. Iotti
Radiation Oncology Unit, Department of Advanced Technology, Arcispedale Santa Maria Nuova, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia Italy

Scopo: valutare l'impatto di due diversi approcci terapeutici di irradiazione encefalica in pzi con malattia oligometastatica cerebrale (1-3) e tumore primitivo controllato sul controllo di malattia e sopravvivenza (OS).

Materiali e Metodi: da Gennaio 2008 a Maggio 2014, 57 pzi sono stati trattati con radioterapia stereotassica (SRT) esclusiva o associata a radioterapia panencefalica con boost simultaneo integrato (SIB). L'istologia più comune: NSCLC (26 pzi), seguita da mammella (7 pzi) e rene (7 pzi); per essere eleggibili il KPS doveva essere $>70\%$ e la malattia sistemica stabile. Una dose totale di 24 Gy prescritti alla isodose dell'80% è stata somministrata in 3 frazioni nel gruppo di pazienti SRT (42 pzi); una dose totale di 30 Gy sull'intero encefalo e di 50-60 Gy in 10 frazioni sono stati somministrati ai pazienti nel gruppo SIB.

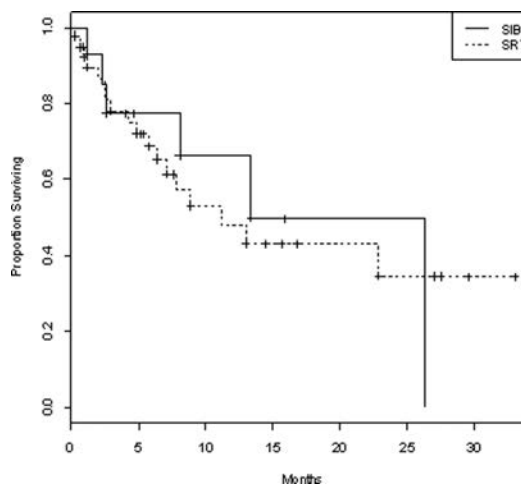


Figura 1.

Risultati: 38 pazienti avevano singola localizzazione cerebrale, 15 due lesioni e 6 pazienti tre metastasi cerebrali. 16 (27%) pazienti sono stati trattati con SIB e 43 (73%) con SRT. La risposta al trattamento radioterapico, valutata con RM encefalo eseguita a 45 giorni dal trattamento, è stata completa in 6 pzi, parziale in 1, stabilità di malattia in 30 e progressione locale in 19. Con un follow-up mediano di 8.6 mesi 37 pzi sono vivi, 37 pzi sono deceduti e 9 pzi sono persi al follow-up. La causa del decesso è stata di progressione sistemica di

malattia in 28 pz (75%), di progressione encefalica in 6 ed entrambe in 2. L' OS mediana è stata di 11.2 ed 13.4 mesi per il gruppo SRT e SIB, rispettivamente. L'analisi statistica non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa della OS tra i due gruppi di pz ($p=0.761$). Anche il tipo di risposta encefalica in funzione del tipo di RT non si è dimostrata statisticamente diversa tra i due gruppi di trattamento ($p=0.4476$). Non si sono evidenziate differenze in termini di tossicità, pur mancando il dato della qualità di vita e dei deficit neurocognitivi.

Conclusioni: il nostro studio, con tutti i limiti di un'analisi retrospettiva, non ha dimostrato una differenza in termini di OS e di tasso di risposte locali tra i due tipi di trattamento radioterapico, così come di progressione encefalica. Sulla base di questi risultati preliminari, sembra che l'irradiazione pan encefalica in aggiunta ad un trattamento radioterapico locale non aumenti ne il controllo di malattia encefalica né la sopravvivenza. Sono necessarie analisi di qualità di vita e tossicità neurocognitiva.

C006

ANALISI RETROSPETTIVA MONOISTITUZIONALE DI 74 PAZIENTI AFFETTI DA OLIGOMETASTASI CEREBRALI TRATTATI CON SOLA RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA (SRT) CON TOMOTERAPIA(TOMO): TOSSICITÀ ED OUTCOMES CLINICI

S. Gaito¹, A. Bruni¹, E. Turco¹, P. Giacobazzi¹, P. Barbieri¹, S. Nurmahomed Francisco¹, B. Lanfranchi¹, B. Meduri¹, F. Bertoni¹

¹UO Radioterapia AOU Policlinico di Modena, Scopo dello Studio, Italia

Scopo: Ad oggi i pazienti affetti da oligometastasi cerebrali(MTS) da neoplasia solida con aspettativa di vita >3mesi sono candidati ad una SRT +/- RT panencefalica (WBRT).Obiettivo dello studio è valutare la fattibilità e la tolleranza della SRT esclusiva con TOMO nel trattamento di MTS cerebrali uniche o multiple(<4).

Materiali e Metodi: Dal 2008 al 2013 sono stati trattati 74 pazienti(pz)consecutivi afferenti al Nostro Istituto affetti da oligoMTS cerebrali secondarie a neoplasia primitiva extracranica. Di questi 42 pz sono maschi e 32 femmine. L'età media e mediana è di 63 anni (range 47-85).Tutti i pz presentavano un ECOG status di 0-1. Alla diagnosi 48pz presentavano una neoplasia polmonare,12 pz mammaria, 10 pz renale,4pz di altra natura. Dei pz trattati,43 presentavano solo lesioni cerebrali, 12 pz anche ossee, 9 pz encefaliche e polmonari, 3 pz anche epatiche e in 7 pz vi erano più di 3 sedi viscerali coinvolte. Tutti i pz sono stati sottoposti a RMN encefalica prima della SRT che ha mostrato ripetizioni sovratentoriali in 62 pz, sottotentoriali in 10 ed entrambe in 2 pz. Inoltre in 52 pz vi era 1lesione cerebrale,mentre 14 e 9 presentavano rispettivamente 2 e 3 lesioni,1 pz >3 lesioni. Tutti i pz hanno eseguito SRT con Tomo in singola seduta. Tutti i pz sono stati seguiti

in follow up (FUP) al fine di valutare le tossicità e gli outcomes clinici

Risultati: Dopo un FUP medio di 13mesi(range 2-65) 20pz(27%) sono viventi,mentre i restanti 54pz sono deceduti (52 per progressione di malattia -PD e 2 per altre cause). Tutti i pz hanno eseguito SRT con Tomo in singola seduta. La dose media e mediana erogata è stata pari a 18Gy (range 12-22). Al primo controllo dopo la SRT 1pz (1%) ha presentato risposta completa, 35 pz parziale(47,2%), 20pz stabile (27,2%) e 18pz (24,3%) PD con un tasso di risposta complessivo pari al 75,6% (56/74). In corso di FUP 13pz (17.5%)hanno presentato recidiva intracranica, 19pz (25,6%) sia intra che extracranica mentre i restanti 42 (56,7%)hanno mostrato solo PD sistemica. La sopravvivenza globale a 1 e 2 anni è rispettivamente pari a 40.1% e 22.8% mentre il controllo locale pari a 64.3% e 39.2%. Riguardo alle tossicità 6pz(8%) hanno presentato effetti collaterali acuti neurovascolari e 1pz manifestazioni tardive.

Conclusioni: La SRT in monofrazione con Tomo risulta fattibile e ben tollerata garantendo risultati incoraggianti in termini di outcomes clinici anche quale trattamento esclusivo in pazienti selezionati con oligoMTS cerebrali.

C007

OUTCOME CLINICO E TOSSICITÀ DI 134 PAZIENTI (PT) AFFETTI DA 1-3 METASTASI CEREBRALI (MC) E TRATTATI CON RADIOTERAPIA STEREOTASSICA + PANENCEFALICA (SR), CHIRURGIA + R. PANENCEFALICA (CH) E RADIOTERAPIA PANENCEFALICA (WB)

S. Pedretti¹, P. Ghirardelli¹, L. Triggiani¹, P. Borghetti¹, L. Costa¹, L. Pegurri¹, S.A. Pandini¹, R. Avitabile², L. Spiazzi², M. Buglione,¹ S.M. Magrini¹

¹Unità di Radioterapia – Università degli studi di Brescia; ²Fisica Medica – Spedali Civili Brescia, Italia

Scopo: Analizzare le sopravvivenze e la tossicità di 134 pt affetti da 1-3 MC trattati con SR, CH e WB.

Materiali e Metodi: Dal 2009 al 2013, presso la Radioterapia dell'Università di Brescia, 34 pt con 1-3 MC e IK ≥ 70 sono stati trattati con SR (13 con boost sequenziale, 21 con SIB), 42 con CH (32 "radicale" e 10 non radicale), 58 con WB (Tabella 1). Si sono correlati fattori prognostici clinici e tossicità acute (TA) e tardive (TT) con la modalità di trattamento (χ^2 -test) e la sopravvivenza globale (OS), malattia encefalica-specifica (DSS) libera da progressione cerebrale (DFS) (log-rank test). L'analisi multivariata è stata eseguita mediante regressione di Cox.

Risultati: Il gruppo CH presenta IK, classe RPA e GPA migliori ($p 0,000$); età, Order, sede della malattia, esordio delle MC risultano equamente distribuite. I pt trattati con CH presentavano più sintomi all'esordio (CH: 95%, SR 59%, WB 55% $p 0,000$). Non vi è stata differenza TA (cefalea, nausea, vomito e astenia – CTCAE 4) nei 3 gruppi. 3 soli pt hanno avuto TT. Al confronto della risposta tra WB e SR si evidenzia un

trend a favore del gruppo SR nella risposta completa di malattia (14% WB vs 24% SR, $p=\text{trend}=0.065$); vi è inoltre maggior rischio di progressione nel gruppo (15% in WB vs 4% CH e SR - $p:0,002$). All'analisi univariata di OS e DSS risultano fattori prognostici positivi l'assenza di altre metastasi ($p 0,005$), la classe RPA 1 ($p 0,000$) e GPA 3-4 ($p 0,000$), l'esecuzione di CHT dopo la radioterapia ($p 0,000$), la presenza di 1 MC ($p 0,045$) e il frazionamento 3/30 Gy ($p 0.003$). Solo la presenza di 1MC si conferma prognostica per DFS ($p 0,03$). La modalità di trattamento è stata inoltre correlata con la sopravvivenza nei soli 105 pt con RPA 2 (23 CH, 24 SR e 58 WB). All' a. univariata sia OS che DSS risultano significativamente migliori nel gruppo SR, rispetto a CH e WB ($p 0.05$). L'a. multivariata mantiene come fattori prognostici la CHT post-radioterapica ($p 0,000$) e l'esecuzione di un trattamento intensificato (sia CH che SR) rispetto alla sola WB ($p 0.025$).

Conclusioni: In questa serie retrospettiva, CH e SR rispetto alla sola WB determinano un aumento significativo di OS e DSS senza causare un incremento di TA e TT; l'utilizzo della SR può indurre un beneficio in termini di sopravvivenza globale e causa specifica in pazienti in classe RPA 1-2 e con 1-3 MC e nel sottogruppo RPA 2 determina un incremento di OS e DSS anche rispetto alla CH.

Tabella 1.

		CH (n pt/%)	SR (n pt/%)	WB (n pt/%)
Dose Encefalo in toto	3/30 Gy	35 (83%)	33 (97%)	33 (57%)
	4/20 Gy	7 (17%)	1 (3%)	25 (43%)
		42 (100%)	34 (100%)	58 (100%)
Dose SR	15 Gy	0	7 (64%)	0
	21 Gy	0	1 (9%)	0
	4/20 Gy	0	3 (27%)	0
			11 (100%)	
Dose SIB	4,4/45 Gy	0	21 (100%)	0

C008

RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA (SRS) VERSUS RADIOTERAPIA PANENCEFALICA (WBRT) NEL TUMORE DEL POLMONE: ANALISI DI UNA CASISTICA MONOISTITUZIONALE

E. Ferrara¹, M. Paolini¹, L. Donis¹, C. Pisani¹, L. Masini¹, M. Krengli^{1,2}

¹S.C. di Radioterapia, AOU "Maggiore della Carità", Novara; ²Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: Scopo dello studio è valutare il controllo locale dei pazienti (pz) affetti da metastasi (mts) cerebrale unica da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), trattati con radioterapia stereotassica (SRS), e confrontarlo con un gruppo di controllo retrospettivo con caratteristiche analoghe, ma trattati con radioterapia panencefalica.

Materiali e Metodi: Da gennaio 2011 a dicembre

2013, 20 pz affetti da mts encefalica unica da NSCLC in classe RPA I-II sono stati trattati con SRS. Il GTV è stato delineato sulla RM con mdc, fusa con la TC di simulazione. Le mts con diametro <2 cm sono state trattate con una dose di 24 Gy, quelle con diametro >2 cm con dosi comprese tra i 18 e 15 Gy. La prescrizione è stata all'isodose dell'85%. Il trattamento è stato erogato mediante acceleratore lineare con tecnica ad archi non coplanari di fotoni X 6 MV. Il follow-up è stato eseguito con controlli RM con mdc ogni 3 mesi dal termine del trattamento e la risposta alla SRS è stata valutata secondo i criteri RECIST. La tossicità è stata valutata secondo la scala RTOG. Per confronto, un gruppo di 20 pz con caratteristiche simili (sesso, età, istologia, estensione extracranica di malattia, KPS), ma trattati con radioterapia panencefalica sono stati selezionati nel periodo 2007-2011. La dose erogata all'encefalo in toto è stata di 30 Gy in 10 frazioni.

Risultati: Tutti i pz trattati con SRS hanno avuto una buona compliance al trattamento. Con un follow-up mediano di 7 mesi (range 2-21), il controllo locale a 3 mesi nel gruppo di pazienti trattati con SRS è stato dell'85% versus il 65% nel gruppo di pz trattati con WBRT. La progressione encefalica, nel gruppo SRS, è avvenuta per comparsa di nuove lesioni secondarie, con stabilità della mts radiotrattata; 2 pz sono stati sottoposti a SRS su nuova singola lesione, 1 pz è stato sottoposto a WBRT per comparsa di lesioni multiple. Non è stata registrata tossicità di grado 3-4. Non si sono verificati casi di necrosi radioindotta sintomatica. Ad un anno di follow-up, la mortalità è stata del 44% nel gruppo sottoposto a SRS e del 90% nel gruppo sottoposto a WBRT. La percentuale di decessi dovuti a progressione encefalica di malattia è stata rispettivamente del 42% e del 48% nei due gruppi.

Conclusioni: Nella nostra esperienza la SRS offre un controllo di malattia intracranica migliore rispetto alla WBRT e buoni risultati in termini di aderenza al trattamento, con minimo impatto sulla qualità di vita.

C009

STUDIO PROSPETTICO PILOTA DI FASE II CON TRATTAMENTO RADIOTERAPICO ENCEFALICO ASSOCIATO A BOOST SIMULTANEO INTEGRATO IN PAZIENTI AFFETTI DA METASTASI ENCEFALICHE

F. Moretto¹, N. Gaj Levra¹, M. Levis¹, S. Bouvet¹, C. Mantovani¹, A.R. Filippi¹, U. Ricardi¹

¹Università di Torino, Dipartimento di Oncologia, Italia

Scopo: Nei pazienti affetti da localizzazioni secondarie encefaliche (BM) l'associazione di un trattamento panencefalico (WBRT) e radiochirurgico (SRS) ha dimostrato di aumentare il tasso di controllo locale (LC) ed intracranico di malattia (CNSC). I recenti avanzamenti tecnologici consentono di pianificare sovradossaggi simultanei integrati (SIB) alla WBRT. Scopo di questo studio prospettico pilota di fase II è valutare se LC e CNSC siano sovrapponibili al risultato ottenibile con WBRT + SRS. Obiettivi secondari sono il tempo

libero da progressione di malattia (PFS) e la sopravvivenza globale (OS).

Materiale e Metodi: Dall'Aprile 2013 al Gennaio 2014 sono stati arruolati 21 pazienti (14 femmine e 7 maschi) con 51 BM (43 metastasi e 8 cavità chirurgiche). L'età mediana è di 64 anni (range 45-80), con valore mediano di Karnosky Index (KPS) pari a 90 (criterio di inclusione KPS >70). Istologie: carcinoma polmonare non a piccole cellule in 12 casi, tumore ginecologico in 4, neoplasia colon-rettale in 3, melanoma in 1 e primitività mammaria in 1 caso. Al momento del trattamento radioterapico 11 pazienti presentavano un controllo della malattia primitiva, 8 erano in progressione sistemica e in 2 casi la diagnosi era sincrona. Tutti i pazienti sono stati stratificati secondo lo score Graded Prognostic Assessment (GPA) con un punteggio mediano di 2 (range 1-3.5). La dose di prescrizione è stata di 20 Gy in 5 frazioni a livello encefalico (WBRT) e un sovradosaggio (SIB) di 40 Gy in 5 frazioni a livello delle BM.

Risultati: Tutti i pazienti hanno completato il trattamento radioterapico senza interruzioni. A un follow-up mediano di 4 mesi (range 1-9 mesi) il LC è risultato essere del 100%, CNSC pari all'85%, PFS pari al 70.1% e OS del 66.6%. All'analisi univariata i pazienti con età inferiore o uguale a 65 anni avevano un migliore outcome rispetto agli over 65 in termini di CNSC (100% vs. 50%, $p=0.008$), PFS (80% vs. 25%, $p=0.053$), OS (100% vs. 60%, $p=0.0001$). I pazienti con malattia extracranica controllata avevano un tasso di CNSC più alto (33% vs 0%, $p=0.046$).

Conclusioni: I dati a oggi disponibili dimostrano risultati promettenti in termini di LC, CNSC, PFS e OS. E' però necessario il completamento dello studio per poter eventualmente confermare l'equivalenza tra il trattamento WBRT-SIB e l'approccio standard WBRT-SRS nelle localizzazioni secondarie encefaliche.

C010

RADIOCHIRURGIA VS RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA PIÙ IRRADIAZIONE PANENCEFALICA NELLE OLIGOMETASTASI ENCEFALICHE: ESPERIENZA SU 47 CASI

R. Autorino, S. Chiesa, B. Diletto, A. Alitto, G.C. Mattiucci, G. Mantini, M. Ferro, C. Mazzarella, M.A. Gambacorta, L. Nardone, V. Valentini, M. Balducci

Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: Analizzare l'outcome di pazienti con oligometastasi encefaliche trattate con Radiochirurgia (SRS) o Radioterapia stereotassica frazionata (FSRT) dopo irradiazione panencefalica (WBRT).

Materiali e Metodi: Sopravvivenza Globale e Controllo locale sono stati valutati in pazienti con 1-2 metastasi encefaliche, trattate tra Gennaio 1997 e Maggio 2008. Entrambi i trattamenti sono stati analizzati con i seguenti fattori prognostici: schedula di

WBRT utilizzata, età, sesso, performance status, tipo tumorale, numero di metastasi encefaliche, metastasi extracerebrali, classe RPA (recursive partitioning analysis).

Risultati: Quarantasette dei 379 pazienti trattati sono stati selezionati. Questi pazienti sono stati trattati con WBRT (Dose mediana 375 cGy) seguito da SRS (17 pazienti; dose mediana 1500 cGy) o FSRT (30 pazienti; dose mediana 2000 cGy). Non sono state trovate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di età, istologia, numero di metastasi encefaliche e classe RPA. Con una mediana di follow-up di 102 mesi (range di 17-151), la sopravvivenza mediana è stata di 18.5 mesi per tutti i pazienti, e 22 mesi per il gruppo SRS e 16 mesi per il gruppo FSRT. Le sopravvivenze a 1 anno e a 5 anni sono state, rispettivamente, del 56% e 16% per il gruppo SRS e 62.1% e 3% per il gruppo FSRT. Nessun trattamento ha avuto impatto significativo sulla sopravvivenza globale ($p=0.4$). Il controllo locale ad 1 anno è stato dell'80% e 61.1%, rispettivamente nel gruppo SRS e FSRT ($p=0.15$). La tossicità è stata accettabile nei due gruppi, solo un paziente (SRS) ha presentato radionecrosi.

Conclusioni: La SRS o la FSRT dopo l'irradiazione panencefalica offrono gli stessi outcomes nei pazienti con oligometastasi encefaliche. Attendiamo nuovi studi per confermare questi dati e definire la migliore modalità di radioterapia stereotassica.

C011

RUOLO DELLA RM DI CENTRAGGIO NELLA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIOCHIRURGICO IN PAZIENTI TRATTATI CON GAMMA KNIFE: ESPERIENZA DELL'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE

S. Cappelli, I. Giacomelli, S. Cassani, G. Zei, I. Furfaro, E. Pasquetti, L. Di Brina, M. Loi, A. Mancuso, G. Francolini, S. Scoccianti, D. Greto, B. Detti, L. Livi

Radioterapia Oncologia, AOUC-Careggi, Università degli Studi di Firenze, Italia

Scopo: Una valutazione accurata del numero esatto di metastasi cerebrali è di fondamentale importanza nel processo decisionale per l'appropriato trattamento. È stata valutata l'efficacia diagnostica di immagini tridimensionali T1-pesate Gradient-Echo a doppio contrasto nella rilevazione di ulteriori metastasi cerebrali.

Metodi e Materiali: I pazienti esaminati sono stati sottoposti ad una risonanza magnetica (RM) dell'encefalo per la pianificazione del trattamento prima della radiochirurgia per ottenere una corretta definizione del target e l'individuazione delle lesioni cerebrali in relazione al casco stereotassico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a studio post-contrastografico con immagini T1-pesate 3D Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MP RAGE) Abbiamo usato una doppia dose di gadobenato dimeglumina e sezioni TC con spessore di 0,9 mm.

Risultati: Da ottobre 2012 a febbraio 2014, sono stati trattati con radiocirurgia Gamma Knife (GKRS) 62 pazienti con metastasi cerebrali. Nelle immagini RM, tutti i pazienti avevano un numero di lesioni cerebrali ≤ 4 . L'intervallo di tempo medio tra la risonanza magnetica diagnostica e la GKRS è stato di 11 giorni (range 5-20). Un totale di 54 ulteriori lesioni sono state rilevate alle RM eseguite nello stesso giorno della GKRS in 22 pazienti su 62 (35,5%) con una media di 2 lesioni rilevate (range 1-8). Tra questi 22 pazienti solo 14 pazienti avevano un numero di lesioni ≤ 4 il giorno di trattamento. I pazienti con un numero totale di lesioni ≤ 10 sono stati trattati con GKRS. Due pazienti con un numero totale di lesioni > 10 sono stati trattati con irradiazione panencefalica (WBRT).

Conclusioni: lo studio a doppio contrasto con immagini T1- pesate con MPRAGE volumetrico può offrire una stadiazione migliore nei pazienti affetti da metastasi cerebrali. Secondo la nostra esperienza è utile in tutti i pazienti con nuova diagnosi di metastasi cerebrali poichè rilevare il numero reale delle lesioni cerebrali è punto cruciale per scegliere il trattamento adeguato fra le diverse strategie terapeutiche.

C012

IMAGING FUNZIONALE CON 18FCH-PET/TC NELLA DEFINIZIONE DEL BTV NEI PAZIENTI CON RECIDIVA BIOCHIMICA POST-PROSTATECTOMIA: STUDIO DI FATTIBILITÀ IN 60 PAZIENTI

L.E. Trodella, R.M. D'Angelillo, M. Fiore, M. Matteucci, E. Iannacone, A. Iurato, E. Molfese, L. Poggesi, L. Trodella

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

Scopo: La recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale si verifica nel 15-50% dei pazienti operati. Il sito di recidiva è generalmente sconosciuto, e la radioterapia (RT) viene eseguita come trattamento di salvataggio con 60-66 Gy a livello della loggia prostatica. La PET/CT con 18F-Colina e l'utilizzo di sequenze dinamiche può, in alcuni pazienti, identificare il sito di recidiva, permettendo una dose escalation a livello del volume metabolicamente attivo (BTV).

Metodi e Materiali: Da gennaio 2009 a settembre 2011 sono stati esaminati i dati 60 pazienti con progressione biochimica dopo prostatectomia radicale. Il valore mediano del PSA prima della radioterapia è stato di 0,9 ng/ml. Tutti i pazienti al momento della diagnosi di recidiva biochimica hanno eseguito PET/CT con 18F-Colina, che ha evidenziato una recidiva locale. La radioterapia di salvataggio è stata eseguita fino ad una dose totale di 80 Gy a livello dell'area positiva all'esame PET/CT. La tossicità è stata registrata secondo la scala CTC (Common Toxicity Criteria).

Risultati: Il trattamento è stato generalmente ben tollerato: 54 pazienti (90%) hanno completato il trattamento radiante senza alcuna interruzione. La tossicità acuta gastro-intestinale (GI) di grado 2 o superiore è

stata registrata in 6 pazienti (10%), mentre nessun paziente ha presentato una tossicità acuta genito-urinario (GU) di grado 2 o superiore. Non sono stati registrati gradi di tossicità acuta di grado 4 o maggiore. Solo un paziente (1,7%) ha manifestato un grado 2 di tossicità tardiva GI.

Con un follow-up medio di 31,2 mesi, 46/60 (76,6%) pazienti erano liberi da malattia. Il tasso di bPFS (biochemical progression free survival) a tre anni era del 72,5%.

Conclusioni: Un trattamento radioterapico di salvataggio guidato dalla PET/CT con 18F-Colina è fattibile e ben tollerato, con un basso tasso di tossicità.

C013

RMN PELVICA NELLO STAGING DI PAZIENTI (PZ) AFFETTI DA NEOPLASIA PROSTATICA (PC) LOCALIZZATA/LOCALMENTE AVANZATA: QUALE REALE IMPATTO NEL PROCESSO DI PIANIFICAZIONE RADIOTERAPICA (RT)?

L. Rubino, A. Bruni, E. Mazzeo, E. D'Angelo, B. Lanfranchi, P. Barbieri, I. Valli, L. Mohamed Lamine, F. Bertoni

UO Radioterapia Oncologica Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena, Italia

Scopo: La recente introduzione di metodiche di imaging radiologico e metabolico consente una maggior accuratezza nello staging del PC. Scopo dello studio è valutare il reale impatto della RMN pelvica nella pianificazione del trattamento RT in pz con PC a rischio intermedio-alto.

Materiali e Metodi: Dal luglio 2008 al Novembre 2013, 79 pazienti consecutivi affetti da PC istologicamente accertato hanno completato lo staging presso il nostro centro con RMN pelvica con bobina endorettale/transaddominale prima di essere sottoposti a RT con intento radicale. L'età media dei pz era pari a 69,8 anni (range 57-79) e il Performance Status secondo ECOG pari a 0-1. Tutti i pz erano stati sottoposti ad esame clinico, esplorazione rettale ed ecografia transrettale prima di giungere al nostro centro. Da ciò 37 pazienti (46,8%) presentavano un PC in stadio T1a-c, 30 pz (37,9%) T2, 6 pz (7,6%) T3a, 6 pz (7,6%) T3b. Nessun pz mostrava interessamento linfonodale alla diagnosi. Tenuto conto della classificazione TNM, del Gleason Score e dei valori di PSA iniziale (sec. D'Amico) i pz risultavano così suddivisi per classi di rischio: 45(57%) a rischio intermedio e 34(43%) a rischio alto. Tutti i pz sono quindi stati sottoposti a RMN pelvica e successivamente a RT a scopo radicale +/- terapia ormonale (OT) in base a quanto evidenziato dal completamento dello staging.

Risultati: La RMN pelvica ha determinato un "upstaging" in 42 pz(53%): 15 pz sono passati da T1 a T2a-c, 12 da T1 a T3a-b, 14 pazienti da T2b-c a T3a-b, 1 solo pz da T3a a T3b. In 2 pz è stato riscontrato interessamento linfonodale pelvico. Quanto evidente alla RMN ha consentito in 19 pz (24%) una modifica nella

pianificazione dei volumi di RT. Complessivamente 41pz (51.9%) hanno ricevuto RT su prostata e vescichette seminali e 38(48%)anche sui linfonodi pelvici(in base alla formula di Roach).Undici pz(13.9%)sono stati trattati con frazionamento convenzionale(range 74-78 Gy,dose media 76.7), 68 (86%) con ipofrazionamento moderato (range 67.5-75.9, dose media 70.2). Inoltre in 19 pz(24%)che sono stati passati da rischio intermedio a rischio alto si è proceduto a modificare l' OT passando da un approccio "short term" ad uno "long term".

Conclusioni: La RMN pelvica può essere considerata una metodica diagnostica non invasiva assai affidabile per la stadiazione del PCa non operato, pertanto potrebbe essere utilizzata per migliorare le strategie terapeutiche attuali e conseguentemente gli outcomes clinici.

C014

11C-METIONINA PET-TC (MET PET-TC) PER IL CONTORNAMENTO E LA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA DEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO TRATTATI CON RADIOTERAPIA CON IONI CARBONIO

M. Bonora^{1,2}, P. Fossati^{1,2,3}, S. Ronchi^{1,2}, MR. Fiore¹, A. Iannalfi¹, B. Vischioni¹, V. Vitolo¹, E. Ciurlia¹, S. Molinelli¹, A. Mirandola¹, E. Gallio¹, S. Russo^{1,2}, D. Panizza^{1,2}, M. Rodari⁴, L. Olivari⁴, A. Chiti⁴, C. Nanni⁵, P. Castellucci⁵, S. Fanti⁵, M. Krengli^{1,6}, M. Ciocca¹, F. Valvo¹, R. Orecchia^{1,2,3}

¹Centro Nazionale Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italia; ²Università degli studi di Milano, Milano, Italia; ³Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano, Italia; ⁴Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI), Italia; ⁵Policlinico S.Orsola, Bologna, Italia; ⁶Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: La MET PET-CT è uno strumento utile nel contornamento del bersaglio e nella valutazione della risposta precoce dei tumori del distretto testa e collo (T/C) trattati con radioterapia con ioni carbonio (CIRT). Abbiamo analizzato il ruolo di tale esame nel contornamento del volume bersaglio e nella valutazione della risposta dei tumori del distretto testa e collo trattati con CIRT.

Materiali e Metodi: Da aprile 2013 a maggio 2014, 46 pazienti (pz) affetti da tumori del distretto T/C e trattati con CIRT a CNAO, sono stati studiati con MET PET-TC. L'istologia era: carcinoma (ca) adenoido-cistico (41 pz), MPNST (2 pz), ca mucoepidermoide, tumore fibroso solitario e melanoma (1 pz ciascuno). La MET PET-TC, registrata e fusa con la TC di simulazione, è stata utilizzata per il contornamento del volume bersaglio. I volumi con accumulo di MET paragonabile a quello delle parotidi sono stati inclusi nel CTV ad alta dose; quelli risultati asimmetrici con accumulo intermedio tra parotide e cervello sono stati inclusi nel CTV a bassa dose. In 10 pz la MET non è riuscita a dimostrare un accumulo anomalo. Nei pz con un elevato livello di accumulo iniziale, una MET PET-TC è stata ripetuta

dopo un mese dal termine del trattamento. In 14 pazienti è disponibile un esame pre e post trattamento. Il rapporto tra l'accumulo di MET nel volume trattato e nel cervello (rapporto T/B) è stato calcolato pre e post RT. Ogni 3 mesi, dal termine della RT, è stata studiata la risposta dimensionale alla RM.

Risultati: In 11 pz si è dimostrata una diminuzione (>10%) dell'accumulo di MET. Nel totale del campione analizzato il rapporto T/B ha mostrato una riduzione media del 33%. In una pz con ca adenoido-cistico della fossa nasale di piccolo volume (2 cc) non si è dimostrata una diminuzione del rapporto T/B. I dati sono riassunti nella tabella allegata. Le modificazioni post RT hanno avuto un impatto minimo sulla captazione della MET a un mese.

Conclusioni: La MET PET-CT è uno strumento utile nel contornamento del bersaglio e nella valutazione della risposta precoce dei tumori T/C trattati con CIRT. Le modifiche post RT non mascherano la risposta del tumore al trattamento. L'accumulo della MET diminuisce significativamente anche dopo un mese. Un follow-up più lungo è necessario per correlare la risposta precoce delle MET PET-CT con i risultati a lungo termine.

Tabella 1.

Pz	T/B ratio pre-RT	T/B ratio post-RT	variazione %	durata FU	variazione volumetrica all'ultimo FU	volume pre (cc)	volume post (cc)	variazione
1	5,37	1,82	-66	3	PD (nullo)	57,29	PD	
2	1,98	1,48	-25	12	-100%(CR)	46,38	0	-100
3	3,04	1,51	-50	6	-42%	45,4	26,25	-42,1806167
4	2,34	2,52	8	6	-100%(CR)	2,05	0	-100
5	2,09	1,87	-10	6	-26%	0,78	0,58	-25,6410256
6	3,46	1,45	-58	3	-13%	244,66	212,8	-13,0221532
7	4,92	2,26	-54	6	PD (risposta mista con crescita e regressione)	123,25	PD	
8	2,63	2,03	-23	12	-62%	8,79	3,26	-62,9124005
9	2,84	0,98	-65	10	-36%	7,27	4,62	-36,4511692
10	2,36	2,29	-3	6	-100%(CR)	2,09	0	-100
11	2,13	1,70	-20	<3	na	13,76	na	na
12	2,32	1,50	-35	3	-82%	1,46	0,26	-82,1917808
13	1,39	1,38	-1	4	-9%	20,75	18,9	-8,91566265
14	3,75	1,61	-57	<3	na	27,62	na	na

C015

RUOLO DELLA RMDWI E DCE NELLA STADIAZIONE LOCALE DEL CARCINOMA PROSTATICO E VANTAGGI DEL FUSION IMAGING PER IL CENTRAGGIO RADIOTERAPICO

P. Bonome¹, M. Valeriani¹, G. Argento², V. De Sanctis¹, M.F. Osti¹, A. Carnevale¹, S. Bracci¹, L. Cristiano², M. Moraschi¹, D. Mollo¹, R. Maurizi Enrici¹

¹Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma, Sapienza; ²Cattedra di Radiologia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma, Sapienza, Italia

Scopo: Il nostro studio, retrospettivo longitudinale, è volto a valutare l'utilità delle sequenze di perfusione e diffusione/ADC nello studio della patologia prostatica maligna ai fini di una migliore stadiazione locoregionale e per una migliore pianificazione del trattamento

radioterapico.

Materiali e Metodi: Tra il 2008 e 2014, 130 pazienti con diagnosi istologica di carcinoma prostatico afferenti alla nostra UOC di Radioterapia sono stati sottoposti, prima del trattamento radioterapico, ad uno studio di RM multiparametrica, con sequenze TSE T2 HR, DWI/ADC e DCE, per stadiazione e per fusione con TC di centraggio.

Risultati: si evidenzia una sostanziale corrispondenza, prossima alla totalità dei casi, tra quanto ottenuto con l'esame istologico e con le immagini di RM (in particolare, tra la localizzazione istologica di malattia e la restrizione della diffusività nelle stesse sedi). Infine, sembra emergere una maggiore sensibilità e specificità delle informazioni fornite dall'imaging di diffusione rispetto ai dati ricavati dall'imaging perfusionale.

Conclusioni: La combinazione delle immagini T2 pesate e delle immagini di RM DWI e DCE consente di integrare le informazioni morfologiche con quelle funzionali e di superare le limitazioni dell'imaging RM convenzionale con le sole sequenze TSE T2 pesate HR ed è in grado di rilevare, localizzare, stadare il carcinoma prostatico in maniera più accurata rispetto allo studio convenzionale. Il protocollo utilizzato si è rivelato inoltre assai efficace nella ottimale identificazione delle sedi di malattia da sottoporre a trattamento radioterapico, "tailored", grazie alla fusione delle immagini RM con quelle di centraggio TC per la definizione del campo di trattamento.

C016

RUOLO DELLA [11C] COLINA PET/CT NELL'IMPOSTAZIONE DELL'ITER TERAPEUTICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE DELLA PROSTATA CON INDICAZIONE A RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO

E. Villa¹, T. Comito¹, C. Iftode¹, C. Franzese¹, E. Clerici¹, A. Tozzi¹, A.M. Ascolese¹, F. De Rose¹, S. Pentimalli¹, L. Piergallini¹, P. Navarria¹, E. Lopci², P. Mancosu¹, G. Reggiori¹, S. Tomatis¹, A. Chiti², F. Alongi¹, M. Scorsetti¹

¹U.O. Radioterapia e radiochirurgia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (Mi); ²U.O. Medicina Nucleare, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (Mi), Italia

Scopo: Valutare l'impatto della [11C] PET Colina nella decisione terapeutica dei pazienti affetti da tumore della prostata con indicazione a radioterapia di salvataggio dopo recidiva biochimica.

Materiali e Metodi: sono stati valutati 32 pazienti con età media di 71 anni (range: 58-84). Il GS mediano è stato 7. Il trattamento radiante è stato erogato mediante tecnica VMAT. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a [11C] PET Colina prima della radioterapia (RT).

Risultati: Dopo prostatectomia radicale, il tempo mediano alla recidiva è stato di 36 mesi (range: 10-192). Il valore mediano del PSA al momento dell'esecuzione della PET-colina è stato di 1.9 ng/mL, in 14

pazienti (44%) è stato <1 ng/mL e in 18 pazienti (56%) >1 ng/mL. Il PSA doubling time (PSADT) mediano è stato 5.46 mesi (range: 1.28-31.25) e il PSA velocity mediano è stato 0.10 (range 0.02 - 20.35). Un accumulo patologico del tracciante è stato rilevato in 19 dei 32 (59%) pazienti analizzati, di cui 14 pazienti con PSA > 1 ng/mL (77%) e 4 pazienti con PSA<1 ng/mL (28%). All'analisi univariata, i pazienti con positività alla PET-colina avevano un PSA significativamente più alto (p<0.02), un PSADT significativamente più breve (p<0.03) e un PSA Velocity significativamente più elevato (p<0.002) rispetto ai pazienti con PET-colina negativa. L'approccio terapeutico sistemico è stato modificato in 8 pazienti (26%). In relazione al trattamento radiante, 6 pazienti (18.7%) non hanno avviato RT. In 2 pazienti (6.4%) il trattamento è stato esteso ai linfonodi pelvici. La dose di prescrizione è stata modificata rispetto all'indicazione iniziale in 14 (44%) pazienti: in 7 di questi (21.8%) è stato aggiunto un boost sulla loggia prostatica fino a 74.2 Gy; in 4 pazienti (12.5%) è stato erogato un boost sui linfonodi sedi di captazione patologica fino a 65.5 Gy, mentre 3 pazienti (9.3%) sono stati erogati entrambi. Nel complesso nel gruppo dei 25 pazienti sottoposti a RT, l'esito della PET-colina ha modificato il trattamento in 14 (56%) pazienti.

Dei 15 pazienti con PET- colina positiva, 13 (87%) hanno risposto al trattamento, mentre 2 sono stati, "non responders". In questo gruppo di pazienti la PET-colina a 3 mesi ha mostrato un'iper captazione a livello osseo o dei linfonodi extrapelvici.

Conclusioni: Questa esperienza ha mostrato come l'utilizzo della PET colina possa realmente impattare sulla decisione terapeutica dei pazienti con recidiva biochimica di carcinoma prostatico.

C017

PET-TC CON 18F FDG NELLA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA DOPO RADIOCHEMIOTERAPIA (RCT) PER CARCINOMA DEL RINOFARINGE (CRF)

R. Frakulli¹, G. Siepe¹, E. Shukulli, A. Veraldi¹, M. Ntreta¹, F. Romani², G. Compagnone², S. Cammellia¹, S. Fantì³, S. Zoboli⁴, G. Frezza⁵

¹UO Radioterapia; ²UO Fisica Sanitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ³Medicina Nucleare Sant'Orsola; ⁴Medicina Nucleare Maggiore, Bologna; ⁵UO Radioterapia Bellaria, Bologna, Italia

Scopo: Valutare il ruolo della PET FDG come fattore predittivo della risposta del tumore primitivo (T) nel CRF trattato con RCT.

Materiali e Metodi: Dall'Ottobre 2006 al Giugno 2013, 24 pazienti(pz) affetti da CRF e trattati con RT con tecnica IMRT + chemioterapia(CT), sono stati sottoposti a PET-TC prima e dopo la RT (intervallo medio 5,9 mesi(m)). 14 erano maschi e 10 femmine con età media 52.1 anni (range 33-71). I volumi di trattamento e le dosi somministrate, sono GTV: aree di ipercaptazione del 18F FDG;CTV 66-70Gy;GTV + espansione

isotropica di 5 mm. CTV59.4 -60 Gy: CTV 66-70Gy+un margine adeguato per la possibile estensione subclinica di malattia + regioni linfonodali (RN) ad alto rischio. CTV50.4-54Gy: RN a basso rischio. PTV:CTV con espansione isotropica di 5 mm. 6 pz(II stadio) sottoposti a RCT concomitante (C) (CDDP settimanale o CDDP+5FU ogni 21 giorni). 13 pz(III stadio) e 5 pz(IV stadio) sottoposti a CT neoadiuvante(CDDP-5FU o TPF ogni 21 giorni per 2 cicli) seguita da RCT C. Per calcolare l'uptake del 18F-FDG del T è stato utilizzato il maximal standardized uptake value(SUVmax).

Risultati: Il SUVmax mediano osservato è stato 16,6 (range 3-24,4) e 6,9 (range 3-20), rispettivamente prima e dopo la terapia. Ad un follow up medio di 30,8 m, 5 pz sono ricaduti. 1 pz è in progressione su T/N/M, ed 1 pz solo su T. 1 pz ha presentato una persistenza di malattia a livello di N e 2 pz hanno presentato metastasi a distanza (totale recidive su T:2/24,8,3%). Tutti i pz in risposta completa su T, presentavano alla PET-TC post-terapia un Δ SUVmax T (espresso come riduzione percentuale del SUV max alla diagnosi) > 80%. I due pz con recidiva di T presentavano Δ SUVmax T pari a 13 e 30% rispettivamente. Non vi è invece correlazione tra il SUVmax T alla diagnosi e la risposta al trattamento. 3/5 pz ricaduti sono stati ritrattati con finalità radicali (1 pz reirradiazione di recidiva di T, 1 pz chirurgia di adenopatia residua, 1 pz asportazione di metastasi polmonare unica). Tutti i 3 pz sono vivi e liberi da malattia a 60, 29 e 5 m dalla recidiva rispettivamente.

Conclusioni: Il Δ SUVmax T tra PET-TC precedente al trattamento e quella eseguita a un intervallo medio di 5,9 m dal trattamento appare essere un importante fattore predittivo della risposta del T al trattamento RCT nei CRF. Nel nostro studio retrospettivo, pur con i limiti legati alle dimensioni della casistica, abbiamo identificato un cut off, \leq 30% come fattore predittivo di una ricaduta della malattia sul T.

C018

REGISTRAZIONE DI IMMAGINI MULTIMODALE PER L'IDENTIFICAZIONE DELLA LESIONE INTRA-PROSTATICA DOMINANTE IN RADIOTERAPIA - GRANT AIRC (IG 13218)

D. Ciardo¹, B.A. Jereczek-Fossa^{1,2}, D. Zerini¹, G. Petralia³, R. Cambria¹, E. Rondi¹, F. Cattani¹, C. Fodor¹, G. Baroni⁴, R. Orecchia^{1,2,5}

¹Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ²Università degli Studi di Milano; ³Divisione di Radiologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ⁴Dipartimento di Elettronica Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano; ⁵Fondazione CNAO, Pavia, Italia

Scopo: Presso l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano è stato proposto un nuovo schema di ipofrazionamento in cinque frazioni per il trattamento del tumore della prostata con un una dose di 7.25 Gy/frazione per la prostata e un boost simultaneo di 7.5 Gy/frazione sulla lesione intraprostatica dominante (DIL). È stato

implementato un nuovo metodo di registrazione non-rigida di immagini per la corretta identificazione della DIL su immagini di tomografia computerizzata (CT) di pianificazione per la radioterapia a partire dalle immagini di risonanza magnetica multiparametrica (mRM).

Materiali e Metodi. La prostata, gli organi a rischio e le strutture ossee sono stati segmentati sulle scansioni CT e mRM di 10 pazienti da un radiologo e un radioterapista esperti. In particolare, sulla mRM sono state contornate anche la DIL e l'uretra. Questi contorni sono stati utilizzati per modificare le scansioni CT e mRM originali, sommando dei valori di intensità costanti ai contorni di vescica, retto, femori e ossa del bacino al fine di aumentarne il contrasto rispetto ai tessuti molli circostanti. La registrazione non-rigida è stata implementata utilizzando un software open-source (Plastimatch). Per valutare le performance della registrazione sono stati valutati l'indice di sovrapposizione delle strutture (DICE, che assume valori da 0 a 1 al crescere della sovrapposizione tra le strutture) e la distanza media dei contorni corrispondenti.

Risultati. La registrazione non-rigida migliora significativamente la sovrapposizione delle strutture rispetto alla registrazione rigida. In particolare, in media il DICE aumenta da 0.6 a 0.9 ($p < 0.001$, T-test), e la distanza media tra i contorni diminuisce da 6 a 2 mm. Un esempio delle differenze tra la registrazione rigida e non-rigida è presentato in Figura 1.

Conclusione. La registrazione multimodale di immagini è fortemente consigliata per il contouring della prostata in un trattamento di radioterapia, poiché il volume della prostata disegnata sulle scansioni CT viene sovrastimato anche del 30% rispetto al volume ottenuto da scansioni RM. Il metodo implementato consente di registrare correttamente le scansioni di mRM sulla CT di pianificazione tenendo conto del diverso posizionamento del paziente e delle differenze introdotte dalla mobilità d'organo e dal diverso riempimento degli organi cavi. In questo modo è possibile trasferire l'informazione sulla posizione della DIL identificata a partire da immagini mRM sulla CT di pianificazione del trattamento.

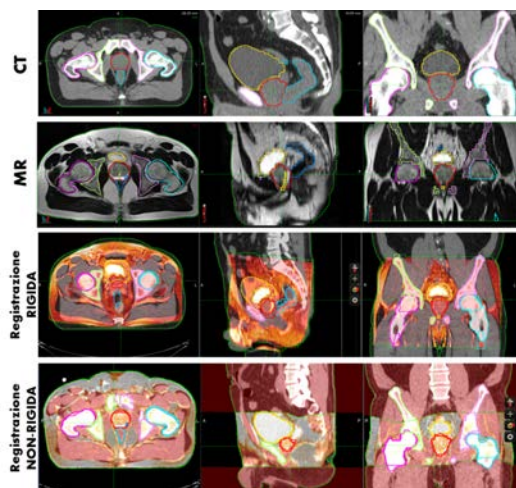


Figura 1.

C019

IL RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA NELL'INDIVIDUAZIONE DEI VOLUMI DI TRATTAMENTO NEI TUMORI DELLA PROSTATA SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA ESCLUSIVA: ANALISI E CONFRONTO VOLUMETRICO E DOSIMETRICO

A. Galla¹, D. Beldi¹, M. Di Genesio Pagliuca¹, G. Loi², V. Amisano¹, S. Valzano², M. Krengli^{1,3}

¹S.C. di Radioterapia, AOU "Maggiore della Carità", Novara; ²Fisica Medica, AOU "Maggiore della Carità", Novara; ³Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: Lo scopo dello studio è valutare il contributo della fusione di TC e RM nella definizione dei volumi clinici e nella pianificazione della radioterapia (RT) esclusiva dei tumori della prostata.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati 10 pazienti (pz) affetti da adenocarcinoma della prostata a basso (13%), intermedio (13%) e alto rischio (74%) trattati con RT esclusiva. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RM multiparametrica della pelvi. Il contornamento del CTV (prostata +/- vescicole seminali) e degli organi a rischio (vescica, bulbo penieno, teste femorali, intestino, retto, ulteriormente suddiviso in retto basso, intermedio e alto) è stato effettuato su fusione d'immagini TC e RM (CTV-RM) con sequenze T2 pesate da un operatore esperto nel trattamento del tumore della prostata. Tutti i pz sono stati trattati con tecnica IMRT: la dose prescritta al PTV è stata di 76 Gy per i pz a basso rischio e 78 Gy per i pz a rischio intermedio e alto. Inoltre, per ogni pz è stato contornato il CTV basandosi sulle sole immagini TC (CTV-TC) ed è stato elaborato per esso un ulteriore piano di cura.

Tabella 1.

	Piano RM	Piano TC
Bulbo penieno		
- V ₅₀ (%)	4.37	29.54
- D ₅₀ (Gy)	13.65	35.69
Retto V₇₀ (%)	3.43	4.61
- Retto basso V ₇₀ (%)	1.92	3
- Retto medio V ₇₀ (%)	11.04	11.29
- Retto alto V ₇₀ (%)	0.82	0.89
Retto V₆₀ (%)	9.64	11.72
- Retto basso V ₆₀ (%)	4.59	7.62
- Retto medio V ₆₀ (%)	21.79	21.44
- Retto alto V ₆₀ (%)	2.77	4.46
Retto V₄₀ (%)	29.58	33.78
- Retto basso V ₄₀ (%)	13.53	23.87
- Retto medio V ₄₀ (%)	57.33	59.95
- Retto alto V ₄₀ (%)	14.21	17.62
Vescica		
- Dose media (Gy)	22.89	20.22
- V ₅₀ (%)	18.82	15.20
- V ₆₅ (%)	14.59	12.04

Risultati: Per ogni pz il CTV-TC (reference imaging) è stato confrontato con il CTV-RM. La media dei volumi CTV-TC è stata 60.92 cc (35.21-96.06), quella del CTV-RM 46.51 cc (20.94-76.70). Si è riscontrata una diminuzione del 23.65% (14.41 cc) del volume nel CTV-RM rispetto al CTV-TC. Il confronto fra i piani di

cura ha evidenziato una netta riduzione nel piano sul CTV-RM delle V50 e D50 al bulbo penieno e delle V70, V60 e V40 al retto basso (Tabella 1). Non si evidenziano differenze nella dose ricevuta dal retto medio e superiore e dalla vescica.

Conclusioni: Da questo studio emerge che l'aggiunta delle immagini RM nella pianificazione del trattamento radioterapico permette una migliore visualizzazione dell'apice prostatico con una conseguente riduzione del volume del CTV e una diminuzione della dose erogata al bulbo penieno e al retto basso, che potrebbe ridurre il rischio di impotenza sessuale e di tossicità tardiva rettale.

C020

VALUTAZIONE DELL'UTILITA' DELLA CREAZIONE DI UN GTV IBRIDO (RM+PET) NEL CONTOURING DEI TUMORI FARINGEI : DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PROSPETTICO

S. Gottardo¹, M. Molteni¹, D. Doino¹, A. Bianchi¹, C. Mordacchini², L. Pozzi², S. Casagrande³, D. De Palma³, S. Garancini³, P. Antognoni¹

¹S.C. Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese; ²S.C. Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese; ³S.C. Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italia

Scopo: Scopo di questo lavoro è stato valutare l'utilità della creazione di un GTV ibrido, formato dalla fusione di immagini RM e PET, per il contouring di tumori primitivi e di recidive locali del distretto faringeo in una serie prospettica di 18 pazienti (pz) trattati con dose-painted (DP) IMRT.

Materiali e Metodi: Tra Gennaio 2011 e Dicembre 2013, 18 pz, 3 donne e 15 uomini, età 39-84 anni, con carcinoma squamocellulare rinofaringeo (3 pz), orofaringeo (14 pz) ed ipofaringeo (1 pz), TNM-UICC stadio I-IVB, sono stati trattati con DP-IMRT radicale, 3 livelli di dose: 54 Gy, 60 Gy e 66 Gy in 30 frazioni ai CTV a basso, intermedio ed alto rischio rispettivamente; 13 pz in stadio III-IVB hanno ricevuto anche chemioterapia concomitante con cisplatino/cetuximab. Il GTV del tumore primitivo è stato definito sulla TC simulazione ottenuta con TC spirale a 16 detettori, spessore di 3 mm, posizione supina con poggiatesta e maschera termoplastica di immobilizzazione testa-spalle dopo fusione d'immagine con RM (1.5 T) pre- e post-contrasto e FDG-PET, entrambe eseguite con set-up di trattamento per RT. Il SUV medio del tumore primario era 7,98 g/ml (4,5-13,25). Un GTV ibrido RM/PET è stato costruito sulla TC simulazione utilizzando gli operatori Booleani, rappresentando sia il GTV morfologico sia quello biologico del tumore primario. Il CTV è stato contornato con un margine di 1-1,5 cm intorno al GTV ed il margine CTV-PTV era di 6 mm.

Risultati: Con un follow-up mediano di 22,5 mesi (3-

37), 4/18 pz sono recidivati al sito primario. Tutte le recidive, confermate istologicamente, sono state indagate con RM e PET. Il SUV medio delle 4 recidive era 4.9 g/mL (2,5-6,25). Il contorno del VOI PET è stato disegnato dal Medico Nucleare e co-registrato con la TC di simulazione mediante un software dedicato; è stata eseguita una fusione di immagini tra la TC simulazione e la RM della recidiva, dove è stato identificato e contornato il GTV della neoplasia recidivata. L'analisi dei dati ha dimostrato che le 4 ricadute locali sono avvenute all'interno del CTV di alta dose, risultando totalmente contenute all'interno del GTV ibrido primario.

Conclusioni: I nostri dati preliminari, anche se basati su un follow-up limitato in una casistica ridotta di 18 pz trattati con DP-IMRT, indicano una buona accuratezza del metodo di creazione di un GTV ibrido PET-RM, sia per il tumore primario, sia per le recidive ed incoraggiano la prosecuzione di questo studio.

C021

FATTORI PREDITTIVI DI INTERESSAMENTO DI LINFONODI ASCELLARI NON-SENTINELLA IN PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO CON POSITIVITA' DEL LINFONODO SENTINELLA: ANALISI DI 292 PAZIENTI TRATTATE ALL'UNIVERSITA' DI FIRENZE

A. Turkaj, C. Ciabatti, V. Di Cataldo, I. Desideri, V. Scotti, C. De Luca Cardillo, S. Cecchini, I. Furfaro, E. Monteleone Pasquetti, F. Meacci, D. Scartoni, S. Cappelli, L. Trombetta, I. Meattini, L. Livi

Unità di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Università di Firenze, Firenze, Italia

Scopo: Scopo dello studio è quello di identificare un sottogruppo di pazienti affette da carcinoma mammario in cui sia possibile omettere la dissezione ascellare linfonodale in caso di positività del linfonodo sentinella.

Materiali e Metodi: Una serie di 292 pazienti trattate con chirurgia conservativa o mastectomia sono state sottoposte a linfadenectomia ascellare dopo positività del linfonodo sentinella. Al fine di correlare la positività del linfonodo sentinella con il rischio di ulteriore coinvolgimento tumorale dei linfonodi ascellari sono state valutate le principali caratteristiche clinico-patologiche di ogni paziente. Nessun paziente ha ricevuto un trattamento radiante a livello dell'ascella.

Risultati: Cinquantasei pazienti (35.4%) con coinvolgimento macrometastatico (n=158) del linfonodo sentinella ha presentato un ulteriore coinvolgimento tumorale dell'ascella dopo aver effettuato l'intervento di linfadenectomia ascellare; sette pazienti (5.2%) con micrometastasi (n=132) hanno anch'essi presentato un ulteriore coinvolgimento dell'ascella. Le dimensioni patologiche del tumore primario (pT) ha dimostrato avere un impatto statisticamente significativo (p=0.004) sul numero totale di linfonodi positivi ascellari. All'analisi multivariata, il pT si è confermato come predittore indipendente di metastasi in linfonodi ascellari

non-sentinella (OR=2.40; 95%CI=1.16-4.99). Nessun paziente con micrometastasi nel linfonodo sentinella o con tumore primario con dimensioni inferiori a 10 mm, ha presentato un ulteriore coinvolgimento dell'ascella.

Conclusioni: I nostri risultati, in accordo con la più recente letteratura, suggeriscono come la dissezione ascellare possa essere omessa in pazienti selezionati, senza necessità di ulteriori trattamenti sulla regione ascellare.

C022

IRRADIAZIONE PARZIALE DELLA MAMMELLA A FASCI ESTERNI: VI È CORRELAZIONE TRA TOSSICITÀ E VOLUMI CLINICI E DOSIMETRICI?

M. Trovo¹, M. Avanzo¹, A. Favero², E. Micheli², S. Massarut¹, M. Roncadin¹, M.G. Trovo¹

¹Centro di Riferimento Oncologico di Aviano; ²Ospedale Civile di Pordenone, Italia

Scopo: All'AIRO 2013 abbiamo presentato i risultati preliminari sulla tossicità clinica dell'irradiazione parziale accelerata della mammella (APBI) a fasci esterni, utilizzando uno schema di 35 Gy in 7 frazioni giornaliere. Tale frazionamento è fondato su un innovativo modello di NTCP per fibrosi radio-indotta (AIRO 2012). Lo scopo di questo studio è correlare la tossicità sottocutanea tardiva, determinata in una più ampia serie di pazienti e ad un follow-up adeguato, con i volumi clinici della APBI e parametri dosimetrici.

Materiali e Metodi: 73 pazienti affetti da carcinoma della mammella in stadio iniziale (pT1-2 pN0-1) sono state sottoposte a APBI consistente in 35 Gy in 7 frazioni giornaliere. Il follow-up mediano è di 22 mesi (range, 6-34 mesi), e sono tutte quindi valutabili per la tossicità tardiva. L'età media era di 70 anni (range, 61-85 anni); la maggioranza (90%) aveva un Performance Status di 0-1. 67 pazienti erano affette da Carcinoma Duttale Invasivo, e 7 da Carcinoma Lobulare Invasivo; le dimensioni tumorali medie erano di 12 mm (range, 4-25 mm). Solo 3 pazienti hanno ricevuto chemioterapia adiuvante. APBI è stata erogata utilizzando la tecnica "forward-IMRT". Le pazienti sono state visitate a intervalli regolari per determinare la presenza di sintomi, e la tossicità è stata valutata secondo la scala CTCv3.0. I parametri dosimetrici (da V5% a V105%) della mammella ispilaterale residua (Uninvolved Normal Breast - UNB), e il rapporto medio PTV/UNB del sottogruppo di pazienti con e senza tossicità (fibrosi ≥ 2) sono stati comparati utilizzando il test di Student a due code; la significatività statistica è stata definita per $p < 0.05$.

Risultati: Lo schema di radioterapia proposto è stato molto ben tollerato. Fibrosi tardiva di grado 2 è stata osservata in 5 (6.8%) pazienti. Non è stata documentata alcuna correlazione fra multipli parametri dosimetrici relativi alla mammella ispilaterale residua (UNB) (Tabella 1), né tra tossicità e rapporto PTV/UNB (pazienti senza fibrosi PTV/UNB=10.6% (CI=5.5%-16.6%) vs. pazienti con fibrosi PTV/UNB=8.7%

(CI=7.2%-10.5%)).

Conclusioni: Lo schema di APBI di 35 Gy in 7 frazioni giornaliere, adottato sulla base del nostro modello di NTCP, è un regime molto ben tollerato. I 5 (6.8%) pazienti che hanno sviluppato fibrosi severa non avevano dosi di radioterapia alla mammella ispilaterale residua, né un rapporto PTV/UNB, superiori rispetto ai pazienti senza tossicità.

C023

IMPATTO DEL GRADO DI COINVOLGIMENTO DEL LINFONODO SENTINELLA NELL'OUTCOME DI PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA INVASIVO DELLA MAMMELLA: ANALISI DI 1040 CASI TRATTATI ALL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE

I. Desideri, C. Ciabatti, V. Di Cataldo, A. Turkaj, C. De Luca Cardillo, V. Scotti, D. Franceschini, S. Cecchini, I. Giacomelli, F. Meacci, J. Tupulli, C. Muntoni, I. Meattini, L. Livi

Unità di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Università di Firenze, Firenze, Italia

Scopo: Il grado di coinvolgimento dei linfonodi ascellari è considerato uno dei più importanti fattori prognostici nelle pazienti affette da tumore mammario in stadio iniziale. La biopsia del linfonodo sentinella rappresenta la procedura standard di stadiazione per le pazienti affette da carcinoma invasivo della mammella, avendo pressoché sostituito la dissezione ascellare. Tuttavia l'impatto che il grado di coinvolgimento tumorale del linfonodo sentinella ha sulla prognosi di queste pazienti è tuttora oggetto di controversie. Scopo di questo studio è stato quello di correlare il grado di coinvolgimento tumorale del linfonodo sentinella con la prognosi, in un'ampia corte di pazienti.

Materiali e Metodi: Dal Gennaio 2001 al Gennaio 2007 sono state analizzate prospetticamente 1040 pazienti affette da tumore mammario in stadio I-III. Le pazienti sono state suddivise nei seguenti quattro gruppi in base al grado di coinvolgimento del linfonodo sentinella: macrometastasi (carico tumorale ≥ 2 mm); micrometastasi (carico tumorale ≥ 0.2 mm e < 2 mm); cellule tumorali isolate (ITC); N0 (pazienti senza nessuna evidenza di interessamento tumorale del linfonodo sentinella).

Risultati: Ad un tempo mediano di follow-up pari a 8.5 anni il coinvolgimento macrometastatico del linfonodo sentinella è risultato essere un predittore statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia (DFS, $p < 0.0001$) e della sopravvivenza assoluta (OS, $p = 0.042$). All'analisi multivariata il grado di coinvolgimento tumorale del linfonodo sentinella e l'indice di proliferazione Ki-67 hanno mantenuto la loro significatività statistica.

Conclusioni: Le pazienti con micrometastasi o ITC del linfonodo sentinella non presentano un outcome peggiore in termini di DFS o OS se confrontati con pazienti con linfonodo sentinella N0. Vi è un invece un

significativo peggioramento della DFS e della OS nei pazienti con macrometastasi del linfonodo sentinella.

C024

STUDIO DI FASE II DI IRRADIAZIONE DELLA MAMMELLA CON SCHEMA DI IPOFRAZIONAMENTO E IMPIEGO DI TECNICA VMAT-SIB: VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ E PRIMI RISULTATI CLINICI IN 300 PAZIENTI

F. De Rose¹, S. Pentimalli¹, F. Alongi¹, E. Villa¹, T. Comito¹, A. Tozzi¹, AM. Ascolese¹, P. Navarria¹, E. Clerici¹, C. Franzese¹, C. Iftode¹, G.R. D'Agostino¹, P. Mancosu¹, C. Tinterri², M. Scorsetti¹

¹U.O. Radioterapia e radiochirurgia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (MI); ²U.O. Senologia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (MI), Italia

Scopo: Il nostro studio ha l'obiettivo di valutare la tossicità e i risultati clinici relativi all'impiego di un trattamento radiante ipofrazionato con tecnica volumetrica a modulazione d'intensità (VMAT) e sovradosaggio concomitante sul letto operatorio in un gruppo selezionati di pazienti con carcinoma mammario sottoposte ad intervento chirurgico conservativo.

Materiali e Metodi: Le pazienti con carcinoma della mammella in stadio iniziale sono state arruolate in uno stadio di fase II approvato dal comitato etico, che prevede l'arruolamento di 450 pazienti. Tutte le pazienti sono state sottoposte a irradiazione dell'intera mammella con sovra dose sul letto operatorio utilizzando la tecnica VMAT. Le dosi somministrate all'intera mammella e al letto operatorio sono state rispettivamente di 40,5 Gy e 48 Gy in 15 frazioni (3 settimane). La tossicità acuta è stata valutata durante e dopo il trattamento secondo i criteri RTOG, e la tossicità acuta secondo i criteri CTCAE v.4.0. La valutazione della cosmesi è stata effettuata utilizzando la scala di Harvard.

Risultati: Tra settembre 2010 e aprile 2013 sono state arruolate 300 pazienti. L'età mediana è 67 anni (36-88) e il follow up mediano di 22 mesi (12-40). Al termine del trattamento la tossicità acuta è stata: Grado1 35%, Grado2 9%, Grado3 1% (paziente irradiata su entrambe le mammelle). A 6 mesi e un anno dal termine del trattamento è stata riscontrata tossicità di Grado1 nel 23% e nel 13% delle pazienti e di Grado2 nel 2% e nel 1%, rispettivamente. Non sono state riscontrate significative differenze tra la cosmesi pre e post trattamento (3, 6, 12 mesi) ed in tutte le pazienti è stata riscontrato un risultato cosmetico Ottimo/Buono rispetto alla condizione basale, anche mediante la valutazione di documentazione fotografica. Non sono state riportate altre tossicità correlate al trattamento, in particolare a livello polmonare e cardiologico. Una prima valutazione dei risultati clinici ha documentato 4 casi di ripresa di malattia, 3 a distanza dal campo di trattamento (una ripresa linfonodale, una metastasi a distanza ed una ripresa su mammella contro laterale) ed un caso di recidiva in campo.

Conclusioni: Il nostro schema di trattamento ipofrazionato con sovradosaggio concomitante su letto tumorale ed impiego di tecnica VMAT risulta ben tollerato in termini di tossicità acuta e tardiva precoce ed è associato ad un ottimo controllo locale di malattia.

C025

INTERAZIONE TRA VOLUME DI TRATTAMENTO E PARAMETRI CLINICI IN BRACHITERAPIA DELLA MAMMELLA AD ALTO RATEO DI DOSE (HDR-BRT)

L. Chirico, M. Italiani, P. Anselmo, M. Casale, F. Trippa, E. Maranzano

S.C. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni, Italia

Scopo: Valutare la correlazione tra volume di trattamento e parametri clinici in pazienti (pz) sottoposte ad irradiazione parziale della mammella (PBI) con HDR-BRT dopo chirurgia conservativa in uno studio prospettico di fase II. I dati sono stati aggiornati, comprendendo le pz trattate dal 01/05/05 al 31/12/12.

Materiali e Metodi: Sono esaminate 122 pz (mediana 67 anni, range 42-85) selezionate per basso rischio di recidiva secondo criteri già riportati altrove. La dose singola era 4Gy (2fraz/die) e la dose totale 32Gy. Gli end-point valutati sono incidenza di recidiva, correlazione tra volumi assoluti/relativi, tossicità tardiva (LENT/SOMA score) e risultato cosmetico (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: Le pz valutabili sono 118 in quanto 4 (3.3%) sono andate perse al follow up. Il follow up mediano è stato 65 mesi (14-104), il valore mediano di V100 di 106.7cc (25.2-403.5cc) e il rapporto tra V100 e volume mammario di 0,181 (0,06-0,34). Il valore mediano di DHI è stato di 0,757. Non si sono riscontrate recidive in field o out field. 5pz (4.3%) hanno sviluppato metastasi a distanza, mentre 6pz (5%) sono decedute per cause non legate alla malattia. 94 pz (79.7%) non hanno avuto tossicità tardiva, 12 (10.2%) hanno accusato tossicità G1, 11 (9.3%) G2, 1 (0.8%) G3 e nessuna G4. Considerando che la stessa pz ha presentato in qualche caso più di una tossicità, si sono avute teleangectasie in 11 pz (9.3%), cambio di pigmentazione in 6 (5%) e fibrosi in 9 (7.6%). Il risultato cosmetico è stato eccellente in 97 pz (82.2%), buono in 10 (8.5%) e discreto in 11 (9.3%). La correlazione tra risultato cosmetico e dose cutanea ha confermato una differenza significativa tra le pz con un valore di dose alla cute inferiore o superiore al 55% della dose prescritta: risultato cosmetico eccellente nel 87% delle pz con dose, $\leq 55\%$ e nel 73% delle pz con dose $> 55\%$ ($p=0.05$). Si conferma che i volumi non condizionano la cosmesi mentre si registra una correlazione stretta, sebbene non significativa ($p=0.18$), tra telangectasia G2 e DHI subottimale (mediana 0.725).

Conclusioni: Si conferma la correlazione fra dose cutanea e risultato cosmetico. L'aumento del campione

esaminato fa apprezzare un rapporto tra DHI e tossicità cronica cutanea G2.

C026

VARIABILITA' INTER-OSSERVATORE NELLA CONTORNAZIONE DELLE STRUTTURE CARDIACHE PER IL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE MAMMARIE

B. Floreno, E. Ippolito, S. Silipigni, F. Cellini, A. Di Donato, C. Greco, C.G. Rinaldi, A. Sicilia, S. Ramella, L. Trodella

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

Scopo: valutare la variabilità inter-osservatore nella contornazione del ventricolo sinistro (VS) e dell'arteria coronaria discendente anteriore (LAD) in pazienti sottoposte a radioterapia adiuvante per neoplasia mammaria sinistra.

Materiali e Metodi: 3 specialisti in radioterapia hanno contornato il VS e la LAD in 10 pazienti che hanno eseguito trattamento radiante adiuvante a carico della ghiandola mammaria sinistra. Le contornazioni sono state eseguite in tempi diversi prima sulla base di linee guida (Feng *et al.*, IJROBP 2011) e successivamente con l'ausilio di una TC coronarie con mdc e di una RM cuore con mdc in aggiunta alle linee guida. Per ogni paziente è stato calcolato il volume delle strutture contornate e la sovrapposizione spaziale delle contornazioni eseguite dagli operatori. Inoltre è stato usato l'indice similarità Sorensen-Dice (DSI) per valutare la conformità delle contornazioni ($DSI(A, B) = 2AB/A+B$) dove A e B costituiscono le contornazioni eseguite da due diversi operatori. Per ogni paziente sono state valutate tutte le possibili combinazioni.

Risultati: I dati calcolati per ogni paziente sono riassunti nella tabella 1. Per il ventricolo sinistro si è osservata una minima variabilità inter-osservatore sia con l'utilizzo delle linee guida che con l'aggiunta alle linee guida della TC coronarie con mdc e della RMN cuore con mdc (DSI medio: 0.95 vs 0.98 vs 0.96; p=NS). La variabilità inter-osservatore è stata molto maggiore nella contornazione della LAD sebbene si sia osservato un DSI medio più elevato con l'impiego della TC coronarie in aggiunta alle linee guida rispetto alle sole linee guida o alle linee guida in associazione a RMN cuore con mdc (DSI medio: 0.69 vs 0.51 vs 0.60; p=0.03).

Conclusioni: con l'utilizzo delle linee guida nella contornazione del VS si ha una minima variabilità inter-osservatore. L'aggiunta della TC coronarie alle linee guida facilita la contornazione della LAD, sebbene rimanga elevata la variabilità inter-osservatore (DSI medio = <0.7).

Tabella 1.

	unità di misura	linee guida (LG)		LG + coronaro-TC		LG + RM cardiaca	
		media	range	media	range	media	range
VS	cc	171,9	137,4-201,6	172,4	141,4-222,9	170,1	137,3-216,0
VS SO	cc	129,1	95,1-156,6	137,0	112,8-183,4	131,9	107,6-181,5
DSI (VS)		0,95	0,89-1	0,98	0,93-1	0,96	0,93-1
LAD	cc	1,7	0,9-2,9	1,5	0,7-2,5	1,7	1,1-3
LAD SO	cc	0,3	0,1-1,2	0,4	0,1-1,1	0,3	0,0-1,3
DSI (LAD)		0,51	0,42-0,82	0,69	0,52-0,91	0,6	0,54-0,92

C027

RADIOTERAPIA MAMMARIA PARZIALE ACCELERATA (APBI) CON BRACHITERAPIA AD ALTO RATEO DI DOSE (HDR-BT): ESPERIENZA TORINESE

C. De Colle¹, S. Gribaudo², P. Rovea³, C. Rosmino³, B. Sola³, V. Tseroni³, A. Fozza¹, A. Cannizzaro¹, V. Richetto², A. Di Dio⁴, F. De Monte⁴, U. Nastasi⁴, U. Ricardi¹

¹Dipartimento di Oncologia, Unità di Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Torino; ²SSCVD Radioterapia S. Anna, Torino; ³SSCVD Radioterapia, S. Giovanni Antica Sede, Torino; ⁴SSCVD Fisica Sanitaria, S. Giovanni Antica Sede, Torino, Italia

Scopo: Valutazione retrospettiva della fattibilità ed efficacia di un trattamento di APBI con HDR-BT in pazienti (pz) affette da carcinoma mammario in stadio iniziale operate conservativamente.

Materiali e Metodi: Tra il 1998 e il 2014 59 pz sono state trattate con HDR-BT interstiziale (21 pz) o mediante Mammosite (38 pz). I criteri di eleggibilità includevano età ≥ 45 anni, diametro della neoplasia ≤ 3 cm, assenza di metastasi linfonodali e margini chirurgici negativi. Criteri di esclusione: estesa componente intraduttale ed istologia in situ o lobulare. La maggioranza delle pz sono state trattate con 34 Gy/10 sedute, bigiornaliere. Sono stati valutati la tossicità acuta, cronica ed il risultato estetico mediante le scale RTOG, LENT-SOMA ed Harvard.

Risultati: Con un follow up mediano di 78 mesi (6-186), 53 pz (90%) sono vive senza evidenza di malattia. 1 pz è deceduta con progressione loco-regionale e a distanza e 5 per cause non correlate al tumore mammario. Non vi sono state altre recidive. La tossicità acuta è consistita in eritema ed algie mammarie di grado 1 in 18 pz (31%); 3 pz, che mostravano un'infezione locale legata alla presenza del catetere del mammosite, sono state trattate con antibiotici con risoluzione. Riguardo alla tossicità cronica, l'incidenza di sieroma clinicamente rilevabile e di fibrosi, prevalentemente da Mammosite, è stata, rispettivamente, del 25% e 0% a 6 mesi, 22% e 0% a 12 mesi, 15% e 0% a 2 anni e 7% e 11% a 3 e 4 anni; l'incidenza all'ecotomografia di sieroma e liponecrosi è stata 50% e 0% a 6 mesi, 44% e 4% a 12 mesi, 37% e 19% a 2 anni, 22% e 26% a 3 e 4 anni. Sono stati registrati 2 eventi di teleangectasia G1. Il risultato estetico è stato ottimo in 21 pz, buono in 32 ed accettabile in 6 pz.

Conclusioni: La nostra esperienza conferma che la HDR-BT (Mammosite e interstiziale) è fattibile, sicura, con buoni risultati di controllo di malattia e cosmesi. Il trattamento brachiterapico consente di identificare con

precisione il volume a maggior rischio di recidiva, di non risentire degli effetti confondenti legati ad un eventuale rimodellamento chirurgico, di trattare le pazienti in soli 5 giorni, in posizione confortevole e con pochi e temporanei svantaggi legati alla presenza del catetere. Non esiste un metodo ideale di APBI per tutte le pz: la scelta deve essere adattata sul singolo caso, sulla base dell'anatomia della pz e dell'esperienza del centro operante.

C028

INTEGRAZIONE DEL BOOST DURANTE TRATTAMENTO RADIANTE ADIUVANTE AD INTENSITA' MODULATA SULLA MAMMELLA CON SCHEDULA IPOFRAZIONATA (SIB): RISULTATI DI UNO STUDIO PROSPETTICO DI FASE II CON TOMOTERAPIA AD ANGOLI STATICI (TOMODIRECT)

P. Franco^{1,2}, F. Migliaccio¹, A. Peruzzo Cornetto³, D. Cante¹, P. Sciacero¹, P. Torielli¹, V. Casanova Borca³, G. Girelli¹, M.R. La Porta¹, S. Tofani³, U. Ricardi^{1,2}

¹SC Radioterapia, AUSL Valle d'Aosta, Aosta, Italia; ²Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, Torino, Italia; ³SC Fisica Sanitaria, AUSL Valle d'Aosta, Aosta, Italia

Scopo: Valutare i risultati ad 1 anno di uno studio prospettico di fase II sul trattamento adiuvante ipofrazionato della mammella ad intensità modulata con boost simultaneo integrato (SIB) sul letto chirurgico dopo chirurgia conservativa, erogato mediante Tomoterapia ad angoli statici (TomoDirect).

Materiali e Metodi: Una coorte prospettica di 82 pazienti è stata arruolata tra il 2011 ed il 2012. La scheda di radioterapia consisteva in 45 Gy/20 frazioni a carico della ghiandola mammaria residua e di 50 Gy/20 frazioni a carico del letto chirurgico erogati con boost simultaneo integrato (SIB) mediante sistema TomoDirect in 4 settimane (28 giorni). Il disegno dello studio era ad un braccio e due fasi secondo il disegno ottimale di Simon per testare l'ipotesi che l'approccio radioterapico analizzato potesse ridurre il tasso di tossicità cutanea acuta rispetto ad un dato storico di pazienti trattate con Tomoterapia in frazionamento convenzionale e con boost sequenziale. L'endpoint primario dello studio era la tossicità cutanea acuta. Gli endpoints secondari la tossicità tardiva, la cosmesi, la qualità di vita ed il controllo locale.

Tabella 1.

Skin toxicity	Grade	Patients	%
No change over baseline	0	33	41
Follicular, faint or dull erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating	1	43	53
Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema	2	5	6
Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema	3	1	<1
Ulceration, hemorrhage, necrosis	4	0	0

Risultati: Il follow up mediano era di 12 mesi (range 6-18). La tossicità acuta cutanea di grado massimo è stata: G0-41%, G1-53%, G2-6%, G3<1%. Con 2 eventi (tossicità acuta cutanea G2-G3) nella prima fase e 4 nella seconda, lo studio ha soddisfatto i requisiti per la definizione del trattamento in studio come "promettente". La tossicità tardiva è stata lieve senza eventi > G2. La cosmesi è stata eccellente/buona nel 91% dei pazienti e modesta/scarsa nel 9%. La qualità di vita si è conservata nel tempo, fatta eccezione per l'astenia transitoria alla fine della radioterapia.

Conclusioni: La radioterapia ad intensità modulata con scheda ipofrazionata e boost simultaneo integrato (SIB) erogata con Tomoterapia ad angoli statici (TomoDirect) ha permesso di ridurre la tossicità cutanea acuta rispetto ad una precedente esperienza con TomoDirect, frazionamento convenzionale e boost sequenziale.

C029

VALUTAZIONE DELLA RIPRODUCIBILITÀ ED ACCURATEZZA DELLA RADIOTERAPIA MAMMARIA IN DEEP INSPIRATION BREATH-HOLDS (DIBH) BASATA SU REAL-TIME POSITIONING MANAGEMENT (RPM) ATTRAVERSO LOCALIZZAZIONE DI CLIPS CHIRURGICHE

G.B. Ivaldi¹, A. Fassi², M. Liotta³, P. Tabarelli³, E. Scoccia⁴, S. Fissi⁴, I. Meaglia¹, P. Porcu¹, C. Bocci¹, E. Pozzi⁵, G. Baroni²

¹Servizio di Radioterapia, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia; ²Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano, Milano; ³Servizio di Fisica Medica, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia; ⁴Sezione di Chirurgia Senologica, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia; ⁵Unità di Oncologia Medica, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Italia

Scopo: valutare riproducibilità e accuratezza della posizione del target in manovre ripetute di DIBH sotto il controllo dell'RPM mediante localizzazione di clips chirurgiche

Materiali e Metodi: in 8 pazienti (pts) operate per carcinoma mammario, sono state posizionate, nella cavità chirurgica, 3-6 clips in titanio. La RT mammaria è stata erogata in DIBH (intervallo di tolleranza 5mm) basato su sistema RPM. La riproducibilità inter-frazione della posizione delle clips è stata valutata considerando per ciascuna pt 12-18 sessioni di trattamento: è stata effettuata una correzione del setup acquisendo proiezioni a 0° e 315° mediante sistema kV OBI nella stessa manovra inspiratoria. Le coordinate 2D di ciascuna clip sono state identificate su ogni immagine kV. La loro posizione 3D è stata ricavata con un algoritmo di trasformazione lineare diretta e confrontata con le coordinate di riferimento della TC di pianificazione. È stata valutata per ogni pts la trasformazione rigida che minimizza la distanza tra le coordinate delle clips in TC

ed in trattamento, così come il corrispondente errore residuo 3D medio. Sono state ricavate le distanze inter-clips in TC e nelle sessioni di RT

Risultati: gli spostamenti delle clips rispetto alla posizione di riferimento CT, mediati su tutte le sessioni e pts, sono stati 3.6 ± 1.7 mm, 2.6 ± 1.2 mm, 2.8 ± 1.4 mm rispettivamente in direzione ML, AP e SI. La riproducibilità, definita come la mediana delle deviazioni standard degli spostamenti registrati in tutte le frazioni, è stata di 1.7 mm (range 1.3-3.0), 2.2 mm (range 1.7-3.2) e 2.8 mm (range 1.1-4.8) nelle tre direzioni. Al fine di identificare una possibile tendenza temporale abbiamo raggruppato i risultati per settimana di RT: gli errori residui 3D medi su tutti i pts sono stati di 1.4 ± 0.6 , 1.5 ± 0.5 , 2.1 ± 1.0 , 2.4 ± 0.5 , 3.1 ± 1.0 mm, dalla I alla V settimana rispettivamente. Nello stesso periodo, le differenze mediate su tutte le pts tra la distanza inter-clips in TC e nelle sessioni di RT sono state 1.0 ± 0.4 , 1.2 ± 0.5 , 1.7 ± 1.1 , 2.2 ± 1.0 , 3.0 ± 1.3 mm

Conclusioni: per il livello di tolleranza scelto, lo studio dimostra che nella RT della mammella in DIBH, il sistema RPM garantisce accuratezza e riproducibilità delle clips. L'aumento dell'errore residuo in corso di terapia può essere spiegato tenendo conto delle variazioni volumetriche della cavità chirurgica nel periodo post intervento. Si è osservato un progressivo aumento delle differenze tra le distanze inter-clips in TC e nelle sessioni di RT

C030

RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA NEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA CON SET UP NON CONVENZIONALI. TOMOTERAPIA ELICOIDALE IN POSIZIONE SUPINA O 3DCRT IN POSIZIONE PRONA: QUALE IL MIGLIORE SET-UP?

F.M. Giugliano¹, F. Cammarota¹, L. Iadanza¹, M. Muto², D. Toledo², V. Ravo¹, S. Falivene³, P. Muto¹

¹Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori-Fondazione, "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli, Italia; ²Radioterapia, Fondazione Muto-Onlus di Napoli, Casavatore, Napoli; ³Radioterapia, Seconda Università di Napoli, Napoli, Italia

Scopo: Studio comparativo dosimetrico di radioterapia adiuvante ipofrazionata sull'intero volume mammario usando Tomoterapia elicoidale (HT) in posizione supina rispetto a tecnica 3D conformazionale (3DCRT) in posizione prona.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati 12 pazienti (età media 53 anni) sottoposti a chirurgia conservativa e radioterapia adiuvante per carcinoma mammario in stadio iniziale. Tutte le pazienti sono state irradiate su tutto il volume mammario con schema ipofrazionato ad una dose di 42,56 Gy in 16 frazioni. Ad ogni paziente è stata fatta TC di centraggio in posizione prona e posizione supina. È stato quindi elaborato un piano di cura per HT sulle immagini in setup supino ed un piano in 3DCRT sulle immagini in posizione prona. Le due pianificazioni per ogni paziente sono state confrontate

andando ad analizzare la copertura di dose e l'istogramma dose-volume in particolare Dmax e D media per tutte le strutture, V5 e V20 per il polmone, V5 per il cuore. Nelle 6 pazienti con carcinoma mammario a sinistra è stata analizzata anche la dosimetria alla arteria coronaria discendente anteriore sinistra (LAD).

Risultati: Analizzando i piani di trattamento delle 12 pazienti (tab 1) si è visto che: - Il volume mammario variava da 243 cm³ a 1218 cm³ (819 cm³ media) in posizione supina (HT) e da 341 cm³ a 1316 cm³ (869 cm³ media) in posizione prona (3DCRT). - La copertura del target era adeguata in tutte le pianificazioni. - Il volume del PTV risulta del 6% circa inferiore in posizione prona rispetto a quella supina. - L'uniformità di dose al target è risultata migliore usando HT. - La distribuzione di dose al polmone era migliore in posizione prona

Conclusioni: Nel trattamento del tumore mammario, la radioterapia adiuvante in posizione prona e con HT non sono considerate pratica clinica standard. Dalla nostra esperienza si evince che entrambe le tecniche consentono una buona copertura al PTV con una omogeneità di dose al target superiore usando HT ma con un maggiore risparmio di dose agli organi circostanti usando 3DCRT in posizione supina.

Tabella 1.

	TOMO - Supine			3D - Prone			p-value	
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range		
PTV Vol (cc)	819.5	264.7	(243-1218)	869.17	266.13	(341-1316)	0.002	
Dose SD (Gy)	0.88	0.18	(0.66-1.27)	1.17	0.27	(0.87-1.38)	0.021	
PTV	D _{max} (Gy)	46.12	1.29	(43.2-48.6)	46.15	1.28	(44.2-48.5)	1.000
	D _{mean} (Gy)	43.74	0.6	(42.5-44.6)	43.01	0.41	(41.4-42.5)	0.006
	D _{min} (Gy)	31.73	2.0	(33.7-40.2)	36.18	2.53	(31.6-39.2)	0.942
Lung	D _{max} (Gy)	23.41	5.29	(16.34-35.7)	6.65	4.23	(3.37-19.3)	<0.001
	D _{mean} (Gy)	3.94	0.81	(2.90-6.00)	0.37	0.08	(0.28-0.54)	<0.001
	V _{50%} (%)	23.02	9.62	(10.01-45.03)	6.1	0.19	(6.0-6)	<0.001
	V _{20%} (%)	0.31	0.42	(0-1.51)	0	0	(0-0)	0.022
Spinalchord	D _{max} (Gy)	4.45	1.96	(2.51-9.86)	0.21	0.06	(0.05-0.3)	<0.001
	D _{mean} (Gy)	1.98	0.52	(2.91-6.01)	0.09	0.05	(0.01-0.2)	<0.001
Contralateralbreast	D _{max} (Gy)	9.72	1.77	(6.22-12.5)	2.82	2.02	(0.48-4.31)	<0.001
	D _{mean} (Gy)	3.18	0.84	(1.24-4.32)	0.59	0.11	(0.32-0.72)	0.002
	V _{50%} (%)	21.28	8.81	(5.05-40.04)	0	0	(0-0)	0.002
Heart	D _{max} (Gy)	16.36	3.83	(10.23-23.61)	4.45	1.68	(1.98-6.44)	<0.001
	D _{mean} (Gy)	5.57	1.06	(3.63-7.11)	0.93	0.22	(0.56-1.25)	0.002
Esophagus	D _{max} (Gy)	4.31	0.63	(3.29-5.46)	6.4	0.06	(5.3-6.51)	<0.001
	D _{mean} (Gy)	2.29	0.61	(0.81-3.38)	0.31	0.06	(0.24-0.42)	<0.001
	V _{50%} (%)	0.31	0.42	(0-1.51)	0	0	(0-0)	0.022
LAD>1 cm	D _{max} (Gy)	8.32	2.71	(4.74-12.68)	6.74	6.96	(0.91-20.7)	0.204
	D _{mean} (Gy)	3.95	0.75	(2.53-5.29)	2.82	2.22	(0.77-6.3)	0.092

C031

CONFRONTO DEI VOLUMI BERSAGLIO IN POSIZIONAMENTO PRONO E SUPINO, NELL'IRRADIAZIONE DELLA PATOLOGIA MAMMARIA: ESPERIENZA MONO-ISTITUZIONALE

D. Bosetti², D. Aloï², E. Configliacco², E. Bonzano², G. Lamanna², M. Guenzi¹, R. Corvò^{1,2}

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

Scopo: L'irradiazione della mammella voluminosa e ptosica in decubito prono sembra favorire il risparmio degli organi sani. Si ipotizza una distribuzione di dose analoga o migliore correlabile alla morfologia e al volume mammario. Questa preliminare analisi mono-istituzionale valuta i volumi di interesse, mammella (CTV) e letto tumorale (CTV1), identificati mediante tomografia

computerizzata(TC) in decubito prono e supino.

Materiali e Metodi: Da Marzo 2013 a Gennaio 2014 sono state selezionate 45 pazienti, con età mediana di 60.5aa(41-85)con mammella voluminosa e ptosica, sottoposte a chirurgia conservativa per neoplasia mammaria in stadio iniziale (pTis-T2,pN0-2), senza indicazioni alla RT delle stazioni linfonodali. Di queste 11 pz (24%) sono state escluse dalla valutazione per l'impossibilità di mantenere il decubito prono:6pz(13%) per diametro insufficiente della finestra TC,3pz(7%) per la sede della neoplasia ai quadranti interni (QSI), 2 pz(4%)per scarsa compliance. Le rimanenti 34 pz(76%) hanno eseguito TC di centraggio in posizione prona e supina. Le caratteristiche delle pz sono riassunte nella tabella1. Tutte le pz sono state sottoposte a radioterapia ipofrazionata (HRT), 15pz (44%)in posizione prona utilizzando BIO-NIX Prone Breast Treatment System® RT-6025, else s.r.l. Italia ed 19pz(56%) in posizione supina, con dose di 39Gy in 13 sedute(fx),4fx alla settimana più cc boost di 3-4Gy,1fx alla settimana, in base ai fattori di rischio.

Risultati: I volumi mediani di CTV (665.8cc vs 680.9cc) e CTV1 (59.2cc vs 88.8cc) risultano leggermente inferiori in posizione prona, con differenze non statisticamente significative. Il 59%(20pz) delle pz ha considerato più confortevole il decubito prono, il 15%(5 pz) il decubito supino e il 26%(9 pz) non ha espresso preferenze.

Conclusioni: Il centraggio TC prono è risultato eseguibile in 34pz(76%).Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nei CTV e CTV1 nelle due differenti posizioni. Il decubito prono risulta, nella nostra esperienza, essere maggiormente confortevole per le pazienti con ghiandola mammaria voluminosa e ptosica.

Tab.1 Caratteristiche pazienti

Caratteristiche	Parametri	34 Pazienti
Età	Mediana	60.5 (41-85)
Mammella	Destra	19 (56%)
	Sinistra	15 (44%)
Quadrante	QSE	10 (29%)
	QII	9 (26%)
	QSS	7 (21%)
	QSI	6 (18%)
	QC	2 (6%)
Volume mammario prono (CTV)	Mediana	665.8cc (240.2-2025.3)
Volume cc boost prono (CTV1)	Mediana	59.2cc(20.3-234.6)
Volume mammario supino (CTV)	Mediana	680.9cc (306.6-1855.0)
Volume cc boost supino (CTV1)	Mediana	88.8cc(21.8-166.6)
pT stadio	pTis	3 (9%)
	pT1	20 (59%)
	pT2	9 (26%)
	ypT1	2 (6%)
pN stadio	N0	26 (76%)
	N1	6 (18%)
	N2	2 (6%)
Istologia	DCI	24 (70%)
	LCI	3 (9%)
	MCI	3 (9%)
	CDIS	3 (9%)
	TCl	1 (3%)
Biologia	Luminal- A	30 (88%)

Terapia ormonale	Luminal -B	2 (6%)
	Basal-like	2 (6%)
	TAM	18 (53%)
Chemioterapia	AI	11 (32%)
	NO	5 (15%)
	Tax\Antra	10 (29%)
Immunoterapia	NO	24 (71%)
	Trastuzumab	1 (3%)
	NO	33 (97%)

C032

VARIABILITA' INTEROSSERVATORE NELLA CONTORNAZIONE DELLA REGIONE CLAVEARE NELLA RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA LOCALMENTE AVANZATO DELLA MAMMELLA

U. Moriconi, C. Cefalogli, L. Tasciotti, M. Di Tommaso, L.A. Ursini, M. Taraborrelli, M. Trignani, M. Nuzzo, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro
UO di Radioterapia, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio", Chieti, Italia

Scopo: La regione claveare rappresenta una insidiosa area clinica nella identificazione dei volumi linfonodali nella pianificazione della radioterapia adiuvante del carcinoma mammario localmente avanzato. In letteratura, per la contornazione di questa sede, esistono linee guida basate su immagini TC con mezzo di contrasto (m.d.c.), che utilizzano le strutture vascolari come limiti anatomici di riferimento. Poiché la TC di planning è generalmente eseguita senza m.d.c. l'identificazione dei vasi risulta spesso difficoltosa con un impatto potenzialmente negativo sul CTV linfonodale. Scopo di questo studio è stato quello di calcolare l'indice di conformità tra le contornazioni della regione claveare eseguite da radioterapisti esperti e meno esperti nel contouring, e valutare quanto l'impiego di atlanti basati su immagini TC senza m.d.c. aiuti a ridurre la variabilità interosservatore.

Materiali e Metodi: Due radioterapisti, con esperienza <5 anni, hanno contornato, senza e con l'ausilio di un atlante, la regione claveare di una paziente affetta da tumore della mammella localmente avanzato. L'atlante utilizzato per la contornazione è stato *Guide for Delineation of Lymph Nodal Target Volume in Radiation Therapy* (Springer 2008). Le contornazioni sono state analizzate in termini di volume (cc), estensione cranio-caudale (cm) e indici di conformità (IC).

Risultati: I volumi medi senza e con atlante sono stati rispettivamente di 23.1 cc e 25.3 cc; il valore medio dell'estensione cranio-caudale è stato di 4.25 cm senza l'utilizzo dell'atlante, e di 5 cm con l'atlante. Gli IC senza e con atlante sono risultati rispettivamente del 50% e 80%.

Conclusione: La regione claveare è una sede anatomica di non semplice individuazione e questo, unitamente al grado di esperienza nel contouring, può spiegare l'aumento sensibile dell'IC riscontrato tra i radioterapisti junior con l'utilizzo dell'atlante (50% vs 80%). Sembra pertanto evidente come l'utilizzo degli atlanti

può migliorare la contornazione di radioterapisti meno

C033

DEFINIZIONE DEL VOLUME TARGET NELL'IRRADIAZIONE PARZIALE DELLA MAMMELLA CON TECNICA A FASCI ESTERNI

A. Di Donato, E. Ippolito, S. Silipigni, F. Cellini,
B. Floreno, C. Greco, C.G. Rinaldi, A. Sicilia,
S. Ramella, L. Trodella

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

esperti a definire volumi difficili da identificare, nel-

Scopo: Valutare la definizione del CTV nell'irradiazione parziale della mammella con tecnica 3D-conformazionale (3D-CRT PBI).

l'ottica di un processo di crescita educativa e di

Materiali e Metodi: Un gruppo di pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale è stato sottoposto a chirurgia conservativa con il posizionamento di clips chirurgiche in titanio sul letto tumorale (almeno 3 clips obbligatorie). Tutte le pazienti hanno eseguito una TC di simulazione di radioterapia prima (CT1) e dopo la chirurgia (CT2). Le due serie di immagini sono state coregistrate. Il rapporto tra il CTV della PBI (PBI-CTV) delineato sulla CT2 e la localizzazione iniziale del tumore identificato sulla CT1 è stato studiato valutando il volume di intersezione espresso in percentuale (VI).

uniformare la contornazione intra-istituzione e ridurre

Risultati: Sono state valutate 28 pazienti. Un totale di 13 pazienti (46,4%) ha mostrato un VI > 50% e un totale di 10 pazienti (35,7%) una intersezione completa (VI=100%). Un aumento del VI mediano è stata osservato nelle pazienti con più di 6 clips ($p=0,007$), e nelle pazienti con un più ampio rapporto tra PBI/CTV e volume mammario ($p=0,010$). È stato osservato un aumento lineare dell'IV con il numero di clips, indipendentemente dal rapporto tra PBI CTV e volume mammario (coefficiente lineare=5,1693, $p<0,05$). La distanza massima del tumore primario dalla parete toracica (MDPT) <0,7 cm e un rapporto PBI/CTV e volume mammario > 9,5% sono risultati essere predittivi di un VI > 50% (AUC 0,841; CI :0,649-0 0,952, $p<0,0001$; AUC 0,800; CI: 0,607-0,926; $p=0,0004$), e di un VI=100% (AUC 0,776, CI 0,573-0,916, $p=0,046$; AUC 0,752, CI 0,536-0,935; $p=0,032$).

la variabilità interosservatore.

Conclusioni: L'applicazione di clips in titanio per l'identificazione del letto tumorale nelle pazienti candidate a irradiazione parziale della mammella risulta di primaria importanza. Un numero di clips > 6 migliora la definizione del letto tumorale (TB). Anche la posizione del tumore primitivo e la percentuale del volume mammario occupata dal PBI-CTV possono influenzare la corretta delineazione del CTV.

C034

RE-IRRADIAZIONE DELLE LESIONI CEREBRALI: ESPERIENZA DELL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE

I. Giacomelli, S. Cappelli, S. Cassani, G. Zei,
I. Furfaro, E. Pasquetti, L. Di Brina, M. Loi,
A. Mancuso, G. Francolini, D. Greto, B. Detti,
S. Scoccianti, L. Livi

Radioterapia Oncologica, AOUC-Careggi, Università degli Studi di Firenze, Italia

Scopo: valutare retrospettivamente efficacia e fattibilità della re-irradiazione in 25 pazienti affetti da lesioni cerebrali primarie e secondarie in termini di tossicità e risultati.

Materiali e Metodi: Tra Febbraio 2008 e Marzo 2014, presso l'Ospedale dell'Università degli Studi di Firenze, sono stati valutati 25 pazienti affetti da neoplasia cerebrale, tra questi in 12 casi si trattava di lesioni primitive (9 glioma ad alto grado, 1 neurocitoma centrale, 1 meningioma atipico, 1 emangiopericitoma) e in 13 casi di lesioni metastatiche (3 da neoplasia mammaria, 3 da carcinoma renale, 2 da adenocarcinoma polmonare, 2 da neoplasia intestinale e uno da sarcoma dei tessuti molli). L'età media era 47.1 anni (range 33-77 anni). KPS mediano prima della seconda RT 90 (range tra 70). Il tempo medio intercorso tra primo e secondo trattamento radioterapico era di 13.8 mesi, (range 9.28 mesi). Alla diagnosi i pazienti affetti da neoplasia cerebrale primitiva sono stati tutti trattati con radioterapia conformazionale (3DCRT) con dose mediana 60 Gy (range 54Gy-64 Gy). Alla recidiva locale 4 di questi hanno ricevuto nuovamente trattamento conformazionale, 5 radiocirurgia con Gamma Knife (SRSGK) e 3 trattamento stereotassico mediante acceleratore lineare (Linac SRS). Le lesioni metastatiche sono state trattate alla diagnosi con irradiazione pan encefalica (WBRT) in 7 pazienti, con SRSGK in 5 pazienti mentre 1 solo paziente ha ricevuto trattamento con Linac SRS. La dose mediana dei trattamenti è stata di 24 Gy con un range compreso tra 18 e 40 Gy.

Risultati: il trattamento è stato ben tollerato. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati astenia, eritema e alopecia focale. Nessun paziente ha fatto esperienza di effetti collaterali di grado ≥ 3 . Tuttavia due pazienti hanno sviluppato tossicità acuta di grado 2 che ha richiesto la necessità di incremento della terapia steroidea. In due casi è stata documentato mediante RM con mdc di rivalutazione, la presenza di aree di radionecrosi nel campo di trattamento, in questi due casi la reirradiazione era stata effettuata mediante trattamento conformazionale. Al momento dell'analisi 10 pazienti erano morti di malattia, 15 erano vivi con malattia. Al momento dell'ultimo follow up i tassi di risposta erano i seguenti: risposta completa in 1 paziente affetto da metastasi cerebrale da neoplasia polmonare, risposta parziale in 5 pazienti e stabilità di malattia in 15 pazienti, mentre 4 pazienti avevano mostrato progression locale.

C035

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA IPOFRAZIONATA IN PAZIENTI CON RECIDIVA DA GLIOMA MALIGNO

T. Falco¹, G. Minniti^{1,2}, L. Agolli¹, C. Scaringi¹, M.F. Osti¹, G. Scalabrino¹, M. Luciani¹, S. Narici¹, R.M. Enrici¹

¹Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Psicologia - Università di Roma "Sapienza"; ²Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed Pozzilli (IS), Italia

Scopo: La radioterapia stereotassica è stata recentemente utilizzata per il trattamento delle recidive di tumori cerebrali precedentemente trattati con alte dosi di radioterapia (RT). Nei pazienti con recidiva o progressione di glioblastoma (GBM) è stata riportata una sopravvivenza mediana di 6-10 mesi dopo radiocirurgia stereotassica (1-5 frazioni) o radioterapia stereotassica frazionata (6-15 frazioni). Nel nostro Istituto abbiamo indagato l'efficacia della reirradiazione come terapia di salvataggio in pazienti con recidiva da glioma maligno.

Materiali e Metodi: Da Maggio 2006 a Dicembre 2013, sono stati trattati 58 pazienti con recidiva da glioma maligno (41 GBM e 17 glioma di grado III) con radioterapia stereotassica ipofrazionata (HSRT) e chemioterapia (Temozolomide o Bevacizumab) presso l'Università di Roma Sapienza - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea. Tutti i pazienti avevano un Karnofsky performance score >60 (KPS) ed erano stati precedentemente trattati con radio-chemioterapia standard. L'intervallo di tempo mediano tra la prima RT e la reirradiazione è stato di 16 mesi. Al momento della recidiva tutti i pazienti sono stati sottoposti a HSRT (5Gyx o 2.5Gyx15) con Temozolomide (TMZ) concomitante 50mg/m²/die o Bevacizumab (10 mg/Kg/ogni 2 settimane).

Risultati: La sopravvivenza complessiva mediana (OS) dopo HSRT è stata di 9,7 mesi e il tasso di sopravvivenza a 12 e 24 mesi è stato rispettivamente di 39% e 16%. La sopravvivenza libera da malattia (PFS) mediana ed a 12 mesi è stata di 5 mesi e del 15% rispettivamente. L'OS è stata simile in pazienti trattati con TMZ concomitante o con Bevacizumab. Fattori prognostici favorevoli per l'OS sono risultati essere un KPS >70 ($p=0.01$) e l'istologia di glioma di grado III ($p=0.001$). In generale il regime chemioterapico è stato ben tollerato con bassa tossicità.

Conclusioni: La radioterapia stereotassica ipofrazionata è un'opzione praticabile e ben tollerata in pazienti con glioma maligno recidivante anche se i benefici sulla sopravvivenza sono modesti. Per la valutazione di un potenziale vantaggio nell'aggiunta della chemioterapia in questi pazienti sono necessari ulteriori studi.

C036

CARCINOMA DELLA RINOFARINGE: ANALISI DELLA CASISTICA DELL'ISTITUTO DEL RADIO SU 136 PAZIENTI CONSECUTIVI TRATTATI DAL 2000 AL 2013

S. Tonoli, R. Cavagnini, M. Maddalo, S. Ciccarelli, F. Foscarini, N. Pasinetti, L. Costa, S.M. Magrini
Istituto del Radio, "O. Alberti", A.O. Spedali Civili di Brescia, Italia

Scopo: Analizzare la casistica dei pazienti con carcinoma trattati presso l'Istituto del Radio di Brescia dal 2000 al 2013.

Materiali e Metodi: Nel periodo indicato sono giunti alla nostra osservazione 175 pazienti (di cui 77%

maschi) che sono stati trattati con RTT+/-CHT (neoadiuvante e/o concomitante).

Risultati: Nella maggioranza dei casi lo stadio clinico di malattia è risultato essere avanzato (circa 70% in II e IV stadio). La probabilità cumulativa per la sopravvivenza globale (OS) a 5 anni è stata pari al 91+/-3%, con un tasso di controllo loco regionale pari a 80+/-4%, una libertà da metastasi a distanza (DMFS) pari a 78+/-4% e una libertà da recidiva (DFS) pari a 62+/-5%. All'analisi univariata la OS è risultata correlata alla classe T e N, allo stadio clinico e alla CHT effettuata (peggiori i casi in cui è stata associata la chemioterapia). Non sono invece risultate statisticamente significative l'età, il sesso, le tecniche di trattamento (3DCRT vs IMRT/tomo), i tempi di attesa dall'esame istologico al primo trattamento, eventuali prolungamenti nel tempo complessivo di trattamento radiante, il tempo intercorso dalla fine della chemioterapia neoadiuvante all'inizio della radioterapia. Il controllo loco regionale è invece risultato correlato alle classi T e N, allo stadio clinico, alle tecniche di trattamento, alla chemioterapia. Non sono risultati statisticamente significativi il sesso, l'età, l'IK, i tempi di attesa dall'esame istologico al primo trattamento, eventuali prolungamenti nel tempo complessivo di trattamento radiante.

Conclusioni: Nella nostra casistica l'impatto delle nuove tecnologie di erogazione della dose e di controllo del set up del paziente (IGRT) ha comportato un netto miglioramento nel controllo loco regionale di malattia, anche considerando l'utilizzo o meno della chemioterapia nelle sue varie modalità. Probabilmente sono implicate altre variabili che hanno portato a una migliore definizione diagnostica dei pazienti (migliore definizione loco regionale di malattia con RM, evidenziazione di secondarismi a distanza all'esordio con TC pet o TC staging), variabili tuttavia difficilmente analizzabili. Il vantaggio ottenuto nel controllo locoregionale non sembra correlarsi ad un miglioramento della sopravvivenza globale, che risulta ancora gravata da un'elevata incidenza di casi che recidivano per metastasi a distanza (incidenza cumulativa a 5 anni circa 22%). L'analisi è tuttora in corso.

C037

VARIAZIONI VOLUMETRICHE NEI MUSCOLI COSTRITTORI E NELLE GHIANDOLE SALIVARI DURANTE IL RADIOTERAPIA "ADAPTIVE" NEI TUMORI DEL RINOFARINGE: CORRELAZIONE DOSE-EFFETTO CON LA MANIFESTAZIONE DI DISFAGIA E IPOSCIALIA

L. Deantonio^{1,3}, M. Paolini¹, S. Cozzi¹, L. Masini¹, G. Loi², M. Brambilla², M. Krengli^{1,3}

¹S.C. Radioterapia, ²Fisica Medica, AOU, "Maggiore della Carità", Novara; ³Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: Valutare le variazioni volumetriche e dosimetriche nei muscoli costrittori e nelle ghiandole salivari

durante il trattamento di radioterapia in pazienti (pz) affetti da carcinoma del rinofaringe e il loro impatto sulla manifestazione di disfagia e iposcialia acuta e tardiva.

Materiali e Metodi: Da un gruppo consecutivo di 25 pz, affetti da carcinoma del rinofaringe e candidati a radioterapia con tecnica IMRT-SIB, sono stati analizzati i parametri dosimetrici e volumetrici relativi ai muscoli costrittori (muscolo costrittore superiore, medio, inferiore e totale) e alle ghiandole salivari (ghiandole parotidi e sottomandibolari) usando i dati estrapolati dai DVH dei singoli piani. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una TC di re-planning a una dose di trattamento compresa tra 44-54 Gy e gli organi a rischio (OARs) sono stati ricontornati sulla TC acquisita e fusa sul piano di cura originale. Le variazioni volumetriche e dosimetriche degli OARs sono state elaborate mediante lo studio con fusione elastica. La disfagia e l'iposcialia acute e tardive sono state valutate con le scale RTOG.

Risultati: L'84% dei pazienti è in stadio localmente avanzato di malattia. Alla TC di re-planning i muscoli costrittori hanno avuto un aumento volumetrico medio del 5% complessivamente e del 7% per il mcs, del 3% mcm e del 2% per il mci. Le ghiandole salivari hanno invece subito una riduzione mediana di volume del 31% per le ghiandole parotidi e del 52% per le ghiandole sottomandibolari. I parametri dose-volume degli OARs in esame sono riportati in tabella 1 (Tabella 1). Al termine del trattamento radioterapico 15 pz (60%) hanno presentato iposcialia G2 e 10 (40%) G0-G1; mentre 12 pz hanno manifestato disfagia G0-G1 (48%) e 13 pz G2-3 (52%). A un follow-up mediano di 22 mesi (range 6-48 mesi), 4 pz (16%) hanno presentato iposcialia G2, e 5 (20%) disfagia G2-3. L'analisi dei parametri dose-volume degli OARs, delle loro variazioni in corso di RT e la correlazione con i dati di tossicità è attualmente in corso.

Conclusioni: In corso di trattamento RT, gli OARs subiscono variazioni volumetriche importanti. Queste possono determinare variazioni nella dosimetria calcolata inizialmente, quindi nella manifestazione di tossicità acuta e tardiva. L'analisi in corso, valutando la possibile correlazione di queste variazioni con i risultati di tossicità, può far scaturire in un programma di "adaptive radiotherapy" l'ottimizzazione del piano di cura in fase di "replanning".

Tabella 1. Organi a rischio (OARs) e parametri mediani di dose-volume.

OAR	Volume	Dose max	Dose mean
mcs	4.9 cc	72.8 Gy	61.1 Gy
mcm	2.5 cc	60.7 Gy	50.7 Gy
mci	4.7 cc	56.0 Gy	37.5 Gy
MC	12.3 cc	72.8 Gy	49.8 Gy
Gh parotide sn	13.5 cc	63.6 Gy	25.2 Gy
Gh parotide ds	13.6 cc	61.6 Gy	24.4 Gy
Gh sottomandibolare sn	3.9 cc	68.1 Gy	65.1 Gy
Gh sottomandibolare ds	4.4 cc	68.1 Gy	63.5 Gy

C038

CARCINOMA DEL RINOFARINGE: ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI IN UNA CASISTICA DI 149 PAZIENTI CONSECUTIVI TRATTATI CON TECNICHE DI RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA E CHEMIOTERAPIA

E. Orlandi¹, N.A. Iacovelli¹, P. Bossi³, A. Cavallo², E. De Ponti⁵, S. Alfieri³, M. Carrara², T. Giandini², F. Bassani¹, R. Granata³, C. Bergamini³, L. Locati³, M. Guzzo⁴, L. Licitra³, E. Pignoli², G. Gardani⁶, C. Fallai¹

¹SC Radioterapia, ²SS Fisica Medica, ³SS Oncologia Medica Testa-collo, ⁴SS Chirurgia Maxillo-Facciale, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy; ⁵UO Fisica Sanitaria, ⁶UO Radioterapia, A.O. San Gerardo, Monza, Italy

Scopo: Analizzare l'outcome clinico e i fattori prognostici in una serie consecutiva di 149 pazienti (pz) affetti da carcinoma rinofaringeo (NPC) trattati curativamente con tecniche di radioterapia (RT) ad intensità modulata (IMRT, Intensity Modulated Radiation Therapy o VMAT, Volumetric Modulated Arc Therapy).

Materiali e Metodi: Fra Ottobre 2004 e Settembre 2013 149 pz affetti da NPC sono stati trattati con finalità curativa con IMRT o VMAT in associazione o meno a chemioterapia (CHT). Tre pz (2%) erano in stadio I, 25 pz (17%), 44 (30%) e 77 (52%) erano rispettivamente in stadio II, III e IV. Il Gross Tumor Volume (GTV), includente T ed N, mediano è risultato essere di 67.9 cc (range 4.4-423). Hanno ricevuto sola RT 7 pz (5%); solo CHT concomitante 28 pz (19%), 114 pz (77%) CHT di induzione seguita da CHT concomitante. La dose totale erogata è stata di 70 Gy in 140 pz (94%) e di 66 Gy in 9 pz (6%), con frazionamento convenzionale (87% dei casi); 98 pz hanno ricevuto IMRT convenzionale (66%), e 51 pz VMAT (34%). Il valore di EBV-DNA plasmatico, misurato con metodica PCR quantitativa, è stato misurato alla diagnosi in 98 pazienti (range 0-150.075 copie/mL).

Risultati: Con un follow-up mediano di 47.5 mesi (range 3.7-110.4) i tassi attuariali a 2 e 5 anni sono stati rispettivamente: controllo locale (LC) 91.4% e 89.6%, controllo loco regionale (LRC) 90% e 87.1%, controllo a distanza 90.2% e 88.3%, Disease-free survival (DFS) 81.3 e 76.9%, Overall survival (OS) 91.4% e 81.1%. Tassi di DFS, LC e LRC a 2 e 5 anni per categorie di T e N sono riportati in Tabella 1. All'analisi univariata la tecnica RT (VMAT vs IMRT) è risultata essere il solo fattore prognostico di OS (p=0.002), di DFS (p=0.023), e di LRC (p=0.048). All'analisi multivariata condotta sui seguenti parametri: stadio di T, stadio di N, tecnica di RT, timing della CHT, valore di EBV-DNA e GTV, lo stadio di T è risultato essere l'unico fattore prognostico di recidiva locale (p=0.023). Il valore soglia di 1500 copie di EBV-DNA è risultato prognostico di controllo a distanza (p=0.024)

Conclusioni: Il trattamento intensificato di CHT-IMRT/VMAT consente di ottenere eccellenti outcome clinici. La paucità dei tradizionali fattori prognostici

trovati può sottendere la necessità di indagarne di nuovi, come una possibile "signature" genetica di radio-resistenza. Infine per la prima volta in area non endemica è stato confermato un valore soglia di EBV-DNA prognostico di controllo a distanza.

Tabella 1.

	DFS a 2 anni	DFS a 5 anni	LC a 2 anni	LC a 5 anni	LRC a 2 anni	LRC a 5 anni
T1+2	92.3%	87.7%	96.3%	94.8%	93.9%	90.7%
T3+4	77.8%	74.4%	84.5%	81.9%	84.5%	81.9%
N1	86.3%	81.5%	93.3%	93.3%	93.3%	88.2%
N2	81.2%	76.9%	89.8%	87.5%	89.8%	87.5%
N3	73.9%	71.3%	91.5%	88.7%	87.1%	84.3%

C039

CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE E SIB-IMRT PER IL CARCINOMA DEL RINOFARINGE: RISULTATI, PROFILO DI TOSSICITÀ, E COMPLIANCE DEL TRATTAMENTO COMBINATO

C. Furlani¹, G. Franchini¹, E. Vaccheri¹, R. Talamini¹, C. Gobitti¹, G. Grando², E. Minateli¹, G. Sartori¹, L. Barzani², M.G. Trovò¹

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

Scopo: Determinare il pattern di ricaduta, la tossicità, e la compliance nei pazienti con carcinoma del rinofaringe trattati con chemioterapia di induzione (IC) seguita da SIB-IMRT.

Materiali e Metodi: Sono stati trattati con un regime di IC e SIB-IMRT una serie di 103 pazienti consecutivi con carcinoma del rinofaringe in stadio II-IVb tra il 2006 e il 2013. Il protocollo prevedeva 3 cicli di IC secondo lo schema a 2 o 3 farmaci (PF-IC in 24 (26%) casi, e TPF-IC in 69 (74%) casi) seguiti da SIB-IMRT con ≥ 2 livelli di dose; 70.95 Gy in 33 frazioni sul PTV1, 62.7 Gy/33 frazioni sul PTV2, e 56.1 Gy/33 frazioni sul PTV3. La PET è stata applicata di routine alla stadiazione e a 3 mesi dal termine della SIB-IMRT. La dissezione linfonodale del collo è stata limitata ai casi con residuo nodale PET attivo e con citologia positiva. La sopravvivenza libera da recidiva (RFS), il controllo locale (LC), il controllo regionale (RC) e il controllo a distanza (DC) sono stati calcolati dall'ultimo giorno di radioterapia.

Risultati: A un follow-up mediano di 29 mesi (range, 2-87 mesi), la sopravvivenza globale (OS) a 3 anni è risultata del 90% (95% CI: 82-97). La RFS a 3 anni è stata del 77% (95% CI: 67-88). Il LC, RC, e DC a 3 anni sono risultati del 91% (95% CI: 85-98), 89% (95% CI: 82-96), e 87% (95% CI: 80-95), rispettivamente. Il pattern di ricaduta più frequente sono risultate le ricadute loco regionali in field (prima sede di ricaduta isolata nel 63% di casi vs. 32% e 5% per le ricadute sistemiche e le ricadute locali out of field, rispettivamente). L'aderenza al protocollo di IC è stata del 90%; 10 (10%) pazienti non hanno completato i 3 cicli di IC

per tossicità. Neutropenia (8%) ed enterite (5%) sono risultate le più frequenti tossicità di grado 3-4 durante la IC. Tutti i pazienti hanno raggiunto la dose programmata di SIB-IMRT; sospensioni del trattamento si sono verificate in 10 (10%) pazienti; 7 (7%) pazienti hanno necessitato di terapia di supporto in regime di ricovero. Xerostomia (71%), ipoacusia (16%), e disgeusia (12%) sono risultate le più frequenti tossicità tardive di grado 1-2 dopo la SIB-IMRT. Sono stati registrati 3 (3%) casi di tossicità tardiva di grado 3 dopo la SIB-IMRT.

Conclusione: Il regime di IC seguita dalla SIB-IMRT applicato è risultato efficace nel trattamento del carcinoma del rinofaringe in stadio II-Iva, con una buona compliance. La xerostomia e l'ipoacusia rimangono un problema clinico in questi pazienti, e ulteriori sforzi per migliorare questi aspetti sono necessari.

C040

EVOLUZIONE DEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA RINOFARINGEO DALLA RADIOTERAPIA 3D CONFORMAZIONALE ALL'IMRT: ESPERIENZA RETROSPETTIVA DELL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE

C. Muntoni¹, D. Scartoni¹, E. Monteleone Pasquetti¹, J. Topulli¹, D. Franceschini¹, S. Cecchini¹, F. Meacci¹, G. Francolini¹, M. Baki¹, L. Trombetta¹, P. Bonomo¹, F. Paiar¹, L. Livi¹

¹Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi (AOU), Università di Firenze, Italia

Scopo: Valutare retrospettivamente l'outcome clinico (PFS e OS) e l'incidenza di tossicità acuta e tardiva in pazienti (pz) affetti da carcinoma rinofaringeo sottoposti a trattamento radiochemioterapico (RT-CHT) ad intento radicale presso la nostra struttura.

Materiali e Metodi: dal 2000 al 2014, 72 pz affetti da carcinoma rinofaringeo sono stati sottoposti a trattamento RT-CHT ad intento radicale.

Risultati: 51 pz sono stati sottoposti a 3DCRT mentre 21 a IMRT; il follow-up mediano era pari a 51 mesi, rispettivamente pari a 60 mesi e 29 mesi nelle due coorti di pz. L'età mediana del campione era pari a 52,4 anni. Alla diagnosi, 44 pz (61%) presentavano uno stadio avanzato di malattia a livello loco-regionale; in particolare 19 in stadio III (43%) e 25 in stadio IVA/IVB (57%). Il trattamento RT ha previsto la somministrazione di 70 Gy a frazionamento convenzionale in 64 pazienti (89%), mentre in 8 è stato adottato un frazionamento moderatamente accelerato (2.2 Gy) mediante tecnica di boost simultaneo integrato. In 32 casi (44%) è stato effettuato un trattamento RT-CHT esclusivo: il trattamento CHT associato più utilizzato è stato cisplatino 100 mg/mq trisettimanale (56%). In 20 pz (28%), il trattamento RT-CHT è stato preceduto da un trattamento CHT d'induzione. In 20 pz (28%) è stata effettuata solo RT esclusiva. In termini di OS, ad un follow up mediano di 51 mesi, 47 pz (66%) erano liberi da malattia. Per quanto riguarda la PFS, ad un intervallo mediano di 30 mesi (1-130) 25 pz (34%) hanno presentato

ricidiva di malattia, 18 (72%) trattati mediante 3DCRT e 7 (28%) mediante IMRT. La sede iniziale di progressione di malattia è stata a distanza in 12 casi (48%) e locoregionale in 13 casi (52%). In termini di compliance, la tossicità acuta prevalente di grado moderato-severo (G3-G4) è stata la mucosite in 22 pz (30,5%); in particolare, in 17 pz (77%) trattati con 3DCRT ed in 5 (23%) trattati con IMRT. Per quanto concerne la tossicità tardiva, l'effetto collaterale prevalente registrato è stata la xerostomia di grado lieve-moderato. Nel complesso, una xerostomia moderata (G2-G3) si è verificata nel 31,3% dei pz trattati con 3DCRT, in nessuno dei pz trattati con IMRT.

Conclusioni: l'analisi retrospettiva della nostra casistica supporta l'impatto positivo dell'evoluzione tecnologica della tecnica radioterapica (dalla 3DCRT all'IMRT) per quanto concerne la riduzione della tossicità acuta e tardiva senza alcun effetto detrimentalmente sul controllo di malattia.

C041

CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE SEGUITA DA RADIOCHEMIOTERAPIA VS RADIOCHEMIOTERAPIA ESCLUSIVA NEI TUMORI DEL RINOFARINGE

N. Dinapoli¹, R. Autorino¹, F. Micciché¹, F. Bussu², M. Balducci¹, C. Parrilla², J. Galli², G. Almadori², G. Paludetti², V. Valentini¹

¹Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Dipartimento di Otorinolaringoiatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: Analizzare gli outcomes di pazienti affetti da tumore del Rinofaringe trattati con chemioterapia neoadiuvante (CT NAD) seguita da radio chemioterapia concomitante o sola radio chemioterapia esclusiva (RTCT).

Materiali e Metodi: Tutti i pazienti sono stati trattati con radioterapia ad intensità modulata (70.2 Gy in 39 frazioni) e chemioterapia concomitante con cisplatino; alcuni pazienti hanno ricevuto CT NAD con Taxotere (75 mg/mq il giorno 1), Cisplatino (75 mg/mq il giorno 1) e 5Fluoruracile (750 mg/mq giorni 1-5), somministrati ogni 3 settimane per 3 cicli. La maggior parte dei pazienti si presentava in stadio avanzato di malattia: Stadio I: 1pz, Stadio II: 10 pz; Stadio III: 10 pz; Stadio IV: 24 pz. 34 pazienti erano maschi, 11 donne, con un'età mediana di 55 anni. Sono stati analizzati i risultati in termini di controllo locale, sopravvivenza globale e libera da malattia e tossicità acuta.

Risultati: Da Luglio 2007 a Dicembre 2013, 45 pazienti affetti da tumore del Rinofaringe sono stati analizzati. Ventitré pazienti sono stati avviati a chemioterapia neoadiuvante seguita da radio chemioterapia concomitante e 22 pazienti sono stati trattati con sola RTCT. La maggior parte dei pazienti (n=40) ha ricevuto il Cisplatino 100 mg/mq ogni 3 settimane per 3 cicli e 5 pazienti sono stati trattati con Cisplatino 30 mg/mq per 8 cicli concomitante al trattamento radiante. Con una

mediana di follow-up di 63 mesi (range 3-146), i tassi di sopravvivenza globale a 1-3 e 5 anni sono stati di 79% vs 95%, 58% vs 89%, 52% vs 81% nei pazienti trattati con CTNAD e RTCT, rispettivamente ($p=0.04$). La sopravvivenza libera da malattia a 1-3 e 5 anni è stata di 64% vs 88%, 41% vs 81%, 19% vs 65%, rispettivamente ($p=0.0020$). Il controllo locale ad 1 anno è stato del 69% nel gruppo CT NAD vs 94% nel gruppo sola RTCT, a 3 anni 40% vs 87% e a 5 anni 18% vs 62% ($p=0.0014$). All'analisi multivariata, lo stadio impatta in maniera significativa sulla sopravvivenza globale ($p=0.03$), sulla sopravvivenza libera da malattia ($p=0.0021$) e sul controllo locale ($p=0.0086$). La tossicità acuta era simile in entrambi i gruppi.

Conclusioni: La radiochemioterapia concomitante sembrerebbe dare risultati migliori in termini di controllo locale e sopravvivenza rispetto alla chemioterapia neoadiuvante. I pazienti però avviati al trattamento NAD erano tutti in stadio avanzato di malattia, e, quindi, a prognosi più sfavorevole. Sono, quindi, necessari studi ulteriori per esplorare il ruolo della CT NAD rispetto alla sola RTCT.

C042

ESPERIENZA MATURATA PRESSO LE RADIOTERAPIE DELLA CITTÀ DI BOLOGNA (OSPEDALE S. ORSOLA E BELLARIA) NEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE DEL RINOFARINGE: IMPATTO DELL'IMRT

R. Frakulli¹, E. Shukulli¹, G. Siepe¹, L. Giaccherini¹, I. Mascia¹, I. Ammendoli¹, A. Muraglia¹, A.L. Angelini², G. Compagnone², S. Cammelli¹, R. Mazarotto¹, G. Frezza³

¹UO Radioterapia; ²UO Fisica Sanitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ³UO Radioterapia Bellaria, Bologna, Italia

Scopo: Obiettivo dello studio è valutare i risultati del trattamento radiochemioterapico (RCT) con tecnica IMRT nelle neoplasie del rinofaringe.

Materiali e Metodi: Dall'ottobre 2005 all'agosto 2013 sono stati trattati con tecnica IMRT 61 pazienti (pz) affetti da carcinoma del rinofaringe, 42 maschi e 19 femmine con età media 53,8 anni (range 14-77). La valutazione iniziale includeva esame clinico, rinoscopia, biopsia, RMN o TC s/c mdc della base cranica-rinofaringe-collo e/o PET 18 F-FDG. Stadiazione (AJCC 2010): 15% II stadio, 57% III, 26% IVA/IVB, 2% IVC. Trattamento: I pazienti (pz) sono stati trattati con IMRT SIB alle dosi di 66-70 Gy in 30-33 frazioni sulla lesione primitiva e sui linfonodi positivi e hanno ricevuto una dose di 59,4-60 Gy sulle aree a rischio più elevato e 50-54 Gy su quelle a rischio minori. I pz in II stadio sono stati sottoposti a RT-CT concomitante (CDDP 30 mg/m²/settimana o CDDP+5FU ogni 21 giorni per 2 cicli). I pz in stadio III-IV sono stati sottoposti a CT neoadiuvante (CDDP-5FU o TPF ogni 21 giorni per 2-3 cicli) seguita da RT-CT concomitante. La tossicità acuta è stata valutata con

la scala RTOG mentre la risposta con i criteri RECIST 1.1/PERCIST.

Risultati: Tossicità acuta: faringe G2-3, mucose G2-3, ghiandole salivari G1-2, cutanea G2-3. 8 pz sono stati esclusi dalla valutazione (3 pz non hanno concluso la terapia per tossicità, 1 pz per progressione precoce, 1 pz per tumore sincro; 1 per metastasi all'esordio; 1 pz è deceduto a 2 mesi(m) per occlusione intestinale e sepsi, 1pz è stato perso al follow up (fu). Il Fu mediano è 22 mesi. Dei 53 pz valutabili, il 15% non presentava una risposta completa al termine della terapia ed è andato in progressione; il 21% dei pz è ricaduto mediamente dopo 11,3 m (range 4-24m): 2pz a livello del T, 2pz N, 3pz T/N, 1pz T/N/M, 3pz M. Trattamento alla ricaduta: 6 pz RT +/- CT sul T, 2pz CT, 2pz chirurgia (linfoadenectomia laterocervicale, resezione di metastasi polmonare unica). 3 di questi pz sono liberi da malattia a 5, 29 e 72 mesi dalla recidiva rispettivamente.

Conclusione: La nostra esperienza è in linea con i risultati della letteratura, dimostrando un buon controllo locale e un miglior profilo di tossicità rispetto al trattamento con tecniche 2D e 3D.

C043

ADAPTIVE RADIOTHERAPY (A.R): RISULTATI DOSIMETRICI IN 10 PAZIENTI CON CARCINOMA DEL RINOFARINGE E DELL'OROFARINGE TRATTATI CON TECNICA VMAT

S. Noulas¹, L. Loreggian¹, A. Roggio², M. Paiusco², L. Corti¹

¹Istituto Oncologico Veneto-I.O.V., U.S. di Radioterapia di Padova, ²U.S. di Fisica Sanitaria di Padova, Italia

Scopo: La durata del trattamento CT-RT concomitante nei pazienti con tumore localmente avanzato del rinofaringe e dell'orofaringe è di diverse settimane. Per questo bisogna considerare i cambiamenti del volume tumorale e degli organi a rischio, visto che questi possono impattare sulla corretta distribuzione della dose. In questo lavoro abbiamo studiato i cambiamenti anatomici dei targets e delle normali strutture del collo durante il trattamento radiante valutando l'utilità di adattare il piano di cura.

Materiali e Metodi: Dieci pazienti con tumore localmente avanzato del rinofaringe e dell'orofaringe sono stati selezionati. Tutti sono stati sottoposti a trattamento CT-RT concomitante e il trattamento radiante è stato pianificato con tecnica VMAT. I pazienti sono stati sottoposti a centramento radiologico TC settimanale durante la RT e registrazioni elastiche hanno permesso la mappatura della dose nei CTV e negli organi a rischio. Abbiamo analizzato i cambiamenti anatomici e calcolato le differenze nella distribuzione della dose. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad almeno una ripianificazione (ART1) mentre tre di loro a due (ART2).

Risultati: Abbiamo notato una diminuzione del volume del GTV dell'ordine del 35% durante le prime tre settimane del trattamento mentre la parotide omolaterale e controlaterale hanno avuto una diminuzione del

1% e del 2% rispettivamente. ART1 riduce la dose massima alla parotide omolaterale di 1,4 Gy e alla controlaterale di 0,7Gy mentre ART2 riduce ulteriormente la dose massima alla parotide omolaterale di 3 Gy.

Conclusioni: Questo studio pilota suggerisce che strategie di adattamento in corso di RT possono migliorare la distribuzione della dose nei volumi tumorali e negli organi a rischio. Gli algoritmi di registrazione elastica sono i cardini di questa strategia. Una migliore conoscenza dei loro limiti è necessaria prima che l'A.R. possa essere introdotta con sicurezza nella pratica clinica giornaliera. L'impatto clinico di questa tecnica deve essere ancora confermato da futuri trials.

C044

TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DEL RINOFARINGE IN STADIO AVANZATO CON TECNICA IGRT-IMRT (SIA CON SOVRADOSAGGIO INTEGRATO CHE SEQUENZIALE): ANALISI SULL'IMPORTANZA DELLA "DOSE ESCALATION", LA SOPRAVVIVENZA E LA TOSSICITÀ AL TRATTAMENTO

V. Armosini, A. Montalto, D. Caivano, I. Russo, R. Montagnoli, M.F. Osti, M. Valeriani, E. Clarke, V. De Sanctis, C. Bolzan, R. Maurizi Enrici

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

Obiettivo: Valutare l'efficacia del trattamento IMRT-IGRT con intento curativo, utilizzato per ridurre la tossicità, in pz con carcinoma del rinofaringe in stadio avanzato. Considerazioni del ruolo rilevante della "dose escalation", della sopravvivenza a lungo termine e della tossicità.

Materiali e Metodi: Tra Gennaio 2009 e Gennaio 2014, nel nostro istituto sono stati trattati 13pz con Ca del rinofaringe localmente avanzato. Tutti sono stati sottoposti a IMRT e IGRT. I pz sono stati così suddivisi: 3(23%)pz stadioII, 3(23%)stadioIII, 3(23%) stadio IVA e 4(31%) stadioIVB; 9(69%)pz hanno effettuato anche chemioterapia neoadiuvante e/o concomitante al trattamento radioterapico. 11(84.6%)pz sono stati sottoposti a IMRT-SIB e 3 diversi livelli di dose compresi fra 72Gy in 30 frazioni e 64.4 in 28 sul PTV1; fra 60 Gy in 30 frazioni e 56 Gy in 28 sul PTV2 e fra 54Gy in 30 e 50.4 Gy in 28 sul PTV3. In 2pz invece si è optato per il boost sequenziale; la dose ai volumi trattati è stata così ripartita: 50Gy in 25 frazioni al PTV1, seguito da un sovradosaggio di 20 Gy in 10 frazioni sul PTV2. La tossicità è stata valutata in accordo con la scala RTOG/ EORTC.

Risultati: La mediana di follow-up è stata di 30 mesi (range 5-65 mesi); 2 pz(15.4%) hanno presentato recidiva locale e 2 pz (15.4%) metastasi a distanza. Dall'analisi multivariata si è evinto che la, "dose escalation" al di sopra dei 64.4 Gy è stata associata con un migliore controllo locale di malattia. La tossicità acuta riscontrata è stata: mucosite G1o2 in 5 (38.5%) pz e G3 in 1(8%) paziente, disfagia G1 o 2 in 8 (62.5%) pz. I suddetti effetti collaterali si sono risolti nel corso

di 3 mesi con terapie adeguate. La xerostomia G1 o 2 si è presentata in 10 (77%) pz con persistenza anche dopo un anno dalla fine della RT in 5(38.5%) pz. La tossicità ematologica G2-3 si è presentata in 2 (15.4%) pz sottoposti anche a chemioterapia concomitante. 3 pz (23%) hanno presentato perdita di peso maggiore del 10%, che ha reso necessario il ricorso ad alimentazione enterale con sondino naso-gastrico(SNG).

Conclusioni: La nostra esperienza nel trattamento dei pz con Ca del rinofaringe con intento curativo ha dimostrato un alto tasso di controllo locale. Nel Ca localmente avanzato l'utilizzo della tecnica IMRT-IGRT con, "dose escalation" offre sicuramente una migliore copertura del tumore trattato ed una notevole riduzione della tossicità sia acuta che tardiva. I limiti riscontrati sono la comparsa di metastasi a distanza che rappresentano il principale fallimento del trattamento ed il ridotto campione di pz.

C045

SOVRADOSAGGIO CON RADIOTERAPIA STEREOTASSICA DOPO RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA (IMRT) IN PAZIENTI CON CARCINOMA DEL RINOFARINGE

M.S. Favretto, F. Messina, G. Bolzicco, A. Casetta, S. Bacchiddu, C. Mari, C. Baiocchi

U.O.C. Radioterapia - Ulss 6 Vicenza, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità e tossicità di un trattamento con radioterapia stereotassica mediante CyberKnife Radiosurgery System® (CK-SRT) quale boost dopo IMRT.

Materiali e Metodi. Dal 01/10/2010 al 31/12/2013, 5 pazienti (età media: 53.2, range 39-72 anni) con diagnosi di carcinoma del Rinofaringe sono stati sottoposti a sovradosaggio mediante radioterapia stereotassica dopo IMRT. Il Follow Up medio è stato di 33.4 mesi (range 26-44). L'esame istologico è stato: carcinoma indifferenziato tipo rinofaringeo in 3 casi e carcinoma squamoso nei restanti 2. Lo stadio di malattia è stato: II b in 1 paziente, III in 2 pazienti, IVA in 2 pazienti. La dose totale del trattamento IMRT è stata di 60 - 64Gy in 30 sedute al PTV1 (tumore primitivo e linfonodi metastatici) e di 54-60 al PTV2 (linfonodi ad alto rischio di invasione subclinica di malattia). Il criterio di scelta di eseguire sovradosaggio con CK-SRT è stata la persistenza di malattia in sede di T primitivo dopo rivalutazione con PET TAC eseguita dopo almeno 40 giorni dal termine IMRT. L'intervallo medio tra il primo ed il secondo trattamento è stato di 93.2 giorni (range 45-144). Un paziente, poichè aveva ottenuto una risposta completa ed aveva avuto una tossicità Grado III, ha eseguito CK-SRT dopo 12 mesi per comparsa di recidiva locale. La pianificazione del trattamento è stata fatta su sezioni TAC di 1 mm di spessore e con fusione PET TAC-FDG. Il volume medio del PTV è stato di 30.4 cc (range 13-76). La dose totale media del sovradosaggio con CK-SRT è stata di 16 Gy (range 12-24) in 2/3 frazioni, all'isodose di riferimento dell' 77/80% . La tossi-

cità è stata valutata secondo i criteri RTOG.

Risultati: Tre dei 5 pazienti hanno ottenuto una RC e sono liberi da malattia a 31, 35 e 44 mesi rispettivamente; un paziente, che aveva ottenuto una risposta pari al 50% dopo IMRT, ha avuto una iniziale stabilità dopo trattamento CK-SRT, ma è deceduto dopo 7 mesi per progressione di malattia. Il paziente trattato con CK-SRT per recidiva, ha avuto una RC ed è vivo senza malattia dopo 26 mesi. Dopo trattamento CK-SRT in tutti i pazienti non si è rilevata tossicità acuta e tardiva.

Conclusioni: Possiamo concludere, nonostante il numero esiguo dei pazienti finora trattati, che l'esecuzione di un sovradosaggio con CK-SRT dopo IMRT o per recidiva locale nel cancro del rinofaringe è fattibile e senza tossicità. Sono necessari ulteriori studi con maggior numero di pazienti e con un follow up più lungo per meglio valutare il controllo locale e la tossicità tardiva.

C046

ESPERIENZA MONO-ISTITUZIONALE NEL TRATTAMENTO RADIANTE DEL CARCINOMA RINOFARINGEO MEDIANTE TECNICA AD INTENSITÀ MODULATA (IMRT)

R. Micera¹, N. Simoni¹, E. Cagni², F. Vigo¹, M. De Liguoro¹, C. Grondelli¹, A. Podgornii¹, D. Ramundo¹, N. D'Abbiero¹, 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, Italia

Scopo: Valutare retrospettivamente la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da progressione loco-regionale (LRPFR) e da metastasi a distanza (DMFR) nei pazienti sottoposti a trattamento radiante del carcinoma rinofaringeo (NPC) mediante IMRT.

Materiali e Metodi: Dal 2003 al 2013, 46 pazienti affetti da NPC, 14 femmine e 32 maschi, con un'età media di 49,8 anni (range 17-87 anni), sono stati trattati presso il nostro Dipartimento. La suddivisione dei pazienti per stadi (TNM AJCC 7^o ed) è risultata la seguente: 8 in Stadio I (17,4%), 8 in Stadio II (17,4%), 23 in Stadio III (50%) e 7 in Stadio IV (15,2%). La terapia radiante è stata erogata utilizzando dMLC-IMRT in 22 pazienti (48%) e, a partire dal 2008, con IMRT elicoidale (TomoTherapy Hi-Art) nei restanti 24 pazienti (52%). Sette pazienti (15,2%) hanno ricevuto chemioterapia concomitante (cisplatino settimanale), 34 (73,9%) trattamento di induzione secondo schema docetaxel-cisplatino-5FU e successiva chemioterapia concomitante con cisplatino settimanale, e 5 pazienti (10,9%) trattamento radiante esclusivo. In 37 è stata eseguita TC/PET di centratura. Le dosi prescritte sono state di 66-70 Gy al volume macroscopico di malattia e ai linfonodi del collo clinicamente positivi, 59,4-60 Gy alle regioni ad alto rischio di diffusione microscopica di malattia e alle stazioni linfonodali ad alto rischio, 54-54,12 Gy alle stazioni linfonodali a basso rischio.

Risultati: Con un follow-up mediano di 55,7 mesi (range 3,6-136,5 mesi), 7 pazienti (15,2%) hanno sviluppato una recidiva loco-regionale e 2 (4,3%) metastasi a distanza come prima sede di ripresa di malattia. Otto pazienti sono deceduti, 4 per persistenza/progressione, 1 per tossicità correlata alla terapia radiante e 3 per cause non dipendenti dalla patologia di base. L'OS a 2 e 5 anni è stata rispettivamente del 97,8% e del 82,2%, la LRPFR a 2 e 5 anni del 90,2 e 80,8% e solo due pazienti hanno sviluppato metastasi a distanza con un DMFR a 2 e 5 anni del 93,1%. La tossicità acuta (CTCAE ver. 4.02) è risultata di Grado 1 (G1) in 8 pazienti (17,4%), G2 in 31 (67,4%) e G3 in 20 (43,5%); un paziente ha sviluppato disfagia acuta G5. Per quanto riguarda la tossicità tardiva 29 pazienti hanno sviluppato tossicità G1 (63%) e 11 G2 (29,9%).

Conclusioni: Nella nostra esperienza il trattamento radiante del NPC mediante tecnica IMRT ha mostrato ottimi risultati in termini di OS, LRPFR e DMFR, con contestuali profili di tossicità accettabili.

C047

LA RE-IRRADIAZIONE (RRT) DOPO PRIMO TRATTAMENTO (PRT) DEI PAZIENTI (PZ) AFFETTI DA RICORRENZA RINOFARINGEA (RR) DI NEOPLASIE DEL DISTRETTO CERVICO CEFALICO (NCC)

M. Maddalo¹, M. Buglione¹, P. Bonomo², E. Mazzeo³, L. Costa¹, F. Paiar², L. Rubino³, L. Livini², F. Bertoni³, S.M. Magrini¹

¹UO di Radioterapia AO Spedali Civili di Brescia - Cattedra di Radioterapia Università degli studi di Brescia; ²UO di Radioterapia AO Universitaria Careggi di Firenze; ³UO di Radioterapia AO Universitaria di Modena Policlinico, Italia

Scopo: Valutazione retrospettiva di efficacia e tossicità della rRT nella RR di NCC.

Materiali e Metodi: Sono stati rivisti i dati di tutti i pz sottoposti a rRT sul testa-collo presso i centri di Brescia, Modena e Firenze.

Risultati: Dal 08/2005 al 12/2013 sono stati ritrattati 75 pz: 15 con RR (M/F: 11/4) e 60 con ricorrenza o secondo tumore in altra sede (nonRR). Dei 15 pz con RR l'età mediana alla rRT era 59 anni, l'IK > 90 in 11 pz, l'indice di Charlson (CI) < 2 in 13 pz. Il pRT era una RT esclusiva (RT) o una radio-chemioterapia (RTCT) per carcinoma (ca) rinofaringeo rispettivamente in 5 e 8 pz, una RT post-operatoria per ca orofaringeo in 1 pz e una RTCT per ca ipofaringeo in 1 pz. Nessun pz presentava una tossicità tardiva di grado severo al pRT. Il tempo mediano tra pRT e rRT è stato di 34 mesi (m). La tecnica della rRT è stata 3D conformazionale, IMRT, Tomoterapia o stereotassica (ST) con CyberKnife in 2, 3, 8 e 2 pz rispettivamente. Range di dose (rRT non ST): 36-66 Gy; per 2 trattamenti ST, 5 frazioni da 6 Gy. 2 pz

sono stati trattati con RTCT, i restanti 13 con RT. In 14 pz il target era la sola sede di RR, mentre 1 pz ha ricevuto anche un'irradiazione profilattica del collo. Nei 60 pz nonRR la sede di rRT è stata l'orofaringe, l'ipofaringe, la laringe, i seni paranasali, il cavo orale, la parotide, le adenopatie laterocervicali e i tessuti molli rispettivamente in 2, 5, 6, 11, 2, 1, 19 e 1 pz. Il follow-up mediano post rRT dei pz RR è stato di 29 m (range 2-81). La Tabella 1 confronta le tossicità dei pz RR e nonRR. Nei pz RR mucosite acuta severa (G3) si è verificata in 3 pz; 1 pz ha riportato disfagia severa tardiva (G3). 1 pz è deceduto 2 m dopo la rRT per rottura carotidea (RC). Nei pz RR la sopravvivenza globale (OS) mediana è di 31 m; la OS a 1 anno è 80%, a 2 anni è 73%. Il controllo locale (LC) mediano è di 20 m; il LC a 1 anno è 79%, a 2 anni è 43%. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è di 16 m; la PFS a 1 anno è 53%, a 2 anni è 40%.

Conclusioni: La rRT è un trattamento proponibile nei pz con RR. L'evidente selezione dei pz in base alla clinica (IK, CI e assenza di sequele tardive al pRT) sembra consentire un basso tasso di tossicità. I risultati di sopravvivenza sono in linea con quelli della letteratura. La RC è nella nostra esperienza un evento correlabile alle comorbidità del pz (80 anni, CI peggiore dell'intera popolazione) piuttosto che al tipo di trattamento e al tempo intercorso tra pRT e rRT

Tabella1. Tossicità secondo scala CTCAv4

	TIPO	G0		G1		G2		G3		G4		G5		
		RR	nonRR	RR	nonRR	RR	nonRR	RR	nonRR	RR	nonRR	RR	nonRR	
TOSSICITÀ ACUTA	Sialiviti duct inflammation	30%	52%	20%	28%	0%	20%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
	Mucositis oral	47%	37%	40%	33%	0%	27%	13%	3%	0%	0%	0%	0%	
	Dermatitis radiation	87%	47%	7%	33%	0%	18%	0%	2%	0%	0%	0%	0%	
	Dysphagia	47%	40%	47%	32%	7%	23%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	
	Dry mouth	60%	64%	27%	28%	13%	8%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
TOSSICITÀ TARDIVA	Superficial soft tissue fibrosis	93%	52%	7%	34%	0%	10%	0%	4%	0%	0%	0%	0%	
	Trismus	100%	86%	0%	10%	0%	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
	Dysphagia	67%	76%	13%	12%	13%	10%	7%	2%	0%	0%	0%	0%	
	Myelitis	100%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
	Injury to carotid artery	100%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	7%	1%	
	Thromboembolic event	100%	98%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	0%	0%	
	Head and neck soft tissue necrosis	100%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
	Osteonecrosis	100%	98%	0%	0%	0%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	

Nei pz nonRR le tossicità tardive non erano disponibili per 5/60

C048

VALUTAZIONE DOSIMETRICA DEI PIANI DI CURA IN IMRT CON BOOST SIMULTANEO INTEGRATO PER IL TRATTAMENTO DI NEOPLASIE DEL RINOFARINGE LOCALMENTE AVANZATE

A. Errico¹, R. D'Agostino², A. Natuno¹, D. Di Cosmo¹, G. Squeo¹, S. Carbone¹, A. De Zio², C.M. Malcangi², A. Lamacchia², A.M. Cicoria², A. Favia², S. Bambace¹

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

Scopo: La radioterapia ad intensità modulata (IMRT) rappresenta il gold standard nel trattamento delle neoplasie del rinofaringe, permettendo di ottimizzare la distribuzione di dose al target e di minimizzarla agli organi a rischio (OAR). L'obiettivo dell'analisi è valutare la qualità dei risultati dosimetrici dei piani di trattamento IMRT nel nostro Centro.

Materiali e Metodi: Da febbraio 2010 a febbraio 2014 sono stati trattati 10 pazienti (pz) affetti da tumori del rinofaringe localmente avanzati, mediante radioterapia IMRT con boost simultaneo integrato (SIB-IMRT) più chemio concomitante (CDDP). Tutti hanno effettuato PET-TC di simulazione, e sono stati individuati 3 volumi target irradiati in 30-33 frazioni: PTV1 (tumore primitivo e linfonodi metastatici), su cui sono state erogate dosi di 66/69,96 Gy; PTV2 (linfonodi ad alto rischio di malattia subclinica) irradiati con dose di 60 Gy e PTV3 (linfonodi a basso rischio di malattia subclinica trattati con 54 Gy). Gli OAR considerati sono stati midollo spinale (MS), tronco encefalico (TE), parotidi (P), coclee (C) e laringe (L). Si è calcolato l'indice di conformità (CI), cioè il rapporto fra il volume coperto dall'isodose al 95% e il volume totale del PTV, l'indice di omogeneità (HI), ovvero il risultato della seguente formula: $(D1\% - D99\%) / \text{dose prescritta}$, la V95%, ovvero la percentuale di target che riceve il 95% di dose; l'interpretazione dei dati è stata effettuata mediante i criteri RTOG di conformità dosimetrica dei piani IMRT; le dosi agli OAR sono state valutate secondo i parametri del QUANTEC.

Risultati: il CI mediano è: 1,4 (range: 1,2-1,6) per il PTV1; 1,4 (range: 1,4-1,7) per il PTV2 e 1,5 (range: 1,2-1,8) per il PTV3. L'HI mediano è: 0,1 (range: 0,09-0,1) per il PTV1; 0,2 (range: 0,07-0,2) per il PTV2 e 0,2 (range: 0,07-0,3) per il PTV3. La V95 mediana è per il PTV1 98,6 (range: 97,7-99,9), per il PTV2 96,4 (range: 95,6-98) e per il PTV3 98,2 (range: 97,3-99,5). La mediana della dose massima al TE è 50 Gy (range 45,4-53,9) e al MS 41,3 Gy (range 38,5-44). La mediana della dose media al L è 42 Gy (range 34,6-48), alla P omolaterale 28 Gy (range 22,4-34) e alla controlaterale 22,5 Gy (range 18,5-26,9), alla C omolaterale 40,5 Gy (range 30,1) e alla controlaterale 30 Gy (range 21,2-34,3).

Conclusioni: I risultati della nostra analisi dimostrano l'adeguatezza del piano di trattamento IMRT-SIB nell'assicurare la corretta ed omogenea distribuzione di dose nei volumi irradiati simultaneamente e nel minimizzare l'estensione delle alte dosi nei tessuti sani circostanti.

C049

VALUTAZIONE DELLA RIDUZIONE DELLA FUNZIONE UDITIVA NEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL RINOFARINGE TRATTATI CON RADIO-CHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE

R. Cassese, I. Benevento, L. Mistrulli, F.L. Rubini, F. Maghella, D. Masi, D. Musio, V. Tombolini

Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-Patologiche, Policlinico Umberto I, Università degli studi la Sapienza, Roma, Italia

Scopo: Lo scopo di questo lavoro consiste nel valutare la riduzione dell'udito in pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe sottoposti a radiochemioterapia concomitante.

Materiali e Metodi: Sono stati studiati 12 pazienti consecutivi normoacusici (7 maschi e 5 femmine) con una età media di 58,8 anni da settembre 2012 a novembre 2013, con un follow-up mediano di 10.5 mesi. Tutti i pazienti erano affetti da carcinoma del rinofaringe documentato istologicamente, (TNM: T2-4, N1-2) con un performance status di 0-1. Per la pianificazione della RT, per ogni paziente è stata eseguita TC di centraggio a 2 mm fusa con Risonanza Magnetica di stadiazione del massiccio facciale. I pazienti hanno effettuato una RT con tecnica IMRT con dose totale di 50 Gy sul low-intermediate risk CTV, 60 Gy sull'high risk CTV e 70Gy sul tumore primitivo, 2 Gy/die, 5/w. I 12 pazienti hanno effettuato 2 cicli di chemioterapia concomitante con CDDP, con un dosaggio di 100 mg/m². Le valutazioni dosimetriche sono state effettuate calcolando la dose media alla coclea, con un constraint di dose di 45Gy. I pazienti hanno effettuato una audiometria tonale pura (PTA) bilaterale prima della RT e a 3 mesi (12 pazienti), 6mesi (11 pazienti), 12 mesi (6 pazienti). È stata valutata la via di conduzione ossea alle frequenze 0.5, 1, 2 e 4 Khz con un valore soglia (C̄iBCT) di 10 db.

Risultati: Dodici pazienti sono stati sottoposti a valutazione audiometrica bilaterale prima e dopo radiochemioterapia concomitante. La dose alle 24 coclee studiate in 10 casi è stata > 45Gy (48.2 - 60.5 Gy), e in 14 casi <45Gy (28.9 - 44). Non è stata apprezzata una riduzione clinica significativa dell'udito e tutti i pazienti hanno riportato nel follow-up una C̄iBCT <10 dB.

Conclusioni: La RT-CHT è lo standard di trattamento per il carcinoma del rinofaringe, ed è noto che circa un terzo dei pazienti va incontro a ipoacusia come effetto collaterale. Dalla nostra casistica, seppur limitata, non emerge una correlazione tra dose alla coclea e ipoacusia, non avendo nessuno dei nostri pazienti riportato una riduzione dell'udito clinicamente significativa. È possibile ipotizzare che a causa di un follow up ravvicinato alla RT-CHT, non si sia instaurato un danno uditivo ancora rintracciabile.

C050

TOSSICITÀ ACUTA E TARDIVA OSSERVATA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA LOCALMENTE AVANZATA DEL RINOFARINGE SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO RADIOTERAPICO AD INTENSITÀ MODULATA CON CHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE, ASSOCIATA O MENO A CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

P. Ferrazza¹, P. Cocuzza¹, L. Forte², N.L.V. Cernusco¹, F. Matteucci¹, V. Mazzotti¹, F. Pasqualetti¹, S. Medoro², A. Stefanelli², F. Fiorica², S. Ursino¹, M.G. Fabrini¹

¹U.O. di Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; ²U.O. di Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Italia

Scopo: Lo scopo di questo studio è l'analisi retrospettiva della tossicità presentatasi in pazienti con tumore localmente avanzato del rinofaringe sottoposti a tratta-

mento radioterapico ad intensità modulata e chemioterapia concomitante, associata o meno a chemioterapia neoadiuvante, presso le U.O. di Radioterapia degli Ospedali Santa Chiara di Pisa e Sant'Anna di Ferrara.

Materiali e Metodi: Tra giugno 2009 e dicembre 2013 sono stati trattati 34 pazienti affetti da tumore del rinofaringe in stadio di malattia II/III/IV. Tale trattamento è stato eseguito con o senza l'impiego di chemioterapia neoadiuvante secondo schedula Taxotere, Cisplatino, 5-Fluorouracile (TPF) per un numero di cicli variabili fra 2 e 3, seguito da radioterapia esclusiva mediante tecnica IMRT con o senza boost simultaneo integrato (SIB), per un numero complessivo di 30-35 frazioni, associato a chemioterapia con Cisplatino concomitante. Complessivamente 14 pazienti hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante con schedula TPF (ad eccezione di 1 che ha eseguito TP). Questa è stata ben tollerata con riscontro di 2 casi di tossicità ematologica di grado 3 (neutropenia). La radioterapia con tecnica IMRT e SIB è stata eseguita in 27 pazienti (13 dei quali con IMRT sliding-window e 14 con Rapidarc). Tutti i pazienti hanno ricevuto chemioterapia concomitante con Cisplatino 40 mg/mq q7, con un numero di cicli somministrati variabile da 1 a 6, in considerazione delle tossicità verificatesi in corso di terapia. Per quanto riguarda il profilo delle tossicità acute si sono verificati 32 casi di mucosite (7 casi G1, 17 casi G2, 8 casi G3). La mucosite di grado 3 si è verificata esclusivamente nei pazienti che hanno eseguito chemioterapia neoadiuvante. Nessun paziente ha necessitato il posizionamento di PEG in corso di trattamento. Solo 8 pazienti hanno presentato disfagia (7 di grado 1 e 1 di grado 2). Perdita di peso di grado 2 è stata osservata in 2 pazienti. Si sono verificati solo 5 casi di tossicità ematologia G3 (leucopenia) in corso di chemioterapia concomitante (4 dei quali nei pazienti precedentemente trattati con TPF). Dopo un follow-up mediano di 16 mesi non è stato osservato nessun caso di tossicità tardiva di grado superiore a 1.

Conclusioni: L'IMRT è una tecnica fattibile e ben tollerata nel trattamento di pazienti affetti da tumore localmente avanzato del rinofaringe. L'aggiunta della chemioterapia neoadiuvante può comportare una riduzione della compliance al trattamento concomitante.

C051

RADIO-ORMONOTERAPIA ADIUVANTE CON FRAZIONAMENTO CONVENZIONALE VERSUS IPOFRAZIONAMENTO: CONFRONTO TRA DUE STUDI PROSPETTICI

G. Macchia¹, R. Autorino², S. Cilla³, F. Deodato¹, M. Di Bartolomeo¹, C. Digesù¹, G. Di Gioia¹, M. Ferro¹, V. Picardi¹, A. Pierro⁴, G. Torre⁵, V. Valentini², A.G. Morganti^{1,2,5}

¹UO Radioterapia, ³UO Fisica Sanitaria, ⁴UO Radiologia, ⁵UO Oncologia Generale, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; Cattedra di Radioterapia 2, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo: L'associazione alla prostatectomia radicale (PR) della radioterapia (RT) postoperatoria migliora la prognosi dei pazienti con carcinoma prostatico (CAP) a rischio più elevato, tuttavia, la sopravvivenza libera da recidiva biochimica a 5 anni non supera il 75-80%. L'ipofrazionamento riduce la durata della RT ed è teoricamente associato ad un miglioramento della probabilità di guarigione, tuttavia, soprattutto nei pazienti sottoposti a PR, potrebbe essere associato ad una maggiore incidenza di tossicità tardiva. Mancano indicazioni sulla tollerabilità ed efficacia di questa metodica nel setting postoperatorio. Scopo di questo studio è quello di confrontare i risultati clinici ottenuti in due diversi studi clinici, rispettivamente basati sulla RT postoperatoria eseguita con frazionamento convenzionale e ipofrazionato.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati i pazienti arruolati in: 1) uno studio osservazionale che prevedeva la RT postoperatoria con tecnica 3D ed una dose di 70.2 a 1.8 Gy; 2) uno studio di fase I-II che prevedeva la RT postoperatoria con tecnica IMRT-SIB ed una dose di 62.5 a 2.5 Gy. In entrambi gli studi i pazienti erano stati sottoposti ad irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici e/o ad ormonoterapia (OT) adiuvante in base ai fattori di rischio. La sopravvivenza libera da recidiva biochimica (definita come PSA < 0.2 ng/mL), il controllo locale, il disease-free e la sopravvivenza globale sono state valutate con il metodo di Kaplan-Meier. Le curve di sopravvivenza sono state confrontate mediante logrank test (analisi univariata) o Cox Proportional Hazard Method (analisi multivariata, considerando come covariate: classe di rischio, irradiazione linfonodale, durata del trattamento OT).

Risultati. Sono stati arruolati 194 pazienti nei due studi. La sopravvivenza libera da recidiva biochimica a 3 anni è stata dell'83,3% (pN0: 90,3; pN1: 62,5). I risultati del confronto sono riportati nella tabella. La mancata differenza in termini di outcome biochimico è stata confermata anche all'analisi multivariata (p: non significativo).

Conclusioni: L'impiego di una dose RT maggiore di quella standard, insieme alla modulazione del trattamento (irradiazione linfonodale e OT) in base ai fattori di rischio ha consentito di ottenere un controllo biochimico di malattia superiore a quello registrato con un trattamento postoperatorio standard. I pazienti irradiati con tecnica IMRT-SIB hanno presentato una tossicità intestinale acuta e tardiva significativamente inferiore.

Tabella 1.

		studio osservazionale 3D-CRT	studio fase I-II IMRT-SIB	p:
numero pazienti		67	127	
dose loggia prostatica / frazione (Gy)		70,2/1,8	62,5/2,5	
classe di rischio NCCN-2014	basso	1,5%	0,8%	0,866
	intermedio	14,9%	16,5%	
	alto	83,6%	82,7%	
N1		20,6%	6,8%	0,008
R1		86,6%	84,3%	0,667
tossicità acuta	GI > 2 *	4,5%	0,0%	0,019

	GU > 2 *	1,5%	0,8%	0,665
sopravv. libera da tossicità tardiva	GI > GI §	83,9%	97,7%	0,002
	GU > GI §	74,5%	87,6%	0,258
sopravvivenza libera da recidiva biochimica	(5 anni)	85,2%	80,1%	0,689

*: scala RTOG; §: scala RTOG-EORTC (% a 2 anni); GI: gastrointestinale; GU: genitourinaria;

C052

VALUTAZIONE RETTOSCOPICA DELLA TOSSICITÀ RETTALE DOPO RADIO-ORMONOTERAPIA NEL CARCINOMA PROSTATICO

F. Deodato¹, L. Caravatta¹, S. Cilla²,
M. Di Bartolomeo¹, C. Digesù¹, M. Ferro¹,
M. Ingrosso³, E. Ippolito⁴, G. Macchia¹, S. Marangi³,
M. Massaccesi¹, V. Picardi¹, G. Spera³, V. Valentini⁵,
A.G. Morganti^{1,5}

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Fisica Sanitaria,
³UO Endoscopia Digestiva, Fondazione Giovanni
Paolo II, Campobasso; ⁴UO Radioterapia Oncologica,
Università Campus Biomedico, ⁵Cattedra di
Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma,
Italia

Scopo: La tossicità rettale tardiva rappresenta uno dei limiti più rilevanti della radioterapia (RT) del carcinoma prostatico (CAP). In un nostro precedente studio abbiamo registrato una significativa correlazione dei risultati di un esame rettoscopico eseguito dopo un anno dalla RT con la tossicità tardiva, "clinica" registrata nel successivo follow-up. Pertanto abbiamo proposto l'impiego di questo esame come end-point surrogato della tossicità rettale tardiva. Scopo di questo studio è quello di identificare sulla base dell'esame rettoscopico i fattori predittivi di tossicità rettale tardiva su un'ampia popolazione di pazienti arruolati in diversi studi clinici.

Tabella 1.

		score di Wachter		p:	p:
		< 3 (%)	≥ 3 (%)	(univariata)	(multivariata)
dose prostata	< 70 Gy	57.4	42.6	.112	.199
	> 70 Gy	69.8	30.2		
frazionamento	< 2 Gy/fr	69.8	30.2	.112	.555
	> 2 Gy/fr	57.4	42.6		
RT linfonodi pelvici	no	65.4	35.1	.961	.905
	si	64.9	38.1		
precedente PR	no	61.8	38.1	.156	.112
	si	74.4	25.6		
OT adiuvante	analogo LH-RH	60.3	39.7	.178	.061
	antiandrogeno	72.5	27.5		
durata dell'OT adiuvante	6 mesi	59.4	40.6	.238	.495
	24 mesi	71.4	28.6		

RT: radioterapia; PR: prostatectomia radicale; OT: ormonoterapia

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi in questa analisi tutti i pazienti sottoposti a rettoscopia dopo RT nell'ambito di 5 studi clinici. L'esame rettoscopico è stato eseguito dagli stessi operatori, secondo una modalità standardizzata, impiegando lo score di Wachter. Sono stati valutati come possibili predittori di tossicità tardiva i seguenti parametri: dose totale alla prostata, frazionamento, irradiazione dei linfonodi pelvici, precedente intervento di prostatectomia radicale (PR), tipo e durata dell'ormonoterapia (OT) adiuvante. L'analisi statistica è stata eseguita mediante test del chi-quadro (analisi univariata) e modello logistico (analisi multiva-

riata).

Risultati: Complessivamente sono stati inseriti nell'analisi 157 pazienti affetti da CAP non metastatico, sottoposti a RT con intento esclusivo o adiuvante. I risultati dell'analisi sono riportati in Tabella 1.

Conclusioni: In una valutazione mediante rettoscopia della tossicità radio-indotta a livello della mucosa rettale, solo il tipo di OT adiuvante ha mostrato un trend statistico nel senso di un peggioramento della tossicità nei pazienti trattati con analogo LH-RH. L'impiego nella maggior parte dei pazienti di tecniche ad intensità modulata (IMRT o VMAT) potrebbe spiegare la mancata correlazione tra il danno alla mucosa rettale e parametri quali dose, frazionamento e irradiazione linfonodale.

C053

BRACHITERAPIA CON IMPIANTO PERMANENTE NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO. ANALISI MULTICENTRICA ITALIANA SU 3497 PAZIENTI DA 11 ISTITUTI. CARATTERISTICHE, ANDAMENTO BIOCHIMICO E IMPATTO DI FATTORI MALATTIA E TERAPIA RELATI

G. Fellin¹, M.A. Mirri¹⁰, L. Santoro⁵,
B.A. Jereczek-Fossa^{5,12}, B. La Face², L. Nava³,
G. Ghiso⁴, A. Guarneri⁶, M. Mignogna⁷, V. Fusco⁸,
M. Stefanacci⁹, G. Silvano¹¹, F. Ziglio¹, S. Mussari¹,
C. Divan¹, L. Bandera², B. Ghedi², S. Magrini²,
A. Losa³, P. Mangili³, E. Gastaldi⁴, L. Chiarlone⁴,
A. Vavassori⁵, F. Cattani⁵, R. Orecchia^{5,12}, U. Ricardi⁶,
M. Paoluzzi⁷, V. Ravaglia⁷, S. Clemente⁸, R. Santini⁹,
T. Palloni¹⁰, F. Mangiacotti¹⁰, G. Lazzari¹¹,
G. Schinaia¹³, e gruppo AIRO prostata

¹Trento H S Chiara, ²Brescia AO Spedali Civili-Istituto del Radio-Università degli Studi di Brescia, ³Milano H S Raffaele, ⁴Savona H S Paolo, ⁵Milano IEO, ⁶Torino Città della Salute e della Scienza-Università di Torino S G Battista, ⁷Lucca Azienda USL2, ⁸Rionero in Vulture IRCCS CROB, ⁹Pistoia H di Pistoia USL3, ¹⁰Roma H San Filippo Neri, ¹¹Taranto ASL Taranto, ¹²Università degli Studi di Milano, ¹³dip MEMOTEF Università Sapienza, Italia

Scopo: Scopo del presente studio è analizzare caratteristiche ed andamento biochimico dopo impianto permanente (LDRBT) di una vasta popolazione consecutiva di pazienti con carcinoma della prostata localizzato. Undici istituti italiani hanno raccolto i loro dati per generare una coorte di 3497 pazienti trattati dal maggio 1998 al maggio 2014. Sono stati valutati i pazienti con un followup superiore a 2 anni (2326/3497).

Materiali e Metodi: I dati di 2326 pazienti impiantati con I125 (97%) o Pd103 (3%) dal maggio 1998 al maggio 2012 sono stati raccolti in un database condiviso e dedicato ed analizzati retrospettivamente. L'età mediana era 68 anni (39-86). La classe di rischio in accordo con la classificazione di D'Amico era basso nel 64%, intermedio nel 27% e alto nel 3%, non attribuibile nel 6% dei casi. Nel 40% dei pazienti sono stati praticati

2-6 mesi di terapia ormonale (OT) con intenti citoriduttivi. La LDRBT è stata impiegata come monoterapia (I125 145 Gy e Pd103 130 Gy) nel 96% dei casi e in combinazione con 45-50 Gy di radioterapia esterna nel 4%. Le percentuali di sopravvivenza sono state calcolate col metodo di Kaplan Meier.

Risultati: Nei pazienti trattati con I125 in monoterapia la D90 mediana (dose erogata al 90% della prostata) valutata alla TAC postplanning era 149 Gy e il V100 mediano (volume prostatico con dose ≥ 145 Gy) del 93%. Dopo un followup mediano di 61 mesi (24-167) la sopravvivenza assoluta era 94 e 81% a 5 e 10 anni e malattia specifica 99 e 96%. La sopravvivenza libera da recidiva biochimica (definizione nadir+2) a 3, 5, 7 e 10 anni era rispettivamente del 96, 92, 88 e 83%. La stessa era a 5 anni del 95, 86 e 77% nelle classi di rischio basso, intermedio e alto. La OT non ha impattato sulle figure di sopravvivenza.

Conclusioni: I criteri di selezione dei pazienti e le caratteristiche del trattamento risultano in accordo con le raccomandazioni delle linee guida. La dosimetria del postplanning documenta un'alta qualità degli impianti. Il risultato in termini di controllo biochimico è in linea con quanto riportato da altre analisi multicentriche di LDRBT e con quanto ottenibile con altre modalità di trattamento radicale. L'associazione con un breve periodo di OT non ha avuto un impatto sull'efficacia della metodica.

C054

ABIRATERONE ACETATO NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE DOPO CHEMIOTERAPIA CON DOCETAXEL NELL'ESPERIENZA DELLA RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DELL'AOU CAREGGI

M. Baki, M. Loi, L. Di Brina, D. Franceschini, I. Desideri, G. Zei, S. Cassani, D. Scartoni, A. Mancuso, G. Francolini, B. Detti, G. Simontacchi, L. Livi

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Italia

Scopo: Il trattamento del cancro della prostata resistente alla castrazione (m-CRPC) resta una tematica controversa. Abiraterone Acetato (AA) è un inibitore selettivo della biosintesi degli androgeni sia al livello delle gonadi che extragonadico, che, in combinazione con basse dosi di prednisolone, ha dimostrato migliorare l'overall survival (OS) in studi randomizzati che confrontavano Abiraterone con placebo in pazienti con mCRPC in progressione dopo terapia con Docetaxel. Obiettivo dello studio è valutare la tossicità e la sopravvivenza con l'utilizzo di AA in un piccolo gruppo di pazienti dopo fallimento della terapia di prima linea metastatica con Docetaxel.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 20 pazienti con cancro prostatico metastatico resistente alla castrazione precedentemente trattati con chemioterapia a base di Docetaxel trattati in seconda linea con AA presso il

dipartimento di Radioterapia Oncologica dell'AOU Careggi di Firenze. L'età media all'inizio della terapia con Abiraterone era di 69 anni (range: 53 - 86); l'85% dei pazienti aveva effettuato terapia concomitante con LHRH antagonisti mentre il restante 15% effettuava terapia con LHRH analogo. Otto pazienti presentavano esclusivamente metastasi ossee, sei pazienti metastasi linfonodali ed i restanti sei pazienti avevano metastasi sia linfonodali che ossee.

Risultati: Dopo un follow-up mediano di 6.8 mesi (range: 2.5-14), il 70% dei pazienti (n:14) ha presentato progressione di malattia radiologicamente evidente. Il tempo medio di progressione è stato di 6.07 mesi (range 2.5-14). Il trattamento con Abiraterone è stato ben tollerato in tutti i pazienti; non si sono verificate tossicità di grado 3 o 4 e per nessuno dei pazienti è stato necessario interrompere la terapia con Abiraterone per tossicità legata al farmaco. Solo un paziente (5%) ha mostrato aumento dei valori di funzionalità epatica.

Conclusioni: La nostra esperienza mostra che la terapia con Abiraterone Acetato è fattibile e ben tollerata per pazienti con mCRPC dopo terapia di prima linea con Docetaxel, fornendo inoltre in tal modo un'importante opzione di trattamento per i pazienti anziani che non possono tollerare altre terapie a maggior rischio di tossicità.

C055

"GIVE ME FIVE": REPORT PRELIMINARE DI UNO SCHEMA MARCATAMENTE IPOFRAZIONATO DI RADIOTERAPIA (RT) PER LA CURA DEL CARCINOMA PROSTATICO MEDIANTE RADIOTERAPIA AD INTENSITA' MODULATA GUIDATA DALLE IMMAGINI (IG-IMRT) CON BRAINLAB-VERO E RAPIDARC (VARIAN). ESPERIENZA DELL'ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA

S.P. Colangione^{1,3}, B.A. Jereczek-Fossa^{1,3}, C. Fodor¹, D. Zerini¹, A. Cecconi¹, S. Vigorito², R. Luraschi², S. Comi², F. Cattani², R. Cambria², C. Garibaldi², R. Orecchia^{1,3,4}

¹Divisione di Radioterapia Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano, Italia; ²Dipartimento di Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano, Italia; ³Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; ⁴Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italia

Scopo: valutare la fattibilità, in termini di tossicità genitourinaria (GU) e gastro-intestinale (GI) acuta e tardiva, di uno schema marcatamente ipofrazionato di RT per il trattamento del carcinoma prostatico organo-confinato mediante IG-IMRT. Esperienza monoistituzionale.

Materiali e Metodi: 284 pazienti (pz) con carcinoma prostatico sono stati trattati con intento curativo da 04/2012 a 01/2014. 105 pz eleggibili per questo studio di fattibilità hanno ricevuto un trattamento radiante marcatamente ipofrazionato con tecnica IG-IMRT. Criteri di inclusione: età, ≤ 90 anni, adenocarcinoma istologicamente accertato, non progressa chirurgia pelvica eccetto

resezione prostatica trans-uretrale; terapia ormonale neoadiuvante/concomitante in base alla classe prognostica di rischio di appartenenza secondo le linee guida NCCN 2014, prevalentemente pz in classe di rischio bassa/intermedia, indicazione personalizzata per rischio alto/molto alto. Tutti i pz hanno firmato un consenso informato specifico.

Schema di frazionamento: 32.5/35 Gy (6.5-7Gy/frazione) in 5 frazioni a giorni alterni previa adeguata preparazione vescicale ed intestinale del pz prima di ogni seduta RT. Il trattamento È stato erogato con tecnica IG-IMRT. La tossicità GU e GI È stata valutata in accordo alle scale di tossicità RTOG/EORTC.

Risultati: In accordo ai criteri NCCN, 38/105 pz a basso rischio, 45/105 rischio intermedio, 16/105 ad alto rischio e 5/105 a rischio molto alto, non noto in 1 pz. Età mediana 73.9(51.4-89), PSA mediano iniziale 7.2 ng/ml(1-91.4 ng/mL). GS mediano 6 (4-9). Tutti i pz hanno completato il trattamento come programmato. Tossicità acuta: GI, G0: 99/105 pz ; G1: 5/105 pz; G2: 1/105; GU, G0: 57/105; G1: 39/105; G2: 7/105, G3 in 1/105 pz, G4 in 1/105 pz. Tossicità tardiva valutabile in 82/105 pz con un follow-up mediano di 7.6 mesi (range 3-39 mesi): GI, G0 in 80/82, G1 in 1/82, G2 in 1/82; GU, G0 in 61/82, G1 in 17/82 pz, G2 in 4/82 pz. In tutti i pz È stato monitorato il valore del PSA come marker biochimico di risposta al trattamento RT: 81/82 pz senza evidenza di malattia, 1/82 pz in progressione biochimica e clinica.

Conclusioni: I nostri risultati preliminari suggeriscono la fattibilità di uno schema RT marcatamente ipofrazionato con tecnica IG-IMRT per la cura del carcinoma prostatico. Un follow-up più lungo corroborerà questi dati in termini di tolleranza, sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale.

C056

RITRATTAMENTO RADIO-CHEMIOTERAPICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA RECIDIVA DI ADENOCARCINOMA PROSTATICO: STUDIO DI FASE I-II

L.E. Trodella, R.M. D'Angelillo, M. Fiore, M. Matteucci, E. Iannacone, A. Iurato, E. Molfese, L. Poggesi, L. Trodella

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

Scopo: I ritrattamenti radioterapici nel tumore della prostata (CaP) sono d'interesse crescente, data la possibile progressione di malattia dopo le terapie primarie. La terapia di elezione dopo la prostatectomia e una radioterapia adiuvante/salvataggio (ART/SRT) è costituita dalla sola ormonoterapia (ADT). Un ritrattamento radiante associato a chemioterapia, potrebbe rappresentare una nuova via da percorrere nei pazienti già sottoposti a radioterapia sia nel setting primario che nei pazienti con malattia resistente alla castrazione (CRPCa).

Materiali e Metodi: Da maggio 2011 a ottobre 2012, 22 pazienti con recidiva locale di CaP sottoposti a chi-

rurgia e a ART o SRT, sono stati valutati per un ritrattamento radiochemioterapico (RTCT). La recidiva locale era stabilita grazie ad un esame PET/TC con (18)F-colina e una RM pelvica multiparametrica. Sono stati inclusi pazienti con CRPCa e non eleggibili ad un trattamento sistemico o pazienti che rifiutavano la ADT. 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). L'endpoint 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 2° analisi ad interim dopo 22 pazienti trattati. La tossicità è stata registrata secondo la scala CTC vers. 4.

Risultati: Il ritrattamento è stato ben tollerato, con 12 pazienti (54,5%), che 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 3 o superiore. In un solo caso è stato chiuso anticipatamente il trattamento per tossicità GI di grado 3. La tossicità tardiva di grado 1 è stata GI in 6 pazienti (27%), GU in 7 pazienti (32%); in 4 pazienti (18%) è stata registrata come GI di grado 2. In un solo paziente (4%) è stata riscontrata tossicità tardiva GU di grado 3. Con un follow-up mediano di 16 mesi (range 7-24 mesi) si è registrata una risposta locale completa in 12/22 pazienti (54%). 11/22 pazienti trattati (50%) hanno presentato una progressione (PD) sistemica di malattia.

Conclusioni: Il ritrattamento RTCT di recidiva locale del CaP è fattibile, ma la presenza di PD sistemica ne riduce l'utilizzo nel setting dei pazienti con CRPCa.

C057

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA DI SALVATAGGIO NELLE RECIDIVE LOCALI DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE

G. Bolzico, M.S. Favretto, A. Casetta, S. Bacchiddu, C. Mari, F. Messina, C. Baiocchi

U.O.C. Radioterapia - Ulss 6 Vicenza, Italia

Scopo: Valutare la tossicità in 20 pazienti trattati con radioterapia stereotassica con CyberKnife (CK-SBRT) per recidiva locale di adenocarcinoma dopo prostatectomia radicale.

Materiali e Metodi: Tra il 2007 e il 2013 venti pazienti, con età media di 71 anni (range 56-83), affetti da recidiva locale dopo prostatectomia, sono stati irradiati con CK-SBRT. La diagnosi di recidiva è stata posta in 9 pazienti mediante biopsia e in 11 pazienti mediante imaging con PET/TAC colina e RMN. In tutti i pazienti era evidente e misurabile la recidiva locale in loggia prostatica (volume medio 6.76 cc), senza malattia a distanza. Quattro reperi fiduciali d'oro sono stati posizionati, con guida ecografica, in sede di loggia prostatica; una settimana dopo è stata eseguita una TAC di

centramento e una RMN T1-T2 pesata per la contornazione del bersaglio e degli OAR e la pianificazione del trattamento. La dose di prescrizione è stata di 24-30 Gy, all'isodose dell'80%, frazionata in 3-5 sedute giornaliere. È stato utilizzato il sistema CyberKnife con LINAC da 6 MV. Otto pazienti erano anche in terapia ormonosoppressiva. La tossicità è stata valutata secondo i criteri RTOG. La risposta al trattamento è stata valutata con misurazione dei valori del PSA.

Risultati: Dopo un follow-up medio di 29.5 mesi (range 6-88 mesi), 3 pazienti hanno evidenziato tossicità acuta genitourinaria (GU) di Grado 1-2 e 3 pazienti hanno manifestato tossicità acuta rettale di Grado 1-2. Tre pazienti hanno avuto tossicità tardiva GU di Grado 1 (urgenza urinaria). Nessun paziente ha avuto tossicità acuta o tardiva uguale o superiore a G3. In tutti i pazienti è stata rilevata una risposta biochimica con decremento medio del PSA, a 6 mesi dal trattamento, di 0.36 ng/mL (PSA medio pre CK-SBRT 2.42 ng/mL). Attualmente tutti i pazienti sono vivi; un paziente, dopo 30 mesi dalla terapia, ha sviluppato una progressione di malattia locale e successivamente metastasi a distanza e un altro paziente ha manifestato, dopo 24 mesi, recidiva linfonodale pelvica, ritrattata con CK-SBRT.

Conclusioni: La radioterapia stereotassica con CyberKnife (CK-SBRT), nei pazienti trattati per recidiva locale dopo prostatectomia radicale, è fattibile con modesta tossicità sia urinaria che rettale e mostra una buona risposta biochimica. Un follow-up più lungo e un numero maggiore di pazienti è necessario per una corretta valutazione dei dati a distanza e per identificare i criteri ottimali di selezione dei pazienti.

C058

ORMONO-RADIOTERAPIA E CHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE CON DOCETAXEL SETTIMANALE (RTAXOT) NEL PAZIENTE CON ADENOCARCINOMA PROSTATICO NON OPERATO AD ALTO E MOLTO ALTO RISCHIO DI RECIDIVA: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO DI FASE 2

F. Maurizi¹, G. Moroni¹, A. Bavasso¹, C. Blasi¹, M. Mazza¹, R. Mattioli², S. Luzi³, E. Testa⁴, F. Bunkheila¹

¹UOC RADIOTERAPIA -Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Presidio Ospedaliero San Salvatore Muraglia di Pesaro; ²UOC Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Presidio Ospedaliero Santa Croce di Fano; ³UOC Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Presidio Ospedaliero San Salvatore Muraglia di Pesaro; ⁴UO Oncologia Medica - ASUR Marche - Area Vasta 1; Italia

Scopo: Questo studio si propone di verificare il livello di attività (tasso di controllo biochimico di malattia a 5 anni), tollerabilità e sicurezza della associazione Docetaxel e ormonoradioterapia nei pazienti con malattia prostatica non metastatica ad alto rischio di recidiva.

Materiali e Metodi: Sono arruolati, dal giugno

2010, 11 pazienti (età mediana: 71 anni, range 63-78) con diagnosi di adenocarcinoma prostatico cN0M0 (valutato con PET Colina) classificato a rischio alto e molto alto di recidiva secondo la NCCN v1 2009. Otto pazienti (73%) presentavano uno stadio clinico cT3b (definito con RM pelvi o confermato al mapping); il 64% mostrava un GS>7 e tutti i pazienti un PSAi>10 ng/ml di cui il 46%>20 ng/mL. I pazienti arruolati sono stati trattati con radioterapia (RT) 3D-conformazionale sulla loggia prostatica (Dose mediana=76Gy, range 74-76Gy) e delle vescichette seminali (Dose mediana=64Gy, range 56-66Gy) associata alla somministrazione concomitante di Docetaxel 20mg/m² e.v. settimanale e a terapia ormonale Neoadiuvante-Concomitante-Adiuvante. La tossicità acuta e tardiva è stata valutata secondo WHO Score-Acute/Late Toxicity Criteria RTOG-EORTC. Il tasso di sopravvivenza libera da malattia è stato valutato considerando la definizione di recidiva biochimica di Houston.

Risultati: Tutti i pazienti hanno completato il trattamento senza interruzioni della RT. Un solo paziente ha interrotto il Docetaxel durante la 2°somministrazione per reazioni da ipersensibilizzazione. Con un follow-up (FUP) mediano di 33 mesi (range 23 mesi), nessun paziente ha presentato tossicità acuta-tardiva>G2. Le tossicità acute più frequentemente riscontrate sono state: disuria G1 45%, G2 27%; tenesmo G1-G2 nel 27%, diarrea G2 in 1 paziente (9%); fatigue G1 e G2 nel 18%; tossicità ematologica solo G1 in 3 pazienti (27%). Il grado massimo di tossicità tardiva riscontrato è stato G2 (fatigue) in un solo paziente; in 5 pazienti (45%) G1 urinaria, 2 pazienti (18%) G1 intestinale (discomfort). Tutti i pazienti sono vivi ed 9 pazienti (82%) sono liberi da recidiva biochimica all'ultima visita, con un tasso di sopravvivenza libera da recidiva a 3 anni del 82%.

Conclusioni: I risultati preliminari del nostro studio dimostrano come l'associazione del Docetaxel 20 mg/m² settimanale alla ormonoradioterapia sia fattibile, ben tollerata e promettente. Sono previsti un FUP a lungo termine e l'arruolamento di un numero maggiore di pazienti per confermare questi risultati preliminari

C059

IL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO (RT) MODERATAMENTE IPOFRAZIONATO CON TOMOTERAPIA (TOMO) ASSOCIATO A ORMONOTERAPIA (OT) IN PAZIENTI (PZ) AFFETTI DA ADENOCARCINOMA PROSTATICO (PC) AD INTERMEDIO/ALTO RISCHIO: ANALISI DI OUTCOMES CLINICI E TOSSICITÀ IN 82PZ TRATTATI CONSECUTIVAMENTE PRESSO L' UO DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DI MODENA

A. Bruni¹, E. Mazzeo¹, B. Lanfranchi¹, P. Barbieri¹, C. Tata¹, L. Rubino¹, L. Mohamed Lamine¹, I. Valli¹, F. Bertoni¹

¹UO Radioterapia AOU Policlinico di Modena, Italia

Scopo: Il trattamento curativo di pz con PC ad intermedio/alto rischio prevede la RT ± OT o in casi selezionati

la chirurgia. Regimi di dose escalation sembrano garantire migliori outcomes clinici anche grazie all'uso di un moderato ipofrazionamento quotidiano. Scopo dello studio è valutare efficacia e safety della RT ipofrazionata con TOMO in associazione ad OT.

Materiali e Metodi: Analisi retrospettiva monoistituzionale di 82pz consecutivi affetti da PC trattati con IG-IMRT con TOMO+OT dal 2008 ad oggi. L'età mediana era 72 anni; alla presentazione 23 pz presentavano PC a rischio intermedio, 50 pz ad alto rischio, mentre in 9pz vi era interessamento linfonodale pelvico. Il Gleason Score era <7 in 15 pz, 7 in 35 pz e >7 nei restanti 32 pz (mediana GS :7). Alla diagnosi 11pz presentavano linfadenopatie addominali. In tutti i pz la RT è stata associata a OT: in 5 in setting neoadiuvante, in 5 anche in concomitante e in 67 pz anche in adiuvante. La dose mediana di RT è stata 70Gy. Il planning target volume includeva prostata e vescichette in 26 pz, in 56 pz era aggiunta l'irradiazione pelvica (in 45 precauzionale, in 11 per N1 clinico). Per tutti i pz si è analizzato: sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da malattia (DFS) e sopravvivenza libera da ripresa biochimica (BFS). L'analisi univariata e multivariata è stata condotta per individuare eventuali fattori prognostici.

Risultati: Ad un follow up mediano di 24 mesi 67pz sono liberi da malattia, 7pz hanno presentato ripresa biochimica e 4pz mts a distanza; 1pz è deceduto a causa del PC. L'OS a 1- e 3 anni è rispettivamente pari al 98.4% (±1.6SE) e 91.1% (±4.3SE) con DFS pari a 90.1% (±3.9SE) e 65.4,1% (±9.8SE) e BFS 90% (±3.9SE) e 67.5% (±9.9SE) rispettivamente. All'analisi univariata la classe di rischio ($p=0,0001$) e linfonodi patologici ($p=0,01$) sono risultati fattori prognostici significativi e detrimentalmente per la BFS e DFS. Il trattamento è stato ben tollerato con soli 5 pz con tossicità acuta severa genitourinaria/rettale. Le tossicità tardive rilevate sono: rettale G3 in 6pz, genitourinaria G3 in 1pz. Nessun pz è deceduto per le conseguenze del trattamento RT.

Conclusioni: La nostra analisi dimostra che il trattamento IG-IMRT ipofrazionato con TOMO associato all'OT sia fattibile e "safe" permettendo ottimi outcomes clinici in pazienti affetti da PC a rischio intermedio/alto senza significativo aumento di tossicità pur comprendendo nei volumi le stazioni linfonodali.

C060

RADIOTERAPIA PELVICA ADIUVANTE E DI SALVATAGGIO CON IMRT-RAPIDARC: VALUTAZIONE DI TOSSICITÀ E CORRELAZIONE DOSIMETRICA IN 208 PAZIENTI CON CARCINOMA PROSTATICO

S. Ferrario^{1,4}, B.A. Jereczek-Fossa^{1,4}, C. Fodor¹, P. Fossati^{1,4,5}, D. Zerini¹, A. Cecconi¹, D. Zannoni⁴, R. Cambria², F. Cattani², F. Pansini², O. De Cobelli^{3,4}, R. Orecchia^{1,4,5}

¹Divisione di Radioterapia; ²Dipartimento di Fisica Medica; ³Divisione di Urologia Istituto Europeo di Oncologia; ⁴Università degli Studi di Milano; ⁵Centro Nazionale di Radioterapia Oncologia CNAO, Pavia,

Italia

Scopo: Confrontare retrospettivamente la tossicità della radioterapia sulla pelvi con tecnica a intensità modulata guidata dalle immagini (IG-IMRT) rispetto a radioterapia IG-IMRT sulla sola loggia prostatica. Valutare se i potenziali effetti collaterali legati all'irradiazione della pelvi possano essere controbilanciati dal maggior risparmio dei tessuti sani irradiati grazie all'impiego dell'IG-IMRT.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati dati relativi a 208 pazienti affetti da carcinoma prostatico, che sono stati sottoposti a IG-IMRT nel periodo dal 02.2010 al 02.2012, con intento adiuvante o di salvataggio, sulla sola loggia prostatica (102, gruppo PB) e su loggia prostatica più linfodi pelvici (106, gruppo P). L'indicazione all'irradiazione della pelvi è stata aggiunta in caso di riscontro di linfonodi pelvici positivi alla chirurgia o in caso di stato linfonodale negativo alla chirurgia (pN0) o stato linfonodale non noto (pNx) ma con rischio stimato di coinvolgimento linfonodale >30%. Si è ricorsi a un ipofrazionamento moderato (66-69 Gy in 30 frazioni, 2.2-2.3 Gy/frazione) con tecnica ad archi (RapidArc), boost simultaneo integrato e verifica del posizionamento con CBCT (cone-beam computer tomography). Le tossicità gastrointestinale (GI) e genitourinaria (GU) sono state valutate secondo i criteri RTOG/EORTC.

Risultati: La mediana del follow-up è 26 mesi. Non vi è una differenza statisticamente significativa tra tossicità acuta e tardiva GU/GI confrontando gruppo P versus PB. Dall'analisi dei DVH di retto e cavità peritoneale si sono evidenziati dei parametri significativamente correlati con la tossicità. Il volume di peritoneo che riceve dose > 2 Gy è correlato con lo sviluppo di tossicità acuta GI \geq G1 (cut off volume di peritoneo: 470 cc); le regioni del DVH del retto comprese tra 32 e 51 Gy sono fortemente correlate con la tossicità acuta GI \geq G1 (V51 <20%, V32 <53%) e le regioni del DVH del retto comprese tra 48 e 68 Gy sono fortemente correlate con la tossicità tardiva GI \geq G2 (V68 <4%, V48 <27%) come illustrato nella figura allegata.

Conclusioni: La tecnica IG-IMRT consente una radioterapia postoperatoria estesa ai volumi linfonodali pelvici senza alcun aumento clinicamente rilevante della tossicità acuta e tardiva.

C061

ORMONOTERAPIA E RADIOTERAPIA ADIUVANTE NEL CARCINOMA PROSTATICO: NOSTRA ESPERIENZA

G. Lazzari¹, A. Terlizzi², G. Laterza², G. Silvano¹

¹S.C. Radioterapia Oncologica e ²S.C. Fisica Sanitaria, P.O. S.G. Moscati, ASL Taranto, Italia

Scopo: Valutare retrospettivamente la sopravvivenza libera da recidiva biochimica e da metastasi in pazienti (pz) con adenoc. della prostata operata e con fattori di rischio, trattati con terapia antiandrogenica e radioterapia postoperatoria (PORT).

Materiali e Metodi: Tra il 2004 e il 2010 sono stati trattati con PORT per adenoc. prostatico ad alto rischio 130 pz, di cui 112 con un follow-up minimo di 45 mesi. Caratteristiche dei pz: età media 70aa, fattori di rischio: pT3-b pN0 R1 (73 pz); pT3a-b N0 R0 (39pz); mancato azzeramento del PSA postCH (12 pz). Tutti i pz sono stati sottoposti a PORT 3D multiportale sulla loggia prostatica (dose media 70Gy 64-74Gy). La pelvi è stata trattata in 22 pz con 46Gy (44-50,4Gy). La terapia ormonale è stata prescritta a discrezione del medico urologo/radioterapista in 62 pz/112, di cui bicalutamide in 44 pz, BAT in 13 pz; LHRH analogo in 6 pazienti. In funzione della terapia androgeno soppressiva sono stati distinti 2 gruppi di pz, HT e non HT.

Risultati: Complessivamente sono stati osservati 18 casi/112 (16%) di recidiva biochimica e 5 casi/112 (5%) di progressione metastatica a distanza. Nel gruppo HT la recidiva biochimica è avvenuta in 12 pz (10%), nel gruppo non HT è stata osservata in 6 pz (5%). Non è stata evidenziata tra i 2 gruppi una differenza significativa in sopravvivenza libera da recidiva biochimica ($p=0.29$) e in malattia metastatica a distanza ($p=0.14$). All'analisi univariata, stratificando per caratteri prognostici (R 0/1, PSA postCH azzerato o meno, terapia antiandrogenica si/no, Gleason Score) nel gruppo non HT è significativo per la recidiva biochimica il mancato azzeramento del PSA postCH ($p=0,002$). Nel gruppo HT, sia nei pz R0 che R1, è significativa per la recidiva biochimica la dose media erogata <72 Gy ($p=0.05$), per la progressione metastatica a distanza è significativa la presenza della componente 5 del GS ($p= 0.05$). Nel gruppo HT il trattamento con sola bicalutamide rispetto all'impegno dell'analogo e la durata delle terapia minore o maggiore di 3 anni sono risultati significativi (rispettivamente $p=0.04$; $p=0.03$) per la recidiva biochimica. Non significativo è risultato invece il mancato azzeramento del PSApostCH.

Conclusioni: I risultati nella nostra esperienza indicano nei pazienti con PSA postCH non azzerato un vantaggio della terapia antiandrogenica con analogo in corso di PORT e per una durata complessiva di 3 anni.

C062

LA REIRRADIAZIONE CON RADIOTERAPIA ESTERNA (RE-EBRT) NELLA RECIDIVA CLINICA LOCALE DI CARCINOMA PROSTATICO

F. Bazzani^{1,4}, D. Zerini¹, B.A. Jereczek-Fossa^{1,4}, S. Ronchi^{1,4}, C. Fodor¹, S. Ferrario^{1,4}, S. Colangione^{1,4}, M. Dispinzieri^{1,4}, M. Caputo^{1,4}, A. Maucieri^{1,4}, D. Zannoni^{1,4}, F. Gherardi¹, A. Vavassori¹, A. Cecconi¹, R. Cambri², C. Garibaldi², F. Cattani², O. De Cobelli^{3,4}, R. Orecchia^{1,4,5}

¹Divisione di Radioterapia Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia; ²Dipartimento di Fisica Medica, Istituto Europeo di Oncologia; ³Divisione di Urologia, Istituto Europeo di Oncologia; ⁴Università Degli Studi di Milano; ⁵Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italia

Scopo: Valutare l'efficacia e la tolleranza della reirradiazione con radioterapia a fasci esterni (re-EBRT) per recidiva clinica locale di cancro della prostata, dopo radioterapia radicale, postoperatoria o di salvataggio. Follow-up aggiornato rispetto all'Airo 2013

Materiali e Metodi: Tra il 02/2008 e il 10/2013, sono stati trattati con re-EBRT 32 pazienti (pz) con diagnosi biochimica e clinicamente evidente di recidiva locale a livello della prostata/letto tumorale in assenza di metastasi a distanza. Tutti i pz hanno effettuato TC total body o PET colina; alcuni pz hanno eseguito una RMN multiparametrica. La biopsia è stata effettuata in 19/32 pz. Età media, iPSA e Gleason Score (GS) alla diagnosi sono stati rispettivamente 73 anni, 15 ng/mL e 6. L'intervallo medio tra il trattamento primario e la recidiva locale è stato di 63 mesi. Le tecniche radioterapiche utilizzate per la re-EBRT sono state: 3D-CRT con IGRT, stereotassi, IMRT, stereotassi+IMRT, Cyberknife rispettivamente in 1,13,15,1e 2 pz. Gli schemi utilizzati: 25 Gy/5fr (23 pz), 30 Gy/6fr (7 pz), 32 Gy/4fr (1pz) e 15 Gy/3fr (1pz). Un trattamento ormonale concomitante è stato somministrato a 12 pz. La tossicità (tox) e la risposta della neoplasia sono stati valutati con RTOG/EORTC e RECIST. rispettivamente; sono state registrate inoltre la risposta biochimica e clinica al trattamento radiante.

Risultati: La re-EBRT è stata ben tollerata nella maggior parte dei pz: 24 e 28 pz non hanno mostrato rispettivamente tox genitourinario acuta (GU) e rettale (GI). La tox tardiva (follow up > 6 mesi disponibile in 17 pz) è stata: 4 pz con tox GI e 8 pz con tox GU < a G2. Il follow-up dopo re-EBRT è stato di 18 mesi. 2 pz sono deceduti per progressione di malattia a distanza, 19 pz sono attualmente vivi e non presentano malattia, 7 pz hanno avuto una recidiva biochimica (4 pz sono in controllo clinico con ormonoterapia), 4 pz hanno avuto una recidiva biochimica e clinica (3 pz in corso di terapia ormonale). Per uno dei pazienti di quest'ultimo gruppo è stato diagnosticato un tumore polmonare secondario.

Conclusioni: La re-EBRT di recidiva locale del carcinoma prostatico appare sicura e ben tollerata. Il controllo locale della malattia è stato buono con 19 pz liberi da recidiva biochimica o clinica (59%) a due anni. La maggioranza dei pz è libera da effetti collaterali acuti e tardivi. Per questo si potrebbe considerare la re-EBRT come un'alternativa, valida e non invasiva, ad altre modalità di trattamento.

C063

PAZIENTI CON ADENOCARCINOMA DELLA PROSTATA OLIGOMETASTATICO: LA RADIOTERAPIA PUÒ ESSERE UNA OPZIONE TERAPEUTICA?

F. Bellafiore, M. Valeriani, A. Carnevale, T. Falco, M. F. Osti, G. Scalabrino, M. Moraschi, C. Proietti, R. Maurizi Enrici

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

Scopo: Verificare il controllo locale e la sopravvivenza in pz con adc prostata (PCa) oligometastatico (≤ 5 lesioni) sottoposti a radioterapia (RT) a fasci esterni sul tumore primitivo e sulle metastasi.

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2010 a Dicembre 2013 sono stati trattati 10 pz con PCa oligometastatico. L'età media era di 70 anni (56-79), il GS mediano =7 (6-9), PSA mediano 40 (5.5-685). Sei pz presentavano una singola localizzazione secondaria; 2 o più localizzazioni sono state riscontrate in 4 pz per un totale di 17 lesioni trattate. Le metastasi (MTS) erano sia a livello osseo (la sede più frequente era la branca ischio-pubica seguita da costa, acetabolo ed L4) sia a livello linfonodale (LN) (lombo-aortico e mediastino superiore). I pz sono stati sottoposti a RT sul tumore primitivo secondo il seguente schema: 8 pz hanno effettuato trattamento IMRT-SIB in 25 fx su pelvi, VVSS e prostata, dose totale 45, 55 e 68.75Gy; 1 pz 45Gy su VVSS e 60Gy su prostata (3Gy/die); 1 pz 56Gy su VVSS e 74Gy su prostata (2Gy/die). La RT sulle MTS è stata scelta in funzione delle condizioni cliniche del pz, del numero e sedi delle metastasi: 8 MTS (4 ossee e 4 LN) trattate con RT stereotassica (SBRT) in 1-4 fx (Dose tot 14-32Gy). 9 MTS (5 ossee e 4 LN) trattate con fx giornalieri di 1.8-2.2 Gy in 20-25 fx (Dose tot 40-55Gy). Tutti i pz hanno ricevuto terapia ormonale (OT) concomitante.

Risultati: Un solo pz ha avuto sia una recidiva locale (prostata) sia una progressione di malattia (LN iliaco int dx) dopo 30 mesi dalla fine della RT. Dopo una media di 10.5mesi (range 1-30 mesi), 4 pz sono andati in progressione (1 pz a livello LN, 3 a livello osseo); 3 pz su 4 sono stati sottoposti a nuova RT (2 pz a SBRT, 1 a RT convenzionale). Attualmente, dopo un follow-up (f.u.) mediano di 31 mesi (range 7-49 mesi), 3 pz sono deceduti per cause non legate alla patologia nota, 1 pz e' in PD e sta effettuando chemioterapia, 6 pz sono in SD e proseguono i f.u. regolarmente ogni 6 mesi.

Conclusioni: Il nostro studio, seppur preliminare, riporta buoni risultati in termini di outcome in pz con PCa oligometastatico. Una casistica maggiore ed un f.u. più lungo potranno aiutarci ad individuare (mediante un'analisi dei fattori prognostici) quale sottogruppo di pazienti beneficerà maggiormente di un trattamento radiante curativo in alternativa alla sola OT (che attualmente è l'unica terapia standard nei pz metastatici).

C064

RADIOTERAPIA ESCLUSIVA ASSOCIATA AD ORMONOTERAPIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DELLA PROSTATA AD ALTO RISCHIO: ANALISI RETROSPETTIVA DEI RISULTATI A 10 ANNI

F. Perrotti¹, S. Di Santo¹, G. Caponigro¹, G.B.T. Cabrini¹, A. Vinciguerra¹, A. Augurio¹, M. Trignani¹, M. Di Nicola², D. Genovesi¹, G. Ausili Cefaro¹

¹UO di Radioterapia, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio", Chieti, ²Dipartimento di Scienze Biomediche, Università "G. D'Annunzio", Chieti, Italia

Scopo: Il carcinoma prostatico ad "alto rischio" è definito, secondo le Linee Guida del NCCN, come una forma caratterizzata da avanzato stadio clinico T (T2c/T3) e/o Gleason score >7 e/o PSA d'esordio >20 ng/ml. Il management terapeutico di tali forme comprende diverse opzioni tra cui la radioterapia conformazionale 3D a fasci esterni (3D-CRT) associata a ormonoterapia (OT). Scopo di questo studio è valutare l'outcome clinico in termini di Biochemical Disease-Free Survival (bDFS), Disease-Free Survival (DFS), Overall Survival (OS), e la tossicità acuta e tardiva, nei pazienti affetti da tumore prostatico ad alto rischio sottoposti a 3D-CRT esclusiva associata a OT.

Materiali e Metodi: Dal 2002 al 2012, su un totale di 254 pazienti abbiamo identificato retrospettivamente 120 neoplasie prostatiche a rischio "alto" trattate con 3D-CRT, con una dose totale compresa tra 70 e 76 Gy (2Gy/die) e associata a LHRH analogo o blocco androgenico totale (da 12 a 36 mesi). Al termine del trattamento 3D-CRT, i pazienti sono stati monitorati mediante dosaggio del PSA e visita urologica ogni 6 mesi. La tossicità è stata valutata secondo la scala del RTOG. Sono state determinate bDFS, DFS, OS. La bDFS è stata calcolata come l'intervallo di tempo tra la diagnosi istologica ed il fallimento biochimico, definito come un rialzo del valore di PSA superiore di 2 ng/ml rispetto al nadir; la DFS è stata definita come l'intervallo di tempo rispetto al fallimento biochimico o alla comparsa di metastasi.

Risultati: Abbiamo valutato 120 pazienti con età mediana di 71.9 anni ± 6.8 SD (range 48-90), PSA mediano all'esordio di 14.4 ng/mL (9.3-23.6 SD) e clinicamente stadiati come segue: cT1 in 4 pazienti; cT2 in 97 pazienti; cT3 in 15 pazienti e cT4 in 4 pazienti; cN1 in 11 pazienti. Il Gleason score è risultato ≤ 6 in 47 pazienti (39.2%), pari a 7 in 42 pazienti (35%), ≥ 8 in 27 pazienti (22.5%), missing in 4 (3.3%). Ad un follow-up mediano di 39 mesi (range 4-112), abbiamo osservato un tasso di bDFS, DFS, OS, rispettivamente di 82.7 ± 5.6 SD, 76.6 ± 8.7 SD, 86.0 ± 4.3 SD mesi. Abbiamo riscontrato tossicità acuta genitourinaria G3 nel 2.5% casi, nessuna tossicità acuta gastrointestinale G3-G4 e nessuna tossicità tardiva G3-G4.

Conclusioni: La nostra esperienza, in analogia con simili esperienze della letteratura, evidenzia che la 3D-CRT associata ad OT offre eccellenti risultati in termini di bDFS, DFS e OS e con un ottimale profilo di tossicità nel trattamento dei tumori prostatici ad alto rischio.

C065

EFFICACIA DELLA TOMOTERAPIA DI SALVATAGGIO, GUIDATA DALLA PET/TC COLINA, ASSOCIATA ALL'ORMONOTERAPIA/CHEMIOTERAPIA IN PAZIENTI CON RECIDIVA LINFONODALE DI UN ADENOCARCINOMA DELLA PROSTATA

A. Fodor¹, G. Berardi¹, C. Fiorino², M. Picchio³, E. Busnardo³, M. Kirienko⁴, E. Incerti³, I. Dell'Oca¹, C. Cozzarini¹, P. Mangili², M. Pasetti¹, R. Calandrino², L. Gianolli³,

N.G. Di Muzio¹

¹U.O. Radioterapia, ²Fisica Sanitaria, ³Medicina Nucleare, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Milano, ⁴Università Milano-Bicocca, Milano, Italia

Scopo: La terapia sistemica delle recidive linfonodali nei pazienti (pz) con carcinoma prostatico trattato ha un'efficacia limitata nel tempo. Abbiamo valutato l'efficacia ed i fattori predittivi della risposta di un trattamento radioterapico di salvataggio con tomoterapia, guidata dalla PET/TC colina, nei pz con recidiva linfonodale da carcinoma prostatico.

Materiali e Metodo: Da gennaio 2005 a marzo 2013 81 pz con recidiva biochimica [mediana PSA 2.59 ng/ml(0.61-187)] dopo chirurgia ± radioterapia adiuvante/di salvataggio o radicale e con sola recidiva linfonodale evidente alla PET/TC colina sono stati trattati con tomoterapia. Settanta due/81 pz sono stati trattati sui linfonodi pelvici e/o lombo-aortici fino alla DT=51,8Gy/28 fr e SIB fino a 65,5 Gy sul GTVPET. Nove pz, con sovrapposizione dei campi di terapia con quelli della radioterapia precedente sono stati trattati senza SIB fino alla DT=50-65.5 Gy/ 25-30 fr. Sesantuno/81 pz sono stati trattati con una terapia sistemica: 52 con ormonoterapia concomitante ed adiuvante, 8 pz con ormonoterapia+chemioterapia e 1 con ormonoterapia+ketoconazole.

Risultati: Con un follow-up mediano di 21.6(2.6-99.3) mesi, 74/81(91.4%) pz hanno presentato una diminuzione del PSA 3 mesi dopo la terapia. Una riduzione del PSA ≥80% è stata registrata in 48/81(59,3%) pz. La sopravvivenza globale(OS), il controllo locale(LRFS) e la sopravvivenza libera da recidiva clinica(CRFS) sono state di 86.4%, 89.2% e 50.0%, rispettivamente. Il controllo biochimico a 2 anni (bRFS) è stato di 40,2%. La terapia è stata ben tollerata con una tossicità tardiva>G2 rettale del 7,7% e GU del 16.2%. Il PSA nadir <0.1 ng/ml (HR:0.42) è stato identificato come fattore prognostico positivo per il controllo della malattia, mentre i linfonodi PET/TC colina positivi extra-pelvici (HR:4.6) e la pregressa radioterapia (HR: 3.7) sono stati identificati come fattori predittivi per la recidiva clinica dopo la tomoterapia di salvataggio all'analisi multivariata. L'ormonoterapia concomitante/adiuvante non ha dimostrato di avere un impatto sui risultati all'analisi uni e multivariata.

Conclusioni: La tomoterapia PET/TC colina guidata delle recidive linfonodali nei pazienti con carcinoma della prostata si è dimostrata una terapia sicura che da buoni risultati in termini di controllo locale e di sopravvivenza, in gruppi selezionati di pz potendo dilazionare il trattamento sistemico.

C066

REIRRADIAZIONE CON RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA PER RECIDIVA DI METASTASI CEREBRALI DOPO RADIOCHIRURGIA

C. Scaringi, G. Minniti, E. Clarke, V. De Sanctis, M. Valeriani, L. Nicosia, F. Bellafiore, F. Saporetto,

S. Narici, R. Maurizi Enrici

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

Scopo: La radiochirurgia stereotassica (SRS) è un trattamento efficace per le metastasi cerebrali con una sopravvivenza riportata di 7-14 mesi. Il controllo locale è nel range del 70-90% a 12 mesi. In questo studio abbiamo valutato l'efficacia della reirradiazione con radioterapia stereotassica frazionata come trattamento di salvataggio in pazienti con recidiva di metastasi cerebrali dopo SRS.

Materiali e Metodi: Tra Maggio 2008 e Dicembre 2012, 27 pazienti sono stati re-irradiati presso il nostro Dipartimento con radioterapia stereotassica frazionata per recidiva di metastasi cerebrali. Tutti i pazienti avevano un Karnofsky Performance Score ≥ 60 ed erano stati precedentemente trattati con SRS in singola frazione. L'intervallo di tempo mediano tra il trattamento iniziale con SRS e la reirradiazione è stato di 13.5 mesi. Al momento della recidiva tutti i pazienti sono stati trattati con radioterapia stereotassica frazionata (7-8 Gy x 3).

Risultati: La sopravvivenza mediana e il tasso di sopravvivenza a 12 mesi dopo la reirradiazione sono stati di 10.3 mesi e del 37%, rispettivamente. Sei pazienti erano vivi al momento dell'analisi. I tassi di controllo locale a 6 e 12 mesi sono stati del 90% e 72%, rispettivamente. Un KPS >70 (p=0.04) e la presenza di malattia extracranica (p=0.01) sono risultati essere fattori prognostici significativi associati a maggior sopravvivenza. In generale il trattamento è stato ben tollerato con bassa tossicità. La radionecrosi è stata riscontrata in 7 lesioni reirradiate e si è associata a deterioramento neurologico in 3 di queste.

Conclusioni: La radioterapia stereotassica frazionata è una opzione di trattamento fattibile associata ad un buon controllo locale e ad un livello di tossicità radio-indotta accettabile in pazienti selezionati con recidiva di metastasi cerebrali.

C067

REIRRADIAZIONE NEI GLIOBLASTOMI RECIDIVATI DOPO TRATTAMENTO STANDARD DI I LINEA: CONFRONTO CON CHIRURGIA, TERAPIA SISTEMICA DI SECONDA LINEA E TERAPIA DI SUPPORTO

P. Ciammella, M. Galeandro, A. Podgornii, N. D'Abbiero, A. Botti, E. Cagni, C. Iotti

Radiation Oncology Unit, Department of Advanced Technology, Arcispedale Santa Maria Nuova, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia Italia

Scopo: Di valutare l'impatto di una r irradiazione sulla sopravvivenza globale in pazienti affetti da glioblastomi (GBL) recidivati.

Materiali e Metodi: Dal 2007 al 2012 sono stati sottoposti a trattamento radio-chemioterapico standard 91 pazienti con diagnosi di GBL con una sopravvivenza globale (OS) di 15 mesi ed una sopravvivenza libera da

progressione di malattia di 9 mesi. Dei pazienti recidivati è stato analizzato l'approccio terapeutico di salvataggio ed sono stati confrontati i risultati in termini di OS.

Risultati: Alla recidiva, 6 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia di salvataggio e 37 a terapia sistemica di II linea. 15 pazienti sono stati re-irradiati (radioterapia stereotassica ad una dose di 25 Gy in 5 sedute all'isodose dell'80%) ed i restanti pazienti non considerati eleggibili per terapie attive sono stati affidati alle terapie di supporto. Il tempo medio intercorso tra il primo trattamento radiante e la re-irradiazione è di 10.8 mesi (range 6-54 mesi) e nessun paziente ha dimostrato tossicità acuta di $G>2$. L'analisi statistica ha evidenziato una maggiore sopravvivenza nei pazienti re-irradiati rispetto a quelli affidati alle cure palliative (33 vs 9.9 mesi, $p=0.0015$). Anche i pazienti sottoposti a chirurgia di salvataggio e a chemioterapia di II linea hanno dimostrato una sopravvivenza maggiore rispetto ai pazienti non trattati (17 mesi). La sopravvivenza mediana dalla recidiva è stata di 9.5 mesi per i pazienti re-irradiati, 5.5 mesi per quelli sottoposti a chirurgia o chemioterapia, e 2.5 mesi per i pazienti non trattati ($p=0.000001$). La figura 1 mostra le curve di sopravvivenza per i vari gruppi di pazienti. All'analisi multivariata l'età >65 anni e l'aver eseguito solo una biopsia all'esordio sono risultati fattori prognostici negativi ($p=0.005$) sulla sopravvivenza, mentre le altre caratteristiche cliniche e biologiche (metilazione MGMT, classe RPA, sede e volume del tumore iniziale, KPS alla diagnosi ed alla recidiva) non hanno dimostrato alcun impatto sull'outcome clinico. Nell'intero gruppo di pazienti ritrattati, la sede della recidiva (in-field vs out-field) non correla con la sopravvivenza, ma nel gruppo di pazienti re-irradiati quelli con recidive in-field sembrano avere una tendenza ad una maggiore sopravvivenza.

Conclusioni: la re irradiazione può garantire, in pazienti selezionati con recidiva/progressione di glioblastomi, un buon controllo di malattia ed un aumento della sopravvivenza senza particolari tossicità

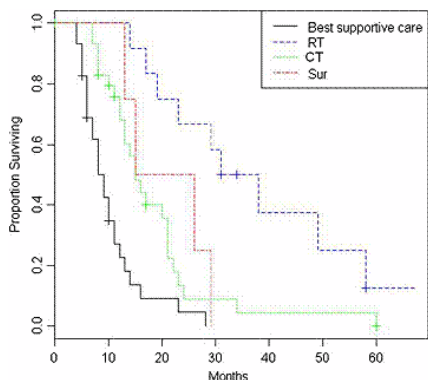


Figura 1.

C068

FATTIBILITA' E RUOLO DELLA REIRRADIAZIONE IN PAZIENTI CON RECIDIVA DI GLIOMA AD ALTO

GRADO DI MALIGNITA'

A.M. Ascolese, P. Navarria, A. Tozzi, E. Clerici, F. De Rose, E. Villa, C. Ifode, S. Pentimalli, T. Comito, G. D'Agostino, C. Franzese, M. Scorsetti

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

Scopo: 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: I criteri di selezione sono stati: buon PS (≥ 70) e ricaduta ad un tempo ≥ 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 recidiva. 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: Dal Gennaio 2006 al dicembre 2013 sono stati trattati 25 pazienti: 10 femmine e 15 maschi con un'età mediana di 41 anni (range 26-75 anni), 16 pazienti avevano diagnosi di Glioblastoma, 5 di oligastrocitoma anaplastico e 4 di astrocitoma anaplastico. Al momento della ricaduta, 11 sono stati sottoposti ad asportazione chirurgica e 8 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 25 Gy (range 20-50Gy) e il numero mediano di frazioni è stato di 5 (range 1-10 frazioni). Non è stata registrata nessuna tossicità acuta o subacuta tale da richiedere l'interruzione, il ricovero o importanti modificazioni della terapia steroidea e/o anticomiziale. Il follow-up mediano è stato di 11.1 mesi (range 1.3-19.2 mesi); la risposta secondo i criteri RANO è stata osservata in 14 pazienti (56%). La sopravvivenza mediana è stata di 11.5 mesi (range 1.3-19.2 mesi) la PFS ad un anno è stata del 30% e la OS ad 1 e 2 anni è stata del 40% e 20%. All'ultimo follow-up 12 pazienti erano vivi e 13 morti.

Conclusioni: nella nostra esperienza una reirradiazione è risultata un trattamento fattibile, senza tossicità di rilievo e con un controllo soddisfacente di malattia.

C069

PARAMETRI DOSIMETRICI ASSOCIATI A RADIO-NECROSI (RN) DOPO RE-IRRADIAZIONE CON RADIOCHIRURGIA (SRS) DI METASTASI CEREBRALI (MC)

L. Draghini¹, F. Trippa¹, M. Casale¹, L. Chirico¹, P. Anselmo¹, C. Giorgi², E. Maranzano¹

¹S.C. Radioterapia Oncologica Az. Ospedaliera S.Maria Terni; ²S.C. Neurochirurgia Az. Ospedaliera S.Maria

Terni, Italia

Scopo: Si è valutato se i volumi d'irradiazione (Vs) V10Gy, V12Gy e V15Gy delle MC siano parametri indicativi del rischio di RN in pazienti (pz) già trattati con radioterapia panencefalica (WBRT) e successivamente re-irradiati con SRS.

Materiali e Metodi: È stata condotta un'analisi retrospettiva delle caratteristiche dei pz con MC che hanno sviluppato RN dopo re-irradiazione con SRS. La diagnosi di RN è stata effettuata con RM e/o SPECT-CT con tecnezio MIBI.

Risultati: Dal 2003 al 2010 abbiamo sottoposto a re-irradiazione 70 pz con MC in progressione di malattia dopo WBRT (10 x 3Gy), 6 di questi hanno sviluppato RN. Le caratteristiche dei pz erano: maschi/femmine 3/3, età mediana 59 anni, KPS mediano 90%, classe RPA mediana 2. L'istologia del tumore primitivo era non-microcitoma polmonare, adenocarcinoma mammario e adenocarcinoma colico rispettivamente in 3 (50%), 2 (33%) e 1 (17%) pz. Tutti avevano una malattia sistemica stabile. L'intervallo mediano fra i trattamenti è stato di 17 mesi (range, 4-29), il volume mediano delle MC di 1,8 cm³ (range, 0,1-18,6) e la dose mediana di SRS 19 Gy (range, 16-21). Il follow-up mediano è stato di 13 mesi (range, 11-36). Tutti i pz con RN erano asintomatici alla diagnosi e lo sono rimasti. In 4 su 6 pz (67%) con RN i valori dei Vs sono risultati superiori a quelli raccomandati in letteratura: V10 >10,5 cm³, V12 >7,9 cm³, V15 >5,20 cm³ (Ohtakara K. et al J Neurooncol 2012, 108:201-209). Di seguito i Vs registrati. V10: 39.75, 53.4, 11.16 e 26.9 cm³, V12: 31.47, 44.16, 8.11 e 21.1 cm³ e V15: 22, 32.16, 5.54 e 14.7 cm³. Le dosi di SRS somministrate erano di 20 Gy, 17 Gy, 21 Gy e 18 Gy

Conclusioni: Le RN registrate risultano verosimilmente correlabili ai Vs V10Gy, V12Gy e V15Gy. Considerando che le dosi di SRS prescritte non superano quelle fissate dallo studio dose-finding dell'RTOG (Shaw E. et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000,47(2):291-298), i Vs risulterebbero influenzati dalla grandezza del target: per target più ampi Vs più alti. Una soluzione al problema potrebbe essere la prescrizione frazionata della dose.

C070

TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE INTRAMAMMARIE DOPO RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT) ESCLUSIVA DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA: ANALISI COLLABORATIVA DEL GRUPPO DI STUDIO IORT

L. Tomio¹, L. Cazzaniga², G. Gritti², M. Guenzi³, M. Alessandro⁴, M.F. Osti⁵, M.G. Cesaro⁶, A. Ciabattini⁷, G. Catalano⁸, N. Rondi⁹, G. Ivaldi¹⁰, C. Fillini¹¹, C. Iotti¹², C. Baiocchi¹³, A. Baldissera¹⁴

¹UO Radioterapia oncologica, Trento; ²UO Radioterapia oncologica, Bergamo; ³UOC Oncologia radioterapica, 3IRCCS A.O.U.San Martino, Genova; ⁴SC Radioterapia oncologica, Città di Castello; ⁵UOC

Radioterapia, Policlinico Sant'Andrea, Roma; ⁶UO Radioterapia oncologica, Treviso; ⁷UO Radioterapia oncologica, Ospedale S.Filippo Neri, Roma; ⁸Unità di Radioterapia, Multimedica SpA; Castellanza (VA); ⁹SCDU Radioterapia, Università degli Studi di Torino - AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; ¹⁰UO Radioterapia, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia; ¹¹SC Radioterapia oncologica, Cuneo; ¹²UO Radioterapia oncologica "G.Prodi, Reggio Emilia; ¹³UO Radioterapia oncologica, Vicenza; ¹⁴UO Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna, Italia

Scopo: Valutare la gestione e gli esiti della recidiva intramammaria e/o ai linfonodi regionali dopo IORT mediante un'analisi collaborativa all'interno dei Centri di radioterapia partecipanti al gruppo di studio IORT.

Materiali e Metodi: Dal 2001 al 2013 sono stati identificati 82 casi di recidiva loco regionale fra i 14 Centri partecipanti. Tutte le pazienti hanno ricevuto una dose singola di 21 Gy all'isodose del 90%.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

Età alla diagnosi (anni)	61 (36-87)
Istologia	
Carcinoma duttale infiltrante	71
Carcinoma lobulare infiltrante	9
Carcinoma mucinoso	1
Altro	2
Stadio T	
T1mi	2
T1a	1
T1b	19
T1c	41
T2	20
T4b	1
Stadio N	
N0	62
N1mi	2
N1a	11
N2a	4
N3a	5
Grading	
G1	7
G2	44
G3	33
Recettori (E+Pg)	
Positivi	59
Negativi	22
Non valutabili	3
Stato dei margini	
Indenni	73
Close	5
Positivi	5
Non valutabili	1

Risultati: Le caratteristiche delle pazienti sono descritte nella Tabella 1. La sede della recidiva era la seguente: recidiva intramammaria isolata (76 casi); recidiva intramammaria e recidiva linfonodale (1 caso); recidiva intramammaria e metastasi a distanza (2 casi); recidiva linfonodale isolata (3 casi). Per quanto riguarda le 79 recidive intramammarie 63 casi erano in field (79,8%), 11 in altri quadranti (13,9%) e 5 erano miste (in field e altro quadrante, 6,3%). Il tempo mediano di comparsa della recidiva era di 37 mesi (range 6 - 123). Il trattamento di recupero della recidiva intramammarie isolata è stato il seguente: mastectomia sola in 53 casi (69%), mastectomia e radioterapia in 7 casi (9,2%), riquadrantectomia e radioterapia in 6 casi (7,8%),

mastectomia e dissezione ascellare in 3 casi (3,8%), quadrantectomia da sola in 3 casi (3,8%), chemioterapia da sola in 3 casi (3,8%), e ormonoterapia in 2 casi (2,6%). Le pazienti con recidiva linfonodale ± recidiva mammaria sono state trattate con dissezione ascellare ± mastectomia o sola ormonoterapia, mentre le 2 pazienti con recidiva locale e malattia sistemica hanno ricevuto rispettivamente solo chemioterapia o chemioterapia + radioterapia. Attualmente 69 pazienti (84,1%) sono viventi senza malattia, 5 (6,1%) sono viventi con malattia e 8 (9,8%) sono decedute per progressione locale (1 caso), a distanza (5 casi) e per seconda neoplasia (2 casi). Nessuna delle pazienti trattate nuovamente con chirurgia conservativa ± radioterapia esterna ha avuto tossicità e ripresa di malattia.

Conclusioni: la mastectomia, con o senza radioterapia, rappresenta la modalità di trattamento principale in caso di recidiva mammaria dopo IORT tuttavia un trattamento più conservativo con reirradiazione potrebbe essere considerato in casi selezionati e merita ulteriori approfondimenti. Gli effetti tardivi dopo reirradiazione risultano limitati.

C071

CORRELAZIONE TRA VOLUME DELLE LESIONI ED EFFICACIA DEL TRATTAMENTO RADIANTE ESTERNO DELLE METASTASI

J. Capuccini¹, S. Cima¹, M. Pieri¹, L. Tontini¹, R. Vanini², G. Compagnone², A. Angelini², D. Balestrini³, C. Degli Esposti³, S. Cammelli¹, G. Frezza³

UO Radioterapia Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Italia

Scopo: L'obiettivo di questo studio retrospettivo osservazionale è quello di valutare l'esistenza di una correlazione tra la dimensione delle lesioni ossee sottoposte a trattamento radiante esterno (RTE) e la risposta al trattamento, in pazienti affetti da metastasi ossee.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati 46 pazienti (pz) afferiti nelle tre Radioterapie di Bologna (Policlinico Sant'Orsola-Malpighi e Ospedale Bellaria) con un'età media di 70 anni (range 37-93anni) e follow up di sei mesi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RTE in frazione unica (800 cGy) mediante campi multipli o contrapposti su lesioni metastatiche dolenti. Il dolore prima e dopo (ad un mese) il trattamento è stato misurato secondo la scala NRS, considerando risposta al trattamento la diminuzione di almeno un punto dell'NRS rispetto all'NRS pre-terapia (E. Chow, "International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases", *Radiother Oncol*, 2002). Le lesioni ossee sono state valutate radiologicamente e il volume misurato sulla TC di simulazione come prodotto dei 3 diametri principali per il fattore di conversione 0,52. Su questi parametri è stato eseguito un confronto mediante test T-student a due code per dati appaiati con soglia di significatività pari al 5%.

Risultati: L'NRS medio pre-terapia era 6 (range 0-10). Nei 43 pazienti valutabili (3 non valutabili perché deceduti) si è osservato un miglioramento significativo post-trattamento ($p < 0,001$) con un NRS in media di 3 (range 0-7) in 42 pz ed un peggioramento di 2 punti in 1 pz, in accordo con i dati di letteratura ("Re-irradiation for painful bone metastases-A systematic review", Wong E. *et al.*, *Radiotherapy and Oncology*, 2013). Il volume medio delle lesioni era di 172.71cc (range 0,89-1683,32). Dei 42 pazienti con miglioramento della sintomatologia algica, i 22 pz (52%) con NRS da 0 a 3, valore medio 2, avevano un volume medio di 165,36 cc, i 20 pz (48%), con miglioramento dell'NRS > 3 , valore medio 5, avevano un volume medio di 197,67cc.

Conclusioni: Seppur su un numero esiguo di pazienti, i risultati di quest'analisi deporrebbero per una non significativa correlazione del volume delle lesioni con la risposta al trattamento radiante nell'immediato post-trattamento.

C072

FATTORI PREDITTIVI DI CONTROLLO LOCALE E SOPRAVVIVENZA DOPO RADIOCHIRURGIA O RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA GUIDATA DALLE IMMAGINI DELLE METASTASI OSSEE NEL PAZIENTE OLIGOMETASTATICO

S. Ursino¹, V. Menghini¹, S. Montrone¹, M. Cantarella¹, D. Delishai¹, G. Coraggio¹, F. Pasqualetti¹, F. Matteucci¹, R. Morganti², M.G. Fabrini¹

¹U.O. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Chiara, Pisa; ²Consulente Biostatistico, Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Chiara, Pisa, Italia

Scopo: Validare i fattori predittivi di controllo locale (LC), progressione sistemica di malattia (PDS) e sopravvivenza totale (OS) dopo Radiochirurgia (SRS) o Radioterapia Ipo frazionata GUIDATA dalle Immagini (Hypofx-IGRT) delle metastasi ossee nel paziente con malattia oligometastatica.

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2010 a Dicembre 2013, 40 pazienti sono stati sottoposti a SRS o a Hypofx-IGRT. Le metastasi ossee erano determinate dai seguenti tumori primitivi: Prostata (40%), Mammella (17,5%), Polmone (15%), Rene (2,5%), Melanoma (5%), Retto (5%), Vescica (7,5%), Utero (5%), Esofago (2,5%). Il trattamento SRS ha previsto l'erogazione di una dose di 24Gy in un'unica seduta mentre il trattamento Hypofx-IGRT di 27Gy in 3 sedute. Le variabili considerate per il LC sono state la risposta PET a 6 mesi (risposta completa o parziale vs malattia stabile o in progressione) ed il volume del PTV (< 50 cc vs > 50 cc) mentre per la PDS e l'OS è stato incluso anche lo Status Oligometastatico (Osseo vs Osseo ed Extraosseo).

Risultati: Ad un follow up mediano di 18 mesi, il LC a 2 anni è risultato del 77,5% nei pazienti in risposta PET e del 31% nei pazienti con malattia non responsiva

dopo radioterapia ($p=0,023$ log-rank test); il ruolo della PET come fattore predittivo del LC è stato confermato anche alla successiva analisi multivariata ($p=0,041$; HR=0,211). L'OS a 5 anni è risultata del 90,3% e del 41,7% rispettivamente nei pazienti con Status Oligometastatico Osseo e per quelli con Status Oligometastatico Osseo ed Extraosseo ($p<0,001$ log-rank test). Anche in questo caso la successiva analisi multivariata per l'OS ha confermato la significatività della variabile Status Oligometastatico ($p=0,005$; HR=0,176). Il modello finale di Cox per l'OS, comprensivo delle 3 variabili considerate (risposta PET; volume PTV; Status Oligometastatico), è risultato significativo ($p<0,001$). Infine anche la PDS a 1 anno è risultata significativamente differente tra i pazienti con sola malattia ossea (10%) e con malattia ossea ed extraossea (47%) ($p=0,024$ log-rank test).

Conclusioni: L'analisi finale dei nostri risultati mostra che nell'ambito della malattia oligometastatica, i pazienti con localizzazioni solo ossee presentano una significativa riduzione del rischio di morte rispetto ai pazienti con localizzazioni ossee e viscerali. In questi pazienti la risposta PET (completa o parziale) della lesione trattata è predittiva di un maggior controllo locale della stessa a lungo termine.

C073

SINGOLA SESSIONE (SS) VS MULTISESSIONE (MS) RADIOCHIRURGIA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI VERTEBRALI

A. Pontoriero¹, G. Iati¹, E. Risoletti¹, C. Rifatto¹, F. Borzi¹, F. Midili², C. Siragusa², S. Pergolizzi¹, C. De Renzis¹

¹U.O.C. di Radioterapia, ²U.O.C. di Fisica Sanitaria - Università degli Studi di Messina, Italia

Scopo: La radiochirurgia extracranica IGRT in questi ultimi anni si è imposta come valida metodica per la palliazione di selezionati pazienti con metastasi vertebrali. Scopo dello studio è confrontare l'efficacia della singola sessione (SS) e della multiseSSIONE (MS) dei trattamenti di radiochirurgia stereotassica in pazienti con metastasi vertebrali. End-point secondario è verificare la fattibilità di un trattamento in singola frazione SS di 8Gy (SS-8Gy).

Materiali e Metodi: Gli autori hanno condotto una revisione retrospettiva dei risultati clinici di 40 pazienti trattati con radiochirurgia CyberKnife e Spine-Tracking Method presso l'Università degli Studi di Messina in un periodo compreso tra Febbraio 2007 e Febbraio 2014. Ventidue pazienti sono stati trattati con un regime di singola SS con una dose mediana di 8Gy (range, 8-16Gy), mentre 18 Pazienti sono stati trattati con un approccio MS con una dose mediana di 18Gy (range, 16-20Gy in 2 frazioni, 18-21Gy in 3 frazioni). Nel gruppo di pazienti SS-8Gy che sono stati trattati con una singola frazione di 8Gy è stata utilizzata una pianificazione inversa che consentiva di ottenere un GTV-Boost simultaneo (range, 12-16Gy) sul volume lesiona-

le, una copertura dell'intero volume vertebrale di almeno 8Gy e una dose midollo minore di 8Gy.

Resultati: Il controllo del dolore è migliorato in tutti i pazienti dopo il trattamento. Nessuna differenza è stata osservata nei due gruppi (SS vs MS) in termini di controllo locale di malattia, di tossicità e di miglioramento dei deficit neurologici. La necessità di ritrattamento a lungo termine è stata inferiore nel gruppo MS. Nel sottogruppo SS-8Gy, a fronte di una dose prescritta inferiore, l'aggiunta di un Boost concomitante, ottenuto con una prescrizione mediana di dose del 55% (range, 62-42) e la copertura dell'intero volume vertebrale ha consentito di ottenere un controllo del dolore simile ai gruppi SS e MS con un controllo di malattia analogo al gruppo MS senza una richiesta di ritrattamento.

Conclusioni: I regimi di Singola o Multi-sessione in radiochirurgia stereotassica sono entrambi efficaci nel trattamento delle metastasi vertebrali. L'approccio in singola sessione fornisce un maggiore controllo del dolore precoce, invece, l'approccio multiseSSIONE consente di ottenere un maggiore controllo del tumore e una minore necessità di ritrattamento nei sopravvissuti a lungo termine. La singola sessione SS-8Gy abbatte la differenza in termini di controllo di malattia tra la SS e la MS.

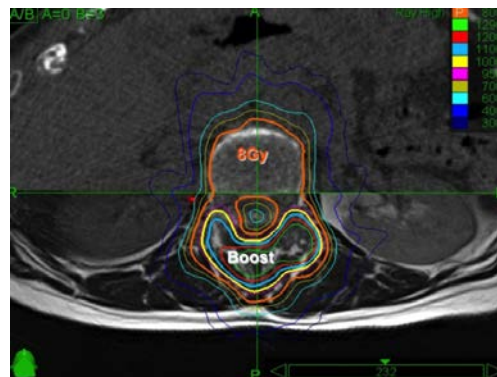


Figura 1.

C074

EFFICACIA DELLA CRIOTERAPIA IN ASSOCIAZIONE ALLA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE DA METASTASI OSSEE: UNO STUDIO DI FATTIBILITÀ TRAMITE ANALISI DELLA PROPENSITÀ

M. Di Staso¹, P. Bonfili¹, P. Franzese¹, V. Ruggieri¹, G.L. Gravina^{1,2}, F. Marampon², M.E. La Verghetta², M. Cerasani², S. Parente², L. Ferella², L. Zugaro³, L. Gregori³, C. Masciocchi³, E. Di Cesare^{1,2}

¹Divisione di Radioterapia, Ospedale San Salvatore L'Aquila; ²Divisione di Radioterapia e Radiobiologia, Università degli studi dell'Aquila; ³Divisione di Diagnostica per immagini, Università degli studi dell'Aquila, Italia

Scopo: Scopo dello studio è stato quello di analizzare se

l'uso sequenziale della radioterapia(RT)alla crioablazione(CA) possa avere effetti favorevoli sulla gestione clinica del dolore dipendente da lesioni ossee metastatiche in comparazione con CA o RT somministrati come trattamenti individuali.

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi nello studio 154 pazienti con metastasi ossee sintomatiche acclerate sia istologicamente che radiologicamente. Tutti i soggetti riferivano dolore localizzato a livello della sede della metastasi ossea con un punteggio > a 5 alla scala VAS o un punteggio <a 5 durante uso di terapia con oppiacei. In 44 soggetti è stata eseguito un trattamento di Crioablazione. Di questi, 22 sono stati poi sottoposti a terapia radiante (20Gy in 5f razioni giornaliere), a distanza di circa 10 giorni dalla seduta CA. Tali soggetti sono stati retrospettivamente comparati, tramite analisi della propensione, ad un gruppo di pazienti sottoposti a CA o a RT somministrati come trattamenti individuali. Il grado di diminuzione del dolore in termini di risposta completa(CR) o parziale (PR) e il cambiamento nella qualità di vita (QoL) percepita sono stati valutati a 12 settimane dai trattamenti.

Risultati: Una percentuale significativamente alta di soggetti trattati con CA(37% ; p=0.016) o CA seguito da RT(72%;p< 0.0001) riferiva una CR quando comparati a pazienti trattati con RT esclusiva (13%). L'aggiunta dellaRT alla CA ha visto un aumento significativo del tasso di CR se confrontata con la sola CA(p=0.034). La percentuale più alta di CR si è osservata nei pazienti trattati con CA o con CA seguita da RT con risultati simili in termini di miglioramento percepito della QoL. Il 14%dei pazienti nel gruppo RT, il 36% nel gruppo CA e il 72% nel gruppo combinato CA-RT non hanno avuto necessità di terapia oppiacei, con riduzione della necessità di tale trattamento più evidente nel gruppo sottoposto a trattamento combinato. Trentasette (84%)pazienti sono stati sottoposti con successo alla ablazione senza complicanze. La percentuale di complicanze maggiori è stata del 16%. La morbilità non è risultata significativamente differente tra il gruppo trattato con RT e quello trattato con RT associato alla CA.

Conclusioni: L'aggiunta di RT sequenziale alla CA sembra impattare favorevolmente sul dolore percepito, con un profilo di tossicità accettabile. Tuttavia, i nostri dati dovrebbero essere interpretati con cautela e potrebbero essere utilizzati come studio pilota sul quale delineare studi controllati randomizzati più ampi.

C075

FORWARD IMRT (FIMRT) NEL TRATTAMENTO PALLIATIVO DELLE METASTASI OSSEE: ANALISI RETROSPETTIVA

S. Campoccia¹, F. Cabras², A. Carai, L. Caravatta¹, S. Marogna¹, S. Mossa¹, E. Orefici¹, G. Piredda², V. Schirra¹, A.M. Scapati¹

¹U.O. Radioterapia Oncologica - Ospedale S. Francesco-Nuoro; ²U.O. Fisica Sanitaria - Ospedale S. Francesco-Nuoro, Italia

Scopo: Valutare la tossicità acuta e tardiva e la risposta ad un trattamento ipofrazionato delle metastasi ossee con schedula 4 Gy x 5 e tecnica FIMRT.

Materiali e Metodi: Dal dicembre 2011 al marzo 2014, sono stati trattati 46 pazienti (pts) affetti da metastasi ossee non oligometastatiche, PS ECOG 0-3. È stato utilizzato un LINAC con collimatore multilamellare e fotoni da 6MV. Tutti i pts hanno eseguito TC di simulazione. La tecnica prevedeva l'uso di campi multipli modulati per eliminare le aree di sovradosaggio >110% e ottenere una V95>90% per il PTV. Se necessario venivano inseriti filtri a cuneo. Abbiamo valutato la tossicità acuta e tardiva secondo RTOG/EORTC. Il dolore era misurato con scala VAS e la risposta antalgica secondo i criteri di Chow (IJROBP 2011). I pazienti hanno eseguito follow-up (fup) ambulatoriale o telefonico.

Risultati: Sono stati effettuati 60 trattamenti radianti (6 su rachide cervicale, 21 su rachide dorsale, 7 su rachide lombare, 15 su bacino, 2 su femori, 2 su omeri, 6 su coste, 1 su mandibola); i pts, con età mediana 66,5 anni (range 45-84), presentavano metastasi ossee singole in 6 casi, multiple in 40, malattia viscerale in 37, chemioterapia in atto o pregressa in 28; 25 pts erano in terapia con difosfonati. Le metastasi ossee erano sintomatiche in 41 pts (53 trattamenti a scopo antalgico in 40 pts; compressione midollare in 1 pt) e a rischio di frattura in 5 pts (6 lesioni trattate). Nei pts sintomatici per dolore il VAS massimo medio era 6 (range 3-10). Il fup medio è stato di 8,4 mesi (range 0,5-29) e la sopravvivenza media di 9,2 mesi (range 1-30). Abbiamo osservato tossicità acuta in 11 pts, 8 dei quali trattati con chemioterapia (nausea e vomito G1-2 in 6 pts, diarrea G1-2 in 2 pts, leucopenia G1 in 1 pt) e tossicità tardiva in 1 caso (atrofia mucosa G1). La risposta antalgica è stata completa in 19 casi (35,8%), parziale in 32 (60,4%), nessuna risposta in 1, indeterminata in 1. La risposta ottenuta si è mantenuta fino all'ultimo controllo o al decesso in tutti i pts eccetto per un pt, che è stato reirradiato. Abbiamo osservato il crollo di 1 vertebra irradiata.

Conclusioni: Il trattamento palliativo delle metastasi ossee con FIMRT è ben tollerato e associato ad un alto tasso di risposte. Crediamo che in un'era di trattamenti oncologici sempre più efficaci, possa essere appropriato, nell'ottica del rapporto costo/beneficio, l'uso di tecniche radioterapiche complesse anche in questa tipologia di pts.

C076

DOSIMETRIA DEGLI OAR NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON LINFOMI: VANTAGGI DELL'IMPIEGO DI UN PIANO INCLINATO PER RIDURRE I RISCHI DI IRRADIAZIONE DI CUORE, MAMMELLA E POLMONE.

M. Benassi¹, L. Di Murro¹, M.D. Falco¹, B. Tolu¹, E. Ponti¹, P. Bagalà¹, R. Santoni¹

¹Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Imaging Molecolare, Radiologia Interventistica e Radioterapia, U.O.C. di Radioterapia, Policlinico Tor Vergata, Roma, Italia

Scopo: Ottimizzare il piano di trattamento in giovani pazienti affette da Linfoma con stadio I-II e localizzazione sovradiaframmatica, utilizzando, nel posizionamento, un piano inclinato che permette la riduzione di dose agli organi a rischio (OAR) quali mammelle, cuore, parenchima polmonare ed arterie coronarie.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 19 pazienti affetti da Linfoma in stadio I-II a localizzazione sovradiaframmatica e candidati al trattamento radioterapico, sul mediastino, dopo chemioterapia e presentatesi presso il nostro centro dal Marzo 2011 all'Ottobre 2012. Ogni paziente è stato sottoposto a due TC di centraggio, l'una effettuata in posizione supina standard e l'altra tramite l'impiego di un semplice piano inclinato di 15°. È stato, quindi, realizzato un confronto tra i due piani di trattamento analizzando diversi parametri dosimetrici. La valutazione di tali parametri è stata realizzata per i seguenti OAR: corpi mammari, cuore, parenchima polmonare ed origine delle coronarie.

Risultati. Nei piani di trattamento realizzati utilizzando il piano inclinato è stato registrato un vantaggio statisticamente significativo per le dosi ai corpi mammari in termini di V5, V20 e V30. Un risultato analogo è stato ottenuto per i parametri V5 e V10 del volume cardiaco e dell'origine delle arterie coronarie. Nessun vantaggio è stato, invece, registrato nel risparmio del parenchima polmonare.

Conclusioni. L'impiego di terapie integrate nel trattamento dei linfomi permette oggi una lunga sopravvivenza dei giovani pazienti affetti da questa patologia; d'altro canto il danno correlato ad esse aumenta il rischio di seconde neoplasie e patologie cardiovascolari. L'utilizzo di un semplice "device", quale il piano inclinato, permette di ottenere un'ottimizzazione del piano di trattamento garantendo un risparmio di dose ai corpi mammari ed al cuore e riducendo di pari passo la tossicità correlata al trattamento stesso.

C077

VOLUMI CLINICI NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO PRE-OPERATORIO DEI SARCOMI DELLA PARTI MOLLI DEGLI ARTI: ESPERIENZA DEL POLICLINICO S. ORSOLA-MALPIGHI

A. Cortesi¹, S. Cammelli¹, A. Galuppi¹, S. Campagnoni², A. Arcelli¹, F. Labropoulos¹, A. Guido¹, I. Ammendolia¹, G. Compagnone³, C. Parmeggiani³, A. Ferraro², G. Bianchi², M. Zompatori¹

¹UO Radioterapia, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna; ²UO IOR, Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna; ³Fisica Sanitaria-Radioterapia, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

Scopo: Definizione dei volumi di irradiazione e valutazione della risposta clinico-radiologica dopo radioterapia (RTE) e nel follow-up (FU) nei sarcomi dei tessuti molli degli arti sottoposti a trattamento radio-chemioterapico neoadiuvante.

Materiali e Metodi: Dal 2005 al 2014 sono stati

selezionati 83 pazienti (27 femmine, 56 maschi), età mediana 59 anni (range: 23-87 anni), trattati con diversi schemi di chemioterapia (CT) e RTE neoadiuvanti. Criteri di selezione dei pazienti per RTE preoperatoria: lesioni di grandi dimensioni o in stretta contiguità con strutture critiche quali nervi o vasi. L'approccio radioterapico preoperatorio ha consentito di irradiare volumi ridotti rispetto alla RTE postoperatoria e di erogare dosi totali inferiori (50 Gy in 25 frazioni + eventuale boost di 20 Gy se margini positivi, vs 60-66 Gy in 30 frazioni). In base alle immagini TC/RMN di esordio è stato contornato il Gross Tumor Volume (GTV) inteso come volume macroscopico di malattia visibile nelle sequenze T1-pesate della RMN. Laddove le modalità di acquisizione lo permettevano, sono state fuse le immagini RMN con quelle della TC di centratura. Per la definizione del CTV, al GTV è stata data un'espansione di 4 cm in senso cranio-caudale, eccetto ove presenti barriere anatomiche, e 1 cm in senso antero-posteriore e latero-laterale. PTV= CTV + 1 cm in maniera isotropica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TC, RMN ed eventuale PET prima della RTE, al termine della stessa e prima dell'intervento chirurgico, e nel FU.

Risultati: Alla RMN, TC di rivalutazione pre-operatoria le dimensioni volumetriche della massa tumorale hanno mostrato una riduzione media pari al 27,4%, garantendo così un approccio chirurgico meno invasivo. Il FU (mediana 45,7 mesi; range 9-87 mesi) ha mostrato un'ottima risposta clinica e radiologica: il 13,3% dei pz presentava modesto linfedema, il 6,6% lieve deficit funzionale e il 3,7% riduzione della sensibilità nella zona trattata. Il 95,2% dei pz non mostrava segni di recidiva locale.

Conclusioni: La RTE neoadiuvante assicura una riduzione volumetrica della neoplasia per poter garantire un intervento chirurgico più conservativo e meno invasivo e consente un buon controllo locale di malattia nel follow-up.

C078

RISPOSTA AUTO-ANTICORPALE NEI CONFRONTI DI MOLECOLE DELLA MATRICE EXTRACELLULARE E DI PROTEINE DELLO STRESS CELLULARE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA RADICALE PER TUMORE LOCALIZZATO DELLA PROSTATA

E. Ponti¹, G. Ingrosso¹, M. Fantini², A. Nardi³, L. Masuelli⁴, A. Modesti², A. Lancia¹, C. Bruni¹, F. Pietrasanta¹, R. Santoni¹, R. Bei²

¹Department of Diagnostic Imaging, Molecular Imaging, Interventional Radiology and Radiotherapy, University of Rome "Tor Vergata", Rome; ²Department of Clinical Sciences and Translational Medicine, University of Rome "Tor Vergata", Rome; ³Department of Mathematics, University of Rome "Tor Vergata", Rome; ⁴Department of Experimental Medicine, University of Rome "Sapienza", Rome, Italia

Scopo: Indagare in pazienti affetti da tumore localizzato

della prostata l'effetto della radioterapia sulla produzione di auto-anticorpi contro: molecole della matrice extracellulare (ECM), heat shock proteins (HSPs), proteina ribosomiale P0, EGFR, ErbB2 e PSA.

Materiali e Metodi: In 35 pazienti, sottoposti a radioterapia conformazionale (76 Gy, 2 Gy/die) presso la U.O.C. di Radioterapia del Policlinico di Roma, Tor Vergata, è stato effettuato un prelievo sierico prima e 8 mesi dopo la radioterapia; il siero del campione controllo era di 29 donatori del Centro di Trasfusione dell'Università di Roma La Sapienza. I sieri sono stati analizzati con tecnica ELISA e Western Blotting. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il Wilcoxon sum rank test e il signed-rank rispettivamente per variabili indipendenti e appaiate. L'analisi non parametrica della varianza è stata impiegata per valutare l'effetto delle variabili cliniche e terapeutiche sulla risposta immunitaria.

Risultati: Nei pazienti affetti da tumore della prostata, il titolo anticorpale di IgG verso le molecole della ECM e verso la HSP90 pre-radioterapia era significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo dei donatori sani ($p < 0.05$); il titolo auto-anticorpale dei pazienti irradiati, a 8 mesi dal termine della radioterapia, ha subito una netta e significativa riduzione [Collagene I ($p = 0.0009$); III ($p = 0.0003$); Fibronectina ($p = 0.0003$); HSP90 ($p = 0.0012$)]. Otto mesi dopo il termine della radioterapia si è avuto un aumento delle IgG anti-P0 in 10/35 pazienti i quali, rispettivamente a 18 e 24 mesi dal termine dalla radioterapia, hanno mostrato un decremento del PSA totale maggiore rispetto ai restanti 25 pazienti che non hanno sviluppato auto-immunità verso la proteina P0 ($p = 0.027$ e $p = 0.08$). Il trattamento radiante non ha modificato i livelli di anticorpi contro EGFR, ErbB2 e PSA.

Conclusioni: I nostri dati dimostrano, per la prima volta, che il trattamento radiante modifica significativamente la risposta auto-anticorpale verso la ECM e le proteine dello stress cellulare. Il titolo sierico di IgG anti ECM, HSPs e proteina P0 potrebbe essere utile nella valutazione della risposta e nel monitoraggio dei pazienti affetti da tumore localizzato della prostata, sottoposti a radioterapia radicale. Il nostro lavoro contribuisce ad una maggiore comprensione dei meccanismi immuno-radiobiologici che si verificano nel corso del trattamento radiante.

C079

DEFINIZIONE DI UN MARCATORE BIOLOGICO PER LA RADIOSENSIBILITÀ INDIVIDUALE IN PAZIENTI ONCOLOGICI

E. Facco¹, D. Zafiroopoulos², F. Pellegrino¹, E. Groff¹, P. Stritoni¹, M.L. Friso¹, F. Berti¹, M. Basso¹, L. Corti¹

¹S.C. Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova; ²Istituto Nazionale Fisica Nucleare, Laboratori di Legnaro (INFN - LNL), Legnaro (Padova), Italia

Scopo: Il progetto si propone di validare, come marca-

tore biologico per la radiosensibilità individuale, il numero di rotture cromatidiche riscontrate dopo aver irraggiato in vitro (nella fase G2 del ciclo cellulare) i linfociti di sangue periferico di pazienti oncologici non trattati. Tale marcatore permetterà di distinguere gli individui con una finestra terapeutica stretta, i quali potrebbero sviluppare effetti severi (riconducibili a quelli riscontrati in pazienti affetti da ataxia telangiectasia AT, altamente radiosensibili), da quelli con una finestra terapeutica ampia, i quali trarrebbero vantaggio da un approccio che preveda un aumento della dose utilizzata in fase di radioterapia.

Materiali e Metodi: Un campione di sangue di 2,5 ml viene prelevato dai pazienti con tumore diagnosticato e prima di ogni tipo di terapia. Le sedi di tumore prese in considerazione sono le seguenti: testa-collo, colon-retto, mammella, prostata, tumori ginecologici. In seguito all'irraggiamento dei campioni alla stessa dose di raggi gamma (sorgente ⁶⁰Co, gamma beam; 1 Gy - rate di 0.5 Gy/minuto), vengono eseguite colture di linfociti periferici del sangue differenziate in base all'impiego di caffeina. I dati ottenuti dai campioni senza caffeina rappresentano il danno cromosomico residuo dopo l'effetto della riparazione avvenuto al punto G2 del ciclo cellulare, mentre quelli del secondo campione riflettono gli effetti dell'abrogazione del punto G2 ad opera della caffeina. La differenza tra questi due valori di G2 viene proposta come parametro di sensibilità individuale per valutare la radiosensibilità intrinseca e la predisposizione al cancro. Si procederà inoltre alla valutazione della qualità di vita dei pazienti arruolati nelle seguenti fasi: pretrattamento, post-trattamento e dopo 6 mesi di follow-up.

Risultati: Si tratta di uno studio in corso. Si ritiene che i risultati ottenuti possano fornire uno strumento innovativo nella pratica clinica in grado di prevedere la radiosensibilità individuale (IRP) necessaria per procedere con protocolli individualizzati di radioterapia. Il fine ultimo è quello di migliorare la qualità di vita dei pazienti oncologici attraverso la personalizzazione della dose di radioterapia erogata.

Conclusioni: La metodologia proposta utilizzando i valori di IRP può fornire una valutazione predittiva e clinicamente applicabile della radiosensibilità individuale e della predisposizione al cancro.

C080

EVIDENZE ED APPROPRIATEZZA DELLA RADIOTERAPIA CON FASCI DI PROTONI (PBRT) NEL TRATTAMENTO DEL MELANOMA DELLA COROIDE (CM) IN STADIO INIZIALE, A CONFRONTO CON PLAQUETHERAPY (PT) E RADIOTERAPIA STEREOTASSICA (SRT)

E.F. Rizzo, R. Bevilacqua, B. De Pasquale, A. Tocco, A. Scuderi, V. Salamone, L. Raffaele, G. Privitera, C. Spatola

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

Scopo: Scopo dello studio è quello di dimostrare l'appropriatezza del trattamento con fasci di protoni del CM in stadio iniziale, confrontando le evidenze emerse nella nostra esperienza, con quelle presenti in letteratura relative alla PT ed alla SRT.

Materiali e Metodi: La nostra esperienza consta di 183 pazienti affetti da CM in stadio T1-T2 con spessore sul piano sclerale, ≤ 8 mm, trattati presso la nostra UO con PBRT dal 2002 al 2013 (dose: 60 GyE in 4 frazioni di 15 GyE). Il Follow-up medio è stato di 7,5 anni (range: 1-12 anni). I nostri risultati in termini di controllo locale (LC) ed effetti collaterali sugli OAR sono stati confrontati con i dati presenti in letteratura sull'utilizzo di placche di 106Ru, 106Rh, 125I (100 Gy all'apice tumorale), e la SRT (30-50-70 Gy).

Risultati: La distribuzione di dose risulta molto più omogenea per la PBRT, dove il 90% della isodose comprende il tumore nella sua totalità con un margine di 2,5 mm, con rapido fall-off di dose al 20% entro 1,5 mm dal target. Con la PT la distribuzione di dose al target è estremamente disomogenea, con dosi al punto di contatto sclerale fino a 400 Gy, soprattutto con le placche di 125I. Nel caso della SRT, il gradiente di dose fra target ed OAR risulta sfavorevole rispetto a PBRT, in quanto la caduta di dose al 20% avviene in circa 4-5 mm. Ciò comporta una frequente difficoltà al rispetto dei constraints di dose a retina, disco ottico e macula, con limitazione alla somministrazione di dosi complessive superiori a 50 Gy. Il LC nella nostra casistica è stato del 97% nella PBRT, a confronto con il 90-93% delle casistiche sulla PT e del 90% per quelle della SRT. Gli OAR (disco ottico, macula, cristallino e retina) sono stati risparmiati con maggiore accuratezza con la PBRT, rispetto a SRT e PT. In relazione alle tossicità radio-indotte, il glaucoma neovascolare e la retinopatia si sono manifestate nel 20-45% e 53-70% delle casistiche di SRT, nel 8-29% e 40-59% in quelle della PT; nella nostra casistica sono state del 11% e 43% rispettivamente. Alcuni studi sulla PT riportano anche casi di necrosi sclerale.

Conclusioni: I dati presenti in letteratura e la nostra esperienza confermano il ruolo della PBRT come gold standard del trattamento del CM in stadio iniziale, dimostrando di essere superiore rispetto alla PT e alla SRT in termini di LC, maggiore rispetto dell'indice di conformità e minore frequenza di effetti collaterali. L'OS è equivalente fra le diverse metodiche.

Scopo: Analizzare il ruolo dell'estensione dell'edema perilesionale come potenziale fattore prognostico dopo SRT per lesioni secondarie encefaliche.

Materiali e Metodi: 40 Pazienti con metastasi encefaliche da primitivo polmonare NSCLC sono stati trattati con SRT presso la Nostra Istituzione da Gennaio 2012 a Gennaio 2014. L'estensione dell'edema perilesionale è stato misurato alla distanza massima dal bordo della lesione, in tutti i pazienti della RM encefalo eseguita prima del trattamento radioterapico. Il trattamento SRT è stato eseguito in unica frazione (SRS) o in frazioni multiple (SFRT) con dose per frazione variabile. L'eventuale progressione di malattia encefalica è stata classificata: in-field, se progressione della lesione trattata, out-field se comparsa di nuove metastasi. È stato valutato il potenziale ruolo prognostico dell'estensione dell'edema peritumorale e di altri fattori (Classe GPA, età, localizzazione sovra- o sotto-tentoriale, chemioterapia, volume PTV e pattern di recidiva intracranica) in termini di Brain-Progression Free Survival (B-PFS) e Overall Survival (OS).

Risultati: La mediana di follow-up era di 6,2 mesi. La dose media di prescrizione era di 19 Gy (range 10-30 Gy). La OS mediana era di 6 mesi, la B-PFS mediana era di 5 mesi. La mediana del valore di massima estensione dell'edema peritumorale era di 14 mm. L'analisi della B-PFS ha evidenziato un significativo vantaggio nei pazienti con edema <10 mm (valore di cut-off), sia per quanto riguarda la progressione in-field ($p=0,037$), che per la comparsa di nuove lesioni ($p=0,042$), con una correlazione significativa tra estensione dell'edema e modalità di evoluzione della metastatizzazione encefalica; in particolare, nel gruppo di pazienti con edema > 10 mm abbiamo riscontrato una prevalenza di nuove metastasi ($p=0,04$). L'analisi multivariata individua la localizzazione metastatica encefalica come unico fattore prognostico, in termini di OS. Con una prognosi migliore per le localizzazioni sovra-tentoriali mediana di sopravvivenza di 13 mesi vs 4 mesi nelle localizzazioni sotto-tentoriali. ($p=0,007$). Non abbiamo rilevato correlazioni statisticamente significative per quanto riguarda gli altri parametri valutati.

Conclusioni: I nostri dati suggeriscono che l'estensione dell'edema perilesionale in lesioni secondarie encefaliche da NSCLC potrebbe essere un fattore prognostico in termini di controllo intracranico di malattia nei pazienti sottoposti a sola SRT.

C081

RUOLO PROGNOSTICO DELL'EDEMA PERILESIONALE NELLE METASTASI ENCEFALICHE DA PRIMITIVO POLMONARE NSCLC TRATTATE CON RADIOTERAPIA STEREOTASSICA (SRT)

P. Tini¹, V. Nardone², G. Battaglia², P. Pastina², T. Carfagno¹, G. Rubino¹, L. Sebaste¹, L. Pirtoli²

¹UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese; ²Scienze Radiologiche, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Siena, Italia

C082

LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI POLMONARI IN PAZIENTI AFFETTI DA NSCLC STADIO IV

A. Carnevale, L. Agolli, M. Valeriani, M.F. Osti, G. Scalabrino, I. Russo, G. Lacanà, L. Chiacchiararelli, R. Maurizi Enrico

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

Scopo: Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità della SBRT per il tratta-

mento delle metastasi polmonari in una coorte di pazienti affetti da carcinoma non a piccole cellule (NSCLC), stadio IV.

Materiali e Metodi: Dal 2011 abbiamo trattato 22 pazienti con metastasi polmonari da NSCLC; noduli singoli polmonari in 18 pazienti (81.8%) per un totale di 27 lesioni polmonari. 2 pazienti (9%) presentavano anche localizzazione secondarie cerebrale. I trattamenti stereotassici effettuati sono stati pianificati con tecnica IGRT ed utilizzo di gating respiratorio in fase di centraggio TC (4DTC). Il trattamento radiocirurgico è stato utilizzato in 22 lesioni con dose totale di 23Gy in 11 casi, 30Gy nei rimanenti 11; le altre 5 lesioni sono state trattate in 3 o 5 frazioni per una dose totale variabile da 42Gy a 50Gy in base alla tolleranza degli organi a rischio (OAR) vicini. Il volume mediano del PTV è risultato di 10 cc (3.4 - 35.2 cc). L'endpoint primario è stato il controllo locale. Gli endpoint secondari sono stati il tasso di sopravvivenza ed il profilo di tossicità. I Follow-up sono stati effettuati a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi dopo il trattamento, ed ogni 6 mesi a seguire. La tossicità è stata valutata in accordo con la scala RTOG/EORTC.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 12 mesi (range, 3-36 mesi). Abbiamo osservato un controllo locale di malattia in 26 lesioni trattate di cui 8 risultano in risposta completa, 12 in risposta parziale e 6 stazionarie; in 1 caso abbiamo osservato una ripresa locale di malattia. Il tasso di controllo locale (LC) ad 1 e 2 anni è risultato del 95.8%. I tassi di sopravvivenza globale (OS) ad 1 e 2 anni sono stati del 75% e del 56.2%, rispettivamente. I tassi di sopravvivenza cancro-specifica (CSS) sono risultati del 87.7% ad 1 anno e del 59.2% a 2 anni. Il tempo di sopravvivenza mediana è stato di 12 mesi. I tassi di sopravvivenza libera da progressione sono ad 1 e 2 anni sono stati del 73.7% e del 40%. Il tempo di sopravvivenza libera da progressione mediana è stato di 10 mesi. Il trattamento radioterapico è stato ben tollerato. 2 pazienti (2.7%) hanno sviluppato una tossicità polmonare di grado G2; in 1 paziente (3.7%) è stata riscontrata tossicità polmonare di grado G3.

Conclusioni: La SBRT è trattamento locale efficace e sicuro per i pazienti con metastasi polmonari, anche se resta ancora in fase di sperimentazione; è necessario un più lungo follow-up per confermare i risultati

C083

IL TRATTAMENTO STEREOTASSICO DELLE LESIONI SURRENALICHE IN PAZIENTI OLIGOMETASTATICI AFFETTI DA NSCLC: UNA PROMETTENTE ARMA PER IL CONTROLLO LOCALE DI MALATTIA?

E. Molfese, P. Matteucci, A. Iurato, M. Fiore, L.E. Trodella, L. Poggesi, R.M. D'Angelillo, E. Iannacone, L. Trodella

Istituto di appartenenza: Radioterapia Oncologica, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia

Scopo: Valutare il controllo locale di malattia e la tossicità nei pazienti oligometastatici con tumore primitivo del

polmone NSCLC sottoposto a trattamento radiante stereotassico a livello surrenalico.

Materiali e Metodi: Presso il nostro Istituto, nel periodo compreso tra il 2010-2014, 12 pazienti (9 maschi e 3 femmine), sono stati sottoposti a trattamento stereotassico a livello surrenalico. Il 58% dei pazienti al momento della diagnosi presentava un quadro di malattia oligometastatica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un trattamento radiante stereotassico basato su un numero di sedute variabile: 3 sedute per l'83% delle lesioni, 4 sedute per l'8.5% e 5 sedute per il restante 8.5%. Al termine del trattamento, i pazienti sono stati avviati ad un protocollo di follow-up, che includeva: esame clinico, esame di imaging (TC con mdc, PET-TC, RM) ed esami ematochimici.

Risultati: Alla prima rivalutazione, eseguita dopo un tempo medio di 55 giorni, il 63% dei pazienti (7) ha presentato una risposta parziale al trattamento, il 9% (1) una risposta completa, il 28% (3) una stabilità di malattia. Un paziente non ha eseguito rivalutazione dopo il trattamento. In corso di follow-up, 2 pazienti (18%) hanno presentato progressione di malattia dopo un tempo medio di 5,8 mesi dal termine della terapia. Il 73% dei pazienti ha ottenuto un controllo locale di malattia ad un anno con un follow-up mediano di 12 mesi. La dose media totale prescritta all'isocentro è stata di 32,8 Gy e la dose media per frazione somministrata all'isocentro è stata di 10,4 Gy. I valori medi del volume del CTV e del PTV sono stati di 11,12 cc e 23,76 cc, rispettivamente. La dose prescritta e le dimensioni della lesione ad una prima analisi univariata non correlano significativamente con il controllo locale di malattia. Non sono state riscontrate tossicità correlate al trattamento radiante.

Conclusione: Lo studio evidenzia che il trattamento stereotassico delle lesioni surrenaliche da NSCLC, in pazienti oligometastatici, è tollerabile nella totalità dei pazienti garantendo un controllo locale di malattia nell'82% dei casi. Ad un'analisi preliminare dei risultati il fallimento del trattamento non appare correlabile alla dose prescritta né alle dimensioni del target. Sono chiaramente necessari ulteriori studi su popolazioni più numerose per confermare i nostri risultati.

C084

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ABLATIVA NEL TRATTAMENTO DELLE LESIONI POLMONARI (SABR) IN PAZIENTI AFFETTI DA NSCLC OLIGOMETASTATICO: VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ, DEL CONTROLLO LOCALE E DELLA SOPRAVVIVENZA

F. De Rose¹, A.M. Ascolese¹, P. Navarra¹, T. Comito¹, A. Tozzi¹, E. Villa¹, C. Iftode¹, S. Pentimalli¹, E. Clerici¹, C. Franzese¹, G.R. D'Agostino¹, S. Tomatis¹, M. Scorsetti¹

¹*U.O. Radioterapia e radiocirurgia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (Mi), Italia*

Scopo: I dati di letteratura suggeriscono l'esistenza della malattia oligometastatica, definita in relazione alla presenza di metastasi limitate in numero e sede. Diverse tipo-

logie di terapie locali sono state usate nel trattamento dei pazienti oligometastatici e recenti esperienze hanno confermato ottimi risultati clinici in termini di controllo locale nei pazienti trattati con SABR. L'obiettivo di questo studio è la valutazione di controllo locale, tossicità e sopravvivenza globale in pazienti affetti da NSCLC oligometastatico sottoposti a radioterapia stereotassica ablativa.

Materiali e Metodi: Dopo discussione multidisciplinare, sono stati selezionati pazienti con tumore primitivo controllato/stabile, lungo intervallo di tempo dalla diagnosi iniziale (maggiore di 6-12 mesi), adeguata funzionalità respiratoria, numero di sedi metastatiche ≤ 5 , non candidabili ad intervento chirurgico. La dose totale prescritta è variata in relazione alla sede ed al diametro massimo della lesione; per lesioni periferiche con diametro ≤ 2 cm la dose totale è stata di 60 Gy in 3 frazioni, per quelle periferiche di diametro superiore a 2 cm (fino a 5 cm) la dose totale è stata di 48 Gy in 4 frazioni e per le lesioni centrali 60 Gy in 8 frazioni. La tossicità è stata valutata in accordo con la scala CTCAE vs. 4.0; sono stati utilizzati i criteri RECIST (versione modificata 1.1) per la valutazione della risposta radiologica al trattamento.

Risultati: Da Ottobre 2010 a Dicembre 2013, 41 pazienti affetti da NSCLC, con 65 lesioni polmonari sono stati trattati presso il nostro Istituto. Il tempo mediano di follow-up è stato di 24 mesi (range 6-36 mesi). La maggior parte dei pazienti (79.3%) ha ottenuto una risposta radiologica completa. Nel corso dei controlli periodici non sono stati riscontrati tossicità polmonare G3-G4, dolore toracico o fratture costali. Il controllo locale è stato a 1, 2 e 3 anni pari a 100%, 95% and 90% rispettivamente. La sopravvivenza libera da progressione è stata pari a 89%, 82% e 80% rispettivamente. La sopravvivenza globale a 1, 2 e 3 anni è stata pari a 90%, 84% e 82% rispettivamente.

Conclusioni: La radioterapia stereotassica ablativa è fattibile ed associata a limitata tossicità e risultati clinici promettenti. La nostra esperienza conferma che la discussione dei casi in ambito multidisciplinare è di cruciale importanza nella selezione dei pazienti oligometastatici con prognosi migliore da sottoporre a trattamenti locali potenzialmente ablativi.

C085

ESPERIENZA MONO-ISTITUZIONALE DI STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY (SBRT) NELLE LESIONI POLMONARI: ANALISI CLINICO-DOSIMETRICA

F.M. Aquilanti², M.C. Barba², F. Bianciardi^{1,2}, A. Di Palma¹, I. Annessi¹, M. Valentino¹, L. Verna¹, C. D'Ambrosio^{1,2}, R. El Gawhary^{1,2}, B. Nardiello², G.H. Raza^{1,2}, P. Gentile^{1,2}

¹UOC di Radioterapia, Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli di Roma; ²UPMC San Pietro Fatebenefratelli di Roma, Italia

Scopo: Riportiamo i dati di un'esperienza mono-istituzionale relativa all'utilizzo della SBRT in pazienti affetti da lesioni polmonari, primitive e secondarie, non candidabili

alla chirurgia.

Materiali e Metodi: Da Febbraio 2013 a Maggio 2014 sono stati trattati, presso il centro UPMC S. Pietro FBF di Roma, mediante SBRT, 25 pazienti con lesioni polmonari (n=39). L'età media era di 71 anni (32-86). Delle 39 lesioni: 43% erano neoplasie primitive del polmone, 57% erano secondarietà (43% neoplasie del colon-retto; 8% canale anale; 6% ORL). La dose prescritta ed il numero di frazioni sono state scelte in considerazione delle dimensioni e della sede di malattia. Queste ultime sono state determinate utilizzando la fusione delle immagini PET e CT per delineare il GTV ed un sistema di Gating respiratorio con studio del movimento per definire il PTV. La dose di prescrizione è stata in media di 40 Gy/5 fz (35-50) nel 50% dei casi e di 56 Gy/3 fz (54-60) nel restante 50% per un valore di BED media pari a 165.6 Gy (3fz) e 77.2 Gy (5 fz). Le tossicità sono state valutate secondo la scala RTOG.

Risultati: Ad un follow-up medio di 5 mesi (1-13) non è stata registrata alcuna tossicità di Grado 3+. Nel 96% dei casi si è obiettivata una stabilità e/o riduzione delle dimensioni della lesione trattata, con un solo caso di ripresa di malattia polmonare a 6 mesi dalla RT. La progressione extrapolmonare si è verificata nel 32% dei casi. Ad oggi l'80% dei pazienti trattati è ancora vivo al controllo.

Conclusioni: La nostra esperienza mono-istituzionale è in linea con i dati della letteratura e conferma che la SBRT è un'alternativa terapeutica possibile e ben tollerata nei pazienti non candidabili alla chirurgia, affetti da tumori primitivi o lesioni secondarie polmonari. I nostri risultati, seppure preliminari, sono promettenti in termini di controllo locale e sopravvivenza pur richiedendo un più lungo follow-up.

C086

STUDIO DI FASE II SULL'UTILIZZO DELLA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA IN PAZIENTI CON METASTASI EPATICHE INOPERABILI DA TUMORE DEL COLON-RETTO

T. Comito¹, E. Clerici¹, A. Tozzi¹, C. Franzese¹, A.M. Ascolese¹, F. De Rose¹, E. Villa¹, S. Pentimalli¹, P. Navarria¹, C. Iftode¹, P. Mancosu¹, F. Lobefalo¹, S. Tomatis¹, M. Scorsetti¹

¹U.O. Radioterapia e radiocirurgia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (Mi), Italia

Scopo: Valutare fattibilità ed efficacia della radioterapia stereotassica a dosi ablativa(SABR) nel trattamento delle metastasi epatiche non resecabili da tumori del colon-retto.

Materiali e Metodi: Da Febbraio 2010 a Settembre 2012 è stato condotto presso il nostro Istituto, uno studio prospettico di Fase II sulla SBRT su metastasi epatiche da primitività colo-rettale non suscettibili di altri trattamenti loco regionali. Criteri di inclusione sono stati: Karnofsky Performance Status ≥ 70 ; eventuale malattia extraepatica stabile; diametro massimo ≤ 6 cm; numero di metastasi ≤ 3 ; volume di fegato sano ≥ 1000 cm³; adeguata funzionalità epatica. 42 pazienti per un totale di 52 metastasi epatiche.

tiche sono stati arruolati e sottoposti a SBRT. La dose prescritta è stata di 75Gy in 3 frazioni consecutive, erogata mediante tecnica VMAT - RapidArc, con fascio FFF da 10MV. La dimensione media delle lesioni è stata 3.5 cm (range 1.1-5.4). La valutazione della risposta locale è stata definita utilizzando gli EORTC-RECIST criteria, versione 1.1. La tossicità è stata valutata mediante la scala CTC versione 3.0. End point primario dello studio è stata la valutazione del controllo locale (LC). End points secondari sono stati la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la tossicità.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 24 mesi (range 4-48). In 5 pazienti per un totale di 5 lesioni si è verificata progressione di malattia nella sede radiotrattata. Il tasso di controllo locale a due anni è stato del 91%. Il sottogruppo di lesioni con diametro >3 cm non ha mostrato maggior rischio di ricaduta locale rispetto alle lesioni di dimensioni ≤3cm (p=0.92). La sopravvivenza globale mediana è stata di 29.2±3.7 mesi, con un tasso percentuale a due anni del 66%. L'analisi univariata dei principali fattori di rischio per la sopravvivenza ha mostrato un decremento statisticamente significativo della OS per i pazienti con GTV cumulativo >3 cm (p=0.01). La PFS mediana è stata di 12.0±4.2 mesi. Nessun paziente ha manifestato, "radiation-induced liver disease" (RILD) o tossicità di grado >3.

Conclusioni: La radioterapia stereotassica ablativa si è dimostrata un trattamento non invasivo, sicuro ed efficace per pazienti con metastasi epatiche non resecabili da tumori del colon-retto, con risultati promettenti in termini di controllo locale e sopravvivenza.

C087

LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA(SRBT) CON CYBERKNIFE NEL TRATTAMENTO DELLE LESIONI EPATICHE METASTATICHE: L'ESPERIENZA DEL CENTRO DIAGNOSTICO ITALIANO DI MILANO

L.C. Bianchi, A. Bergantin, A.S. Martinotti, C. Vite, F. Ria, M. Invernizzi, G. Beltramo

Centro Cyberknife - Centro Diagnostico Italiano, Milano, Italia

Scopo: Sebbene il trattamento chirurgico rimanga lo standard di cura nelle metastasi epatiche tuttavia l'80-90% dei pazienti non è suscettibile a resezione chirurgica. Così le terapie locali a scopo ablativo sono state applicate con successo. Il sistema Cyberknife (CK) è una tecnica di radioterapia che permette di erogare alte dose di radiazioni in poche sedute con riduzione di dose ai tessuti sani circostanti. La capacità inoltre del sistema CK di seguire in tempo reale l'irradiazione al volume bersaglio, permette di ottenere trattamenti con accuratezza inferiore al mm. Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia e la tossicità nell'utilizzo della SBRT con CK nel trattamento delle lesioni secondarie epatiche.

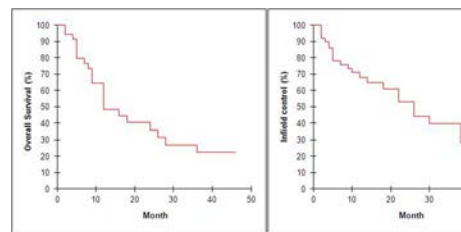


Figura 1.

Materiali e Metodi: Tra Gennaio 2009 e Aprile 2014 abbiamo trattato 44 pazienti con 71 lesioni epatiche. Al tempo della terapia la mediana di età era di 64 anni (34-89). La sede del tumore primitivo era: colon-retto (19), mammella (10), rene (2), polmone (8), melanoma (2), ghiandola parotide (2), esofago (1). Prima del trattamento sono stati impiantati dei reperi in lesione al fine di seguirne il movimento durante gli atti respiratori per la durata della terapia. Tutti i pazienti avevano eseguito una TC con mdc (spessore 1.25mm) e si è proceduto alla fusione con la RMN. Il PTV è stato definito come il CTV con l'aggiunta di un margine di 3 mm. La mediana del volume del PTV è stata di 36 cc (2.5-542). La mediana di dose totale è stata di 45Gy (20-54) somministrata all'isodose del 80%. Il trattamento è stato erogato da 1 a 4 sedute.

Risultati: La mediana di follow up è stata di 11 mesi (2-50). Sette pazienti persi al follow up. Il controllo locale è stato rispettivamente del 68% e 53.3% a 1 e 2 anni. La sopravvivenza globale del 48.3% e 36% a 1 e 2 anni. Il trattamento è stato ben tollerato. La tossicità è stata valutata secondo i criteri RTOG. Tutti i pz hanno sviluppato tossicità acuta di grado 1-2 controllata dalla terapia steroidea. Nessun paziente ha sviluppato un grado 3 di tossicità.

Conclusioni: I dati di questo studio confermano la sicurezza della procedura. La radioterapia stereotassica con CK rappresenta una tecnica promettente in quanto fattibile ed efficace nel contribuire ad un buon controllo locale. Può quindi rappresentare una valida alternativa terapeutica nel trattamento delle lesioni metastatiche epatiche non suscettibili a chirurgia. Sono tuttavia necessari ulteriori studi a convalidare l'efficacia di tale metodica.

C088

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI EPATICHE

D. Caivano, M.F. Osti, A. Montalto, V. Armosini, F. Mancuso, I. Russo, G. Minniti, R. Montagnoli, V. Valeriani, A. Greco, S. Narici, R. Maurizi Enrici

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

Scopo: La radioterapia stereotassica è una tecnica non invasiva che consente il trattamento ablativo su volumi ridotti in pazienti oncologici. L'obiettivo del nostro studio è stato di valutare il controllo locale di malattia, la soprav-



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

XXIV CONGRESSO NAZIONALE AIRO 2014

Padova, 8-11 novembre



Poster

P001

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA POST-MASTECTOMIA IN PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO LOCALMENTE AVANZATO SOTTOPOSTE A CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE: ESPERIENZA DELL'UNIVERSITA' DI FIRENZE

C. Ciabatti, A. Turkaj, V. Di Cataldo, I. Desideri, C. De Luca Cardillo, V. Scotti, D. Franceschini, S. Cecchini, I. Furfaro, E. Monteleone Pasquetti, D. Scartoni, S. Cappelli, I. Meattini, L. Livi¹

¹Unità di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Università di Firenze, Firenze, Italia

Scopo: Il ruolo della chemioterapia neoadiuvante è ben definito per le pazienti affette da tumore mammario localmente avanzato; al contrario, il ruolo della radioterapia post-mastectomia è estremamente dibattuto. Scopo della nostra analisi è quello di identificare i fattori prognostici principali in una serie di pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante presso la Radioterapia Oncologica dell'Università di Firenze, con particolare enfasi sul ruolo della radioterapia post-mastectomia.

Materiali e Metodi: Sono state studiate 226 pazienti, trattate tra il 1992 e il 2012 con chemioterapia neoadiuvante seguita da intervento di mastectomia. Tutte le pazienti con recidiva di malattia entro due mesi dalla chirurgia, oppure con un tempo di follow-up inferiore ai 6 mesi, sono state escluse dalla nostra analisi finale. Abbiamo pertanto analizzato una serie di 170 pazienti; in 98 casi (57.6%) è stata prescritta radioterapia post-mastectomia.

Risultati: Ad un tempo mediano di follow-up pari a 7.7 anni (range 1-20 anni), 98 pazienti risultavano

viventi (57.6%) e 72 pazienti erano decedute (42.4%). Il tempo alla recidiva locale (LLR) è stato di 3.3 anni. Il tasso attuariale di recidiva locale a 5 anni ed a 10 anni è stato rispettivamente del 14.5% e del 15.9%. I seguenti fattori hanno dimostrato ricoprire un effetto sfavorevole sul controllo locale di malattia: stadio clinico N2 ($p=0.0049$), coinvolgimento patologico della cute ($p=0.02$), invasione linfovaskolare ($p=0.04$), e presenza di estensione extracapsulare ($p=0.04$). Per quanto riguarda l'impatto della radioterapia sul controllo locale di malattia, la radioterapia post-mastectomia ha ridotto il numero di recidive locali nei pazienti con stadio clinico di malattia T3 ($p=0.015$).

Conclusioni: La nostra esperienza conferma l'importanza del coinvolgimento ascellare nell'outcome di questi pazienti. La radioterapia post-mastectomia in pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante ha mostrato un beneficio in termini di controllo locale di malattia nei pazienti con stadio clinico T3, indipendentemente dalla risposta al trattamento chemioterapico. Il trattamento radioterapico dovrebbe essere sempre preso in considerazione dopo un'attenta valutazione multidisciplinare dei fattori di rischio di recidiva locale. Sarebbero tuttavia necessari studi clinici prospettici su un'accurata corte di pazienti per meglio definire il ruolo della radioterapia in questo setting di pazienti.

P002

SOVRADOSAGGIO SUL LETTO TUMORALE DOPO RT "WHOLE BREAST" PER CARCINOMA MAMMARIO EARLY STAGE: È SEMPRE UTILE?

T. Iannone, A. Testolin, F. De Renzi,¹ P.L. Bullian

U.O. di Radioterapia, Ospedale San Martino-Belluno;

¹U.O. di Oncologia Medica, Ospedale Santa Maria del Prato-Feltre, Italia

Scopo: La chirurgia conservativa seguita dalla radioterapia whole breast (WBRT) rappresenta la terapia standard nei carcinomi (ca) della mammella early stage. L'uso di una ulteriore dose di RT (boost) limitata al letto tumorale è controverso: studi prospettici randomizzati ne hanno dimostrato l'efficacia in termini di miglior controllo locale di malattia ma il vantaggio assoluto, maggiore nelle pazienti (pz) di età ≤ 40 anni, si riduce con l'età. Scopo del lavoro è presentare i risultati di un'esperienza di WBRT non seguita da boost sul letto tumorale in pz trattate presso la U.O. di Radioterapia di Belluno.

Tabella 1.

Caratteristiche	N°	%
Numero pazienti	69	100
Numero casi	71	100
Età (anni)		
42-50	6	9
51-60	19	27
61-70	35	51
>70	9	13
Istologia		
Ca duttale	58	82
Ca lobulare	3	4
Ca misto lobulare e duttale	4	6
Altro	6	8
Grado istologico		
G1	19	27
G2	45	63
G3	7	10
Stadio T patologico		
T1	69	97
T2	2	3
Stadio N patologico		
N0	54	76
N1-3	15	21
Nx	2	3
Profilo biologico		
Luminal A	47	66
Luminal B	7	10
HER2	11	15
NV	6	8
Terapia sistemica		
Chemioterapia +/- ormonoterapia	11	16
Ormonoterapia	57	83
Nessuna	1	1

Materiali e Metodi. Da marzo 2008 a febbraio 2010, una serie consecutiva di 69 pz di età >40 anni è stata trattata con chirurgia conservativa e RT per ca invasivo

della mammella early stage, in 2 casi bilaterale sincrono. L'età mediana delle pz era di 63 anni (range 43-85). Le caratteristiche sono riportate nella tabella 1. In tutti i casi i margini chirurgici erano liberi da infiltrazione neoplastica. Tutte le pz sono state sottoposte a WBRT ipofrazionata, per una dose totale di 42.4-42.56 Gy in 16 frazioni, mediante campi tangenti di fotoni 6 MV, con tecnica 3D conformazionale. Nessuna ha eseguito boost sul letto tumorale. Il follow up è stato calcolato dalla fine della RT.

Risultati: Con un follow up mediano di 56 mesi (range 32-73) non abbiamo osservato recidive locali isolate; 1 sola pz ha sviluppato ripresa locale associata a progressione linfonodale; il tempo (49 mesi dopo il completamento della WBRT) e la sede della ricaduta (quadrante diverso rispetto all'esordio) fanno sospettare trattarsi di 2° neoplasia, non correlabile al mancato boost. 3 pz (4%) hanno sviluppato metastasi a distanza. La probabilità di controllo locale a 5 aa è del 98.2%. La probabilità di sopravvivenza globale e causa specifica a 5 aa sono rispettivamente del 92.7% e 95.5%.

Conclusioni: Nella nostra esperienza l'omissione del boost dopo WBRT in pz >40 anni non impatta sul controllo locale. I vantaggi di tale approccio sono: la riduzione del tempo totale di trattamento e del rischio di sviluppare tossicità tardiva di grado moderato/severo, la contrazione dei costi e dei tempi di attesa. I limiti del lavoro sono rappresentati dall'esiguità del campione e dalla prevalenza di casi a prognosi favorevole. Comunque, poiché nelle pz >50 anni il tasso di recidiva rimane costante nel tempo, per valutazioni definitive è necessario un follow up più lungo.

P003

FATTIBILITÀ E PROBLEMATICHE NELLA GESTIONE DELL'IRRADIAZIONE DI PARETE TORACICA RICOSTRUITA CON PROTESI O ESPANSORE

S. Falivene¹, R. Di Franco¹, A. Argenone², F.M. Giugliano², V. Borzillo², P. Ferraioli¹, M. D'Aiuto³, P. Muto²

¹Radioterapia, Seconda Università di Napoli, Napoli, Italia; ²Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori-Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli, Italia; ³Chirurgia Senologica, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori-Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli, Italia

Scopo: Negli ultimi anni, la chirurgia ha implementato tecniche sempre più conservative seppur radicali come la mastectomia con risparmio del complesso areola capezzolo (NSM) o la mastectomia sottocutanea (SSM) al fine di preservare quanto più possibile l'anatomia della paziente (pz) mantenendo un grado di cosmesi accettabile. Scopo dell'analisi retrospettiva è la valutazione degli effetti locali a breve e lungo termine della Radioterapia (RT) adiuvante post chirurgia radicale con ricostruzione in un unico tempo (posizionamento di espansore o protesi).

Materiali e Metodi: Sono state valutate tutte le pz

candidate a RT adiuvante su parete toracica dopo chirurgia radicale con ricostruzione in unico tempo. Tutte le pz sono state sottoposte a RT con frazionamento convenzionale (50 Gy in 3Dconformazionale). Le pz sono state sottoposte a RT sulle stazioni linfonodali e a terapia sistemica come da indicazione. A seguire follow-up clinico-strumentale semestrale per 5 anni.

Risultati: Dal 2009 al 2013 103 pz sottoposte a chirurgia radicale hanno ricevuto RT su parete toracica, di cui 42 pz (età media 44 anni) ricostruite durante chirurgia (6 con espansore sottocutaneo e 36 con protesi intrapettorale). 33 pz sottoposte a NSM, 2 a SSM, 5 a mastectomia radicale modificata, 2 pz a escissione di recidiva locale di malattia e RT su parete toracica già ricostruita con protesi. 41 pz hanno completato l'intero ciclo di RT mentre una ha interrotto a 20 Gy per tossicità acuta severa con rigetto di protesi. Tossicità acuta cutanea G2 per eritema intenso, presenza di teleangectasie (1 pz) ed edema sottocutaneo è stato rilevato in 11 pz, G1 in 28 pz e G0 in 2 pz. 2 pz in progressione sistemica quindi non considerate nel follow up. Follow up mediano di 34 mesi: 13 pz presentavano tossicità tardiva G1 per iperpigmentazione in campo di RT, edema sottocutaneo o fibrosi periprotetica; 4 pz riferivano senso di tensione o dolore a livello della parete toracica e si dichiaravano insoddisfatte del risultato finale estetico; edema arto superiore in 2 pz. Due pz hanno sostituito le protesi dopo circa 36 mesi per contrazione, incastramento, dislocazione, tumefazione.

Conclusioni: Riteniamo che l'irradiazione della parete toracica con protesi/espansore sia un trattamento fattibile e abbastanza ben tollerato. Abbiamo riportato un rigetto di protesi coerente con i dati della letteratura scientifica. Ulteriori studi con tecniche innovative di IMRT e PBI saranno condotti.

P004

TRATTAMENTO RADIANTE MODERATAMENTE IPOFRAZIONATO CON TECNICA A INTENSITÀ MODULATA DELLA GHIANDOLA MAMMARIA CON SOVRADOSAGGIO SIMULTANEO INTEGRATO DELLA CAVITÀ CHIRURGICA NEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA IN STADIO INIZIALE: TOSSICITÀ ED ESITI COSMETICI

S. Fersino¹, F. Ricchetti¹, A. Fiorentino¹, N. Giaj Levra², R. Mazzola³, G. Sicignano¹, S. Naccarato¹, R. Ruggeri¹, A. Massocco⁴, M. Turazza⁵, S. Gori⁵, F. Alongi¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica; Ospedale Sacro Cuore, Negrar (Verona); ²Scuola di specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli studi di Torino; ³Scuola di specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli studi di Palermo; ⁴U.O.C. Chirurgia; Ospedale Sacro Cuore, Negrar (Verona); ⁵U.O.C. Oncologia Medica; Ospedale Sacro Cuore, Negrar (Verona), Italia

Scopo: L'utilizzo di un approccio a Intensità Modulata associato o meno ad un sovradosaggio simultaneo inte-

grato (SIB) a livello del letto chirurgico nelle pazienti affette da carcinoma della mammella è tuttora ritenuto in fase sperimentale. Obiettivo dello studio è di valutare la tossicità e gli esiti cosmetici nelle pazienti trattate con tale approccio.

Materiali e Metodi: Dal Settembre del 2011 al Gennaio 2014, 320 pazienti affette da carcinoma mammario sono state trattate presso la nostra Istituzione, di cui 154 con diagnosi di carcinoma mammario in stadio iniziale sono state valutate. Tutte le pazienti sono state sottoposte a RT adiuvante dopo chirurgia conservativa con tecnica SIB. In tutti i casi, i Planning Target Volume (PTV) 1 e 2 sono stati definiti come la ghiandola mammaria residua e la cavità chirurgica (secondo mammografia, sede delle clips e rimaneggiamento chirurgico) e irradiati rispettivamente con una dose di 50Gy e 60Gy in 25 frazioni con tecnica Volumetric Modulation ArcTherapy (VMAT-RapidArc®). Le tossicità cutanea acuta, tardiva sono state registrate secondo la scala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 4.0).

Risultati: Il trattamento è stato ben tollerato per tutta la popolazione di studio, senza interruzioni. L'età mediana è di 63 anni (range 42-83). Ad un follow-up mediano di 14 mesi (range 1,2-27,5 mesi) è stata registrata una tossicità acuta cutanea di grado 1 e 2 in 98 pazienti (63.6%) e in 42 pazienti (27.3%), rispettivamente, in assenza di tossicità G3.

In fase tardiva, è stata riscontrata solo tossicità di grado 1 in 54 casi (35.1%); nessuna tossicità superiore è stata riportata.

Conclusioni: Nonostante la riduzione del tempo totale di trattamento con lo schema moderatamente ipofrazionato associato a SIB, i risultati preliminari indicano la buona fattibilità e la tollerabilità ottimale di questo approccio nelle donne affette da carcinoma mammario in stadio iniziale.

P005

IMPATTO DEL TRATTAMENTO RADIANTE A LIVELLO DELLA FOSSA SOVRACLAVEARE PER CARCINOMA MAMMARIO SULLA TOSSICITÀ TIROIDEA

S. Naimo, S. Terrevazzi, C. Gumina, G. Gardani

Radioterapia- Ospedale San Gerardo di Monza, Italia

Scopo: Valutare l'eventuale impatto che un trattamento radiante effettuato sulla fossa sovraclaveare per le pazienti affette da carcinoma mammario N+ possa avere sulla tiroide.

Materiali e Metodi: Abbiamo esaminato i dati di 20 pazienti, affette da carcinoma mammario irradiate sulla fossa sovraclaveare tra il 2006 e il 2009 (5 anni di follow-up minimo). Nella selezione di queste pazienti abbiamo escluso quelle che presentavano in anamnesi tireopatie. La dose erogata sulla fossa sovraclaveare è stata di 45 Gy in 25 fr (1.8 Gy/fr), con tecnica 3D conformazionale, rispettando i criteri ICRU (-5%/+7%). La dose media stimata per la tiroide è variabile (range: 11.74 Gy-38.88 Gy). La dose erogata alla tiroide è stata

calcolata considerando solo l'irradiazione della fossa sovra-claveare, essendo la dose diffusa dall'irradiazione della mammella verosimilmente non significativa.

Risultati: Più della metà delle nostre pazienti (13/20) ha indagato con esami di laboratorio la funzionalità tiroidea (fT3, fT4, TSH) risultati nella norma. Solo una paziente, a 6 mesi dal termine del trattamento radiante, ha avuto riscontro palpatorio di tiroide aumentata di dimensioni: in questa paziente abbiamo riscontrato già nelle nostre immagine TC (prima dell'avvio del trattamento) un volume tiroideo maggiore. Le restanti (6/20) non hanno mai effettuato esami per valutare la funzionalità tiroidea ma non hanno mai presentato una sintomatologia correlabile ad una eventuale tireopatia.

Conclusioni: Esistono pochi dati in letteratura in merito ai vincoli di dose da rispettare per la tiroide. Secondo gli studi di Emami la TD 5/5, è di 20 Gy quando la ghiandola è irradiata con frazionamento convenzionale; TD 8/5, TD 13/5, TD 35/5 sono state calcolate a 45, 60 e 70 Gy rispettivamente. Nella nostra piccola casistica possiamo dire che non si è evidenziata alcuna correlazione tra l'irradiazione della fossa sovraclaveare e la comparsa di disturbi e/o alterazioni della funzionalità tiroidea.

P006

RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA IN I-II STADIO OPERATO CONSERVATIVAMENTE (WBRT): CONFRONTO DI VOLUMI E DOSIMETRIA IN POSIZIONE SUPINA VS PRONA. ESPERIENZA PRELIMINARE

M. Cavallari¹, R. Corvisiero², R. Are¹, F. Grillo-Ruggieri¹

¹SC Radioterapia - EO Ospedali Galliera-Genova, Italia; ²SC Fisica Sanitaria - EO Ospedali Galliera-Genova, Italia

Scopo. Analizzare differenze dosimetriche di un trattamento WBRT in pazienti (pz) con mammelle pendule in posizione supina (Psp) vs prona (Ppn). Materiali e Metodi. L'analisi è stata condotta su 10 pz avviate, nel 2009, a simulazione-TC, con acquisizione nel medesimo giorno di set di immagini utili alla pianificazione del trattamento radioterapico sia in Psp che in Ppn con sistema di immobilizzazione (SI) dedicato. L'elaborazione del piano di cura prevedeva WBRT con fotoni 6MV con campi tangenziali. Oltre al target, sono stati contornati mammella controlaterale, polmoni, cuore (OARs). Sono stati confrontati 18 piani di cura elaborati su 9 pazienti in termini di conformazione (CI), di omogeneità di dose (HI) calcolata come V95-V107 e sovradosaggi (V105). Per CI è stato utilizzato l'indice di Paddick, che tiene conto del volume di target non compreso nel volume dell'isodose di prescrizione e del volume di tessuto sano compreso in tale volume. Per quanto riguarda gli OARs i constraints di dose considerati sono stati: V20 e dose media (Dm) polmone, V5-V10 mammella controlaterale, V25 per il cuore. In un

caso non è stato possibile procedere all'acquisizione della TC in Ppn per scarsa compliance nell'assumere tale posizionamento sul SI. Per l'analisi dei dati è stato utilizzato un t-test ad una coda per dati appaiati. Risultati. Abbiamo osservato una differenza non statisticamente significativa (p 0.06) tra volumi target contornati in Psp vs Ppn (media 549cc vs 690cc). Per CI, scegliendo come dose di riferimento l'isodose 95%, emerge una differenza significativa (p0.007) a favore della Ppn con risparmio dei volumi sani immediatamente adiacenti al target anche se a discapito della copertura. Per quanto riguarda HI abbiamo osservato omogeneità maggiore a favore di Psp (p0.003). Abbiamo osservato valori più elevati di V105 (p0.02), di Dm e V20 del polmone omolaterale (p0.002; p 0.006) in Psp. Per la V5 e V10 della mammella controlaterale abbiamo osservato una differenza significativa a discapito della Ppn (p0.001). Il numero di casi analizzabili per la valutazione della V25 per il cuore non permette una valutazione statistica. Conclusioni: Seppur su una casistica limitata i dati emersi sembrerebbero suggerire un risparmio del polmone omolaterale, una migliore CI, un minor risparmio della mammella controlaterale e minore HI in Ppn. L'assunzione e il mantenimento della Ppn sul SI prevede probabilmente maggior tempo e necessità di agilità delle pazienti.

P007

RADIOTERAPIA ADIUVANTE DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA SINISTRA: FATTIBILITÀ E VANTAGGI DEL POSIZIONAMENTO PRONO

A. Nardone¹, G. Scognamillo¹, N. Perna², L. Rella³, S. Bonaduce¹, A. Milella¹, R. Necchia¹, A. Pascali¹, R. Caponio¹, M. Lioce¹

¹U.O. Radioterapia oncologica, IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Bari; ²U.O. Fisica Medica, IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Bari; ³Università degli Studi di Bari, Italia

Scopo: La radioterapia delle mammella sinistra dopo chirurgia conservativa per carcinoma è associata a tossicità di tipo cardiopolmonare specialmente in pazienti già cardiopatiche o sottoposte a chemioterapia potenzialmente cardiotossica. Scopi del nostro studio sono: verificare se il posizionamento prono è facilmente ripetibile, se offre vantaggi in termini di copertura del PTV e di risparmio degli OARs e, nell'ambito della posizione supina, valutare quale sia la tecnica migliore tra la tecnica 3DConformazionale e VMAT.

Materiali e Metodi: Sono state selezionate 10 pazienti trattate con chirurgia conservativa per carcinoma della mammella sinistra. Per ogni paziente sono stati realizzati 3 piani di trattamento: un piano 3DCRT con campi tangenziali e un piano VMAT con 2 semiarchi con posizionamento supino, un piano 3DCRT con campi tangenziali con posizionamento prono. Per ogni piano sono stati valutati: la copertura del PTV attraverso il calcolo del conformation number (C.N.95%), dell'indice di omogeneità (H.I.), della Dmean, Dmin,

Dmax e il risparmio degli OARs come cuore (V25%, V30%, Dmean) e polmone sinistro (V15%, V20%, Dmean).

Risultati: I piani 3DCRT con posizionamento prono consentono una migliore copertura del target: C.N.95% 0,75 in posizione prona vs 0,58 posizione supina. La posizione prona inoltre consente una Dmean al cuore inferiore rispetto al posizionamento standard (2,17Gy vs 3,09Gy), una netta riduzione del V25 cardiaco (0,22% vs 2,25%) e del V30 (0,15% vs 1,88%). Anche il polmone omolaterale riceve in posizione prona una Dmean significativamente inferiore (1,22Gy vs 5,82Gy), con una V20 (0,58% vs 8,55%) e V30 (0,30% vs 7,05%) inferiori rispetto al posizionamento standard. Tali dati relativi alla posizione prona sono indipendenti dai volumi di contornamento che in caso di mammelle prona sono più estesi rispetto alla posizione supina. La tecnica VMAT rispetto ai piani 3DCRT (posizione prona e supina) mostra una migliore copertura del target (C.N.95% 0,79) associata però ad una maggiore esposizione degli organi a rischio Dmean polmonare: 14,96 Gy e Dmean cardiaca: 11,05Gy.

Conclusioni: I risultati preliminari del nostro studio mostrano che il posizionamento prono, quando è possibile, consente con tecnica 3DCRT buona copertura del PTV e risparmio maggiore degli OARs; la sua applicazione dopo una breve curva di apprendimento risulta facilmente ripetibile; la tecnica VMAT va riservata a casi particolari in cui è difficoltoso tale posizionamento dopo attenta valutazione dell'esposizione degli OARs.

PO08

LA TIROIDE COME ORGANO A RISCHIO NEL TRATTAMENTO RADIANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO LOCALMENTE AVANZATO: VOLUMI DI IRRADIAZIONE, DOSI EROGATE E RISCHIO DI IPOTIROIDISMO

F. Gregucci¹, M. Sepulcri¹, F. Tonetto¹, F. Berti¹, D. Canonico², O. Lora¹

¹U.O. Radioterapia e Medicina Nucleare, Istituto Oncologico Veneto - IRCCS, Padova; ²U.O. Fisica Sanitaria, Istituto Oncologico Veneto - IRCCS, Padova, Italia

Scopo: Nel carcinoma mammario localmente avanzato (CMLa) è indicata l'irradiazione delle fosse sovraclavari (FSC). Scopo di questo lavoro è stato individuare il volume della tiroide (VT), la dose media erogata alla tiroide (DMT) e il rischio di sviluppare ipotiroidismo (IT) nelle pazienti (pz) sottoposte a questo tipo di trattamento.

Materiali e Metodi: Nel 2013, 55 pz con CMLa sono afferite nel nostro centro, sottoposte a chirurgia e a successiva RTE sulla mammella operata/parete toracica (M/PT) e FSC omolaterale. La pianificazione della RTE si basava sull'acquisizione TC della regione corporea compresa tra la base cranica e la parte superiore dell'addome. La definizione del target prevedeva l'individuazione del PTV M/PT e FSC. Gli organi a rischio usual-

mente considerati erano: il polmone omolaterale, il cuore, il midollo spinale e la tiroide. La dose di prescrizione al PTV era di 50 Gy con frazionamento di 2 Gy per seduta con tecnica conformazionale 3DCRT e utilizzo di emicampi. Nelle pz sottoposte a quadrantectomia è stato aggiunto un boost di elettroni sul letto operatorio di 10 Gy in 5 frazioni. La stima statistica per il calcolo della probabilità di sviluppare IT radioindotto è stata ottenuta interpretando i risultati di VT e DMT nel modello NTCP sviluppato da M.F. Ronjom.

Risultati: In tabella sono riassunte le caratteristiche cliniche, terapeutiche e dosimetriche delle pz. L'età mediana alla diagnosi era di 48.8 anni. Il 78% si presentava in stadio III. Il VT mediano era di 9.9 cc (range 2-24.1 cc). La mediana della DMT era 12.1 Gy (range 1.2-26.7 Gy). Secondo il modello statistico preso in considerazione il rischio di sviluppare IT è mediamente del 7%. Il valore di NTCP varia da un minimo dello 0.1%, in pz con un VT di 24.1 cc, che riceve una DMT di 6.7 Gy, ad un massimo del 78.9% in pz con un VT di 2 cc e una DMT di 26.7 Gy.

Conclusioni: Dalla nostra analisi emerge che le pz trattate per CMLa presentano un'ampia variabilità sia del VT che della DMT. Il rischio di IT non è trascurabile e suggerisce l'importanza di un attento monitoraggio della funzionalità tiroidea nel follow-up di queste pz.

Tabella 1.

Caratteristiche cliniche, dosimetriche e di trattamento	
Età alla diagnosi	
Mediana (range)	48.8 (27.9-83.3) anni
Sede della neoplasia	
Mammella destra	31 pz (56%)
Mammella sinistra	24 pz (44%)
Stadio di malattia	
I	1 pz (2%)
II	9 pz (16%)
III	43 pz (78%)
IV	2 pz (4%)
Chirurgia	
MST+SA	38 pz (69%)
QUAD+SA	17 pz (31%)
CT-neoadiuvante	
Epirubicina+Taxano	21 pz (38%)
Altro	8 pz (15%)
No	26 pz (47%)
CT-adiuvante	
Taxano in associazione	16 pz (29%)
Altro	14 pz (26%)
No	25 pz (45%)
Ormonoterapia	
Sì	33 pz (60%)
No	22 pz (40%)
PTV mammella/parete toracica	
Mediana del volume (range)	749.2 (431.3-985.1) cc
Mediana della dose media (range)	49.9 (49.3-50.9) Gy
PTV FSC	
Mediana del volume (range)	151.5 (69.9-281.6) cc
Mediana della dose media (range)	50.0 (49.1-51.1) Gy
Tiroide	
Mediana del volume (range)	9.9 (2.0-24.1) cc
Mediana della dose media (range)	12.1 (1.2-26.7) Gy
Polmone omolaterale	
Mediana del volume (range)	1291.1 (735.5-12355.6) cc
Mediana della dose media (range)	9.7 (3.8-15.7) Gy
Cuore	
Mediana del volume (range)	477.6 (195.3-669.1) cc
Mediana della dose media (range)	1.0 (0.2-4.8) Gy
Midollo spinale	
Mediana del volume (range)	19.5 (11.7-34.8) cc
Mediana della dose massima (range)	12.7 (1.6-30.8) Gy

P009

ESPERIENZA NELL'UTILIZZO DEL SISTEMA ACTIVE BREATHING COORDINATOR (ABC) NELL'IRRADIAZIONE ADIUVANTE DELLA MAMMELLA SINISTRA O DELLA PARETE TORACICA SINISTRA (+/- FOSSA SOVRACLAVEARE OMOLATERALE) PER NEOPLASIA MAMMARIA

A. De Stefani¹, L. Bruschieri¹, G. Pasquali¹, V. Riboldi¹, O. Sguazzini¹, L. Spiazzi², E. Vitali¹, S.M. Magrini³, E. Sarti¹

¹U.O. Radioterapia, A.O. "Ospedale Treviglio Caravaggio" di Treviglio; ²U. O. di Fisica Sanitaria, A.O. Spedali Civili di Brescia; ³Cattedra di Radioterapia Università degli Studi di Brescia, Italia

Scopo: Valutare la riduzione del volume cardiaco irradiato e determinare eventuali effetti sul volume polmonare compreso nei campi di trattamento radioterapico utilizzando il sistema ABC (Active Breathing Coordinator, Elekta, UK) versus il respiro libero nel trattamento radiante del tumore della mammella sinistra.

Materiali e Metodi: Dal febbraio 2010 al aprile 2014 abbiamo trattato con radioterapia complementare 43 Pazienti in sede mammaria/parete toracica sinistra (+/- fossa sovraclaveare) utilizzando il sistema ABC (Active Breathing Coordinator, Elekta, UK). L'età media delle Pazienti era di 51 anni (range: 41-70). Nel corso della simulazione sono state effettuate 2 serie di TC di centratura e la relativa pianificazione (pdt): un pdt a respiro libero, l'altro con sistema ABC (previo training respiratorio). Entrambi i trattamenti prevedevano l'uso di una tecnica isocentrica a campi contrattoposti, per quanto riguarda il distretto mammario, con uso di tecnica field in field per ridurre eventuali hot spot. Il margine PTV-MLC verso il polmone impostato per entrambi i piani è stato di 4 mm. Abbiamo confrontato i piani rivali usando i seguenti punti dose volume o parametri dosimetrici: V(25 Gy) e dose media per il cuore e V(20 Gy) per il polmone omolaterale. I dati di dose media cardiaca e di V(20 Gy) polmonare omolaterale sono stati disponibili solo per 38 pazienti, mentre i valori di V (25 Gy) cardiaca lo sono per tutte le Pazienti. Abbiamo utilizzato t-Student test per dati appaiati per confrontare i risultati, usando una soglia di significatività del 1% (0,01).

Risultati: La V(25Gy) la dose media cardiaca sono risultate nettamente inferiori utilizzando il sistema ABC rispetto al respiro libero; nella tabella 1 vengono riportate le medie dei limiti di dose cardiaca e polmonare. La riduzione risulta essere statisticamente significativa ($p < 0,01$). La V(20Gy) polmonare è ridotta in 30/38 Pazienti mentre nei restanti casi lievemente aumentata rispetto al piano di trattamento a respiro libero.

Conclusioni: Il sistema ABC, utilizzato nel trattamento radiante del tumore della mammella sinistra, risulta essere efficace sia nella riduzione del volume cardiaco irradiato sia nel rispetto dei vincoli di dose media cardiaca, senza impattare in maniera significativa sulla tossicità polmonare.

P010**ESPERIENZA MONOCENTRICA DI TRATTAMENTO RADIANTE IPOFRAZIONATO NEL CARCINOMA MAMMARIO**

D. Pingitore, E. Colonna, A. Destito, R.L. Fabiano, C. Laudando, E. Mazzei, M. Merola, R. Molè, M.A. Molinaro, A. Saccomanno, M.A. Santoro

U.O. Radioterapia Oncologica e Radiobiologia A.O. Pugliese Ciaccio Catanzaro, Italia

Scopo: L'obiettivo di questo studio è di valutare la tossicità acuta e tardiva e il risultato estetico nel tumore della mammella in pazienti trattati con radioterapia adiuvante ipofrazionata e identificare i fattori di rischio per la tossicità.

Materiali e Metodi: Cinquanta pazienti (48 di sesso femminile e due di sesso maschile) con carcinoma mammario pt1- pt2- n0-1 ed età compresa tra i 50-75 anni sottoposti a intervento conservativo hanno ricevuto 40.05 Gy in 15 frazioni giornaliere, 2.67 Gy per frazione. Un sovradosaggio al letto tumorale è stato somministrato con una dose totale di 9 Gy in 3 frazioni consecutive. In tutti i pazienti veniva valutata la tossicità acuta e tardiva legata al trattamento radiante e il risultato cosmetico durante e dopo radioterapia.

Risultati: Il follow-up è stato di 12 mesi. Alla fine della RT, 7 pazienti (15%) non hanno sviluppato alcuna tossicità acuta, secondo i criteri RTOG, 30 pz hanno sviluppato tossicità cutanea acuta di grado 1 e i rimanenti 13 pz di grado 2. Alla fine del follow-up, un risultato estetico soggettivo e oggettivo buono o eccellente è stato riportato rispettivamente nel 93% e 92% dei pz. La maggiore tossicità era correlata alle patologie sistemiche concomitanti (ipertensione e diabete mellito tipo 2).

Conclusioni: I risultati del nostro studio hanno confermato che la RT ipofrazionata è sicura e vantaggiosa e che la tossicità è bassa anche nelle pz che hanno eseguito concomitante boost.

P011**INDIVIDUAZIONE DI UN VALORE NUMERICO PREDITTIVO DI UN AUMENTO DI DOSE A CARICO DEL RAMO DISCENDENTE ANTERIORE DELLA CORONARIA SINISTRA (LAD)**

R. Di Franco¹, V. Nieddu², A. Crispo³, F. Cammarota², S. Falivene¹, A. Argenone², V. Borzillo², F.M. Giugliano², S. Cappabianca¹, V. Ravo², P. Muto²

¹Radioterapia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli; ²UOC Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli; ³SSD Epidemiologia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli, Italia

Scopo: Valutare se la diversa conformazione toracica delle pazienti si correla ad un valore numerico predittivo di un aumento di dose a carico del ramo discendente

anteriore della arteria coronaria sinistra (LAD), struttura critica per lo sviluppo della morbidità cardiaca tardiva radio-indotta.

Materiali e Metodi: Sono state sottoposte a Radioterapia con frazionamento convenzionale adiuvante a chirurgia conservativa, 91 pazienti (36-88 anni) affette da carcinoma della mammella stadio 0-II e con un numero di linfonodi positivi < 3. Per ogni paziente sulle immagini TC è stata misurata la distanza tra la faccia posteriore del manubrio sternale e il corpo della vertebra corrispondente (a), e la distanza misurata sulla bisettrice a 45°, tra il corpo vertebrale della stessa vertebra e la faccia posteriore della costa corrispondente (b). Il rapporto a/b ha mostrato valori compresi tra 0.626 e 1.123. È stata utilizzata la mediana del valore (0.821) come cut-off per dividere le pazienti in due gruppi. È stato calcolato nei due gruppi: Volume cardiaco Vol LAD; PRV LAD con un'espansione di 0.6 mm; Dmean LAD (Gy); Dmax LAD (Gy); V10-V20-V30 (%) LAD. Sono stati correlati questi valori con test di tipo parametrico e di tipo non parametrico.

Risultati: Il Test di Pearson ha mostrato una correlazione statisticamente significativa tra Vbreast e V10, V20, V30 (p=0.006; p=0.02; p=0.05). La significatività è stata confermata dai Test non-parametrici sia di Kendall (tau) (p=0.004; p=0.015; p=0.016) che di Spearman (rho) (p=0.003; p=0.016; p=0.015). Abbiamo effettuato una categorizzazione in quartili del volume mammario, correlandoli con a/b. È stata riscontrata significatività tra Vbreast piccoli e a/b < 0.0821 (p=0.01), mentre Vbreast maggiore ha una correlazione con a/b > 0.0821. Abbiamo infine valutato la distribuzione V10 nei due gruppi tenendo presente la Dmean < 5 oppure > 5 e abbiamo riscontrato significatività con a/b; Chi-quadrato 0.01. Valori < 5 erano riscontrati in donne con a/b < 0.0821; valori > 5 in donne con a/b > 0.0821.

Conclusioni: Pensiamo che il dato geometrico a/b e il suo valore > 0.0821 siano fattori di cui tener conto nell'arruolamento di pazienti con cancro mammario sinistro in schemi di ipofrazionamento e che questo valore possa essere indicativo di una necessità di controlli cardiaci più serrati.

P012**VALUTAZIONE DELLA DOSE DI IRRADIAZIONE DEI LINFONODI DI I E II E LIVELLO NELLA RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI CON CAMPI TANGENZIALI STANDARD DELLA MAMMELLA**

I. Russo, G. Scalabrino, A. Carnevale, F. Bellafiore, F. Mancuso, V. De Sanctis, B. Campanella, E. Clarke, P. Bonome, L. Chiacchiararelli, R. Maurizi Enrici
Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Psicologia- Università di Roma "Sapienza", Italia

Scopo: L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la dose di irradiazione dei linfonodi di I e II livello nella radioterapia a fasci esterni con campi tangenziali standard della mammella in stadio iniziale.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati retrospettivamente i piani di trattamento di 102 pazienti con tumore della mammella sottoposte ad intervento chirurgico di quadrantectomia + BLS e a successivo trattamento radioterapico da luglio 2013 a gennaio 2014. Al termine della terapia sono stati contornati, su immagini TC, i linfonodi di I e II livello secondo le linee guida AIRO e sono stati calcolati gli istogrammi dose-volume. Tutte le pazienti hanno ricevuto una radioterapia ipofrazionata a fasci esterni di fotoni 6/15 Mev con campi tangenziali standard per una dose totale di 42.4 Gy in frazioni di 2.65 Gy. Le pz sono state posizionate supine con breast board e le braccia in alto. Le immagini TC sono state acquisite con uno spessore di 3.75 mm.

Risultati: I nostri dati hanno mostrato che la dose media ricevuta dai linfonodi del I livello è del 50%, la dose media del II livello è del 25%. Correlando la dose ricevuta dai linfonodi di I e di II livello al volume mammario abbiamo diviso le pz in 3 sottogruppi. Per il I livello: gruppo I, 34 pz (dose ricevuta tra 0-40%) volume mammario medio 551 cc; gruppo II, 35 pz (dose ricevuta tra 40-60%) volume mammario di 580 cc gruppo III, 33 pz (dose ricevuta >60%) volume di 790 cc. Per il II livello: gruppo I, 49 pz (dose ricevuta tra 0-20%) volume di 500 cc; gruppo II, 24 pz (dose ricevuta 20-40%) volume di 643 cc; gruppo III, 31 pz (dose >40%) volume 800 cc.

Conclusioni: la nostra analisi ha evidenziato che nel trattamento standard della mammella le dosi somministrate ai linfonodi di I e II livello non sono quelle terapeutiche e che volumi mammari più grandi ricevono una maggiore dose.

P013

QUALI VOLUMI CLINICI NELLE PAZIENTI OPERATE PER CARCINOMA MAMMARIO T1-T2 N1 INIZIALE APPROCCIO AD UNA RADIOTERAPIA PERSONALIZZATA DELL'ISTITUTO NAZIONALE TUMORI PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI FONDAZIONE "G. PASCALE" NAPOLI

A. Argenone¹, V. Nieddu¹, P. Ferraioli², S. Falivene², R. DiFranco², V. Ravo¹, P. Muto¹

¹Istituto Nazionale Tumori per lo studio e cura dei tumori Fondazioni "G. Pascale" Napoli; ²Seconda Università degli Studi di Napoli, Italia

Scopo: scopo del nostro studio è stato quello di valutare il diverso approccio terapeutico negli ultimi anni nelle pazienti con Stadio I di malattia con 1-3 linfonodi positivi (pN1), ma con malattia ad elevato indice di proliferazione, dimensione cospicua del T, negatività recettoriale, amplificazione HER-2, età della paziente inferiore a 45 anni al fine di ottenere un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale.

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2013 a Maggio 2014 abbiamo arruolato 51 pazienti affette da neoplasia mammaria Stadio I con 1-3 linfonodi positivi. 39 pazienti hanno ricevuto indicazione all'irradiazione del

solo parenchima mammario residuo, 14 anche ai linfonodi sovra-sottoclaveari. Tutte le pazienti arruolate nei due gruppi di trattamento sono state adeguatamente informate sulle motivazioni alla base della decisione terapeutica. Al fine di ottenere un indice di conformità dei volumi e un'uniformità di dose al target e agli organi critici, necessari a garantire una corretta indicazione terapeutica come livello di evidenza IA, il countouring è stato effettuato nel rispetto delle indicazioni degli atlanti RTOG, linee guida mammella gruppo AIRO, "Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer", "Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy:Atlas for lung,proximal bronchial tree, esophagus,spinal cord,ribs,and brachial plexus", "Delineation of Lymph Nodal Clinical Target Volume in Radiation Therapy".

Risultati: Il 27% delle pazienti allo stadio I di malattia è stato candidato al trattamento anche dei linfonodi sovra-sottoclaveari, in considerazione dei fattori di rischio e dell'EBM. Ogni caso clinico è stato discusso in ambito multidisciplinare senologico, nell'ottica della personalizzazione della terapia in base alle caratteristiche istologiche ed immunohistochemiche della neoplasia e ai fattori di rischio delle pazienti con l'obiettivo di un controllo locale e a distanza della malattia in tutte le pazienti in Stadio I a rischio.

Conclusione: Il nostro approccio terapeutico è stato quello di favorire la personalizzazione dell'indicazione terapeutica sulla base dei fattori biomolecolari promuovendo protocolli di studio e di ricerca al fine di analizzare il vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale nel controllo dei possibili effetti collaterali da trattamento.

Tabella 1. Caratteristiche del gruppo pazienti con indicazione a trattamento mammario e linfonodale (Gruppo S), of mammario (Gruppo B).

	GS	GB		GS	GB				
Età alla diagnosi			Grading						
				< 45	8	8	G1	1	4
				≥ 45	6	31	G2	2	19
			G3	11	16				
Chirurgia			Status recettoriale						
				MRM	2 (<50aa)	0	ER e PgR neg	7	
				QUAD	12 (<45aa)	39	ER o PgR neg	1	3
			ER e PgR pos	1	36				
Istologia			Dimensione T						
				CDI	13	40	T1	5	19
				CLI	1	3	T2	9	16
				CDLI		3	Linfonodi metastatici		
			<3	10	28				
			≥3	4	11				
HER-2			Ki67						
				Presente	1	6	<20	3	21
			assente	14	33	≥20	12	18	

P014**INTERCONFRONTO MEDICI RADIOTERAPISTI FISICI SANITARI NELLA PIANIFICAZIONE DELL'IRRADIAZIONE DELLA MAMMELLA IN FASE INIZIALE**

A. Buffoli, F. Monaco, M. Toninelli, E. Ambrosi, B. Della Monica, G. Mon

U.O. Radioterapia Oncologica - Istituto Clinico S. Anna-Brescia, Italia

Scopo: Migliorare la qualità clinica e dosimetrica nell'irradiazione della mammella post operatoria attraverso l'analisi del lavoro dei medici radioterapisti e dei fisici sanitari

Materiali e Metodi: Lo studio ha arruolato 10 pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale e sottoposte a radioterapia dopo chirurgia conservativa. La dose erogata è stata per tutte di 50 Gy con frazionamento convenzionale, fotoni da 6 MV e tecnica conformazionale IGRT 3D. Abbiamo analizzato le 10 pazienti il cui target mammario, contornato da ognuno dei quattro radioterapisti che hanno partecipato allo studio per un totale di 40 volumi, è stato analizzato mediante Eclipse 8,9. I volumi variavano da 100 cc a 800 cc. Il target è stato disegnato facendo riferimento alle linee guida RTOG. Si è eseguita ripianificazione e valutazione dosimetrica per ognuno dei quattro target disegnati ottimizzando la geometria dei fasci ad ottenere una distribuzione di dose che garantisca un'adeguata copertura con risparmio dei tessuti critici.

Risultati: Si è evidenziata una sostanziale conformità nella modalità di contornazione tra i quattro radioterapisti. Solo in un caso è stata notata una differenza maggiore nella definizione del bersaglio (circa 100cc). I volumi, in due casi risultano equivalenti ma espansi diversamente nelle sei direzioni; in altri due diversità sia in espansione che in volume. L'ottimizzazione del piano di cura ha garantito in modo efficace il risparmio di dose agli organi critici a secondo della differente espansione e posizione del target rispetto alla gabbia toracica.

Conclusioni: L'analisi critica dei dati ci ha indotto, al fine di rendere più uniforme la metodica di contornazione, ad implementare in TC la definizione del bersaglio mediante l'ausilio di reperi radio-opachi a limitare clinicamente la mammella. La revisione dei dati dosimetrici ci ha confermato che il diverso approccio alla pianificazione per ogni target da parte dei due Fisici risulta essere equivalente e confrontabile sia per la copertura del target(DVH) che per la salvaguardia degli organi critici. In conclusione lo studio ha raggiunto lo scopo che si era proposto di migliorare la qualità nell'irradiazione della mammella attraverso un'audit interno del lavoro di medici radioterapisti e fisici sanitari.

P015**VALUTAZIONE DEL VOLUME CARDIACO CON STUDIO TC-4D NELL'IRRADIAZIONE ADIUVANTE DELLA MAMMELLA SINISTRA**

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, Firenze, Italia

Scopo: Definizione del volume cardiaco con procedura di acquisizione TC4D al fine di valutare l'impatto dosimetrico del movimento respiratorio nel trattamento radioterapico (RT) della patologia mammaria sinistra.

Materiali e Metodi: In uno studio TC4D vengono acquisite immagini volumetriche in diverse fasi del ciclo respiratorio, simultaneamente al segnale respiratorio del paziente. Il sistema ottico avanzato Sentinel C-RAD è stato utilizzato come sistema di gating per l'acquisizione TC4D con l'apparecchiatura TC GE. La procedura prevede la ricostruzione di 4 fasi in 4 momenti diversi del ciclo respiratorio. 10 pazienti consecutive, trattate con RT postoperatoria sulla mammella sinistra nei primi 3 mesi del 2014, sono state incluse in questa valutazione. Tutte hanno effettuato TC di centraggio a respiro libero e uno studio TC4D per valutare il movimento degli organi interni indotto dalla respirazione. I contorni sono stati disegnati sulla TC di centraggio su cui è stata ottimizzata la dose. Il contorno cuore4D è stato generato attraverso la fusione deformabile della TC di centraggio con ciascuna fase respiratoria e la successiva unione dei contorni. Sono stati calcolati i volumi, la dose media (Dm) e la dose massima (Dmax, dose allo 0,2% del vol.) del cuore e del cuore 4D per ogni paziente.

Risultati: I volumi del cuore e del cuore4D sono compresi fra [358-811]cc e [475-874]cc rispettivamente. I valori medi e le deviazioni standard risultano invece (606±149)cc per il cuore e (711±164)cc per il cuore4D. La media e la DS della dose massima al cuore sono (17,3±11,7)Gy e (28,6±12,9)Gy al cuore4D. La Dm al cuore risulta (0,9±0,3) Gy nel cuore e (1,13±0,4) Gy nel cuore4D. La maggiore variazione si riscontra per la Dmax (86±48)%, mentre la variazione di Dm è del (23±16)%.

Conclusioni: Il movimento respiratorio può indurre variazioni significative di Dmax e di Dm al cuore, rendendo auspicabili, in casi selezionati, eventuali variazioni del planning radioterapico o l'utilizzo di gating respiratorio.

P016**RADIOTERAPIA SU MAMMELLA E STAZIONI LINFONODALI SOVRASOTTOCLAVEARI: ANALISI DI 168 PAZIENTI TRATTATE PRESSO LA**

RADIOTERAPIA DI AREZZO

L. Lastrucci¹, S. Borghesi¹, S. Bertocci^{1,2},
V. Radicchia^{3,1}, R. De Majo¹, A. Rampini¹, P. Pernici¹,
G. Buonfrate¹, P.G. Gennari¹, P. Ponticelli¹

¹Radioterapia, Ospedale San Donato, Arezzo;

²Radioterapia, Università degli Studi di Firenze;

³Radioterapia, Università degli Studi di Perugia, Italia

Scopo: Valutare l'outcome di pazienti operate per tumore della mammella localmente avanzato trattate con radioterapia post-operatoria

Materiali e Metodi: Sono state valutate retrospettivamente 168 pazienti trattate dal 2001 al 2012, presso la Radioterapia di Arezzo, con 3DCRT (DTF 50 Gy +/- boost), su parete toracica o mammella e regione sovraclaveare omolaterale. L'età media delle pazienti era 59,1 anni. Il 59,9% dei pazienti era stato sottoposto a mastectomia e dissezione ascellare, il 40,1% ad intervento conservativo e dissezione ascellare. Il 27,2% delle pazienti presentava malattia pT1-T2, il 72,1% pT3-T4, il 10% era N1, il 90% era N2-N3. L'estensione extracapsulare (ECE) era presente in 34 casi. Nel 65% dei casi è stata effettuata ormonoterapia adiuvante e nel 86,3% chemioterapia adiuvante.

Risultati: Dopo un follow-up mediano di 55 mesi, la sopravvivenza globale a 5 e 10 anni è stata rispettivamente 74% e 52%. La sopravvivenza libera da malattia è stata del 66% e 55%. Il controllo locoregionale è stato del 89% e 80% e il controllo a distanza del 75% e 69%. Oltre ai fattori prognostici noti anche l'ECE correla significativamente con la sopravvivenza libera da malattia e co quella libera da metastasi a distanza.

Conclusioni: Dai nostri dati, seppur di natura retrospettiva e su casistica limitata, emerge il ruolo prognostico negativo dell'estensione extracapsulare sul controllo locoregionale e a distanza.

P017**IL VOLUME DI IRRADIAZIONE PARZIALE È ADEGUATO NEL CARCINOMA MAMMARIO AD ISTOLOGIA LOBULARE?**

S. Dicuonzo¹, M.C. Leonardi¹, P. Maisonneuve²,
A. Morra¹, V. Dell'acqua¹, G. Fanetti¹, M. Caputo¹,
F. Bazzani¹, N. Rotmensz², R. Lazzari¹, F. Cattani³,
E. Ronchi³, B. Jereczek^{1,4}, R. Orecchia^{1,4}

¹Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ²Divisione di Epidemiologia e Statistica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano;

³Servizio di Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ⁴Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: L'irradiazione parziale di tumori mammari con istologia lobulare viene considerata con cautela, a causa dell'alta probabilità di foci multicentrici o multifocali nella mammella. Scopo del lavoro è quello di analizzare l'incidenza di recidive locali nei tumori ad istologia duttale e lobulare trattati con radioterapia intraoperatoria (ELIOT)

Materiali e Metodi: Dal 1999 al 2007, 2220 pazienti sono state trattate con intervento chirurgico conservativo e ELIOT alla dose di 21 Gy, sia nella pratica clinica che all'interno del trial randomizzato. Le pazienti con istologia lobulare (255/2220, pari a 11.5%) sono state confrontate con quelle ad istologia duttale, al fine di valutare il tasso di recidive locali a lungo termine (follow-up minimo di 5 anni). L'impatto di variabili sull'incidenza delle recidive locali nei 2 tipi istologici è stato valutato.

Risultati: Rispetto all'istologia duttale, le pazienti con istologia lobulare presentavano un profilo più favorevole (età anziana, negatività linfonodale, basso grado, maggiore endocrinoresponsività, ecc). L'incidenza di recidiva locale nella popolazione globale è stata di 4.5% a 5 anni (0.9/100-anno). Nessuna differenza di recidiva locale stata notata tra l'istologia duttale e lobulare entro i 5 anni di follow-up, mentre dopo i 5 anni la differenza diviene significativa (p 0.05). Nelle pazienti con età superiore ai 60 anni, l'istologia lobulare ha maggior rischio di recidivare rispetto all'istologia duttale. Tra i sottotipi biomolecolari, la categoria Luminal A ha un comportamento locale significativamente più aggressivo (p 0.0021) nell'istologia lobulare rispetto alla duttale.

Conclusioni: Nella popolazione analizzata, la differenza in termini di recidiva locale diviene significativa dopo i 5 anni dal trattamento, a sfavore dell'istologia lobulare, richiamando l'attenzione sulla adeguatezza del follow-up per la valutazione prognostica.

P018**INFLUENZA DELLE CLIPS CHIRURGICHE SULLA VARIABILITÀ INTER-OPERATORE NEL CONTORNING DEL LETTO TUMORALE NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO**

S. Dicuonzo¹, D. Ciardo¹, M.C. Leonardi¹, A. Morra¹,
V. Dell'acqua¹, F. Cattani², S. Colangione¹,
B. Jereczek^{1,3}, R. Orecchia^{1,3,4}

¹Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ²Servizio di Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ³Università degli Studi di Milano; ⁴Fondazione CNAO, Pavia, Italia

Scopo: Valutare l'influenza delle clips chirurgiche sulla variabilità inter-operatore nel contouring del letto tumorale post radioterapia intraoperatoria (IORT).

Materiali e Metodi: Sono state utilizzate le scansioni di tomografia computerizzata (CT) utilizzate per la pianificazione del trattamento di Radioterapia Esterna (ERT) post-IORT di 50 pazienti trattate presso l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano. Il trattamento IORT prevede il posizionamento di clips chirurgiche in un numero variabile da 3 a 5 per delineare la cavità dell'escissione. Le immagini CT sono state elaborate al fine di creare una CT virtuale in cui le clips sono offuscate mediante uno script elaborato in MATLAB assegnando

ad ogni voxel delle clips un valore di unità di Hounsfield simile ai valori presenti nell'intorno della clip stessa. Due radioterapisti esperti hanno contornato il letto post-operatorio dapprima sulla CT con le clips offuscate, e successivamente sulla CT originale per un totale di 200 contorni. L'entità della variabilità è stata stimata valutando la sovrapposizione dei contorni sulla stessa CT (con o senza clips). Sono stati calcolati l'indice di DICE (che assume valori da 0 a 1, al crescere della sovrapposizione tra i contorni), la distanza media e la distanza dei centri di massa dei contorni corrispondenti. Inoltre sono state considerate anche le differenze dei volumi espresse in centimetri cubi (cc).

Risultati. In presenza di clips, il DICE aumenta da 0.53 a 0.66 (test di Wilcoxon, $p < 0.001$). La mediana della distanza dei centri di massa delle strutture disegnate dai due operatori diminuisce da 15.9 mm a 6.9 mm (test di Wilcoxon, $p < 0.001$). Anche la distanza mediana tra i contorni diminuisce da 8.0 mm a 4.9 mm (test di Wilcoxon, $p < 0.001$). Il primo operatore tende a delineare volumi inferiori rispetto al secondo, ma la differenza tra loro diminuisce con la presenza di clips. La mediana della differenza dei volumi ottenuti con o senza la guida delle clips chirurgiche è pari a 6.8 cc e 14.9 cc (ns).

Conclusioni. In questo studio abbiamo dimostrato che la variabilità inter-operatore nella stessa paziente diminuisce grazie alla presenza delle clips chirurgiche. La maggiore omogeneità dell'individuazione del letto tumorale è auspicabile al fine di rendere più confrontabili i risultati clinici degli studi.

P019

RIPRODUCIBILITÀ DELLA TECNICA BREATH HOLD IN INSPIRAZIONE PROFONDA (DIBH) OTTENUTA CON MEDSPIRA® PER IL TRATTAMENTO POSTOPERATORIO DELLE PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO SINISTRO

G. Montagna, M. Banchetti, C. Duranti, S. De Tommasi, S. Borghesi, L. Lastrucci, S. Bertocci, A. Rampini, R. De Majo, P. Pernici, P. Ponticelli, G. Buonfrate, P.G. Gennari, V. Radicchia

Radioterapia Ospedale San Donato Arezzo, Italia

Scopo: Valutare la riproducibilità della radioterapia conformazionale (3D-CRT) postoperatoria su mammella sinistra con tecnica breath hold in inspirazione profonda (DIBH).

Materiali e Metodi: Dal marzo 2013 ad oggi, presso la Radioterapia di Arezzo, 14 pazienti operate per neoplasia della mammella sinistra sono state selezionate per RT postoperatoria con DIBH ottenuta con Medspira® (composto da un'unità di controllo, una cintura elastica che monitorizza la fase respiratoria, tre visualizzatori portatili dotati di LED luminosi). Dieci pazienti erano candidate a RT solo su mammella sinistra, 4 su mammella sinistra e regione sovraclaveare omolaterale. Le pazienti sono state tutte sottoposte a training respiratorio prima dell'acquisizione TC di

simulazione in DIBH. Durante la TC di centraggio e l'esecuzione della RT, la DIBH è stata mantenuta dalle pazienti e monitorata dal TSRM grazie ai visualizzatori a LED. Il posizionamento delle pazienti e la DIBH sono stati valutati con immagini portali (IP) giornaliere acquisite prima della RT, con l'attuazione di procedure di correzione tutte le volte che l'errore di set up risultava essere > 5 mm.

Risultati: Solo 1/14 pazienti non è riuscita a mantenere una DIBH adeguata all'esecuzione del trattamento radioterapico ed è stata quindi trattata a respiro libero. Nelle altre 13 pazienti (93%) è stato possibile effettuare un trattamento RT con DIBH ottenuto grazie a Medspira®. È stata inoltre valutata la riproducibilità del sistema tramite la corrispondenza fra 150 IP consecutive e le rispettive DRR. Nel 38.5% dei casi l'errore medio era < 2 mm, nel 38.05% era compreso fra 3 e 5 mm, nel 23% era > 5 mm.

Conclusioni: la RT con DIBH ottenuta con Medspira® è risultata essere effettuabile in oltre il 90% delle pazienti collaboranti ed affidabile in termini di riproducibilità.

P020

VARIABILITÀ INTER-OSSERVATORE NEL CONTORNAMENTO DEL CTV E DEGLI ORGANI A RISCHIO NEL TRATTAMENTO DELLA MAMMELLA IN POSIZIONE PRONA

C. Pisani¹, G. Gambaro¹, S. Berretta¹, L. Deantonio¹, L. Masini¹, E. Negri², G. Loi², I. Manfreda¹, M. Krengli^{1,3}

¹S.C. di Radioterapia, AOU Maggiore della Carità, Novara; ²Fisica Medica, AOU Maggiore della Carità, Novara; ³Dipartimento di medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: Valutare la variabilità nel contouring del CTV, del cuore e dell'arteria discendente anteriore (LAD) nel trattamento radiante della mammella in posizione prona fra operatori di uno stesso centro.

Materiali e Metodi: Quattro specialisti in radioterapia, di cui 2 senior, e uno specializzando hanno contornato in cieco il target, la LAD e il cuore sulla TC di simulazione in 41 pazienti affette da carcinoma della mammella, di cui 17 sinistre, operate di quadrantectomia (pTis-2;N0-1), selezionate per eseguire il trattamento in posizione prona. Sono state quindi valutate le differenze nel contouring del CTV, del cuore e della LAD.

Risultati: Dai dati preliminari emerge come non vi siano differenze significative fra gli operatori in termini di CTV (CTV medio specialisti: 331.68 cc, CTV medio specializzandi: 364.20 cc $p > 0.10$). L'indice di concordanza fra i CTV è del 94.6%. Sul contouring emerge come il margine superiore del CTV sia stato da tutti posizionato al limite inferiore dell'inserzione della clavicola sullo sterno; il limite inferiore al termine del tessuto mammario visualizzato; l'anteriore a 5 mm dalla cute; il posteriore a esclusione del muscolo pettorale e

della parete toracica. Lievi differenze fra operatori con diverso livello di esperienza sono emerse a livello del margine profondo. Il limite mediale è stato posizionato non oltre la giunzione costo-sternale (variabilità fra gli operatori di 0.2-0.5 cm) mentre il laterale non oltre la linea ascellare media (variabilità di 0.5-1.5 cm). Nelle 17 mammelle sinistre è stata valutata la variabilità nel contouring del cuore e della LAD.

Il volume cardiaco risulta in media di 434.0 cc +/- 79.5 cc senza variazioni significative fra i diversi operatori.

Tutti gli operatori hanno considerato come punto di repere per la LAD il solco fra i due ventricoli. L'indice di concordanza dei contorni della LAD a livello dell'origine aortica e nel tratto terminale è del 73.8%; concordanza del 89.3% si è evidenziata invece nei contorni a livello del tratto di LAD che decorre nel solco interventricolare (distanza massima fra i contorni 0.42 cm; distanza minima 0.03 cm).

Conclusioni: Differenze non significative sono state osservate a livello del CTV e della LAD con modalità di contouring lievemente diverse fra operatori con diversi livelli di esperienza. Questa revisione permetterà di ridurre la variabilità inter-operatore. A completamento dell'analisi valuteremo anche le ricadute sul treatment planning.

P021

IRRADIAZIONE DEL VOLUME MAMMARIO IN TOTO CON SCHEDULA FORTEMENTE IPOFRAZIONATA MONO-SETTIMANALE IN UN GRUPPO DI PAZIENTI ANZIANE OPERATE CONSERVATIVAMENTE

A. Fozza¹, P. Rovea², B. Sola², C. Rosmino², V. Tseroni², A. Di Dio³, F. De Monte³, U. Nastasi³, C. De Colle¹, A. Cannizzaro¹, N. Gaj Levra¹, P. Franco¹, A. Filippi¹, U. Ricardi¹

¹Università di Torino, Dipartimento di Oncologia.; ²SSCVD Radioterapia, SGAS, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; ³SSCVD Fisica Sanitaria, SGAS, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Italia

Scopo: Valutazione retrospettiva della tossicità acuta e tardiva, della cosmesi, del LC, della DFS, della CSS e dell'OS, in pazienti (pz) over 70 anni, affette da carcinoma mammario operate conservativamente, trattate con schedula mono-settimanale di radioterapia (RT) adiuvante fortemente ipofrazionata.

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2007 ad Aprile 2013 sono state sottoposte a RT 291 pz con diagnosi di carcinoma mammario, pT1-pT4 pN0-pN2. L'età mediana è di 80 anni (range 70-86). Caratterizzazione biologica tumorale: 164 (55.0%) Luminal A, 45 (15.1%) Luminal B, 3 (1%) HER2-like, 28 (9.4%) triple negative, 58 casi (19.5%) non definibili. L'ormonoterapia è stata somministrata in 232 pz (79.7%). L'irradiazione prevedeva un unico CTV (ghiandola mammaria fino a una profondità di 5 mm dalla cute) espanso di 5 mm in

senso isotropico ad ottenere il PTV. Nessuna pz è stata trattata sui linfonodi loco regionali. La dose totale somministrata è stata di 30-32.5 Gy, con una dose per frazione pari a 6-6.5 Gy mono-settimanali per 5 settimane. La tossicità acuta è stata valutata secondo scala RTOG, la tossicità tardiva secondo CTCAE versione 4.

Risultati: Il follow up mediano è di 46.5 mesi (range 12-84). La tossicità è stata valutata in 278 pz, classificata come acuta (eritema): G1 in 66 (23.7%), G2 in 14 (5.0%), G3 in 3 (1.1%), G4 in 3 (1.1%), con interruzione del trattamento in 2 pz. La tossicità tardiva, in termini di fibrosi, è stata: G1 in 90 (32.4%), G2 in 12 (4.3%), G3 in 10 (3.6%). In termini di edema: G1 in 20 (7.2%), G2 in 12 (4.3%), G3 in 4 (1.4%). La cosmesi è risultata ottima in 148 casi (53.2%), buona in 98 (35.2%), discreta in 37 (13.3%) e scadente in 2 (0.7%). Risultano NED 256 pz (88.0%), vive con PD 8 pz (8.1%), 2 con recidiva in mammella, 3 in linfonodi loco-regionali, 3 a distanza. Sono stati registrati 27 decessi (9.3%), 9 (3.1%) per malattia e 18 (6.2%) per altra causa. Il LC, la DFS, la CSS e la OS a 3 e 5 anni sono risultate rispettivamente del: 98.3% e 96.5%, 93.9% e 91.7%, 97.7% e 95.3%, 95.1% e 85.9%.

Conclusioni: Questa schedula di RT adiuvante mono-settimanale fortemente ipofrazionata risulta fattibile e sicura in pazienti anziane affette da carcinoma mammario operate conservativamente. Seppur con i limiti di uno studio retrospettivo i nostri dati appaiono equiparabili ai risultati preliminari pubblicati in letteratura.

P022

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DI PAZIENTE AFFETTA DA NEOPLASIA MAMMARIA PACE-MAKER - DIPENDENTE: DATI DI PERFORMANCE RELATIVI AGLI ELETTROCATETERI E MONITORAGGIO DEL DISPOSITIVO COMPRESO NEI VOLUMI CLINICI DI IRRADIAZIONE

L. Verna¹, A. Di Palma¹, R. El Gawhary^{1,2}, L.M. Zuccaro³, D. Porcelli³, P. Gentile^{1,2}

¹UOC di Radioterapia, Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli di Roma; ²UPMC San Pietro Fatebenefratelli di Roma; ³UOC di Cardiologia, Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli di Roma, Italia

Riportiamo il caso di una donna sottoposta nel maggio 2013 a mastectomia radicale e dissezione ascellare per neoplasia mammaria destra, pT2N2a R+. La paziente, portatrice di pace-maker bicamerale in sede pettorale sin, era stata sottoposta nel 2011 per infezione della tasca, ad estrazione e reimpianto del pace-maker controlateralmente. Era stata programmata una RT adiuvante su parete toracica e linfonodi omolaterali. Il pace maker risultava compreso nei volumi di trattamento. Considerati i rischi/benefici di un'ulteriore estrazione degli elettrocateri e delle difficoltà di accesso a sx, non si è effettuato lo spostamento controlaterale del device. La parete è stata irradiata con fotoni 6 MV (dose pari a 50 Gy/25 fx), con tecnica tangenziale e bolus. Per

escludere il pace-maker dal campo, i linfonodi sono stati irradiati con 6 campi angolati schermati. Ad oggi il funzionamento degli elettrocateri non risulta condizionato dall'esposizione alle radiazioni, quindi non si è provveduto ad escluderli dal campo di radiazione. La dose al pace maker è risultata pari al 10% circa della dose prescritta con rispetto del massimo consentito (secondo linee guida AACP: 5 Gy). Gli elettrocateri hanno invece ricevuto la dose totale. I trend di soglia, i sensing e le impedenze degli elettrocateri, della batteria ed i problemi aritmici sono stati raccolti prima e durante ogni applicazione. Nel follow up (3, 6, 9, 12 mesi) le medie dei parametri elettrici del device sono stabili. Non vi sono stati eventi aritmici né variazioni significative di batteria o delle impedenze medie dell'elettrocateri atriale. Dopo la prima settimana si è osservata una riduzione significativa delle impedenze medie dell'elettrocateri ventricolare dx rispetto ai valori basali. Al follow up tali valori sono rimasti persistentemente ridotti ed invariati nei valori medi.

Conclusioni: I dati evidenziano una riduzione stabile delle impedenze medie dell'elettrocateri ventricolare senza malfunzionamenti. Non possiamo stabilire se sarà predittivo di difetti dell'isolante e/o rottura dell'elettrocateri ventricolare e/o problemi di funzionamento del pace maker. Sono necessari ulteriori studi clinici e follow-up per escludere possibili danni legati alla irradiazione diretta degli elettrocateri.

P023

TERAPIA CONSERVATIVA PER IL TUMORE BILATERALE DELLA MAMMELLA: VALUTAZIONI DOSIMETRICHE E TOSSICITÀ

A. Natuno¹, G. Squeo¹, A. Errico¹, D. Di Cosmo¹, S. Carbone¹, A. Lamacchia², A. De Zio², A.M. Cicoria², R. D'Agostino², A. Favia², C.M. Malcangi², S. Bambace¹

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

Scopo: Sebbene la chirurgia conservativa seguita da trattamento radiante rappresenti una opzione terapeutica consolidata per il carcinoma della mammella, tale ruolo per le pazienti (pz) con carcinoma bilaterale non è ancora stato ben studiato. Abbiamo esaminato la fattibilità del trattamento conservativo per il carcinoma bilaterale della mammella utilizzando la simulazione TC.

Materiali e Metodi: Tra luglio 2008 e aprile 2014 abbiamo reclutato 15 pz con carcinoma bilaterale della mammella sottoposte ad intervento chirurgico seguito da trattamento radiante: 50 Gy su entrambe le mammelle più sovradosaggio di 10 Gy in 12 pz con margini negativi, 14 Gy in 2 pz con margini close, 16 Gy in 1 pz con margini positivi.

Risultati: Con un follow up mediano di 37.1 e medio di 36.8 mesi nessuna pz ha sviluppato recidive locoregionali e metastasi a distanza. La tossicità acuta è stata valutata utilizzando la scala CTC, versione 4.0 ed

è risultata G1 in 7 casi, G2 in 2, e G3 in 0 pz. Nessuna tossicità tardiva è stata osservata. Un importante aspetto del nostro studio è stato, inoltre valutare la presenza di hot spots sia nelle 2 mammelle che lungo la regione medio sternale. Abbiamo trovato nella mammella dx i seguenti hot spots: 53.5 Gy (107%) in 5 pz, 53.6 Gy (107.3%) in 1, 53.7 Gy (107.4%) in 4, 54 Gy (108%) in 5; nella mammella sin: 53.4 Gy (106.8%) in 2 pz, 53.5 Gy (107%) in 4, 53.6 Gy (107.2%) in 2, 53.7 Gy (107.4%) in 3, 54 Gy (108%) in 4. Infine lungo la regione sternale non sono stati registrati hot spots nel piano somma.

Conclusioni: Il nostro studio ha dimostrato che il trattamento conservativo per il carcinoma bilaterale della mammella è fattibile e ben tollerato e la TC di simulazione è di ausilio nell'elaborare piani di trattamento ottimali.

P024

CONFRONTO DOSIMETRICO TRA RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE TRIDIMENSIONALE (3DCRT) E TOMOTERAPIA ELICOIDALE (TH) PER L'IRRADIAZIONE DEI LINFONODI LOCO REGIONALI NELLA PATOLOGIA MAMMARIA

G.I. Boboc¹, M.C. Pressello², C. Caruso¹, J. Dognini¹, M. Cianciulli¹, V. Donato¹

¹UOC Radioterapia e ²UOC Fisica Sanitaria, Az. Osp. San Camillo-Forlanini Roma, Italia

Scopo: L'obiettivo di questo lavoro è indagare aspetti dosimetrici nella radioterapia (RT) della mammella quando, oltre la ghiandola mammaria, sono inclusi nel volume bersaglio la catena mammaria interna (IMC), i tre livelli di linfonodi ascellari (ALN) e i linfonodi sovraclaveari (SLN). Questo approccio introduce diversi problemi clinici a causa della prossimità di molte strutture sensibili, definiti come organi a rischio (OAR). Il nostro studio confronta le distribuzioni di dose, ottenute con differenti tecniche di irradiazione, in 4 diversi scenari di definizione del volume bersaglio.

Materiali e Metodi: È stata selezionata la CT di una paziente con tumore alla mammella sinistra, immobilizzata con il sistema wing nella posizione supina ed in condizioni di respiro libero. Quattro differenti Planning Target Volume (PTV) sono stati delineati, basati sulle linee guida AIRO: PTV1: ghiandola mammaria; PTV2: ghiandola mammaria più IMC; PTV3: ghiandola mammaria più IMC, 3° livello ascellare e SLN; PTV4: ghiandola mammaria più ALN. Il trattamento con 3DCRT e TH è stato pianificato per ognuno degli scenari PTV con il TPS Philips Pinnacle3. La 3DCRT è stata realizzata con fasci multipli di fotoni da 6MV con acceleratore Siemens Artiste. I parametri dei piani TH sono: campo di 2.5cm, pitch 0.287. La prescrizione di dose è 50Gy in 25 frazioni. Tutti i piani sono stati ottimizzati per avere una copertura pari al 95% della dose prescritta rilasciata al 100% del PTV. Gli OAR disegnati sono midollo, tiroide, cuore, entrambi i polmoni e mammella controlaterale. I vincoli dose-volume sono

stati stabiliti in base al QUANTEC e ai dati di radio-tossicità pubblicati in precedenti studi IMRT.

Risultati: I DVH per mammella controlaterale, i polmoni e il cuore nei diversi scenari sono mostrati nella figura 1 per indicare l'impatto della definizione del volume bersaglio sui tessuti sani. TH mostra di limitare la dose agli OAR con l'aumentare della complessità dello scenario PTV, con maggiore vantaggio nello scenario PTV2 e PTV4, tuttavia con un aumento delle basse dosi a cuore, polmoni e mammella controlaterale rispetto alla 3DCRT.

Conclusioni: Questo studio ha dimostrato che l'uso di tecniche più complesse di irraggiamento può permettere di gestire meglio l'estensione del PTV alle regioni linfonodali nella RT della mammella, con un sensibile risparmio degli OAR. Ulteriori studi sono auspicabili per stabilire la rilevanza clinica di questi risultati.

P025

VOLUMI CLINICI D'IRRADIAZIONE A CONFRONTO NEL TRATTAMENTO DI UN CARCINOMA DELLA MAMMELLA SINISTRA LOCALMENTE AVANZATO CON PRESENTAZIONE INUSUALE

F. Gregucci¹, A. Negri², S. Bacco², U. Tebano¹, M. Sepulcri¹, A. Roggio², M. Paiusco², F. Berti¹, O. Lora¹

¹U.O. Radioterapia e Medicina Nucleare, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova; ²U.O. Fisica Sanitaria, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova, Italia

Scopo: Confrontare le caratteristiche dosimetriche di una radioterapia conformazionale 3D (3DCRT) e una radioterapia ad intensità modulata (IMRT) nel trattamento di un caso di carcinoma avanzato della mammella sinistra con presentazione inusuale, rispetto alla copertura del PTV e all'irradiazione degli organi a rischio (OR).

Materiali e Metodi: Il caso clinico è una pz di 61 anni con carcinoma lobulare infiltrante della mammella sinistra, in stadio clinico IV (cT4cN2cM1) all'esordio per infiltrazione dei muscoli intercostali dell'emitorace sinistro e del muscolo obliquo dell'addome, documentata radiologicamente e istologicamente. La pz dopo trattamento chemioterapico è stata rivalutata con TC. Considerando l'estesa infiltrazione è stata esclusa la possibilità chirurgica e avviata al trattamento radiante. La pianificazione della RTE, basata sull'acquisizione di immagini TC della regione toraco-addominale, ha previsto l'individuazione del PTV e degli OR: polmoni, cuore e mammella controlaterale. La dose prescritta al PTV era di 70 Gy con frazionamento di 2 Gy a seduta. La RTE è stata pianificata sia con tecnica 3DCRT che con tecnica IMRT (sliding windows) con fasci di 6 MV per acceleratore lineare Unique. Per il piano IMRT sono stati utilizzati 5 campi complanari. Per la pianificazione 3D-CRT è stata utilizzata la tecnica degli emicampi con due ingressi tangenziali sulla mammella e due sulla parete toraco-addominale e alcuni campi addizionali

per omogeneizzare la dose al target. Entrambi i piani sono stati normalizzati in modo che la dose mediana al PTV corrispondesse alla dose prescritta e sono stati conformati in modo che il 95% della dose prescritta fosse ricevuta da più del 95% del PTV.

Risultati: Confrontando i due piani sulla base della conformità ed omogeneità di dose al PTV, emerge che l'IMRT offre un miglior risultato rispetto alla 3DCRT, con un'adeguata copertura del target per entrambe le tecniche. Sulla base degli istogrammi dose-volume degli OR, l'IMRT risulta migliore nelle alte dosi rispetto alla 3DCRT, con riduzione di dose al polmone omolaterale per V25Gy e al cuore per V26Gy. Nelle basse dosi, per effetto delle radiazioni secondarie, le strutture adiacenti al PTV sono più ampiamente irradiate in IMRT rispetto alla 3DCRT.

Conclusioni: Nella bilancia costo-beneficio, la tecnica IMRT non garantisce notevoli vantaggi clinici rispetto alla convenzionale 3DCRT, che pertanto nel caso esaminato sembrerebbe essere il trattamento più indicato.

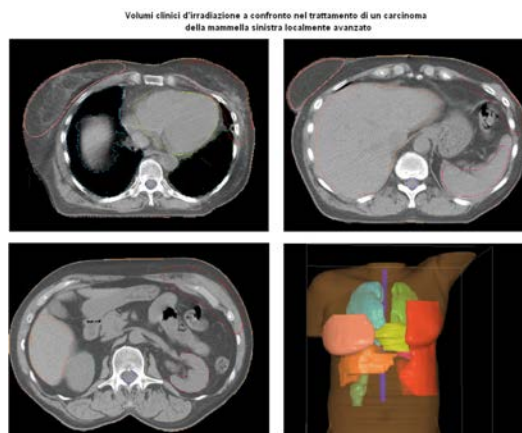


Figura 1.

P026

IL LINFOMA DI HODGKIN PEDIATRICO: VMAT VS 3DCRT. UN CASE REPORT

A. Nardone¹, L. Rella³, A. Milella¹, A. Pascali¹, R. Caponio¹, P. Tamborra², M. Lioce¹

¹UO Radioterapia IRCCS Ospedale Oncologico Giovanni Paolo II, Bari; ²UO Fisica Medica IRCCS Ospedale Oncologico Giovanni Paolo II, Bari; ³Università degli Studi di Bari, Italia

Introduzione. Il linfoma di Hodgkin (LH) è una delle neoplasie maligne più frequenti nei giovani con una incidenza annuale di circa 5-7/100.000. Il management clinico dell'early stage include essenzialmente due opzioni terapeutiche: la modalità combinata, chemioterapia seguita da radioterapia (RT) e la sola chemioterapia. La modalità combinata consente alti tassi di cura ma espone a complicanze a lungo termine quali patologie

cardiovascolari, polmonari e secondi tumori, specie in caso di linfomi mediastinici. L'introduzione di nuove tecniche come l'Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) e la Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), lo sviluppo di regimi terapeutici a basse dosi (20-30 Gy) e la riduzione dei volumi di trattamento consentono oggi al radioterapista di scegliere la procedura più efficace più efficace con meno effetti collaterali.

Case report. Presentiamo il caso di una ragazza di 12 anni affetta da LH st. II B bulky trattata con varie linee di chemioterapia e successiva RT. Per la paziente abbiamo elaborato due piani di trattamento uno con tecnica VMAT e l'altro con tecnica 3D conformazionale (3DCRT). I criteri che hanno guidato la scelta della metodica sono stati la copertura del target e la quota di tessuto polmonare esposto alle radiazioni, con l'obiettivo di ridurre la tossicità polmonare nella giovane paziente già sottoposta a regimi chemioterapici con farmaci quali la bleomicina, candidata a RT mediastinica e ad eventuale trapianto di cellule staminali.

Risultati. I parametri analizzati per il PTV includevano la DMax (D1%) la DMin (95%), il range di omogeneità (D5%-95%); il Conformation Number (C.N.95%). La DMax era più bassa nel piano RA che in quello 3DCRT, la DMin era più alta nel piano RA che in quello 3DCRT. Il range di omogeneità per il piano RA era 1,42 rispetto al piano 3DCRT 1,85; il C.N. (95%) era migliore con il piano RA rispetto alla tecnica standard. Il confronto dei DVH per il polmone e per il cuore ha evidenziato una V20 polmonare ed una V15 cardiaca nettamente inferiori con la tecnica VMAT rispetto alla tecnica 3DCRT.

Conclusioni. La scelta della tecnica VMAT, pur assicurando buona copertura del target e maggior risparmio di tessuto polmonare, potrebbe aumentare il rischio di tumori radioindotti esponendo volumi più ampi a basse dosi. Pertanto è opportuno individuare la tecnica migliore sulla scorta delle caratteristiche del paziente, della patologia di base e della sua storia clinica.

P027

REIRRADIAZIONE PER LINFOMA PERIFERICO A CELLULE T INVASIVO E REFRAATTARIO ALLA CHEMIOTERAPIA IN PAZIENTE GIÀ SOTTOPOSTO A TSEB PER MICOSI FUNGOIDE: SALVATAGGIO E RECUPERO FUNZIONALE

M. Busetto, M. Antonello

UOC Radioterapia US Radioterapia Oncoematologic, Ospedale dell'Angelo - Mestre (VE), Italia

Scopo: Utilità e fattibilità della radioterapia nella cura dei linfomi cutanei T aggressivi e refrattari a terapie sistemiche in un caso già irradiato e utilità della TSEB.

Materiale and metodi: Rapporto retrospettivo di un caso di linfoma cutaneo con doppia espressione come periferico a cellule T (PCPTCL) con epidermotropismo e Micosi Fungoide (MF). Maschio di 61 anni, esposto a colle e solventi, in dicembre 2001 nodulo cutaneo al

fianco sn: diagnosi di linfoma cutaneo primitivo periferico a cellule T (PCPTCL) / micosi fungoide (MF) in stadio tumorale. Gennaio 2002 nodulo al polso dx, stessa diagnosi. Curato con 12 VACOP-B e RT mirata 36 Gy/20 frazioni con remissione completa (RC).

Risultati: Novembre 2002 recidiva al fianco sn e polso dx. L'istologia venne rivista e confermata come MF in stadio tumorale. Ci venne inviato per Total Skin Electron Beam Therapy (TSEBT) 30 Gy in 15 frazioni, conclusa in luglio 2003. Marzo 2006 tumefazione dura al testicolo dx, asportato. Diagnosi PTCL CD8+. Fu iniziata chemioterapia (CHOP) in un altro centro, nel corso della quale comparve tumefazione dura alla mano dx. Il paziente si ripresentò nel nostro centro con una localizzazione drammatica di linfoma T alla mano dx che divaricava lo spazio tra 3 e 4 dito (21/09/06), nel campo della precedente TSEB (30 Gy), cresciuta durante chemioterapia. In alternativa all'amputazione, la RT 50 Gy/25 su emicarpo distale ha ottenuto RC e ripresa cosmetica e funzionale (foto). Successivamente intervennero altre localizzazioni di PTCL muscolo tendinee: giugno 2008 al braccio dx (chirurgia con residuo microscopico e radioterapia IF 30 Gy/15 con RC e RCF), e gennaio 2010 al tendine di Achille sn, (radioterapia IF 44 Gy/22 con RC). Il paziente è deceduto nel 2013 per localizzazione alla base cranio trattata altrove con chemioterapia. In questo caso a doppia espressione la componente MF, prontamente recidivata dopo una cura locale, non è più riapparsa dopo TSEB, almeno per 12 anni. Il PTCL molto aggressivo e resistente alla chemioterapia, ha mostrato buona sensibilità alla RT che si è dimostrata fattibile ed efficace, sempre con remissione completa e recupero anche funzionale. In una serie recente, il PTCL extranodale ha sopravvivenza globale mediana inferiore a 6 mesi, molto meno dei 12 anni del nostro caso

Conclusioni: in assenza di terapie sistemiche efficaci, la radioterapia può assicurare controllo locale, lunga sopravvivenza e buona qualità di vita.

Serie 1: RM: Recidiva di Micosi Fungoide al polso dx dopo sola RT mirata (eseguita in altra sede). RT TSEB 30Gy/15+ boost 10 Gy sul nodulo tumorale: RC



Serie 2: Stesso caso e stessa mano della serie precedente: localizzazione di Linfoma T periferico.



Figura 1.

P028

UN CASO DI COMPRESIONE MIDOLLARE DA EMATOPOIESI EXTRAMIDOLLARE IN PAZIENTE BETA-THALASSEMICO: EFFICACIA DELLA RADIOTERAPIA

R. Caponio¹, M.P. Ciliberti¹, A. Pascali¹, M. Lioce¹¹U.O. Radioterapia - IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" - Bari, Italia

Scopo: L'ematopoiesi extramidollare (EMH) è un processo che compare nel 15% dei casi di talassemia. Esso può presentarsi in diverse possibili localizzazioni sottoforma di tessuto ematopoietico neoformato. Descriviamo un caso di EMH a localizzazione paraspinale comparso con un quadro di compressione midollare a lenta progressione e trattato con Radioterapia (RT).

Materiali e Metodi: Il paziente, un uomo di 36 anni, affetto da beta-talassemia major, è stato trattato fin dalla nascita con trasfusioni periodiche e terapia chelante del ferro. Tre anni fa il paziente presentava dolore di intensità crescente alla colonna lombo-sacrale: la Risonanza Magnetica (RMN) mostrava la presenza di foci multipli di EMH estesi a tutta la colonna. Nonostante la terapia con corticosteroidi, il paziente sviluppò nei mesi successivi parestesia, iperestesia, iperreflessia e infine paresi degli arti inferiori e incontinenza urinaria. Una RMN eseguita a Maggio 2013 mostrava progressione dei foci di EMH e compressione del midollo a livello di D12 e S2. Non avendo ottenuto beneficio da un regime di ipertrasfusione, il paziente venne inviato alla nostra attenzione.

Risultati: Il paziente è stato sottoposto a RT sul tratto sacrale (S1-S5) per una dose totale di 10 Gy somministrati in 5 frazioni giornaliere mediante LINAC con energia 16 MV. La tolleranza al trattamento è stata ottima. Dopo le prime 3 sedute, egli ha riferito un miglioramento nella motilità di alcune dita dei piedi e la scomparsa degli episodi di dolore acuto a carico degli arti inferiori. Un mese dopo la terapia, la RMN di controllo mostrava una lieve riduzione delle masse eritropoietiche sacrali; attualmente il paziente è nuovamente in grado di deambulare, pur con l'ausilio di mezzi di sostegno, e ha recuperato parte della sensibilità delle estremità inferiori. Nessun miglioramento della continenza urinaria. A breve eseguirà un nuovo trattamento analogo a livello dorsale.

Conclusioni: Il trattamento dell'EMH prevede numerose opzioni terapeutiche: chirurgia, RT, idrossiurea, ipertrasfusione. I vantaggi della RT sono rappresentati dalla possibilità di evitare la chirurgia, potenzialmente rischiosa per pazienti con grave anemia sottostante, e di trattare multiple o estese localizzazioni. Se eseguita nei tempi ottimali, permette una risposta neurologica completa nel 70% dei casi. Tuttavia, anche in casi di compressione midollare di vecchia data, basse dosi di RT possono dare risultati discreti.

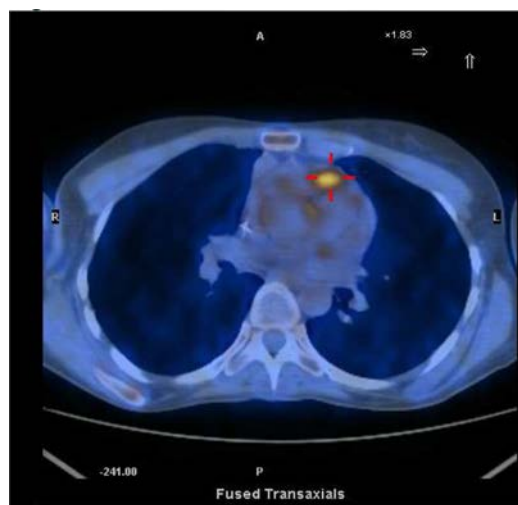
P029

LINFOMA DI HODGKIN REFRATTARIO CON BULKY MEDIASTINICO E COMPLICAZIONI IN CORSO DI CHEMIOTERAPIA CON RESIDUO MEDIASTINICO IN SEDE ATIPICA 18FDG-PET/CT DUAL-TIME-POINT POSITIVO DOPO RADIOTERAPIA MIRATA: ESITO ISTOLOGICO E RIFLESSIONI

M. Busetto¹, P. Viero², A.M. Scattolin², R. Bassan², F. Dei Rossi³, P. Fontana⁴, P.M. Donisi⁵¹UOC Radioterapia US Radioterapia Oncoematologica, ²UOC Ematologia, ³UOC Medicina Nucleare, ⁴UOC Chirurgia Toracica; Ospedale dell'Angelo, Mestre VE; ⁵UOC Anatomia e Istologia Patologica - Ospedale Santi Giovanni e Paolo, Venezia, Italia

Scopo: La FDG-PET nel linfoma di Hodgkin, guida stadiazione e conseguenti decisioni cliniche, inclusa la scelta del volume da irradiare anche se circa il 50% del volume di malattia non è FDG avido, e la rivalutazione. Viene presentato un caso clinico complesso.

Materiali e Metodi: Ad una donna di 29 anni, dopo due anni di cura anche cortisonica per asma bronchiale, fu diagnosticato un linfoma di Hodgkin IIB con bulky mediastinico. Dopo 2 cicli di ABVD, per la positività della FDG-PET ad interim fu deciso il passaggio a BEACOPP escalated, ritardato e limitato per la frattura spontanea di 3 vertebre su base osteoporotica ad etiologia multifattoriale e successiva vertebroplastica. Infine ci venne proposta per persistenza di massa mediastinica anteriore in regione precardiaca, con una focalità FDG-PET positiva (SUV 4.6). Per le scadute condizioni generali e l'alto rischio clinico incluse le fratture vertebrali, si decise di irradiare con tecnica altamente conformata su guida PET il volume residuo sottocarenale anteriore inclusa la focalità FDG-PET avida, alla dose di 30 Gy/15 frazioni.



18FDG-PET/CT a un mese da fine CT: persiste focalità nel mediastino anteriore (SUV= 4,6)

Figura 1.

Risultati. Due mesi dopo una PET segnalava

umentata attività (SUV 9) sul volume di radioterapia, confermata il mese successivo da una PET dual time point (SUV 8.6 a 1 ora e 11.5 a 2 ore). La paziente fu sottoposta a mediastinomia e asportazione del residuo (cm 10*7*2.5) senza evidenza di neoplasia. A un anno di distanza la paziente sta bene senza ripresa di malattia, permane minimo residuo FDG-PET in sede d'intervento. Alla rivalutazione, le linee guida insegnano a valutare l'attività FDG-PET più che le deformazioni anatomiche. La normalizzazione inizia il follow-up mentre un'elevata attività FDG-PET è il segnale per avviare il paziente verso una chemioterapia di salvataggio. Per fugare i dubbi in caso di positività vi è ampio consenso in letteratura per l'uso della tecnica FDG-PET dual-time-point, con valutazione dopo 1 e 2 ore dall'iniezione: un incremento a 2 ore è considerato segno altamente probante per neoplasia. L'incremento metabolico spiccato ed esteso a tutto il residuo irradiato ha però imposto un riscontro istologico. Con la scala di Deauville non si sarebbero viste variazioni.

Conclusioni: La paziente non ha manifestato recidiva, confermando la scelta di limitare la RT al residuo visibile. La radioterapia ha indotto intensa reazione fibroblastica infiammatoria che la FDG-PET dual-time-point vede erroneamente come recidiva di malattia.



Tre mesi dopo la fine della RT (30 Gy/15), anche con 18FDG-PET/CT dual-time-point si dimostra incremento di volume e intensità di captazione (SUV 11.9). L'istologia dimostrerà intensa reazione fibroblastica senza evidenza di linfoma.

Figura 2.

P030

LINFOMA PRIMITIVO DELLA TIROIDE: ESPERIENZA DI UN SINGOLO ISTITUTO

C. Boso¹, D. Marino², A.M. Tisato¹, A. Ennadir¹,

F. Gregucci¹, M.R. Pelizzo³, F. Vianello¹

¹U.O. Radioterapia e Medicina Nucleare, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova; ²U.O. Oncologia Medica I, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova; ³Clinica Chirurgica 2°, Università degli Studi di Padova, Italia

Scopo: Il linfoma primitivo della tiroide (LPT) è un'entità rara, rappresenta lo 0,6-5% delle neoplasie della tiroide e meno del 2% dei linfomi. Insorge tipicamente in donne con più di 65 anni con un rapido ingrossamento della tiroide. Nella gran parte dei casi la malattia è localizzata ed il trattamento è rappresentato dalla associazione chemio-radioterapica (CT-RT). In questo studio sono stati valutati presentazione clinica, trattamento e outcome di 13 pazienti con LPT.

Materiali e Metodi: Dal 1992 al 2010 sono stati trattati 13 pazienti con LPT, 12 di sesso femminile, con età media di 51.6 anni (range 21-89). La diagnosi è stata ottenuta con tiroidectomia in 6 pazienti (totale o near total in 5 e decompressiva in 1), biopsia in 4 e citologia in 3. Cinque pazienti avevano un linfoma ad alto grado (DLBC), 4 un basso grado (LNH-LG), e 4 un linfoma di Hodgkin (HD). Lo stadio era: IIE in 9 pazienti, IIE Bulky in 3 e IE in uno. Nessuno presentava sintomi B. 12 pazienti hanno eseguito CT-RT, 1 con LNH-LG solo RT. La dose media erogata è stata di 36 Gy in 20 frazioni (range 30.6-40). I volumi di RT comprendevano collo, fosse sovraclavari e mediastino superiore in 6, collo, fosse sovraclavari e mediastino completo in 4. Tre pazienti con diagnosi di HD sono stati trattati con un campo a mantellina.

Risultati: Tutti i pazienti hanno ottenuto la remissione completa; 2 sono recidivati, uno a 6 mesi (HD) e uno a 7 anni (LNH-LG) dalla fine delle cure. Il paziente con HD è deceduto per progressione nonostante i trattamenti di salvataggio mentre il paziente con LNH-LG ha malattia stabile senza terapia. Quattro pazienti sono deceduti per altre cause. Con un follow-up mediano di 10 anni (range 3.5-15.7 anni) 8 pazienti su 13 sono viventi, e 7 su 8 sono liberi da malattia. Le sopravvivenze libere da malattia (DFS) a 5 e 10 anni sono state rispettivamente del 92.3% e del 79.1%.

Conclusioni: Il trattamento combinato CT-RT rappresenta lo standard terapeutico nella gran parte dei casi e, come dimostrato anche dal nostro studio, permette risultati soddisfacenti sia in termini di remissione che di DFS.

P031

EFFICACIA DELLA RIDUZIONE DEL VOLUME DEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO ADIUVANTE DOPO IMMUNOCHEMIOTERAPIA NEI PAZIENTI CON LINFOMA PRIMITIVO DEL MEDIASTINO: RISULTATI PRELIMINARI

L. Nicosia¹, S. Bracci¹, S.A. Allegretta¹, P. Paesano², M. Ansuinelli², A. Leporace², C. Deludicibus¹, V. De Sanctis¹, L. Grapulin¹, D. Musio¹, C. Cox², M. Martelli², V. Tombolini¹, R. Maurizi Enrici¹

¹Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza"; ²Cattedra di Ematologia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza", Italia

Scopo: L'obiettivo del nostro studio è di valutare l'efficacia della riduzione del volume di trattamento radioterapico adiuvante (RT) dopo immunochimioterapia (ICHT) sul controllo locale, la EFS (sopravvivenza libera da eventi) e la OS (sopravvivenza globale).

Materiali e Metodi: Pazienti con diagnosi di PMBCL, trattati consecutivamente con ICHT e RT. La stadiazione e il controllo della risposta dopo ICHT e RT è stata eseguita con TCTB con mdc e PET-TC. Per i pazienti con residuo mediastinico > 2,5 cm (asse maggiore) il GTV è la malattia residua mediastinica e il PTV è l'espansione del GTV di 5 mm, nelle 3 dimensioni, tenendo conto delle strutture sane circostanti; nei pazienti con Risposta Completa morfologica (assenza di residuo mediastinico) il CTV è rappresentato dai limiti anatomici del mediastino antero-superiore e il PTV è l'espansione del CTV di 5 mm, nelle 3 dimensioni, tenendo conto delle strutture sane circostanti. Sono state valutate la percentuale di controllo locale e la EFS e la OS).

Risultati: Nel nostro studio abbiamo incluso 63 pazienti affetti da PMBCL, consecutivamente trattati dal Dicembre 2006 al Settembre 2013. Tutti i pazienti hanno eseguito lo schema di ICHT (R-MACOP-B= 49 pazienti; R-CHOP=14 pazienti). Dopo ICHT 43/ 63 pazienti hanno ottenuto una risposta metabolica completa, 19 pazienti hanno presentato una risposta metabolica parziale (SUV \geq 3) e 1 paziente è stato considerato in progressione di malattia. Nove pazienti hanno eseguito intensificazione precoce con chemioterapia ad alte dosi e trapianto di cellule staminali per persistenza di PET positività dopo chemioterapia I linea e 1 paziente per progressione di malattia. Tutti i pazienti sono stati avviati a radioterapia di consolidamento (in 10 pazienti dopo terapia ad alte dosi) con una dose media di 30 Gy (30-40Gy). Residuo mediastinico > 2,5 cm (asse maggiore) è stato riscontrato in tutti i pazienti. Dopo un follow-up mediano di 51 mesi (range 2-95 mesi), abbiamo osservato 1 recidiva a 7 mesi dalla fine della radioterapia. Un paziente è deceduto per malattia. La 2-yrs e 5-yrs EFS è di 98.2% e la 2-yrs e 5-yrs OS è di 98.3%, rispettivamente

Conclusioni: Sebbene risultati preliminari, la riduzione del volume di trattamento radioterapico, non sembra comportare un decremento del controllo locale e della sopravvivenza in questo setting di pazienti, trattati con protocolli di immunochimioterapia.

P032

VOLUMI CLINICI NELL'IRRADIAZIONE DEI LINFOMI DI HODGKIN: CONFRONTO TRA INVOLVED NODAL E INVOLVED FIELD IRRADIATION NEL RISPARMIO DEI TESSUTI SANI

G. Apicella¹, S. Torrente¹, M. Guffi¹, S. Valzano², G. Loi², M. Krengli^{1,3}

¹S.C. di Radioterapia, AOU "Maggiore della Carità", Novara; ²Fisica Medica, AOU "Maggiore della Carità", Novara; ³Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: Valutare il volume di CTV, la dose ai tessuti sani (OARs) e la dose integrale in pazienti trattati con radioterapia per linfomi di Hodgkin in stadio iniziale mediante confronto dosimetrico di piani calcolati su due diversi CTV: IF-CTV (Involved Field), attuale standard e IN-CTV (Involved Node) volume ridotto secondo i criteri del protocollo GELA H10.

Materiali and Metodi: Sono stati valutati 19 pazienti, affetti da linfoma di Hodgkin in stadio I-II sovra diaframmatico con localizzazioni così distribuite: 10 Torace (T), 5 Collo + Torace (HT) e 4 Collo (H). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TC body con mdc e PET-TC basali e di restaging a 2-3 settimane dalla fine della chemioterapia (2-4 cicli di ABVD). La dose di RT è stata di 30 o 36 Gy (in base alla risposta PET). I volumi di irradiazione sono stati definiti secondo gli attuali standard: IF (regioni linfonodali PET+ pre-chemioterapia) o IN (stazioni linfonodali PET+ pre-chemioterapia), in accordo al protocollo terapeutico cui erano stati assegnati i pazienti. In base alla distribuzione di dose sono state utilizzate tecniche 3D (in 11 pazienti) IMRT (8 pazienti). Sulla TC di simulazione di ciascun paziente sono state ricontornati i due tipi di CTV considerati (IF e IN): 6 pazienti, arruolati nel protocollo H10 e pertanto contornati secondo il criterio dell'IN, sono stati ripianificati con CTV-IF. Per i restanti 13 pazienti è stato eseguito il processo inverso. Gli istogrammi dose-volume (DVH) relativi ai due piani (IF e IN) sono stati confrontati e sono state valutate le dosi ai seguenti organi: polmone (V13, V20 e MLD), cuore (dose media), esofago (dose media) e dose integrale.

Risultati: La differenza mediana in termini di cc di CTV tra le due modalità è risultata significativa ($p < 0.004$). La "dose media" agli OARs è risultata significativamente ridotta nell'approccio IN ($p = 0.03$, $p = 0.04$ e $p = 0.001$ in polmoni, cuore ed esofago, rispettivamente). Una significativa riduzione della dose integrale si è osservata nella modalità IN ($p = 0.05$). I risultati sono riassunti in Tabella 1.

Tabella 1.

	Involved Field	Involved Node	
CTV (cc)			
mediana	196	168	p<0.004
range	98 - 587	46 - 495	
V13 LUNG (%)			
mediana	17.5	15	
range	21.6 - 65.5	1.7 - 32	
V20 LUNG (%)			
mediana	10.3	9	
range	16.5 - 54	16.6 - 24	
MLD LUNG (Gy)			
mediana	5.4	5.2	p=0.03
range	7.8 - 24.9	7.8 - 10	
Dose media esofago (Gy)			
mediana	21.8	17.6	p=0.001
range	5.7 - 30	3.8 - 28	
Dose media cuore (Gy)			
mediana	9.1	4.6	p=0.04
range	0.27 - 25	0.3 - 20	
Dose integrale (Gy)			
mediana	4.7	3.7	p=0.05
range	2.7 - 17.8	2.3 - 9	

Conclusioni: L'irradiazione di volumi linfonodali secondo il criterio IN è stata introdotta nella pratica clinica al fine di ridurre l'esposizione dei pazienti, spesso molto giovani, al rischio di cancerogenesi radio-indotta. Nella nostra esperienza l'IN ha mostrato un significativo risparmio di tessuti sani e della dose integrale.

P033

SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE E SPLENOMEGALIA: L'AZIONE CITORIDUTTIVA DELLA RADIOTERAPIA

G. Spagnoletti, M. Enfasi, V. Oriolo, G. Cocco, G. Nardella, A.P. Solazzo, R. Marchese, R. Gimenez De Lorenzo, G. Bove

S.C. Radioterapia Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Foggia, Italia

Scopo: La splenomegalia è una complicanza comune nei disordini ematologici, spesso associati ad ipersplenismo, con dolore addominale, fastidi gastrici e pancitopenia. Abbiamo valutato retrospettivamente i risultati dei trattamenti radianti sulla milza a scopo citoriduttivo effettuati presso il nostro Centro per determinare l'efficacia della Radioterapia (RT).

Materiali e Metodi: Dal 2008 al 2014 abbiamo trattato 10 pazienti con splenomegalia grave, con diametro maggiore medio della milza all'ecografia addominale di 24,6 cm (range: 20-30 cm). Cinque di questi pazienti erano affetti da mielofibrosi idiopatica, due da mielodisplasia, uno da Linfoma Non Hodgkin, uno da trombocitopenia essenziale e uno da policitemia vera. Tutti sono stati sottoposti a trattamento radioterapico confor-

mazionale 3D con due campi contrapposti o tecnica a fasci multipli di fotoni X 10-18 MV. La dose totale media è stata di 7,35 Gy (range: 1-19 Gy) con frazioni di 0,5-1 Gy. Le sedute di RT sono state eseguite a giorni alterni previa visione dell'emocromo. Ogni 2-3 sedute veniva effettuata una TC di rivalutazione e si procedeva nel trattamento con campi progressivamente ridotti. Tre pazienti sono stati sottoposti a RT in più cicli, per il recidivare del quadro clinico, dopo un periodo medio di 41 mesi (range: 21-53).

Risultati: La RT ha portato una riduzione delle dimensioni della milza nel 100% dei pazienti trattati e di conseguenza un miglioramento della sintomatologia correlata. La riduzione volumetrica inizia già dalle prime sedute, attestandosi mediamente al 10% dopo l'erogazione di una dose di 2-3 Gy (range: 5-21%). Continua fino a un valore medio del 22% al raggiungimento di 4-5 Gy (range: 10-39%). A 6-7 Gy il volume della milza è mediamente diminuito del 27% (range: 23-31%). Nel 20% dei pazienti il trattamento è stato interrotto per tossicità ematica. In tutti gli altri pazienti, a distanza di tempo, è stato valutato un aumento dei parametri ematologici (RBC, Hb e PLT).

Conclusioni: La presente analisi documenta l'efficacia della RT come opzione terapeutica nel trattamento palliativo/citoriduttivo della splenomegalia, con diminuzione della sintomatologia dolorosa, miglioramento dei valori emocromocitometrici e riduzione della necessità di trasfusione. Conferma anche che basse dosi possono bastare per risolvere il problema e che la re-irradiazione è possibile senza eccessiva tossicità. Al contempo, per la possibilità di citopenia radioindotta, il trattamento deve essere attentamente monitorato.

P034

LA TOTAL MARROW IRRADIATION AD ALTE DOSI MEDIANTE TOMOTERAPIA IN ASSOCIAZIONE A POLICHEMIOTERAPIA NEL CONDIZIONAMENTO DEL TRAPIANTO ALLOGENICO IN PAZIENTI CON EMOPATIE MALIGNI: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO DI FASE I/II

A. Chiara¹, G. Agnello¹, S. Broggi¹, M. Pasetti¹, I. Dell'Oca¹, G. Salvadori¹, S. Selli¹, M. Marcatti², A. Assanelli², J. Peccatori², M. Cattaneo¹, F. Ciceri², N.G. Di Muzio¹

¹Unità di Radioterapia Ospedale San Raffaele, Milano;
²UTMO, Ospedale San Raffaele, Milano, Italia

Scopo: Obiettivo primario di questo studio è la valutazione della fattibilità, sicurezza ed efficacia di una Total Marrow Irradiation (TMI), con "dose finding approach", eseguita mediante tomoterapia, in associazione a polichemioterapia, nel condizionamento del trapianto allogenico di pazienti affetti da emopatie maligne. Nella valutazione della massima dose tollerabile è previsto un approccio a 3 steps da 10 Gy a 14 Gy, due frazioni giornaliere da 2 Gy. La tomoterapia ci permette di incrementare la dose erogata al midollo osseo risparmiando gli OAR, allo scopo di ridurre la tossicità e la morbilità

correlate alle alte dosi e di migliorare l'efficacia terapeutica.

Materiali e Metodi: Il sistema di immobilizzazione prevede 2 maschere termoplastiche, testa-collo e superficie corporea. Stiamo implementando l'utilizzo di una terza maschera anche per le gambe. Vengono acquisite 2 TAC di centratura, la prima con orientamento cranio-caudale e la seconda caudo-craniale, e 2 TAC della regione toracica in inspirazione/espiazione al fine di valutare l'escursione respiratoria e la necessità di un margine ulteriore nella definizione del PTV. Il CTV è ottenuto dal contornamento dello scheletro e le coste sono unite manualmente a formare un anello intorno ai polmoni per includere le variazioni dovute al movimento respiratorio. Tra gli OAR definiti segnaliamo parotidi e mucose orali, polmoni, reni, retto e vescica. Per tutti i pazienti vengono effettuate verifiche dosimetriche in opportuni sistemi dosimetrici. Prima di ogni seduta, il posizionamento è verificato mediante MVCT dei vari segmenti corporei con valutazione e applicazione degli shift medi nelle tre direzioni.

Risultati: Da dicembre 2012 a settembre 2013 per valutare la fattibilità tecnica abbiamo trattato 6 pazienti con dose di 8 Gy. Da gennaio 2014, sono stati inseriti in protocollo i primi due pazienti affetti da mieloma multiplo con dose di 10 Gy. Dal punto di vista del risparmio degli OAR, per la maggior parte di essi la dose mediana è inferiore al 50% della dose prescritta; l'accuratezza tra dose calcolata e misurata è stata mediamente del 95%. In tutti i pazienti non si è riscontrata tossicità acuta G2.

Conclusioni: Gli ottimi risultati dosimetrici e clinici ci hanno confortato a proseguire questo studio; un ulteriore miglioramento deriverà dall'utilizzo di un più accurato sistema di immobilizzazione. L'obiettivo perseguibile è un "giusto" compromesso tra alta dose al midollo e tossicità correlate al trattamento.

P035

INVOLVED NODAL FIELD NELLA DEFINIZIONE DEI VOLUMI CLINICI IN RADIOTERAPIA DEL LINFOMA DI HODGKIN IN ETÀ PEDIATRICA: NOSTRA ESPERIENZA

A. Scuderi, A.S. Pagana, E.F. Rizzo, B. De Pasquale, R.L.E. Liardo, C. Spatola, G. Privitera

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

Introduzione: Nella scelta tra l'involved-field e l'involved-nodal radiotherapy la definizione dei campi di trattamento richiede una attenta valutazione dell'imaging, anche medico nucleare, pre e post-chemioterapia e l'impiego delle moderne tecniche radioterapiche (3DCRT, IMRT, gating e tracking respiratorio). Lo scopo di questo studio è valutare come un team multidisciplinare, con attenta valutazione della risposta nei diversi steps di terapia, possa condizionare la scelta del volume bersaglio e della dose nella pianificazione radioterapica.

Materiali e Metodi: Dal gennaio 2006 al dicembre 2013 sono stati arruolati 40 pz (M/F: 26/14; età 9-16 aa), stadio II-III. I pz sono stati trattati con chemioterapia (COPP-ABV secondo il protocollo AIEOP LH 2004) e radioterapia. Al reclutamento i pz hanno eseguito una FDG-PET/CT, ripetuta dopo due cicli ed al completamento della chemioterapia. Il target volume è stato scelto sulla base delle informazioni PET/TC al momento 0. La dose radioterapica è stata modulata in rapporto al tipo di regressione ottenuta al completamento della chemioterapia. La dose prescritta è stata di 14.4 Gy per le stazioni linfonodali in RC; 25.2 Gy per le stazioni linfonodali in RP; e 36 Gy nei pazienti con malattia bulky all'esordio. Il frazionamento impiegato è stato di 1.8 Gy in 5 sedute settimanali.

Discussione: Il percorso terapeutico, guidato dall'imaging, ha consentito di ottimizzare la terapia radiante sia in rapporto ai campi che alla dose erogata. In particolare il PTV (CTV+ 1cm), così individuato, ha consentito di escludere dal campo di trattamento, il pericardio ed importanti porzioni di pleura mediastinica in 11 pz (34%). Nella nostra esperienza in un periodo osservazionale medio di 45 mesi, abbiamo riscontrato una sola recidiva marginale ascellare.

Conclusioni: Come promosso dallo studio EORTC-Gela H8U nel 2000, la field-reduction ha lo scopo di evitare le complicanze tardive della terapia, quali patologie cardiovascolari e seconde neoplasie radio-indotte. L'ottimizzazione terapeutica, associata al risparmio dei tessuti sani, richiede una grande accuratezza nell'identificazione del PTV. La PET/TC costituisce un esame indispensabile per l'ottenimento di tale obiettivo

P036

TC 4D VERSUS TC CONVENZIONALE NELLA DEFINIZIONE DEL CTV NEL LINFOMA DI HODGKIN A LOCALIZZAZIONE MEDIASTINICA

C. Piva¹, A.R. Filippi¹, M. Fusella², D. Scafa¹, R. Ragona¹, U. Ricardi¹

¹Dipartimento di Oncologia, Radioterapia, Università di Torino; ²AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia

Scopo: Confrontare il Clinical Target Volume (CTV) definito sulla TC di simulazione convenzionale con l'Internal Target Volume (ITV) ottenuto mediante ricostruzione TC 4D nei pazienti sottoposti a radioterapia (RT) mediastinica per linfoma di Hodgkin in stadio iniziale con interessamento mediastinico.

Materiali e Metodi: Quattro pazienti (3 femmine e 1 maschio) sono stati sottoposti ad una TC per piano di cura convenzionale e ad una TC 4D con controllo del respiro, entrambe con slices spaziate 3 mm. I CTV sono stati definiti insieme da due osservatori esperti per ciascun paziente, sia sulla TC convenzionale sia sulla TC 4D (ITV individuato dall'unione dei CTV sulle 10 fasi del ciclo respiratorio). Per quantificare la variabilità dei volumi target così ottenuti sono stati confrontati, per ognuno dei 4 casi, il volume totale ed i diametri cranio-caudale, latero-laterale ed antero-posteriore. Inoltre,

sono stati determinati l'indice di conformazione (CI) e la distanza di Hausdorff (HD).

Risultati: Per tutti i 4 pazienti in studio l'ITV è risultato di volume totale maggiore rispetto al CTV, anche se in maniera non significativa (discrepanza massima CTV/ITV=36 cc). Non sono state invece riscontrate differenze particolari nei diametri cranio-caudale, latero-laterale e antero-posteriore (discrepanza massima CTV/ITV=3 mm). L'analisi dei CI ha evidenziato un valore medio di 0.87 (range: 0.82 - 0.94) e l'analisi delle HD ha mostrato un valore medio di 0.29 cm tra i volumi, con un range tra 0.11 cm e 0.41 cm.

Conclusioni: I dati preliminari di questo studio, su 4 pazienti, non hanno evidenziato differenze tra CTV ed ITV in termini di volume totale e diametri cranio-caudale, latero-laterale ed antero-posteriore. I valori di CI e di HD indicano una buona concordanza nei volumi conformati su TC convenzionale e TC 4D. Lo studio è tuttora in corso e prevede l'arruolamento di un totale di 10 pazienti.

P037

LA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEI LINFOMI CUTANEI: ANALISI RETROSPETTIVA DEI DATI RELATIVI A 113 PAZIENTI TRATTATI PRESSO GLI SPEDALI CIVILI-UNIVERSITA' DI BRESCIA (RADIOTERAPIA, DERMATOLOGIA, EMATOLOGIA) DAL 1995 AL 2013

M. Buglione¹, M. Urpis¹, D. Greco¹, C. Leali², A. Tucci³, L. Baushi¹, F. Trevisan¹, N. Pasinetti¹, G. Pascale¹, R. Avitabile⁴, L. Spiazzi, P. Calzavara Pinton², S.M. Magrini¹

¹Unità Radioterapia – Università degli Studi di Brescia; ²Unità di Dermatologia – Università degli Studi di Brescia; ³Ematologia – Spedali Civili, Brescia; ⁴Fisica Sanitaria – Spedali Civili, Brescia, Italia

Scopo: Valutazione di outcome clinico in termini di tossicità acuta e cronica, risposta al trattamento e sopravvivenza (sopravvivenza globale -OS- e sopravvivenza libera da malattia -DFS-)

Materiali e Metodi: Dal 1995 al 2013 sono stati trattati con radioterapia (RT) per linfoma cutaneo (T 11%, B 74%, Micosi Fungoide 10%) 113 pazienti (pz). I dati di questi pazienti sono stati raccolti retrospettivamente. Sono state valutate le tossicità acute e tardive (CTCAE4.0 e RTOG) e i dati sono stati analizzati e correlati tramite Chi-square test e Log-rank test per le sopravvivenze (OS e DFS).

Risultati: 85/113 pazienti hanno effettuato RT come prima istanza terapeutica. La RT come prima istanza terapeutica era preferita in pazienti con lesione unica

(p=0.05); 58/113 pazienti avevano una sola lesione al momento del trattamento; il 57% non aveva lesioni extracutanee; nel 65% dei pazienti la RT era definita come radicale; il 96% dei pazienti è stato trattato con fasci di elettroni; la dose media è stata 40 Gy (range 20 - 50 Gy). Dosi più elevate (>=40Gy) sono state utilizzate in pazienti nei quali la RT era il primo trattamento (p=0.05) e nei quali la RT era utilizzata con intento radicale (p=0.000). Il 61% e 33% dei pazienti ha ottenuto rispettivamente RC e RP di malattia, senza differenza per la dose utilizzata. In termini di tossicità acuta il 63% dei pz ha avuto una dermatite acuta G1 (maggiore nei pazienti trattati con dosi >=40 Gy, p=0.004); la tossicità tardiva è risultata esigua (G0 nel 73% dei pz) e non statisticamente correlata a nessuna delle variabili terapeutiche analizzate. Dopo un follow-up mediano di 6 anni, il 38% dei pz ha avuto recidiva cutanea di malattia (10% nella sede trattata con RT); la minore incidenza di recidiva si evidenzia in pazienti trattati con RT in prima istanza (p=0.04). OS a 10 anni è pari a 89%; RFS a 5 e 10 sono pari rispettivamente a 59% e 50%. La DFS è statisticamente migliore solo nei pz con lesione unica (p=0.02), nei pazienti trattati con finalità curativa (p=0.01) e nei pz che hanno ottenuto RC o RP (p=0.000). Dosi crescenti sono correlate con miglior outcome (p= trend=0.09).

Conclusioni: La radioterapia è un trattamento efficace e "sicuro" per ottenere la remissione dei sintomi. La dose sembra essere un fattore importante per l'ottenimento di DFS duratura. Più moderne tecniche radioterapiche, grazie a una più omogenea distribuzione della dose, potrebbero aiutare a ridurre l'incidenza di recidive e permettere quindi remissioni più durature.

P038

VOLUMI CLINICI NELLA RADIOTERAPIA DEL PLASMOCITOMA EXTRAMIDOLLARE DELLA REGIONE PETROMASTOIDEA

I. Iamundo De Cumis², I. Solla³, M.A. Deidda², S. Zucca³, R. Farigu², U. Ricardi¹, G. Lay²

¹Direttore S.C. di Radioterapia Molinette, Torino; ²Dipartimento di Radio-Oncologia, Ospedale Oncologico Cagliari; ³Dipartimento di Fisica Medica, Ospedale Oncologico Cagliari, Italia

Scopo: il plasmocitoma extramidollare (EMP) è una rara discrasia plasmocellulare (4% di tutti i tumori delle plasmacellule) caratterizzata da un infiltrato clonale di plasmacellule neoplastiche negli strati sottomucosi dei tessuti, specialmente nel distretto testa-collo. Il EMP dell'orecchio medio è una forma molto rara e aneddote che sono le informazioni riportate in letteratura. È nota l'elevata radiosensibilità dell'EMP e la sua eccellente risposta locale alla Radioterapia (RT).

Materiali e Metodi: Febbraio 2012, paziente di 42 anni con diagnosi biptica di EMP dell'orecchio medio giunge alla nostra osservazione dopo trattamento chemioterapico (Bortezomid-Desametasone-Antracicline liposomiali) e trapianto autologo. Seguono indagini diagnostiche che identificano stabilità di malattia. Presso il

nostro centro viene sottoposta a RT a livello petromastoideo sinistro alla dose focolaio totale (DFT) di 45 Gy in 25 frazioni. Sulla CT di simulazione, acquisita con pz supina maschera termoplastica a 5 punti, sono stati contornati i volumi bersaglio (GTV, CTV e PTV) e relativi organi a rischio (OAR). La pianificazione è stata eseguita su stazione Pinnacle con tecnica 3DCRT a 11 campi con risparmio delle strutture anatomiche contro laterali). Il protocollo di verifica di setup adottato è quello IGRT giornaliero con MV-CBCT (@MVision Siemens).

Tabella 1.

	DOSE MEDIA	DOSE MASSIMA	D95
CTV	44.99	49.86	98.04
GTV	45.4	49.86	99.57
PTV	44.5	49.86	95.76
Parotide sinistra	25.3	44.27	
Parotide destra	14.50	18.01	
ATM destra	16	17.77	
ATM sinistra	43.8	45.2	
PRV tronco	20.10	45.04	
PRV spine	4.28	42.04	
Encefalo	5.39	47.68	
Coclea destra	5.04	7.81	
Coclea sinistra	44	44.56	

Risultati: I dati dosimetrici del piano di cura sono riassunti in Tabella 1. La tossicità acuta è stata di tipo mucoso G1 dominata dall'ostruzione nasale e trattata con terapia corticosteroidica con beneficio. Le indagini diagnostiche (PET-FDG, RMN) eseguite a tre mesi dal termine della RT hanno mostrato completa assenza di malattia. Al follow-up clinico-strumentale a due anni nessuna tossicità tardiva, no progressione a mieloma multiplo e assenza di malattia.

Conclusioni: In accordo con i dati di letteratura un trattamento RT locale alla DFT di almeno 45/50.4 Gy con frazionamento convenzionale e con tecnica ad alto gradiente di dose, è efficace e sicuro garantendo un eccellente controllo tumorale e bassa tossicità agli OAR.

P039

VALUTAZIONE DELL'UTILITÀ DI UN SOFTWARE DI REGISTRAZIONE NON RIGIDA NEL CONTOURING DEI CTV NEI LINFOMI DI HODGKIN IN STADI INIZIALI A SEDE SOVRA-DIAFRAMMATICA

P. Ciammella, A. Botti, A. Podgornii, F. Vigo, M. Galeandro, C. Iotti

Radiation Oncology Unit, Department of Advanced Technology, Arcispedale Santa Maria Nuova, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia Italia

Scopo: valutare l'utilità di un software di registrazione non rigida nel contouring di linfomi di Hodgkin (LH) in stadi iniziali a sede sovra-diaframmatica. Materiali e Metodi: Dal Novembre 2013 al Maggio 2014 10 pazienti consecutivi affetti da LH in stadio ini-

ziale a sede sovra diaframmatica sono stati trattati con CH di I linea sec ABVD (2-4 cicli) + ISRT c/o la nostra struttura di RT. Per tutti i pazienti l'identificazione del CTV è stata eseguita manualmente da un medico esperto di patologie oncoematologiche seguendo le recenti linee guida ILROG. I volumi così ottenuti sono stati confrontati con i CTV deformati automaticamente dal software di registrazione non rigida, utilizzando CT pre- e post-CH calcolando l'indice di Dice (DI), la variazione dei volumi e la variazione dei centri di massa. Risultati: L'analisi dei risultati preliminari dimostra che il software ha una buona compliance se si utilizza, per l'adattamento dei volumi pre-CH a quelli post-CH, una TC con mdc, soprattutto nell'identificazione delle strutture vascolari e cardiache (DI medio calcolato su TC senza mdc <0.5). Inoltre si è evidenziata una buona congruità tra i volumi manuali e quelli automatici per le stazioni linfonodali del collo e del mediastino superiore (DI >0.8), mentre nelle scansioni più caudali del mediastino i volumi automatici si differenziano maggiormente dai volumi manuali, soprattutto nell'interfaccia CTV-cuore o CTV-polmoni (DI <0.7). Un fattore che molto impatta sulla compliance del software nella corretta identificazione dei CTV post-CH è la riduzione percentuale del volume di malattia (C_iV). Su questa casistica di pazienti per C_iV < 33% il DI medio è risultato > 0.8 mentre per C_iV > 50% DI < 0.65. Inoltre sono stati calcolati separatamente i tempi di identificazione manuale ed automatica con correzione manuale da parte del medico dei CTV post-CH. L'utilizzo della registrazione non rigida ha comportato una riduzione media nella definizione del CTV post-CH di 23'. Conclusioni: all'analisi preliminare il software automatico ha dimostrato una buona affidabilità soprattutto per le stazioni linfonodali del collo e del mediastino superiore e quando la riduzione media di volume tra il pre-CH ed il post-CH è inferiore al 33%. Inoltre ha dimostrato di ridurre in maniera importante il tempo medico impiegato nella definizione del CTV post-CTV. Tutt'ora in corso l'analisi di valutazione dell'impatto dell'utilizzo del software automatico sulla variabilità inter-osservatore.

Tabella 1.

Volume Change [%]	Volume CTV REF [cm ³]	Volume CTV DEF [cm ³]	Volume difference [cm ³]	Center of Mass Shift x-Direction [cm]	Center of Mass Shift y-Direction [cm]	Center of Mass Shift z-Direction [cm]	Dice Similarity Coefficient
< 33%	208,6	221,3	12,7	0,36	0	0,21	0,8
> 50%	441,1	460,8	19,7	0,14	-0,31	0,67	0,67

Parametri geometrici medi calcolati per il confronto tra CTV manuali (CTV REF) e CTV automatici (CTV DEF) per le due tipologie di pazienti (ΔV <33% o > 50%)

P040

OTTIMO CONTROLLO DELLA SINTOMATOLOGIA ALGICA MEDIANTE RADIOTERAPIA LOW DOSE IN UNA PAZIENTE CON MIELOFIBROSI

M. Cardinali¹, G. Mantello¹, M. Margaritelli¹, F. Fenu¹, S. Costantini¹, L. Vicenzi¹, L. Fabbietti¹, S. Rupoli³, M. Valenti², S. Maggi²

AOU Ospedali Riuniti Ancona, ¹SOD Radioterapia, ²SOD Fisica Medica, ³Clinica di Ematologia, Italia

Scopo: La fase conclamata della Mielofibrosi (MF) può essere associata a fibrosi midollare reattiva e ad empoiesi extramidollare. Questo quadro clinico è comunemente accompagnato da dolore difficilmente controllabile. In letteratura sono riportati casi di remissione completa del dolore dopo una singola frazione (100-400cGy) di radioterapia (RT) [1]. Obiettivo di questo report È riferire l'eccellente risposta antalgica ottenuta dopo la somministrazione di 300 cGy in un caso di MF.

Materiali e Metodi: Una paziente di 68 anni affetta da MF Primaria, diagnosticata nel 1998 ed attualmente in fase di attiva mieloproliferazione, giungeva alla nostra osservazione per dolore al bacino e agli arti inferiori, piedi compresi, e con un quadro di alterato segnale RM a tale livello. La sintomatologia era continua, persistente anche durante la notte e di intensità tale da compromettere sia le normali attività quotidiane che il sonno. La paziente veniva pertanto avviata a RT sintomatica. Per il planning RT È stata acquisita una TC (4 mm), con paziente supina ed immobilizzata con schiuma poli-uretanicca. Il CTV ha incluso le strutture ossee del bacino e degli arti (con i tessuti molli vicini quando interessati) ed è stato suddiviso in CTV inf e CTV sup a livello delle diafisi femorali [fig1]. Il margine CTV-PTV È stato di 1 cm. Il trattamento, effettuato con TomoTherapy[®], ha previsto 2 fasi sequenziali: 1 frazione di 300 cGy al CTV inf e poi, dopo valutazione dell'iniziale risposta antalgica, 300 cGy al CTV sup, a 4 settimane dalla precedente.

Risultati: Il trattamento È stato ben tollerato. A 2 mesi dalla fine della RT il dolore era regredito, con residuo 2, 3 e 5 su 10 (sec. scala VAS) rispettivamente su tibia, bacino e ala iliaca destra. A 4 mesi il dolore era assente; persisteva solo dolenzia all'ala iliaca destra per precedente trauma. La paziente ha quindi ripreso le sue normali attività quotidiane, recuperando inoltre il fisiologico ritmo sonno veglia.

Conclusioni: Una monoseduta di 300cGy, su ampi volumi ben conformati, con risparmio dei tessuti sani, rappresenta un trattamento efficace e sicuro per i pazienti affetti da MF e con dolore a livello osseo. Da quanto riportato in letteratura il controllo del dolore può essere duraturo fino a 2 anni e, in caso di ricaduta, un eventuale ritrattamento può essere ancora efficace.

Bibliografia

- 1) Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 86:1018-1026, 2011.

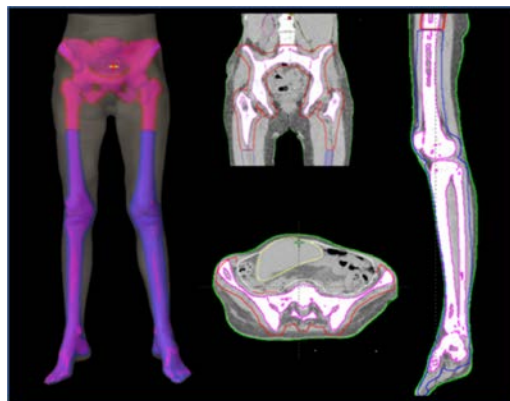


Figura 1. PTV sup (rosso), PTV inf (blu).

P041

CONFRONTO DOSIMETRICO TRA PIANI DI TRATTAMENTO IMRT E 3DCRT IN PAZIENTI CON LINFOMA DI HODGKIN (LH) STADIO II A

D. Di Cosmo¹, A. De Zio², C.M. Malcangi², A. Errico¹, A. Natuno¹, G.Squeo¹, S.Carbone¹, A. Lamacchia¹, A.M. Cicoria², A. Favia², 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

Scopo: La radioterapia nel trattamento del LH è in continua evoluzione nel tentativo di ridurre volumi e dosi individuando la tecnica più adeguata per ridurre la dose agli organi sani. Lo scopo dello studio è stato valutare i parametri dose-volume agli organi a rischio (OAR) nelle modalità IMRTstatica e 3DCRT in 6 pazienti con LH IIA trattati con Involved Field Radiation Therapy (IFRT).

Materiali e Metodi: Abbiamo selezionato 6 pazienti (5 femmine e 1 maschio), trattati da Febbraio a Dicembre 2013, dividendoli in 3 coppie, simili nell'ambito della singola coppia, per interessamento delle stazioni linfonodali coinvolte e in termini di volume di PTV espresso in cc. (max differenza 100 cc). In ogni coppia abbiamo confrontato i due piani di IFRT uno con tecnica IMRT e l'altro con 3DCRT e dose totale di 30.6 Gy. I 6 pazienti erano in remissione completa dopo 4 cicli di ABVD. L'età mediana è stata di 26 anni (range:18-44). Il follow-up medio è stato 8.5 mesi (range:5-15) e mediano di 8.

Risultati: La tossicità acuta, valutata secondo la scala RTOG, è stata: esofagea G1 in 5 casi (3 in IMRT e 2 in 3DCRT), polmonare G1 in 1(3DCRT) e G3 in 1(3DCRT). Quest'ultima comparsa a 2 mesi dalla fine del trattamento e risoltasi con terapia cortisonica. La copertura al PTV è stata V95 ≥95% e non ci sono stati hotspots di dose superiori al 107%. Sono stati confrontati sui DVH dei due piani V30, V20, V10, V5 su pol-

mone, cuore, esofago per le 3 coppie esaminate. I valori di V30, V20, V10 del polmone sono risultati tutti inferiori nei componenti della coppia sottoposti a IMRT rispetto ai corrispettivi componenti della coppia trattati con 3DCRT mentre la V5 è stata superiore in 2 piani IMRT rispetto ai corrispettivi piani 3DCRT. Le curve V30, V20, V10, V5 del cuore sono risultate inferiori con la IMRT; mentre nell'esofago le V30, V20, V10, V5 sono risultate inferiori in 2 piani IMRT. Per quanto concerne il paziente che ha presentato tossicità polmonare G3 abbiamo valutato se ci fosse correlazione tra il valore di V30 e V20 e l'evento acuto e abbiamo riscontrato che i valori del piano 3DCRT erano maggiori rispetto a quelli espressi nel piano IMRT prodotto per il pz messo a confronto nella coppia.

Conclusioni: Il profilo di tolleranza è risultato accettabile con entrambe le tecniche. In termini di risparmio degli OAR valutato con il DVH, l'IMRT ha evitato una eccessiva esposizione di volume di polmone, cuore ed esofago alle dosi di 20 e 30 Gy in linea con gli studi di letteratura.

P042

TRATTAMENTO DI RADIOTERAPIA ADIUVANTE NEI SARCOMI DEGLI ARTI: VOLUMI "CLASSICI" ESPERIENZA DAL 1996 AL 2004 PRESSO L'OSPEDALE S. GIOVANNI A. SEDE DI TORINO

A. Cannizzaro¹, V. Tseroni¹, B. Sola¹, C. Rosmino¹, C. De Colle¹, A. Fozza¹, F. De Monte², L. Gianusso², U. Nastasi², A. Boglione³, A. Comandone³, P. Rovea¹

¹SSCVD Radioterapia, Osp San Giovanni Antica Sede, Torino; ²SSCVD Fisica Sanitaria San Giovanni Antica Sede, Torino; ³S.C. Oncologia Medica Osp Gradenigo, Torino, Italia

Scopo: valutazione retrospettiva di controllo di malattia e sopravvivenza in una coorte di pz operati per sarcoma dei tessuti molli delle estremità, trattati con radioterapia adjuvante (frazionamento convenzionale).

Materiali e Metodi: da febbraio 1996 a settembre 2004 sono stati trattati 48 pz, 29 maschi, 19 femmine, di età mediana 60 anni. Istotipo più rappresentato: liposarcoma, seguito dall'istiocitoma fibroso maligno. 29 pazienti (60%) presentavano malattia alle estremità inferiori, 17 (35%) superiori, 1 paziente con localizzazione di malattia al tronco. 10 pz presentavano diametro tumorale <5 cm, 27 tra 5 e 10 cm, 11 >10 cm. Grading: G1: 8, G2: 17 e G3: 23 pazienti. Lo stato dei margini risultava positivo in 35 casi. Tutti i pz sono stati sottoposti ad escissione ampia o marginale e trattati entro 3-5 settimane dal completamento della guarigione della cicatrice. Sono stati impiegati due volumi bersaglio sequenziali: PTV iniziale comprendente il letto tumorale con margine da 3 a 6 cm in senso longitudinale ad includere i tessuti circostanti considerati a rischio; un volume bersaglio finale, limitato all'area di maggior rischio, comprendente il letto tumorale con margini da 2 a 3 cm. La dose totale variava tra 42 e 66,8 Gy (42-45 Gy sul volume iniziale e 14-20 Gy sul volume finale in

base allo stato dei margini chirurgici), somministrata con Telecobaltoterapia e, dal 2000, con LinAc, in 3D-CRT, mediante due campi obliqui con fotoni di 6 MV sul primo volume e con campo diretto di elettroni sul volume finale. 22 pazienti hanno ricevuto Chemioterapia adjuvante.

Risultati: follow-up mediano: 92 mesi. I pz sono stati valutati in tre gruppi, in base al diametro tumorale. A 5 anni, la sopravvivenza globale, libera da malattia e il controllo locale per i pz con tumore <5 cm è stata di 63%, 54% e 67% rispettivamente, per i tumori tra 5 e 10 cm 58%, 55% e 53%, per i tumori >10 cm di 56,2%, 53% e 49%.

Conclusioni: i risultati della nostra casistica retrospettiva, confermano l'utilità del trattamento radiante adjuvante in pz operati per sarcoma dei tessuti molli delle estremità.

P043

IMPATTO DELLA RADIOTERAPIA ADIUVANTE NEL TRATTAMENTO DEI SARCOMI DEGLI ARTI.

S. Falivene¹, G. De Palma², A. Pizzolorusso³, R. Di Franco¹, V. Borzillo², F.M. Giugliano², V. Ravo², G. Apice², P. Muto²

¹Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Seconda Università di Napoli, Napoli, Italia; ²UOC Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori-Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli, Italia; ³Oncologia Sarcomi, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori-Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli, Italia

Scopo: Scopo di questo paper è stato valutare l'impatto della radioterapia nei pazienti ad alto rischio dopo valutazione multidisciplinare.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati per questo studio 50 pazienti (29F e 21M, età media 54 anni) affetti da sarcoma degli arti (35 arto inferiore e 15 arto superiore), trattati con RT postoperatoria dal 2007 e con un follow up di almeno 6 mesi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione multidisciplinare e sono stati candidati a RT, con o senza chemioterapia, per non radicalità chirurgica, volume della lesione, grading. La RT è stata erogata con tecnica 3DCRT o IMRT con prescrizione di dose ≥ 60 Gy. Dopo TC di centratura con sistemi di immobilizzazione personalizzati, in fase di contouring sono stati disegnati gli organi a rischio, differenti a seconda della sede, e i target: GTV: eventuale residuo micro o macroscopico post chirurgico e integrato con esame RM. CTV: dopo valutazione della RM preoperatoria, inclusione cicatrice chirurgica con margine cranio caudale di 4 cm e circonferenziale di 1,5 cm. Contouring corretto manualmente quando oltre il limite anatomico del compartimento e ad esclusione delle strutture ossee. Inclusione edema postoperatorio. CTV boost: cicatrice chirurgica con margine di 2 cm in cranio caudale e di 1,5 cm circonferenziale. PTV: espansione al CTV di 1,5 cm in cranio caudale e 1 cm in circonferenziale con correzione manuale. Tutti i pazienti sono stati seguiti con follow up clinico strumentale ogni

4 mesi per il primo anno, successivamente ogni sei mesi.

Risultati: Tutti i pazienti hanno concluso il ciclo di RT eccetto 1 che ha interrotto per tossicità cutanea G4 (ulcerazione cutanea). 17 pz hanno ricevuto chemioterapia adiuvante con epirubicina-ifosfamide. Follow up mediano di 40 mesi (range 6-72 mesi). Sono stati considerati intervallo libero da malattia (DFS), sopravvivenza globale (OS) e tempo trascorso alla recidiva locale (TtRL) per tutti i pazienti e suddivisi per tipo di chirurgia. Globalmente DFS, OS e TtRL sono risultati con una mediana di 32, 40, 24 mesi. Sei pazienti sono morti per progressione di malattia (16 mesi di OS). Nessun paziente ha sviluppato tossicità tardiva grave o ritenuta non accettabile.

Conclusioni: Non c'è differenza significativa in termini di DFS, OS, TtRL tra chi ha ricevuto exeresi marginale e ampia exeresi. La RT ha un ruolo importante nel trattamento postoperatorio dei pz ad alto rischio indipendentemente dal tipo di chirurgia ricevuto.

P044

TRATTAMENTO RADIANTE LOCALE DEL DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS DOPO CHIRURGIA

D. Pingitore, E. Colonna, A. Destito, RL. Fabiano, C. Laudando, E. Mazzei, M. Merola, R. Molè, M.A. Molinaro, A. Saccomanno, M.A. Santoro

U.O. di Radioterapia Oncologica e Radiobiologia A.O. Pugliese -Ciaccio Catanzaro, Italia

Scopo: Il Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) è un tumore piuttosto raro dei tessuti molli di origine mesenchimale derivanti dal derma. È considerato come avente potenziale di malignità intermedia tra dermatofibromi (come l'istiocitoma fibroso) e istiocitoma fibroso maligno (MFH). Si presenta in tutte le età, compresi i bambini, ma l'età media dei pazienti con DFSP è 39-45 anni. Il trattamento standard del DFSP è l'escissione chirurgica ampia. Lo scopo di questo lavoro è valutare il controllo locale della malattia nei pz trattati con radioterapia adiuvante rispetto ai pz trattati con sola chirurgia.

Materiali e Metodi: Dal gennaio 2009 al gennaio 2014 sono stati trattati nella nostra U.O. 15 pazienti, di età compresa tra 55 e 68 anni, affetti da dermatofibrosarcoma protuberans localizzato in sede dorsale e arti superiori. Cinque pazienti venivano solo osservati mentre i rimanenti 10 ricevevano radioterapia a fasci esterni con tecnica 3D conformazionale per una dose totale di 50 Gy sulla sede di malattia e un sovradosaggio di 10 Gy sulla cicatrice chirurgica. I volumi di irradiazione comprendevano la cicatrice chirurgica più due centimetri di margine.

Risultati: Dopo tre anni di follow-up tre dei cinque pazienti in osservazione presentavano recidiva locale e venivano sottoposti a rescissione chirurgica e successiva radioterapia. I dieci pazienti irradiati subito dopo chirurgia erano liberi da recidiva locale. A gennaio

2014 tutti i pazienti sono liberi da malattia e con ottimi risultati estetici.

Conclusioni: Questo studio dimostra che la radioterapia adiuvante nel dermatofibrosarcoma protuberans permette di ottenere ottimi risultati in termini di controllo locale di malattia e risultati estetici soggettivi ed oggettivi superiori rispetto alla rescissione chirurgica.

P045

VALUTAZIONE DEI TRATTAMENTI SUI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI DELLE ESTREMITÀ IN RADIOTERAPIA NEO-ADIUVANTE E ADIUVANTE TRATTATI CON TECNICA TOMOTERAPICA VERSUS 3D- CONFORMAZIONALE (3D-CRT)

V. Figlia¹, T. Bruno¹, M. Gueci¹, A. Grillo¹, V. Gruppuso¹, A. Lo Casto¹, F. Sciumè²

¹Università degli Studi di Palermo-Scuola di Specializzazione di Radioterapia; ²Arnas-Civico, Unità di Radioterapia, Palermo, Italia

Scopo: Confronto fra i volumi clinici nei sarcomi dei tessuti molli delle estremità impiegati in radioterapia 3D-CRT rispetto a Tomoterapia per la valutazione della copertura del target (PTV) e della dose integrale agli organi a rischio (OAR).

Materiali e Metodi: Sono stati valutati otto pazienti, di cui quattro sottoposti a radioterapia neoadiuvante (tre con tecnica 3D-CRT ed uno con Tomoterapia) e quattro sottoposti a radioterapia adiuvante (tre con tecnica 3D-CRT ed uno con Tomoterapia). Nei casi preoperatori, il PTV dei tre pazienti trattati con 3D-CRT ha compreso il GTV a cui è stato aggiunto un margine di 5 cm longitudinale e 2 cm laterale per una dose di 2Gy/frazione(fr) fino a 50 Gy; per la Tomoterapia, il PTV ha compreso il GTV e tutte le aree a rischio di diffusione subclinica (4cm margine longitudinale e 1.5cm margine in direzione radiale, incluse le barriere anatomiche relative alla diffusione del tumore) per una dose di 2Gy/fr fino a 50Gy. Nei casi post-operatori, il PTV dei tre pazienti sottoposti a tecnica 3D-CRT ha compreso il letto tumorale, la cicatrice chirurgica, i siti di drenaggio a cui si sono aggiunti un margine longitudinale di 5cm e uno laterale di 2cm. Dopo il raggiungimento di una dose di 50Gy (2Gy/fr), si è aggiunto un boost con elettroni veloci fino alla dose totale di 60Gy/66Gy; il paziente trattato in Tomoterapia ha ricevuto una dose totale di 66 Gy (2 Gy/fr) sul PTV1 rappresentato dal comparto muscolare operato e una dose di 50 Gy (1.51 Gy/fr) sul PTV2 rappresentato dal margine del compartimento steso.

Risultati: In neoadiuvante ambedue le tecniche hanno raggiunto una buona copertura del target nel pieno rispetto dei constraints di dose agli OAR (organi adiacenti, parti ossee e sottocute): in Tomoterapia con isodose 98 che copre il 95% del volume target e in 3D-CRT con isodose 95 che copre il 95% del volume target. In adiuvante la copertura del target è stata ottenuta con isodose 95 che copre il 95% del target nel rispetto dei constraints di dose agli OAR, con entrambe le tecniche.

Conclusioni: Le metodiche radioterapiche di 3D-CRT e Tomoterapia risultano ugualmente vantaggiose in termini di rispetto dei constraints di dose degli OAR, con vantaggio relativo della metodica Tomoterapica per la migliore copertura del target.

P046

TRATTAMENTO RADIO-CHEMIOTERAPICO CONCOMITANTE ADIUVANTE NELL'ANGIOSARCOMA CARDIACO PRIMITIVO: UN CASE REPORT

A. Barone¹, G. Marvaso¹, P. Grosso², C. Vaccaro¹, S. Falcone¹, R. Ianni¹, V. Bruzzaniti³, P. Muto⁴, C. Bianco⁴

¹Radiation Oncology and ²Medical Oncology Unit, Department of Experimental and Clinical Medicine, Magna Graecia University and T. Campanella Cancer Center, Catanzaro, Italia; ³Malzoni Radiosurgery Center, Agropoli, Salerno, Italia; ⁴Laboratory of Medical Physics and Expert System, Regina Elena Cancer Institute, Rome, Italia; ⁴Radiation Therapy Department, National Cancer Institute, Pascale Foundation, Naples, Italia

Scopo: I tumori cardiaci primitivi sono tumori rarissimi con un'incidenza dello 0,0017%. L'angiosarcoma è il più comune tra i tumori cardiaci primitivi maligni, rimane difficile sia la diagnosi che il trattamento per questo tipo di pazienti la cui aspettativa di vita è solo di pochi mesi. Qui riportiamo la storia di un paziente di 65 anni sottoposto a trattamento radioterapico concomitante a Docetaxel in seguito a chirurgia non radicale.

Materiali e Metodi: Nell'ottobre 2011 giunge alla nostra osservazione un uomo di 65 anni sottoposto precedentemente a intervento di minitoracotomia per una voluminosa massa vegetante occupante i $\frac{3}{4}$ dell'atrio di destro (E.I. angiosarcoma epitelioido ad alto grado). La TC di rivalutazione post-intervento evidenziava un residuo di malattia del diametro massimo di 9cm. Il paziente si presenta sintomatico (Scala NYHA:3). Si decide di procedere con trattamento radioterapico conformazionale (fotoni 6 MV) sull'atrio destro per una dose totale di 46.8 Gy (dose/frazione giornaliera 180 cGy) concomitante a Docetaxel 20 mg/mq weekly. Il trattamento è stato pianificato con 3 campi coplanari (latero-laterale, obliquo posteriore, antero-posteriore). I constraints di dose degli organi a rischio sono stati rispettati (cuore: V30=14%, dose media 14,6 Gy, dose massima 45,2 Gy)

Risultati: Il trattamento radiante è stato ben tollerato con riduzione della sintomatologia. La TC di rivalutazione effettuata a 90 giorni dal trattamento ha evidenziato una riduzione volumetrica della formazione (5.9 x 3 cm vs 9 cm diam max). Gli ecocardiogrammi e gli ECG di controllo effettuati durante e dopo il trattamento sono rimasti invariati (FE 65% Simpson, ritmo sinusale, FC: 86 bpm/m. Blocco incompleto di branca. Isolati battiti extrasistolici sopraventricolari. Non versamento pericardico. PA 140/80 mmHg). A 8 mesi dal trattamento si documentano secondarismi alle vertebre toraciche e lombari, a causa del dolore scarsamente

controllato farmacologicamente viene sottoposto a trattamento radiante palliativo (4 Gy x 5 fr). Il paziente, dopo un mese, decede per scadimento delle condizioni generali. La sopravvivenza è di 11 mesi dal momento della diagnosi.

Conclusioni: A dispetto dei pochi dati in letteratura, possiamo affermare, dalla nostra esperienza, che il trattamento radioterapico concomitante a chemioterapia nei pazienti affetti da angiosarcoma cardiaco è fattibile e sicuro. La sopravvivenza è sovrapponibile ai dati presenti in letteratura.

P047

RADIOTERAPIA ADIUVANTE NEI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI DEGLI ARTI INFERIORI: ANALISI DEL CONTROLLO LOCALE E DELLA TOSSICITÀ

S. Carbone¹, A.M. Cicoria², A. Errico¹, A. Natuno¹, D. Di Cosmo¹, G. Squeo¹, A. De Zio², C.M. Malcangi², A. Lamacchia², R. D'Agostino², A. Favia², S. Bambace¹

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

Scopo: Sebbene la chirurgia rappresenti il trattamento d'elezione dei sarcomi dei tessuti molli, la radioterapia dovrebbe essere effettuata dopo la chirurgia conservativa soprattutto in presenza di istotipi di grado 2 e 3. In questo studio abbiamo valutato il controllo locale nei pazienti sottoposti a radioterapia adiuvante ed il suo impatto sulla qualità della vita.

Materiali e Metodi: Tra maggio 2009 e Novembre 2013 sono stati sottoposti a radioterapia esterna (EBRT) adiuvante nel nostro centro, 5 pazienti (pz) affetti sarcoma dei tessuti molli degli arti inferiori con i seguenti istotipi di grado 3(G3): sarcoma pleomorfo, sarcoma sinoviale, leiomiomasarcoma, liposarcoma pleomorfo e condrosarcoma mixoide. Quattro pz (80%) presentavano margini microscopici negativi (R0) ed 1 pz (20%)(condrosarcoma mixoide) presentava margini microscopici positivi (R1). Tre dei 5 pz sono stati sottoposti a EBRT a DT di 60 Gy (50Gy in 25 frazioni sul letto tumorale e boost di 10 Gy sul volume più piccolo), 2 pz hanno ricevuto brachiterapia adiuvante a DT 20 Gy e successiva RT esterna a DT di 50 Gy in 25 frazioni. Solo 1 pz con sarcoma sinoviale R0 di diametro > 10 cm ha ricevuto chemioterapia adiuvante.

Risultati: Dopo un follow up medio di 25 mesi nessun pz ha sviluppato recidive locali, 3 pz (60%) con rispettivamente: sarcoma pleomorfo, sarcoma sinoviale e condrosarcoma mixoide hanno presentato metastasi polmonari dopo un follow up medio di 8 mesi dalla fine della RT. Abbiamo valutato la tossicità acuta cutanea secondo la scala CTCAE v.4.0 ed è risultata di grado G1 in 1 pz, grado G2 in 3 e G3 in 1. La tossicità tardiva è stata analizzata secondo la scala RTOG ed è risultata di grado G1 in 2 pz, G2 in 2 pz e G3 in 1 pz. È stato altresì analizzato l'impatto dei trattamenti adiuvanti sull'impotenza funzionale degli arti secondo la

Musculoskeletal Tumor Society Rating Scale (MSTS) presentando uno score di 4 in 3 pz e di 5 in 2 pz.

Conclusioni: Il nostro studio, seppur con un numero esiguo di pz, ci permette di affermare, in accordo con la letteratura, che nei sarcomi dei tessuti molli degli arti inferiori la chirurgia conservativa seguita da radioterapia permette di ottenere un soddisfacente controllo locale associato ad una accettabile tossicità. Sono necessarie nuove terapie sistemiche per ridurre le percentuali di metastasi a distanza.

P048

FATTIBILITÀ DI UN PROTOCOLLO DI DOSE ESCALATION CON PROTONTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA (IMPT) O TOMOTERAPIA ELICOIDALE (HT) NEI SARCOMI RETROPERITONEALI

M. Bettuzzi¹, M. Cianchetti², N. Bizzocchi², M. Iori³, A. Botti³, F. Fellin², M. Schwarz², A. Carrara⁴, G. Tirone⁴, A. Miah⁵, M. Amichetti²

¹Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; ²U.O. Protonterapia-APSS Trento; ³Fisica Sanitaria-Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, ⁴Chirurgia Generale 2-APSS Trento, Italia; ⁵Sarcoma Unit-Royal Marsden Hospital-Londra, UK

Scopo: I sarcomi retroperitoneali sono neoplasie rare il cui cardine di trattamento è la chirurgia, di solito associata alla radioterapia neoadiuvante. Per ottenere la radicalità sono spesso necessari interventi chirurgici demolitivi. La parete addominale posteriore è sede frequente di recidiva. Abbiamo quindi studiato la fattibilità di erogazione in quest'area di un boost di radioterapia neoadiuvante con Protonterapia ad Intensità Modulata (IMPT) o Tomoterapia elicoidale (HT) secondo la tecnica del simultaneous integrated boost (SIB).

Materiale e Metodi: Su tre TC di pianificazione con mdc abbiamo individuato: GTV, CTV1 corrispondente al GTV più un margine di 5 mm, corretto manualmente secondo l'anatomia della regione, CTV2, corrispondente all'area del CTV1 a contatto con la parete addominale posteriore. I corrispondenti PTV sono stati ottenuti con un'espansione di 5 mm. La prescrizione di dose al PTV1 e PTV2 è stata di 50.4 Gy e 63.0 Gy in 28 frazioni di 1.8 Gy e 2.25 Gy; la copertura ottimale del target è intesa come V95≥99% e V107<1%. I principali organi a rischio e i relativi constraints sono stati i seguenti: midollo Dmax<46Gy; rene controlaterale V10<90% e D66<18%; rene omolaterale unspecified normal tissue; fegato Dmedia<25 Gy; cavità peritoneale D78/158/473cc <45 Gy rispettivamente per tossicità G1-G2-G3. È stata calcolata anche la dose integrale. Le vie di accesso chirurgico sono state irradiate con la dose più bassa possibile. L'indice di conformità (CI) È stato definito come rapporto tra PTV e PTV-V95.

Risultati: Con entrambe le tecniche si sono potuti rispettare i vincoli di prescrizione per i volumi bersaglio e gli organi a rischio. La media dei parametri V95≥99% e V107<1% per i PTV risulta analoga per le due tecniche, così come le dosi medie. Il CI risulta lievemente

migliore per la IMPT. La dose erogata al corpo è inferiore per la IMPT. Il rene controlaterale alla lesione non riceve una dose significativa e i parametri dose-volume per la tossicità intestinale G1 vengono sempre rispettati per entrambe le tecniche.

Conclusioni: IMPT e HT sono tecniche ad alta conformazionalità che consentono l'erogazione di un boost su aree ad alto rischio di recidiva, rispettando allo stesso tempo i vincoli di dose per gli organi a rischio.

Tabella 1.

		IMPT		HT				IMPT		HT		
		V95%	V1%	SD	Dmedia			V95%	V1%	SD	Dmedia	V95%
Paziente 1	PTV 2	V95%	59,68 Gy	59,80 Gy			PTV 2	V95%	59,83 Gy	60,00 Gy		
		V1%	65,97 Gy	66,00 Gy				V1%	67,26 Gy	65,50 Gy		
		SD	1,20 Gy	1,16 Gy				SD	1,67 Gy	1,00 Gy		
		Dmedia	64,00 Gy	64,20 Gy				Dmedia	63,57 Gy	64,77 Gy		
	PTV 1	V95%	48,19 Gy	48,10 Gy			PTV 1	V95%	47,67 Gy	48,00 Gy		
		SD	3,50 Gy	3,50 Gy				SD	4,10 Gy	3,80 Gy		
		Dmedia	54,40 Gy	52,90 Gy				Dmedia	54,69 Gy	53,68 Gy		
		C.I.	1,22	1,23				C.I.	1,15	1,40		
	Intestino	V95%	219,03 cc	253,53 cc			Intestino	V95%	429,24 cc	448,30 cc		
		V50%	102,45 cc	56,91 cc				V50%	184,62 cc	151,79 cc		
		V10%	31,91 cc	22,42 cc				V10%	114,37 cc	105,89 cc		
		V5%	9,49 cc	8,62 cc				V5%	63,54 cc	67,07 cc		
Midollo	Dmax	45,10 Gy	45,50 Gy			Midollo	Dmax	7,70 Gy	26,40 Gy			
	Dmedia	10,67 Gy	17,70 Gy				Dmedia	11,20 Gy	18,70 Gy			
	Mediana	< 0,01 Gy	8,60 Gy				Mediana	< 0,01 Gy	9,27 Gy			
	Body	V50%	20,60%	47,50%				Body	V50%	22,32%	48,39%	
Body	V50%	18,80%	31,40%			Body	V50%	20,40%	33,20%			
	V20%	17,40%	23,10%				V20%	18,69%	25,45%			
	V10%	13,80%	13,50%				V10%	13,08%	15,49%			
Paziente 2	PTV 2	V95%	59,62 Gy	60,78 Gy			PTV 2	V95%	59,81 Gy	60,19 Gy		
		V1%	66,04 Gy	64,60 Gy				V1%	66,42 Gy	65,37 Gy		
		SD	1,40 Gy	0,70 Gy				SD	1,42 Gy	0,95 Gy		
		Dmedia	63,97 Gy	63,60 Gy				Dmedia	63,85 Gy	64,19 Gy		
	PTV 1	V95%	48,37 Gy	48,40 Gy			PTV 1	V95%	48,08 Gy	48,17 Gy		
		SD	3,80 Gy	4,03 Gy				SD	3,80 Gy	3,78 Gy		
		Dmedia	53,76 Gy	54,11 Gy				Dmedia	54,28 Gy	53,56 Gy		
		C.I.	1,23	1,34				C.I.	1,20	1,32		
	Intestino	V95%	112,67 cc	129,50 cc			Intestino	V95%	253,65 cc	277,11 cc		
		V50%	24,93 cc	48,56 cc				V50%	104,00 cc	85,75 cc		
		V10%	11,01 cc	16,19 cc				V10%	52,43 cc	48,17 cc		
		V5%	5,50 cc	6,48 cc				V5%	26,18 cc	27,39 cc		
Midollo	Dmax	5,52 Gy	19,30 Gy			Midollo	Dmax	19,44 Gy	30,40 Gy			
	Dmedia	6,74 Gy	12,10 Gy				Dmedia	9,54 Gy	16,17 Gy			
	Mediana	< 0,01 Gy	2,16 Gy				Mediana	< 0,01 Gy	6,68 Gy			
	Body	V50%	13,78%	35,05%				Body	V50%	18,90%	43,65%	
Body	V50%	12,51%	20,07%			Body	V50%	17,24%	28,22%			
	V20%	11,43%	14,89%				V20%	15,84%	21,15%			
	V10%	7,24%	8,03%				V10%	11,37%	12,34%			

P049

I GLIOMI DI BASSO GRADO DELL'ETÀ PEDIATRICA: L'ESPERIENZA DELLA RT DI SALERNO

G. Scimone¹, R. Migliorati², G. Cinalli³, B. Curcio¹, E. Falcone¹, A. Losco¹, D. Di Gennaro¹

¹S.C. Radioterapia, A.O. San Giovanni di Dio e Ruggia D'aragona, Salerno; ²S.C. Pediatria Oncologica, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli; ³S.C. Neurochirurgia, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli, Italia

Il trattamento di prima scelta nei gliomi di basso grado in età pediatrica è l'intervento chirurgico. La radioterapia è indicata in caso di inoperabilità o presenza di residuo post-chirurgico nei bambini di età > 8 aa., non affetti da NF1 con progressione di malattia volumetricamente misurabile e/o gravi sintomi secondari alla crescita del tumore. La chemioterapia viene effettuata solo

nei bambini di età inferiore agli 8 anni ed a tutti quelli affetti da NF1. Nei pazienti con asportazione completa della lesione non si pratica nessun trattamento adiuvante (ma solo l'osservazione clinico-strumentale). Dal 2010 presso la nostra Struttura abbiamo irradiato tre pazienti con gliomi di basso grado dell'età pediatrica (due astrocitomi pilocitici e un astrocitoma pilo-mixoid).

CASO I: femmina 16 aa.: astrocitoma pilomixoid grado II a partenza dalle vie ottiche asportazione parziale il 06/07/2010 con riduzione del visus) RT 54,8 Gy (settembre 2010) 3DCRT 44 Gy (2 Gy/fr. x 22) + SRS 10.8 (1,8 Gy/fr x 6). RM maggio 2014: immutato il residuo post-operatorio, recupero del visus.

CASO II: femmina 14 aa. Astrocitoma pilocitico del III ventricolo infiltrante l'ipotalamo (asportazione parziale il 15/06/2011). RM (01/2013)=ispessimento e disomogeneità del III ventricolo con impregnazione lineare). RT 54 Gy (aprile 2013) 3DCRT 45 Gy (1,8/fr. x 25) + SRS 9 Gy (1,8 Gy/fr. x 5)

CASO III: maschio 8 aa. astrocitoma pilocitico bulbo-pontino infiltrante la tonsilla cerebellare in pz con voluminosa cisti aracnoidea emisferica sin. (asportazione il 14/10/2013 con piccolo residuo centimetrico e disturbi della deglutizione) RT 54 Gy gennaio 2014 - 1,8/fr. x 33). Abbiamo disegnato come CTV il tumore o il residuo tumorale post-chirurgia visibile alla RM (T2 pesata) con un margine di 5 mm.; Il PTV=CTV con margine di 0,2-0,5 con maschera stereotassica o di 0,5-1 cm. con maschere convenzionali.

Conclusioni: La radioterapia rappresenta un'arma importante nella cura dei gliomi di basso grado inoperabili o con residuo post-chirurgico. La tendenza attuale per ridurre gli effetti collaterali a lungo termine è di irradiare la sola lesione escludendo l'edema perilesionale anche se non è ancora escluso che ciò non comporti un aumento di rischio di recidive ai margini delle zone irradiate.

P050

IMRT-IGRT RAPID-ARC: ESPERIENZA NEL TUMORE A CELLULE GERMINALI DEL BAMBINO, CONSIDERAZIONI CLINICO-DOSIMETRICHE

I. Moschini¹, M.L. Bergamini¹, G. Ceccon¹, C. Dell'Anna¹, E. Lodi Rizzini¹, T. Stefania¹, B. Attolini¹, S. Paoletti¹, A. Attolini¹, A. Kawtarani¹, G. Benecchi², E. Calabri², C. Ghetti², M. Guernieri², P.L. Losardo¹

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento Diagnostico, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma.; ²Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma, Italia

Scopo: Valutazione clinico-dosimetrica in paziente affetto da Tumore a cellule germinali secernente non germinomatoso della ghiandola pineale trattato con tecnica IMRT-IGRT RAPID ARC (Image-guided

Radiation Therapy, Intensity Modulated Radiation Therapy).

Materiali e Metodi: Il paziente, di anni 6, è stato arruolato nel protocollo SIOP-TCGM standard risk ed ha intrapreso tre cicli di Chemioterapia (CT) secondo schema PEI (Carboplatino 100 mg/m², Etoposide 300 mg/m², Ifosfamida 7500 mg/m²) con successiva rivalutazione con RMN cerebrale con m.d.c., che ha mostrato una notevole riduzione della neoformazione. Quindi, ha proseguito l'iter terapeutico con un ulteriore ciclo di CT associato a Radioterapia fino a 54 Gy. La pianificazione del trattamento radiante prevedeva, in fase di simulazione, il confezionamento di maschera termoconformata su adeguato supporto (BIONIX), successivamente è stata effettuata TC di centratura con acquisizione di slices di 3 mm. Le immagini, acquisite alla TC di centratura, sono state coregistrate con le immagini di RMN effettuata alla diagnosi, quindi sono stati definiti i seguenti volumi di interesse: il GTV, la ghiandola pineale; il CTV: GTV + 1 cm ed il PTV: CTV+ 0.3 cm ed identificati i seguenti organi a rischio: la parte posteriore dell'occhio destro e sinistro, il cristallino destro e sinistro ed il tronco encefalico. Il trattamento è stato condotto utilizzando la tecnica IGRT-IMRT Rapid Arc, secondo protocollo on-line correction.

Tabella 1.

Organi a rischio	Dose minima	Dose massima	Dose media
Cristallino dx	56.5 cGy	89.8 cGy	72.2 cGy
Cristallino sn	55.0 cGy	81.5 cGy	65.4 cGy
Occhio dx (parte post.)	51.4 cGy	293.2 cGy	104.0 cGy
Occhio sn (parte post.)	47.3 cGy	278.3 cGy	93.1 cGy
Tronco encefalo	116.1cGy	5488.2 cGy	1902.7 cGy

Risultati: La dose totale è stata di 54 Gy (dose media al PTV 95%) con frazionamento di 180 cGy per 28 frazioni, con rispetto delle dosi di tolleranza degli organi a rischio (tabella allegata). I controlli di set-up effettuati hanno evidenziato valori di spostamento al di sotto del valore di espansione dato al PTV (< 0.3 cm; dose IGRT < 5 cGy). Il trattamento è stato ben tollerato, in corso di CT, si segnala la comparsa di aplasia midollare trattata con fattori di crescita; durante il ciclo radioterapico non si sono verificati eventi avversi. La RMN dell'encefalo con m.d.c., di rivalutazione, è stata effettuata dopo 40 giorni dalla fine del trattamento radiante è risultata negativa. La nuova RMN effettuata a 4 mesi dalla precedente conferma che il paziente è libero da malattia.

Conclusioni: La tecnica IGRT-IMRT Rapid Arc permette una omogenea copertura del target e, nel contempo, una riduzione della dose agli organi critici, con un modesto aumento dosimetrico dovuto alla IGRT.

P051

CONFRONTO DOSIMETRICO TRA TECNICHE V-MAT E 3D-CONFORMAZIONALE NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DEL RINOFARINGE

F. Vallerga¹, M. Bertocchi, F. Maggio, S. Giudici,

M.R. Lucido, A. Sardo², M. Porzio², M. Orsatti

¹Scuola di specializzazione in Radioterapia Università degli Studi di Genova; ²S.S. Fisica Sanitaria ASLI imperiese; S.C. Radioterapia ASLI Imperiese Ospedale Borea Sanremo, Italia

Scopo: Scopo di questo studio è il confronto dosimetrico tra tecnica 3DCRT versus VMAT, nel trattamento radiante del carcinoma rinofaringeo (NPC). VMAT è capace di offrire alta conformazione di dose e risparmio degli organi a rischio (OARS), riduzione delle unità monitor (UM) e tempi di erogazione rispetto alle tecniche standard.

Materiale e metodi: Dal 2005 al 2014, presso S.C. Radioterapia di Sanremo, sono stati trattati 16 casi di NPC. Stadiazione: T1:3pz T2:6 pz T3:2 pz T4:5pz. N0:3pz N1:7pz N2:4pz N3a:1pz N3b:1pz. Età mediana 57 anni (range 30-83) KPS mediano 80 (50). Il frazionamento standard utilizzato nel trattamento del NPC localizzato è: 1,80Gy/die in 30 frazioni, dose totale 54,00 Gy su rinofaringe e N collo bilaterali, S.I.B. (simultaneous integrated boost) su T di 2,20Gy/die per 30 frazioni con dose totale di 66,00 Gy ICRU. Inizialmente i pz sono stati trattati con campi multipli complanari di fotoni X, a partire da luglio 2011 è stata utilizzata in maniera routinaria la tecnica VMAT a 2 archi. Constraints di dose sono riportati nella tabella allegata.

Risultati: In 8 pazienti è stato possibile ottenere una risposta completa di malattia. Di questi 4 sono attualmente vivi e NED; un pz recidivato su T+N e sottoposto a ritrattamento su T, un pz in progressione sistemica trattato con cht, un recidivato su T e trattato con CHT ed un pz in progressione encefalica. Gli OARS valutati in 3D e V-MAT sono stati: parotidi, laringe e costrittori. Per i risultati si rimanda alla tabella allegata. Tutti i pazienti hanno terminato il trattamento integrato e osservato la regressione della disfagia e della disgeusia nell'arco di 2-3 settimane dalla fine del trattamento. Non si sono invece più riscontrati casi di tossicità tardiva quali xerostomia, disfonia e disfagia legati all'erogazione di dosi elevate rispettivamente a parotidi, laringe e costrittori.

Conclusioni: L'analisi dei piani di cura dimostra un significativo miglioramento ottenibile con VMAT rispetto a 3DCRT sia in termini di copertura del PTV che di risparmio di dose agli OARS. Da sottolineare il minor numero di UM impiegate e pertanto la possibilità di eseguire trattamenti in tempi più brevi, con maggiore compliance per il pz. Netta riduzione della tossicità acuta e assenza di tossicità tardiva nei pz trattati con VMAT ci hanno consentito, presso la nostra S.C. di considerare questa tecnica come routinaria nel trattamento del NPC.

Tabella 1.

CONSTRAINTS	
MIDOLLO	Dmax 50Gy
ENCEFALO	Dmax<60Gy
BULBO	Dmax 55Gy
CHIAMA N. OTTICO	Dmax <54Gy
PAROTIDI	Dmed <26 Gy
GLOTTIDE	Dmed <45Gy
ESOFAGO	V45-33Gy V60-15% med<45Gy
MANDIBOLA	Dmax<66Gy
COSTRITTORI	Dmed<66Gy
TIROIDE	Dmax<50Gy Dmed<45Gy
PL. BRACHIALE	Dmax<60Gy
OCCHI	Dmax50Gy
RISULTATI OARS	
(DOSE MEDIA)	3D V-MAT
PAROTIDE	43-64 Gy 21-25 Gy
LARINGE	55 Gy 36 Gy
MM COSTRITTORI	56 Gy 47 Gy

P052

TOSSICITÀ ACUTA, PARAMETRI DOSIMETRICI E DELIVERY TIME NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DEL RINOFARINGE (NPC) MEDIANTE BOOST SIMULTANEO INTEGRATO (SIB) CON TECNOLOGIA RAPIDARC: ESPERIENZA PRELIMINARE DELL'IRCCS GIOVANNI PAOLO II DI BARI

M.P. Ciliberti¹, G. Scognamillo¹, S. Bonaduce¹, R. Caponio¹, A. Nardone¹, A. Milella¹, A. Pascali¹, R. Necchia¹, M. Liocce¹

¹U.O. Radioterapia - IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"-Bari, Italia

Scopo: Investigare i benefici di un trattamento radioterapico del NPC effettuato con tecnologia RapidArc (RA) rispetto al trattamento 3D conformazionale (3DCRT) in termini di dosimetria, tossicità acuta e treatment time.

Materiali e Metodi: Da Dicembre 2011 a Dicembre 2013 sono stati trattati con RA presso il nostro Centro 32 pazienti (pt) con diagnosi di tumore della testa e del collo, di cui 3 affetti da NPC (età mediana 59 anni). In tutti i casi, si trattava di un ca indifferenziato di grado 3 e in stadio IVa, trattato anche con chemioterapia (CT) concomitante. La dose, erogata mediante SIB con tecnologia RA, è stata: 54.45 Gy al PTV1 (stazioni linfonodali Ib-V) e 69.96 Gy al PTV2 (tumore e linfonodi positivi) in 30 frazioni. Nella pianificazione sono stati considerati i constraints di dose suggeriti dal QUANTEC. La tossicità acuta è stata valutata settimanalmente e classificata secondo la scala CTCAEv4.0. Il follow-up mediano è stato 41 giorni. Sono stati inoltre valutati i 3 pazienti affetti da NPC trattati con 3DCRT: età mediana 67 anni, istologia di carcinoma indifferenziato G3 o squamoso G2, stadio IVa, che hanno ricevuto CT concomitante in tutti i casi. La D totale è stata: 54-56 Gy al PTV1 e 64-70 Gy al PTV2 per 32-35 sedute. Il follow-up mediano è stato 11.7 mesi.

Risultati: Rispetto al trattamento 3DCRT, il trattamento con RA ha portato a una riduzione media di 9 giorni del tempo totale di trattamento (OTT) (42 vs 51 gg), ha più che dimezzato il tempo di erogazione del trattamento (treatment time, 7.5' vs 20') e ha consentito di ridurre le dosi medie alle parotidi omo e controlaterale (rispettivamente 22-23 vs 45-47 Gy) e la dose mas-

simila al midollo (44 vs 49 Gy), permettendo un rispetto dei constraints di dose della parotide nella totalità dei casi. Inoltre sono risultati inferiori: la tossicità salivare acuta (G0 nel 100% del gruppo RA, G1 nel 67% e G0 nel 33% del gruppo 3D), il numero di mucositi G2 (33% vs 67%) e di eritemi cutanei G2 (0% vs 67%). Il gruppo 3DCRT ha presentato 1 caso di recidiva locale e un caso di metastasi a distanza; nessun evento è emerso nel gruppo RA.

Conclusioni: Questi risultati suggeriscono che il SIB effettuato mediante RA nel trattamento del NPC è una tecnica fattibile, che consente di ridurre le dosi agli organi a rischio, di ottenere migliori profili di tossicità acuta e di ridurre i tempi di trattamento rispetto alla 3DCRT. Un follow-up più lungo sarà necessario per evidenziare reali benefici sulla tossicità tardiva e sul controllo di malattia.

P053

MUCOSITI ORALI INDOTTE DA TRATTAMENTO RADIANTE DEI TUMORI DEL TESTA-COLLO: VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI UN NUOVO PRODOTTO A BASE DI VERBASCOSIDE, POLIVINILPIRROLIDONE, ACIDO IALURONICO (MUCOSYTE®)

R. Di Franco¹, M. Muto², V. Ravo³, D. Borrelli², A. Pepe², S. Falivene¹, A. Argenone³, P. Muto³

¹Radioterapia, Seconda Università degli Studi di Napoli; ²Radioterapia, Fondazione Muto-Onlus di Napoli, Casavatore, Napoli; ³UOC Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori-Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli, Italia

Scopo: Le mucositi orali rappresentano un'importante complicanza di Chemioterapia (CT) e Radioterapia (RT) nei tumori del testa-collo, con rischio di interruzione della terapia. La tossicità è legata alle specie reattive dell'ossigeno, che causano la trascrizione di citochine pro-infiammatorie NF-kB, iNOS, AP-1. Scopo del nostro lavoro è quello di valutare gli effetti del Verbascoside (Mucosyte®) nella prevenzione di mucositi indotte da RT nei pazienti con cancro del distretto testa-collo.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati 172 pazienti trattati con RT, divisi in 2 gruppi: Control Group (CG) di 83 pazienti trattati con 3DCRT o IMRT, ai quali è stato prescritto Verbascoside fluid (Mucosyte®) all'insorgenza di mucositi, e il Mucosyte Group (MG) di 89 pazienti trattati con 3DCRT, IMRT, Tomotherapy ai quali è stato prescritto Verbascoside fluid (Mucosyte®) preventivamente e fino a due settimane dalla fine della RT. Le dosi prescritte variavano da 30Gy e 71.3 Gy/frazione (1.8-2.0-2.6Gy/fz, 5 giorni/settimana) con fasci multipli. È stata valutata la tossicità acuta e la Dose Media (Dmean) alle ghiandole parotidi per determinare l'influenza dell'utilizzo di tecniche diverse sull'insorgenza di mucositi.

Risultati: La percentuale di tossicità di grado elevato è risultata inferiore nel gruppo MG. È stato calcolato:

rischio di eventi avversi in MG PM= 0.17; Odds=0.20; rischio di eventi avversi in CGPc=0.52; Odds=1.08; Odds Ratio OR=0.19; rischio relativo RR: 0.33; riduzione del rischio relative RRR: 0.67; riduzione assoluta del rischio ARR: 0.35. Tutti i parametri hanno evidenziato l'efficacia del Verbascoside nella gestione dei pazienti con tumori della regione testa-collo.

Conclusioni: l'incidenza delle mucositi si presenta con una percentuale inferiore nel gruppo MG, ma è influenzata dalla tecnica. La xerostomia, micosi e dolore sono inferiori nel gruppo MG, indipendentemente dalla tecnica usata.

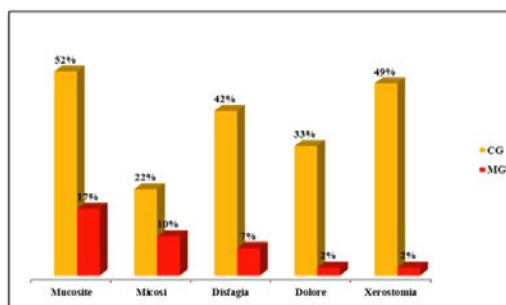


Figura 1.

P054

CARCINOMA DEL RINOFARINGE: UTILITÀ DELLA RADIOTERAPIA GUIDATA DALLE IMMAGINI (IGRT) CON MEGAVOLTAGE CT (MVCT) GIORNALIERA IN TOMOTERAPIA

A. Grillo¹, M. Gueci¹, V. Figlia¹, L. Pollara¹, A. Lo Casto¹, G. Ferrera², D. Cespuoglio², F. Sciumè

¹Università degli Studi di Palermo, ²ARNAS -Civico-Palermo, Italia

Scopo: Il presente studio ha lo scopo di valutare l'effettiva necessità della Image Guided RadioTherapy (IGRT) nei pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2013 ad Aprile 2014, sono stati trattati presso la nostra U.O 10 pazienti con carcinoma del rinofaringe localmente avanzato: 8 donne e 2 uomini la cui età media è 64 anni (40-88); T2-N+. Tra essi, 7 sono stati sottoposti a chemioterapia con platino e radioterapia concomitante e 3 hanno effettuato RT esclusiva di cui 2 a causa delle scadenti condizioni generali e 1 per l'età avanzata. Alla contornazione sono stati considerati 3 volumi definiti PTV: il PTV1 includeva il rinofaringe e i linfonodi >1cm abbiamo somministrato una DT di 69,96 Gy in 33 frazioni a una dose per fr di 2,12 Gy/die, il PTV2 comprendeva i linfonodi ad alto rischio (Ib-V livello) e abbiamo somministrato una DT di 59,4Gy in 33fr a una dose per fr di 1,8 Gy/die. Il PTV3 includeva i linfonodi a basso rischio e abbiamo somministrato una DT di 54,12 Gy in 33 fr a una dose per fr di 1,64 Gy/die.

Risultati: I pazienti risimulati sono stati 3: due per

calo ponderale (circa 3 kg) tra la seconda e la quinta settimana per cui, in entrambi i casi, alla MVCT si verificava geographic miss con un hotspot sul midollo che rendeva necessario ripetere la simulazione con una nuova maschera termoplastica. L'altro paziente è stato risimulato alla prima settimana (quarta seduta) per aumento ponderale per uso concomitante di steroidi a dosi piene e conseguente perdita della compliance del malato nel tollerare la maschera termoplastica.

Conclusioni: Nella nostra breve esperienza in Tomoterapia, riteniamo che l'uso giornaliero della MVCT sia certamente vantaggioso e irrinunciabile per individuare precocemente quei pazienti nei quali per sopravvenute modifiche anatomiche come in seguito a un forte calo ponderale o ad una riduzione della lesione in risposta al trattamento, sia necessario programmare una nuova TC di simulazione con confezionamento di una nuova maschera termoplastica, per un trattamento quanto più conforme e adattato alla struttura del singolo paziente.

P055

RADIOTERAPIA ADATTATIVA NEI TUMORI TESTA-COLLO LOCALMENTE AVANZATI TRATTATI CON RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA (IMRT) E TECNICA RAPIDARC: ESPERIENZA PRELIMINARE

E. Lodi Rizzini¹, M.L. Bergamini¹, C. Dell'Anna¹, G. Ceccon¹, T. Stefania¹, B. Attolini¹, I. Moschini¹, S. Paoletti¹, A. Attolini¹, A. Kawtarani¹, G. Benecchi², E. Calabri², C. Ghetti², M. Guernieri², P.L. Losardo¹

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento Diagnostico, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma.; ²Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma, Italia

Scopo: Valutare le variazioni cliniche e dosimetriche nella ripianificazione del piano di trattamento radioterapico in pazienti che hanno presentato modificazioni della struttura anatomica sede del trattamento conseguenti a perdita di peso, diminuzione del volume tumorale e/o dell'edema post-operatorio.

Materiali e Metodi: Dal Gennaio 2011 ad Aprile 2014 sono stati analizzati 10 pazienti selezionati per il replanning in corso di trattamento radioterapico nell'Unità Operativa Complessa di Radioterapia dell'azienda ospedaliera universitaria di Parma affetti da neoplasia del distretto testa-collo in stadio localmente avanzato (rinofaringe: 2; orofaringe: 4; cavo orale: 3; cute pre-auricolare: 1). 8 pazienti hanno ricevuto un trattamento chemio-radioterapico combinato a base di platino. Il trattamento è stato effettuato con SIB(simultaneous integrated boost) (2.12-2.02-2.00 Gy/die). In ciascun paziente, in seguito a modificazioni significative della struttura anatomica è stato pianificato un nuovo piano di trattamento IMRT rispettando i vincoli di dose per ogni organo a rischio. Successivamente, è stato calcolato un piano IMRT ibrido applicando la configurazione delle radiazioni del primo piano IMRT sulla

seconda TC acquisita per la ripianificazione. Sono state confrontati tra di loro i DVH dei targets e degli organi a rischio presi in considerazione.

Risultati: Nel confronto tra il piano di replanning e piano ibrido (senza replanning) i dati dosimetrici hanno dimostrato una maggiore copertura dei volumi targets con aumento della sua omogeneità e una diminuzione della dose agli organi a rischio.

Conclusioni: Con la ripianificazione del trattamento radioterapico è possibile migliorare, in modo significativo, la distribuzione della dose al target e, al tempo stesso, garantire una maggiore tolleranza da parte degli organi sani.

P056

RADIOCHEMIOTERAPIA NEI TUMORI LOCALMENTE AVANZATI DEL RINOFARINGE: TOMOTERAPIA ELICOIDALE CON SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST

M. Cianciulli, J. Dognini, C. Caruso, G. Boboc, A. Monaco, V. Donato

UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma, Italia

Scopo: La finalità di questo lavoro è quella di valutare i risultati in termini di risposta e tossicità, ottenuti con l'impiego della Tomoterapia Elicoidale tramite la tecnica del SIB nei tumori localmente avanzati del rinofaringe.

Materiali e Metodi: Dal Gennaio 2009 al Dicembre 2010, 7 pazienti affetti da tumori localmente avanzati del rinofaringe sono stati sottoposti a radiochemioterapia concomitante, seguita da chemioterapia adiuvante. I pazienti, con una età mediana di 52 anni, presentavano una biopsia positiva per carcinoma squamoso G3-4, e sono stati classificati in stadio III-IVA. È stata impiegata la Tomoterapia Elicoidale con la tecnica del Simultaneous Integrated Boost in 30 frazioni giornaliere. Al PTV 1 (lesione primitiva + N positivi alla PET) è stata somministrata una dose totale di 66 Gy (2.2 Gy/die); al PTV 2 (rinofaringe + N ad alto rischio) 60 Gy (2 Gy/die); al PTV 3 (N a basso rischio) 54 Gy (1.8 Gy/die). Alla radioterapia è stata associata la chemioterapia concomitante con Cisplatino.

Risultati: Tutti i pazienti sono stati rivalutati dal punto di vista clinico-strumentale a 3 mesi dal termine del trattamento. È stata riscontrata una risposta completa nel 100% dei casi. 2 pazienti sono deceduti pochi mesi dopo il termine del trattamento, per cause non correlabili alla malattia tumorale né ad eventuali tossicità; ad un follow up mediano di 48 mesi, 1 paziente ha sviluppato metastasi polmonari; i restanti 4 sono liberi da malattia. Nel corso del trattamento è stata valutata la tossicità acuta in tutti i pazienti: è stato riscontrato un grado massimo di tossicità G2 in termini di mucosite (3/7), disfagia (3/7), dermatite (2/7). La tossicità tardiva, invece, è stata valutata in 5 pazienti; è stato riscontrato un grado massimo di tossicità G1 in termini di fibrosi sottocutanea (4/5), xerostomia (3/5), disgeusia (2/5), dolore (2/5), edema (2/5).

Conclusioni: Nei tumori del rinofaringe localmente avanzati, il trattamento radiochemioterapico effettuato con Tomoterapia Elicoidale tramite la tecnica del SIB con ipofrazionamento sulla malattia macroscopica a 2.2 Gy/die, si è dimostrato molto efficace sia in termini di controllo locale e locoregionale di malattia, che in termini di contenimento della tossicità acuta e tardiva.

P057

NEOPLASIE DEL RINOFARINGE: NOSTRA ESPERIENZA

A. Martilotta, P. Indrieri, E. Cervo, D. Cosentino, A. Massenzo, F. Piro, L. Ziccarelli, P. Ziccarelli, L. Marafioti

U.O. di Radioterapia, " Ospedale Mariano Santo", Cosenza, Italia

Scopo: Obiettivo del nostro studio È valutare l'efficacia della radioterapia a fasci esterni e gli effetti collaterali acuti e cronici in pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe.

Materiali e Metodi: da maggio 2009 ad aprile 2014 nel nostro centro sono stati trattati 16 pazienti con neoplasia del rinofaringe, 13 maschi (81%) e 3 femmine (19%). La mediana dell'età È stata pari a 62,5 (range 41-82). Cinque pazienti (32%) erano affetti da un Ca squamoso mentre 11 (68%) da Ca indifferenziato. All'esordio 14 pazienti (87%) presentavano uno stadio iniziale di malattia (I-IIa) mentre i rimanenti (13%) uno stadio IIb e IVb. Undici pazienti (69%) sono stati trattati con chemioterapia adiuvante (cisplatino +/- 5-fu) mentre 5 (31%) esclusi per comorbidità. Tutti sono stati sottoposti a radioterapia a fasci esterni (dt= 70 Gy e df= 2 Gy/die) e hanno ricevuto un'adeguata terapia di supporto dall'inizio della terapia.

Risultati: tredici pazienti (81%) hanno completato la RT e 3 (19%) sono stati sospesi per tossicità (dose raggiunta per ciascun paziente : 66 Gy, 22 Gy e 68 Gy rispettivamente). Nove pazienti (56%) hanno presentato mucosite G1, 5 (3%) mucosite G2 e 1 (6%) mucosite G3 , 1 (6%) leucopenia G4. Otto pazienti (50%) tossicità cutanea G2 e 4 (25%) tossicità cutanea G3. Dieci (62%) pazienti hanno presentato disfagia G1, 4 (25%) disfagia G2 e solo 1 (7%) disfagia G3. In un follow-up mediano di 12 mesi , 4 pazienti (25%) sono deceduti per marasma senile, 6 (37%) hanno avuto remissione completa di malattia e 6 (37%) progressione. Solo otto pazienti (50%) hanno un follow-up abbastanza lungo per valutare la tossicità tardiva. Di questi, 7 pazienti (44%) presentano disfagia G1 e dimagrimento.

Conclusioni: nella nostra casistica, la EBRT +/- CHT risulta essere un'adeguata scelta terapeutica per il controllo locale di malattia nelle neoplasie del rinofaringe, seppur gravata da importanti effetti collaterali acuti e da non trascurabili effetti collaterali cronici. Tuttavia, un piu' lungo follow- up e un numero maggiore di pazienti sono necessari per confermare questi risultati.

P058

RADIOTERAPIA A INTENSITA' MODULATA (IMRT) CON SIMULTANEOUS BOOST (SIB) NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DEL RINOFARINGE

L. Belgioia¹, A. Bacigalupo², S. Vecchio³, M. Marcenaro², S. Vagge³, D. Agnese¹, A. Bellini⁴, R. Corvo¹⁻²

¹Università degli Studi di Genova, Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²U.O.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS AOU San Martino-IST Genova ³U.O.C. Oncologia Medica A, IRCCS AOU San Martino-IST Genova; ⁴U.O.C. Fisica Medica, IRCCS AOU San Martino-IST Genova, Italia

Scopo: Presentiamo la nostra esperienza in termini di fattibilità e risultati nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe con tecnica IMRT-SIB con Tomoterapia Elicoidale (HT).

Materiali e Metodi: Tra Marzo 2009 e Settembre 2013 abbiamo trattato 34 pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe, 30 uomini e 4 donne con età mediana di 53 anni (range 11-77). I pazienti con malattia in stadio T2 o maggiore e con linfonodi positivi hanno ricevuto radio-chemioterapia concomitante. La chemioterapia di induzione (2-3 cicli) è stata somministrata a 20/34 pz con malattia localmente avanzata, in due di questi è stata rilevata alla PET/TC una oligometastasi ossea. La radioterapia è stata erogata con Tomoterapia elicoidale con SIB. La dose di prescrizione era rispettivamente di 66 Gy, 60 Gy e 54 Gy in 30 frazioni sulle sedi macroscopiche di malattia (CTV1), sulle sedi ad alto rischio di malattia subclinica (CTV2) e sulle sedi a basso rischio (CTV3). La dose quotidiana del SIB era di 2.2 Gy sul GTV.

Risultati: Ad un follow up mediano di 34 mesi (range 5-63) la tossicità acuta più significativa è stata una mucosite di grado 2 e 3 (41%). Non è stata osservata alcuna tossicità tardiva di grado 3 e 4; una xerostomia di grado 2 , il cui grado è diminuito con il follow- up, è stata rilevata in 11 pazienti a 6 mesi dalla fine del trattamento. In 32 pazienti (96.9%) è stata ottenuta una risposta completa; una paziente in stadio IVa ha presentato una persistenza di malattia ed è deceduta a 3 mesi dalla fine del trattamento. Un paziente è morto dopo 4 mesi per cause non cancro correlate e risulta, quindi, non valutabile per la risposta. Un paziente ha sviluppato una recidiva locale e 2 una recidiva linfonodale recuperata con chirurgia, nessun paziente ad oggi ha presentato metastasi a distanza. Il controllo loco-regionale e la sopravvivenza a 2 e a 4 anni sono, rispettivamente, del 94%, 78.3% e del 94%, 93.2%.

Conclusioni: Questi dati dimostrano che l'utilizzo dell'IMRT con SIB sembra essere una eccellente strategia che permette di ottenere tossicità acute e tardive moderate con ottimi risultati in termini di controllo locale di malattia. La HT consente, inoltre, di ottenere un'alta omogeneità nella distribuzione di dose al target e un significativo risparmio degli organi critici.

P059

TOLLERABILITÀ E PROFILO DI TOSSICITÀ DEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DEL RINOFARINGE LOCALMENTE AVANZATO SOTTOPOSTO A CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE E RADIO-CHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE

B. De Pasquale, G.G. Saita, R. Bevilacqua, A. Scuderi, R.L.E. Liardo, 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: Valutare la tollerabilità, la sicurezza e gli effetti collaterali della chemioterapia neoadiuvante (NAC) con un regime di cisplatino e 5-FU (PF) seguita da chemioradioterapia concomitante (CCRT) in pazienti con carcinoma rinofaringeo localmente avanzato (NPC).

Materiali e Metodi: Tra gennaio 2009 e settembre 2013 sono stati arruolati 18 pz (11 uomini e 7 donne) con età media di 59 anni (range 41-73) con NPC in stadio (II-III) T1-3N0-2M0. Tutti i pz hanno ricevuto 3 cicli di induzione con PF (CDDP 75 mg/m² g 1 e 5-FU 1000 mg/m² infusione continua g 1-5, seguiti da 3D-CRT con dose di 70 Gy sul CTVT, 60 Gy sul CTVN positivo e 50 Gy sul CTVN profilattico, 1,8 Gy/die e CDDP settimanale (40 mg/m²) per 7 settimane. La tossicità (tox) acuta e cronica durante e dopo il trattamento è stata valutata secondo la scala CTCAE 4.03; sono inoltre stati valutati il peso corporeo, il BMI, il dolore secondo la scala VAS.

Risultati: La tox massima complessiva è stata accettabile. Tutti i pz hanno completato la NAC e la RT alla dose prescritta, con una interruzione del CCRT in media per 7 giorni. Tredici pz (72%) hanno manifestato mucosite G1-G2, 5 pz (11%) G3 con disfagia e calo ponderale > 10%, per i quali è stata necessaria l'ospedalizzazione per reidratazione, supporto nutrizionale parenterale e terapia antalgica. La tossicità ematologica G1-G2 si è manifestata in 4 pz (22%); quella cutanea G2-G3 in 11 pz (61%). Otto pz (44%) hanno sviluppato xerostomia G1-G2. Per tutti i pz, nel planning RT sono stati rispettati i constraints di dose secondo QUANTEC, ad eccezione delle parotidi, che hanno ricevuto una dose media tra 28-34 Gy. Con un follow up medio di 32 mesi, tutti i pz sono in controllo di malattia e sinora non si è osservata alcuna tossicità tardiva ≥ G3.

Conclusioni: La complessità della regione cervicocefalica rende particolarmente difficile l'attuazione di un trattamento integrato chemio-radioterapico, per il rischio elevato di tossicità maggiori. Il nostro protocollo NAC+CCRT è stato tollerato con un profilo di tossicità contenuto, gestibile e comparabile a quello dei pz trattati con IMRT, e risulta essere pertanto sicuro e fattibile. I risultati preliminari della nostra esperienza, in linea con i recenti dati di letteratura, sono incoraggianti e meritano ulteriori applicazioni.

P060

RUOLO DELLA 18F-FDG PET/TC NELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CHEMIO-RADIOTERAPICO DEL CARCINOMA RINOFARINGEO

D. Agnese¹, L. Belgioia¹, A. Bacigalupo², M. Marcenaro², F. Pupillo³, S. Morbelli⁴, R. Corvò¹⁻²

¹Università degli Studi di Genova, Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²U.O.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS AOU San Martino-IST Genova; ³U.O.C. Fisica Medica, IRCCS AOU San Martino-IST Genova; ⁴U.O.C. Medicina Nucleare, IRCCS AOU San Martino-IST Genova, Italia

Scopo: Non esiste ancora consenso su quale sia la metodica più efficace per valutare la risposta al trattamento chemioradioterapico (CT/RT) nel carcinoma rinofaringeo (NPC). La Risonanza Magnetica (RMN) può essere di difficile interpretazione poiché mal distingue gli esiti post-attinici da un eventuale residuo di malattia. La 18F-FDG PET/TC è entrata da tempo nella pratica oncologica poiché fornisce importanti informazioni sulle caratteristiche metaboliche delle neoplasie, sullo stadio e sulla risposta terapeutica. Scopo del nostro studio è stato valutare l'efficacia di tale metodica nel monitorare la risposta al trattamento CT/RT nel NPC.

Materiali e Metodi: Abbiamo retrospettivamente analizzato 22 pazienti (pz) con NPC (età mediana 53 anni; 1pz stadio I, 5pz stadi II, 6pz stadi III, 6pz stadi IVa, 3pz stadi IVb, 1pz stadio IVc) sottoposti a RT+/-CT. Tutti i pz hanno eseguito un primo controllo con RMN a 2 mesi e con 18F-FDG PET/TC tra i 3 e i 5 mesi dal termine del trattamento e sono stati monitorati nel tempo con tali metodiche.

Risultati: Al primo controllo, 8 pz (36.4%) hanno presentato assenza di malattia sia alla RMN che alla 18F-FDG PET/TC. Di questi, 2 sono ricaduti a livello linfonodale a distanza di 12 e 36 mesi dal termine del trattamento e sono stati indirizzati a chirurgia di salvataggio; attualmente sono in risposta completa (RC). 14 pz (63.6%) hanno invece presentato una 18F-FDG PET/TC negativa e un residuo di malattia alla RMN che si è successivamente negativizzata in 9 di questi con un range che va da 9 a 23 mesi; a oggi sono tutti in RC con FU mediano di 31 mesi.

Conclusioni: La 18F-FDG PET/TC risulta una metodica efficace nel valutare la risposta post CT/RT nel trattamento del NPC e nella nostra casistica non ha dato falsi positivi. Poiché alcuni pz possono ricadere nonostante un primo controllo negativo (9.1%), è consigliabile mantenere uno stretto follow-up clinico e strumentale almeno nei primi anni.

P061

REMISSIONE COMPLETA PROLUNGATA DOPO CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE SEGUITA DA CHEMIORADIOTERAPIA CON TOMOTERAPIA IN UN CASO DI CARCINOMA DEL NASOFARINGE METASTATICO

D. Agnese¹, L. Belgioia¹, A. Bacigalupo²,
M. Marcenaro², S. Vecchio³, S. Agostinelli⁴,
S. Morbelli⁵, R. Corvò¹⁻²

¹Università degli Studi di Genova, Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²U.O.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS AOU San Martino-IST Genova; ³U.O.C. Oncologia Medica, IRCCS AOU San Martino-IST Genova; ⁴U.O.C. Fisica Medica, IRCCS AOU San Martino -IST Genova; ⁵U.O.C. Medicina Nucleare, IRCCS AOU San Martino-IST Genova, Italia

Scopo: Il carcinoma del nasofaringe è una malattia poco comune in occidente. Il sottotipo indifferenziato ha una tendenza rilevante a metastatizzare soprattutto a livello osseo. Nei pazienti con metastasi a distanza all'esordio non vi è consenso su quale sia il trattamento più appropriato.

Materiali e Metodi: Si tratta di un paziente di 19 aa con diagnosi di carcinoma indifferenziato del nasofaringe e oligometastasi sulla cresta iliaca destra (stadio IV c) riscontrata con TC/PET, sottoposto a chemioterapia di induzione a base di cisplatino seguita da chemioradioterapia con Tomoterapia su sede primitiva ad intento radicale, e successiva irradiazione della metastasi ossea. Le dosi erogate sono state rispettivamente: 66Gy, 60Gy, 54Gy in 30 frazioni su volumi ad alto, intermedio e basso rischio nel distretto testacollo e 45Gy in 15 frazioni sulla cresta iliaca.

Risultati: Alla TC/PET di rivalutazione effettuata dopo la chemioterapia di induzione si è osservata una buona riduzione della malattia rinofaringea e una risposta completa sulla metastasi. Dopo 27 mesi dal termine della terapia il paziente è in risposta completa a livello locoregionale e a distanza e non presenta alcuna tossicità tardiva.

Conclusioni: Sebbene i pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe con metastasi sincrona all'esordio abbiano una OS mediana di circa 23 mesi sembra appropriato individuare pazienti selezionati metastatici da trattare con intento radicale. Inoltre la Tomoterapia ha dimostrato un grado tollerabile di tossicità acuta senza complicanze tardive rilevanti, dovuta ad una miglior distribuzione di dose con risparmio degli organi sani.

P062

RISULTATI ONCOLOGICI E QUALITÀ DI VITA DOPO RADIOTERAPIA PER CARCINOMA DEL RINOFARINGE: ANALISI DI 41 CASI CONSECUTIVI

A. Cocchi, D. Asnaghi, O. Morelli, T. Cipani,
A. Dragonetti, M. Palazzi

Strutture Complesse Radioterapia, ORL, Oncologia Medica, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano, Italia

Scopo: Analizzare l'outcome oncologico e la qualità di vita in 41 pazienti con neoplasia del rinofaringe trattati con radioterapia curativa presso l'UO Radioterapia dell'Ospedale Niguarda dal 2009 al 2014.

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi nell'analisi tutti i pazienti con carcinoma spinocellulare o indifferenziato del rinofaringe trattati con radioterapia curativa (associata o meno a chemioterapia di induzione e/o concomitante) presso il nostro Centro dal 2009 al 21/05/2014. Sono stati esclusi i pazienti trattati a livello del rinofaringe per una recidiva. L'irradiazione è avvenuta mediante tecnica 3D, IMRT o VMAT. In tutti i pazienti la diagnosi è stata confermata con biopsia e la stadiazione ha incluso valutazione ORL, RM o TC capo-collo e TC-PET. Nel follow-up i pazienti sono stati sottoposti a visita ORL ogni 2-4 mesi ed ad una rivalutazione radiologica con TC o RM ogni 3-6 mesi; la TC-PET veniva ripetuta solo in casi selezionati. La valutazione della qualità di vita è stata effettuata con i questionari EORTC C-30 e H&H 35 somministrati prima dell'inizio della RT e a una media di 12 mesi dal suo termine.

Risultati: La casistica analizzata consiste di 31 uomini (76%) e 10 donne (24%). Stadio clinico: I nel 12%, II nel 19%, III nel 37%, IV nel 32% dei casi. 1 paziente (2%) è stato trattato con tecnica 3D, 9 pazienti (dal 2009)(22%) con tecnica IMRT, 18 pazienti (44%) con tecnica IMRT-SIB e 13 pazienti (dal 2013)(32%) con tecnica VMAT. La dose media somministrata è di 69,7 Gy (range 64-75,6). Il follow-up medio è di 578,7 giorni (range 45-1486), con una mediana di 509 giorni. All'ultimo follow-up 1 paziente risulta deceduto per metastasi a distanza, 1 per un secondo tumore ed 1 per cause non oncologiche; 26 pazienti risultano liberi da malattia, 1 paziente presenta persistenza di malattia locale, 1 paziente è recidivato sia localmente che a distanza, 1 paziente presenta metastasi a distanza, 6 pazienti non hanno ancora eseguito la rivalutazione di malattia dopo radioterapia e 3 risultano persi al follow-up. Il livello di qualità di vita dopo radioterapia è soddisfacente, con un'assenza di differenze significative post-RT vs pre-RT per la maggior parte degli argomenti indagati; unica importante eccezione la xerostomia che risulta significativa post-RT in una percentuale non trascurabile di pazienti.

Conclusioni: I nostri risultati sono del tutto soddisfacenti e paragonabili a quelli riferiti in letteratura.

P063**CARCINOMA DEL RINOFARINGE VS ALTRE SEDI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO: ANALISI DEI RISULTATI A 2 ANNI DOPO RADIOTERAPIA CON O SENZA CHEMIOTERAPIA) IN 136 CASI CONSE-
CUTIVI**

D. Asnaghi, A. Cocchi, T. Cipani, A. Placentino, A. Dragonetti, M. Palazzi

Strutture Complesse Radioterapia, ORL e Oncologia Medica, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano, Italia

Scopo: Analizzare i risultati del trattamento dei pazienti con carcinoma del rinofaringe (RF) trattati con radioterapia (RT) curativa +/- chemioterapia presso l'UO di Radioterapia dell'Ospedale Niguarda, in termini di sopravvivenza, controllo loco-regionale e qualità di vita (QdV), confrontandoli con quelli dei pazienti trattati nello stesso periodo per un carcinoma di una delle altre sedi "testa-collo" orofaringe, laringe, ipofaringe, cavo orale).

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi nell'analisi tutti i pazienti con carcinoma spinocellulare del RF (n=25) o delle altre sottosei "testa-collo" (n=111) trattati con RT curativa associata ad eventuale chemioterapia di induzione e/o concomitante) dal 2009 al 31/12/2012. La RT è stata erogata con tecnica 3D, IMRT o IMRT-SIB. La valutazione della qualità di vita è stata effettuata mediante i questionari EORTC C-30 e H&N 35, somministrati prima dell'inizio e a 12 mesi dal termine della RT. I risultati presi in considerazione sono stati la sopravvivenza globale ed il controllo loco-regionale a 2 anni. Le curve sono state calcolate mediante il metodo di Kaplan-Meier. Per il confronto fra gruppi è stato utilizzato il Logrank Test.

Risultati: A 2 anni la sopravvivenza globale in tutta la casistica, (N=136) è del 70%, ma risulta significativamente migliore nei carcinomi del rinofaringe (82%) rispetto sia al sottogruppo dei carcinomi di orofaringe, laringe ed ipofaringe (68%), sia a quello dei carcinomi del cavo orale (43%) (p<0.01). Anche il controllo loco-regionale a 2 anni risulta migliore per il rinofaringe (96%) rispetto sia al gruppo oro-ipofaringe/laringe (67%) che a quello del cavo orale (33%) (p<0.01). L'analisi della QdV per sede anatomica è in corso.

Conclusioni: Nella nostra esperienza la prognosi del carcinoma del rinofaringe, a 2 anni dal trattamento RT, è eccellente e significativamente superiore a quella associata alle altre sedi del distretto testa-collo.

P064**NECROSI DEL LOBO TEMPORALE "IN FIELD" DOPO TRATTAMENTO RADIOTERAPICO CON TECNICA IMRT/IMRT-SIB + CHEMIOTERAPIA DELLE NEOPLASIE DEL RINOFARINGE: ANALISI DOSIMETRICA**

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. La chemio-radioterapia CT-IMRT) è l'approccio terapeutico nel carcinoma del rinofaringe (CR). Le dosi necessarie per il controllo di malattia, comportano l'irradiazione di organi a rischio con dosi al limite della tolleranza, in particolare nelle forme T4 estensione intracranica, fossa infratemporale o masticatoria, interessamento dei nervi cranici) una parte del lobo temporale è spesso compresa nel PTV. Dai dati retrospettivi di letteratura (2D e 3D), emerge che il danno a carico del lobo temporale (DLT) rappresenta una complicanza tardiva con un'incidenza variabile tra il 3% e il 40%, mentre non sono ad oggi disponibili dati sul beneficio dell'IMRT. In quest'analisi retrospettiva, abbiamo ricercato parametri clinici e dosimetrici correlati con l'insorgenza del DLT al fine di ottimizzare la pianificazione dell'IMRT.

Materiali e Metodi. Da gennaio 2010 ad aprile 2014 sono stati sottoposti a IMRT "step and shoot" 7 pazienti (6 in stadio III-IVB, 1 in stadio I, età media 66 aa). Gli stadi III-IVB sono stati sottoposti a CT-IMRT. In 5 casi il frazionamento è stato convenzionale (70 Gy/2 Gy die), in 2 è stato eseguito un ipofrazionamento (IMRT-SIB, 70 Gy/2.12 Gy die, RTOG 0225). Con un follow-up mediano di 21 mesi, il 71% dei pazienti è NED, 1 è deceduto per tossicità e 1 è LWD. Durante il follow-up con RM, un paziente cT4 invasione del seno cavernoso dx, spazio parafaringeo, forami della base), sottoposto a CT-IMRT-SIB, ha sviluppato a 26 mesi dal termine della terapia una formazione in sede temporale dx di 6 mm. Per approfondimento è stata eseguita spettroscopia-RM con diagnosi di DLT, confermata anche alla PET. A 34 mesi comparsa di crisi epilettiche associate a progressione RM edema e compressione sul corno temporale, erniazione uncale). Il paziente è stato sottoposto ad intervento neurochirurgico. All'EL: parenchima cerebrale con aree di necrosi, fibrosi perivascolare, segni di pregressa emorragia, gliosi reattiva; non elementi neoplastici.

Risultati. In questo caso l'estensione al basi-cranio, rendeva necessaria l'irradiazione del parenchima cerebrale contiguo. Dalla fusione della RM a 26 mesi con la TC di pianificazione, è infatti emerso che il volume di lobo temporale dx "in-field" corrispondeva all'area di DLT (Dmax 69 Gy/ 15cc3).

Conclusioni. Dai dati di letteratura emerge che due fattori sono principalmente correlati al DLT: lo stadio e l'impiego di schedule ipofrazionate. In questi casi, è probabilmente necessario l'impiego di tecniche di "dose painting" e di frazionamenti convenzionali.

P065**SUPPORTIVE CARE IN TUMORI DEL RINOFARINGE**

V. Gruppuso¹, L. Pollara¹, T. Bruno¹, A. Lo Casto¹, G. Evangelista², F. Sciumè²

¹Scuola di Specializzazione in Radioterapia. Università degli studi di Palermo; ²ARNAS Civico Palermo, Italia

Scopo: Valutare la qualità di vita (QoL) in pazienti (pz)

con carcinomi del rinofaringe trattati con chemio radio-terapia concomitante CT-RT) a base di Platino ai quali abbiamo somministrato terapia di supporto TS).

Materiali e Metodi: Da gennaio a dicembre 2013 abbiamo trattato presso il nostro centro 7 pz affetti da carcinomi del rinofaringe stadi T2-T3, N+ con CT-RT concomitante con tecnica IMRT-IGRT TOMOTHE-RAPY. Il piano di trattamento ha previsto una dose totale di 69,96 Gy sul volume tumorale, 59,4 Gy su volume linfonodale ad alto rischio e 54,12 Gy su quello a basso rischio. Il protocollo da noi utilizzato, finalizzato ad evitare la sospensione del trattamento, ha previsto terapia di supporto con regime alimentare, antimicotici, integratori alimentari, FANS e/o corticosteroidi, valutazione odontoiatrica con bonifica dentale e valutazione del peso corporeo. A tutti i pz abbiamo somministrato questionari EORTC QLQ H&N 35 settimanalmente durante il trattamento e ai follow up FU).

Risultati: Tutti i pz hanno rispettato il regime alimentare previsto e assunto antimicotici per os dall'inizio alla fine del trattamento, 4 pz hanno assunto integratori alimentari e 3 pz hanno assunto FANS o corticosteroidi. In nessun caso è stato necessario un supporto alimentare per via enterale o parenterale o posizionamento di sondino naso-gastrico. 3 pz hanno sospeso il trattamento per tossicità acuta, 2 temporaneamente (meno di cinque giorni), 1 pz definitivamente per tossicità acuta severa; 1 pz è deceduto al termine del trattamento per sepsi e infine 1 pz ha sospeso il trattamento chemioterapico previsto.

Conclusioni: Certamente nei trattamenti del rinofaringe l'utilizzo delle nuove tecnologie riduce la dose agli organi critici diminuendo gli eventi avversi ma questi trattamenti sono ancora gravati da una tossicità che rende necessaria una terapia integrata e multidisciplinare e una terapia di supporto, indispensabile, per garantire ai pz la migliore qualità di vita possibile.

P066

TRATTAMENTO DELLA NEOPLASIA DEL RINOFARINGE: TOSSICITÀ TARDIVA E QUALITÀ DI VITA

L. Lastrucci¹, A. Rampini¹, R. De Majo¹, S. Bertocci^{1,2}, V. Radicchia^{1,3}, P. Pernici¹, S. Borghesi¹, P.G. Gennari¹, G. Buonfrate¹, P. Ponticelli¹

¹Radioterapia, Ospedale San Donato, Arezzo;

²Radioterapia, Università degli Studi di Firenze;

³Radioterapia, Università degli Studi di Perugia, Italia

Scopo: valutazione del controllo locale di malattia, sopravvivenza globale, tossicità acuta e tardiva e impatto sulla qualità di vita in pazienti con neoplasia del rinofaringe sottoposti a radiochemioterapia.

Materiali e Metodi: sono stati analizzati 57 pazienti (46 M e 12 F) con neoplasia del rinofaringe, (13 22.5%) in stadio I-II e 45 77.5%) in stadio III-IV, trattati dal 1990 al 2013 presso la Radioterapia di Arezzo. L'età media alla diagnosi era di 60 anni (18-83). 37 pazienti (63.7%) sono stati sottoposti a radiochemioterapia associata e 20 (36.3%) a radioterapia esclusiva. In 15 casi è

stata effettuata chemioterapia neoadiuvante. Sono state impiegate tecniche 2D, 3D, IMRT con SIB. La dose media somministrata è stata di 68 Gy (60-70Gy). La tossicità acuta e tardiva è stata valutata secondo scala CTCAE v4.0. 25 pazienti hanno inoltre risposto a questionari FACT-NP, EQ-5D-3L, DLQI, XeQOLS, PSS-HN) riguardanti la qualità di vita a distanza dal trattamento.

Risultati: il follow-up medio è stato di 76 mesi (range 6). La sopravvivenza globale è stata 58% e 47% rispettivamente a 5 e 10 anni, la sopravvivenza libera da malattia 51% e 47%, il controllo locale 67% e 33%. All'analisi univariata sono risultati fattori correlati con la sopravvivenza libera da malattia la dose somministrata e il sesso, per il controllo locale la dose, il sesso e la chemioterapia concomitante. Le maggiori tossicità acute di grado G2-G3 riscontrate sono state disgeusia, eritema, xerostomia, mucosite e disfagia. Le maggiori tossicità tardive G2-G3 riscontrate sono state xerostomia e ipoacusia. Sono stati riportati anche acufeni e iperosmia.

Conclusioni: dai nostri dati emerge che le sequele del trattamento non hanno comportato variazioni rilevanti sul ruolo familiare e sociale del paziente, mentre risulta evidente il disagio derivante dalla xerostomia e ipoacusia.

P067

RADIOTERAPIA AD INTENSITA' MODULATA NEI TUMORI DEL RINOFARINGE: RISULTATI A LUNGO TERMINE

F. Deodato¹, S. Cilla², G. Macchia¹, S. Mignogna³, G. Torre³, S. Pisconti⁵, V. Picardi¹, C. Digesu¹, M. Ferro¹, E. Cucci⁴, G. Serafini⁶, L. Di Lullo⁷, G. Giglio⁷, F. Miccichè⁸, V. Valentini⁸, A.G. Morganti^{1,3,8}

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Fisica Sanitaria, ³UO Oncologia Generale, ⁴UO Radiologia, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁵UO Oncologia Medica, Presidio ospedaliero Centrale, Taranto; ⁶U.O. Otorinolaringoiatria, Ospedale S. Timoteo, Termoli; ⁷UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁸Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo. L'obiettivo dello studio è stato quello di riportare i risultati clinici a lungo termine di pazienti con neoplasia del rinofaringe trattati con radioterapia concomitante alla somministrazione di cisplatino (RCT) presso il nostro centro.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi nell'analisi i pazienti con tumore rinofaringeo, stadio II-IV, trattati dal gennaio 2006 al gennaio 2014 con RCT esclusiva o chemioterapia neoadiuvante (NACT: Cisplatino+ 5-Fluorouracile (CF) oppure Docetaxel +Cisplatino + 5-Fluorouracile (DCF)) seguita da RCT. La dose prescritta al tumore primitivo e/o ai linfonodi coinvolti è stata di 67.5-70.5 Gy, secondo un protocollo di dose-escalation in atto presso la nostra Unità Operativa, di 60 Gy alle stazioni linfonodali ad alto rischio e di 55.5 Gy a quelle

a basso rischio, con boost simultaneo integrato SIB), in 30 frazioni. Il controllo locale e la sopravvivenza globale sono state valutate con il metodo di Kaplan-Meier.

Risultati. 26 pazienti (M/F:19/7; età mediana: 55 anni; range: 30-79 anni) con stadio UICC II 3 (pazienti), III 8 (pazienti) e IV 15 (pazienti) sono stati trattati e rappresentano l'oggetto di questa analisi. 21 pazienti (81%) avevano ricevuto 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante (CF o DCF). Quindici pazienti sono stati irradiati con tecnica IMRT/SIB e 11 con tecnica VMAT/SIB. Le tossicità acute (RTOG score) di grado superiore o uguale a 3 sono state le seguenti: mucosite orale: 8 (31%) pazienti; disfagia: 1 (4%); disfonia: 2 (8%); tossicità ematologica: 6 (23%) pazienti. Non è stata registrata alcuna tossicità tardiva (RTOG EORTC score) di grado superiore o uguale a 3. Il controllo locale a 2 e 5 anni è stato rispettivamente dell'84% e del 60%, mentre la sopravvivenza a 2 e 5 anni è stata rispettivamente del 75% e 44%.

Conclusioni. Nella nostra esperienza un trattamento radio-chemioterapico concomitante, moderatamente accelerato, anche preceduto da NACT è fattibile e ben tollerato. In considerazione della prevalenza di pazienti in stadio localmente avanzato i risultati in termini di controllo locale e sopravvivenza sono incoraggianti.

P068

VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ ACUTA NEI PAZIENTI CON CARCINOMA DEL RINOFARINGE TRATTATI IN TOMOTERAPIA

A. Grillo¹, M. Gucci¹, A. Lo Casto¹, F. Sciumè²

¹Università degli Studi di Palermo, Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²ARNAS -Civico-Palermo, Italia

Scopo: Valutare la tossicità acuta nei pazienti (pz) con tumore del rinofaringe localmente avanzato sottoposti a trattamento concomitante chemioradio e trattati con tecnica di tomoterapia.

Materiali e Metodi: Dal Dicembre 2012 a Marzo 2014 presso la nostra U.O abbiamo trattato 10 pz, 8 donne e 2 uomini, età media 64 anni, affetti da tumore del rinofaringe T2-T4a N2-N3). 9 pz sono stati sottoposti a trattamento radiochemio concomitante con uno schema che ha previsto l'uso di derivati del platino, 1 pz non è stato sottoposto a chemioterapia per scadenti condizioni generali. Il trattamento radiante erogato 5 giorni su 7 ha previsto l'individuazione di tre volumi PTV1(sede di malattia+margine), PTV2 linfonodi ad alto rischio), PTV3 linfonodi a basso rischio) cui sono stati erogati rispettivamente 69,96Gy a 2,12Gy dose/fr; 59,4 Gy a 1,8Gy dose/fr; e 54,12 a 1,64Gy dose/fr. Per valutare la tossicità, in corso di trattamento e ai follow up I e III mese dopo trattamento), è stato somministrato un questionario analogico visivo NCI-CTCAE 4.0 modificato con una scala soggettiva di valori da 1 a 10 (1 corrispondeva al peggior risultato e 10 al migliore) indagando diversi tipi di tossicità in particolare: xerostomia, disfagia per liquidi e solidi (L/S), disgeusia. È

stato valutato pure il calo ponderale e secondo la RTOG toxicity scale, la tossicità cutanea e la mucosite.

Risultati: Il calo ponderale mediano dei pz a metà trattamento è stato di 1,7Kg, alla fine della radioterapia(RT) di 2,8Kg, al primo follow up (FU) di 3,2Kg, al secondo FU di 1,2 Kg. La valutazione della xerostomia ha rilevato uno score di 6,2 a metà trattamento (mt) e 5,3 alla fine (ft), di 6,4 al primo FU e di 5,8 al secondo. La disfagia (L/S) è stata valutata di 5/5 a mt, di 4,7/3,7 a ft, di 6,5/6,2 al primo FU mentre di 8/7,7 al secondo. La disgeusia è stata di 6,1 a mt e 4,5 a ft, 4,7 al primo FU e 6,1 al secondo FU. Al FU, 3 pz hanno riferito dopo una iniziale completa ageusia, la predominanza del gusto salato pure per gli alimenti dolci. La mucosite rilevata è stata di grado variabile da lieve a severo G1-G3, in 1 caso è evoluta in G4 con ulcera, impossibilità ad alimentarsi e necessità di ricovero per le cure del caso, negli altri casi è stato prescritto un antimicotico per ridurre il rischio di mucosite di grado maggiore. Tossicità cutanea G1-G2.

Conclusioni: Il vantaggio dell'ipofrazionamento della dose offerto dal sistema di tomoterapia è importante per il controllo locale di malattia e la tossicità acuta è accettabile.

P069

REIRRADIAZIONE DELLE RECIDIVE LOCOREGIONALI NELLE NEOPLASIE DEL RINOFARINGE TRATTATI CON LE MODERNE TECNICHE DI RADIOTERAPIA: L'ESPERIENZA DELL'ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA

A. Ferrari¹, D. Alterio¹, A. Surgo¹, I. Bossi Zanetti¹, E. Rondi², S. Vigorito², M. Cossu Rocca³, E. Verri³, M. Ansarin⁴, G. Giugliano⁴, R. Orecchia^{1,5}

¹Divisione di Radioterapia, ²Servizio di Fisica Sanitaria, ³Unità Oncologia Medica Urogenitale, ⁴Divisione di Chirurgia Cervico-Facciale, Istituto Europeo di Oncologia, ⁵Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: Studio retrospettivo per la valutazione della fattibilità, efficacia ed effetti collaterali (EC) della reirradiazione (re-RT) nelle recidive locoregionali (RLR) di neoplasia rinofaringea.

Materiali e Metodi: Dal 2002 al 2014 sono stati trattati per RLR di neoplasia rinofaringea 30 pazienti (pz) (età media 55 aa, range 36-82aa, 11 F e 19 M). La prima radioterapia (RT) è stata effettuata con tecnica 2D per 2 pz, 3D per 18 pz, IMRT per 5 pz, tecnica non nota per 6 pz. Per tutti i pz la prima RT è stata erogata a dosi radicali. La re-RT è stata effettuata dopo una media di 57 mesi (range 7-195 mesi) dal primo trattamento. La re-RT è stata effettuata con IMRT per 11 pz, con IMRT + boost di brachiterapia per 2 pz, con IMRT + boost con CyberKnife (CK) per 2 pz, con CK per 4 pz, con radioterapia stereotassica con Linac per 5 pz., 3D per 4 pz. I frazionamenti impiegati sono stati personalizzati in base alle caratteristiche della pregressa RT (Tab.1). L'EqD2 (E±/E≤10 della re-RT mediana Dmed) è stata

di 45 Gy range 19-66Gy).Lo scopo della re-RT è stato sintomatico dose massima, Dmax, EqD2 \pm CE \leq 10 <40 Gy) in 7 casi e curativo Dmax EqD2 \pm CE \leq 10 >40 Gy) in 23 casi.

Risultati: Il follow up medio è di 20 m range 0-95 mesi, med 14 mesi). Il controllo locale di malattia risposta completa CR, risposta parziale PR e malattia stabile SD) è stata ottenuto nel 53.3% dei pz. Nella re-RT sintomatica si è ottenuto stabilità o scomparsa del sintomo in tutti i casi, senza comparsa di EC acuti. Non EC cronici nei 3 pz con follow up superiore a 6 m. Tra i pz trattati con finalità sintomatica si è ottenuta una CR in 2 pz, SD in 2 pz e PD in 1 pz. Tra i pz trattati con dosi curative non si è osservata la comparsa di EC acuti, 3 pz hanno invece manifestato EC tardivi (ipotiroidismo, trisma e peggioramento della xerostomia). In questo gruppo di pz si è osservata risposta radiologica in 12 pz CR 9 pz, PR 1 pz, SD 2 pz) e progressione di malattia in 6 pz. Nei pz trattati con intento curativo l'analisi preliminare non ha mostrato correlazione tra la risposta radiologica e sia le caratteristiche della re-RT dose, tecnica) che lo stadio clinico recidiva.

Conclusioni: L'analisi preliminare della nostra esperienza conferma che la re-RT effettuata con le moderne tecniche radioterapiche nei pz affetti da RLR del rinofaringe è un trattamento fattibile, efficace e non gravato da effetti collaterali acuti e cronici clinicamente rilevanti.

Tabella 1 Tecnica e Dosi della re-RT.

TECNICA re-RT	n. pz	DOSE TOTALE NOMINALE			
		DOSE MEDIA (Gy)	MEDIANA (Gy)	RANGE (Gy)	Dose/fr range
IMRT	11	45	50	25-60	2-5
Cyberknife	4	41	45	40-45	2,5
Stereotassi con LINAC	5	27	30	18-39	2-6
Conformal 3D	4	35	35	20-50	1,8-2
IMRT+ Cyberknife	2	Pz n. 1 IMRT 50 Gy (2Gy/fr) + Cyberknife 9 Gy (3Gy/fr) Pz n. 2 IMRT 46 Gy (2Gy/fr) + Cyberknife 9 Gy (3Gy/fr)			
IMRT + Brachiterapia	2	Pz n. 1 IMRT 50 Gy (2Gy/fr) + Brachiterapia HDR 12 Gy (4Gy/fr) Pz n. 2 IMRT 30 Gy (2Gy/fr) + Brachiterapia HDR 15 Gy (5Gy/fr)			
Stereotassi + Brachiterapia	2	Pz n. 1 Stereotassi 30 Gy (2Gy/fr) + Brachiterapia HDR 15 Gy (5Gy/fr) Pz n. 2 Stereotassi 24 Gy (12 Gy/fr) + Brachiterapia HDR 12 Gy (6Gy/fr)			

P070

RISULTATI PRELIMINARI IN TERMINI DI TOSSICITA' ED OUTCOME DEL TRATTAMENTO MEDIANTE IMRT CON BOOST SIMULTANEO INTEGRATO DI PAZIENTI AFFETTI DA ETEROPLASIA DEL RINOFARINGE LOCALMENTE AVANZATA

R. D'Agostino², A. Errico¹, D. Di Cosmo¹, A. Natuno¹, G. Squeo¹, S. Carbone¹, A. De Zio², C.M. Malcangi², A. Lamacchia², A.M. Cicoria², A. Favia², S. Bambace¹

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

Scopo: la radioterapia ad intensità modulata IMRT) associata alla chemioterapia concomitante rappresenta l'approccio terapeutico standard nel trattamento nelle neoplasie del rinofaringe localmente avanzate. Obiettivo della nostra analisi è la valutazione dei risultati preliminari in termini di tossicità ed outcome dei pazienti pz) trattati con IMRT-SIB nel nostro Centro.

Materiali e Metodi: da febbraio 2010 a febbraio 2014 sono stati trattati 10 pazienti età mediana 42,5 anni, range 40-45) affetti da eteroplasia del rinofaringe localmente avanzata 4 pz in stadio II, 4 in stadio III e 2 in stadio IV), mediante radioterapia IMRT con boost simultaneo integrato SIB-IMRT), associata a chemioterapia concomitante a base di CDDP. Il follow up mediano è stato di 28 mesi range 6- 48). Tutti i pazienti hanno effettuato PET-TC di centraggio, sulla base della quale sono stati individuati 3 volumi target irradiati in 30 o 33 frazioni: PTV1 tumore primitivo e linfonodi metastatici), su cui sono state erogate dosi di 66/69,96 Gy; PTV2 linfonodi ad alto rischio di malattia subclinica)irradiati con dose di 60 Gy e PTV3 linfonodi a basso rischio di malattia subclinica) trattati con 54Gy.

Risultati: In termini di tossicità acuta, abbiamo riscontrato xerostomia di grado G) 1 in 6 pazienti su 10 60%);G2 in 4 pz 40%) ; eritema cutaneo G1 in 6 pz 60%) e G2 in 4 pz 40%); disfagia G1 in 3 pz 30%), G2 negli altri 6 pz60%) e G3 in 1 pz 10%); mucosite G1 in 3 pz 30%)e G2 in 7 pz70%). Per nessun pz è stato necessario il posizionamento di sondino naso gastrico; 2 pz hanno effettuato supporto nutrizionale parenterale; nessuno ha sospeso il trattamento per più di 4 giorni. In termini di tossicità tardiva 6 pz 60%) presentano xerostomia G1, 220%) tossicità cutanea G1, 220%) disfagia G1. Per il controllo di malattia: 6 pz sono in risposta completa, 1 ha presentato una recidiva mucosale, trattata con mucosectomia, 2 hanno avuto risposta parziale e sono in trattamento sistemico; 1 pz è deceduto per progressione sistemica di malattia.

Conclusioni: il protocollo di radio-chemioterapia con modalità IMRT-SIB, utilizzato nel nostro Centro, è stato ben tollerato dai pz. I dati relativi alla tossicità tardiva ed alla risposta al trattamento sono incoraggianti ma necessitano di un follow-up più lungo e dell'arruolamento di ulteriori pz per la conferma dei risultati presentati.

P071

L'IMPIEGO DI TECNICHE "ADAPTIVE" NELLE NEOPLASIE DEL RINOFARINGE

D. Barzaghi, O.A. Cristiano, C. Iervolino, M. Elmo, C. Guida

U.O.C. Radioterapia A.O.R.N. S.G.Moscati, Avelino, Italia

Scopo. Il controllo "image guided" in associazione alla pianificazione ad intensità modulata nel trattamento dei pazienti p) affetti da tumori del rinofaringe NPT) permette di adeguare il piano di cura alle modificazioni morfologiche dei volumi di interesse VOI). Il calo ponderale, la riduzione clinica delle lesioni, associata alla

dislocazione dei voi ed alla variazione del posizionamento all'interno dei sistemi di immobilizzazione, sot-tendono il rischio di trattare a dosi sub ottimali i target e nel contempo, espongono gli oar specie nevrasse e parotidi) a dosi non previste ed a probabilità maggiori di effetti avversi.

Tabella 1 e 2.

p	Età sex	kps	T sede	N stadio	Conc Chem	Neoad Chem
1	66. m	90	T1 cavità nas	N2	cppd	
2	71. m	90	T3 s. mascellare orofaringe	N3a	cppd	cppd + 5fu
3	77. m	80	T1 orofaringe	N3a	no	
4	64. m	90	T2 rinofaringe	N2	cppd	
5	73. m	90	T2 orofaringe	N2	cppd	

riduz. media VOI %	fx :X	fx :XX	fx :XXVII
T/N	13	24	30
parotidi (dx+sin)	14	28	37
patient	3	8	9

Materiali e Metodi: Sono stati esaminati i cinque p trattati per NPT indifferenziato, stIII (Tabella 1), nella ns UOC c/o AORN S.G.Moscato (Av), nel periodo dal giugno 2012, data di introduzione della verifica del posizionamento con MV cone beam tc cbtc-MV), al dic 2013. Ciascun p è stato sottoposto a simul-tc senza e con mdc nella posizione di trattamento, con l'ausilio di head-fix, shoulder-lock, thermoplastic-mask, e matching con studi rm - pet/tc. Il GTV-T è stato individuato sulla base della fibroscopia, rm e pet, il GTV-N sui dati dell'es. obiettivo e tc-pet. Il piano di cura imrt in inverse planning è stato eseguito su Xio, CMS Inc, e verificato quotidianamente con cbtc-MV al linac, Siemens Oncor Impression plus, correggendo le deviazioni ≥ 2 mm. I trattamenti sono stati erogati in 33 frazionifx, 5 fx/w, con tecnica di Simultaneous Integrated Boost, alle dosi quotidiane di 2,12 Gy alle sedi di malattia dose tot.: 69,9 Gy), di 1,8Gy alle sedi ad alto rischio 59,4Gy) ed 1,6 Gy alle sedi a basso rischio 54Gy), in 49-54 gg. Tutti i p hanno subito modificazioni dei VOI e si sono sottoposti a nuova simul tc alle XVI-XXVI fx, con riadattamento del piano di cura.

Risultati: L'analisi volumetrica, (Tabella 2), e geometrica dei VOI alle X, XX, XXVII fx, ha evidenziato una perdita di volume medio pari al 30% con una dislocazione media del canale midollare pari a 6mm. Il confronto preliminare dei dati radiobiologici ha confermato vantaggi di tcp ed ntcp con le tecniche "adaptive".

Conclusioni: L'attuazione in sicurezza di piani di cura ad elevato gradiente di dose non può prescindere dal controllo quotidiano e dalla ripianificazione. I dati radiobiologici di tcp ed ntcp confermano che le tecniche "adaptive" nell'IMRT-IGRT dei p con NPT, sono necessarie per bilanciare le conseguenze delle alterazioni anatomiche in corso di trattamento.

P072

RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE 3D VS RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA PER I TUMORI DEL RINOFARINGE

R. Autorino¹, N. Dinapoli¹, F. Miccichè¹, F. Bussu², D. Smaniotto¹, C. Parrilla², J. Galli², G. Paludetti², V. Valentini¹

¹Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Dipartimento di Otorinolaringoiatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: L'obiettivo di questo studio è analizzare i tassi di controllo locale, sopravvivenza globale e tossicità di pazienti affetti da tumori del Rinofaringe trattati con radioterapia conformazionale 3D (RT3D) vs radioterapia ad intensità modulata (IMRT).

Materiali e Metodi: Settanta pazienti con tumore del Rinofaringe istologicamente accertato sono stati trattati tra il 2002 e il 2013 con due differenti tecniche: 25 pazienti con tecnica RT3D e 45 pazienti con IMRT. In 67 pazienti è stata associata la chemioterapia (CT) concomitante Cisplatino 100 mg/mq in 50 pazienti, Cisplatino 30 mg/mq in 13 pazienti, Cisplatino e 5-Fluoruracile in 4 pazienti; 3 pazienti non hanno eseguito CT concomitante per comorbidità cardiologiche). La maggior parte dei pazienti presentava uno stadio avanzato di malattia alla diagnosi (Stadio IV: 30 pz, Stadio III: 21 pz, Stadio II: 18 pz, Stadio I: 1 pz). Sono stati analizzati i risultati in termini di controllo locale, sopravvivenza globale e libera da malattia e tossicità acuta.

Risultati: Con una mediana di follow-up di 63 mesi (range 3-149), la sopravvivenza globale a 1-3 e 5 anni è stata rispettivamente nel gruppo RT3D e IMRT di 92% vs 90%, 80% vs 69% e 79% vs 65% (p=0.20). I tassi di Sopravvivenza libera da malattia (DSF) a 1-3 e 5 anni sono stati rispettivamente di 88% vs 80%, 68% vs 53% e 68% vs 40% per i due gruppi (p=0.06). Il controllo locale ad 1 anno è stato del 92% nel gruppo 3DRT vs 84% nel gruppo IMRT, a 3 anni 71% vs 57% e a 5 anni 71% vs 40% (p=0.05). La maggior parte delle recidive in entrambi i gruppi erano centrali. All'analisi multivariata nessun fattore la tecnica di trattamento, la dose, il tipo di chemioterapia e il numero di cicli effettuati, l'OTT, il sesso) aveva un impatto statisticamente significativo sul CL, tranne l'età e lo stadio (p=0.20 e p= 0.0007, rispettivamente). Non sono state trovate differenze significative tra i due gruppi in termini di tossicità acuta (p=0.35).

Conclusioni: Il nostro studio conferma che la radioterapia ad intensità modulata offre gli stessi risultati in termini di controllo locale e sopravvivenza rispetto alla radioterapia 3D. Ad oggi, l'utilizzo dell'intensità modulata nei tumori del nasofaringe può essere ormai considerato uno standard, rendendosi sempre più necessaria, però, un'adeguata copertura del volume bersaglio per

ridurre il rischio di recidive marginali o "out of field".

P073

CHEMIOTERAPIA PALLIATIVA CON MITOMICINA C NEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE DEL RINOFARINGE RECIDIVANTE O METASTATICO

F. Miccichè¹, R. Autorino¹, N. Dinapoli¹, F. Bussu², G. Mantini¹, M. Rigante², G. Almadori², G. Paludetti², V. Valentini¹

¹Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Dipartimento di Otorinolaringoiatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: Per valutare la tollerabilità e l'efficacia della Mitomicina C come trattamento palliativo nei pazienti con tumore del rinofaringe metastatico e recidivante, già sottoposti a precedenti trattamenti.

Materiali e Metodi: La Mitomicina C 10 mg/mq) è stata somministrata al giorno 1 e ripetuta ogni 6 settimane. Tutti i pazienti presentavano recidiva locale di malattia e 3 pazienti avevano comparsa di metastasi a distanza. Sono stati valutati i risultati in termini di risposta al trattamento, sopravvivenza globale e libera da progressione e tossicità.

Risultati: Nove pazienti sono stati trattati con Mitomicina C come trattamento di seconda o terza linea per 4-8 cicli. I precedenti regimi chemioterapici erano a base di Cisplatino, 5-Fluorouracile e Cetuximab. Due pazienti (22%) hanno mostrato risposta completa, 2 pazienti non hanno mostrato significativa modifica della recidiva (22%) e 5 pazienti hanno avuto una progressione di malattia. Il trattamento è stato ben tollerato, solo 2 pazienti hanno presentato una tossicità ematologica di grado >2. Non è stata osservata mortalità trattamento relata. La mediana di sopravvivenza libera da progressione è stata di 8 mesi e la sopravvivenza globale è stata di 36 mesi.

Conclusioni: La Mitomicina C potrebbe avere una modesta attività come trattamento palliativo con una tossicità accettabile. Si potrebbe utilizzare come un trattamento palliativo nei pazienti con tumore del rinofaringe metastatico o recidivante in cui i precedenti trattamenti chemio/radioterapici hanno fallito. Tuttavia, sono necessari studi ulteriori di fase I, con un numero maggiore di pazienti per confermare questa ipotesi.

P074

UN POSSIBILE MODELLO APPLICATIVO DELLE RACCOMANDAZIONI EUSOMA SULLE MEDICINE COMPLEMENTARI E ALTERNATIVE CAM) L'ESPERIENZA BIENNALE ALLA FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI FSM) DI PAVIA

C. Bocci¹, I. Meaglia¹, P. Porcu¹, G.B. Ivaldi¹

¹Servizio di Radioterapia, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Italia

Scopo: L'EUSOMA (European Society of Mastology) raccomanda dal 2004 l'inserimento delle Medicine Complementari ed Alternative (CAM) all'interno delle Breast Units (BU) affinché le pazienti possano trovare maggiori risposte alle loro necessità, spesso inesprese, e possano riempire una carenza terapeutica della medicina convenzionale. Vi sono dati di diversi studi conoscitivi circa la frequenza, il tipo e la ragione che spinge le pazienti con carcinoma mammario (CM) all'utilizzo di CAM, oggi il terreno terapeutico in più rapida evoluzione e più a lungo esplorato dalle stesse nel corso di una malattia cronica con lunghi periodi di remissione e di benessere. Con lo scopo di promuovere un dialogo, per individuare i bisogni, le speranze e migliorare la qualità di vita delle pz con CM, abbiamo introdotto l'uso di CAM nella Breast Unit (BU) del nostro Istituto.

Materiali e Metodi: Dal Febbraio 2012 al Maggio 2014 presso la BU della FSM di Pavia sono state introdotte per le pz con CM differenti tipologie di CAM (Medicina Complementare, Medicina dello Sport, Terapia nutrizionale, Fisioterapia e Psiconcologia). Come da raccomandazioni EUSOMA, le pz contattate dall'infermiera della BU, vengono informate circa l'opportunità di essere supportate durante tutto il percorso oncologico dal team delle CAM.

Risultati: Le CAM sono interpellate più frequentemente per: miglioramento della qualità di vita, sindrome vasomotoria, tossicità cutanea da RT, Cancer Related Fatigue, astenia radioindotta, ansia, insonnia, disturbi dell'apparato digerente. Sono state effettuate 350 visite di Medicina Complementare, tra prime visite e visite di controllo, nelle pazienti sottoposte a radioterapia (RT). L'età media delle pz è di 57 anni.

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 questa Società Scientifica, un approccio multidisciplinare condiviso che preveda l'inserimento delle CAM.

P075

STAZIONI LINFONODALI POSITIVE IN TUMORE MAMMARIO GIÀ TRATTATO CHIRURGICAMENTE CON DISSEZIONE LINFONODALE PARZIALE E AVVIATO A CHEMIOTERAPIA, QUALI VOLUMI IRRADIARE?

M. Gucci¹, A. Grillo¹, V. Gruppuso¹, V. Figlia¹, T. Bruno¹, G. Caminiti¹, A. Lo Casto¹, F. Sciumè², M. Bono²

¹Università degli Studi di Palermo; ²ARNAS-Civico, Unità di Radioterapia, Palermo, Italia

Scopo: Le linee guida AIRO raccomandano l'irradiazione delle stazioni soprainfraclavari omolaterali in pazienti con 4 o più linfonodi ascellari positivi. Quando 1-3 linfonodi ascellari sono positivi, l'indicazione al trattamento radiante sulle stazioni linfonodali può esse-

re valutata in base alla copresenza di due o più fattori di rischio età, dimensioni, grading e stato recettoriale, numero di linfonodi positivi, rapporto linfonodi positivi/linfonodi escissi). Ma come comportarsi in quelle situazioni che non rientrano del tutto nei criteri di indicazione? L'obiettivo del nostro studio è cercare di dare risposta a questa domanda nel caso da noi descritto.

Materiali e Metodi: Ad Aprile 2014, giungeva alla nostra osservazione una paziente di 65 anni sottoposta a quadrantectomia sinistra e valutazione del linfonodo sentinella con diagnosi di carcinoma lobulare infiltrante G2, ER 90%, PgR70%, Ki-67<14%, c-erbB2 non sovraespresso, pT1b1 cm)pN1a1/3), non eseguiva svuotamento ascellare per scelta del chirurgo. La stadiazione era negativa, non vi era familiarità né patologie concomitanti rilevanti. Veniva sottoposta a chemioterapia secondo schema FEC per 3 cicli +TXT per 3 cicli con indicazione a successiva ormonoterapia ed inviata alla nostra attenzione per trattamento radiante complementare. In presenza di un solo fattore di rischio della paziente nodal ratio) ma del mancato svuotamento ascellare omolaterale dopo riscontro di un linfonodo metastatico su tre esaminati, la nostra equipe valutava l'opportunità dell'irradiazione o meno dei linfonodi loco-regionali.

Risultati: Dopo valutazione della nostra Breast Unit che non dava indicazione a svuotamento ascellare differito, degli esami strumentali ETG ed RMN) che non evidenziavano presenza di malattia e del pregresso trattamento chemioterapico, si proponeva trattamento radiante su parenchima mammario residuo considerando che la paziente presentava esclusivamente un fattore di rischio tra quelli menzionati dalle linee guida per considerare l'irradiazione delle stazioni linfonodali locoregionali.

Conclusioni: La paziente è attualmente sottoposta a trattamento radioterapico standard sulla mammella sinistra terminato il quale proseguirà con il follow up. Seppur di recente le linee guida abbiano posto l'accento su casi che presentano meno di 4 linfonodi ascellari positivi, si attendono i risultati definitivi di studi randomizzati per situazioni che si discostano dai protocolli diagnostici terapeutici standard.

P076

IRRADIARE LINFONODI ASCELLARI È UN'ALTERNATIVA FATTIBILE ALLA DISSEZIONE?

F. Vallerga², M. Bertocchi¹, S. Giudici¹, M. Lucido¹, F. Maggio¹, M. Orsatti¹

¹S.C. Radioterapia, Ospedale Sanremo, Asl 1 Imperiese
²Suola di Specializzazione in Radioterapia-Università degli Studi di Genova, Italia

Scopo: Studi EORTC come Amaras After Mapping of the Axilla: Radiotherapy Or Surgery?) hanno messo a confronto, in pazienti pz) con metastasi al linfonodo sentinella ls), la dissezione ascellare DLA) versus irradiazione profilattica dei linfonodi ascellari AX-RT). Scopo della nostra osservazione è verificare la fattibilità di AX-RT e valutare tossicità acuta, subacuta e tardiva

a breve termine.

Materiali e Metodi: Nel 2013 afferiscono c/o S.C. Radioterapia Ospedale civile di Sanremo per valutazione RT: 1. pz di 35anni con diagnosi di carcinoma duttale infiltrante CDI) G3 cT4N1, sottoposta a chemioterapia CHT) neoadiuvante FEC q21 x 4 + Paclitaxel q7 x12) + Trastuzumab, successiva mastectomia ed inserimento di espansore con diagnosi istologica ypTis G3 N0 ls 0/4). 2. pz di 54 anni con diagnosi CDI G2 pT1c-N1sn 1+/2) Luminal A sottoposta a quadrantectomia + ls e successiva terapia ormonale con inibitori aromatasi. Dopo review letteratura e consulenza con referente AIRO patologia mammaria, in assenza di linee guida univoche, si è effettuato, a scopo adiuvante, il seguente trattamento. Radioterapia parete toracica o mammella associata ad irradiazione I° e II° livello linfonodi ascellari, dose totale 46 Gy in 20 frazioni fz) 230cGy/die, 4 fz settimanali, con tecnica VMAT volumetric modulated arch therapy) ed IGRT giornaliera. Tossicità acuta subacuta e tardiva a breve termine sono state valutate secondo Radiation Therapy Oncology Group criteria.

Risultati: Ottima tolleranza durante e al termine del trattamento. Rivalutazione dopo 1 mese fine RT cute G0; a 3 mesi nessun segno di tossicità cutanea, dato confermato a distanza di 6 e 12 mesi. PZ nr.1 a 10 mesi dal termine del trattamento radiante ha eseguito PET-CT negativa per ripresa locale di malattia e secondari-smi.

Conclusioni: Nonostante la DLA rimanga il gold standard nel trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato con positività linfonodale, possiamo affermare fattibile, senza apparente tossicità acuta, sub-acuta e tardiva a breve termine l'irradiazione delle stazioni linfonodali ascellari in pazienti ad alto rischio.

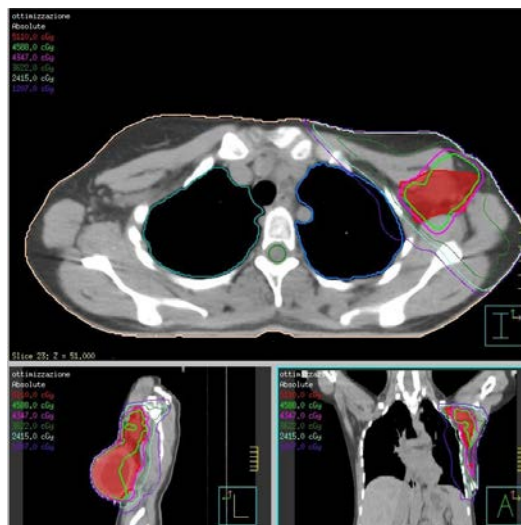


Figura 1.

P077

CARCINOMA DELLA MAMMELLA: IL TRATTAMENTO DELLE STAZIONI LINFONODALI IN RELAZIONE ALLO STATUS DEL LINFONODO SENTINELLAF. Oro¹, S. Porru², M.A. Deidda¹, C. Piga², R. Farigu¹, M. Dessi¹, G. Lay¹¹Dipartimento di Radio-Oncologia, Ospedale Oncologico Cagliari; ²Dipartimento di Fisica Medica, Ospedale Oncologico Cagliari, Italia

Scopo: Lo standard di trattamento per le pazienti affette da carcinoma mammario con linfonodo sentinella positivo è la dissezione ascellare. L'ACOSOG Z0011 ha dimostrato che pur omettendo la linfadenectomia ascellare in caso di linfonodo sentinella positivo, meno dell'1% del campione, ha mostrato una recidiva locale. In tali pazienti è proponibile la radioterapia RT) ascellare.

Materiali e Metodi: Dal 2008 al 2014 quattro pazienti sono state sottoposte ad irradiazione del cavo ascellare. Tutte erano state precedentemente sottoposte ad intervento di quadrantectomia e biopsia del linfonodo sentinella e parasentinella, risultati positivi per metastasi da carcinoma. Secondo i nomogrammi riportati in le pazienti avevano una probabilità di avere 4 o più linfonodi positivi >30%, cut off per sottoporre le pazienti ad irradiazione ascellare. Tre pazienti sono state sottoposte a RT sui livelli linfonodali ascellari I e II, una a full nodal irradiation FNI). Sulla CT di simulazione, acquisita con paziente supina ed ausilio del breast board, sono stati contornati i volumi bersaglio CTV e PTV) e i relativi organi a rischio. I livelli ascellari sono stati contornati secondo le linee guida correnti AIRO/RTOG), basate sul rapporto con il muscolo pettorale minore, essendo il livello I laterale, il livello II al di sotto ed il livello III mediale ad esso. La pianificazione è stata eseguita su stazione Pinnacle con tecnica conformazionale Hybrid-IMRT) mediante "high tangents" per l'irradiazione dei livelli I e II, con tecnica IMRT per la FNI; DFT 50 Gy in 25 frazioni. Tutte le pazienti hanno ricevuto verifiche di set up settimanali con EPID. Le pazienti sono state sottoposte a controlli clinici intercurra, e follow up standard; la paziente sottoposta alla FNI ha ricevuto un follow-up più stretto.

Risultati: La tossicità cutanea acuta è risultata sovrapponibile a quella attesa dai dati di letteratura, 3G1 ed 1G0 sec RTOG/EORTC score). Nessuna ha presentato limitazione funzionale della spalla. Ad oggi nessuna ha avuto recidiva locale.

Conclusioni: Data la tendenza della chirurgia ad omettere la linfadenectomia ascellare, gravata da morbidità variabile (linfedema), e dato l'alto controllo locale dimostrato dalla RT con effetti collaterali minori, l'irradiazione dell'ascella è oggi uno dei temi più dibattuti. Nel nostro centro la radioterapia ascellare è som-

ministrata con bassi effetti collaterali e controllo di malattia in accordo con i dati emergenti dalla letteratura ma la conferma di tali dati necessita di ulteriore follow-up.

P078

RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA IN 20 SEDUTE DELLE STAZIONI LINFONODALI SOVRA-SOTTOCLAVEARI NELLA PATOLOGIA MAMMARIA: ESPERIENZA MONO-ISTITUZIONALED. Bosetti², E. Configliacco², D. Aloï², G. Lamanna², M. Guenzi¹, R. Corvò^{1,2}¹Oncologia Radioterapica, IRCCS AOU San Martino IST Genova; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia, Università degli Studi di Genova, Italia

Scopo: Analisi dei risultati in termini di controllo loco-regionale di malattia e della tossicità tardiva di una irradiazione ipofrazionata delle stazioni linfonodali sopra-sottoclaveari (SPC).

Tabella 1: Caratteristiche delle pazienti.

Caratteristiche	Parametri	100 Pazienti
Età	Mediana	61 (36-82)
Performance Status	Mediana	90 (70-100)
Lateraltà	Sinistra	56 (56%)
	Destra	44 (44%)
Quadrante	QSE	54 (54%)
	QIE	26 (26%)
	QQSS	12 (12%)
	QSI	8 (8%)
pT stadio	pT1	43 (43%)
	pT2	44 (44%)
	pT3	6 (6%)
	pT4	8 (7%)
pN stadio	N1	26 (26%)
	N2	22 (22%)
	N3	52 (52%)
Chirurgia	Tumorectomia+DLA	90 (90%)
	Mastectomia+DLA	10 (10%)
Istologia	DCI	75 (75%)
	LCI	21 (21%)
	APOCRINO	4 (4%)
Grading	G1	4 (4%)
	G2	52 (52%)
	G3	44 (44%)
Biologia	Luminal A	62 (62%)
	Luminal B	21 (21%)
	Basal-like	11 (11%)
	Herb2-like	6 (6%)
Ormonoterapia	TAM	49 (49%)
	AI	33 (33%)
	NO	18 (18%)
ChemioTerapia	Tax/Antha	81 (81%)
	NO	19 (19%)
ImmunoTerapia	Trastuzumab	21 (21%)
	NO	79 (79%)

Tabella 2: Tossicità tardiva.

TOSSICITA' TARDIVA	TOMOTERAPIA/3DCRT (90pz)	TOMOTERAPIA (17pz)	3DCRT (73pz)
Linfedema (CTCAEv3.0)	G0	6(77%)	54(74%)
	G1	8(9%)	7(10%)
	G2	10(11%)	0(0)
	G3	3(3%)	1(6%)
	G4	0(0)	0(0)
Parestesie*	8(9%)	1(6%)	7(10%)
Difficoltà nel movimento	2(2%)	0(0)	2(3%)

Materiali e Metodi: Da Dicembre 2007 a Gennaio 2013 sono state trattate 100 pazienti(pz), con età mediana di 61aa(36-82), FU mediano di 44 mesi(15-61), affette da neoplasia mammaria(pT1-T4,pN1-3,pMx), sottoposte a chirurgia conservativa 90pz(90%) o a mastectomia totale 10pz (10%), con indicazione alla RT SPC (linfonodi positivi ≥ 3 e/o biologia sfavorevole). Le caratteristiche delle pazienti sono riassunte in tabella 1. Tutte le pz hanno ricevuto una radioterapia ipofrazionata (HRT), sulla regione mammaria/parete e sui SPC omolaterali con dose totale di 46Gy in 20 sedute(fx), 4fx alla settimana; le pz sottoposte a chirurgia conservativa hanno ricevuto un cc boost di 6-7.5Gy, 1fx alla settimana in base ai fattori di rischio. 17pz(17%) sono state irradiate con tecnica IMRT mediante Tomoterapia, 83pz(83%) con 3DCRT utilizzando 3-4 campi tangenti, con fotoni da 6-15MV. Durata mediana del HRT 36 giorni(33-42). Le pz sono state sottoposte a visite periodiche per la valutazione dello stato di malattia e della tossicità. Risultati: Delle 100 pz trattate, 10pz(10%) sono decedute, 2pz(2%) hanno presentato ricaduta sistemica e 1pz(1%) ricaduta locale. La tabella 2 riassume i risultati in termini di tossicità tardiva: la maggior parte delle pazienti(66%) non ha manifestato alcuna tossicità tardiva.

Conclusioni: Il trattamento HRT somministrato nel nostro Istituto è risultato efficace e sicuro in termini di tossicità tardiva.

P079

IMPATTO DELLA IRRADIAZIONE PARZIALE DELLA MAMMELLA CON ELIOT SULLE RECIDIVA LINFONODALI IN FUNZIONE DELLO STATO DEL SENTINELLA

S. Colangione¹, A. Morra¹, P. Maisonneuve², M.C. Leonardi¹, V. Dell'acqua¹, D. Sibio¹, C. Francia¹, S. Dicuonzo¹, N. Rotmensz², F. Cattani³, B. Jereczek^{1,4}, R. Orecchia^{1,4}

¹Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ²Divisione di Epidemiologia e Statistica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ³Servizio di Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ⁴Università degli Studi di Milano.

Scopo: Lo scopo del lavoro è quello di valutare l'incidenza di recidiva ascellare nelle pazienti con minimo coinvolgimento linfonodale sottoposte ad ELIOT.

Materiali e Metodi: lo studio retrospettivo si basa su 1527 pazienti affette da carcinoma mammario in stadio iniziale, operate conservativamente, e trattate con ELIOT 21 Gy presso l'Istituto Europeo di Oncologia, Milano, nel periodo 2000-2008, sia all'interno del trial

di fase III (344 pazienti, pari al 22.5%) sia al di fuori dello studio, nella pratica clinica. Lo stadio linfonodale basato sullo status del sentinella (LS) comprendeva pN0, pN0(i+) e pN1 micrometastatico (pN1mic). Il tasso di eventi fu calcolato dividendo il numero di eventi osservati durante il follow-up per il numero di pazienti-anno a rischio. L'incidenza cumulativa di eventi è stata anche misurata con il metodo di Kaplan-Meier e il log-rank test per confronto tra i gruppi.

Risultati: ad un follow-up mediano di 5,1 anni (range 0-10,8, 38 pazienti hanno sviluppato metastasi linfonodali (ascellari, sovraclaveare o catena mammaria interna). Di esse, 18 ebbero anche una recidiva locale sincrona. Il tasso di recidiva regionale annuale è risultata simile nello stadio pN0 (0.49/100-anno) e nel minimo coinvolgimento linfonodale (pN0 i+ e pN1mic) (0.59/100-anno) (log-rank p=0.78). Tra i pN1mic, nessuna differenza di eventi è stata notata tra le pazienti sottoposte o non a dissezione ascellare immediata (0.27/100-anno vs. 0.67/100 anno).

Conclusioni: il minimo coinvolgimento del linfonodo sentinella non impatta sul tasso di recidive linfonodali nelle pazienti sottoposte ad irradiazione parziale della mammella, nel caso che non si proceda a dissezione ascellare

P080

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA EXTRACRANICA (ESRT) DI METASTASI POLMONARI IN PAZIENTI CON PREGRESSO NON MICROCITOMA POLMONARE (NSCLC)

F. Trippa, M. Muti, L. Draghini, R. Rossi, M.L. Basagni, E. Maranzano

S.C. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "S.Maria", Terni, Italia

Scopo: Abbiamo analizzato l'efficacia e tollerabilità della ESRT in pazienti (pz) con metastasi polmonari da pgresso NSCLC.

Materiali e Metodi: Dall'aprile 2004 all'agosto 2011 abbiamo effettuato ESRT su 23 lesioni polmonari in 21 pz affetti da pgresso NSCLC sottoposto a chirurgia radicale. La casistica comprende 17 maschi e 4 femmine, in 2 casi sono state trattate 2 lesioni. L'età ed il performance status secondo Karnofsky (PSK) mediani erano rispettivamente di 66 anni (range, 36-81) e 100 (range, 90). Diciannove (90%) pz trattati avevano come unica sede di malattia il polmone, due (10%) anche ripetizioni cerebrali in risposta dopo chemioterapia e radioterapia encefalica.

Risultati: Per la pianificazione del trattamento ci si è avvalsi della tomografia computerizzata, il planning target volume (PTV) è stato ottenuto aggiungendo un margine di 8-10 mm in direzione cranio-caudale e 4-5 mm in quello radiale al gross tumor volume ed è stato trattato con una isodose di riferimento pari al 95%. Il PTV mediano è stato di 27 cc (range, 4-60.5). Diciassette (74%) delle 23 lesioni polmonari erano centrali, le rimanenti 6 (26%) periferiche. La ESRT è stata

effettuata con un acceleratore lineare non dedicato di 5 MV e collimatore micro-multilamellare impiegando due schemi di ipofrazionamento: 50 Gy in 5 frazioni consecutive di 10 Gy su 13 (57%) lesioni periferiche e 40 Gy in 5 frazioni consecutive di 8 Gy su 10 (43%) lesioni centrali. Dopo un follow-up mediano di 53 mesi si è registrato un controllo locale nel 96% dei casi: risposta completa in 9 (39%) lesioni, risposta parziale in 10 (44%) lesioni e stazionarietà in 3 (13%) lesioni. Solo in 1 (4%) caso c'è stata progressione locale di malattia con incremento delle dimensioni. La durata mediana del controllo locale è stata di 35 mesi, la sopravvivenza globale e quella cancro specifica mediane sono state rispettivamente di 62 e 77 mesi. La percentuale di sopravvivenza globale e cancro specifica a 2 e 3 anni è stata rispettivamente dell'82% e 76% e del 90% e 84%. Non abbiamo registrato tossicità acuta o cronica superiore al grado 2.

Conclusioni La nostra esperienza conferma l'efficacia e la tollerabilità della ESRT nel trattamento delle metastasi polmonari da pregresso NSCLC sottoposto a chirurgia radicale. La buona percentuale di sopravvivenza registrata a 2 e 3 anni potrebbe essere correlata all'accurata selezione dei pz in base all'assenza di malattia in altre sedi e al PSK superiore a 90.

P081

RADIOCHIRURGIA (SRS) SENZA RADIOTERAPIA PANENCEFALICA (WBRT) NEL TRATTAMENTO DI 1-4 METASTASI CEREBRALI (MC) DA TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA (NSCLC)

P. Anselmo, M. Muti, L. Chirico, M. Italiani, C. Giorgi, L. Draghini, E. Maranzano

S.C. Radioterapia Oncologica, Az. Ospedaliera S. Maria, Terni, Italia

Scopo: Abbiamo valutato retrospettivamente 130 pazienti (pz) affetti da 1-4 MC da NSCLC, trattati con sola SRS.

Materiali e Metodi: 130 pz per complessive 207 MC sono stato trattati da febbraio 2002 a ottobre 2008. È stato utilizzato un LINAC dedicato con γ -MLC dinamici di 5mm. 90 pz erano maschi, l'età mediana era di 64 anni (range, 31-86). Il KPS mediano era 100% (range, 70). 42/130 pz (32%) presentavano metastasi extracraniche, 83 pz (64%) avevano un controllo della malattia sistemica, 47 (36%) malattia in progressione. Il neurologic functional score (NFS) mediano era 0, solo in 15 pz (11.5%) sussisteva una compromissione dell'abilità motoria (NFS=3 e 4). 170/207 MC (82%) erano sovratentoriali, 37/207 (18%) sottotentoriali. La recidiva è stata definita in field quando era contenuta nell'isodose del 50% del trattamento radiochirurgico, out field nelle altre situazioni.

Risultati: il volume mediano delle MC trattate è stato di 0.8cc (range, 0.09-25), in 82 pz (63%) è stata trattata una sola lesione, nei rimanenti 48 (37%) da 2 a 4 MC. È stata erogata una dose mediana di 23 Gy (range, 12-25). Sono valutabili 123 pz (95%) con 197

MC. La rivalutazione con RM a 3 mesi ha mostrato: remissione completa in 50 lesioni (25%), remissione parziale in 77 (39%), stabilità in 62 (31%) e progressione in 13 (5%) con un controllo locale complessivo del 95%. In 63 (51%) pz non c'è stata progressione locale di malattia. La durata mediana della risposta è stata di 10 mesi e di 8 mesi rispettivamente per le recidive in field e out field. 11 pz (9%) hanno recidivato in field: 2 sono stati ritrattati, uno con chirurgia e WBRT, l'altro con stereotassi frazionata (FSRT). 40 pz (32.5%) hanno presentato una progressione out field, 9 (7%) in e out field. 35 su 49 (71%) pz in progressione sono stati ritrattati: 15 con WBRT, 19 con SRS e 1 con FSRT. Al momento dell'analisi, 119/123 pz (97%) erano morti, 40 (34%) per progressione cerebrale, 72 (60%) per progressione sistemica e 7 (6%) per cause non oncologiche. La sopravvivenza globale mediana è stata di 13 mesi, le morti per progressione cerebrale si sono registrate mediamente dopo 51 mesi, mentre le morti per progressione sistemica mediamente dopo 19 mesi.

Conclusioni: la SRS nel trattamento delle MC da NSCLC è un trattamento efficace anche con l'omissione della WBRT. Controllo locale, durata della risposta e sopravvivenza sono sovrapponibili ai migliori dati riportati in letteratura.

P082

NEOPLASIE POLMONARI NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC), NON RESECABILI, IN STADIO LOCALMENTE AVANZATO: VALUTAZIONE PRELIMINARE, CLINICA E DOSIMETRICA, DEI PAZIENTI RADIOTRATTATI CON TECNICA VOLUMETRICA AD INTENSITÀ MODULATA (VMAT) RAPIDARC

T. Stefania¹, M.L. Bergamini¹, C. Dell'Anna¹, G. Cecon¹, E. Lodi Rizzini¹, I. Moschini¹, S. Paoletti¹, A. Kawtarani¹, G. Benecchi², E. Calabri², C. Ghetti², M. Guernieri², P.L. Losardo¹

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Dipartimento Diagnostico, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma; ²Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma, Italia

Scopo: Effettuare una stima della tossicità e della risposta precoce nei pazienti radiotrattati o chemio-radiotrattati per NSCLC in stadio localmente avanzato.

Materiali e Metodi: Dal 2010 al 2013, 28 pazienti (20 maschi e 8 femmine) sono stati trattati nell'Unità di Radioterapia dell'azienda ospedaliera di Parma per NSCLC in stadio localmente avanzato, non resecabile. 23 pazienti hanno ricevuto un trattamento chemio-radioterapico sequenziale, 3 pazienti sono stati sottoposti a chemio-radioterapia concomitante, 2 hanno ricevuto un trattamento radioterapico esclusivo. La dose media prescritta al PTV (Planning Target Volume) è stata: 66Gy/33 frazioni in 10 pazienti, 66Gy/30 frazioni in 1 paziente, 64Gy/32 frazioni in 2 pazienti, 62Gy/31 frazioni in 1 paziente, 60Gy/30 frazioni in 10 pazienti, 60 Gy/30 frazioni + boost 10 Gy in 2 pazienti, 52 Gy/26 frazioni in 1 paziente, 44Gy/22 frazioni in 1 paziente.

Risultati: Nessun paziente ha mostrato tossicità cardiaca e del midollo spinale. 5/28 pazienti hanno lamentato disfagia di grado 2; 10/28 pazienti hanno riferito disfagia di grado 1; non è stata evidenziata nessuna tossicità esofagea di grado superiore a 2. 16/28 pazienti non hanno mostrato nessun evento tossico polmonare. La tossicità polmonare di grado 1 ha riguardato 9/28 pazienti; gli eventi tossici polmonari dose-limitanti di grado uguale o superiore a 2 hanno riguardato 3 pazienti. Gli indicatori dosimetrici previsionali di tossicità (V20; V30; MLD) sono stati rispettati nei piani di trattamento di tutti i pazienti. Riguardo alla risposta radiologica precoce valutata mediante esame TC in media dopo 45 giorni dalla fine del trattamento radioterapico abbiamo riscontrato: 13/28 risposte parziali di malattia, 6/28 situazioni stazionarie, 6/28 progressioni di malattia e 3/28 risposte dissociate di malattia.

Conclusioni: L'outcome clinico dei primi pazienti, trattati nel nostro istituto, con diagnosi di NSCLC in stadio localmente avanzato, non resecabile, ha messo in evidenza una serie limitata di eventi tossici. La tecnica volumetrica ad intensità modulata RapidArc è una modalità radioterapica innovativa, efficace, rapida nella somministrazione del trattamento e sicura.

P083

VALUTAZIONE DELLA FATTIBILITÀ E DELLA TOS- SICITÀ DEL TRATTAMENTO A FINALITÀ PALLIATI- VA DEL CARCINOMA POLMONARE IN STADIO AVANZATO E CORRELAZIONE CON LA RIDUZION- E VOLUMETRICA

V. Ravo¹, D. Alberti¹, F.M. Giugliano¹, A. Morabito²,
G. Rocco³, C. Bianco¹, P. Muto¹

¹UOC Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori-Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli, Italia; ²SC Oncologia Medica Toraco-Polmonare, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori-Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli, Italia; ³SC Chirurgia oncologica Toracica, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori-Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli, Italia

Scopo: Lo scopo di questo studio è di valutare la risposta volumetrica al trattamento radioterapico con tecnica 3DCRT ed IMRT con ipofrazionamento della dose e la relativa tossicità in pazienti affetti da carcinoma del polmone non operabile e non eleggibile a chemioterapia per comorbidità.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati da Gennaio 2011 e Settembre 2013, 40 pazienti (31 M e 9 F), età media 66 anni (range 43-87 anni), 37 affetti da carcinoma non a piccole cellule e 3 da microcitoma, tutti in stadio localmente avanzato non operabile. Tutti i pazienti sono stati stadati con TC torace con mdc. Dopo TC di centratura e elaborazione del piano di cura con tecnica 3DCRT o IMRT, è stato eseguito trattamento RT ipofrazionato: 21 pazienti hanno ricevuto 30 Gy in 10 fz, 7 pazienti 20 Gy in 5 fz, 1 paziente 20 Gy in 4 fz, 5 pazienti 36 Gy in 12 fz, 6 pazienti 8 Gy in seduta unica.

Tutti i pazienti sono stati valutati con esame clinico-strumentale, questionario per la valutazione soggettiva della tossicità. Sono stati considerati solo i pazienti con un follow up minimo di 3 mesi dal termine della RT.

Risultati: Tutti i pazienti hanno ben tollerato il trattamento e terminato il programma di RT; un solo paziente ha interrotto il trattamento alla dose di 12 Gy (dose prescritta 30 Gy) per tossicità acuta G3. Tossicità acuta G1 in 6 pazienti, G0 in 13 pazienti e miglioramento della sintomatologia algica e dispnea in 20 pazienti. Alla valutazione strumentale è stato riscontrato una riduzione volumetrica delle lesioni radiotrattate di circa 2 cm. Nessuna tossicità tardiva riportata. 3 pazienti sono deceduti per PD.

Conclusioni: I dati suggeriscono che il trattamento radioterapico ipofrazionato con tecnica evoluta pur con finalità palliativa è ben tollerato ed efficace nella riduzione volumetrica delle neoplasie polmonari non operabili.

P084

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA IPOFRAZIONATA (SBRT) NEL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE POLMONARE OLIGOMETASTATICO

G. Beltramo, A. Bergantin, A.M. Martinotti, C. Vite,
M. Invernizzi, F. Ria, L.C. Bianchi

Cyberknife Center, Centro Diagnostico Italiano, Milano, Italia

Scopo: Nei pazienti affetti da disseminazione metastatica di malattia il trattamento chemioterapico è considerato il trattamento terapeutico d'elezione. Tuttavia, in alcuni pazienti, la malattia metastatica può essere molto limitata per numero di lesioni e per sede e un trattamento locale aggressivo con intento radicale potrebbe potenzialmente prolungare la sopravvivenza. In un sottogruppo di pazienti con metastasi polmonari abbiamo ipotizzato che un trattamento radioterapico stereotassico con Cyberknife potesse raggiungere tale obiettivo.

Materiali e Metodi: tra il Febbraio 2007 e l'aprile 2013, 120 pazienti, 43 femmine, 77 maschi, età media di 70 anni (range 32-84 anni) con 149 metastasi polmonari confermate istologicamente, colon-retto: 59 (39%), polmone: 25 (17%), rene: 15 (10%), mammella: 10 (7%), Parotide: 10 (7%), sarcoma: 9 (6%) altri 21: (14%) non candidabili alla chirurgia, con un volume del tumore medio di 22 cc. (range 3,55-240,06 cc) sono stati sottoposti presso il nostro Centro ad un trattamento di radioterapia stereotassica con Cyberknife. Per i pazienti con lesioni polmonari centrali il trattamento radioterapico stereotassico prevedeva la somministrazione di 3-4 sedute di 1200-1800 cGy per una dose focolaio totale pari a 4800- 5400 cGy, per i pazienti con lesioni polmonari periferiche è stato somministrato un trattamento in singola seduta di 2300-3000 cGy.

Risultati: con un follow up medio di 23 mesi (range 6-63 mesi) abbiamo osservato i seguenti Risultati: controllo locale (LC) a 1, 2 e 3 anni rispettivamente del 95,1%, 93,7% e 92,2%, sopravvivenza globale (OS) a 1, 2 e 3 anni del 85,7%, 62,3% e 46,9%, sopravvivenza

libera da malattia (DFS) a 1, 2 e 3 anni, del 66,8%, 42,7% e 31,6%. Nella maggior parte dei pazienti non sono stati registrati sequele di tossicità acuta e tardiva tali da interferire con le normali attività della vita quotidiana, ad eccezione della fatica effetto collaterale che è stato riferito da molti pazienti. In 2 pazienti abbiamo registrato presenza di frattura costale come conseguenza del trattamento radioterapico.

Conclusioni: in pazienti con metastasi polmonari il trattamento radioterapico stereotassico con Cyberknife ha dimostrato di essere un trattamento promettente con elevati tassi di controllo locale e bassi profili di tossicità. Tuttavia, nonostante l'elevato tasso di controllo di malattia locale, la maggior parte dei pazienti sono morti per progressione di malattia sistemica.

P085

TRATTAMENTO DELLE METASTASI CEREBRALI DA ADENOCARCINOMA POLMONARE CON RADIOTERAPIA STEREOTASSICA E ERLOTINIB CONCOMITANTE

A. Barone¹, G. Marvaso¹, C. Vaccaro¹, S. Falcone¹, R. Ianni, V. Bruzzaniti², F.M. Giugliano³, V. Borzillo³, P. Muto³, C. Bianco³

¹Radiation Oncology, Department of Experimental and Clinical Medicine, Magna Graecia University and T. Campanella Cancer Center, Catanzaro, Italy; ²Laboratory of Medical Physics and Expert System, Regina Elena Cancer Institute, Rome, Italy; ³Radiation Therapy Department, National Cancer Institute, Pascale Foundation, Naples, Italy

Scopo: Le metastasi cerebrali rappresentano la prima causa di morte correlata al tumore del polmone non-a piccole cellule (NSCLC). Lo scopo di questo studio retrospettivo è valutare l'efficacia e la tossicità del trattamento stereotassico encefalico concomitante a erlotinib, stimando l'impatto sulla funzionalità neuro cognitive e sulla sopravvivenza.

Materiali e Metodi: Tra l'ottobre 2010 e il marzo 2013 sono stati selezionati 18 pazienti (di cui 8 donne) con tumore del polmone (E.I. adenocarcinoma), mediana di età 59 anni, malattia sistemica ben controllata, KPS > 80, singola lesione encefalica con dimensione massima < 3 cm, in trattamento di II linea con erlotinib. Sono stati sottoposti a stereotassi encefalica, effettuata con Linac 6 MeV e dose media di 24 Gy. La mediana di followup è di 36 mesi eseguito con RMN encefalo ogni 3 mesi e successiva esecuzione di MINIMENTAL test. I gradi di tossicità sono stati valutati considerando RTOG CNS TOXICITY CRITERIA. Il tasso oggettivo di risposta è in accordo con i criteri RECIST.

Risultati: Il tasso di risposte complete e parziali documentate radiologicamente è stato rispettivamente dell'80% e del 12%, solo 1 paziente ha avuto progressione di malattia nel sito d'irradiazione. Non è stato rilevato nessun incremento della neurotossicità, sono state preservate in tutti i pazienti le funzionalità neuro cognitive. Tossicità di grado II si sono verificate nel

30% dei pazienti inclusi nausea, vomito, cefalea, astenia. In 8 pazienti su 18 è stata documentata radio necrosi successiva al trattamento, 3 pazienti sono stati sottoposti a successiva craniotomia che ha evidenziato in tutti i casi assenza di malattia. Le mediane di progressione libera da malattia e di sopravvivenza sono rispettivamente di 16.8 mesi e 28.9 mesi. Un paziente è stato sottoposto a ri-trattamento stereotassico sulla singola lesione frontale; non è stata evidenziata alcuna tossicità neurologica, la sopravvivenza attualmente è di 60 mesi dalla diagnosi di secondarismo encefalico.

Conclusioni: I dati suggeriscono che il trattamento concomitante con erlotinib e radioterapia stereotassica è ben tollerato, con significativo miglioramento della qualità di vita, in quanto non si evidenziano alterazioni delle funzioni neuro cognitive. Il trattamento si è dimostrato sicuro e fattibile, con notevole impatto sul tempo libero da malattia e sulla sopravvivenza globale.

P086

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA NEL TRATTAMENTO DELLE LESIONI POLMONARI SECONDARIE IN PAZIENTI AFFETTI DA NSCLC IN STADIO OLIGOMETASTATICO

A. Iurato, E. Iannacone, S. Ramella, M. Fiore, R.M. D'Angelillo, P. Matteucci, L.E. Trodella, E. Molfese, L. Poggesi, L. Trodella

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

Scopo: Valutare la fattibilità, la tolleranza e l'efficacia di un trattamento stereotassico su lesioni polmonari in pazienti affetti da NSCLC in stadio oligometastatico.

Materiali e Metodi: Pazienti oligometastatici da NSCLC, con malattia polmonare controllata dopo terapia sistemica, sono stati valutati presso il nostro centro per SBRT su secondarismi polmonari. Tutti i pazienti hanno eseguito esame TC con mdc prima della pianificazione del trattamento e nella maggior parte dei casi anche PET-TC con 18FDG. Per ciascuna lesione è stata registrata sede, dimensione e volume. La dose prescritta è stata modulata in base alla sede: 54 Gy in 3 fz per lesioni periferiche, 60 Gy in 4 fz per lesioni adese alla parete toracica, 60 Gy in 8 frazioni per lesioni centrali. La tossicità è stata registrata secondo i criteri CTCAE 4.03. La tossicità polmonare acuta è stata valutata a 45 giorni dalla SBRT mediante TC del torace. La risposta clinica è stata valutata a 3 mesi con TC e successivamente a 6 mesi con PET-TC.

Risultati: Dal 12/2008 al 12/2013 sono stati trattati presso il nostro centro 33 pz oligometastatici lesioni secondarie polmonari da NSCLC, per un totale di 35 lesioni. 31/33 pazienti presentavano una singola lesione, 2/33 pazienti presentavano 2 lesioni. L'età media è stata di 68 anni (range 54-85 anni). 18/35 lesioni avevano sede periferica, 10/35 lesioni erano adese alla parete toracica, mentre 7/35 lesioni avevano sede centrale. Il trattamento è stato ben tollerato. Una tossicità polmonare G1 è stata osservata in 7/33 pz, di grado G2 in 2/33 pz. Non sono state registrate tossicità polmonari di grado 3-4. In 2/10 pz, con lesioni adese alla parete tora-

cica, si è verificata frattura costale tardiva asintomatica. Una risposta locale completa è stata ottenuta in 17/35 lesioni, una risposta parziale in 14/35, stabilità delle lesioni in 4/35, mentre una progressione locale è stata registrata in 2/35 lesioni. Con un follow-up mediano di 25,3 mesi (range 9,7), il controllo locale dopo stereotassi è rispettivamente del 95% ad 1 anno e del 79,5% a 3 anni. Con una DFS mediana di 11,8 mesi, la OS a 1 e a 2 anni è stata rispettivamente del 74% e del 57% (OS mediana 25,8 mesi).

Conclusioni: La radioterapia stereotassica è un'opzione terapeutica efficace nel trattamento dei pazienti con malattia polmonare oligometastatica presentando un alto tasso di controllo locale, una buona tolleranza e un basso profilo di tossicità.

P087

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA NEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE MESTASTICO: SOTTOANALISI DI DUE STUDI DI FASE I

F. Deodato¹, S. Cilla², G. Macchia¹, M. Ferro¹, G. Torre¹, S. Mignogna³, E. Cucci⁴, G. Restaino⁴, D. Traficante⁵, F. Tomei⁵, P. Assalone⁵, V. Valentini⁶, A.G. Morganti^{1,3,6}

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Fisica Sanitaria, ³UO Oncologia Generale, ⁴UO Radiologia, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁵UO Oncologia Medica, Ospedale Veneziale, Isernia; ⁶Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la tossicità di un trattamento radiante stereotassico in pazienti con neoplasia polmonare (NSCLC) metastatica, trattati presso il nostro centro.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati relativi a 2 diversi studi clinici di dose escalation in cui pazienti con NSCLC metastatico hanno ricevuto un trattamento stereotassico in 5 frazioni (SBRT:DESTROY-1 clinical trial) o in singola frazione (SRS:DESTROY-2 clinical trial). Lo studio ha riguardato pazienti arruolati dal settembre, '03 all'agosto, '13. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento radiante stereotassico con tecnica 3D-CRT a fasci non coplanari o con tecnica volumetrica ad intensità modulata (VMAT). Il controllo locale (LC) e la sopravvivenza globale (OS) sono state valutate con il metodo di Kaplan-Meier.

Risultati. 23 pazienti (M/F:20/3;età mediana:73 anni; range: 47-86 anni) affetti da NSCLC metastatico sono stati trattati su 30 lesioni e rappresentano l'oggetto di questa analisi. In particolare, 20 (67%) lesioni erano noduli primitivi o secondari polmonari, 6 (20%) erano linfonodi mediastinici/claveari, 2 (7%) metastasi ossee, 1 (3%) metastasi surrenalica ed 1 (3%) metastasi epatica. 27 lesioni (90%) sono state trattate con SBRT (19 tramite fasci non coplanari, 8 con tecnica VMAT), mentre 3 (10%) con tecnica VMAT in unica seduta. In accordo con il disegno di dose escalation degli studi, le dosi totali della

SBRT e della SRS sono state rispettivamente di 25-50 Gy in 5 frazioni e di 16-28 Gy in 1 frazione. In 2 pazienti (9%) è stata riscontrata una tossicità acuta (RTOG score) di grado maggiore o uguale a 2 (eritema G2 ed esofagite G2); in altri 6 pazienti (26%) è stata registrata una tossicità acuta grado 1 (3 pazienti: esofagite G1; 2 pazienti: eritema G1; 1 paziente: nausea G1). La tossicità tardiva (EORTC/RTOG score) è stata esclusivamente di grado 1 in 5 (22%) pazienti (lieve addensamento polmonare con diagnosi radiologica: 4 pazienti; fibrosi del tessuto sottocutaneo: 1 paziente). Con un follow-up mediano di 13 mesi (range 3-80) il CL a 2 anni è stato del 78%, mentre la OS a 2 anni è stata del 47% (OS mediana: 22 mesi).

Conclusioni. In pazienti con NSCLC metastatico il trattamento radiante con tecnica stereotassica ha consentito nella nostra esperienza un buon CL a fronte di una tossicità limitata. La breve durata del trattamento radiante effettuato ha permesso di non influire sulla somministrazione dei trattamenti sistemici del caso.

P088

TRATTAMENTI LOCALI NEL NSCLC OLIGOMETASTICO: ESPERIENZA IN 121 PAZIENTI TRATTATI CON SBRT PER LE METASTASI POLMONARI E SURRENALICHE ED IL PRIMITIVO POLMONARE LOCALMENTE AVANZATO NON OPERABILE

S. Tubin¹, G. Salerno², A. Fanelli¹, S. Grespi¹, G. Pastore¹, C. Menichelli¹, F. Casamassima¹

¹Istituto di Ricerche Cliniche "Ecomedita", Dipartimento di Radioterapia, Empoli (Fi); ²Ospedale Sant'Andrea, Laboratorio di diagnosi, Università La Sapienza Roma, Italia

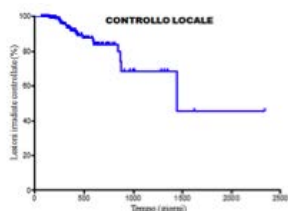
Scopo: Il presente studio retrospettivo esplora l'impatto di un trattamento locale aggressivo sull'evoluzione e sopravvivenza di pazienti con NSCLC oligometastatico e localmente avanzato-non operabile trattati con SBRT.

Materiali e Metodi: 209 lesioni (190 polmonari e 19 surrenaliche) in 121 pazienti (KPS mediano 70) sono state trattate dal feb. '08-sett. '13. 86 pazienti erano metastatici: 31 con 1 metastasi polmonare e 55 con multiple. Il primitivo è stato squamoso in 30% dei pazienti, ADC in 48%, altro in 22%. In 73 pazienti è stato trattato anche il primitivo. Il diametro mediano delle lesioni polmonari è stato di 2,5 cm (range 0,3-8,8) e delle lesioni surrenaliche di 3,3 cm (range 1,5-5,5). I trattamenti sono stati effettuati con VMAT e IGRT-CBCT. Le lesioni polmonari sono state trattate in breath hold con 3 dosaggi in relazione alla sede e diametro: 26Gy in unica frazione (47%) all'isodose del 70%, 36Gy (28%) e 30Gy (25%) in 3 frazioni all'80% (BED10 all'isocentro=175, 112,5 e 84,4 rispettivamente). Le lesioni surrenaliche sono state trattate con 36Gy in 3 frazioni al 70% (BED10 all'isocentro=143). La risposta al trattamento è stata valutata dopo 2 mesi con TC e PET e poi ogni 3 mesi.

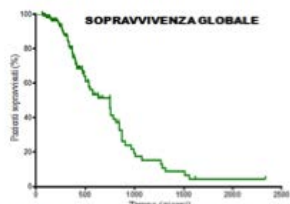
Risultati: Con un FU mediano di 13,5 mesi (range 2-78) il controllo locale a 1 e 2 anni è stato di 94% e 83%, OS 77% e 53%, e PFS 41% e 23%. 17 recidive locali (16 polmonari e 1 surrenalica) di cui 79% erano

confermate al II FU risultavano in risposta nel I FU. La probabilità di recidiva locale correla con l'istotipo, diametro della lesione e BED10 all'isocentro. L'istotipo delle recidive polmonari è stato squamoso nel 87% e ADC nel 13%. Di 120 lesioni polmonari trattate con BED10>100 solo 6,7% hanno recidivato mentre di 42 trattate con BED10≤100 il 19%. Di 66 lesioni trattate con diametro<2 cm solo 1 ha recidivato (1,5%). La probabilità di PD mostra un trend correlato al tempo intercorso tra la comparsa di metastasi e SBRT, >2 metastasi polmonari vs ≤2, metastasi multi-organiche vs solo polmonari e istotipo squamoso vs altri. Non abbiamo osservato tossicità>G2.

Conclusioni: SBRT per le lesioni polmonari e surrenaliche è un trattamento ablativo sicuro e efficace usando alti valori di BED10(>100). Minor probabilità di controllo locale è correlata all'istotipo squamoso, diametro di lesione >2 cm e BED10≤100. Una migliore OS appare correlabile con l'istotipo non squamoso, breve tempo intercorso tra la comparsa di metastasi e SBRT, ≤2 metastasi e polmone come unica sede di metastatizzazione.



A) Probabilità di controllo locale delle lesioni irradiate ad 1 e 2 anni



B) Probabilità di sopravvivenza globale ad 1 e 2 anni



C) Probabilità di sopravvivenza libera da progressione di malattia ad 1 e 2 anni

Figura 1. Dimostra i risultati dell'analisi statistica di 209 lesioni tumorali irradiate con SBRT (190 polmonari e 19 surrenaliche) in 121 pazienti affetti da NSCLC polmonare oligometastatico e localmente avanzato-non operabile.

P089

/ 148 /

RISULTATI PRELIMINARI DEL TRATTAMENTO RADIANTE IPOFRAZIONATO ABLATIVO SU METASTASI EPATICHE

D. Galani^{1,2}, N. Slim¹, A. Fodor¹, M. Pasetti¹, M. Cattaneo³, N. Di Muzio¹

^{1,2,3}Ospedale San Raffaele IRCCS, b Università Milano Bicocca, Italia

Scopo: Valutazione dei risultati di tossicità acuta e controllo locale, in pazienti affetti da metastasi epatiche, trattati con radioterapia ablativa.

Materiali e Metodi: Dal 01/2012 al 05/2014 15 pazienti con metastasi epatiche sono stati trattati c/o il nostro ospedale. L'età mediana dei pazienti è stata di 62.3 anni (48-74 anni). Sette pazienti erano di sesso femminile ed otto pazienti di sesso maschile; 5 (33%) con neoplasia primitiva del colon retto, 5 (33%) con neoplasia primitiva mammaria, 2 (13%) con neoplasia primitiva pancreatica, 1 (7%) con neoplasia primitiva gastrica, 1 (7%) con neoplasia primitiva della colecisti e 1 (7%) con doppia neoplasia primitiva non sincrona gastrica e del colon. Undici pazienti su quindici (69%) sono stati sottoposti a PET/TC 4D per la pianificazione del trattamento. Una paziente ha effettuato 2 trattamenti radianti (il secondo a distanza di un anno dal primo). La dose mediana prescritta è stata di 55.13 Gy (38 - 75 Gy) con una mediana di 5 frazioni (3-25) erogate con IMRT elicoidale mediante Tomoterapia (11/16) e IMAT mediante Rapid Arc (5/16). La risposta è stata valutata con PET/TC 3-4 mesi dopo il termine della radioterapia.

Risultati: Con un follow up mediano di 8.3 mesi (0.3-27 mesi) la sopravvivenza mediana dalla diagnosi di metastasi epatica è stata di 26 mesi (3.2- 35.4 mesi). Il 75% dei pazienti era in vita all'ultimo follow up. La risposta locale è stata valutata in 12 pazienti su 15 (2 paziente deceduti prima dell'esame di rivalutazione e 2 pazienti hanno terminato la RT da meno di 3 mesi della rivalutazione). Sette pazienti hanno presentato RC, 3 RP, 2 SD. I pazienti trattati con radioterapia stereotassica con meno di 5 frazioni non hanno presentato tossicità acuta; mentre i 6 pazienti trattati con radioterapia con più di 5 frazioni hanno presentato tossicità gastrointestinale di grado 1 (1 paziente diarrea, 1 stitichezza, 2 addominalgie e 2 pazienti inappetenza).

Conclusioni: Il trattamento radiante ablativo ipofrazionato sulle metastasi epatiche effettuato con lo studio PET/TC 4D dei volumi di trattamento ha dimostrato un buon profilo di tossicità acuta ed un controllo locale della malattia simile a quello effettuato con tecniche che utilizzano i reperi (fiducials).

P090

LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ABLATIVA NEL TRATTAMENTO DELLE LESIONI SECONDARIE EPATICHE: FATTIBILITÀ E RISULTATI

M. Fiore, A. Iurato, P. Trecca, P. Matteucci, L.E. Trodella, E. Molfese, E. Iannacone, R.M. D'Angelillo, L. Trodella

Unità di Radioterapia Oncologica, Università Campus

Bio-Medico, Roma, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità e l'efficacia della radioterapia stereotassica ablativa nel trattamento delle lesioni secondarie epatiche.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati retrospettivamente i pazienti con 1-2 lesioni secondarie epatiche e malattia sistemica controllata dopo chemioterapia, trattati con radioterapia stereotassica a dosi crescenti nel corso degli anni. La dose totale di prescrizione è stata di 30 Gy (23.4% dei casi), 37.5 Gy (56.6%) e 45 Gy (20% dei casi), somministrata in 3 sedute consecutive. La dose è stata sempre prescritta al margine del PTV con una disomogeneità dell'80%.

Risultati: Tra marzo 2007 e gennaio 2014 sono stati trattati 26 pazienti (14 maschi, 12 femmine) con 30 lesioni epatiche secondarie. L'età media dei pazienti è stata di 66.5 anni (range, 40-90 anni). Ventidue pazienti (84.6%) avevano una singola lesione epatica, 4 pazienti (15.4%) due lesioni epatiche. Otto pazienti (30.75) presentavano malattia extraepatica stabile. Le sedi di localizzazione primitiva più frequenti sono state il colon-retto (50%) e la mammella (20%). La maggior parte delle lesioni trattate (76.6%) aveva un diametro inferiore a 3 cm. Con un follow-up mediano di 20 mesi (range 2,4-36 mesi), il tasso di risposta locale "in-field" è stato del 90%. La sopravvivenza globale mediana è stata di 20.5 mesi. Nessun paziente ha sviluppato una tossicità superiore al grado 2 secondo la scala CTC v4.02 e non è stata registrata nessuna malattia epatica radio-indotta (RILD).

Conclusioni: La radioterapia stereotassica ablativa (SABR) nel trattamento delle metastasi epatiche può essere considerata una sicura ed efficace opzione terapeutica non invasiva, con un'ottima percentuale di controllo locale ed un buon profilo di tolleranza.

P091

SIMULAZIONE TC-PET E TRATTAMENTO CON TECNICA STEREOTASSICA DI METASTASI EPATICHE: ESPERIENZA DI HUMANITAS CENTRO CATANESE DI ONCOLOGIA

N. Ricottone¹, D. Aricò³, N. Cavalli⁴, N. D'Agostino¹, C. Marino², G. Pisasale¹, A. Todaro¹, A. Girlando¹

¹Radioterapia, Humanitas Centro Catanese di Oncologia; ²Fisica Medica, Humanitas Centro Catanese di Oncologia; ³Medicina Nucleare, Humanitas Centro Catanese di Oncologia; ⁴Scuola di specializzazione in Fisica Medica, Università di Catania, Italia

Scopo: Valutazione della fattibilità, del controllo locale e della sopravvivenza in pazienti oligometastatici al fegato, non operabili, sottoposti a trattamento radiante stereotassico con tecnica VMAT e precedentemente simulati con TC-PET.

Materiali e Metodi: Da luglio 2011 a ottobre 2013 sono stati trattati 10 pazienti per un totale di 11 lesioni. Tutti i pazienti presentavano un Karnofsky non inferiore al 70%. Per quanto riguarda il tumore primitivo, cin-

que pazienti erano affetti da tumore coloretto (50%), due da carcinoma del pancreas (20%), e un paziente rispettivamente da carcinoma del rinofaringe (10%), carcinoma della mammella (10%) e adenocarcinoma polmonare (10%). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a simulazione con TC-PET, successiva elaborazione del piano di cura e trattamento con fotoni da 6 MV con tecnica VMAT. La dose è stata prescritta alla più bassa isodose che copriva il volume bersaglio, con i seguenti frazionamenti: 45 Gy in tre frazioni in 6/11 casi (55%), 32 Gy in 4 frazioni in 4/11 casi (36%) e 40 Gy in 4 frazioni nel restante caso (9%). I constraints di riferimento riguardano il fegato, definito come volume epatico totale meno CTV (VFEGATOTOT-VCTV), che deve avere un volume non inferiore a 1000 cc. Inoltre VFEGATOTOT-VCTV < 700 cc. deve ricevere meno di 15 Gy.

Risultati: Tutti i pazienti hanno portato a termine il trattamento nei tempi previsti, nessuno ha presentato tossicità. Quattro mesi dopo la fine del trattamento i pazienti sono stati sottoposti a rivalutazione TC-PET, tranne uno perso al follow-up. Ci sono state 6/10 risposte complete e 4/10 risposte parziali.

Conclusioni: la simulazione con TC-PET ha dimostrato un duplice vantaggio. Permette infatti di ottimizzare la pianificazione del trattamento sul volume biologicamente attivo ed è utile nella successiva rivalutazione dell'efficacia del trattamento, poichè permette di avere come riferimento sia il parametro metabolico che quello dimensionale, immediatamente prima che venga effettuato il trattamento radiante.

P092

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA (SBRT) NELLE METASTASI EPATICHE: RISULTATI DI 269 LESIONI TRATTATE

C. Menichelli, A. Fanelli, S. Tubin, S. Grespi, G. Pastore, F. Casamassima

Istituto di ricerche cliniche Ecomedica, CENTRO DI RADIOTERAPIA, Empoli (FI), Italia

Scopo: Il fegato è una sede frequente di metastasi. Pazienti non fit per chirurgia si possono avvalere di terapie ablative (es: RFA e PEI). Scopo di questo studio è valutare l'impiego della SBRT come terapia ablativa, sul controllo locale (LC) correlandolo alla dose, al tipo del primitivo ed in termini di OS e tossicità.

Materiali e Metodi: 145 pazienti (pts) (269 lesioni) sono stati trattati con SBRT (84 da etp colon, 21 da mammella, 10 da polmone, 30 altro). Criteri di inclusione: numero di lesioni ≤ 5 , diametro ≤ 6 cm, buona funzionalità epatica. Il GTV delineato su sequenze TC creando un ITV respiratorio in 24/269 lesioni, con Active Breathing Coordinator (ABC) in 181/269 e in "Breath hold" in 64/269. In 112/145 pts sono stati impiantati fiducial markers. Il volume medio dei target è stato 14.4 cc (range 0.17-433 cc). La dose media in 3 frazioni di 34.5 Gy, prescritta all'isocentro in 50/269 ed all'isodose del 67% in 198/269 (dose all'isocentro 56 Gy). Il trattamento è stato erogato con archi multipli,

con LINAC 6MV (Elekta Synergy-S). Set-up verificato prima di ogni frazione con CB-CT. Controllo locale (LC) è stato valutato con TC a 3 mesi dalla SBRT e successivamente ogni 4-6 mesi. Tossicità valutata in accordo con scala CTCAE.

Risultati: Con FU mediano di 16.5 mesi (range 3.8-87) il LC a 6, 12, 18, 24 è rispettivamente di 94%, 81%, 74%, 70%. All'analisi univariata appaiono statisticamente significativi l'uso dei fiducials markers ($p=0.001$), la dose erogata con $BED>100$ ($p<0.001$), il volume del target $<14cc$ ($p=0.002$) ed il primitivo con un miglior LC per metastasi da mammella (LC a 6, 12, 24 mesi pari al 97%). Ad un'analisi multivariata appaiono statisticamente significativi solo l'utilizzo dei fiducials ($p=0.004$) ed il volume del target $<14 cc$ ($p=0.023$). La OS correla con il numero di metastasi, con una percentuale di sopravvivenza a 12, 18, 24, 36 mesi rispettivamente del 77%, 60%, 50%, 42% per lesione unica e 75%, 47%, 24%, 20% per più lesioni. Tossicità di G1 in 12/145 pazienti e di G2 in 4/145.

Conclusioni: Nella nostra esperienza la SBRT per metastasi epatiche mostra un'alta percentuale di LC che risulta stabile dopo due anni confermandone l'efficacia ablativa. Il LC correla con il volume del target (91% vs 73% a 12 mesi) ed all'uso dei fiducials markers (87% vs 66% a 12 mesi). Questi risultati e la bassa tossicità suggeriscono che la SBRT può essere offerta a pazienti non suscettibili di altre terapie locali.

A. Piermattei^{1,4}, M. De Spirito^{1,4}, A.G. Morganti^{2,5}

¹UO Fisica Sanitaria, ²UO Radioterapia Oncologica, ³UO Radiologia, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁴Istituto di Fisica Medica, ⁵Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo: In questo studio, abbiamo riportato i risultati dosimetrici e clinici preliminari nell'utilizzo della VMAT come tecnica potenzialmente ottimale per il trattamento radiochirurgico stereotassico delle metastasi epatiche.

Materiali e Metodi: 12 pazienti sono stati inclusi nell'analisi. La dose prescritta è stata di 26 Gy in 1 frazione con tecnologia Elekta VMAT. Il Gross Tumor Volume è stato definito come Clinical Target Volume. Il Planning Target Volume (PTV) è stato identificato individualmente per ogni paziente in base alla valutazione sulla TC di simulazione dell'Internal- e del Set-Up Margin. Sono stati realizzati piani VMAT a singolo arco utilizzando il sistema di pianificazione Ergo++. La isodose di prescrizione è stata selezionata per soddisfare i seguenti due criteri: V95% del PTV pari al 100% della dose di prescrizione e V99% del PTV superiore al 90% della stessa. Un MLC block margin di 1 mm al PTV è stato considerato ottimale per la ottimizzazione dei piani. Sono stati calcolati gli indici di conformità CI, CN, Gradient Index. Sono stati analizzati l'efficienza del trattamento, il tempo di erogazione e l'accuratezza dosimetrica mediante verifica pre-trattamento. Sono state registrate la tossicità acuta e la risposta clinica.

Risultati: Tutti gli obiettivi dosimetrici in termini di copertura del target e risparmio degli organi a rischio sono stati soddisfatti. La dose media e la dose massima ai PTV sono state in media 112.9% e 121.5% della dose prescritta. Per tutti i piani è stata ottenuta una distribuzione di dose altamente conformata, con valori medi di CI, CN e GI pari a 1.29, 0.80 e 3.63. Il Beam-on time è stato in media di 9.3 minuti, pari a 0.36 minuti/Gy. Il numero medio di UM è stato 3162, equivalente a 121.6 UM/Gy. Le verifiche dosimetriche (3%-3mm) hanno mostrato un accordo ottimale con i valori calcolati; il valore \bar{C}_{\geq} medio è stato di 0.33 e il 97.2% dei punti misurati è risultato con $\bar{C}_{\geq}<1\%$. 10 pazienti (11 lesioni) sono stati trattati e 9 lesioni sono state valutate per la risposta. RC è stata osservata in 8/9 lesioni (89%); RP in 1/9 lesioni (11%). Nessun paziente ha sviluppato tossicità acuta in termini di RILD, ulcera duodenale, emorragia gastrica o esofagite. Il follow-up mediano è stato di 11 mesi.

Conclusioni: Il trattamento radiochirurgico stereotassico delle metastasi epatiche con tecnologia VMAT si è rivelato fattibile ed efficace.

Figura 1.

P093

RADIOCHIRURGIA MEDIANTE RADIOTERAPIA VOLUMETRICA MODULATA AD ARCO (VMAT) NELLE METASTASI EPATICHE: CONSIDERAZIONI TECNICHE E ESPERIENZA CLINICA INIZIALE

S. Cilla¹, F. Deodato², G. Macchia², C. Digesu², V. Picardi², M. Ferro², G. Torre², P. Viola¹, M. Crau¹, G. Mariano², A. Marinelli², A. Pierro³, M. Missere³,

P094

BRACHITERAPIA HDR A SCOPO PALLIATIVO IN UN CASO DI NEOPLASIA DEL COLEDOCO IN PAZIENTE ANZIANA NON OPERABILE

A. Stefanelli¹, F. Fiorica¹, S. Medoro¹, L. Forte¹, G. Zini¹, E. Salviato², R. Galeotti²

¹U.O. Radioterapia oncologica, ²U.O.D. Radiologia interventiva, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna Ferrara, Italia

Scopo: La brachiterapia HDR delle vie biliari può rappresentare una efficace alternativa terapeutica nei casi di ostruzione neoplastica endoluminale dopo drenaggio transepatooduodenale. Riportiamo la nostra esperienza in un caso di adenocarcinoma del coledoco in una paziente anziana non operabile trattata con drenaggio trans-epato-oduodenale, brachiterapia e stent intracoledocico.

Materiali e Metodi: Paziente di 87 anni ricoverata in reparto internistico per ittero (Maggio 2013). Gli esami ematochimici mostravano aumento della bilirubina totale e diretta (8.39 mg/dL e 7.63 mg/dL) aumento del ca 15.3 (37 U/mL e del ca 19.9 (69 U/mL). La TC torace addome evidenziava ectasia delle vie biliari intraepatiche e del coledoco sino al tratto intrapancreatico che appariva ostruito con ispessimento ipervascolarizzato delle pareti. Veniva pertanto sottoposta presso la radiologia interventiva a posizionamento di drenaggio transepatooduodenale con netto miglioramento del quadro ematochimico. L'esame citologico biliare deponeva per la presenza di cellule atipiche compatibili con adenocarcinoma pertanto è stata data indicazione al trattamento brachiterapico HDR. Dopo sostituzione del drenaggio transepatooduodenale con uno di calibro di 10 Fr e sotto guida fluoroscopia in radiologia interventiva è stato inserito all'interno dello stesso lumencath di 5 Fr con filoguida radiopaco. La paziente ha poi eseguito TC volumetrica e definizione 3D del volume bersaglio con l'erogazione di 3 sedute di 700 cGy con brachiterapia HDR ogni tre giorni. Dopo una settimana è stato inserito uno stent intracoledocico e rimosso il drenaggio trans-epato-oduodenale. La paziente non ha avuto particolari problemi legati al trattamento.

Risultati: La paziente ha una normale vita di relazione compatibilmente con l'età. Ha avuto un episodio di ostruzione intrastent da fango biliare risolto con inserimento endoscopico di ulteriore stent in materiale plastico. L'ultimo controllo Tc (maggio 2014) non mostra segni di progressione locale.

Conclusioni: Il trattamento brachiterapico HDR con approccio transepatooduodenale può essere una valida opzione terapeutica nelle neoplasie delle vie biliari localmente avanzate o non operabili (età, comorbidità).

La nostra limitata esperienza conferma la fattibilità e tollerabilità del trattamento e l'ottima collaborazione con il team della radiologia interventiva.

P095

CASISTICA MONOCENTRICA DI PAZIENTI RADIOTRATTATI PER NEOPLASIA PROSTATICA: TOSSICITÀ GASTROINTESTINALE E GENITOURINARIA E PARAMETRI DOSIMETRICI RETTALI E VESCICALI

G. Moro

SOC di Radioterapia - ASL BI - Biella

Scopo. Viene valutata, in pazienti (pz) radiotrattati a scopo curativo per neoplasia prostatica, la correlazione

fra tossicità gastrointestinale (GI)/genitourinaria (GU) alcuni parametri dosimetrici rettali e vescicali.

Materiali e Metodi. Vengono considerati 207 pz, tutti al I e II stadio, con età media di 77 anni, trattati consecutivamente con dosi e tecniche omogenee presso la nostra struttura fra il 2002 e il 2012. I casi a basso rischio sono 103, quelli a rischio intermedio e alto 60 e 44 rispettivamente; in 97 casi è stato associato trattamento ormonale con LH-RH analogo o antiandrogeno. Tutti i pz sono stati trattati con tecnica conformazionale su sola prostata o prostata e vescicole con dose di 76 Gy a 2 Gy per frazione previa preparazione rettale e vescicale. Sono stati valutati in particolare i seguenti parametri dosimetrici: per il retto la V50 e la V70 e per la vescica la dose media. Sono state considerate significative tossicità GI e GU di grado uguale o superiore a 2 della scala RTOG.

Risultati. Considerando come cut-off per il retto una V50=55% e una V70=20% e per la vescica una dose media di 40 Gy, si è valutato il numero di pz con e senza tossicità nei quali i suddetti valori venivano superati. Parametri di dose al retto eccedenti sono stati registrati rispettivamente nel 29% e 20% dei pz con (24 casi) e senza (182 casi) tossicità acuta GI e nel 20% e 19,7% di quelli con (5 pz) e senza (197 pz) tossicità cronica GI. La dose media alla vescica è risultata superiore a 40 Gy nel 53% e 50% dei casi con e senza tossicità acuta GU (rispettivamente 51 e 155 casi) e nel 71% e 48% dei pz con (7 casi) o senza (195 casi) tossicità cronica GU.

Conclusioni. Nella nostra casistica, pur numericamente limitata, abbiamo riscontrato una correlazione fra dose al retto e tossicità acuta GI e fra dose media alla vescica e tossicità tardiva GU.

P096

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

L. Bordonaro¹, L. Marino², V. Umina¹, G.R. Borzi², A.M. Di Grazia^{1,2}

¹Fondazione IOM, Viagrande (CT); ²Rem radioterapia, Catania, Istituto Oncologico del Mediterraneo (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: 48 pazienti con tumore della prostata ad alto rischio (T3, PSA > 20 ng/mL, Gleason ≥ 8) sono stati trattati con IMRT sulla pelvi con una dose di 50-54 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.

Risultati: I pazienti sono stati trattati dal 01/04/2011 al 15/04/2014. L'età mediana era di 69,5 anni (range 55-80). 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 38,09 (range 4,4-188). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad OT. La tossicità acuta genitourinaria è stata: G0 (10 pz: 20.8%), G1 (35 pz: 72.9%) and G2 (3 pz: 6.3%). 6 pazienti (12.5%) hanno avuto tossicità rettale G1 e la tossicità G2 è stata rilevata in 6 (12.5%) pazienti.

Attualmente tre pazienti (6.2%) mostrano progressione linfonodale e ossea.

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.

P097

ORMONOTERAPIA NEOADIUVANTE E VARIAZIONI DEL CLINICAL TARGET VOLUME (CTV) NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO CON TECNOLOGIA RAPIDARC DEL CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO MEDIO-ALTO

M.P. Ciliberti, S. Bonaduce, G. Scognamillo, A. Pascali, R. Necchia, A. Milella, R. Caponio, M. Lioce

RCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" – Bari, Italia

Scopo: Valutare l'azione dell'ormonoterapia neoadiuvante (OTN) sul CTV nel trattamento radicale del Carcinoma prostatico (CaP).

Materiali e Metodi: Sono stati presi in esame retrospettivamente 8 pazienti con CaP che avevano eseguito nell'ultimo anno CBCT nella prima seduta: 5 avevano eseguito OTN con Bicalutamide 150 mg/die per almeno 2 mesi prima della Radioterapia, altri 3 non avevano eseguito OTN, pur essendo indicata, per diversi motivi. L'età mediana è 72 anni (64-76), il PSA medio alla diagnosi 16.3 ng/mL (6.5-72), il Gleason Score mediano 7 (5-9); la gran parte dei pazienti presentava una malattia cT2b (62.5%); nessun paziente presentava linfonodi clinicamente positivi. Tre pazienti erano ad alto rischio e 5 a rischio intermedio sec. RTOG. Tutti i pazienti sono stati trattati con tecnologia RapidArc con 1-2 archi, per una D totale media alla prostata di 65-74.4 (dose fisica) e una dose/frazione di 2.42/2.52 Gy per 26-31 sedute. Tutti i pazienti hanno eseguito una verifica con CBCT nel primo giorno di trattamento. Il CTV (prostata + vescichette seminali) è stato contornato sulla CBCT dallo stesso Radioterapista che aveva già eseguito la contornazione sulla simCT. Il tempo mediano tra la simCT e la CBCT è stato di 26 giorni (20-53).

Risultati: Nei 5 pazienti che avevano effettuato OTN, il volume medio del CTV alla simCT era 62.3 cc (38.5-94.5) mentre il valore medio alla CBCT era di 58.8 cc (34.5-91.4). Il CTV si è ridotto in media del 6.4% (2.7-11.6). Al contrario, nei 3 pazienti che non avevano effettuato OTN, il volume prostatico è risultato aumentato in tutti i casi: il volume medio alla simCT era di 76.6 cc (60.9-102) e quello alla CBCT era 84 cc (70.2-105), con un incremento mediano del 5.1% (3.3-19.8). I pazienti del primo gruppo hanno sperimentato tossicità urinaria di grado G2 nel 40% dei casi, mentre nessun caso di tossicità G2 è stato registrato nei pazienti del secondo gruppo. Al follow-up mediano di 10 mesi (4-18) nessun paziente ha presentato recidiva di malattia.

Conclusioni: Nei pazienti con CaP a medio-alto rischio, il trattamento OTN può portare a una riduzione della prostata e a una modifica del CTV nell'intervallo di tempo che intercorre tra la simulazione e l'inizio della terapia radicale, causando target missing per spostamento della prostata o incremento di dose agli OAR. Tale intervallo, pertanto andrebbe ridotto il più possibile. Tuttavia, sono necessari un campione più ampio di pazienti e un follow-up più lungo per verificare le reali implicazioni cliniche di queste osservazioni.

P098

ASSOCIAZIONE DI SUNITINIB E DEPRIVAZIONE ANDROGENICA A TRATTAMENTO RADIANTE CURATIVO IN PAZIENTE AFFETTO DA CARCINOMA DELLA PROSTATA: A CASE REPORT

S. Terrevazzi, S. Naimo, R.M. Niespolo, C. Gumina, R. Petrucci, G. Gardani

Radioterapia Azienda Ospedaliera San Gerardo Monza, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità di un trattamento radiante radicale su prostata (V MAT), associato a Sunitinib in combinazione con deprivazione androgenica, in pazienti affetto da carcinoma della prostata ad alto rischio e carcinoma renale allo stadio IV.

Materiali e Metodi: Molti carcinomi della prostata dimostrano un incremento dell'espressione di VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) e PDGFR (platelet derived growth factor receptor), correlati con un aumento della resistenza ai trattamenti radianti e a una conseguente prognosi infausta maggiore. Tuttavia la risposta a un trattamento radiante potrebbe essere potenziato dall'uso di inibitori di tale attività. Sunitinib è un inibitore tirosin-kinasico multitarget di VEGFR, PDGFR, KIT e FLT3. Presso il nostro centro di radioterapia, nei mesi di aprile-maggio 2014, è stato trattato un paziente affetto da adenocarcinoma della prostata, stadio T2c N0M0, GPS 7 (3+4), PSA=20 ng/mL. Il paziente era inoltre affetto carcinoma del rene metastatico (singola lesione polmonare LIS, lesione epatica al V-VI segmento), in remissione (RP> 50%) dopo immunoterapia. Il paziente si presentava in buone condizioni generali (KPS=90). È stata somministrata, a prostata e vescicole seminali, una dose curativa di 70 Gy in 28 fra-

zioni (250 cGy frazioni) con tecnica V MAT (2 archi) e IGRT giornaliera, con costante verifica degli spostamenti e conseguente correzione. Veniva valutato inoltre il corretto riempimento degli organi a rischio (retto e vescica). La dose di Sunitinib è stata di 50 mg giornalieri. Il paziente assumeva inoltre Bicalutamide 150 mg 1 compressa al giorno.

Risultati: Nel corso del trattamento il paziente ha presentato tossicità urinaria G1 (lieve disuria), tossicità gastrointestinale G0. Non si è verificata alcuna tossicità cutanea. È stato necessario sospendere Sunitinib per una settimana per comparsa di piastrinopenia.

Conclusioni: Il caso preso in esame dimostra come un trattamento radicale combinato (immuno-ormonoterapia), nel carcinoma della prostata, risulta fattibile e ben tollerato, non avendo presentato particolari effetti collaterali legati al trattamento radiante tali da doverlo interrompere.

P099

ANALOGO LH-RH VERSUS ANTIANDROGENO NELL'ORMONOTERAPIA ADIUVANTE ALLA RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO INTERMEDIO-ELEVATO: UNA "POOLED ANALYSIS"

A.G. Morganti^{1,4,6}, C. Cristofaro¹, F. Deodato¹, M. Di Bartolomeo¹, G. Macchia¹, L. Di Lullo², N. Dinapoli³, M. Ferro¹, G. Larossa¹, S. Mignogna⁴, V. Picardi¹, T. Salah⁵, V. Valentini⁶, N. Cellini⁶

¹UO Radioterapia Oncologica, ⁴UO Oncologia Generale, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁶Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma; ²UO Oncologia Medica, ⁵Ospedale Cardarelli, Campobasso; Faculty of medicine, Assiut University, Assiut, Egypt

Scopo. Nel carcinoma prostatico (CAP) a rischio intermedio-elevato l'associazione dell'ormonoterapia (OT) adiuvante alla radioterapia (RT) migliora la prognosi dei pazienti. Gli analoghi LH-RH rappresentano la OT standard, sebbene questo trattamento si associ ad effetti collaterali numerosi ed invalidanti. Un trattamento alternativo, non basato sulla castrazione farmacologica, potrebbe essere rappresentato dalla terapia con antiandrogeno ad alte dosi (bicalutamide 150 mg/die). Non è tuttavia noto se quest'ultimo produca risultati comparabili a quelli degli analoghi in termini di controllo di malattia. Pertanto, scopo di questo studio è quello di confrontare i risultati di 2 gruppi di pazienti, rispettivamente sottoposti a OT con analoghi LH-RH o con bicalutamide.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati relativi

a 3 diversi studi clinici in cui i pazienti hanno ricevuto RT e OT adiuvante con analogo LH-RH o bicalutamide ad alte dosi, a seconda della preferenza del referente urologo e/o del paziente. La sopravvivenza libera da recidiva biochimica (secondo i criteri di Phoenix), il controllo locale, il disease-free e la sopravvivenza globale sono state valutate con il metodo di Kaplan-Meier. Le curve di sopravvivenza sono state confrontate mediante logrank test (analisi univariata) o Cox's Proportional Hazard Method (analisi multivariata, considerando come covariate: stadio, PSA pretrattamento, Gleason Score, durata del trattamento ormonale, dose di RT, irradiazione dei linfonodi pelvici). I pazienti sono stati classificati in base alle categorie di rischio NCCN 2014.

Risultati. Complessivamente sono stati inseriti nell'analisi 315 pazienti. I risultati dell'analisi univariata sono riportati nella tabella. L'analisi multivariata ha confermato il mancato impatto del tipo di OT sulla sopravvivenza libera da recidiva biochimica (p:0,758).

Conclusioni. I risultati di questo studio non mostrano differenze significative in termini di outcome biochimico e clinico tra pazienti sottoposti ad OT adiuvante con analogo LH-RH o antiandrogeno. Considerato il miglior profilo di tossicità di questo ultimo, appaiono giustificati ulteriori studi prospettici che confrontino queste due alternative terapeutiche.

Tabella 1.

P100

ANALOGO LH-RH VERSUS ANTIANDROGENO NELLA ORMONOTERAPIA ADIUVANTE ALLA RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA PROSTATICO: UNO STUDIO CASO-CONTROLLO

A.G. Morganti^{1,3,5}, M. Di Bartolomeo¹, C. Digesù¹, G. Di Gioia¹, G. Macchia¹, M. Ingrosso², S. Mignogna³, E. Ippolito⁴, G. Larossa¹, G. Mantini⁵, M. Massaccesi¹, G.C. Mattiucci⁵, L. Tagliaferri⁵, V. Valentini⁵, F. Deodato¹

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Endoscopia Digestiva, ³UO Oncologia Generale, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁴UO Radioterapia Oncologica, Università Campus Biomedico, Roma; ⁵Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo. L'associazione alla radioterapia (RT) della ormonoterapia (OT) adiuvante migliora la prognosi dei pazienti con carcinoma prostatico (CAP) a rischio intermedio-elevato. Il trattamento ormonale standard è rap-

presentato dalla somministrazione di analoghi LH-RH. Tuttavia questo trattamento si associa a numerosi e invalidanti effetti collaterali. Un trattamento alternativo, non basato sulla castrazione farmacologica, potrebbe essere rappresentato dalla terapia con antiandrogeno ad alte dosi (bicalutamide 150 mg/die). Non è tuttavia noto se questo ultimo produca risultati comparabili a quelli degli analoghi in termini di controllo di malattia. Pertanto, scopo di questo studio è quello di confrontare i risultati di 2 gruppi di pazienti, rispettivamente sottoposti a RT e OT con analoghi LH-RH o con bicalutamide.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati relativi a 3 diversi studi clinici in cui i pazienti hanno ricevuto OT adiuvante con analogo LH-RH o bicalutamide ad alte dosi, a seconda della preferenza del referente urologo e/o del paziente. I pazienti sono stati selezionati secondo le modalità "caso controllo" (in base a PSA alla diagnosi, Gleason Score, stadio clinico, dose RT, irradiazione profilattica linfonodale) e suddivisi in base al tipo di trattamento ormonale ricevuto. La sopravvivenza libera da recidiva biochimica (secondo i criteri di Phoenix), il controllo locale, l'incidenza di metastasi e la sopravvivenza globale sono state valutate con il metodo di Kaplan-Meier. Le curve di sopravvivenza sono state confrontate mediante logrank test (analisi univariata) o Cox Proportional Hazard Method (analisi multivariata, considerando come covariate: stadio, PSA pretrattamento, Gleason Score, modalità di trattamento RT, durata del trattamento OT). I pazienti sono stati classificati in base alle categorie di rischio NCCN 2014.

Risultati. Complessivamente sono stati inseriti nell'analisi 316 pazienti (rischio elevato: 59.5%). I risultati dell'analisi univariata sono riportati nella tabella. L'analisi multivariata ha confermato la mancata correlazione del tipo di OT con la sopravvivenza libera da recidiva biochimica (p: 0,684).

Conclusioni. I risultati di questo studio non mostrano differenze significative in termini di outcome biochimico e clinico tra pazienti sottoposti a ormonoterapia adiuvante con analogo LH-RH o antiandrogeno. Considerato il miglior profilo di tossicità di questo ultimo, appaiono giustificati ulteriori studi prospettici che confrontino queste due alternative terapeutiche.

Tabella 1.

P101

DOCETAXEL NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE: ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE

D. Franceschini, M. Loi, M. Baki, L. Di Brina, S. Cassani, G. Zei, D. Scartoni, C. Muntoni,

L. Trombetta, V. Di Cataldo, G. Simontacchi, B. Detti, L. Livi

Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia

Scopo: Esperienza retrospettiva monoistituzionale sull'efficacia e la sicurezza del docetaxel utilizzato in prima linea metastatica per carcinoma della prostata resistente alla castrazione. Identificazione di fattori predittivi di risposta.

Materiali e Metodi: sono inclusi nello studio 51 pazienti trattati con docetaxel per carcinoma della prostata resistente alla castrazione presso la Radioterapia Oncologica dell'AOU Careggi di Firenze, tra il 2004 e il 2011. L'età media alla diagnosi di carcinoma della prostata era 66.8 anni, mentre l'età media al momento dell'inizio della chemioterapia con docetaxel era 69.8 anni.

Risultati: dopo un follow up medio di 18 mesi, 35 pazienti erano deceduti; 48 avevano avuto progressione di malattia. Parametri con associazione statisticamente significativa con l'OS alla parametri significativi alla KM analysis sono Risultati: stato linfonodale alla diagnosi, l'effettuazione dell'ormonoterapia neoadiuvante, il numero di ciclo di docetaxel, lo schema di chemioterapia (docetaxel settimanale o trisettimanale) e il performance status all'inizio della chemioterapia. L'analisi univariata con Cox regression ha confermato l'effetto di tutti questi parametri. All'analisi multivariata sono risultati significativi lo status linfonodale, l'ormonoterapia neoadiuvante e il performance status. Per quanto riguarda la progression free survival, il numero di cicli di chemioterapia e la riduzione del PSA sono risultati significativi all'analisi univariata e multivariata. Il trattamento è stato ben tollerato con soli tre pazienti che hanno interrotto la chemioterapia per tossicità. Non sono stati riscontrate tossicità G4.

Conclusioni: Il nostro studio ha mostrato una tossicità accettabile e un'efficacia del trattamento con docetaxel, risultati in linea con la letteratura pubblicata. Tra i fattori emersi come significativamente associati alla risposta, il PS e la riduzione del PSA possono aiutare nella decisione terapeutica. Il docetaxel in prima linea metastatica resta il trattamento gold standard in considerazione del buon profilo di tossicità e l'efficacia, come confermato anche dalla nostra esperienza.

P102

ANALOGO LH-RH VERSUS ANTIANDROGENO ADIUVANTE ASSOCIATO ALLA RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA DEL CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO ELEVATO: UNA "POOLED ANALYSIS"

G. Macchia¹, G. Antuzzi², R. Autorino³, A. Bisceglie¹, C. Cavicchioni⁴, C. Cristofaro¹, F. Deodato¹, M. Di Bartolomeo¹, L. Di Lullo², G. Giglio², F. Ferri¹, M. Ferro¹, M. Giordano¹, M. Musacchio², L. Schips⁵, V. Valentini³, A.G. Morganti^{1,3}

¹UO Radioterapia Oncologica, ⁴UO Chirurgia Oncologica, Fondazione Giovanni Paolo II,

Campobasso; ³Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma; ²UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁵UO Urologia, Ospedale "S. Pio da Pietrelcina", Vasto, Chieti, Italia

Scopo. L'associazione alla prostatectomia radicale (PR) della radioterapia (RT) postoperatoria migliora la prognosi dei pazienti con carcinoma prostatico (CAP) a rischio più elevato, tuttavia, la sopravvivenza libera da recidiva biochimica a 5 anni non supera il 75-80%. Sulla base dei risultati di numerosi trials randomizzati che mostrano un significativo vantaggio nell'outcome dei pazienti sottoposti a RT esclusiva associata a ormonoterapia (OT) adiuvante, quest'ultimo trattamento potrebbe migliorare gli attuali risultati terapeutici anche nei pazienti operati. Mancano tuttavia studi prospettici che valutino l'impatto della OT adiuvante in pazienti operati e sottoposti a RT postoperatoria. Mancano inoltre confronti sulla modalità ottimale di OT adiuvante (analogo LH-RH vs antiandrogeno). Scopo di questo studio è quello di valutare i risultati complessivi in pazienti sottoposti a PR seguita da RT postoperatoria e OT adiuvante e di confrontare i risultati registrati in pazienti sottoposti a OT con analoghi LH-RH versus bicalutamide ad alte dosi.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati relativi a 2 diversi studi clinici in cui i pazienti hanno ricevuto OT adiuvante, in base alle categorie di rischio, con analogo LH-RH o bicalutamide ad alte dosi a seconda della preferenza del referente urologo e/o del paziente. La sopravvivenza libera da recidiva biochimica (PSA > o uguale a 0.2 ng/mL), il controllo locale, la sopravvivenza libera da metastasi e la sopravvivenza globale sono state valutate con il metodo di Kaplan-Meier. Le curve di sopravvivenza sono state confrontate mediante logrank test (analisi univariata) o Cox Proportional Hazard Method (analisi multivariata, considerando come covariate: classe di rischio, dose della RT, durata del trattamento OT). I pazienti sono stati classificati in base alle categorie di rischio NCCN 2014.

Conclusioni. L'associazione alla RT postoperatoria della OT adiuvante migliora i risultati in termini di recidive biochimiche rispetto ai risultati tradizionali. L'efficacia della terapia adiuvante non appare dipendere dalla tipologia di OT.

Risultati. Complessivamente sono stati inseriti nell'analisi 140 pazienti (pT3-4: 89,0%; pN1: 15,8%; R1: 85,0%; Gleason score > 7: 35,7%). I risultati dell'analisi sono riportati nella tabella. L'analisi multivariata ha confermato l'assenza di correlazione tra tipo di OT e sopravvivenza libera da recidiva biochimica (p: 0.250).

Tabella 1.

P103

RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA CON BOOST RADIOCHIRURGICO E ORMONOTERAPIA ADIUVANTE NEL CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO INTERMEDIO-ELEVATO: UNO STUDIO DI DOSE-ESCALATION (ISIDE-P3)

F. Deodato¹, S. Cilla³, M. Romanella¹, A. Marinelli¹, G. Mariano¹, F. Ferri¹, G. Antuzzi², L. Caravatta¹, D. Cuscunà⁴, M. Di Bartolomeo¹, N. Dinapoli⁵, M. Ferro¹, E. Ippolito⁶, G. Macchia¹, M. Massacesi¹, L. Tagliaferri⁵, G.C. Mattiucci⁵, V. Valentini⁵, A.G. Morganti^{1,5}

¹UO Radioterapia Oncologica, ³UO Fisica Sanitaria, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁵Cattedra di Radioterapia, ⁴Università Cattolica del S. Cuore, Roma; UO Urologia, ²UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁶UO Radioterapia Oncologica, Università Campus Biomedico, Roma, Italia

Scopo. L'impiego dell'ipofrazione consente di ridurre la durata della radioterapia (RT) ed è teoricamente associato ad un miglioramento della probabilità di guarigione nei pazienti affetti da carcinoma prostatico (CAP). Tuttavia, la RT ipofrazionata potrebbe essere associata ad una maggior incidenza di effetti collaterali tardivi. Numerosi studi sono in corso per valutare l'efficacia di questa modalità di irradiazione ma tuttora mancano indicazioni definitive sulla tollerabilità ed efficacia di questa metodica. Scopo di questo studio è quello di valutare la dose massima tollerata di un regime di RT ipofrazionata basata su tecnica IGRT-IMRT-SIB con boost finale mediante tecnica IGRT-stereovMAT.

Materiali e Metodi. Lo studio prevede l'arruolamento di pazienti con CAP a rischio intermedio-elevato (categorie NCCN) in successive coorti sottoposte a dosi crescenti di RT. Nella prima coorte i pazienti hanno ricevuto una dose di 45 Gy (1,8 Gy/frazione) sui linfonodi pelvici ed un boost concomitante con dose totale di 65 Gy (2,6 Gy/frazione) su prostata +/- vescichette seminali, impiegando la tecnica IMRT-SIB con impianto di fiducials intraprostatici. Nella seconda coorte i pazienti hanno ricevuto anche un boost finale di 5 Gy in frazione singola mediante tecnica stereotassica-VMAT. È stato associato un trattamento ormonale adiuvante della durata di 6 (rischio intermedio) o 24 mesi (rischio elevato). È stato inoltre richiesto un controllo rettoscopico ad un anno dal termine del trattamento per la valutazione della tossicità intestinale mediante Wachter-score. Il disegno dello studio ha previsto l'escalation della dose in caso di < 3/25 (12%) pazienti valutabili con Wachter-score >3.

Risultati. Complessivamente sono stati arruolati 60 pazienti nella prima coorte e 139 pazienti nella seconda coorte (totale: 199 pazienti; età mediana: 73 anni (range: 50-82); PSA mediano: 8,7 (range: 0,15-83,0); cT3-4: 41,8%; Gleason score > 7: 29,6%). La sopravvivenza libera da recidiva biochimica a 3 anni è stata

complessivamente del 91,6%. I risultati dell'analisi sono riportati nella tabella.

Conclusioni. In uno studio di dose escalation, l'impiego della tecnica IGRT-VMAT-SIB con dose totale ipofrazionata di 65 Gy è risultata fattibile in termini di tossicità acuta e tardiva, con positivi risultati preliminari in termini di controllo biochimico di malattia. L'aggiunta del boost stereotassico (con dose totale di 70 Gy) non ha prodotto un significativo peggioramento della tossicità.

Tabella 1.

P104

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA IPOFRAZIONATA-ACCELERATA NEL CARCINOMA PROSTATICO: UNO STUDIO DI FASE I-II (ISIDE-PP-2)

G. Macchia¹, L. Caravatta¹, S. Cilla², F. Deodato¹, M. Di Bartolomeo¹, G. Di Gioia¹, G. Torre³, E. Ippolito⁴, A. Marinelli¹, L. Schips⁵, L. Tagliaferri⁶, M. Giordano¹, A. Bisceglie¹, V. Valentini⁶, A.G. Morganti^{1,3,6}

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Fisica Sanitaria, ³UO Oncologia Generale, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁴UO Radioterapia Oncologica, Università Campus Biomedico, Roma; ⁵UO Urologia, Ospedale "S. Pio da Pietrelcina", Vasto, Chieti; ⁶Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo. La prognosi dei pazienti con carcinoma prostatico (CAP) a rischio più elevato è migliorata dall'associazione alla prostatectomia radicale (PR) della radioterapia (RT) postoperatoria, sebbene la sopravvivenza libera da recidiva biochimica a 5 anni non supera il 75-80%. L'ipofrazionamento consente di ridurre la durata della RT ed è teoricamente associato ad un miglioramento della probabilità di guarigione nei pazienti affetti da CAP. La RT ipofrazionata, tuttavia potrebbe essere associata ad una maggiore incidenza di effetti collaterali tardivi. Tuttora mancano indicazioni definitive sulla tollerabilità ed efficacia di questa metodica, specie nei pazienti sottoposti a PR. Scopo di questo studio è quello di valutare tollerabilità ed efficacia di un regime di RT postoperatoria ipofrazionata basata su tecnica IMRT-SIB.

Tabella 1.

Materiali e Metodi. Lo studio prevede l'arruolamento di pazienti con CAP sottoposto a PR con fattori di rischio (R1, pT3, Gleason Score >7). La dose alla loggia prostatica è stata di 62.5 Gy (2.5 Gy/frazione). Nei pazienti con asportazione di <7 linfonodi e rischio di coinvolgimento linfonodale >15% è stata eseguita l'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici. Inoltre, in base alle categorie di rischio NCCN, è stata somministrata ormonoterapia (OT) adiuvante (rischio intermedio: 6 mesi; rischio elevato: 24 mesi). La sopravvivenza libera da recidiva biochimica (PSA > o uguale a 0.2 ng/mL), il controllo locale, il disease-free e la sopravvivenza globale sono state valutate con il metodo di Kaplan-Meier. Le curve di sopravvivenza sono state confrontate mediante logrank test (analisi univariata) o Cox Proportional Hazard Method (analisi multivariata, considerando come covariate: stadio, PSA pretrattamento, Gleason Score, modalità di trattamento RT, durata del trattamento OT). I pazienti sono stati classificati in base alle categorie di rischio NCCN 2014.

Risultati. Complessivamente sono stati arruolati nello studio 127 pazienti (R1: 83.3%, pT3-4: 81.6%, Gleason score >7: 38.9%). I risultati dell'analisi sono riportati nella Tabella 1.

Conclusioni. In uno studio di fase I-II basato sull'impiego della RT postoperatoria ipofrazionata-accelerata e della OT modulata sui fattori di rischio, è stata registrata un'accettabile incidenza di effetti collaterali acuti e tardivi ed una sopravvivenza libera da recidiva biochimica superiore a quella riportata negli studi randomizzati di RT postoperatoria standard.

P105

IMPATTO SULL'ANEMIA DEL TRATTAMENTO RADIO-ORMONOTERAPICO DEL CARCINOMA PROSTATICO

C. Digesu¹, F. Carrozza², A. Di Lallo³, L. Di Lullo², M. Ferro¹, G. Macchia¹, G. Mantini⁴, G. Mastrogiorgio¹, S. Mignogna⁵, L. Tagliaferri⁴, S. Storti⁶, G. Torre⁵, G. Volpacchio¹

¹UO Radioterapia Oncologica, ⁶UO Oncoematologia, ⁵UO Oncologia Generale, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁴Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma; ³UO Urologia, ²UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, Campobasso, Italia

Scopo. L'associazione alla radioterapia (RT) della ormonoterapia (OT) adiuvante migliora la prognosi dei

pazienti con carcinoma prostatico (CAP) a rischio intermedio-elevato. Il trattamento ormonale standard è rappresentato dalla somministrazione di analoghi LH-RH. Questo trattamento si associa tuttavia a numerosi effetti collaterali. Tra questi è noto che l'OT con analoghi è causa di anemia cronica. Mancano tuttavia in letteratura analisi specificamente orientate sull'impatto della OT adiuvante alla RT del CAP sull'anemia cronica. Mancano in particolare studi riguardanti l'eventuale effetto anemizante dei diversi trattamenti ormonali disponibili (analogo vs antiandrogeno) e di diverse durate della OT (breve vs prolungata). Pertanto, scopo di questa analisi è quello di valutare l'impatto sull'emoglobinemia della OT adiuvante alla RT del CAP.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati relativi a pazienti affetti da CAP a rischio intermedio-elevato, sottoposti a RT e OT adiuvante (rischio intermedio: 6 mesi; rischio elevato: 24 mesi). L'emoglobinemia è stata valutata prima del trattamento e poi a 2 e 5 anni dalla RT. Di questo parametro sono stati calcolati i valori medi e questi sono stati confrontati mediante T-test in base al tipo di OT (analogo vs antiandrogeno) ed alla durata della OT (6 mesi vs 2 anni).

Risultati. Sono stati complessivamente valutati i dati relativi a 186 pazienti. I risultati dell'analisi statistica sono riportati nella tabella.

Conclusioni. In una valutazione dell'emoglobinemia in pazienti sottoposti a RT +/- OT adiuvante per CAP, sono stati osservati valori significativamente ridotti nel gruppo trattato con analoghi LH-RH dopo due anni dal trattamento. Valori del tutto analoghi sono stati registrati anche dopo 5 anni anche se in questo caso, verosimilmente per la maggiore esiguità del campione, la differenza non è statisticamente significativa. Al contrario, non è stata osservata una differenza dell'emoglobinemia in base alla durata della terapia adiuvante.

Tabella 1.

P106

IMPATTO SULLA TOSSICITÀ RADIOINDOTTA DELL'ORMONOTERAPIA ADIUVANTE NEL CARCINOMA PROSTATICO: UNA "POOLED ANALYSIS"

V. Picardi¹, M. Ingrosso³, D. Cuscunà⁴, F. Deodato¹, M. Di Bartolomeo¹, C. Digesù¹, A. Di Lallo⁴, N. Dinapoli⁵, G. Macchia¹, G. Mantini⁵, G.C. Mattiucci³, S. Mignogna², T. Salah⁶, V. Valentini⁵, A.G. Morganti^{1,2,5}

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Oncologia Generale, ³UO Endoscopia Digestiva, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁴UO Urologia, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁵Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma;

⁶Faculty of Medicine, Assiut University, Assiut, Egypt

Scopo. L'associazione alla radioterapia (RT) della ormonoterapia (OT) adiuvante migliora la prognosi dei pazienti con carcinoma prostatico (CAP) a rischio intermedio-elevato. Tuttavia, alcuni studi hanno suggerito la possibilità che l'OT adiuvante possa essere associata ad un peggioramento della tossicità radio-indotta anche se questo argomento resta dibattuto. Pertanto, scopo di questo studio è quello di valutare l'impatto dell'OT (in termini di categoria di farmaco e di durata) sulla tossicità acuta e tardiva in pazienti sottoposti a RT per CAP.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati relativi a 8 studi clinici riguardanti la RT dei pazienti affetti da CAP. La tossicità acuta è stata valutata secondo la scala RTOG e la tossicità tardiva è stata valutata secondo la scala RTOG-EORTC. I risultati in termini di tossicità acuta sono stati confrontati con il test chi-quadro. L'incidenza cumulativa attuariale della tossicità tardiva è stata calcolata con il metodo di Kaplan-Meier e il confronto tra curve di sopravvivenza è stato eseguito mediante logrank test (analisi univariata) e Cox's proportional hazard method (analisi multivariata utilizzando come covariate: dose di RT, frazionamento, irradiazione profilattica linfonodale)

Risultati. Sono stati complessivamente valutati i dati relativi a 346 pazienti (età mediana: 72 anni, range: 50-82; dose RT mediana: 70 Gy, range: 65-80; trattamento ormonale con analoghi LH-RH: 51.4%, con antiandrogeno ad alte dosi [bicalutamide 150 mg/die]: 48.6%; OT di 6 mesi: 50.3%, di 24 mesi: 49.7%). I risultati dell'analisi statistica sono riportati nella tabella. La maggiore incidenza di tossicità tardiva GI nei pazienti sottoposti a terapia ormonale adiuvante con analogo LH-RH è stata confermata all'analisi multivariata (p: 0.038).

Conclusioni. In una valutazione della tossicità radio-indotta in pazienti sottoposti a RT per CAP +/- OT adiuvante, è stata osservata una maggior incidenza di tossicità tardiva GI nei pazienti sottoposti a ormonoterapia con analoghi LH-RH in confronto ai pazienti trattati con antiandrogeno. Questo risultato giustifica ulteriori studi volti all'individuazione di terapie adiuvanti diverse da quelle attualmente considerate come standard.

Tabella 1.

P107

RADIOTERAPIA E CHEMIOTERAPIA METRONOMICA IN UN PAZIENTE CON CARCINOMA PROSTATICO METASTATICO ORMONOREFRATTARIO: UN CASE-REPORT

A.G. Morganti^{1,2,3}, L. Caravatta¹, F. Deodato¹, C. Digesù¹, G. Macchia¹, S. Mignogna², V. Picardi¹,

G. Torre², G. Maselli⁴, V. Valentini³, N. Cellini³

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Oncologia Generale, ⁴UO Radiologia, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ³Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo. Il trattamento standard nel carcinoma prostatico (CAP) ormonorefrattario è rappresentato dalla chemioterapia (CT) con docetaxel ed eventuale radioterapia (RT) palliativa. In questo caso riportiamo i risultati terapeutici ottenuti in un paziente affetto da CAP ormonorefrattario con metastasi ossee al bacino e rachide lombare, sottoposto a chemioterapia metronomica e RT "middle-half-body".

Case Report. Ad un paziente di 71 anni, sulla base del riscontro di un PSA totale di 120 ng/mL, fu diagnosticato mediante biopsia prostatica un CAP Gleason Score 5 + 4. Alla stadiazione strumentale, che aveva incluso anche un esame PET con colina, fu diagnosticata la presenza di malattia solo a livello prostatico. Il paziente fu sottoposto a ormonoterapia con antiandrogeno e analogo LH-RH. Dopo un'iniziale riduzione del PSA a 2 mesi (1,5 ng/mL), dopo ulteriori 3 mesi il paziente riferì la comparsa di dolore lombare. Un'ulteriore determinazione del PSA mostrò un nuovo rialzo del marcatore (11,0 ng/mL). Inoltre, un esame PET-colina mostrò sedi di ipermetabolismo patologico a livello del bacino e del rachide lombare, oltre che della prostata. Il paziente fu quindi sottoposto a RT middle-half-body con tecnica 3D-box su femori prossimali, bacino e rachide lombare (15 Gy in 4 frazioni di 3,75 Gy, 2 frazioni al giorno in 2 giorni consecutivi). Anche i linfonodi pelvici, lombo-aortici e la prostata furono inclusi nel CTV. Un mese prima della RT il paziente iniziò anche un trattamento mediante CT metronomica (ciclofosfamide: 50 mg/die per os; desametasone: 0,5 mg x 2/die per os) e con acido zoledronico (per 12 mesi). Al termine della RT il paziente presentò diarrea di grado 2. Ad un primo controllo dopo 1 mese il paziente riferiva la scomparsa del dolore lombare. Il valore del PSA era sceso a 0,4 ng/mL. Nei successivi controlli si assisteva ad una ulteriore riduzione dei valori di PSA fino all'azzeramento (PSA < 0,1 ng/mL a 6 mesi dalla RT e CT metronomica). Il trattamento con CT metronomica è proseguito fino all'ultima osservazione. A 36 mesi dal trattamento il paziente nega dolori e disturbi riferibili al trattamento, salvo lieve intolleranza ai glucidi. Il valore del PSA è tuttora < 0,1 ng/mL e i controlli con PET-colina hanno dato finora esito negativo.

Conclusioni. L'associazione di RT middle-half-body e CT metronomica ha consentito un prolungato controllo di un CAP ormono-refrattario metastatico e della relativa sintomatologia ossea.

P108

IMPATTO DELL'EMOGLOBINEMIA SULLA PROGNOSI DI PAZIENTI SOTTOPOSTI A RADIO-ORMONOTERAPIA PER CARCINOMA PROSTATICO

V. Picardi¹, I. Calabrese¹, F. Deodato¹, M. Di Bartolomeo¹, C. Digesù¹, N. Dinapoli²,

G. Di Gioia¹, F. Forni³, G. Macchia¹, G. Mantini², G.C. Mattiucci², M. Ricciardi¹, L. Tagliaferri², V. Valentini², A.G. Morganti^{1,2}

¹UO Radioterapia Oncologica, ²Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ³Cattedra di Radioterapia, ³Istituto di Chimica e Biochimica Clinica, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo. L'anemia è associata ad un peggioramento dei risultati terapeutici della radioterapia (RT) in numerose neoplasie solide. Inoltre, nel carcinoma prostatico (CAP) alcune evidenze sperimentali mostrano un impatto negativo dell'ipossia tumorale nei pazienti sottoposti a RT. Mancano tuttavia valutazioni sull'impatto dell'anemia, o più in generale dell'emoglobinemia, nei pazienti sottoposti a RT +/- ormonoterapia (OT) adiuvante per CAP. Pertanto, scopo di questo studio è quello di valutare l'impatto dell'emoglobinemia pre-trattamento sul controllo biochimico di malattia in questa categoria di pazienti.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati relativi a pazienti sottoposti a trattamento mediante RT +/- OT del CAP. I pazienti sono stati categorizzati in base ai valori di emoglobina prima del trattamento (Hb < 14; Hb > 14). La sopravvivenza libera da recidiva biochimica (secondo i criteri di Phoenix) è stata calcolata con il metodo di Kaplan-Meier. Le curve di sopravvivenza sono state confrontate mediante logrank test (analisi univariata) o Cox Proportional Hazard Method (analisi multivariata, considerando come covariate: categoria di rischio, terapia ormonale adiuvante, e come variabili continue, dose RT alla prostata, dose RT ai linfonodi pelvici, emoglobinemia pretrattamento). I pazienti sono stati classificati in base alle categorie di rischio NCCN 2014.

Risultati. Complessivamente sono stati inseriti nell'analisi 109 pazienti (età mediana: 73 anni, Hb pre-trattamento mediana: 14.3, range: 9.9-17.5) di cui 50 con Hb minore o uguale a 14, e 59 con Hb > 14. I risultati dell'analisi sono riportati nella tabella.

Conclusioni. In una popolazione di pazienti affetti da CAP e sottoposti a RT +/-OT esclusiva, non è stata registrata una correlazione tra emoglobinemia pre-trattamento e outcome biochimico.

Tabella 1.

P109

RADIO-ORMONOTERAPIA ESCLUSIVA CON FRAZIONAMENTO CONVENZIONALE VERSUS IPOFRAZIONAMENTO: CONFRONTO TRA DUE STUDI PROSPETTICI

A.G. Morganti^{1,2,3}, R. Autorino³, M. Buwenge¹, C. Cavicchioni⁴, S. Cilla⁵, F. Deodato¹, G. Macchia¹,

M. Di Bartolomeo¹, G. Di Gioia¹, M.A. Gambacorta³,
G. Sallustio⁶, G. Maselli⁶, G. Torre², V. Valentini³

¹UO Radioterapia, ²UO Oncologia Generale, ⁴UO
Chirurgia Oncologica, ⁵UO Fisica Sanitaria, ⁶UO
Radiologia, Fondazione Giovanni Paolo II,
Campobasso; ³Cattedra di Radioterapia, Università
Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo. L'impiego dell'ipofrazionamento consente di ridurre la durata della radioterapia (RT) ed è teoricamente associato ad un miglioramento della probabilità di guarigione nei pazienti affetti da carcinoma prostatico (CAP). Tuttavia, la RT ipofrazionata potrebbe essere associata ad una maggior incidenza di effetti collaterali tardivi. Numerosi studi sono in corso per valutare l'efficacia di questa modalità di irradiazione ma tuttora mancano indicazioni definitive sulla tollerabilità ed efficacia di questa metodica, Scopo di questo studio è quello di confrontare i risultati terapeutici ottenuti in due successivi studi sulla RT del CAP, caratterizzati da diverso frazionamento della dose.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi nell'analisi i pazienti arruolati in: 1) uno studio osservazionale che prevedeva la RT della prostata +/- vescichette seminali con tecnica 3D ed una dose di 73.8 Gy (1.8 Gy/frazione); 2) uno studio di fase I-II che prevedeva la RT della prostata +/- vescichette seminali con tecnica IGRT-IMRT-SIB ed una dose di 65 Gy (2,6 Gy/frazione) +/- boost radiocirurgico (5 Gy in frazione singola). La sopravvivenza libera da recidiva biochimica (secondo i criteri di Phoenix), il controllo locale, il disease-free e la sopravvivenza globale sono state valutate con il metodo di Kaplan-Meier. Le curve di sopravvivenza sono state confrontate mediante logrank test (analisi univariata) o Cox Proportional Hazard Method (analisi multivariata, considerando come covariate: classe di rischio, modalità di trattamento RT, durata del trattamento OT). I pazienti sono stati classificati in base alle categorie di rischio NCCN 2014.

Risultati. Sono stati inclusi in questo confronto 326 pazienti. I risultati dell'analisi sono riportati nella tabella. Anche l'analisi multivariata non ha mostrato differenze in termini di outcome biochimico e clinico tra i due gruppi di pazienti (p: non significativo).

Conclusioni. In un confronto tra due studi prospettici, il trattamento ipofrazionato +/- boost stereotassico ha mostrato risultati confrontabili in termini di tossicità ed outcome biochimico a quelli del trattamento standard.

Tabella 1.

P110

LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA IPOFRAZIONATA CON SISTEMA CYBERKNIFE NEL CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO BASSO/INTERMEDIO: L'ESPERIENZA INIZIALE DELL'INT DI NAPOLI

V. Borzillo¹, S. Falivene², F.M. Giugliano¹,
R. Di Franco², M. Mormile³, L. Iadanza³, V. Ravo¹,
G. Quarto⁴, S. Perdonà⁴, 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; ⁴SC Chirurgia Urologica - Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" - IRCCS, Italia

Scopo. La Radioterapia stereotassica ipofrazionata (HySRT) rappresenta un approccio emergente nel trattamento del carcinoma prostatico localizzato (CPL). Grazie alla caratteristica radiobiologica del CPL di un α/β ratio più basso di quello dei tessuti circostanti, la SRT consente di ottenere un guadagno terapeutico con l'erogazione di alte dosi per frazione rispetto alla RT convenzionale. Riportiamo la nostra iniziale esperienza di HySRT con sistema Cyberknife®(CK) nel trattamento del CPL a rischio basso/intermedio.

Materiali e Metodi. Da Febbraio 2013 ad Aprile 2014 sono stati arruolati per CK HySRT, 37 pazienti (valutabili 27) affetti da CPL rischio basso-intermedio secondo classificazione di D'Amico. A tutti i pz sono stati posizionati mediante guida ecografica 4 fiducial markers intraprostatici 7-10 gg prima della SRT per consentire al sistema CK di seguire, rilevare e correggere il movimento del target. È stata effettuata una fusione di immagini TC di centrotura-RM pelvica per una corretta identificazione dei volumi clinici. Sono stati valutati la tossicità acuta e cronica secondo i criteri RTOG ed il controllo biochimico di malattia a 3-6 e 9 mesi mediante calcolo della riduzione media dei valori di PSA.

Risultati. Tutti i 27 pazienti hanno concluso il trattamento HySRT senza comparsa di tossicità acuta severa.

ra. La tossicità acuta è stata: rettale G2 nel 4%, G1 nel 33% e G0 nel 63%; urinaria G2 nel 30%, G1 nel 59% e G0 nel 11%. Sedici dei 27 pazienti hanno un follow up tra i 6 e i 12 mesi. La tossicità cronica è stata: rettale G1 nel 11%, G0 nel 89%; urinaria G2 nel 12%, G1 nel 44%, G0 nel 44%. Tutti i pazienti hanno mostrato una riduzione del PSA. E' stata registrata: in 20 pazienti valutabili a 3 mesi una riduzione media di 4.7 (range 0-16); in 15 pazienti valutabili a 6 mesi un'ulteriore riduzione media di 0.4 (range 0-1) e nei 6 pazienti valutabili a 9 mesi una continua riduzione media di 0.17 (range 0-1).

Conclusioni. Dalla nostra iniziale esperienza si evince che il trattamento HySRT con CK risulta fattibile per la bassa tossicità e l'ottima compliance dei pazienti. È 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 HySRT e per verificare l'efficacia del trattamento in termini di controllo locale di malattia, sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia, controllo biochimico e tossicità tardiva.

P111

CONSEQUENTIAL LATE TOXICITY RETTALE NELLA RADIO-ORMONOTERAPIA DEL CARCINOMA PROSTATICO

F. Deodato¹, S. Cilla², M. Di Bartolomeo¹, C. Digesù¹, G. Di Gioia¹, M. Ferro¹, M. Ingresso³, G. Macchia¹, G. Torre⁴, G. Mantini⁵, M. Massacesi¹, G.C. Mattiucci⁵, V. Picardi¹, V. Valentini⁵, A.G. Morganti^{1,4,5}

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Fisica Sanitaria, ³UO Endoscopia Digestiva, ⁴UO Oncologia Generale, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁵Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo. Alcune evidenze suggeriscono l'esistenza di una correlazione significativa tra tossicità radioindotta acuta e tardiva a livello della mucosa rettale. Scopo di questa analisi è quella di verificare questa ipotesi su un ampio campione di pazienti sottoposti a radioterapia (RT) +/- ormonoterapia (OT) adiuvante.

Materiali e Metodi. I risultati in termini di tossicità acuta e tardiva sono stati analizzati e confrontati in una popolazione di pazienti arruolati in 8 diversi studi clinici. La tossicità acuta è stata valutata secondo la scala RTOG e la tossicità tardiva è stata valutata secondo la scala RTOG-EORTC. L'incidenza cumulativa attuariale della tossicità tardiva è stata calcolata con il metodo di Kaplan-Meier e il confronto tra curve di sopravvivenza è stato eseguito mediante logrank test (analisi univariata) e Cox's proportional hazard method (analisi multivariata utilizzando come covariate: dose di RT, frazionamento, irradiazione profilattica linfonodale, trattamento OT adiuvante).

Tabella 1.

Risultati. Sono stati complessivamente valutati i dati relativi a 597 pazienti sottoposti a RT e nel 91.5% dei casi a OT adiuvante (analoghi LH-RH: 49.9%, antiandrogeno ad alte dosi [bicalutamide 150 mg/die]: 41.6%). I risultati dell'analisi statistica sono riportati nella tabella. In breve, è stata osservata una stretta correlazione statistica tra tossicità acuta e tossicità tardiva rettale di grado 1 e 2, sia all'analisi univariata che multivariata.

Conclusioni. I risultati di questa analisi confermano la stretta correlazione tra tossicità radio-indotta acuta e tardiva a livello rettale. Questi risultati suggeriscono che un eccessivo danno precoce alla componente "acute-responding" della parete rettale giochi un ruolo rilevante nella genesi della tossicità tardiva. La proctite attinica si conferma pertanto, almeno in parte, un effetto "consequential". Questo dato giustifica l'impiego della tossicità acuta come end-point surrogato delle complicanze tardive negli studi di dose-finding sulla RT del CAP.

P112

IMPATTO SULLA QUALITÀ DELLA VITA DELLA RADIO-ORMONOTERAPIA DEL CARCINOMA PROSTATICO: UNA "POOLED ANALYSIS"

M. Ferro¹, G. Macchia¹, L. Caravatta¹, F. Deodato¹, M. Di Bartolomeo¹, C. Digesù¹, G. Di Gioia¹, E. Ippolito², M. Massacesi¹, G. Mastrogiorgio¹, G.C. Mattiucci³, S. Mignogna⁴, V. Picardi¹, G. Torre⁴, G. Volpacchio¹, V. Valentini³, A.G. Morganti^{1,3,4}

¹UO Radioterapia Oncologica, ⁴UO Oncologia Generale, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ³Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma; ²UO Radioterapia Oncologica, Università Campus Biomedico, Roma, Italia

Scopo. L'associazione alla radioterapia (RT) dell'ormonoterapia (OT) adiuvante migliora la prognosi dei pazienti con carcinoma prostatico (CAP) a rischio intermedio-elevato. Tuttavia l'OT produce numerosi ed invalidanti effetti collaterali. Mancano in letteratura chiare evidenze sull'impatto del trattamento integrato RT-OT sulla QoL ed in particolare sulla fatigue. Pertanto, scopo di questa analisi è

quello di analizzare l'effetto sulla QoL del tipo e della durata dell'OT in pazienti sottoposti a RT per CAP.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati relativi a 5 studi clinici riguardanti la RT dei pazienti affetti da CAP. La QoL è stata valutata prima del trattamento e poi a 2 e 5 anni dalla RT mediante scala CLASS (CLAS1: qualità della vita; CLAS2: livello di energia; CLAS3: capacità di svolgere le attività quotidiane). Di questi parametri sono stati calcolati i valori medi e questi sono stati confrontati in base alla somministrazione o meno di OT adiuvante, al tipo di OT (analogo vs antiandrogeno) ed alla durata della OT (<18 mesi vs ≥18 mesi).

Risultati. Sono stati complessivamente valutati i dati relativi a 251 pazienti con follow-up di 2 anni e 92 pazienti con follow-up di 5 anni. I risultati dell'analisi statistica sono riportati nella Tabella 1.

Conclusioni. In una valutazione della QoL in pazienti sottoposti a RT +/- OT adiuvante per CAP, è stata osservata una significativa riduzione della capacità a svolgere le attività quotidiane nei pazienti sottoposti a terapia ormonale a 2 anni dalla RT. La mancata significatività delle differenze nei valori del CLAS a 5 anni dalla RT, tra pazienti sottoposti o meno a terapia ormonale, deriva probabilmente dalla maggiore esiguità del campione. Non sono risultate differenze significative in base al tipo ed alla durata della terapia ormonale. Appaiono giustificati sia lo studio di strategie volte a ridurre l'impatto negativo sulla QoL della OT, sia ulteriori analisi basate su strumenti di valutazione CAP-specifici.

Tabella 1.

P113

RISULTATI CLINICI E TOSSICITÀ DELLA RADIOTERAPIA ESCLUSIVA ASSOCIATA AD ORMONOTERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE DELLA PROSTATA A RISCHIO INTERMEDIO: RISULTATI A 10 ANNI DI UN'ANALISI RETROSPETTIVA MONOISTITUZIONALE

S. Di Santo¹, F. Perrotti¹, G.B.T. Cabrini¹, A. Vinciguerra¹, A. Augurio¹, M. Trignani¹, M. Di Nicola², D. Genovesi¹, G. Ausili Cefaro¹

¹UO di Radioterapia, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio", Chieti; ²Dipartimento di Scienze Biomediche, Università "G. D'Annunzio", Chieti, Italia

Scopo: La radioterapia conformazionale 3D a fasci esterni (3D-CRT) associata a ormonoterapia (OT) rappresenta un'opzione terapeutica nel carcinoma prostatico rischio intermedio. La classe intermedia di rischio è definita da uno stadio clinico T1c /T2b e/o Gleason score uguale 7 e/o PSA d'esordio compreso tra 10 e 20

ng/mL, in accordo con le Linee Guida elaborate dal NCCN. Obiettivo di questo studio è valutare, in una casistica retrospettiva di tumori prostatici a rischio intermedio trattati nel nostro Centro, gli outcomes clinici in termini di Biochemical Disease-Free Survival (bDFS), Disease-Free Survival (DFS), Overall Survival (OS) e la tossicità acuta e tardiva.

Materiali e Metodi: Dal 2002 al 2012 abbiamo trattato con 3D-CRT 254 pazienti affetti da carcinoma prostatico, di cui 110 neoplasie con classe di rischio intermedio. Tali pazienti sono stati sottoposti a 3D-CRT, in associazione a LHRH analoghi o blocco androgenico totale (durata tra 6 e 12 mesi), con dose totale di 70-76 Gy (2Gy/die) e monitorati dal termine del trattamento mediante dosaggio del PSA e visita urologica ogni 6 mesi. La tossicità è stata valutata secondo la scala del RTOG. Sono state determinate bDFS, DFS, OS. La bDFS è stata calcolata come l'intervallo di tempo tra la diagnosi istologica ed il fallimento biochimico (rialzo del valore di PSA >2 ng/mL rispetto al nadir); la DFS è stata definita come l'intervallo di tempo rispetto al fallimento biochimico o alla comparsa di metastasi.

Risultati: Abbiamo valutato 110 pazienti con età mediana di 73.1±5.4 SD anni, PSA mediano all'esordio di 8.0 ng/mL e clinicamente stadiati come segue: 7 pazienti cT1, cT2 in 96 pazienti, cT3 in un paziente e 6 pazienti non valutabili. Un Gleason score ≤6 è stato riscontrato in 71 pazienti (64.5%), pari a 7 in 34 pazienti (30.9%), ≥8 in 2 pazienti (1.8%), non pervenuto in 3 (2.8%). Ad un follow-up mediano di 40 mesi (range 2-111), abbiamo osservato un tasso di bDFS, DFS, OS, rispettivamente di 88.8±7.5 SD, 68.7±5.8 SD e 95.4±2.3 SD mesi. È stata evidenziata una tossicità acuta genitourinaria G3 nel 2.7% casi, nessuna tossicità acuta gastrointestinale grave G3-G4 e in un solo paziente tossicità tardiva G3 intestinale.

P114

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA NEL CARCINOMA PROSTATICO: RISULTATI CLINICI DI SOPRAVVIVENZA E TOSSICITÀ IN UNA CASISTICA RETROSPETTIVA MONOISTITUZIONALE DI CIRCA 400 CASI

P. Borghetti¹, R. Cavagnini², A. Alghisi², L. Donadoni², L. Bardoscia², D. Greco², A. Georgopoulos², F. Trevisan², M. Buglione², S.M. Magrini^{1,2}

¹Istituto del Radio, Spedali Civili di Brescia; ²Unità di Radioterapia, Università degli Studi di Brescia, Italia

Scopo: Analisi retrospettiva della sopravvivenza globale (OS), libera da progressione biochimica (bPFS) e delle tossicità gastrointestinali e genitourinarie in pz con carcinoma prostatico trattati presso l'Istituto del Radio (IRA)- Università di Brescia, con radioterapia postoperatoria adiuvante (ART) o di salvataggio (SRT)(sec. linee guida ASTRO: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013).

Tabella 1.

Materiali e Metodi: Dal 1999 al 2013, 388 pz sono stati sottoposti a ART (186) o SRT (202) presso IRA. I dati clinici sono stati esaminati dopo un follow-up mediano di 50.7 mesi. L'analisi univariata e multivariata è stata condotta per bPFS e OS; le tossicità rettili e vescicali tardive (scale RTOG e CTCAE v.4 per proctite, colite e diarrea, incontinenza urinaria, ritenzione urinaria e cistite non infettiva), sono state correlate con i principali fattori clinico-patologici e terapeutici (PSA, Gleason, categoria T, dosi, volumi, tecniche).

Risultati: Le principali caratteristiche clinico-terapeutiche sono riassunte nella tabella. In termini di bPFS è emerso un vantaggio nei pz trattati con ART vs SRT ($p < 0.00$). Il Gleason Score (GS) ≤ 6 correla con una bPFS migliore nell'intera casistica e nei sottogruppi ART e SRT ($p = 0.039$ e $p = 0.018$). Si evidenzia migliore bPFS nei casi con intervallo di tempo chirurgia-SRT ≥ 6 mesi ($p = 0.027$). Nei pz trattati con SRT emerge un vantaggio in termini di OS, nei casi con minor estensione di malattia ($T2 > T3/T4$, $p = 0.004$) e con intervallo di tempo chirurgia-SRT ≥ 6 mesi ($p = 0.038$). L'analisi mul-

tivariata conferma il GS ≤ 6 quale fattore prognostico favorevole in termini di bPFS per l'intera casistica e per il gruppo SRT, ($p = 0.006$ e $p = 0.018$). Nei pazienti R0 dopo chirurgia, nell'intera casistica, e trattati su sola loggia prostatica, nel gruppo ART, si evidenzia OS statisticamente migliore. All'analisi di tossicità non sono evidenti differenze significative (RTOG) tra ART e SRT. La proctite di grado maggiore (secondo CTCAE), è risultata più frequente per pz trattati con 3DCRT che per pz trattati con VMAT ($p = 0.013$), e la cistite di grado maggiore per pz trattati anche su linfonodi pelvici ($p = 0.012$).

Conclusioni: Un trattamento radioterapico postoperatorio adiuvante (con PSA < 0.2), è più efficace in termini di outcome. L'analisi ha evidenziato tossicità nel complesso modeste (basso riscontro di G3/G4), con maggior sensibilità della scala CTCAE. Tale tossicità è stata nel complesso ben tollerata, a fronte di risultati clinici nel complesso soddisfacenti.

P115

FATTORI PREDITTIVI DI INCONTINENZA URINARIA SUCCESSIVA A RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA, ADIUVANTE O DI SALVATAGGIO, DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE. STUDIO PROSPETTICO MONOISTITUZIONALE

B. Noris Chiorda, C. Cozzarini, C. Fiorino, A. Sbalchiero, A. Fodor, A.M. Deli, G. Berardi, M. Pasetti, F. Zerbetto, N. Di Muzio

Ospedale San Raffaele, Servizio di Radioterapia, Milano, Italia

Scopo: valutare gravità, durata e fattori predittivi dell'incontinenza urinaria (IU) dopo radioterapia postoperatoria (PORT) per carcinoma prostatico (CaP).

Materiali e Metodi: da Ottobre 2012 è attivo uno studio osservazionale, prospettico, teso a investigare tossicità intestinale, ematologica ed urinaria da PORT per CaP includente irradiazione dell'area linfonodale pelvica (WPRT). Per la valutazione dell'IU, i pazienti compilano il questionario ICIQ-SF pre-RT, a metà e fine RT, quindi a 3-6-12-18-24-30-36 mesi da fine della RT. Vengono qui analizzati i primi 107 pazienti con ³³ questionari (mediana 4, range 3-6) ± 1 anno da fine RT, trattati con RT adiuvante (ADV, n=59) o di salvataggio (SALV, n=48), con frazionamento convenzionale (FC, 1.8 Gy/fr, n=34) o ipofrazionato (IPO, mediana 2.35 Gy/fr, n=73), con tecnica IMRT (n=21), VMAT (n=51) o Tomoterapia (n=35). Per le coorti FC e IPO, la dose alla loggia prostatica variava tra 72-75.6 Gy e tra 65.8-72.8 Gy, rispettivamente. Tutti i pazienti hanno anche ricevuto WPRT, alla dose di 50.4 e 51.8 Gy nei gruppi FC e IPO, rispettivamente, e 33 anche ormonoterapia, a discrezione dell'urologo/radioterapista curante. Le dosi erogate sono state convertite in dosi 2Gy-equivalenti (EQD2), assumendo un valore di $\alpha/\beta = 5$.

Figura 1.

Risultati: il punteggio ICIQ basale mediano era 7 e 4.5 nei gruppi ADV e SALV, rispettivamente, $p=0.03$, forse per il differente intervallo intercorso tra chirurgia e RT nella 2 coorti, (mediana 3.6 vs 45.7 mesi, $p<0,0001$), mostrando anche successivamente un differente andamento nei sottogruppi ADV e SALV (Figura 1). Nessun fattore era predittivo di un cambiamento nell'ICIQ-SF durante RT o entro 6 mesi dal suo completamento. Si è stabilito come end-point un peggioramento di almeno 3 punti (corrispondente al 75° percentile) a 1 anno da fine trattamento.

Variabili con un p-value ≤ 0.30 all'analisi di regressione logistica univariata (età, EQD2, BMI, diabete, ipertensione, ipofrazioneamento, finalità e tecnica di trattamento) sono state incluse nel modello multivariato, che ha indicato EQD2 ($p=0.02$), età ≤ 70 anni ($p=0.04$) e punteggio basale ICIQ-SF ≤ 9 ($p=0.02$) come le 3 variabili indipendenti predittive di un peggioramento dell'ICIQ-SF ad 1 anno, con un'AUC di 0.87.

Conclusioni: intensificazione della dose, età ≤ 70 anni e punteggio ICIQ basale pre-RT ≤ 9 si sono rivelati fattori indipendentemente predittivi di un peggioramento dell'IU ad un anno dal termine della RT postoperatoria per carcinoma prostatico.

P116

“ADAPTIVE RADIOTHERAPY” NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO STEREOTASSICO IPOFRAZIONATO DEL TUMORE DELLA PROSTATA: “DOSE TRACKING” VS. “RE-OPTIMIZATION”

S. Bartoncini¹, F. Munoz², C. Fiandra¹, M. Fusella¹, A. Guarneri², J. Di Muzio¹, A. Magli³, E. Moretti³, R. Ragona¹, U. Ricardi¹

¹Dipartimento di Oncologia, Università di Torino; ²SC Radioterapia, AOU Città della Scienza e della Salute
³Servizio di Radioterapia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine, Italia

Scopo: La radioterapia ipofrazionata nel carcinoma prostatico è supportata da evidenze radiobiologiche. L'entità e la frequenza degli errori random nei target della regione pelvica, rendono “l'adaptive radiothe-

rapy”(ART) una strategia interessante. L'acquisizione giornaliera di una cone beam CT (CBCT) offre la possibilità di ridefinire i volumi del planning target volume (PTV) e degli organi a rischio (OARs), di correggere errori di posizionamento mediante il riallineamento del paziente, di ri-calcolare la dose ricevuta dai volumi e di ripianificare on-line il trattamento. Lo scopo dello studio è confrontare le distribuzioni di dose ottenute nella TC di simulazione, sia ricalcolando tramite “dose tracking” (ReCalc) che ri-ottimizzando mediante “re-optimization” (ReOpt) il piano di cura su ogni CBCT. Materiali e Metodi: Sono state analizzate la TC di planning e 5 CBCT in 10 pazienti a rischio intermedio. Il Clinical target volume (CTV) comprendeva la prostata e il terzo prossimale delle vescicole; come OARs il retto e la vescica. Il contornamento è stato eseguito con il software Raystation 3.99v (RaySearch, Sweden) che è stato utilizzato sia per l'inverse planning che per le opzioni di ReCalc e ReOpt. Due archi di VMAT sono stati utilizzati per una Dose Focolaio Totale di 36.25 Gy in 5 frazioni con tecnica radioterapica ipofrazionata stereotassica (SBRT). Nella strategia ReCalc, il piano di cura è stato ricalcolato su ogni CBCT e sono stati analizzati in termini di dose ricevuta i volumi di retto e vescica. Nella strategia ReOpt, i piani di cura sono stati ri-ottimizzati tenendo conto della variabilità dei volumi degli organi considerati. I volumi di retto e vescica su ogni CBCT sono stati confrontati con i loro volumi nella TC di planning.

Risultati: Per la copertura del PTV, la differenza percentuale tra quanto pianificato e le due strategie di adaptive è stata inferiore all'1% per entrambe le metodiche. Sul retto la differenza con “dose tracking” è stata di +5,4%, con “re-optimization” di -7. Nella vescica la differenza è risultata essere -2,93% e -15%, rispettivamente.

Conclusioni: I risultati preliminari dimostrano che entrambe le strategie offrono risultati similari per la copertura del PTV. Invece, per il risparmio degli OARs, la strategia “re-optimization” è superiore al “dose tracking” potendo tenere conto dei cambiamenti giornalieri degli OARs. Inoltre, i dati ottenuti da questo studio andranno implementati con una più ampia casistica di pazienti.

P117

INCIDENZA, SEVERITA', DURATA E FATTORI PREDITTIVI DI TOSSICITA' EMATOLOGICA DA IRRADIAZIONE DELL'AREA LINFONODALE PELVICA IN PAZIENTI CON CARCINOMA PROSTATICO TRATTATI CON DIFFERENTI TECNICHE IMRT.

C. Sini¹, C. Fiorino¹, B. Noris Chiorda², G. Agnello¹, A. Chiara², P. Passoni², L. Perna¹, V. Sacco², N. Di Muzio², C. Cozzarini²

Servizio di ¹Fisica Sanitaria e ²Radioterapia, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, Italia

Scopo: Valutare incidenza, severità, durata e fattori predittivi della tossicità ematologica (TE) da irradiazione profilattica dell'area LN pelvica (WPRT) per carcinoma prostatico (CaP), in pazienti (pz) trattati con differenti

tecniche IMRT.

Materiali e Metodi: da Ottobre 2012 è attivo uno studio osservazionale, prospettico, teso a valutare le tossicità intestinale, ematologica ed urinaria da RT per CaP includente WPRT. Per la valutazione della TE un emocromo viene ottenuto pre-RT, a metà e fine RT, quindi a 3-6-12-18-24-30-36 mesi da fine RT. Vengono qui analizzati i primi 100 pz con 4 o più emocromi (mediana 5, range 4-6) trattati con RT postoperatoria, adiuvante (n=57) o di salvataggio (n=43), con frazionamento convenzionale (CF, 1.80 Gy/fr, n=29) o ipofrazionato (IPO, mediana 2.35 Gy/fr, n=71), con tecnica IMRT (n=20), (VMAT, n=50) o Tomoterapia (TT, n=30). Per le coorti FC e IPO, la dose alla loggia prostatica variava tra 72-75.6 Gy e tra 65.8-72.8 Gy, rispettivamente. Tutti i pazienti hanno anche ricevuto WPRT, alla dose di 50.4 e 51.8 Gy nei gruppi FC e IPO, rispettivamente, e 31 anche ormonoterapia, a discrezione dell'urologo/radioterapista curante. Le dosi erogate sono state convertite in dosi 2Gy-equivalenti (EQD2), assumendo un valore di $\alpha/\beta=5$.

Risultati: si è registrato un significativo e perdurante declino dei globuli bianchi totali e, ancor più marcato, dei linfociti, mentre la riduzione di neutrofili, globuli rossi e piastrine è risultata meno severa (Figura 1). Nessuna significativa differenza nell'andamento dei linfociti è stata registrata in pazienti trattati con differenti tecniche RT. Al contrario i pazienti trattati con TT hanno mostrato una neutropenia a metà RT più severa (mediana 59% del basale) rispetto ai pazienti trattati con VMAT (67%) o IMRT (69%), esibendo però un migliore recupero 1 anno (mediana 83% del basale) rispetto ai pz trattati con VMAT o IMRT (77% e 76%, rispettivamente). È ipotizzabile che tali differenti andamenti derivino da differenze anche rilevanti in termini di dose di RT a diverse strutture corporee (Figura 1).

Conclusioni: leucopenia e linfopenia successive a WPRT PORT possono essere severe e prolungate. Differenti tecniche IMRT possono risultare in differenti quadri di neutropenia, la cui correlazione con le diverse dosi alle ossa pelviche e a strutture extrapelviche andrà attentamente indagata.

Questo studio è patrocinato da AIRC (Associazione Italiana Ricerca Cancro): Investigator Grant # 14603

Figura 1.

P118

PSA END E RICADUTA BIOCHIMICA NEL TRATTAMENTO CON RADIOTERAPIA E TERAPIA ORMONOSOPPRESSIVA DELL'ADENOCARCINOMA DELLA PROSTATA

F. De Renzi, T. Iannone, A. Testolin

UO Radioterapia Oncologica, Ospedale San Martino, Belluno, Italia

Scopo: Valutazione del PSA end (3-6 mesi dopo radioterapia) in relazione alla ricaduta biochimica di malattia (secondo i criteri Phoenix) nei pazienti affetti da adenocarcinoma della prostata delle tre classi di rischio (bassa, intermedia, alta) trattati con radioterapia e terapia ormonosoppressiva. **Materiali e Metodi:** Sono stati valutati 21 pazienti non operati sottoposti a radioterapia nel periodo giugno 2008-febbraio 2009 presso l'UO di Radioterapia di Belluno. Età mediana alla diagnosi pari a 73 anni (61-79). Follow up mediano 65 mesi (50-67). Pazienti a basso rischio 7/21 (33%); intermedio rischio 9/21 (43%); alto rischio 5/21 (24%). I pazienti trattati con blocco androgenico totale (LHRH analogo più antiandrogeno) sono stati 6/21 (28%); quelli con solo LHRH analogo 11/21 (52%). Solamente tre pazienti a basso rischio sono stati sottoposti a terapia con LHRH analogo, prima della radioterapia. La dose complessiva di radioterapia sulla prostata è stata di 76 Gy (1,9 Gy/fr), mediante tecnica 3D a campi multipli (6 campi angolati). I PTV definiti su scansioni TC sono stati prostata nel basso rischio e vescicole seminali più prostata nell'intermedio e alto rischio. **Risultati:** Tra i nostri pazienti, solo 2/21 (9%) hanno avuto una ricaduta biochimica di malattia, iniziando in entrambi i casi una nuova terapia ormonale. In un caso il dato è stato confermato anche dall'imaging (ripresa locale descritta alla PET/TC). 1/21 è deceduto per insorgenza di seconda eteroplasia. Il PSA end mediano è stato 0,22 ng/mL (0,49-1,37). Il PSA end dei 2 pazienti ricaduti è stato rispettivamente pari a 0,49 e 0,23 ng/mL. Entrambi avevano fatto almeno 6 mesi di deprivazione androgenica.

Conclusioni

In uno studio di D'Amico et al (Lancet Oncol 2012; 13:189-95) su pazienti con adenocarcinoma della prostata sottoposti a radioterapia e a deprivazione androgenica, il PSA end è stato identificato come un endpoint surrogato per mortalità specifica da carcinoma prostatico. Nella nostra analisi, si è voluto iniziare a studiare il PSA end in relazione alla ricaduta biochimica di malattia. Non si è ritrovata una corrispondenza tra i valori più alti di PSA end e la ripresa biochimica, indubbiamente per il numero ancora basso dei pazienti dell'analisi.

P119

INTERAZIONE TRA ABIRATERONE ACETATO E RADIOTERAPIA PALLIATIVA NEL CARCINOMA

PROSTATICO METASTATICO

G. Girelli¹, D. Cante¹, P. Sciacero¹, A. Marra¹,
E. Manzin², S. Bombaci², R. Vormola², S. Bretti¹
M.R. La Porta¹

¹Struttura Operativa Complessa di Radioterapia ASL TO4, Ivrea; ²Struttura Operativa Complessa di Oncologia Medica ASL TO4, Italia

Scopo. Il carcinoma prostatico è stato per anni una patologia di competenza chirurgica e radioterapica. La ripresa sierologica di malattia e le localizzazioni secondarie venivano trattate con la terapia ormonale e radioterapia. La cura del carcinoma prostatico ormonorefrattario poteva beneficiare della radioterapia. Solo negli ultimi anni, tale stadio di malattia ha potuto giovare di nuovi farmaci come cabazitaxel e abiraterone acetato. Sebbene questi nuovi farmaci, somministrati in monoterapia, abbiano dimostrato un beneficio significativo nel trattamento del carcinoma prostatico, resta ancora da dimostrare la loro sinergia nei trattamenti combinati con le terapie convenzionali.

Materiali e Metodi. Da gennaio 2012, sono stati trattati 16 pazienti affetti da carcinoma prostatico ormonorefrattari. Quattro erano stati sottoposti a prostatectomia radicale, dieci a radioterapia a fasci esterni, (quattro radioterapia adiuvante/salvataggio, sei radioterapia esclusiva). Sei pazienti sono esorditi con PSA elevato e per età o comorbidità sono stati posti da subito in blocco androgenico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a manipolazione ormonale. Al manifestarsi dell'ormonorefrattarietà è stato intrapreso un trattamento con taxani e successivamente con abiraterone. I pazienti con metastasi ossee dolenti o localizzate in punti critici, sono trattati mediante radioterapia. Tra maggio 2012 e maggio 2014, un totale di 10 pazienti sono stati trattati con radioterapia con dose totale 30 Gy/10 frazioni e abiraterone.

Risultati. Una dose-risposta sul controllo del dolore si è avuta dopo 2 settimane nel 90% dei pazienti. Alla 8° settimana, erano responders l'80% dei pazienti (indice di dolore ≤ 4). Il 70% ha ottenuto una risposta completa (indice dolore 1) o una risposta marcata (indice dolore 2). La sopravvivenza globale è stata del 100% a 2 anni. Non si è verificata ipocaliemia, tranne un caso risoltosi dopo somministrazione di deltacortene, e al momento non risultano esserci correlazioni con la radioterapia.

Conclusioni. La Radioterapia elimina il dolore associato alle metastasi ossee in oltre il 70% dei casi. Qualora si osservi una progressione di malattia, nei pazienti metastatici già in terapia ormonale le due opzioni principali sono: trattamento palliativo con radioterapia esterna e docetaxel seguito da abiraterone, per prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita. Dalla nostra esperienza non risultano esserci controindicazioni ad un trattamento combinato, abiraterone - radioterapia.

P120**RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA IPOFRAZIO-****NATA CON TOMOTERAPIA ELICOIDALE IN PAZIENTI AFFETTI DA ADENOCARCINOMA DELLA PROSTATA**

M. Gueci¹, G. Caminiti¹, A. Grillo¹, L. Pollara¹,
M. Mormino¹, G. Mortellaro², F. Sciumè²,
A. Lo Casto¹, G. Ferrera²

¹Università degli Studi di Palermo; ²ARNAS-Civico, Unità di Radioterapia, Palermo, Italia

Scopo: Lo scopo del nostro studio è stato valutare la tossicità acuta in soggetti affetti da carcinoma della prostata, sottoposti a trattamento radiante mediante Tomoterapia Elicoidale con finalità adiuvante o di salvataggio.

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2013 a Gennaio 2014, presso la nostra struttura, 20 pazienti (pz) con età media di 65 anni, hanno eseguito radioterapia con uno schema moderatamente ipofrazionato e boost integrato simultaneo. 10 pz sono stati sottoposti a terapia di salvataggio e 10 pz a terapia adiuvante. Il trattamento radiante è stato effettuato eseguendo una megavolt/tc giornaliera. Sono stati definiti differenti clinical target volume (CTV) sulla base del dato anatomopatologico e di eventuali esami strumentali Pet/Tc: CTV1 loggia prostatica, CTV2 linfonodi regionali e CTV3 linfonodi pet positivi. In particolare, 7 pz sono stati irradiati anche sul CTV2 e 5 sul CTV3. È stata erogata una dose di 63,8 Gy/dt con 2,2 Gy al die/fr al CTV1, di 49,3 Gy/dt con 1,7 Gy al die/fr al CTV2 e di 66,7 Gy/dt con 2,3 Gy al die/fr al CTV3 in 29 frazioni. In 9 su 20 pz è stata inoltre data dall'urologo indicazione a terapia ormonale. La tossicità è stata valutata secondo le scale RTOG/EORTC.

Risultati: Non sono state registrate interruzioni del trattamento radiante e le dosi ai constraints sono state rispettate. Con un follow up (FU) medio di 7 mesi (3-11), abbiamo osservato una tossicità acuta genitourinaria (GU) G1 in 5 pazienti, solo in uno è stata registrata una tossicità di grado 2, 14 pz non hanno riferito alcun disturbo GU. In 16 pazienti non è stata rilevata alcuna tossicità acuta gastrointestinale (GI), 4 pz hanno riportato una tossicità GI di grado 1, nessuna tossicità superiore a G2. Dei 20 pz trattati con finalità adiuvante e di salvataggio, in 18 è stato ottenuto il controllo clinico della malattia. Due pz hanno sviluppato lesioni secondarie a 4 e 5 mesi dalla fine della radioterapia.

Conclusioni. Questo studio dimostra che l'ipofrazionamento moderato con Tomoterapia risulta ben tollerato anche nel trattamento postoperatorio dei pazienti affetti da adenocarcinoma della prostata. L'irradiazione dei linfonodi pelvici ed il sovradosaggio su linfonodi PET positivi non ha determinato l'incidenza di tossicità di grado elevato. È necessario un FU più lungo per valutare i risultati in termini di tossicità tardiva e controllo clinico della malattia.

P121**UTILIZZO DI FIDUCIALS E SPAZIATORI D'ORGANO NELLE NEOPLASIE PROSTATICHE**

NON OPERATE IN ORMONOTERAPIA TRATTATE CON TECNOLOGIA RAPID ARC: VALUTAZIONE DI FATTIBILITA', TOSSICITA' RETTALE E PARAMETRI DOSIMETRICI

S. Bonaduce¹, M. Lioce¹, R. Caponio¹, M.P. Ciliberti¹, A. Milella¹, A. Nardone¹, R. Necchia, A. Pascali¹, G. Scognamillo¹, V. Fazio², M. Traversa², C.D. Gadaleta²

¹U.O. Radioterapia - IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari; ²U.O.C. Radiologia- IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari, Italia

Scopo: Studi randomizzati che utilizzavano la tecnica 3D-CRT nel trattamento radicale del carcinoma prostatico hanno dimostrato un miglior controllo del Prostate-Specific Antigen nei pazienti trattati con dosi più elevate (dose escalation) ma anche un aumento della tossicità rettale e vescicale. Oggi le nuove tecniche di radioterapia ad intensità modulata volumetrica (VMAT) consentono di incrementare significativamente la dose e di ottenere un miglior controllo locale risparmiando gli organi a rischio. Inoltre con l'introduzione sotto guida ecografica nella prostata di markers radiopachi in oro e di sostanze colloidali spaziatrici riassorbibili e con l'ottimale utilizzo delle tecniche di IGRT è possibile ottenere un ulteriore risparmio di organi a rischio e raggiungere dosi superiori ad 80 Gy.

Materiali e Metodi: Abbiamo confrontato 5 pazienti (gruppo A) di età compresa tra i 65 e 78 anni con carcinoma della prostata stadialo cT2a-b N0M0, con PSA di 6,7-9,78 ng/mL e GS mediano 7 a cui sono stati impiantati, sotto guida ecografica, markers radiopachi in oro e sostanze colloidali spaziatrici riassorbibili versus 5 pazienti (gruppo B) con uguali caratteristiche ma non sottoposti a tale impianto. Tutti i pz hanno eseguito trattamento ormonale, sono stati trattati con tecnologia RapidArc con finalità radicale e sono stati sottoposti quotidianamente a Conebeam CT. La prostata è stata irradiata con dose/frazione di 2.3 -2.5 Gy per una dose totale di 65 - 77.4 Gy (EQD2: 74-86.7).

Risultati: Nessun pz del gruppo A ha presentato tossicità enterica, che invece ha interessato il 40% dei pz del gruppo B (G1-G2). Nel gruppo A si è riscontrata una riduzione media del 6.5% nella D15 del retto (52.1 vs 55.7 Gy), del 10.6% nella D25 (44.4 vs 49.7 Gy), del 15.2% nella D35 (38.1 vs 45 Gy) e del 17.4% nella D50 (32.8 vs 39.6 Gy) rispetto al gruppo B. Ad un follow-up mediano di 5.5 mesi (1-18) nessun paziente presenta recidiva di malattia. Solo due pazienti hanno riportato macroematuria dopo inserzione dei fiducials, risoltasi spontaneamente. Nessun pz ha presentato tossicità tardiva rettale.

Conclusioni. La VMAT consente di incrementare significativamente la dose alla prostata risparmiando gli organi a rischio. Dalla nostra esperienza preliminare è emerso che il posizionamento di markers radiopachi in oro e di sostanze colloidali spaziatrici riassorbibili è una tecnica fattibile e ben tollerata che permette un ulteriore risparmio del retto rispetto all'utilizzo della sola tecnica VMAT.

P122

INTEGRAZIONE FRA TERAPIA SISTEMICA E RADIOTERAPIA NEL CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (CRPC)

R. Bevilacqua, A. Tocco, A. Scuderi, E.F. Rizzo, B. De Pasquale, V. Salamone, L. Raffaele, 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: Lo scopo di questo studio è stato la valutazione della risposta, in corso di trattamenti combinati con docetaxel/prednisone e radioterapia concomitante, in pazienti asintomatici con CRPC già prostatectomizzati, in progressione biochimica.

Materiali e Metodi: Da gennaio '13 a ottobre '13 sono stati reclutati tre pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico metastatico in progressione in corso di BAT. Al momento del reclutamento i pazienti, tutti con valori di PSA totale ≥ 10 ng/mL (range 10-34 ng/mL), hanno eseguito PET 11C-colina con evidenziazione di localizzazioni linfonodali ileo-pelvici. Un paziente presentava accumulo patologico ai linfonodi mediastinici. E' stata attuata chemioterapia con docetaxel 75mg/m² ev ogni 3 settimane e prednisone p.o. per quattro cicli, seguita da radioterapia con tecnica 3D CRT con dose di 45-50Gy con frazionamento convenzionale.

Risultati: La compliance dei pazienti al trattamento è stata ottimale. Si è registrato solo un caso di tossicità con proctite di grado 2. Tutti i pazienti hanno completato il trattamento senza interruzione. Sono stati valutati periodicamente i livelli biochimici del PSA. Al termine del trattamento chemioterapico il valore medio di PSA è stato di 25ng/ml con range compreso tra 17.82-34.5 ng/ml. Dopo il trattamento radioterapico il valore medio di PSA è stato di 0.31 ng/mL con range compreso tra 0.7-0.21 ng/ml. Un successivo esame PET, eseguito dopo 45 giorni dalla conclusione della radioterapia, ha dimostrato la negativizzazione delle sedi trattate. La sopravvivenza libera da progressione biochimica è del 100% dopo un periodo osservazionale di otto mesi.

Conclusioni. I dati forniti dalla PET11C-colina hanno consentito di identificare il target e la conseguente ottimizzazione radioterapica in pazienti affetti da CRPC metastatici con elevati livelli sierici di PSA. In questo setting di pazienti, la radioterapia ha permesso il controllo della malattia, dopo l'insuccesso del trattamento chemioterapico.

P123

SIB A TITOLO RADICALE NEL CARCINOMA PROSTATICO: TOSSICITA' ACUTA E TOLLERANZA.

F. Monaco, M. Toninelli, E. Ambrosi, A. Buffoli

U.O. Radioterapia Oncologica-Istituto Clinico S. Anna-Brescia, Italia

Scopo: Valutare i vantaggi in termini di compliance, tolleranza e tossicità acuta nel trattamento con SIB a titolo radicale in pazienti con Adenocarcinoma prostatico.

Materiali e Metodi: Nel periodo compreso tra Novembre 2012 e Novembre 2013 sono stati trattati 18 pazienti con radioterapia radicale su prostata e vescicole seminali, con SIB. L'età media dei pazienti era 71,7 anni, 14 pazienti erano classificati T2N0, 4 pazienti T3N0 con iPSA medio di 10,75 ng/mL. 11 pazienti avevano Gleason 7, 5 pazienti G1 6, 1 G1 8 e 1 G1 9. La dose erogata è stata di 56 Gy su prostata e vescicole seminali con dose frazione di 2 Gy e Boost simultaneo di 70 Gy sulla prostata con dose frazione di 2,5 Gy (28 sedute) con fotoni da 6 MV e tecnica volumetrica Rapidarc.

Risultati: Il trattamento è stato assai ben tollerato con buona compliance dei pazienti. Nello specifico nessuna tossicità acuta (G0) rispettivamente in 14 pazienti a livello rettale e in 7 a livello vescicale; 9 hanno sviluppato tossicità urinaria G1 e 3 rettale G1. Tossicità G2 rettale e vescicale è stata riscontrata rispettivamente in 1 e 2 pazienti.

Conclusioni: Il trattamento con metodica SIB ha evidenziato un'ottima tolleranza sia in termini di tossicità acuta genito-urinaria che di durata complessiva del trattamento radiante. Nulla si può dire, data la limitata osservazione, sulla risposta. La BED calcolata in comparazione con il frazionamento convenzionale di 2 Gy/die è stata di 78 Gy10, con un guadagno temporale di più due settimane (28 rispetto a 39 sedute) con un notevole vantaggio per i pazienti e per la distribuzione logistica delle liste d'attesa.

P124

PROFILASSI DELLA PROCTITE IN PAZIENTI CON TUMORE PROSTATICO SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO RADIOTERAPICO. NOSTRA ESPERIENZA

P. Delia, G. Sansotta, S. De Salvo, S. Pergolizzi, C. De Renzi

U. O. C. Radioterapia Oncologica. Azienda Policlinico Universitario Messina, Italia

Scopo: Utilizzare, un regime dietetico appropriato e una associazione di antinfiammatorio intestinale ad azione locale (beclometasone dipropionato) + mesalazina, per ridurre la comparsa di incidenza della proctite, migliorando così la qualità di vita del paziente, diminuendo drasticamente il rischio di interruzione delle sedute radioterapiche.

Materiali e Metodi. Da Gennaio 2006 a Aprile 2014, presso l'U.O.C. di Radioterapia dell'A.O.U. di Messina, sono stati reclutati 730 pz., affetti da AdenoCa prostata, con Gleason tra 6 e 9, età compresa tra 45 e 65 anni, e Performance Status superiore a 70. I pazienti sono stati suddivisi in due bracci: Braccio A = 365 pz con sola Radioterapia. Braccio B = 365 pz a cui in associazione alla RT veniva somministrato un clisma rettale di beclometasone dipropionato 3 mg + mesalazina 1,5 g granulare per sospensione rettale, alla dose di 2/die dal primo giorno del trattamento radioterapico. Ai pazienti

di entrambi i gruppi, in Radioterapia, veniva prescritta una dieta moderatamente ipercalorica e ipolipidica. Tutti i pazienti sono stati irradiati con Linac X-10 dotato di multileaf collimator, e tecnica isocentrica multiportale. La dose totale erogata è stata compresa tra 70-74 Gy, con frazionamento di 200 cGy/die, ed esclusione delle vescichette seminali dai campi d'irradiazione, alla dose di 54 Gy.

Risultati. Nei pz di gruppo A, sono stati valutati 364 su 365 (99,7%) pz, in quanto 1 ha interrotto il trattamento per insorgenza di enterite acuta refrattaria ai comuni trattamenti farmacologici. La tossicità è stata rilevata in 358 (98,3%) pazienti: Grado 4 in 24 pz (6,7%); Grado 3 in 96 (26,8%); Grado 2 in 175 (48,8%); Grado 1 in 61 (17%); Grado 0 in 8 (2,2%). Nei pz del gruppo B, sono stati valutati 363 su 365 pazienti (99,4%), in quanto 2 hanno interrotto il trattamento in maniera autonoma senza presentare effetti collaterali. La tossicità è stata rilevata in 363 pazienti: Grado 4 in 11 pz (3,0%); Grado 3 in 65 pz (17,9%); Grado 2 in 186 pz (51,2%); Grado 1 in 69 pz (19%); Grado 0 in 32 pz (8,8%).

Conclusioni: Alla luce delle considerazioni sopra esposte, il trattamento profilattico con beclometasone dipropionato + mesalazina si è rilevato efficace nel prevenire la comparsa della proctite nei pazienti sottoposti a trattamento radioterapico, consentendo di portare a termine il trattamento radiante previsto con miglioramento diretto ed indiretto sulla qualità di vita, e con buona tollerabilità.

P125

PREDITTORI CLINICI E DOSIMETRICI DI SINTOMI URINARI ACUTI DOPO RADIOTERAPIA RADICALE PER CARCINOMA PROSTATICO

C. Cozzarini¹, T. Rancati², V. Carillo³, F. Civardi², G. Cattari⁴, P. Franco⁵, B. Avuzzi⁶, C. Degli Esposti⁷, G. Girelli⁸, C. Iotti⁹, F. Palorini³, V. Vavassori¹⁰, R. Valdagni¹, C. Fiorino³

¹Radioterapia, Istituto Scientifico IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ²Programma Prostata, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ³Fisica Sanitaria, Istituto Scientifico IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ⁴Radioterapia, IRCCS-Candiolo, Candiolo (To); ⁵Radioterapia, Ospedale Regionale U. Parini-AUSL Valle d'Aosta, Aosta; ⁶Radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ⁷Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna; ⁸Radioterapia, Ospedale ASL9, Ivrea; ⁹Radioterapia, Arcispedale S. M. Nuova, Reggio Emilia; ¹⁰Radioterapia, Cliniche Gavazzeni-Humanitas, Bergamo, Italia

Scopo: Nel 2010 è stato attivato lo studio osservazionale, prospettico multicentrico DUE-01 (Disfunzione Urinaria ed Eretille) teso a sviluppare modelli predittivi di tossicità urinaria e disfunzione erettile da radioterapia a fasci esterni ad alta dose per carcinoma prostatico. Questa analisi ad interim è tesa ad identificare eventuali correlazioni tra variabili clinico/dosimetriche e specifici

ci sintomi urinari acuti a fine RT valutati con il questionario IPSS (qIPSS).

Materiali e Metodi. Il qIPSS è stato compilato pre e a fine RT. Quale descrittore dosimetrico è stata scelta la dose settimanale alla superficie assoluta (in cm²) della parete vescicale (DSHw). Quali variabili cliniche sono stati considerati: stadio T clinico, eventuali comorbidità e/o farmaci assunti, ormonoterapia (HORM) neoadiuvante e/o concomitante, pregressa chirurgia addominale, uso di alcool, fumo, BMI. È stata adottata una procedura "backward" basata sulla predizione dell'ottimizzazione (minimizzazione dei residui) per selezionare le variabili da includere nei modelli logistici predittivi dei diversi sintomi descritti da qIPSS: quali end-point sono stati scelti i disturbi moderati-severi (punteggi 3-4). È stato utilizzato un software dedicato all'estrazione dei dati e analisi statistiche avanzate.

Tabella 1.

Risultati. A oggi, sono disponibili dati completi di 262 pazienti, 120 trattati a frazionamento convenzionale (1.8 Gy/fr, mediana 78) e 142 con moderato ipofrazionamento (IPO, 2.5.2.65 Gy/fr, mediana 71.4). Il fumo è risultato indipendentemente predittivo del senso di incompleto svuotamento (Odds Ratio 6.20), intermittenza (2.71), urgenza (2.81) e sgocciolamento (2.37), l'ormonoterapia dell'intermittenza (4.30) e gli antiipertensivi del mito ipovalido (1.95). I punteggi basali dei vari items erano inoltre predittivi per tutti i sintomi (OR 1.50-2.59) tranne l'intermittenza. I parametri DSHw correlavano con un rischio incrementato di frequenza, intermittenza, urgenza e nicturia. I vari modelli predittivi hanno dimostrato potere discriminante medio-elevato (AUC 0.62-0.85) e adeguata robustezza (ottimismo basato su bootstrap: 2-6%). I risultati si sono confermati anche escludendo i pazienti fortemente sintomatici pre-RT, mentre l'impatto dei parametri DHSw è

risultato più forte nella coorte IPO.

Conclusioni. Il fumo e altri parametri clinico/dosimetrici predicono fortemente specifici sintomi urinari acuti; le condizioni basali modulano fortemente il rischio di 6 su 7 specifici disturbi.

P126

CONSIDERAZIONI CLINICO-DOSIMETRICHE NELLA PRESCRIZIONE DI UN RITRATTAMENTO DI NEOPLASIA PROSTATICA: ESPERIENZA DELL'UNITA' DI RADIOTERAPIA (UOC) ONCOLOGICA DELL'OSPEDALE S. PIETRO FBF

M. Valentino¹, I. Annessi¹, F.M. Aquilanti¹, M.C. Barba², F. Bianciardi^{1,2}, C. D'Ambrosio^{1,2}, A. Di Palma¹, R. El Gawhary^{1,2}, G.H. Raza^{1,2}, L. Verna¹, P. Gentile^{1,2}

¹UOC di Radioterapia Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli di Roma, ²UPMC San Pietro Fatebenefratelli di Roma, Italia

Scopo: Valutazione preliminare sul controllo locale e sulla tossicità acuta e a medio termine nel ritrattamento radioterapico di salvataggio con tecnica IMRT-SIB. Valutazioni clinico-dosimetriche impiegate nella scelta della dose di prescrizione.

Materiali e Metodi: Dal 2011 al 2013, sei pazienti affetti da recidiva locale di neoplasia prostatica (3/6 sottoposti a tipizzazione istologica) sono stati considerati elegibili ad un ritrattamento radioterapico di salvataggio. Prima della radioterapia tutti i pazienti sono stati sottoposti ad accurato staging al fine di escludere la presenza di secondarismi e contestuale valutazione cistoscopica (4/6 pz) e rettoscopica (4/6 pz) per valutare il trofismo delle mucose pre-reirradiazione. La dose media di prescrizione impiegata per il primo trattamento era stata di 73,3 Gy (70-74) a 2 Gy/die utilizzando una tecnica 3DCRT (4/6 pazienti) e 2D (2/6 pazienti). Per la seconda irradiazione è stata impiegata una tecnica IMRT con una dose media di 48 Gy (2/6 paz) ed IMRT-SIB con una dose media di 49.63 Gy (4/6 pazienti). La NTD2 media del II° trattamento è stata di 58.1 Gy (40-64.3) e la NTD2 cumulativa dei due trattamenti è stata di 130.4 Gy (114-138.3). **Risultati:** Ad un FUP medio di 6,6 mesi si è evidenziato una graduale riduzione del PSA tot. (da 5,5 ng/mL media pre II° RT a 3,3 ng/mL media post II° RT). In 1 paziente si è assistito alla comparsa di secondarismi ossei a 6 mesi dal I° trattamento. La tossicità rettale è stata di grado 2 (RTOG) in 4/6 paz. In 1 paz è comparsa una tossicità genito-urinaria da correlare al frazionamento alterato.

Conclusioni: I dati relativi alle prime esperienze di ritrattamento con IMRT della nostra U.O.C evidenziano risultati incoraggianti, in termini di riduzione dei valori del PSA e di tossicità acuta e a medio termine, impiegando dosi < a 50 Gy.

P127

ORMONOTERAPIA, CARDIOPATIE E 3DCRT IPO-FRAZIONATA NELLA NEOPLASIA PROSTATICA

F. Tramacere, A. Pignatelli, R. Castagna, C. De Luca, C. De Tommaso, M.C. Francavilla, M. Vinella, M. Portaluri

Radioterapia Ospedale A. Perrino ASL Brindisi, Italia

Scopo: Valutare l'uso della ormonoterapia (OT) nel tumore prostatico radio-trattato e delle cardiopatie (CP) in un gruppo di pz sottoposti a ipofrazionamento moderato della prostata.

Materiali e Metodi: Sono stati trattati 97 pazienti (pz) con 3DCRT su prostata e vescichette ad una dose totale di 62 Gy e dose frazione di 3,1 Gy die 4 frazioni a settimana. L'età media alla diagnosi è stata di 71 anni (mediana 72, range 53-82). Il 17% aveva stadio favorevole (FAV), il 40% intermedio (INT) e il 40% sfavorevole (SFA). Il PSA medio alla diagnosi era di 26, mediano 11 (range 1,8- 465). L'OT è stata effettuata nel 92% dei pz; un pz aveva effettuato orchietomia. Il 31% aveva usato un blocco androgenico totale, il 31% un periferico, l'8% un LH-RH analogo. La durata media della OT è stata di 15 mesi, mediana 14,5 mesi (range 4-60 mesi). L'88% l'ha usata prima della RT, il 90% durante la RT e l'86% dopo la RT. 11 pz lamentavano una CP pre OT-RT. Il follow-up medio è stato di 39,5 mesi, mediano 39, (range 25).

Risultati: Lo stato in vita di questi pz è: vivo senza malattia (NED) 83%, vivo con malattia (AWD) 12%, morto per la malattia (DOC) 2%, morto per altre cause (DOC) 3%. Il PSA medio e di 2,2, mediano 0,17 (range 0). Attualmente sono in recidiva biochimica 0/17 FAV, 5/40 (12%) INT e 8/40 (20%) SFA. Al follow-up 27 pz sono in trattamento con OT. Le CP sono state rilevate in 19 pz (20%) di cui 2 pz deceduti x infarto del miocardio e 5 con grave CP. Inoltre 1 pz ha avuto un ictus cerebrale.

Conclusioni: L'ormonoterapia viene largamente utilizzata in stadi FAV, infatti è stata prescritta in 16/17 pz FAV, 1 pz FAV è stato sottoposto a castrazione chirurgica. La durata media della OT FAV è stata di 18 mesi (mediana 12,5 mesi; range 0-48). 3 pz FAV al follow-up continuano OT sotto consiglio urologico senza aver mai sospeso e senza evidenza di malattia. Per quanto riguarda le CP si è evidenziata una prevalenza del 20% e con un incremento anche della gravità delle CP. Tale dato è maggiore rispetto al 10.6% che viene rilevato dalla prevalenza delle CP nella popolazione italiana maggiore di 50 anni nell'indagine ISTAT "Aspetti della vita quotidiana Anno 2013". Quanto emerge richiama l'importanza di una più appropriata indicazione dell'OT per il rischio di comparsa di CP.

P128

ANALISI DOSIMETRICA RETROSTETTIVA PER TRATTAMENTI DI LOGGIA PROSTATICA POST-OPERATORIA. PRIMI RISULTATI UTILIZZANDO UN SISTEMA DI ANALISI SVILUPPATO IN HOUSE: PRODVH

C. Cozzaglio¹, L. Spiazzi², L. Donadoni¹, L. Triggiani¹, L. Baushi¹, P. Borghetti¹, S. Pedretti¹, R. Avitabile^{2,3},

M. Buglione¹, S.M. Magrini¹

¹Cattedra di Radioterapia, Università degli Studi di Brescia, Istituto del Radio "Olindo Alberti" Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia; ²Unità Operativa di Fisica Sanitaria Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia; ³Medipass S.R.L, Bologna, Italia

Scopo: L'istituto del Radio ha in corso una analisi retrospettiva degli outcome clinici per pazienti che hanno effettuato trattamento postoperatorio per cancro prostatico. Per potere effettuare valutazioni dosimetriche, abbiamo iniziato una analisi dei DVH dei pazienti con un software sviluppato autonomamente: PRODVH. In questo lavoro presentiamo i dati preliminari riguardanti 105 dei 388 pazienti inclusi nel database.

Materiale e Metodi: Per poter confrontare in modo quantitativo piani erogati con un numero di frazioni diverse si è scelto di utilizzare i BEDVH istogrammi in cui in ascissa è la BED ottenuta con la assunzione del modello lineare quadratico e in ordinata il volume che riceve almeno la BED in ascissa. Dato che per un numero fisso di frazioni la relazione dose-BED è biunivoca, il BEDVH si può costruire direttamente dal DVH, senza passare dalla effettiva distribuzione di dose (questa assunzione non è vera se si tratta di DVH di una somma di piani). Per ottenere dati interpretabili in modo semplice si è deciso di ricostruire DVH equivalenti per 35 frazioni (indipendentemente dal frazionamento originario) denominati DVHbio dove il suffisso bio sta a indicare che in ascissa non c'è la dose fisica, ma quella equivalente per 35 frazioni. Abbiamo confrontato i DVHbio medi per gruppi di tossicità. La media è effettuata sulle dosi corrispondenti a una percentuale di volume. Abbiamo anche confrontato DVHbio medi per tipologia di tecnica. 59 pazienti hanno ricevuto un trattamento con IGRT e tecnica VMAT, 46 con tecnica 3D box. Abbiamo effettuato i test t-Student per confrontare punto per punto i DVHbio medi.

Risultati: La figura riporta, a titolo di esempio il confronto dei DVHbio medi per il retto con alpha/beta 3 Gy per le due tecniche. Il volume medio del PTV per 3D box è stato 239 ml (DS 58 ml) quello per VMAT-IGRT 219 ml (DS 55 ml), la loro differenza è significativa (p=0,04). I volumi rettali e vescicali per 3D box e VMAT non sono risultati statisticamente significativamente diversi (retto 3D 68 ml, VMAT-IGRT 71 ml; Vescica 3D 232 ml, VMAT 274 ml).

Conclusioni: La riduzione dei volumi del PTV consentita dalla maggiore accuratezza del trattamento con IGRT si riflette in una minore dose su grandi volumi del retto con tecnica VMAT. Poiché i DVHbio medi per tossicità rettali e vescicali mostrano una correlazione statisticamente significativa con le basse dosi su grandi volumi si può ipotizzare che la VMAT-IGRT permetta un miglior profilo di tossicità.

Figura 1.

P129

VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ ACUTA IN CORSO DI TRATTAMENTO DELLA IGRT CON MARKERS FIDUCIALI NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DEL CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO INTERMEDIO ED ALTO IN ASSOCIAZIONE A DEPRIVAZIONE ANDROGENICA: 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 dimostrato in letteratura, rappresenta un valido ed affidabile strumento per il controllo giornaliero della posizione della ghiandola prostatica nel trattamento radioterapico del carcinoma prostatico. Scopo di questa analisi preliminare è la valutazione della tossicità acuta in corso di trattamento genito-urinaria (GU) e gastro-intestinale (GI) secondo RTOG.

Materiali e Metodi. Presso la nostra Struttura, da maggio 2011 ad aprile 2014, 39 pazienti affetti da adenocarcinoma della prostata ad intermedio ed alto rischio sono stati sottoposti a IGRT con MF intraprostatici in associazione a deprivazione androgenica secondo la classe di rischio di D'Amico. La procedura di impianto, effettuata dallo specialista urologo per via transrettale e sotto guida ecografica, prevede l'inserimento di 3 MF, a livello della base, della zona equatoriale e dell'apice della prostata. I primi 18 pazienti sono stati trattati con frazionamento convenzionale (FC) con IGRT 3D-CRT o IMRT (78 Gy/2 Gy die/39 fr). I restanti 21 pazienti sono stati sottoposti a IGRT IMRT con ipofrazionamento moderato (IPO) (72 Gy/2.4 Gy die/30 fr.) Il CTV comprendeva l'intera ghiandola prostatica e le vescicole seminali; nell'IPO, il PTV è stato ottenuto dal CTV con un margine anisotropico pari a 0,7 mm in tutte le direzioni eccetto posteriormente, dove il margine è stato

di 0,5 mm; e nel FC il margine anisotropico è stato di 1 cm tutte le direzioni e posteriormente di 0,8 mm. Gli organi a rischio presi in considerazione sono stati la vescica, il retto, le teste femorali e il bulbo penieno, il tenue e i testicoli.

Risultati. La tossicità acuta GU G2 e G3 nei pazienti sottoposti a FC è risultata essere del 11% e 0%, rispettivamente, mentre nell'IPO è risultata del 20% e 5% rispettivamente. La tossicità acuta GE G2 e G3 nei pazienti sottoposti a FC è risultata essere del 5% e 0%, rispettivamente, mentre nell'IPO è risultata pari al 5% e 15%, rispettivamente.

Conclusioni. L'analisi preliminare della nostra limitata casistica ha dimostrato che l'IPO moderato con IGRT-IMRT determina una tossicità acuta GU \geq G2 in corso di trattamento superiore al FC ed in linea con i dati di letteratura. Mentre, per quanto concerne la tossicità acuta GE G3 il tasso ad oggi rilevato è superiore rispetto ai dati pubblicati. È in corso l'arruolamento di ulteriori pazienti e la prosecuzione del follow up, così da evincere dati statisticamente più significativi.

P130

VALUTAZIONE DELLA MIGRAZIONE DEI MARKERS FIDUCIALI INTRAPROSTATICI DURANTE IL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO IPOFRAZIONATO 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. Porpiglia,²
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. Scopo di questo studio è valutare l'eventuale migrazione dei MF e definire un protocollo interno per l'attuazione di adeguate misure correttive.

Materiali e Metodi. Presso la nostra Struttura, da maggio 2011 ad aprile 2014, 43 pazienti affetti da adenocarcinoma della prostata ad intermedio ed alto rischio sono stati sottoposti a IGRT con MF introdotti per via transrettale e sotto guida ecografica. Per questo studio, sono stati analizzati 28 pazienti sottoposti a trattamento radioterapico ipofrazionato con IMRT (72 Gy/2.4 Gy die/30 frazioni) in associazione a deprivazione androgenica secondo la classe di rischio. Ciascun paziente è stato sottoposto a TC di controllo alla seconda, terza e quarta settimana di trattamento. I MF sono stati contor-

nati su tutte le immagini TC. 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 assiali della TC di pianificazione e delle successive TC di rivalutazione e b) misura della IMD sulle immagini portali quotidiane. In particolare è stato calcolato lo scarto fra le IMD misurate sulle immagini della TC di pianificazione e sulle TC successive ed in modo analogo è stato calcolato lo scarto fra le IMD misurate sulle immagini portali, tenendo come riferimento la DRR della TC di pianificazione.

Risultati. Dall'analisi degli scarti calcolati nel nostro campione di 28 pazienti su immagini TC e immagini portali si evidenzia uno spostamento medio pari a 1 mm, con uno scarto massimo pari a 3 mm. Tale scarto massimo è coerente con la sensibilità della metodica, dove precedenti valutazioni avevano evidenziato una soglia minima inferiore a 3 mm. I due metodi sono risultati pertanto sovrapponibili.

Conclusioni. L'entità della migrazione dei MF risulta essere in accordo con i dati di letteratura. Dalla nostra analisi, seppur preliminare, si deduce che uno scarto superiore a 3 mm può essere considerato come indicatore di migrazione di semi. Tale valore costituisce una soglia al di sopra della quale si rende necessario, quale misura correttiva, l'utilizzo di una nuova DRR di riferimento per le successive immagini portali di verifica.

P131

RECIDIVE LINFONODALI IN PAZIENTI CON TUMORE DELLA PROSTATA A RISCHIO ALTO ED ALTISSIMO TRATTATI CON 3D-CRT SU PROSTATA E VESCICOLE SEMINALI E TERAPIA ORMONALE CONCOMITANTE

S. Borghesi¹, L. Lastrucci¹, S. Bertocci^{1,2}, V. Radicchia^{3,1}, V. Bini⁴, A. Rampini¹, R. De Majo¹, P. Pernici¹, P.G. Gennari¹, G. Buonfrate¹, P. Ponticelli¹

¹Radioterapia, Ospedale San Donato, Arezzo;

²Radioterapia, Università degli Studi di Firenze;

³Radioterapia, Università degli Studi di Perugia;

⁴Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia, Italia

Scopo: valutare le recidive linfonodali in pazienti affetti da tumore prostatico N0 sottoposti radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT) radicale su sola prostata e vescicole seminali, in associazione ad ormonoterapia a lungo termine (LC-ADT).

Materiali e Metodi: sono stati analizzati retrospettivamente 176 pazienti consecutivi (età mediana 75 anni, range 59-83), trattati dal 2002 al 2013 presso la Radioterapia di Arezzo per adenocarcinoma prostatico a rischio alto (159 casi) e molto alto (17 casi), secondo la classificazione NCCN 2014. I pazienti hanno ricevuto una dose media 76 Gy (range 70-80 Gy), con frazionamento convenzionale. L'ADT è stata effettuata per un periodo mediano di 25.2 mesi (range 15-39.5). I pazienti con recidiva biochimica secondo la Consensus

ASTRO Phoenix sono stati ristadiati con TC torace e addome con mdc e scintigrafia ossea.

Risultati: ad un follow-up mediano di 54.4 mesi (range 1-141.7), la sopravvivenza libera da recidiva biochimica a 5 anni è stata 83.5%, la sopravvivenza globale 81.3%, la sopravvivenza cancro specifica 96.6%. Le recidive linfonodali sono state il 3.4%, insorte prevalentemente entro i primi 12 mesi dal termine della RT. In un solo caso (0.56%) la recidiva linfonodale è insorta a livello pelvico, negli altri casi a livello lombo-aortico. All'analisi multivariata (Cox regression analysis) sono risultati fattori correlati con la sopravvivenza libera da recidiva linfonodale la DTF, l'età e il GS. Le metastasi ossee si sono presentate nel 6,8% dei casi, in tre pazienti si è avuta ripresa linfonodale e ossea sincrona. La sopravvivenza libera da metastasi ossee e quella libera da metastasi linfonodali a 5 anni è stata rispettivamente del 93.2% e 96.6%.

Conclusioni: i nostri dati, seppur su una casistica limitata e retrospettiva, suggeriscono che anche in pazienti ad alto ed altissimo rischio la RT su prostata e vescicole seminali in concomitanza a LC-ADT non sembra essere associata ad un elevato rischio di recidive linfonodali pelviche.

P132

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA COME TRATTAMENTO LOCO-REGIONALE DI LIMITATE SEDI METASTATICHE LINFONODALI ED OSSEE DA CANCRO PROSTATICO: ANALISI DI 99 PAZIENTI

S. Grespi, C. Menichelli, A. Fanelli, S. Tubin, G. Pastore, F. Casamassima

Istituto di ricerche cliniche Ecomedica, CENTRO DI RADIOTERAPIA, Empoli (FI), Italia

Scopo: Nei pazienti con cancro prostatico ricorrente, stabile se la recidiva di malattia è locale o sistemica è essenziale per una corretta strategia terapeutica in II linea. Lo scopo di questa analisi è stabilire l'impatto del trattamento stereotassico (SBRT) sul controllo locale (LC), sulla sopravvivenza globale (OS) ed il controllo libero da malattia (PFS) utilizzando la TC-PET-Colina come rilevatore di malattia linfonodale e/o ossea limitata.

Materiali e Metodi: Dal Giugno 2003 al Febbraio 2014, abbiamo trattato 99 pazienti con età mediana 65 anni (range 46-85 anni), con ripresa di malattia in sedi limitate da Ca prostatico. Il primitivo era stato trattato con prostatectomia (10 pazienti), radioterapia radicale (29 pazienti) o entrambe (60 pazienti). La sede di ripresa di malattia, evidenziata dall'aumento del PSA e diagnosticata con TC e TC-PET Colina, è apparsa in 46/99 pazienti a livello linfonodale, in 20/99 pazienti a livello osseo ed in 10/99 pazienti in entrambe le sedi. Il PSA mediano è stato 1.04 ng/mL (range 0.1-77.6) nei pazienti con PET negativa e 5.65 ng/mL (range 0.37-181.6) nei pazienti con PET positiva (p<0.05). Tra gli esami di rivalutazione, oltre all'esecuzione della TC e TC-PET-Colina (a 60 giorni dalla fine della SBRT ed ogni 3 mesi successivamente), è stato utilizzato il

dosaggio del PSA come indice di risposta/ripresa di malattia. Il trattamento SBRT è stato erogato con LINAC 6 MV (ElektaSynergy) con verifica del set-up e della posizione dell'isocentro mediante Cone-BeamCT coregistrata con la TC di centraggio.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 53 mesi (range 3-120 mesi). Al momento dell'analisi 56/99 pazienti sono viventi (56,5%), 32/99 deceduti (32,4%) e 11/99 persi al Follow-up (11,1%). A 3 anni il LC, l'OS e PFS sono risultate del 82.8%, del 84.8% e del 17% rispettivamente. La tossicità rilevata non ha mai superato il G1 (scala RTOG) interessando il 15% dei pazienti con episodi di nausea e/o diarrea nei trattamenti in regione addominale o pelvica.

Conclusioni: La SBRT rappresenta una scelta terapeutica efficace nei pazienti con malattia recidivante localizzata in sedi anatomiche limitate per numero e dimensioni, così da procrastinare l'utilizzo di terapie sistemiche. Il trattamento appare efficace per l'elevata percentuale di LC e sicuro per la bassa incidenza di effetti collaterali. La TC-PET-Colina appare un utile strumento per l'identificazione delle sedi da trattare e valutare l'andamento della malattia nel follow-up assieme ai valori di PSA.

P133

ASSOCIAZIONE DELLA TERAPIA ORMONALE (HT) E RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO (SRT) IN PAZIENTI CON RECIDIVA BIOCHIMICA DI MALATTIA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE PER CA PROSTATICO

P. Tini¹, P. Pastina¹, G. Battaglia², V. Nardone², T. Carfagno¹, M. Vannini¹, L. Semeraro², O. Moussa², L. Pirtoli²

¹UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese; ²Scienze Radiologiche, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Siena, Italia

Scopo: Analizzare il ruolo della terapia ormonale (HT) integrata alla radioterapia nel trattamento di salvataggio per recidiva biochimica di malattia nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale.

Materiali e Metodi: 102 pazienti trattati con radioterapia di salvataggio (SRT) dopo prostatectomia radicale da Giugno 2000 a Ottobre 2011 presso il Nostro Istituto sono stati analizzati retrospettivamente. La SRT era stata eseguita alla ripresa biochimica di malattia considerata come 2 misurazioni consecutive con PSA >0,2 ng/mL. I pazienti sono stati stratificati a seconda dell'assunzione, tipologia e timing della HT. Abbiamo valutato la correlazione tra controllo biochimico di malattia (b-DFS), parametri clinici (PSA pre-RT, Gleason Score, Stadio Patologico, stato margini chirurgici, Invasione delle vescichette seminali e dose totale SRT), e l'utilizzo della HT.

Risultati: La mediana di follow-up era di 64 mesi. La mediana di b-DFS era 32 mesi. Il valore medio di

PSA-pre RT era di 2,08 ng/mL (range 0,2-17,8). L'analisi multivariata ha identificato come principali fattori prognostici: il PSA pre-RT >0,3 ng/mL e l'estensione extracapsulare. L'utilizzo della HT globalmente non è risultato essere un fattore prognostico indipendente. L'analisi per sottogruppi ha evidenziato che l'efficacia della HT era legata al timing rispetto alla SRT e al valore di PSA pre-RT. Il vantaggio della HT è dimostrato solo in particolari sottogruppi di pazienti "HT-naive" prima dell'inizio della SRT. In particolare nel sottogruppo di pazienti con PSA pre-RT >2,5 ng/mL l'utilizzo della HT concomitante e sequenziale al trattamento SRT dimostrava un vantaggio significativo in termini di b-DFS (9 mesi vs 20 mesi; p=0,003). Nel sottogruppo di pazienti con PSA pre-RT <1 ng/mL l'aggiunta della HT non dimostrava un vantaggio prognostico (p=0,65), mentre, nel sottogruppo di pazienti con PSA pre-RT compresi tra 1 ng/mL e 2,5 ng/mL, si evidenziava un trend favorevole per l'uso della HT (p=0,07).

Conclusioni: I nostri dati suggeriscono che la HT possa svolgere un ruolo prognostico, associata a SRT alla ripresa biochimica di malattia, solo nei pazienti "HT-naive" e in relazione ai valori di PSA pre-RT.

P134

TOSSICITÀ INTESTINALE DA IRRADIAZIONE DELL'AREA LINFONODALE PELVICA DOPO PROSTATECTOMIA IN PAZIENTI TRATTATI CON DIVERSE TECNICHE IMRT: ANALISI PRELIMINARE DEI FATTORI PREDITTIVI

L. Perna¹, G. Agnello¹, C. Fiorino¹, N. Slim, C. Deantoni², V. Sacco², A. Sbalchiero², N. Di Muzio², R. Calandrino¹, C. Cozzarini²

¹Servizio di Fisica Sanitaria e ²Radioterapia, Istituto Scientifico IRCCS Ospedale San Raffaele-Milano, Italia

Scopo. Valutare i fattori predittivi, clinico/dosimetrici, di tossicità intestinali (TI) in pazienti (pz) trattati con irradiazione dell'area linfonodale pelvica (WPRT) con diverse tecniche IMRT dopo prostatectomia.

Materiali e Metodi. Dal 2012 è attivo uno studio prospettico finalizzato a valutare la tossicità intestinale, ematologica e urinaria da WPRT. La valutazione della TI è effettuata mediante il questionario IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) compilato dai pz a inizio, metà e fine RT, quindi a 3-6-12-24-30-36 mesi. Questa analisi preliminare riguarda i primi 100 pz arruolati, trattati con IMRT (20), VMAT (50) o Tomoterapia (30) con intento adiuvante (57) o salvataggio (43), con frazionamento convenzionale (1.8Gy/fr; n=29) o moderato ipo-frazionamento (2.35-2.60Gy/fr; n=71). La dose di prescrizione alla loggia prostatica è stata 72-75.6 Gy e 65.8-72.8 Gy, all'area linfonodale pelvica 50.4-51.8 Gy, rispettivamente nei due gruppi. Per ogni pz si sono registrati le informazioni cliniche

rilevanti e i DVH relativi alle anse intestinali (AI), sigma colon (SC) e retto. La correlazione tra punteggio IBDQ relativo al dominio dei sintomi intestinali (IBDQi) e parametri clinici/DVH è stata testata mediante regressione logistica.

Risultati. Le differenze di IBDQ (DIBDQ) sono risultate significative: 197 (basale), 180 (metà RT) e 176 (fine RT) ($p < 0.05$); il punteggio IBDQb si è ridotto (=peggiolato) da 65 a 59 e 57 ($p < 0.05$). Le differenze inerenti gli altri sotto-domini sono risultate meno pronunciate. L'analisi univariata ha mostrato una correlazione significativa tra DIBDQi e ormonoterapia ($p = 0.028$, $OR = 3.3$) e i parametri del DVH-SC nel range V40-V50 (volume assoluto/relativo che riceveva ≥ 40 -50 Gy; $p = 0.07$ -0.13), mentre nessuna correlazione è emersa con DVH-AI e il DVH del retto o altre variabili cliniche. Dall'analisi ROC è emerso che il valore di soglia per DVH-SC era V40<60%: DIBDQb era altamente ridotto nei pz con V40 di SC inferiore a questo valore ($OR: 4.7$, $p = 0.045$, $AUC: 0.70$).

Conclusioni. Il questionario IBDQ consente di valutare i sintomi intestinali nei pazienti trattati con WPRT con tecniche IMRT. Sulla base dei primi risultati, i parametri maggiormente predittivi di TI sono l'ormonoterapia e la porzione di SC che riceve 40-50Gy. Questo studio è patrocinato da AIRC (Associazione Italiana Ricerca Cancro): Investigator Grant # 14603.

P135

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA NEL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE OLIGOMETASTATICO DA TUMORE DELLA PROSTATA

G. Beltramo, A. Bergantin, A.M. Martinotti, C. Vite, F. Ria, M. Invernizzi, L.C. Bianchi

Cyberknife Center, Centro Diagnostico Italiano, Milano, Italia

Scopo: Nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico dopo trattamento con intento radicale la deprivazione androgenica (ADT) è considerato lo standard attuale. Questa categoria di pazienti presenta lunghe aspettative di vita e pertanto approcci terapeutici non invasivi potrebbero essere di grande ausilio. Abbiamo studiato il ruolo della Radioterapia Stereotassica con Cyberknife con l'obiettivo di rinviare l'avvio della deprivazione androgenica.

Metodi e Materiali: Tra il Marzo 2009 e il Marzo 2013 una corte di 30 pazienti con un numero non superiore a 3 sincrone metastasi linfonodali secondarie a carcinoma della prostata (47 lesioni, con un volume medio di 12,92 cc, range 0,39-111,27), sono stati sottoposti ad un trattamento Radioterapico Stereotassico con Cyberknife, con dosi di prescrizione di 3000-3600 cGy somministrate in 3 sedute. L'età media dei pazienti era di 68 anni (range 55-84). Per 14 lesioni (37%) il trattamento Radioterapico Stereotassico è stato eseguito su recidiva adenopatica in pregresso campo di irradiazione. Il trattamento di deprivazione androgenica fu avviato, se in corso di follow up furono rilevate più di tre

localizzazioni metastatiche.

Risultati: Il trattamento con Cyberknife è stato ben tollerato, non abbiamo registrato segni di tossicità acuta o tardiva significativi. Il controllo locale di malattia è stato raggiunto nel 100% dei casi trattati. In 11 e 3 pazienti, rispettivamente, è stato necessario eseguire un secondo e terzo trattamento di salvataggio per progressione linfonodale o ossea di malattia. Il tempo mediano alla progressione clinica è stato di 14 mesi (range 3-54). Dopo un follow-up medio di 33 mesi (range 13-73), 16 pazienti hanno iniziato il trattamento di soppressione androgenica per progressione sistemica di malattia, con un tempo libero dalla terapia ad 1 anno nel 80% dei pazienti e a 2 anni nel 65%. Il trattamento Radioterapico Stereotassico con Cyberknife ha permesso di procrastinare mediamente l'avvio della soppressione androgenica di 26 mesi (range 4-56).

Conclusioni: Sebbene il trattamento di deprivazione androgenica è considerato il trattamento d'elezione nei pazienti con malattia prostatica oligometastatica, la potenziale tossicità correlata, suggerisce che un'efficace terapia locale potrebbe ridurre l'onere di tale terapia. Dalla nostra esperienza risulta che il trattamento Radioterapico Stereotassico con Cyberknife è un'opzione terapeutica sicura ed efficace e potrebbe pertanto procrastinare l'inizio della deprivazione androgenica.

P136

VALUTAZIONE RM DEL TUMOR SHRINKAGE IN PAZIENTI CON CARCINOMA PROSTATICO TRATTATI CON ORMONOTERAPIA (HT) E RADIOTERAPIA RADICALE (RRT)

R.L.E. Liardo, A.S. Pagana, E.F. Rizzo, D. Marletta, C. Spatola, G. Privitera

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

Scopo: Obiettivo dello studio è stato la valutazione, tramite esame RM, del tumor shrinkage in pazienti con carcinoma della prostata, trattati con ormonoterapia e radioterapia radicale.

Materiali e Metodi: Dal gennaio 2012 a dicembre 2013, sono stati selezionati dodici pazienti, di età compresa tra 68 e 76 anni (mediana: 73 anni), con diagnosi istologica di adenocarcinoma prostatico (rischio intermedio), per essere trattati con HT e radioterapia radicale. Il disegno dello studio era di valutare l'eventuale tumor shrinkage durante il trattamento. A tal fine si è proceduto come segue: a) esecuzione di RM1 (basale) all'inizio della HT come terapia neoadiuvante; b) TC di simulazione, RM2 ed inizio della radioterapia (dopo tre mesi); c) RM3 a sei mesi dalla fine della radioterapia. Tutti i pazienti, previa valutazione clinica e visita cardiologica, hanno eseguito l'HT con bicalutamide (150 mg/die). Il trattamento radiante è stato effettuato con tecnica 3D-conformazionale e dose totale di 72,5 Gy (2,5 Gy /die; 29 fr). La valutazione del tumor shrinkage è stata effettuata mediante RM dell'addome inferiore e

scavo pelvico senza e con mdc, utilizzando sequenze 3D-FSPGR. Gli esami RM sono stati eseguiti presso la nostra U.O. e valutati dalla stessa équipe.

Risultati: Tutti i pazienti hanno completato la RRT e l'HT. La radioterapia è stata ben tollerata, senza eventi di tossicità acuta G3 e G4 (secondo CTCAE v 4.0). Dieci pazienti hanno sviluppato ginecomastia. La RM2, dopo tre mesi di HT, ha mostrato, una riduzione dimensionale del volume prostatico variabile tra il 5% e il 19% dal volume iniziale. La RM3, post RRT, ha mostrato una ulteriore riduzione volumetrica, variabile tra il 7% e il 16%. Il volume prostatico si è ridotto in misura variabile tra i 5 cc ed i 13 cc.

Conclusioni: I risultati ottenuti, dimostrano l'efficacia della terapia ormonale e della radioterapia nella riduzione dimensionale della prostata. Il downsizing ottenuto con HT neoadiuvante alla radioterapia, rappresenta un primo step per futuri studi di imaging multimodale per l'ottimizzazione dei trattamenti radioterapici, anche in rapporto alle diverse modalità di frazionamento della dose.

P137

SOPRAVVIVENZA LIBERA DA RECIDIVA BIOCHIMICA (bDFS) E TOSSICITÀ TARDIVA NEI PAZIENTI (PZ) CON CARCINOMA (CR) PROSTATICO A BASSO E INTERMEDIO RISCHIO: ANALISI COMPARATA DEI RISULTATI DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE (RP) E RADIOTERAPIA ESTERNA (RT)

A. Lamacchia², A. Favia², A. Errico¹, A. Natuno¹, D. Di Cosmo¹, G. Squeo¹, S. Carbone¹, R. D'Agostino², C.M. Malcangi², A.M. Cicoria², A. De Zio², S. Bambace¹

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

Scopo: RT e RP rappresentano le 2 terapie radicali standard per il trattamento della neoplasia prostatica a rischio basso e intermedio. Abbiamo effettuato un'analisi comparata retrospettiva di bDFS e tossicità tardiva a 5 anni in 2 gruppi(gr) di pz affetti da Cr della prostata localizzato trattati con RT o RP.

Materiali e Metodi: Abbiamo fatto uno studio retrospettivo di coorte basato su un campione di 180 pz sottoposti a RT o RP per Cr prostatico localizzato a rischio basso e intermedio. Il gr.1 comprende 90 pz, di cui 20 a basso rischio e 70 a rischio intermedio, trattati da Maggio 2008 a Dicembre 2010 presso il nostro Centro con 3DCRT mediante LINAC 6-15MV per una dose totale(DT) di 80Gy su prostata e 70Gy su vescichette seminali per i pz a rischio intermedio e per una DT di 80Gy solo sulla prostata per i pz a basso rischio. Il gr.2 comprende 90 pz sottoposti a RP presso la U.O. di Urologia del Policlinico di Bari da Gennaio 2008 a Dicembre 2010; di questi, 18 pz sono a basso rischio e 72 a rischio intermedio. I pz a rischio intermedio di

entrambi i gr. sono stati sottoposti ad ormonoterapia per una durata di 6 mesi. Le tossicità tardive genitourinaria(GU) e gastrointestinale(GI) sono state valutate sulla base della scala RTOG. La disfunzione erettile(DE) è stata classificata secondo l'International Index of Erectile Function.

Risultati: Gr.1:età mediana 72 anni(range:51-80). Ad un f-up mediano di 56 mesi(range:27-77) la tossicità GU tardiva è stata:G0 nel 56.7%, G1 nel 31.1%, G2 nel 10%, G3 nel 2.2%. Le tossicità GI sono state le seguenti:G0 nell'83.3% dei pz, G1 nel 10%, G2 nel 4.4%, G3 nel 2.2% (nei 2 pz è stata necessaria l'elettrocoagulazione per proctite emorragica). 3 pz(3,3%) hanno presentato DE di grado lieve. Gr.2:età mediana 66 anni(range:48-79). Ad un f-up mediano di 42 mesi(range:2-72) la tossicità GU è stata:G0 nell'86.7%, G1 nel 2.2%, G2 nel 3.3%, G3 nel 7.8%. Nessun pz ha presentato tossicità GI; 9 pz(10%) hanno presentato DE, di cui 4 di grado lieve, 3 moderato e 2 grave. La bDFS a 5 anni è stata pari a 95,6% in entrambi i gr.(p:0.64); la sopravvivenza globale(OS) a 5 anni è stata 94,4% nel gr.1 e 98,9% nel gr.2.

Conclusioni: La nostra analisi su 180 pz ha mostrato bassi tassi di tossicità tardiva in entrambi i gr. La valutazione della bDFS ha evidenziato un'ottima risposta ai due trattamenti, in accordo con i dati di letteratura ma è necessario un f-up più lungo per la conferma dei risultati.

P138

RADIOTERAPIA AD AMPI VOLUMI ED ORMONOTERAPIA NEL TUMORE DELLA PROSTATA AD ALTO RISCHIO. RISULTATI DI UNO STUDIO DI FASE II.

E. Garibaldi¹, E. Delmastro¹, G. Cattari¹, S. Bresciani², P. Gabriele¹

¹D. Radioterapia e ²Fisica Sanitaria, Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Candiolo Torino, Italia

Scopo: Gli studi che hanno valutato l'utilità della radioterapia pelvica nel trattamento dei tumori della prostata ad alto rischio non sono conclusivi anche se, almeno quattro di essi, mostrano un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da recidiva biochimica. Ciò potrebbe essere dovuto ad una non corretta selezione dei pazienti, così come ad una irradiazione di volumi inadeguati e/o all'uso di tecniche inappropriate. La disponibilità di esami funzionali come la MRI multiparametrica e la PET-colina e di tecniche di delivery della dose sotto guida di immagini consente oggi di effettuare, in sicurezza, trattamenti anche molto complessi in termini di volumi irradiati e dosi somministrate.

Materiali e Metodi: Dall'ottobre 2010 al settembre 2013 sono stati trattati, nell'ambito di un protocollo attivo presso il nostro Centro, 67 pz con tumore della prostata ad alto rischio (cT3 e/o GS >8 e/o PSA >20 ng/mL). Il protocollo prevede l'impiego di radioterapia ad intensità modulata e boost simultaneo con controllo giornaliero delle immagini (IMRT-SIB-IGRT) mediante

Tomoterapia associata ad ormonoterapia (OT) neoadiuvante, concomitante ad adiuvante per una durata complessiva di 24-36 mesi. In tutti i pz è stata eseguita una MRI prostatica multiparametrica con endocoil di stadiazione; quando ritenuto necessario è stata inoltre eseguita PET-colina. Le dosi di prescrizione sono: 54,4 Gy/32 frazioni sul volume pelvico, 67,2Gy/32 frazioni sulle vescicole seminali se non infiltrate, 75,2 Gy/32 frazioni sulla prostata e vescicole seminali se infiltrate. 64 pz hanno ricevuto OT: 53 con LHRH analogo, 6 con antiandrogeno periferico, 5 con entrambi. La durata media della OT è stata di 20,3 mesi (range: 7,1-30,3) e 29 pz sono tuttora in OT.

Risultati: 1 pz ha avuto tossicità acuta urinaria (GU) G3 e 1 pz gastrointestinale (GI) G3. Una tossicità cronica G3 GU si è verificata in 1 pz e GI in 2 pz. Il follow-up medio è stato di 18,7 mesi (range 1,47-38,4). Il controllo biochimico si è ottenuto in 63 pz (93%). Dei 4 pz (7%) con rialzo del PSA, verificatosi dopo un tempo medio di 15,75 mesi (range 9-24), 3 erano in corso di OT.

Conclusioni: Il trattamento è stato complessivamente ben tollerato in considerazione delle dosi erogate e dei volumi trattati, con tasso di tossicità G3 (8%) contenuto e buon controllo biochimico di malattia (93%). Un più lungo follow up è indispensabile per valutare i risultati a distanza, in termini di tossicità tardiva e controllo biochimico.

P139

RADIOTERAPIA ADIUVANTE E DI SALVATAGGIO ESCLUSIVA NEL CARCINOMA PROSTATICO: ESPERIENZA DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

M. Levis, F. Arcadipane, E. Trino, N. Giaj Levra, S. Badellino, A. Botticella, S. Bartoncini, A.R. Filippi, A. Guarneri, F. Munoz e U. Ricardi

Università di Torino, Dipartimento di Oncologia, SC Radioterapia U, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Italia

Scopo: Valutazione retrospettiva del ruolo della radioterapia (RT) in pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico sottoposti a prostatectomia radicale, nel setting di trattamento con intento adiuvante (ART) e di salvataggio (SRT).

Materiali e Metodi: Da Aprile 2003 a Settembre 2011, sono stati trattati 342 pazienti, 174 sottoposti a ART e 168 a SRT in assenza di terapia di deprivazione androgenica. L'età mediana è di 66 anni; la dose media di RT è stata di 72Gy (range 64-78). I dati di popolazione sono riassunti nella Tabella 1. È stata condotta un'analisi statistica per valutare le variabili indipendenti che impattano sulla sopravvivenza libera da recidiva biochimica (bRFS), sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS), sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza cancro-specifica (CSS).

Risultati Il follow-up mediano è di 62 mesi (range 4-122). Abbiamo condotto un'analisi univariata per gruppi (ART e SRT) e sull'intera popolazione (Tabella

2). All'analisi univariata sull'intera popolazione l'età > 65 anni (p=0.009), la dose di RT > 70 Gy (p=0.002) e lo stadio patologico T3b (p=0.019) sono risultati statisticamente significativi in relazione al bRFS, mentre l'età ≥65 anni (p=0.01) e un Gleason ≥8 (p=0.001) sono correlati con un incremento del rischio di metastatizzazione. L'età > 65 anni determina una riduzione statisticamente significativa di OS (p=0.003) e CSS (p=0.005). All'analisi multivariata i fattori che impattano sui diversi endpoints clinici sono: lo stadio patologico T3b (p=0.009) sulla bRFS; l'età (p=0.05) e il Gleason ≥8 (p=0.001) su DMFS; l'età ≥ 65 anni su OS e CSS (rispettivamente p=0.03, p=0.05). All'analisi di Kaplan-Meier sono emerse differenze statisticamente significative tra il gruppo ART e il gruppo SRT in termini di bRFS (log rank p<0.001), DMFS (log rank p=0.02) e CSS (log rank p=0.004) a favore del primo gruppo; i risultati sono invece sovrapponibili tra i 2 gruppi in termini di OS.

Conclusioni: La nostra casistica conferma gli ottimi risultati dell'ART rispetto alla SRT. L'estensione locale di malattia (pT3b) è un fattore prognostico importante di recidiva biochimica di malattia in pazienti sottoposti a radioterapia dopo prostatectomia radicale, mentre il Gleason ≥8 correla con un incrementato rischio di eventi sistemici. Nessuna variabile di malattia ha dimostrato un impatto sui dati di sopravvivenza globale o cancro-specifica all'analisi multivariata.

Tabella 1.

Tabella 2.

P140

ORMONOTERAPIA E RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL TUMORE DELLA PROSTATA AD ALTISSIMO RISCHIO E/O OLIGOMETASTATICO. RISULTATI DI UNO STUDIO DI FASE II

G. Cattari¹, E. Garibaldi¹, E. Delmastro¹, A. Maggio², P. Gabriele¹

¹D. Radioterapia e ²Fisica Sanitaria, Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Candiolo Torino, Italia

Scopo: Il trattamento primario dei tumori prostatici ad altissimo rischio (VHR) e di quelli metastatici è l'ormonoterapia (OT). La radioterapia (RT) è impiegata generalmente in un setting palliativo. Lo scopo del nostro studio è valutare il ruolo della RT eseguita con intento curativo in associazione alla OT in pazienti VHR per localizzazione linfonodale e/o malattia oligometastatica.

Materiali e Metodi: Dall'ottobre 2010 al settembre 2013 sono stati trattati presso il nostro Centro, nell'ambito di un protocollo, 25 pz: 17 VHR e 8 oligometastatici (4 a livello osseo, 4 linfonodale lomboaortico). Il protocollo prevede RT ad intensità modulata con boost simultaneo e controllo giornaliero delle immagini (IMRT-SIB-IGRT), mediante Tomoterapia, ed OT neoadiuvante, concomitante ad adiuvante per una durata complessiva di almeno 3 anni. In tutti i pz è eseguita una stadiazione mediante MRI multiparametrica e PET colina. La RT è erogata in 32 frazioni giornaliere, con le seguenti dosi: 75,2 Gy sulla prostata e sulle vescicole seminali, se infiltrate; 67,2 Gy sulle vescicole seminali, se non infiltrate; 54,4 Gy sulla pelvi; 51-54,4 Gy sulla catena lomboaortica (LA); 60,8-70,4 Gy sui linfonodi pelvici PET positivi; 60-64 Gy sui linfonodi lomboaortici PET positivi e 51-54,4 Gy sulle localizzazioni ossee. La OT è stata eseguita in 24 pz (un pz l'ha rifiutata): in 21 casi con LHRH analogo, in 2 con blocco androgenico completo, in 1 con antiandrogeno periferico. Il follow up medio è stato di 20 mesi (range 2-40).

Risultati: Tutti i pz hanno completato la RT e 8 pz anche l'OT, la cui durata media è stata di 19,9 mesi (range 10,37-37,9). La tossicità acuta di grado 3 è stata osservata solo in 2 pazienti a livello genitourinario. Non si sono avuti casi di tossicità cronica G3. 3 pz hanno avuto un rialzo del marcatore biochimico (2 con progressione clinica documentata alla PET) dopo un tempo medio di 24,33 mesi (range: 15-40) dal termine della RT. 1 pz aveva già terminato l'OT da 7 mesi.

Conclusioni: La tolleranza al trattamento è stata ottima e la tossicità di grado severo contenuta, considerati gli ampi volumi di trattamento e le dosi somministrate. Il controllo biochimico di malattia al momento è incoraggiante: 88% complessivamente, 87,5% nel sottogruppo di pz che ha terminato l'OT. Tuttavia i nostri risultati preliminari necessitano di ulteriore conferma attraverso una più ampia casistica e un follow-up sufficientemente lungo.

P141

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO IPOFRAZIONATO CON TOMOTERAPIA ELICOIDALE: RISULTATI PRELIMINARI NEL CARCINOMA PROSTATICO

G. Caminiti¹, A. Spera¹, A. Grillo¹, M. Gueci¹, V. Figlia¹, T. Bruno¹, A. Lo Casto¹, F. Sciumè², G. Mortellaro², G. Ferrera²

¹Università degli Studi di Palermo, Scuola di Specializzazione di Radioterapia; ²U.O. Radioterapia, ARNAS-Civico, Palermo, Italia

Scopo: Lo scopo di questo studio è stato valutare la tollerabilità del trattamento radioterapico ipofrazionato con tomoterapia elicoidale (HT) nel trattamento del carcinoma prostatico localizzato. Materiali e Metodi: Da Dicembre 2012 ad Aprile 2014, 45 pazienti (pz) consecutivi con diagnosi di carcinoma prostatico sono stati sottoposti a trattamento radiante con HT. Una TC Mega Volt (MVTC) è stata eseguita giornalmente prima di ogni seduta. Differenti clinical target volume (CTV) sono stati definiti: CTV1 prostata, CTV2 vescicole seminali e CTV3 linfonodi pelvici. Sono stati irradiati CTV1, CTV1+CTV2 e CTV1+CTV2+CTV3 in basso, intermedio e alto rischio rispettivamente secondo classificazione NCCN. Il planning target volume (PTV) è stato realizzato dando al CTV un'espansione di 1 cm. in tutte le direzioni eccetto 6mm. posteriormente. Le dosi erogate in 28 frazioni sono state: 2,5 Gy/die al PTV1, 2,2 Gy/die al PTV2 e 1,8 Gy/die al PTV3, per una dose totale di 70 Gy al PTV1, 61,6 al PTV2 e 50,4 al PTV3. I pz. sono stati sottoposti ad ormonoterapia (OT) in base alle indicazioni del proprio urologo di riferimento. Al fine di mantenere costante il volume rettale e vescicale tutti i pz. prima della tc di simulazione e di ogni seduta hanno eseguito un clistere evacuativo e bevuto 500cc di acqua. A tutti i pz. è stato somministrato un questionario EPIC per valutare la qualità di vita prima e dopo il trattamento radiante. La tossicità acuta è stata valutata secondo le scale RTOG/EORT.

Risultati. Il follow-up medio è stato di 7,6 mesi (range 3-15). Età media pz. 74 anni (range 62-82), PSA pre-operatorio medio 16.1 ng/mL (range 1.4-90) e il Gleason Score (GS) medio preoperatorio di 7 (range 4-9). Tutti i pz. hanno concluso il trattamento senza interruzioni. La tossicità acuta genitourinaria rilevata è stata: 38 pz (84,4%) G0, 7 pz. (15,6%) G1, in nessun pz è stata rilevata tossicità G2-G3 e G4. Tossicità acuta gastrointestinale rilevata: 42 pz (93,3%) G0, 2 pz (4,4%) G1, 1 pz (2,3%) G2, in nessun caso si è registrata una tossicità G3-G4.

Conclusioni: I risultati del nostro studio mostrano che l'ipofrazionamento moderato, nel carcinoma prostatico è ben tollerato. È necessario un più lungo follow-up per valutare l'efficacia del trattamento in termini di controllo biochimico, tossicità tardiva e qualità di vita dei pz.

P142**TOXICITY PROFILE OF ABIRATERONE ACETATE PLUS PREDNISONE IN CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER (CRPC) AFTER DOCETAXEL THERAPY: A SINGLE INSTITUTION EXPERIENCE**

V. Prati¹, F. Ruatta¹, E. Garibaldi², P. Gabriele², G. Muto³, M. Aglietta¹, C. Ortega¹

¹Dept of Medical Oncology FPO-IRCCS Candiolo, ²Dept of Radiotherapy; FPO-IRCCS Candiolo, ³Dept of Urology San Giovanni Bosco Hospital Turin, Italy

Background Abiraterone acetate (AA) is approved by FDA as second line treatment for patients (pts) with CRPC who experience disease progression after first line docetaxel chemotherapy. AA is a potent inhibitor of both 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase (CYP17) activity. This inhibition may produce an increase in the concentrations of steroids synthesized upstream of the CYP17 with consequent adverse effects as hypokalemia, fluid retention and hypertension.

Patients and Methods: Since November 2011, 28 pts with CRPC treated at IRCCS of Candiolo received AA plus prednisone (5 mg twice daily). Pts had undergone previous treatment with one or more lines of chemotherapy, in particular 89,3% of pts (25/28) had been treated with docetaxel (schedule 75 mg/m² 1/21), 35,7% of pts (10/28) received two lines of chemotherapy (docetaxel followed by mitoxantrone), 10,7% of pts (3/28) underwent chemotherapy with docetaxel with weekly schedule, one patient was treated with two lines of docetaxel, and one patient with a rechallenge of docetaxel after previous docetaxel and mitoxantrone chemotherapies. Twelve patients are still undergoing treatment with AA. We recorded all grades toxicity (according to NCI-CTACE v 4.0), with special regard to those related to the mineralcorticoid excess that may be induced by AA.

Results: All pts included in the study had a good performance status (ECOG 0-1). Median age was 72,5 years (range 54-79) and 10 pts (35,7%) were older than 75 years. Hypertension was the most frequent adverse event and occurred in the totality of pts, though it was not worsened by therapy with AA and only in 7 cases (25%) it was a grade 3 toxicity. Hypokalemia occurred in 7,1% of pts (2/28), all cases were grade 1 without indication to prompt correction. The incidence of fluid retention was 14,3% (4/28) and grade 1 or 2 peripheral oedema accounted for most of these events. There was no onset of cardiac arrhythmias. Other common toxicities included back pain (32,1%), fatigue (39,3%), arthralgia (21,4%) diarrhea (18%), vomiting (7,1%) and nausea (7,1%). Anemia occurred in 21% of patients and was of grade 3 in one case.

Conclusions: Abiraterone acetate has a very favorable toxicity profile, with low incidence of grade 3 toxicities

P143**RADIOTERAPIA INTENSIFICATA NEL SETTING ADIUVANTE DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA: ANALISI DI FATTIBILITÀ IN UNO STUDIO DI FASE I-II**

A.R. Alitto¹, S. Fersino², V. Frascino¹, M. Massaccesi³, B. Fionda¹, F. Catucci¹, L. Boldrini¹, M. Balducci¹, G.C. Mattiucci¹, A.G. Morganti^{1,3}, V. Valentini¹, G. Mantini¹

¹Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Unità di Radioterapia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Gemelli-Roma; ²Unità Operativa Complessa di Radioterapia Oncologica, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar, Verona; ³Dipartimento di Radioterapia, Università Cattolica del Sacro Cuore-Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso, Italia

Scopo: Obiettivo di questa analisi è stato valutare la fattibilità in termini di tossicità acuta e tardiva di un trattamento radiante adiuvante intensificato in pazienti con carcinoma della prostata sottoposti a prostatectomia radicale.

Materiali e Metodi: Al fine di effettuare un'analisi preliminare del possibile impatto di un trattamento radiante adiuvante modulato e intensificato, è stato progettato questo studio di fase I-II. Sono stati ritenuti eleggibili pazienti con età ≤ 79 anni, con ECOG 0-2, precedentemente non trattati, con adenocarcinoma della prostata istologicamente provato, con stadio patologico pT2-4 N0-1, senza note metastasi a distanza, con almeno uno dei seguenti fattori di rischio: extracapsularità, margini positivi o invasione delle vescicole seminali. Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose totale minima di 64,8 Gy sul letto tumorale; in base allo stadio patologico, i pazienti hanno ricevuto una dose maggiore (70,2 Gy; 85,4%) e/o irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici (57,7%) e / o terapia ormonale adiuvante (69,1%). È stata utilizzata la scala RTOG per la classificazione della tossicità. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il software SPSS versione 12.0.

Risultati: Sono stati arruolati 123 pazienti che hanno completato il trattamento adiuvante previsto. Il follow-up mediano è stato di 50,6 mesi. Il trattamento è stato, nel complesso, ben tollerato. In particolare, la tossicità acuta di grado 3 si è verificata solo nel 2,4% e nel 3,3% rispettivamente per il distretto genito-urinario e gastrointestinale. Nessun paziente ha avuto tossicità tardiva gastrointestinale di grado 3, e l'incidenza a 5 anni di tossicità genito-urinarie di grado 3 è stata del 5,8%. All'ultima osservazione, 1 paziente risultava avere una recidiva locale (0,8%), 6 pazienti con metastasi a distanza (4,9%) e 4 pazienti morti (3,3%), in 2 casi a causa del cancro alla prostata (1,6%). La sopravvivenza

libera da recidiva biochimica di malattia a 5 anni è risultata del 90,2%.

Conclusioni: Un trattamento radiante adiuvante di tipo modulato ed intensificato è risultato essere ben tollerato e fattibile in pazienti sottoposti a prostatectomia radicale con presenza di fattori di rischio post-operatori. È necessario, naturalmente, un più lungo periodo di osservazione per confermare i risultati positivi in termini di sopravvivenza libera da recidiva biochimica e per la valutazione completa ed esatta della tossicità tardiva.

P144

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA: RISULTATI A 10 ANNI DI UNO STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO CONDOTTO DAL "GRUPPO NAZIONALE AIRO PROSTATA"

F. Maurizi, P. Antognoni, S. Barra, F. Bertoni, A. Bonetta, G. Bortolus, A. Colombo, G. Frezza, E. Garibaldi, C. Iotti, F. Mattana, S. Meregalli, G. Moro, M. Signor, G. Malinverni

Gruppo Nazionale AIRO Prostata, Italia

Scopo: Il Gruppo di Lavoro AIRO Prostata ha condotto uno studio prospettico multicentrico in pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per adenocarcinoma prostatico con l'obiettivo di valutare gli outcomes della radioterapia in questo setting. Sono di seguito riportati i risultati dell'analisi a 10 anni.

Materiali e Metodi: Dei 451 pazienti (età mediana: 66 anni, range 44-81) sottoposti a prostatectomia radicale e arruolati, dal gennaio 2002 al dicembre 2003, dai 16 centri italiani di radioterapia partecipanti allo studio, 357 sono disponibili per l'analisi a 10 anni (follow up mediano: 111 mesi). I risultati sono stati analizzati utilizzando il Kaplan-Meier log-rank test. Il PSA basale mediano era pari a 9.4ng/mL. Il 66.2% è stato sottoposto a radioterapia Adiuvante, iniziata entro 6 mesi dalla chirurgia, ed il 33.8% a radioterapia di Salvataggio. 241 pazienti (67.9%) presentavano margini chirurgici positivi, 264 (74.3%) una malattia localmente avanzata (pT3-4), 22 pazienti (6.2%) mostravano all'esame istologico un coinvolgimento linfonodale ed il 39.4% un'infiltrazione delle vescichette seminali; nel 62.8% il GS era > 7. Tutti i pazienti hanno ricevuto una radioterapia a livello della loggia prostatica (Dose media=64Gy, range: 60-76 Gy) e nel 27% dei casi anche a livello dei linfonodi pelvici (Dose media: 45 Gy).

Risultati: Nei 357 pazienti disponibili per l'analisi, la sopravvivenza attuariale libera da recidiva biochimica a 10 anni è pari al 56.9% con un tasso crudo di recidive del 40% (142 pazienti). Nei pazienti sottoposti a radioterapia adiuvante la sopravvivenza libera da malattia a 10 anni è del 64% versus il 47.5% nei pazienti che hanno eseguito una radioterapia di salvataggio (p=0,014). Con un follow up mediano di 111 mesi, 290 pazienti sono vivi (81%). Dei 67 pazienti deceduti, in 26 (38%) il decesso è riferibile ad una progressione di malattia, in 15 (22%) al sopraggiungere di una seconda

neoplasia e in 26 a patologia non neoplastica intercorrente.

Conclusioni: Questo studio prospettico multicentrico conferma i dati della letteratura supportando l'uso della radioterapia adiuvante dopo prostatectomia in pazienti con almeno 1 fattore prognostico sfavorevole (GS ≥7, pT3-4, margini positivi, interessamento delle vescichette seminali) rispetto alla strategia di vigile attesa, dato l'impatto statisticamente significativo in termini di riduzione del tasso di recidive biochimiche, che continua ad essere confermato anche all'analisi a 10 anni.

P145

RADIOTERAPIA PALLIATIVA PER METASTASI OSSEE DA TUMORE SOLIDO SINTOMATICHE PER DOLORE EFFETTUATA CON TOMOTERAPIA AD ANGOLI STATICI (TOMODIRECT): RISULTATI DI UNA COORTE PROSPETTICA

P. Franco^{1,2}, F. Migliaccio¹, A. Peruzzo Cornetto³, D. Cante¹, P. Sciacero¹, P. Torielli¹, V. Casanova Borca³, G. Girelli¹, M.R. La Porta¹, S. Tofani³, U. Ricardi^{1,2}

¹SC Radioterapia, AUSL Valle d'Aosta, Aosta, Italia; ²Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, Torino, Italia; ³SC Fisica Sanitaria, AUSL Valle d'Aosta, Aosta, Italia

Scopo: valutare il tasso di risposte antalgiche ad un trattamento radiante a scopo palliativo erogato mediante Tomoterapia ad angoli statici (TomoDirect) in pazienti affetti da metastasi ossee da tumore solido sintomatiche per dolore.

Materiali e Metodi: un totale di 130 pazienti (185 lesioni ossee) è stato trattato dal 2010 al 2013 con TomoDirect (TD). Tre frazionamenti sono stati utilizzati in base al quadro clinico (3 Gy x 10 frazioni; 4 Gy x 5 ; 8 Gy x 1). La risposta al dolore è stata valutata a 2 settimane ed a 2 mesi dalla fine della radioterapia (per i pazienti valutabili), mediante i criteri dell'International Bone Metastases Consensus Group (IBMCG), tenendo conto dell'utilizzo concomitante di farmaci analgesici (risposta: completa o parziale; non risposta: dolore stabile, in progressione o 'altro'). Il dolore è stato valutato mediante la scala NRS-11 (Numeric Rating Scale-11). Il consumo di analgesici è stato calcolato convertendolo nel cosiddetto 'oral-morphine-equivalent dose' (OMED).

Risultati: la maggior parte dei pazienti si presentava con 1-2 lesioni ossee (91%); i pazienti con lesioni ossee multiple avevano principalmente presentazione metastatica (60%); i pazienti con presentazione sincrona sono stati trattati per lo più con piani multipli (63%); la gran parte del trattamento ha impiegato 3-4 campi (77%). Il tempo di trattamento è stato tra 255 e 939 secondi, in funzione di frazionamento, numero di lesioni e di campi. A 2 settimane, la mediana del peggior dolore avvertito è significativamente scesa, come il consumo medio di oppiacei, indipendentemente dal frazionamento (Tabella 1). Il tasso di risposta secondo i criteri IBMCG è stato tra 45% e 55%. La durata dell'effetto

antalgico (risposta a 2 mesi), sembra essere inferiore per la singola frazione di 8 Gy, con un tasso più alto di ri-trattamento, con, tuttavia, un possibile bias di selezione (dato di dolore basale e di introito di oppiacei basale più sfavorevole per la coorte 8 Gy x 1).

Conclusioni: la Tomoterapia ad angoli statici (TomoDirect) rappresenta un'opzione valida per il trattamento sintomatico delle metastasi ossee, indipendentemente dal frazionamento utilizzato.

P146

RADIOTERAPIA PALLIATIVA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE: PERCHÉ L'EVIDENCE-BASED MEDICINE NON VINCE LA RILUTTANZA CLINICA?

F. De Felice, D. Musio, N. Bulzonetti, A. Galdieri, F. Rea, F. Salerno, V. Tombolini

Departimento di Radioterapia, Università "Sapienza" Roma, Roma, Italia

Scopo: Valutare il controllo del dolore, in termini sia di riduzione/risoluzione dell'intensità del sintomo sia di durata di risposta, confrontando l'ipofrazionamento "tradizionale" 30 Gy (3 Gy/fr) con la singola frazione di radioterapia (8 Gy/fr).

Materiali e Metodi: Tra Gennaio 2000 e Dicembre 2013, 307 pazienti sono stati trattati presso il nostro Istituto. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento radioterapico palliativo per una dose totale di 30 Gy, 3 Gy/fr (195 pazienti) o 8 Gy in singola frazione (112 pazienti). La scelta dello schema radiante è stata eseguita a discrezione del medico radioterapista. Il frazionamento è stato scelto sulla base dell'aspettativa di vita (</> 6 mesi), del PS (</> 2), del numero (</> 3) delle lesioni e l'estensione della malattia (-/+ extraossea).

Risultati: Il tasso di risposta globale è simile nei pazienti sottoposti a più sedute (75%) vs quelli sottoposti a singola seduta (69%); risoluzione completa della sintomatologia è riportata rispettivamente nel 41% e nel 37% dei pazienti trattati. Non è stata evidenziata correlazione significativa tra risposta, globale e completa, e PS e numero delle lesioni metastatiche. Non sono state registrate differenze statisticamente significative nella durata di risposta al trattamento (27 vs 25 settimane; p-value > 0.05).

Conclusioni: I due frazionamenti sono sovrapponibili in termini di riduzione/risoluzione dell'intensità del dolore e di durata di risposta. Considerata l'efficacia-clinica, di costi e di tempi-della seduta unica, il suo impiego, nella pratica clinica, dovrebbe essere routinario.

P147

CONTROLLO DEL DOLORE E FRAZIONAMENTO DELLA DOSE NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE. ANALISI RETROSPETTIVA

L.S. D'Agostino¹, M.L. Abbinante¹, A. Pascali², R. Necchia², G. Scognamillo², A. Milella², S. Bonaduce², A. Nardone², R. Caponio²,

M.P. Ciliberti², M. Lioce²

¹Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari, Sezione di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"; ²IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"-Bari, Italia

Scopo: La malattia metastatica ossea è una condizione di frequente riscontro nella pratica oncologica. La Radioterapia con fasci esterni rappresenta un trattamento fattibile, efficace e molto diffuso. Nel presente studio retrospettivo sono state confrontate diverse schedule di trattamento e sono stati valutati gli effetti sul sintomo dolore.

Materiali e Metodi: Dal giugno 2012 al Dicembre 2013 sono stati trattati nel nostro centro 83 pazienti, 54 maschi (64%) e 29 femmine (36%), età media 61 anni, affetti da secondarismi ossei riferibili a patologie neoplastiche della prostata (21%), della mammella (20%), del polmone (14%) e di altre sedi. Le metastasi erano prevalentemente al rachide (75%), alla pelvi (15%), alle estremità (10%). Sono stati utilizzati fasci multipli di fotoni X di energia 6-15 MV e le seguenti schedule di frazionamento: 3Gyx10 (20%), 4Gyx5 (51%), 6Gyx2 (11%), 8Gyx1 (18%). La valutazione del dolore è stata eseguita prima della radioterapia, a 4 settimane e a 8 settimane dal trattamento, mediante scala VAS.

Risultati: Il 96.4% dei pazienti ha completato il trattamento. Al follow-up a 4 settimane è stato valutato il 96% dei pazienti trattati. La VAS media iniziale era 7.8, la VAS media a 4 settimane è stata 3.8. La riduzione media del dolore è stata del 51% senza sostanziali differenze tra i 4 gruppi (50.5%-51.5%). Le percentuali di risposta al trattamento a 4 settimane sono state simili nei 4 gruppi e variabili dal 93,3% al 100%. Solo il 2% dei pazienti ha riferito un peggioramento della sintomatologia dolorosa. Il 39% dei pazienti è tornato al controllo dopo 8 settimane: la metà di questi ha presentato un peggioramento del dolore rispetto al controllo precedente indipendentemente dal frazionamento utilizzato (VAS media 4.1). Quattro pazienti sono stati ritrattati (2 pazienti del gruppo 8Gyx1, 1 nel 4Gyx5 e 1 nel 3Gyx10). Solo 2 pazienti del gruppo 4Gyx5 hanno presentato tossicità acuta G1 urinaria.

Conclusioni: Il frazionamento singolo è stato utilizzato prevalentemente nei pazienti sintomatici con breve aspettativa di vita. Questo schema ha permesso, più degli altri, il ritrattamento della lesione. La maggior parte delle pazienti affette da metastasi da carcinoma mammario sono rientrate nel gruppo 3Gyx10, verosimilmente per il loro migliore PS. Tuttavia il nostro studio non ha mostrato differenze significative nel controllo del dolore e nella percentuale di risposta al trattamento in relazione al frazionamento utilizzato.

P148

UN RARO CASO DI METASTASI OSSEE DA EMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE DI ORIGINE POLMONARE: RUOLO DELLA RADIOTERAPIA

M.P. Ciliberti¹, A. Nikolaou², A. Sardaro²

¹U.O. Radioterapia Oncologica, IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"-Bari; ²Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina - Sezione di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro, Italia

Scopo: L'Emangioendotelioma Epitelioide (EHE) è un tumore raro di origine endoteliale di grado intermedio di malignità, che può insorgere in molteplici sedi. Una frequente presentazione è quella polmonare (PEH). Presentiamo un caso di PEH con estesa disseminazione metastatica ossea che ha tratto beneficio dalla Radioterapia (RT).

Case Report: A Novembre 2009, una donna di 46 anni si presentò alla nostra attenzione con diagnosi istologica di PEH ottenuta in seguito a resezione di un nodulo polmonare. Le indagini complementari avevano mostrato metastasi vertebrali a L3 e L4 e multipli noduli polmonari bilaterali. Una biopsia ossea su L4 confermò la diagnosi di EHE. La paziente presentava dolore lombare intenso non controllato dai comuni farmaci antinfiammatori; pertanto, dopo revisione della letteratura, fu prescritto e somministrato un trattamento radioterapico a scopo antalgico sul tratto vertebrale L3-L5 per una dose totale di 30 Gy e una dose/frazione di 2 Gy in tre settimane (5 sedute alla settimana dal lunedì al venerdì). Non fu registrata alcuna tossicità legata al trattamento, mentre al termine del trattamento la paziente presentò già una completa scomparsa del dolore lombare. La paziente è deceduta un anno dopo per progressione di malattia a livello polmonare, nonostante un successivo trattamento chemioterapico. Tuttavia, fino al decesso, le localizzazioni ossee trattate restarono totalmente asintomatiche e non mostrarono progressione alle indagini radiologiche.

Conclusioni: L'EHE è una patologia rara a prognosi imprevedibile, che può spesso presentare recidiva locale o metastasi a distanza. A causa della sua rarità e delle molteplici tipologie di presentazione, il ruolo e le dosi ottimali di Radioterapia non sono state ancora completamente definite. Tuttavia, nella nostra esperienza, il trattamento RT con 30 Gy (2 Gy/fx) sulle metastasi ossee da PEH ha mostrato un ottimo risultato in termini di palliazione del dolore e controllo di malattia.

P149

GESTIONE DEL DOLORE DA METASTASI OSSEE: LA NOSTRA ESPERIENZA IN ACCORDO CON LA LEGGE 38 E CON LE EVIDENZE SCIENTIFICHE SULLA RADIOTERAPIA PALLIATIVA

R. Di Franco¹, S. Falivene¹, V. Ravo², V. Borzillo², F.M. Giugliano², M. Mammucari³, A. Pepe⁴, M. Muto⁴, S. Cappabianca¹, P. Muto²

¹Radioterapia, Seconda Università di Napoli, Napoli, Italia; ²Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli, Italia; ³Primary Care, Local Health

System RMF, Roma, Italia; ⁴Radioterapia Fondazione Muto-Onlus di Napoli, Casavatore, Napoli, Italia

Scopo: Valutazione retrospettiva del ruolo della radioterapia (RT) nella gestione multidisciplinare del dolore da metastasi ossee.

Materiali e Metodi: Sono stati considerati 305 pazienti con metastasi ossee (72.3% F e 27.7% M, età media 62.5 anni \pm 12.21) trattati con finalità palliativa. Il 47,8% aveva lesioni vertebrali. I pazienti con migliore aspettativa di vita, buon performance status (PS) e stabilità ossee, sono stati trattati con dose di 20 o 30 Gy, quelli con aspettativa di vita inferiore, PS scaduto o instabilità ossea, erano stati trattati con 8 Gy in seduta unica. Pazienti con lesioni osteolitiche sono stati trattati anche con bifosfonati. I pazienti con dolore da posizionamento assumevano oppioidi a breve durata d'azione (SAO) o oppioidi a rapida insorgenza (ROOs). Il dolore è stato misurato con la Numeric Rating Scale (NRS); il PS con l'Indice di Karnofsky (KI). Sono state valutate la differenza di intensità di dolore (PID) con assunzione del farmaco, e la valutazione generale del paziente (GI) con scala verbale di 5 punti. Si è valutato che il ciclo di RT veniva concluso con successo quando valori PID > 1; sono stati considerati responders i pazienti con PID < 2 a fine RT. Analisi descrittive sul campione totale e su sottogruppi in base a tumore primitivo, dose e terapia con bifosfonati sono state effettuate all'inizio e a 180 giorni dalla fine dell'RT. Sono stati utilizzati il test t-Student e il test ANOVA e i dati processati col Sistema SPSS[®] Versione 10.0.

Tabella 1.

Risultati: dalla nostra analisi si evince che la riduzione del dolore era significativa nei pazienti trattati con frazione singola da 8 Gy ($p < 0.001$ ANOVA test) rispetto ai trattamenti più lunghi. I pazienti con metastasi da cancro mammario trattati con bifosfonati avevano maggiori benefici non statisticamente significativi nella riduzione del dolore con miglioramento del KI ($p < 0.05$ t-test) in relazione alla dose ricevuta. I pazienti premedicati con ROOs per il pain-flair, hanno completato il ciclo di RT. 72% dei pazienti erano responders (PID < 2 a fine-RT), il 68% hanno espresso soddisfazione (rilevata con GI) circa la terapia farmacologica combinata con RT.

Conclusioni: Il ruolo del radioterapista e le nuove conoscenze scientifiche e legislative sono fondamentali nella gestione di questi pazienti. L'uso di farmaci ROOs per il dolore prevedibile nel trattamento radiante, e l'approccio multidisciplinare sono cruciali nella terapia del dolore da lesione ossea secondaria.

P150

TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

S. Galuppo¹, F. Navarria¹, S. Ahcene Djaballah¹, U. Tebano¹, A. Brunello¹, A. Bernabei², U. Nena², L. Trentin¹, S. Zovato¹, C. Aliberti¹, V. Zagone¹, L. Corti¹

¹Istituto Oncologico Veneto-I.R.C.S.S. Padova;

²Azienda Ospedaliera Padova, Italia

Scopo: La malattia metastatica ossea sta assumendo sempre più la fisionomia di entità a sé stante, pur nell'eterogeneità dei pazienti che ne sono affetti, ponendo un insieme di quesiti sia in merito alla risposta appropriata per il singolo malato, sia in termini di problema sociale e sanitario.

Nel nostro Istituto, la gestione dei pazienti (pz) con metastasi ossee è affidata all'ambulatorio multidisciplinare di Osteoncologia, che coinvolge l'Oncologo Radioterapista, l'Oncologo Medico, il Chirurgo del Rachide, il Terapista del Dolore, l'Endocrinologo e il Radiologo Interventista.

Materiali e Metodi: Presso il nostro ambulatorio multidisciplinare di Osteoncologia dall'11 Luglio 2013 al 31 Gennaio 2014 sono stati discussi 122 pz provenienti dai reparti di Oncologia Medica, Oncologia Radioterapica, dal Chirurgo del Rachide, dal Terapista del Dolore e dall'Endocrinologo. Il segmento scheletrico interessato con maggior frequenza (80%) è il rachide. Di questi 122 pz, 57pz (47%) sono stati visitati ambulatorialmente mentre dei restanti 65 pz (53%) sono state valutate le immagini radiologiche. La maggior parte dei pz (N=73, 60%) presentava diagnosi di neoplasia mammaria, 18 pz (15%) neoplasia polmonare, 18 pz (15%) neoplasia urologica, 7 pz (5%) melanoma e 6 pz (5%) presentavano lesione scheletrica in corso di definizione istologica.

Risultati: 14 pz sono stati sottoposti a vertebroplastica, 38 pz hanno eseguito Radioterapia esterna con tecnica 3D, in 8 pz è stata eseguita una biopsia diagnostica, in 9 pz è stata suggerita valutazione endocrinologica per lo studio del metabolismo osseo e sono state fornite 23 prescrizioni di busti/collari. I restanti pz hanno proseguito una terapia palliativa di tipo medico. Tutti i pazienti proseguono il follow-up oncologico standard.

Conclusioni: L'attivazione dell'Ambulatorio Multidisciplinare di Osteoncologia negli ultimi 2 anni, nel nostro Istituto, ha reso possibile l'ottimizzazione della gestione dei pz affetti da metastasi ossee, in accordo con le linee guida internazionali. Tra gli obiettivi futuri dell'Ambulatorio Multidisciplinare di Osteoncologia ci sarà la valutazione della sopravvivenza dei pazienti affetti da metastasi ossee per i vari tipi istologici.

P151

IL DOLORE DA METASTASI OSSEE NEL PAZIENTE ANZIANO: IMPATTO DELLE COMORBIDITÀ SULLA SCELTA DEL FRAZIONAMENTO NEL TRATTAMENTO RADIANTE

F.M. Giugliano¹, R. Di Franco², V. Borzillo¹, P. Ferraioli², P. Muto¹

¹Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli, Italia; ²Radioterapia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli, Italia

Scopo: Lo scopo di questo lavoro è la valutazione del dolore da metastasi ossee, in pazienti anziani classificati in base al Cumulative Illness Rating Scale per la Geriatria (CIRS - G), e trattati con due diversi schemi di frazionamento (RT).

Materiali e Metodi: sono stati valutati 132 pazienti anziani, di questi 77 sono stati trattati con una singola frazione da 8 Gy, e 55 sono stati trattati con 20 Gy in 5 frazioni. La dose e il tipo di frazionamento sono state scelte in relazione alla presenza di comorbidità, disabilità, dimensione della lesione secondaria. L'intensità del dolore è stata misurata con la Numering Rating Scale (NRS:0=nessun dolore, 10=dolore più alto possibile). La risposta al trattamento è stata considerata completa se si registrava una riduzione del dolore > 3, parziale per una riduzione del dolore ≥ 2 (2 ≤ riduzione dolore < 3), nessuna risposta in caso di riduzione del dolore < 2. La valutazione del dolore è stata effettuata al tempo zero e dopo 1-4-8 settimane dalla fine della RT.

Figura 1. Valori del dolore a 1, 4, 8 settimane; confronto tra frazionamento singolo (linea blu) e cinque frazioni (linea rossa).

Risultati: abbiamo rilevato una risposta complessiva pari al 90,3% nel braccio da 8 Gy (49,8% completa e 40,5% parziale), una risposta del 94,6% nel braccio da 20 Gy (44,6% totale e il 50% parziale). Non è stata registrata alcuna tossicità di alto grado. Abbiamo registrato la massima risposta nel controllo del dolore dopo 8 settimane e senza differenze significative tra i due gruppi. Il tasso di ri-trattamento è stata del 17,6% nel gruppo trattato con 8Gy e del 11,1% nel gruppo trattato con 20 Gy.

Conclusioni: non abbiamo riscontrato differenze significative tra i due bracci in termini controllo del dolore e tossicità (p-value~0.07). La nostra esperienza ha dimostrato che la scelta del tipo di frazionamento non è influenzata dall'età, ma negli anziani, l'aspettativa di vita, la comorbidità valutata con il CIRS -G, e la compliance, sono fondamentali nella scelta del trattamento più breve.

P152**IMPATTO DELLA RADIOTERAPIA IN SINGOLA FRAZIONE (8 Gy) SUL DOLORE NELLE METASTASI OSSEE CON SCONFINAMENTO NEL TESSUTO EXTRAOSSEO: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE**

G. Macchia¹, F. Deodato¹, L. Palumbo¹, A. Palmieri¹, G. Torre², V. Picardi¹, S. Cilla³, L. Caravatta¹, L. Di Lullo⁵, G. Giglio⁵, M. Musacchio⁵, S. Mignogna², M. Ciuffreda⁴, G. Sallustio⁴, V. Valentini⁷, A.G. Morganti^{1,2,7}

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Oncologia Generale, ³UO Fisica Sanitaria, ⁴UO Radiologia Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁵UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁷Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo. Il trattamento radioterapico standard nelle metastasi ossee non complicate è la singola frazione da 8 Gy (flash). L'efficacia del flash è dubbia nei pazienti con metastasi ossee con sconfinamento extraosseo di malattia. Scopo dell'analisi è stato quello di valutare l'efficacia del flash nelle metastasi ossee con sconfinamento nei tessuti molli in termini di controllo del dolore.

Pazienti e Metodi. È stato effettuato uno studio osservazionale su pazienti irradiati per lesioni ossee secondarie nel periodo compreso fra il gennaio 2003 e il dicembre 2010 presso la nostra Unità Operativa. Sono stati inclusi pazienti con metastasi ossee da qualsiasi tumore primitivo ed ECOG performance status <4. La dose (8 Gy in singola frazione) è stata somministrata con tecnica 3D conformazionale (3DCRT). Prima e dopo 3 settimane dalla RT i pazienti sono stati valutati per il sintomo dolore con la scala analogo-visiva (VAS). La risposta al dolore è stata classificata secondo le categorie di Chow (IJROBP, 2012).

Risultati. 248 pazienti (M/F: 144/104; età mediana: 68 anni; range: 27-94 anni) osservati consecutivamente sono stati inclusi nello studio. In base agli esami diagnostici effettuati prima della 3DCRT e alla TAC di centratura, l'86% dei pazienti (214/248) non presentava segni di sconfinamento extraosseo di malattia rispetto al 14% (34/248) che li presentava. Tutti i pazienti erano sintomatici per dolore al momento del trattamento. Tre settimane dopo la RT, il 44% (109/248) dei pazienti ha mostrato

miglioramento o risoluzione del dolore. Nel dettaglio, 58 pazienti (23.5%) hanno avuto una risposta completa (RC), 51 (20.5%) hanno avuto una risposta parziale (RP), 63 (25%) non hanno risposto al trattamento (peggioramento del dolore) e in 76 (30%) è stata riportata una risposta indeterminata. È stata registrata una riduzione del dolore statisticamente significativa (VAS medio pre-RT vs post-RT: 4.6 vs 3.7; p=0,0001). Sia il tasso di RC (Tabella 1, p:0.678) che il tasso di RC+RP (Tabella 2, p:0.274) non hanno mostrato una correlazione significativa con la presenza di una componente extraossea di malattia.

Conclusioni. La schedula di 8 Gy in singola frazione conferma la sua efficacia in termini di controllo del dolore anche nei pazienti con metastasi ossee con sconfinamento nei tessuti molli. La relativa esiguità della risposta analgesica registrata è verosimilmente in relazione al fatto che, nella maggior parte dei casi, il dolore era stato trattato prima della RT con terapia farmacologica.

P153**UTILITÀ DELLA TOMOTERAPIA ELICOIDALE NELLA IRRADIAZIONE DI LESIONI OSSEE IN SEDE CRITICA**

R. Barbara¹, A. Caccavari², A. Petrocchi², U. De Paula¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma, ²U.O.C. Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma, Italia

Scopo: Ottimizzare la dose ad una lesione metastatica vertebrale adiacente a volumi precedentemente irradiati, riducendo la dose al midollo spinale nelle zone di giunzione con i precedenti trattamenti.

Materiali e Metodi: Esempificazione con il caso di una paziente trattata per lesioni metastatiche vertebrali da neoplasia mammaria nel 2010 sul tratto D8-D11 e nel 2013 sul tratto D3-D6, con diagnosi di una nuova lesione metastatica in D7 tra le due aree precedentemente irradiate. È stata utilizzata la Tomoterapia considerando il limite di dose per il midollo spinale nelle zone di giunzione con le pregresse irradiazioni (10 Gy con frazionamento 3Gy/die) è stato pianificato un trattamento con una prescrizione al PTV di 22,5 Gy in 5 frazioni da 4,5 Gy (limite di dose al midollo nelle giunzioni con questo frazionamento 7,7 Gy). Sono state individuate inoltre opportune ROI di ottimizzazione in particolare alle estremità superiore e inferiore del PTV e intorno all'organo critico per decrementarne la dose fino ai livelli richiesti. Risultati: La media della dose al midollo calcolata nelle zone di giunzione è risultata essere $\leq 7,7$ Gy, mentre il PTV ha ricevuto una dose adeguata (dose mediana: 22,8 Gy, dose min: 14,9 Gy, dose max: 23,78 Gy). Il piano calcolato è stato utilizzato per il trattamento con Tomoterapia elicoidale e matching giornaliero delle immagini di pianificazione (IGRT). Il trattamento si è svolto e concluso senza complicanze. La sintomatologia algica si è notevolmente ridotta.

Conclusioni: Con la Tomoterapia elicoidale si è in

grado di diminuire la dose al midollo e di trattare adeguatamente il PTV anche in lesioni adiacenti a zone sottoposte a pregressi trattamenti.

male per la palliazione del dolore valutando caso per caso a seconda delle età e degli obiettivi terapeutici da conseguire, riteniamo che il frazionamento unico della dose, costituisca un valido trattamento e consenta in certi casi il raggiungimento di questa finalità con un indubbio vantaggio in termini di tempo per il paziente che fatichi a mantenere la posizione immobile e prolungata durante la seduta.

P154

OUTCOME CLINICO IN PAZIENTI CON METASTASI OSSEE TRATTATI CON FRAZIONE UNICA O MULTIPLA DI RADIOTERAPIA

A. Grillo¹, M. Gueci¹, V. Figlia¹, V. Gruppuso¹, G. Caminiti¹, A. Lo Casto¹, F. Sciumè², M. Bono²

¹Università degli Studi di Palermo-Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²ARNAS -Civico-Palermo

Scopo: Le metastasi ossee rappresentano un'evenienza frequente di gran parte dei tumori trattati presso il nostro reparto specialmente quelle dovute a tumori genitourinari, mammari, gastroenterici e polmonari. Spesso la qualità di vita di questi pazienti è scadente per via del dolore, difficile da controllare, che impedisce ai pazienti lo svolgimento delle più banali attività quotidiane. Obiettivo del presente studio è indagare la qualità di vita e la risoluzione del dolore di questi pazienti dopo frazionamento unico della terapia radiante.

Materiali e Metodi: Da marzo 2013 a marzo 2014, abbiamo trattato 20 pazienti (pz), 10 uomini e 10 donne, età media 65 anni con metastasi ossee da tumore primitivo a diversa sede. In 8 pz le lesioni presentavano caratteri osteolitici o osteoaddensanti da tumore mammario, in 7 casi le lesioni erano da tumore genitourinario, 4 da tumore del polmone, 1 da tumore del colon. Le sedi trattate con unica o multipla frazione sono state il femore in 5 casi, vertebre in 4 pz, 3 sterno, 3 omero, 2 emibacino, 1 calcagno. Le dosi adoperate in frazione unica sono state: 1x5Gy; 1x6Gy; 1x8Gy; la frazione multipla: 4x5Gy; 5x4Gy adoperate rispettivamente su un femore e una vertebra. Il dolore è stato valutato secondo scala di valutazione verbale con 5 gradi di dolore a partenza da "nessun dolore a dolore atroce". I pazienti trattati erano già in terapia medica con oppiacei senza controllo del dolore.

Risultati: Al follow up ad un mese dal trattamento abbiamo registrato una notevole ma non completa, regressione del dolore in 9 pz, parziale regressione del dolore e un buon controllo con la terapia medica a base di oppiacei in 6 casi, lieve miglioramento della sintomatologia algica in 3 pz e nessun beneficio in 2 casi.

Conclusioni: Il trattamento delle metastasi è multimodale e multidisciplinare con lo scopo di consentire una qualità di vita migliore possibile. Sebbene non sia ancora definitivamente stabilito un frazionamento otti-

P155

GESTIONE DELLE METASTASI OSSEE SINTOMATICHE: UN MODELLO DI APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NELLA PRATICA CLINICA

S. Longo, M.M. Colangione, G. Mantini, L. Nardone, F. Rodolà, S. Barbi, N. Dinapoli, L. Tagliaferri, V. Valentini, S. Manfrida

Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Cattedra di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: La radioterapia(RT) palliativa è un'efficace opzione terapeutica nel trattamento delle metastasi ossee sintomatiche; ma l'effetto antalgico della RT può essere ritardato dunque è essenziale un'adeguata integrazione con la terapia farmacologica. Lo scopo di questa analisi è di valutare l'impatto di un approccio multidisciplinare nella pratica clinica in pazienti con metastasi ossee candidati a RT palliativa in singola frazione(8Gy).

Materiali e Metodi: I pazienti vengono valutati congiuntamente dal Radioterapista Oncologo e dall'Anestesista Algologo prima della RT e dopo il trattamento secondo una programmazione settimanale, mediante visita ambulatoriale o contatto telefonico. Durante la valutazione vengono valutati e registrati i dati relativi ad ECOG, sede, caratteristiche e intensità del dolore (scala 0-10) e alla terapia farmacologica, con particolare riguardo ad ottimizzare la terapia antalgica, identificare, gestire la tossicità da oppiacei, prescrivere terapie adiuvanti con raccomandazioni scritte personalizzate. La risposta alla RT è stata definita secondo le linee guida internazionali.

Risultati: Sono stati valutati 51 pazienti. Alla valutazione basale la media del dolore severo era 8.4 (95% C.I.=8.05-8.77) con un'alta proporzione di pazienti con dolore severo non trattato farmacologicamente. Ad un mese dalla RT l'intensità media del dolore severo a livello delle sedi irradiate era 2.2(95%C.I.=1.36-3.04) (p<0.0001). Alla valutazione basale la dose media di morfina orale equivalente giornaliera(OMED)era 108.8 mg(95%C.I.=40,00 -120,00). Dopo la valutazione del team, prima della RT, l'OMED era aumentata a 119,46 mg(95%C.I.=92,27 -146,65) e un mese dopo la RT era 98,6 mg(95%C.I.=20,00-76,18). Sedici pazienti sono stati trattati su multiple sedi ossee, in totale 72

sedi. Globalmente 52/72 (72%) hanno riportato un controllo del dolore; 3/72 (4%) una progressione del dolore mentre 17/72 (24%) una risposta indeterminata.

Conclusioni: Questa analisi preliminare supporta l'attività dell'approccio interdisciplinare per identificare e trattare il dolore da metastasi ossee non adeguatamente controllato nei pazienti candidati a RT palliativa. Il follow up standardizzato dei trattamenti palliativi permette di valutare la risposta alla terapia e l'impatto della RT sul controllo del sintomo. L'introduzione di strumenti per valutare la Qualità di Vita che esplorino l'impatto della RT sul dolore (es. EORTC QLQ BM22) consentiranno di tradurre al meglio il beneficio derivante da specifici interventi palliativi.

P156

GESTIONE DELLE METASTASI OSSEE SINTOMATICHE: UN MODELLO DI APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NELLA PRATICA CLINICA

S. Longo, M.M. Colangione, G. Mantini, L. Nardone, F. Rodolà, S. Barbi, N. Dinapoli, L. Tagliaferri, V. Valentini, S. Manfreda

Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Cattedra di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: La radioterapia (RT) palliativa è un'efficace opzione terapeutica nel trattamento delle metastasi ossee sintomatiche; ma l'effetto antalgico della RT può essere ritardato dunque è essenziale un'adeguata integrazione con la terapia farmacologica. Lo scopo di questa analisi è di valutare l'impatto di un approccio multidisciplinare nella pratica clinica in pazienti con metastasi ossee candidati a RT palliativa in singola frazione (8 Gy).

Materiali e Metodi: I pazienti vengono valutati congiuntamente dal Radioterapista Oncologo e dall'Anestesista Algologo prima della RT e dopo il trattamento secondo una programmazione settimanale, mediante visita ambulatoriale o contatto telefonico. Durante la valutazione vengono valutati e registrati i dati relativi ad ECOG, sede, caratteristiche e intensità del dolore (scala 0-10) e alla terapia farmacologica, con particolare riguardo ad ottimizzare la terapia antalgica, identificare, gestire la tossicità da oppiacei, prescrivere terapie adiuvanti con raccomandazioni scritte personalizzate. La risposta alla RT è stata definita secondo le linee guida internazionali.

Risultati: Sono stati valutati 51 pazienti. Alla valutazione basale la media del dolore severo era 8.4 (95% C.I. = 8.05-8.77) con un'alta proporzione di pazienti con dolore severo non trattato farmacologicamente. Ad un mese dalla RT l'intensità media del dolore severo a livello delle sedi irradiate era 2.2 (95% C.I. = 1.36-3.04) ($p < 0.0001$). Alla valutazione basale la dose media di morfina orale equivalente giornaliera (OMED) era 108.8 mg (95% C.I. = 40,00 - 120,00). Dopo la valutazione del team, prima della RT, l'OMED era aumentata a 119,46 mg (95% C.I. = 92,27 - 146,65) e un mese dopo la RT era 98,6 mg

(95% C.I. = 20,00-76,18). Sedici pazienti sono stati trattati su multiple sedi ossee, in totale 72 sedi. Globalmente 52/72 (72%) hanno riportato un controllo del dolore; 3/72 (4%) una progressione del dolore mentre 17/72 (24%) una risposta indeterminata.

Conclusioni: Questa analisi preliminare supporta l'attività dell'approccio interdisciplinare per identificare e trattare il dolore da metastasi ossee non adeguatamente controllato nei pazienti candidati a RT palliativa.

Il follow up standardizzato dei trattamenti palliativi permette di valutare la risposta alla terapia e l'impatto della RT sul controllo del sintomo. L'introduzione di strumenti per valutare la Qualità di Vita che esplorino l'impatto della RT sul dolore (es. EORTC QLQ BM22) consentiranno di tradurre al meglio il beneficio derivante da specifici interventi palliativi.

P157

LA RADIOTERAPIA ED IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

P. Ziccarelli¹, E. Cervo¹, D. Cosentino¹, P. Indrieri¹, M.A. Martilotta¹, F. Piro¹, F. Ranuio¹, R. Siciliano², L. Ziccarelli¹, L. Marafioti¹

¹U.O.C. Radioterapia A.O. Cosenza, ²U.O.S.D. Fisica Sanitaria A.O. Cosenza, Italia

Scopo. La radioterapia ricopre un ruolo fondamentale nel trattamento delle metastasi ossee. Presso la nostra istituzione, da 15 anni abbiamo adottato vari tipi di frazionamento: 8 Gy in un'unica seduta con la possibilità di una re irradiazione nel caso che il paziente non abbia ricevuto benefici dalla prima somministrazione, 400cGy per 5 sedute e 300 cGy per 10 sedute. Il più comune frazionamento e comunque più utilizzato è il primo. In questa esperienza vogliamo valutare l'efficacia e l'eventuale tossicità registrata.

Materiali e Metodi. Dal 1999 ai primi mesi del 2014, abbiamo trattato 684 pazienti con diagnosi di metastasi ossee sia singole sia multiple. La sede primitiva del tumore era nel 40% dei casi di provenienza mammaria, nel 25% di origine prostatica, nel 15% di origine polmonare, nel 10% di origine gastrointestinale. Il restante 10% era di varia origine. 390 pazienti erano di sesso maschile e 294 di sesso femminile. L'età media era di 56 anni con un range compreso fra 32 e 81 anni. La radioterapia è stata somministrata in un'unica seduta di 8 Gy.

Risultati. Tutti i pazienti sono stati rivalutati dopo un mese dalla terapia. In nessun caso sono stati registrati tossicità acute ed il follow-up ha avuto una durata media di 42 settimane. Il 75% dei pazienti ha avuto beneficio dal trattamento con riduzione del dolore per almeno 2 mesi e con riduzione della terapia farmacologica analgesica che era loro somministrata.

Conclusioni. Nella nostra esperienza, il trattamento radiante somministrato in un'unica seduta è stato ben tollerato ed ha avuto un buon risultato in termini di controllo del dolore.

P158

RADIOTERAPIA FRAZIONATA PER IL TRATTAMENTO DI METASTASI OSSEE SINTOMATICHE: 20-GY VERSUS 30-GY

C. Scaringi, A. Carnevale, M. Valeriani, L. Blasi, G. Minniti, G. Scalabrino, A. Montalto, D. Caivano, G. Marrone, P. Grimaldi, R. Maurizi Enrici

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

Scopo: Scopo del presente lavoro è stato quello di confrontare l'efficacia in termini di palliazione del dolore e la tollerabilità del trattamento radioterapico di 20 Gy in 5 frazioni e 30 Gy in 10 frazioni in pazienti con metastasi ossee sintomatiche.

Materiali e Metodi: Tra Febbraio 2010 e Gennaio 2014, 105 pazienti con metastasi ossee sintomatiche non complicate sono stati trattati presso il nostro dipartimento con una dose di 20 Gy in 5 frazioni da 4 Gy o 30 Gy in 10 frazioni da 3 Gy. Il dolore è stato valutato dal paziente in accordo con la scala NRS (numeric rating scale) prima dell'inizio del trattamento e un mese dopo il termine della radioterapia. La risposta clinica all'irradiazione è stata classificata come: risposta completa-risoluzione del dolore; risposta parziale-miglioramento ≥ 2 nella scala NRS; mancanza di risposta-nessun cambiamento o peggioramento del dolore.

Risultato: Nel braccio di 20-Gy sono stati trattati 58 pazienti con 77 metastasi e nel braccio di 30-Gy sono stati trattati 47 pazienti con 63 metastasi. Il tumore primitivo era rappresentato da mammella (n=45), polmone (n=34), prostata (n=18), rene (n=14), colon (n=13) e altri tumori (n=16). Le sedi trattate comprendevano la colonna vertebrale (n=79), il bacino (n=39), gli arti (n=10), le coste (n=7), e lo sterno (n=5). Il tasso di risposta totale è stato dell'88%. I tassi di risposta completa e parziale sono stati 6% e 83%, rispettivamente nel braccio di 20-Gy, confrontato con 19% e 68% nel braccio di 30-Gy (P=0.059). L'incidenza della tossicità acuta è stata significativamente più alta nei pazienti trattati con 30-Gy (24%) che in quelli trattati con 20-Gy (3%) (P= 0.001). In un paziente trattato con 30 Gy si è verificata una frattura vertebrale patologica 4 mesi dopo il trattamento radioterapico. Un paziente in ogni gruppo è stato re-irradiato per persistenza del dolore.

Conclusioni: Entrambi i regimi di trattamento sono risultati equivalenti in termini di palliazione del dolore e sono stati ben tollerati. L'incidenza di tossicità acuta è risultata maggiore nei pazienti trattati con 30 Gy.

P159

EFFICACIA CLINICA DELLA RADIOTERAPIA IPO-FRAZIONATA (3 GY X 10) IN PAZIENTI CON LOCALIZZAZIONI VERTEBRALI DA MIELOMA MULTIPLIO

S. Bracci¹, L. Nicosia¹, V. De Sanctis¹, G. La Verde³, G. Argento², G. Antolino², A. Bartoloni², L. Cristiano², S. Scaccia¹, P. Grimaldi¹, R. Maurizi Enrici¹

¹Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza"; ²Cattedra

di Radiologia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza"; ³Cattedra di Ematologia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza", Italia

Scopo: Valutare l'efficacia della radioterapia (RT) ipofrazionata alla dose di 3Gy in 10 frazioni in termini di riduzione del dolore nel trattamento delle lesioni vertebrali sintomatiche da mieloma multiplo (MM).

Materiali e Metodi: Sessantuno pz, 32 uomini e 29 donne, affetti da localizzazioni vertebrali da MM sono stati trattati tra Gennaio 2007 e Gennaio 2014. L'età media dei pz era di 69 anni (48-87). Complessivamente sono state trattate 76 lesioni con un frazionamento giornaliero di 3Gy in 10 fx. La sede delle lesioni era la seguente: 8 cervicale, 27 dorsale, 14 lombare e 27 nel bacino. Otto pz sono stati inoltre trattati per ulteriori 15 localizzazioni con un frazionamento differente, 6 delle quali extra-vertebrale, mentre 3 pz sono stati sottoposti a RT per un totale di 7 localizzazioni non vertebrali da MM con lo stesso frazionamento (3Gyx10). In totale 18 pz sono stati sottoposti a RT per 2 o più lesioni. L'efficacia del trattamento è stata determinata prima e dopo la RT utilizzando la scala VAS e valutando l'eventuale riduzione nell'utilizzo di farmaci antidolorifici.

Risultati: Il VAS mediano per le lesioni vertebrali era di 7 (2-10) prima della RT e 3 (0-8) dopo la RT. Una risoluzione completa della sintomatologia (VAS 0) è stata ottenuta per 15 localizzazioni (19,7%) mentre nel 60,5% (n=46) dei casi è stato ottenuto una riduzione del dolore. Il dolore è stato classificato come moderato/severo (VAS >5) in 47 localizzazioni vertebrali (61,8%) e lieve in 29 lesioni (38,2%). Nel 63,8% dei casi (n=30) con dolore moderato/severo prima della RT abbiamo ottenuto una riduzione importante del dolore che è stato classificato come lieve dopo il trattamento. Disfagia lieve G1 è stata riscontrata in 6 pz con localizzazione nel tratto cervicale in seguito al trattamento mentre nausea G1 e G2 è stata riscontrata rispettivamente in 1 e 2 pz. Informazioni riguardo l'utilizzo di farmaci analgesici prima e dopo il trattamento era disponibile nel 24,6% (n=15) dei casi e in tutti i pz c'è stata una riduzione del loro utilizzo.

Conclusioni: La RT rappresenta un trattamento utile nel controllare il dolore vertebrale in pazienti con localizzazioni ossee da MM con un'ottima tolleranza essendo gravata da lieve tossicità soprattutto in base alla sede del trattamento. L'ipofrazionamento alla dose di 3Gyx10 fx è efficace nel ridurre sia il dolore vertebrale che l'utilizzo di farmaci antidolorifici.

P160

LA SCELTA DEL FRAZIONAMENTO NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE: STUDIO RETROSPETTIVO

G. Spagnoletti, M. Enfasi, G. Nardella, G. Cocco, A.P. Solazzo, M. Piserchia, R. Marchese, A. Mazza, G. Bove

S.C. Radioterapia -Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Foggia, Italia

Scopo: La radioterapia (RT) ha un ruolo fondamentale nel trattamento delle metastasi ossee (MO). Molti studi randomizzati hanno esaminato vari schemi di frazionamento (fx) della dose e le più recenti metanalisi riferiscono che il trattamento con singola frazione fornisce sollievo del dolore pari a quello ottenuto con frazioni multiple. Abbiamo esaminato un database di pazienti (pz) che hanno ricevuto RT palliativa per MO, cercando eventuali variabili che possano aver determinato il fx scelto.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato 201 trattamenti RT per MO in 128 pz irradiati da Gennaio 2013 a Maggio 2014. L'età mediana era di 69 anni (range: 20-91) e i tumori primitivi più frequenti mammella (29%), prostata (17%) e polmone (16%). Le sedi più irradiate sono state vertebre (52%), bacino (23%) e ossa lunghe (10%). I fx utilizzati sono stati: unica frazione di 6-8Gy (40%), 5 frazioni di 4Gy (50%) e 10 frazioni di 3Gy (10%). Il volume bersaglio (CTV) mediano era di 225ccm (range: 4-24044). Le variabili che abbiamo ipotizzato potessero influenzare il fx sono state: età, performance status (ECOG), tumore primitivo, sede della MO, dimensioni del volume bersaglio (ccm). È stato utilizzato il software statistico R, con un livello di significatività di 0,05.

Risultati: Il test di Kruskal-Wallis ha mostrato una differenza significativa ($p=0,029$) tra l'età dei pz e il fx utilizzato, dimostrando che i pz più anziani sono avviati più spesso a trattamenti in monofrazione. Il test del chi-quadro ha trovato una differenza significativa ($p=0,021$) tra tumore primitivo e fx scelto, con fx più lunghi per MO da carcinomi mammari. Significativa ($p=0,03$) anche l'associazione tra fx e ritrattamento: i pz sottoposti al primo trattamento sono stati avviati a fx più lunghi rispetto ai pz trattati più volte. Non c'è invece relazione significativa tra fx utilizzato e ECOG, sede della MO e volume bersaglio.

Conclusioni: I risultati del nostro studio sono in accordo coi dati della letteratura che evidenziano l'equivalenza degli ipofx più spinti rispetto ai fx più lunghi e non c'è motivo di scegliere il fx in base a performance status, sede della MO e dimensioni del target. Risultano quasi abbandonate le 10 sedute della RT tradizionale. Nella nostra casistica la monofrazione è stata impiegata nei pz più anziani e in quelli irradiati più volte, dimostrandosi così il trattamento di scelta in casi di re-irradiazione e il fx più vantaggioso per minore disagio dei pz e risparmio di tempo macchina.

P161

RISPOSTA AL TRATTAMENTO RADIANTE E IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA IN PAZIENTI CON METASTASI OSSEE SINTOMATICHE

L. Pollara¹, V. Gruppuso¹, A. Grillo¹, A. Spera¹, M. Gucci¹, F. Sciumè², A. Lo Casto¹, M. Bono²

¹Università degli studi di Palermo-Scuola di Specializzazione di Radioterapia; ²U.O.C.di Radioterapia Oncologica-A.R.N.A.S. Civico di

Palermo, Italia

Scopo: Valutare la risposta al dolore e la qualità di vita(QoL)in pazienti(pz)con metastasi ossee in relazione all'età e al Performance Status PS).

Materiali e Metodi: Da marzo 2013 a marzo 2014 nella nostra U.O. sono stati trattati 52 pz:35 con età<70 anni(18 pz con PS<70 e 17 pz con PS>70)e 17 pz con età >70 anni(10 con PS<70 e 7 con PS>70). La valutazione della risposta al trattamento radiante è stata effettuata somministrando la scala visiva analogica del dolore (VAS) pre e post trattamento e valutando l'eventuale associazione con terapia del dolore (TdL) e terapia di supporto (TS).Le indicazioni al trattamento consideravano età, PS, VAS e sede di malattia.Gli schemi di frazionamento utilizzati sono stati: 3 Gy in 10 frazioni(fr),4 Gy in 5 fr,6 Gy e 8 Gy in frazione singola.

Risultati: Dalla valutazione dei dati della scala VAS pre-radioterapia(valori complessivi tra 2 e 5)e post-radioterapia(valori complessivi tra 0 e 2), abbiamo registrato un deciso miglioramento della sintomatologia algica in 24 pz con età <70 anni e in 18 pz con età >70 anni, mentre nel 17% dei casi la VAS è rimasta invariata e solo nel 3% abbiamo registrato un trend negativo in aumento alla fine del trattamento.Dei 52 pz ,39 associavano TdL e, di questi, 31 anche TS con bifosfonati.

Conclusioni: I pz con età> 70 anni,sottoposti a trattamento radiante ipofrazionato, rispondono con buon controllo del dolore e una soddisfacente QoL indipendentemente dall'associazione con TS mentre l'associazione di TdL e TS alla radioterapia,indipendentemente dall'età e dal PS,comporta una riduzione dei valori della scala VAS con dolore ben controllato anche ad un mese dalla fine del trattamento radiante. Si evince, pertanto, come una terapia integrata sia necessaria per garantire al pz la migliore qualità di vita possibile durante,ma soprattutto dopo il trattamento radioterapico.

P162

RADIOTERAPIA PALLIATIVA DELLA METASTASI OSSEE: CORRELAZIONE TRA SPINAL INSTABILITY NEOPLASTIC SCORE (SINS) E RISPOSTA ANTALGICA

M. Di Genesio Pagliuca¹, M. Guffi¹, G. Apicella¹, A. Galla¹, D. Beldi¹, R. Grasso¹, C. Perotti¹, M. Krengli^{1,2}

¹S.C. di Radioterapia, AOU "Maggiore della Carità", Novara; ²Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: Lo Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) è un indice usato in ortopedia per valutare l'instabilità delle vertebre metastatiche ed è basato su sede, sintomaticità, caratteristiche all'imaging ed estensione delle metastasi (mts), nonché sulle alterazioni dell'integrità vertebrale e della rettinealizzazione della colonna vertebrale (Fisher CG, 2010). Abbiamo valutato se esiste una correlazione tra il SINS e la risposta antalgica alla RT.

Tabella 1. Principali caratteristiche dei pazienti trattati.

Materiali e Metodi: Sono stati considerati 59 pazienti con 73 mts vertebrali da neoplasie di diversi distretti trattati nel nostro centro con RT palliativa nel 2013. Le caratteristiche dei pz sono elencate in Tabella 1. Prima della RT, sono stati valutati il SINS, il dolore a riposo e il breakthrough pain (BTP) secondo scala VAS.

Risultati: Venti lesioni (27%) erano asintomatiche (0/10 VAS), mentre 53 lesioni (73%) provocavano una sintomatologia dolorosa a riposo di intensità mediana di 5/10 VAS (range 1/10-10/10) e nel BTP di 6/10 VAS (range 2/10-10/10). Le lesioni sono risultate stabili (SINS 0-6) in 30 casi (41%), a stabilità indeterminata (SINS 7-12) in 39 casi (55%) e instabili (SINS 13-18) in 4 casi (4%); tra quest'ultime, 1 pz (25%) era stato sottoposto a chirurgia prima della RT. Tutte le mts sono state trattate con RT 3D-conformazionale. Gli schemi di RT utilizzati sono stati la singola frazione (fr) di 8 Gy in 23 casi (31%), 20 Gy in 4 o 5 fr (13 casi, 18%; 24 casi, 33% rispettivamente), 30 Gy in 10 fr (12 casi, 17%) e 36 Gy in 12 fr in 1 caso (1%). La risposta alla RT è stata definita come riduzione di almeno 2/10 VAS del dolore rispetto al pre-trattamento nei pz sintomatici o come persistenza dell'assenza di dolore nei pz asintomatici. Non è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa tra SINS e sintomatologia algica pre RT. Complessivamente, 23/30 mts stabili (77%), 27/39 mts a instabilità indeterminata (69%) e 4/4 mts instabili (100%) hanno ottenuto una riduzione del dolore dopo RT. Tra le mts a instabilità indeterminata, una maggiore percentuale di risposta antalgica è stata osservata nelle lesioni con SINS 7-8 (17/39 casi; 44%) rispetto alle lesioni con SINS di 9-10 (6/39 casi; 15%) e 11-12 (4/39 casi, 10%) ($p=0.90$).

Conclusioni: La nostra esperienza ha confermato che il SINS è un utile strumento per identificare i pz da candidare a RT e, sebbene in maniera non statisticamente significativa, quali mts a stabilità indeterminata possano ottenere un maggior beneficio antalgico.

P163**RADIOTERAPIA AD ALTO GRADIENTE DI DOSE****NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE**

S. Fondelli¹, P. Alpi¹, R. Barca¹, B. Grilli Leonulli¹, L. Paoletti¹, 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 Radioterapia(RT) ad Alto Gradiente di Dose nel trattamento delle metastasi ossee in pazienti oligometastatici può offrire non soltanto il controllo del sintomo ma avere un effetto sul controllo locale. Lo scopo di questa analisi è la valutazione della risposta clinica e del controllo locale nei pazienti oligometastatici ossei trattati presso la RT dell'Azienda Sanitaria di Firenze.

Materiali e Metodi: Da Gen 2013 a Gen 2014, 6 pazienti oligometastatici ossei sono stati trattati con RT ad Alto Gradiente di Dose su 6 lesioni; tutti e sei i pazienti erano sintomatici; tre lesioni erano vertebrali(C7, D11, L2), una interessava la clavicola sn, una l'ala iliaca ds ed una la IX costa ds. Tutti e sei hanno effettuato il centraggioTC con sistema di immobilizzazione personalizzato: per l'irradiazione di C7 è stata effettuata maschera termoplastica a 7 punti, per tutte le altre sedi è stato realizzato un cuscino a vuoto; in casi selezionati (D11 ed L2) è stato utilizzato il sistema di compressione addominale. Le TC di centraggio sono state acquisite con slices di 2 mm; per la delineazione di target ed organi a rischio sono state effettuate fusioni d'immagine con algoritmi di registrazione deformabile con le indagini diagnostiche (RM e/o PET). È stato individuato un GTV corrispondente alla malattia radiologicamente visibile ed un PTV:GTV + 2 mm/5 mm in base alla sede della lesione e del set-up utilizzato. Sono state effettuate tre frazioni (20-27Gy) per le lesioni vertebrali e costale e sedute uniche (22Gy) per le lesioni clavicolare ed iliaca: 100% della dose prescritta al 95% del PTV. Le dosi di tolleranza agli organi a rischio hanno rispettato i vincoli proposti nel Report AAPM. Le tecniche impiegate sono state Arcoterapia Conformazionale Dinamica e VMAT. Per la verifica del set-up è stato adottato un protocollo IGRT che prevedeva l'esecuzione della CBCT prima e dopo l'erogazione di ogni seduta .

Risultati: I trattamenti sono stati ben tollerati. La risposta clinica a tre mesi è stata completa per tutti i pazienti; la rivalutazione strumentale a tre mesi , effettuata in 5 pazienti con indagini morfologiche, ha mostrato stabilità dei reperti; in un paziente è stata effettuata con indagine funzionale (PET colina) evidenziando completa negativizzazione.

Conclusioni: I dati emersi dalla Nostra iniziale esperienza mostrano che la RT ad Alto Gradiente di Dose nel trattamento delle metastasi ossee è ben tollerata, offre una buona risposta clinica e sembra avere un iniziale impatto sul controllo locale.

P164**TRATTAMENTO IPOFRAZIONATO SINGLE-SHOT DELLE METASTASI OSSEE NEL MANAGEMENT ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE IN STADIO**

AVANZATO DI MALATTIA

S. Marogna¹, S. Campoccia¹, A. Carai¹, L. Caravatta¹, S. Mossa¹, E. Orefici¹, V. Schirra¹, F. Cabras², G. Piredda², A.M. Scapati¹

¹U.O. Radioterapia Oncologica-Ospedale San Francesco-Nuoro; ²U.O. Fisica Sanitaria - Ospedale San Francesco-Nuoro, Italia

Scopo. Valutare outcome e tossicità acuta in pazienti affetti da metastasi ossee sintomatiche, sottoposti presso il nostro Centro a trattamento radiante palliativo single-shot. Questo lavoro si inserisce nell'ambito della Rete del Sollievo, network nazionale di assistenza a pazienti oncologici, patrocinato dalla Fondazione Ghirelli, che ha lo scopo di collegare fra loro risorse umane e tecnologiche per garantire la radioterapia a pazienti cronici in evoluzione di malattia.

Materiali e metodi. È stata condotta un'analisi retrospettiva dei pazienti trattati con RT in singola seduta (800 cGy) c/o la nostra unità operativa da Ottobre 2010 a Marzo 2014. Abbiamo valutato il performance status del paziente (scala ECOG), l'intensità del dolore (scala VAS), l'assunzione di farmaci oppioidi e la tollerabilità al trattamento (scala RTOG per la tossicità acuta). La risposta alla sintomatologia dolorosa è stata definita come ogni riduzione del valore VAS + associato ad una riduzione del dosaggio dei farmaci analgesici. Il tempo di attesa per il trattamento radioterapico è stato calcolato come la durata in giorni intercorsa dalla valutazione del paziente all'esecuzione del trattamento (E Chow, IJROBP 2011).

Risultati. Sono stati trattati 83 pazienti. L'attesa per il trattamento single-shot è stata 0 giorni nel 38% (32 pz), 1-5 giorni nel 28% (23 pz) e più di 5 giorni nel 34% (28 pz). L'età mediana era di 67 anni (range 35-89). Il valore mediano su scala VAS era 9 (range 4-10) ed il 43% (36 pz) dei pazienti presentava un PS=3. Una rivalutazione del dolore dopo 4 settimane dal trattamento RT è stata eseguita nel 61% dei pazienti (51 pz). Il 23% dei pazienti (19 pz) ha mostrato una risposta completa (10 pz) o parziale (9 pz) della sintomatologia dolorosa (valore mediano su scala VAS 5); 32 pz persi nel follow up. Non è stata registrata nessuna tossicità acuta di grado rilevante (>2).

Conclusioni. La radioterapia single-shot nel trattamento sintomatico della metastasi ossee è efficace in termini di sollievo dalla sintomatologia dolorosa. L'attuazione di un percorso del sollievo, un accesso privilegiato, senza attese, può ridurre i disagi legati alla complessa situazione logistica e stradale del nostro territorio e favorisce l'ottimizzazione del management assistenziale del paziente in stadio di evoluzione di malattia.

P165

SCORE SYSTEM PER VALUTARE LA COMPLESSITÀ DELLA PROCEDURA DI SIMULAZIONE PER TRATTAMENTI ANTALGICI SU METASTASI OSSEE: COMPLESSITÀ TECNICA E DOLORE

DEL PAZIENTE

F. Cellini, A. Montagnoli, M. Cignitti, F. Paradiso, M. Mercuri, S. Silipigni, E. Ippolito, A. DiDonato, C. Greco, B. Floreno, A. Sicilia, C. Rinaldi, L. Trodella
Radioterapia Oncologica; Università Campus Bio-Medico Roma, Italia

Scopo: La radioterapia antalgica è efficace nel trattamento delle metastasi ossee. La durata della simulazione può variare. Il tempo necessario per la stessa, influisce negativamente sulla qualità della vita (QoL) dei pazienti (pz) e la precisione del trattamento. L'organizzazione delle sessioni di simulazione può svolgere un ruolo nella gestione delle liste di attesa e l'ottimizzazione del flusso di lavoro. Scopo dell'analisi è definire uno score per individuare le procedure di simulazione più lunghe sulla base di aspetti tecnici.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato la durata in minuti (mi) della simulazione per pz sottoposti a RT palliativa. Abbiamo definito un sistema di punteggio di difficoltà in base alle caratteristiche tecniche (compliance pz; livello di autonomia di movimento; sindrome plegica; rischio di frattura patologica, tipo di sistema di immobilizzazione). Per ogni caratteristica è stato assegnato un punteggio. La somma cumulativa del punteggio di difficoltà varia da 0 a 10 (10 è lo scenario più difficile). Intenzionalmente il punteggio non include il livello del dolore. Il livello del dolore al momento specifico della simulazione è stata valutata secondo la scala NRS (range 0-10). La correlazione di durata della simulazione virtuale è stata testata sia col punteggio difficoltà tecnica (PDT) e con la scala NRS separatamente, e anche con la somma combinata di entrambi (TOTSCORE), il cui valore va quindi da 0 a 20.

Risultati: Tra Febbraio 2013 e 2014, sono state eseguite 88 simulazioni. L'età media: 67 anni (30-89). Pz maschi:59,6%,femmine:40,4%. Tumori primitivi più frequenti:polmone(27%),mammella (22,5%),prostata(9%). La durata media di simulazione è:14,8(8-30) min (ds: 5.23).La media di TDS, NRS e TOTSCORE sono stati rispettivamente: 2.67 (0-8); 5.28(0-10); 7.95(0-17).La correlazione tra la durata della simulazione e le 3 variabili analizzate in continuo ha rivelato una correlazione significativa con TOTSCORE ($p=0,302$, $p=0,004$), con PDT ($p=0,236$, $p=0,026$) e NRS ($p=0,287$; $p=0,006$).

Conclusioni: Il punteggio complessivo proposto che include sia le caratteristiche tecniche e NRS (TOTSCORE) consente la previsione di una procedura più lunga. Sia NRS che TDS separatamente correlano con la durata prevista della procedura, ma di NRS con maggiore significatività, giocando verosimilmente un ruolo più importante della difficoltà tecnica in sé: questo elemento può essere sfruttato per ridurre la durata della procedura ed aumentare il comfort del pz.

P166

CONFRONTO FRA RADIOTERAPIA IN SINGOLA FRAZIONE (8 GY) E RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA ACCELERATA (20 GY/ 5 GY BID) NELLE

METASTASI OSSEE CON SCONFINAMENTO NEL TESSUTO EXTRAOSSEO: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE

G. Macchia¹, F. Deodato¹, L. Palumbo¹, A. Palmieri¹, G. Torre², V. Picardi¹, S. Cilla³, L. Caravatta¹, L. Di Lullo⁵, G. Giglio⁵, M. Musacchio⁵, S. Mignogna², M. Ciuffreda⁴, E. Cucci⁴, V. Valentini⁷, A.G. Morganti^{1,2,7}

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Oncologia Generale, ³UO Fisica Sanitaria, ⁴UO Radiologia Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁵UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁷Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo. Il trattamento radioterapico (RT) standard nelle metastasi ossee non complicate è la singola frazione da 8 Gy (flash). L'efficacia del flash è dubbia nei pazienti con metastasi ossee con sconfinamento extraosseo di malattia. Scopo dello studio è stato quello di confrontare l'efficacia di una schedula di radioterapia ipofrazionata accelerata (20 Gy/ 5 Gy BID) nelle metastasi ossee con sconfinamento nei tessuti molli in termini di controllo del dolore rispetto allo standard.

Materiali e Metodi: Sono stati raccolti i dati relativi a 2 diversi studi clinici in cui pazienti con metastasi ossee con sconfinamento nei tessuti molli adiacenti hanno ricevuto RT 8 Gy in singola frazione (flash) o 20 Gy in due frazioni giornaliere da 5 Gy) in due giorni consecutivi. La dose è stata somministrata con tecnica 3D conformazionale (3DCRT). Prima e dopo 3 settimane dalla RT i pazienti sono stati valutati per il dolore con la scala analogo-visiva (VAS). La risposta al dolore è stata classificata secondo le categorie di Chow (IJROBP, 2012).

Risultati. 70 pazienti (M/F: 45/25; età media: 70 anni; range: 42-87 anni) sono stati inclusi nello studio. In base agli esami diagnostici effettuati prima della 3DCRT e alla TAC di centratura, tutti i pazienti presentavano sconfinamento extraosseo di malattia ed erano sintomatici per dolore. Tre settimane dopo la RT, il 42.7% (30/70) dei pazienti ha mostrato miglioramento (RP) o risoluzione del dolore (RC). Sia il tasso di RC (p:0.868) che il tasso di RC+RP (tabella 1, p:0.214) non hanno mostrato una correlazione significativa con il tipo di trattamento eseguito.

Conclusioni. La schedula da 8 Gy conferma la sua efficacia in termini di controllo del dolore anche nei pazienti con metastasi ossee sconfinite nei tessuti molli. Il fatto che, nella maggior parte dei casi, il dolore fosse stato trattato prima della RT con terapia farmacologica, potrebbe giustificare la relativa esiguità della risposta analgesica registrata complessivamente. Il trattamento a dosi superiori (20 Gy) ha prodotto un miglioramento del 15% nel tasso di risposta analgesica. Questa differenza non è risultata statisticamente significativa forse in relazione all'esiguità della casistica analizzata. La mancanza di linee guida sul trattamento di questa categoria di pazienti giustifica ulteriori analisi prospettiche.

Tabella 1.

P167

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA NEL CONTROLLO DEL DOLORE IN PAZIENTI AFFETTI DA LESIONI SECONDARIE OSSEE: ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE DEL CENTRO UPMC FBF DI ROMA

M.C. Barba¹, I. Annessi², F.M. Aquilanti¹, F. Bianciardi^{1,2}, C. D'Ambrosio^{1,2}, A. Di Palma², R.El Gawhary^{1,2}, B. Nardiello¹, G.H. Raza^{1,2}, M. Valentino², L. Verna², P. Gentile^{1,2}

¹UPMC San Pietro FBF, Roma; ²UOC di Radioterapia Ospedale S. Pietro FBF, Roma, Italia

Circa un terzo dei pazienti affetti da cancro svilupperà metastasi ossee, di cui il 70% vertebrali. Ad oggi, lo standard terapeutico è un trattamento convenzionale (8-30 Gy/1-10 fr) con risposta media al dolore di circa 3-6 mesi e un controllo locale limitato. L'introduzione della Radioterapia ad intensità modulata e della Radioterapia guidata dalle immagini ha reso possibile, nei pazienti oligometastatici, una dose-escalation mediante radiocirurgia, in sedi di malattia critiche con risultati clinici promettenti.

Scopo dello studio: Valutazione, in pazienti oligometastatici, di risposta clinica e tossicità di un trattamento ipofrazionato, stereotassico (SBRT).

Materiali e Metodi: La risposta clinica è stata definita come la riduzione del dolore > 2 nella scala VAS, a 3 mesi dalla fine del trattamento e la tossicità acuta registrata secondo la scala RTOG. Il numero di frazioni è stato scelto in relazione alla prognosi: Single Shot in caso di prognosi infausta, 3 se superiore a 6 mesi. Per il trattamento è stata utilizzata una tecnica VMAT sulla singola vertebra interessata o sulla sede di malattia tramite fusione con RMN: un boost simultaneo è stato erogato sulla sede di malattia PET positiva, per ridurre il volume.

Risultati: Da Marzo 2013 a Maggio 2014, 17 pazienti con 24 lesioni sono stati sottoposti a SBRT. Tutte le lesioni erano sintomatiche alla diagnosi. La distribuzione per sede è stata la seguente: 55% vertebre, 33% bacino, 4% sterno, 4% omero e 4% femore. Tre le frazioni impiegate nel 92% dei pazienti, con una dose per frazione variabile, in accordo con la sede e l'estensione di malattia, da 6.5 a 10 Gy, per un totale di 19,5-30 Gy; in una metastasi da tumore del rene è stata impiegata una dose di 12 Gy x 3. In due casi è stata utilizzata la singola frazione: 10 e 15 Gy. I pazienti sono stati valutati dopo 3 e 6 mesi. Il fup mediano è stato di 6 mesi (3-10). Nella quasi totalità dei casi è stata registrata una risposta clinica: il delta VAS mediano registrato a 3 mesi è stato di 4 (8 vs 4); solo in un caso non c'è stata modifica del dolore. Ad oggi non c'è stata tos-

sicità acuta G3, neurologica e non. Il miglioramento clinico si è accompagnato ad una riduzione dell'uso di oppiacei ed un miglioramento della qualità di vita (FACT-G).

Conclusioni: la SBRT, in casi selezionati, migliora il controllo del dolore con ottima tolleranza. Un follow up maggiore permetterà di valutare un miglioramento nella durata della risposta e nell'eventuale controllo di malattia.

P168

TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE DA CARCINOMA RENALE CON ASSOCIAZIONE RADIOTERAPIA E ACIDO ZOLEDRONICO

D. Pingitore, E. Colonna, A. Destito, R.L. Fabiano, C. Laudando, E. Mazzei, M. Merola, R. Molè, M.A. Molinaro, A. Saccomanno, M. Santoro

U.O. Radioterapia Oncologica e Radiobiologia A.O. Pugliese-Ciaccio Catanzaro, Italia

Scopo: Il carcinoma renale metastatizza frequentemente all'osso, infatti circa il 30% dei pazienti con diagnosi di carcinoma renale ha sviluppato metastasi ossee nell'arco di 5 anni. Le metastasi ossee da carcinoma renale sono prevalentemente litiche ed il paziente è pertanto a rischio elevato di dolore osseo e complicanze scheletriche come fratture patologiche e compressione midollare. Poiché il carcinoma renale notoriamente produce l'ormone paratiroideo simile (PTHrP), i pazienti con carcinoma renale metastatico vanno frequentemente incontro a ipercalcemia, Vi è pertanto un forte razionale per l'uso dei bisfosfonati in questo contesto clinico.

Materiali e Metodi: Abbiamo deciso di esaminare in uno studio retrospettivo l'efficacia della sola Radioterapia versus l'efficacia della somministrazione di acido zoledronico più Radioterapia in 26 pazienti con metastasi ossee da carcinoma renale trattati tra il 2009 e il 2011 presso la nostra U.O. Radioterapia. Tutti e 26 i pazienti hanno ricevuto Radioterapia a fasci esterni sulle sedi metastatiche osse secondo frazionamento di 300 cGy die in 10 sedute. I dati dei 13 pazienti portatori di carcinoma renale metastatico randomizzati ad effettuare acido zoledronico più radioterapia sulla sede metastatica ossea sono stati analizzati separatamente rispetto ai 13 pazienti che hanno ricevuto sola Radioterapia sulla sede metastatica.

Risultati: Dai dati è emerso che i 12 pazienti che hanno ricevuto RT+Z (acido zoledronico 4 mg ogni 21 giorni) sono andati incontro ad una minore frequenza di complicanze scheletriche successive e un miglior controllo del dolore. Dai successivi controlli strumentali è infatti emerso stabilità di malattia in .6 pazienti, risposta parziale in 2 pazienti, progressione di malattia in 2 pazienti, risposta completa in 3 pazienti. Nel gruppo dei pazienti che hanno ricevuto sola RT sulla sede di metastasi ossea si è osservato stabilità di malattia in .4 pazienti, risposta parziale in 3 pazienti, progressione di malattia in 4 pazienti, risposta completa in 2 pazienti.

Conclusioni: Gli eventi scheletrici correlati alle

metastasi ossee sono debilitanti, dolorose ed impattano negativamente sulla qualità della vita e sulle normali attività quotidiane. Z+RT controlla meglio della sola RT la sintomatologia dolorosa. Ritarda significativamente la comparsa di eventi scheletrici successivi. Riduce in modo significativo la morbilità scheletrica.

P169

TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE DA CARCINOMA RENALE CON RADIOTERAPIA E ACIDO ZOLEDRONICO

D. Pingitore, E. Colonna, A. Destito, R.L. Fabiano, C. Laudando, E. Mazzei, M. Merola, R. Molè, M.A. Molinaro, A. Saccomanno, M. Santoro

U.O. Radioterapia Oncologica e Radiobiologia A.O. Pugliese-Ciaccio Catanzaro, Italia

Scopo: Il carcinoma renale metastatizza frequentemente all'osso, infatti circa il 30% dei pazienti con diagnosi di carcinoma renale ha sviluppato metastasi ossee nell'arco di 5 anni. Le metastasi ossee da carcinoma renale sono prevalentemente litiche ed il paziente è pertanto a rischio elevato di dolore osseo e complicanze scheletriche come fratture patologiche e compressione midollare. Poiché il carcinoma renale notoriamente produce l'ormone paratiroideo simile (PTHrP), i pazienti con carcinoma renale metastatico vanno frequentemente incontro a ipercalcemia, Vi è pertanto un forte razionale per l'uso dei bisfosfonati in questo contesto clinico.

Materiali e Metodi: Abbiamo deciso di esaminare in uno studio retrospettivo l'efficacia della sola Radioterapia versus l'efficacia della somministrazione di acido zoledronico più Radioterapia in 26 pazienti con metastasi ossee da carcinoma renale trattati tra il 2009 e il 2011 presso la nostra U.O. Radioterapia. Tutti e 26 i pazienti hanno ricevuto Radioterapia a fasci esterni sulle sedi metastatiche osse secondo frazionamento di 300 cGy die in 10 sedute. I dati dei 13 pazienti portatori di carcinoma renale metastatico randomizzati ad effettuare acido zoledronico più radioterapia sulla sede metastatica ossea sono stati analizzati separatamente rispetto ai 13 pazienti che hanno ricevuto sola Radioterapia sulla sede metastatica.

Risultati: Dai dati è emerso che i 12 pazienti che hanno ricevuto RT+Z (acido zoledronico 4 mg ogni 21 giorni) sono andati incontro ad una minore frequenza di complicanze scheletriche successive e un miglior controllo del dolore. Dai successivi controlli strumentali è infatti emerso stabilità di malattia in .6 pazienti, risposta parziale in 2 pazienti, progressione di malattia in 2 pazienti, risposta completa in 3 pazienti. Nel gruppo dei pazienti che hanno ricevuto sola RT sulla sede di metastasi ossea si è osservato stabilità di malattia in .4 pazienti, risposta parziale in 3 pazienti, progressione di malattia in 4 pazienti, risposta completa in 2 pazienti.

Conclusioni: Gli eventi scheletrici correlati alle metastasi ossee sono debilitanti, dolorose ed impattano negativamente sulla qualità della vita e sulle normali attività quotidiane. Z+RT controlla meglio della sola RT

la sintomatologia dolorosa. Ritarda significativamente la comparsa di eventi scheletrici successivi. Riduce in modo significativo la morbilità scheletrica.

P170

RUOLO DELLA RISPOSTA METABOLICA DOPO RADIOCHIRURGIA (SRT) O RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA GUIDATA DALLE IMMAGINI (HYPO-IGRT) NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

S. Montrone¹, M. Cantarella¹, V. Menghini¹, N.L. Cernusco¹, V. Mazzotti¹, F. Pasqualetti¹, E. Lombardo¹, F. Matteucci¹, R. Morganti², M.G. Fabrini¹, S. Ursino²

¹U.O. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Chiara, Pisa; ²Consulente Biostatistico, Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Chiara, Pisa, Italia

Scopo: Valutare il ruolo predittivo della risposta PET nei pazienti con metastasi ossee dopo Radiocirurgia (SRT) o Radioterapia Ipo frazionata Guidata dalle Immagini (Hypofx-IGRT). Materiali e Metodi: Da Gennaio 2010 a Dicembre 2013, 49 pazienti affetti da metastasi ossee da differenti tumori primitivi sono stati sottoposti a SRT (24Gy/1ff) o a Hypofx-IGRT (27Gy/3ff). I pazienti arruolati sono stati sottoposti ad una valutazione basale con PET/CT eseguita entro 1 mese dall'inizio della radioterapia e successivamente ripetuta a distanza di 6 mesi dal termine del trattamento. La risposta metabolica è stata valutata sulla base del decremento del SUV come Risposta Completa (CR) in caso di $SUV < 2,5$, Risposta Parziale (PR) in caso di decremento del $SUV > 25\%$, Malattia Stabile (SD) decremento $< 25\%$ in caso di incremento $< 25\%$ e Progressione di malattia (PD) in caso di incremento $> 25\%$. I pazienti sono stati pertanto suddivisi in 2 categorie: "Responders" (CR+PR) e "Not Responders" (SD+PD). Ulteriori variabili per l'analisi multivariata (regressione di Cox) sono state: numero di metastasi (Oligo vs Plurimetastatico), volume del PTV ($< 50cc$ vs $> 50cc$) e dose (24Gy vs 27Gy).

Risultati: Ad un follow up mediano di 18 mesi, il controllo locale a 2 anni è risultato rispettivamente del 75% per i Responders e del 23% e per i Not Responders ($p=0,001$; HR=0,125) mentre la sopravvivenza totale a 2 anni è risultata del 94% per i Responders e del 62% per i Not Responders ($p=0,085$; HR=0,415). L'analisi multivariata per il controllo locale ha confermato il valore della risposta PET ($p=0,002$; 95%CI=0,027-0,432) mentre per la sopravvivenza ha mostrato una significatività del numero di metastasi ($p=0,009$; 95%CI=1,391-10,879), della dose ($p=0,031$; 95%CI=0,125-0,908), del PTV ($p=0,03$; 95%CI=1,605-10,2) e della risposta PET ($p=0,04$; 95%CI=0,105-0,966). Il modello finale di Cox comprensivo delle 4 variabili considerate è risultato significativo sia per il controllo locale ($p=0,004$) che per la sopravvivenza ($p<0,001$).

Conclusioni: L'analisi finale dei nostri risultati mostra che i pazienti con un numero di metastasi < 5 (Oligometastasi), dimensioni del PTV $< 50cc$, dose 24Gy e risposta PET parziale o completa a 6 mesi presentano una maggior probabilità di controllo locale ed una significativa riduzione del rischio di morte rispetto a quelli con un numero di metastasi > 5 (Plurimetastatico), dimensione del PTV $> 50cc$, dose 27Gy ed assente risposta metabolica al trattamento.

P171

LA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI DELLE LESIONI OSSEE

M. Carcaterra¹, G. Fiorentino¹, M.E. Rosetto¹, L. Mazzuoli¹, M.S. D'Ambrosio¹, M. Loffreda¹, M. Russo², A. Anitori², L. Pompei¹

¹Ospedale Belcolle U.O.C. Radioterapia; ²Ospedale Belcolle U.O.C. Fisica Sanitaria, Italia

Scopo: Lo scopo del nostro lavoro è di analizzare le metodiche d'imaging, radiologico e di medicina nucleare, a disposizione dell'oncologo radioterapista nella identificazione delle lesioni ossee secondarie per definire l'approccio terapeutico migliore.

Materiali e Metodi: Le ossa sono la sede più comune di localizzazione metastatica rappresentando l'indicazione più frequente a un trattamento palliativo e la maggior parte dei pazienti si presenta al consulto radioterapico con più di una localizzazione. L'identificazione delle lesioni ed il loro trattamento richiedono un impiego importante di risorse umane ed economiche e un loro razionale utilizzo.

Risultati: La Radiologia tradizionale (RX) viene utilizzata per valutare zone anatomiche sintomatiche e confermare lesioni evidenziate con altri esami, tuttavia è un'indagine con bassa sensibilità soprattutto per le lesioni litiche. La Tomografia Computerizzata (TC) non ha avuto un grosso impatto sulla diagnosi delle lesioni ossee è tuttavia più sensibile della Rx tradizionale per l'identificazione delle lesioni osteolitiche. La Risonanza Magnetica (RM) è caratterizzata da alta sensibilità, superiore anche alla Scintigrafia Ossea (BS). La medicina nucleare sta aprendo nuovi scenari diagnostico-terapeutici: La PET 18FDG ha dimostrato sensibilità maggiore per le lesioni litiche rispetto alla BS, e sono in fase di studio traccianti come il 18F-Fluoruro per le lesioni osteoaddensanti. Non ci sono dati conclusivi sull'impiego della PET con 11C o 18F-colina nell'identificazione delle metastasi ossee.

Conclusioni: La BS rappresenta ancora l'esame di prima scelta nella ricerca delle lesioni ossee nella fase di stadiazione; meno utile invece per la valutazione dopo trattamento. La RX ha ancora un suo ruolo nella valutazione dei rischi di frattura delle ossa lunghe e nel mieloma ma un ruolo limitato nel dirimere dubbi evidenziati con la scintigrafia ossea e nessun ruolo nella rivalutazione dopo trattamento. La TC è un esame semplice e veloce per lo studio delle coste e delle ossa compatte mentre la RM rappresenta il "gold standard" per lo studio di colonna vertebrale, ossa lunghe e bacino. La

PET-TC è sicuramente lo strumento diagnostico che sta modificando anche il nostro approccio terapeutico. Nella valutazione delle lesioni ossee sembrerebbero promettenti i risultati con 18-F-fluoride e FDG.

P172

OTTIMIZZAZIONE DEL PIANO DI CURA CON TOMOTERAPIA NEL RITRATTAMENTO DI METASTASI CEREBRALI DOPO RADIOCHIRURGIA: CASO CLINICO

R. Barbara¹, A. Caccavari², A. Petrocchi², U. De Paula¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma; ²U.O.C. Fisica Sanitaria Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma, Italia

Scopo: Rispettare i constraints di dose sugli organi critici adiacenti alle zone già irradiate e raggiungendo una dose terapeutica su lesioni documentate, con le indagini neuroradiologiche, in progressione. Materiali e

Materiali e Metodi: Un paziente con lesione metastatica cerebrale unica in sede temporale sinistra (GTV: 1,58 cc; PTV: : 4,29 cc), da adenocarcinoma polmonare, sottoposto nel gennaio 2011 a trattamento stereotassico (SRT) con Tomoterapia elicoidale, è stato rivalutato per un ritrattamento nella stessa sede, dopo riscontro di incremento volumetrico della stessa lesione nella RM di controllo a 14 mesi. Considerando che nel precedente trattamento la dose di prescrizione era 18 Gy al PTV in un'unica seduta, tenendo conto della dose già erogata agli OAR, utilizzando la formula del BED, sono stati calcolati i nuovi limiti di dose. Sono stati prescritti 12 Gy in tre frazioni da 4 Gy al nuovo GTV (volume: 7 cc) e 11 Gy al PTV (volume: 20 cc). Sono state utilizzate per l'ottimizzazione del piano di trattamento due ROI anulari concentriche di diametro crescente attorno al nuovo GTV al fine di rispettare i constraints di dose fino ai valori limiti richiesti per l'encefalo sano circostante.

Risultati: Il piano calcolato ha raggiunto gli obiettivi prefissati e il paziente è stato trattato con Tomoterapia elicoidale e matching giornaliero delle immagini. Il trattamento si è svolto e concluso senza complicanze. La lesione metastatica ritrattata, dopo controllo con indagini neuroradiologiche a tre mesi è risultata volumetricamente stabile, circondata da edema perilesionale, con disomogeneo potenziamento contrastografico per parziali fenomeni di necrosi.

Conclusioni: Con la Tomoterapia elicoidale IGRT e con opportuna scelta delle ROI di ottimizzazione si è in grado di diminuire la dose a zone oggetto di pregressi trattamenti e contemporaneamente trattare adeguatamente il PTV.

P173

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA NELLE RECIDIVE DI GLIOBLASTOMA DOPO CHIRURGIA E RADIO-CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

C. Mari¹, Z. Perini², U. Fornezza², G. Bolzicco¹, M.S. Favretto¹, S. Bacchiddu¹, F. Messina¹, A. Casetta¹, L. Casentini², C. Baiocchi¹

¹U.O.C. Radioterapia, ²U.O.C. Neurochirurgia e 2 Radiochirurgia-Ulss 6 Vicenza, Italia

Scopo: Valutazione della fattibilità della radioterapia stereotassica mediante CyberKnife (CK-SRT) e sua tossicità in 21 pazienti trattati per recidiva di glioblastoma già pluritrattato.

Materiali e Metodi: Tra Gennaio 2011 e Maggio 2014 sono stati selezionati 21 pazienti (14 maschi e 9 femmine) età media di 48 anni (range 34-68), affetti da recidiva di glioblastoma pluritrattato (chirurgia, IMRT e CT), e sottoposti a trattamento di radiochirurgia stereotassica mediante CK (LINAC Fot. X 6 MV). La diagnosi di ricaduta di malattia è stata confermata mediante RMN encefalo mdc + RMN encefalo spettroscopica e RMN encefalo di perfusione e dall'inizio 2012 tale metodica è stata associata anche a TC-PET cerebrale L-DOPA. Come preparazione del trattamento abbiamo eseguito una TAC di simulazione e RMN T1-T2 pesate formato DICOM per consentire la fusione di immagini TAC o PET e così effettuare il contornamento del target, delle aree a rischio e permettere la pianificazione del trattamento. In relazione alla sede ed al volume della recidiva (range volume PTV 5134 mmc- 148 mmc) sono stati erogati in media 20 Gy (range di dose prescritta al PTV 12.4-27.5 Gy) all' isodose del 75-80%, 1-3 frazioni giornaliere. Tutti i pazienti sottoposti a trattamento CK-SRT avevano eseguito o stavano assumendo CT. In nessun paziente è stata osservata tossicità clinica immediata al trattamento (entro 3 gg); in 7 pazienti si è osservata la comparsa di edema post CK-SRT che ha richiesto l'utilizzo di steroide a scopo anti-edemigeno più a lungo (9-7 gg) rispetto allo standard (3-4 gg).

Risultati: Dopo un follow-up medio di 8 mesi (range 2-24 mesi) , dei 21 pazienti valutati 6 sono tuttora viventi e con buon controllo di malattia, in nessuno è stata evidenziata tossicità tardiva al trattamento eseguito ed ottima è stata la compliance . Quindici pazienti sono deceduti per progressione di malattia.

Conclusioni: La radioterapia stereotassica mediante CK-SRT, nei pazienti affetti da recidiva di GBM, offre rispetto ad un ritrattamento RT convenzionale una ottima compliance ed una buona fattibilità. in tutti i casi analizzati, la tossicità neurologica acuta è stata di modesta entità e risolvibile con terapia steroidea. Un numero maggiore di pazienti valutabili, criteri di selezione che prendano in considerazione le eventuali diverse terapie sistemiche e chirurgiche proposte, sono necessari per uno studio dell'eventuale impatto di questa metodica sul DFS e l'OS.

P174

UTILIZZO DELLA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA NELLA RE-IRRADIAZIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA RECIDIVA DI GLIOBLASTOMA

A. Perrone¹, M. Mangiantini², A. Canistro¹,
M. Troiano¹, E. Donno¹, M.A. Clemente¹, S. Parisi¹

¹U.O.C. Radioterapia Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo; ²U.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 Dicembre 2013, presso la nostra Radioterapia, sono stati trattati 24 pazienti (10 maschi, 14 femmine) con età compresa tra i 35 e gli 80 anni (mediana: 62 anni) 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 il sistema di localizzazione e immobilizzazione riposizionabile della ditta Brain-Lab. Il trattamento è stato erogato con un Linac 6MV munito di collimatore micromultilamellare. 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 9 mesi. La mediana del volume di trattamento (PTV) è stata di 13.02 cm³ (range 0.91-71.5 cm³). La dose totale media di FSRT è stata di 24 Gy (range 15-45 Gy) all'isodose dell'80% suddivisa in 4-15 frazioni. La dose media per frazione è stata 6.21 Gy (range 3.75-8.75 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 fattori prognostici 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 13 mesi, con tassi a 6 e 12 mesi rispettivamente del 75-52%; all'analisi univariata l'unico parametro statisticamente significativo sembra essere il volume della recidiva (p=0.0406) con HR=0.44. 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.

P175

CONFRONTO TRA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA PIU' RADIOTERAPIA SU ENCEFALO IN TOTO E RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA ESCLUSIVA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI CEREBRALI DA TUMORE

DELLA MAMMELLA

A. Perrone¹, M. Mangiantini², A. Canistro¹,
M. El Jaoui¹, E. Piazzolla¹, E. Donno¹,
M.A. Clemente¹, S. Cossa¹, S. Parisi¹

¹U.O.C. Radioterapia Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo; ²U.O.S.D. Fisica Sanitaria Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo, Italia

Scopo: Valutare la sopravvivenza dei pazienti affetti da metastasi cerebrali da tumore mammario trattati con radioterapia stereotassica frazionata (FSRT) e RTE su encefalo in toto o con la sola FSRT.

Materiali e Metodi: da Maggio 2005 a Maggio 2014 nell'U.O. di Radioterapia dell'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo, sono stati trattati con radioterapia stereotassica 82 pazienti affetti da metastasi encefaliche da tumore della mammella, per un totale di 114 lesioni. I pazienti trattati sono 2 maschi e 80 femmine, con un'età mediana di 58 anni (range 30-84 anni). I pazienti persi al follow-up sono 26. 34 pazienti sono stati trattati con FSRT esclusiva; 22 pazienti con FSRT e RTE su encefalo in toto. Il ritrattamento è stato eseguito alla progressione locale della malattia. Il trattamento di FSRT è stato erogato con un Linac 6 MV munito di collimatori micromultilamellari, la definizione del volume bersaglio è stata ottenuta mediante immagini di RMN con m.d.c. coregistrate con scansioni TAC, acquisite con sistema di localizzazione e immobilizzazione riposizionabili della Brain-Lab. La tecnica utilizzata prevede l'utilizzo di archi multipli (4-8) statici conformazionali, non coplanari. Il volume mediano del PTV è risultato di 6.4 cm³. La dose mediana per frazione e la dose totale specificate all'isodose di riferimento (80%) sono rispettivamente 6.00 Gy/fr e 30.00 Gy. Il numero medio di frazioni è pari a 5. Il trattamento di RTE è stato erogato con fotoni 6-8 MV mediante due campi L-L conformati per una dose totale di 30 Gy (3 Gy/die).

Risultati: La sopravvivenza (SV) mediana dei pazienti sottoposti a sola FSRT valutata con il metodo di Kaplan-Meier è risultata essere di 15 mesi, mentre la SV mediana dei pazienti sottoposti a FSRT e RTE su encefalo in toto è risultata essere di 17 mesi, senza nessuna significatività statistica tra le due strategie terapeutiche. La SV totale sempre secondo Kaplan-Meier è risultata di 16 mesi.

Conclusioni: Le due modalità di trattamento, sia in termini di sopravvivenza che di tollerabilità, sono risultate essere sovrapponibili.

P176

METASTASI CEREBRALI DA TUMORE DEL POLMONE, CONFRONTO TRA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA PIU' RADIOTERAPIA SU ENCEFALO IN TOTO E RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA ESCLUSIVA

A. Perrone¹, M. Mangiantini², A. Canistro¹,
E. Piazzolla, M. El Jaoui¹, M.A. Clemente¹,

E. Donno¹, P. Corsa¹, S. Parisi¹

¹U.O.C. Radioterapia Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo; ²U.O.S.D. Fisica Sanitaria Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo, Italia

Scopo: Valutare la sopravvivenza (SV) dei pazienti affetti da metastasi cerebrali da tumore polmonare trattati con radioterapia stereotassica frazionata (FSRT) e RTE su encefalo in toto o con la sola FSRT.

Materiali e Metodi: Da Maggio 2005 a Maggio 2014 nell'U.O. di Radioterapia dell'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo, sono stati trattati con radioterapia stereotassica 103 pazienti affetti da metastasi encefaliche da tumore polmonare nslc, per un totale di 151 lesioni. I pazienti trattati sono 78 maschi e 25 femmine, con un'età mediana di 63 anni (range 38-84 anni). I pazienti persi al follow-up sono 30. 35 pazienti sono stati trattati con FSRT esclusiva, 38 pazienti con FSRT e RTE su encefalo in toto. Il ritrattamento è stato eseguito alla progressione locale della malattia. Il trattamento è stato erogato con un Linac 6 MV munito di collimatori micromultilamellari, la definizione del volume bersaglio è stata ottenuta mediante immagini di RMN con m.d.c. coregistrate con scansioni TAC, acquisite con sistema di localizzazione e immobilizzazione riposizionabili della Brain-Lab. La tecnica utilizzata prevede l'utilizzo di archi multipli (4-8) statici conformazionali, non coplanari. Il volume mediano del PTV è risultato di 6.3 cm³. La dose mediana per frazione e la dose totale specificate all'isodose di riferimento (80%) sono rispettivamente 6.00 Gy/fr e 30.00 Gy. Il numero medio di frazioni è pari a 5. Il trattamento di RTE è stato erogato con fotoni 6-8 MV mediante due campi L-L conformati per una dose totale di 30 Gy (3 Gy/die).

Risultati: La SV mediana dei pazienti sottoposti a sola FSRT valutata con il metodo di Kaplan-Meier è risultata essere di 14 mesi, mentre la SV mediana dei pazienti sottoposti a FSRT e RTE su encefalo in toto è risultata essere di 28 mesi, con una significatività statistica (p 0.00448) a favore di quest'ultima. La SV totale sempre secondo Kaplan-Meier è risultata di 19 mesi.

Conclusioni: I risultati da noi ottenuti in termini di sopravvivenza sembrano essere a favore dei pazienti sottoposti sia a FSRT che RTE su encefalo in toto. Entrambe le modalità di trattamento sono state ben tollerate.

P177

DIECI ANNI DI RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA COME TRATTAMENTO ESCLUSIVO O NELLA REIRRADIAZIONE DI TUMORI CEREBRALI PRESSO LA RADIOTERAPIA DI SAN GIOVANNI ROTONDO

A. Canistro¹, M. Mangiantini², A. Perrone¹, P. Corsa¹, A. Raguso¹, M.A. Clemente¹, E. Donno¹, S. Parisi¹

¹U.O.C. Radioterapia Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo; ²U.O.S.D. Fisica

Sanitaria Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo, Italia

Scopo: Aggiornamento dopo 10 anni di utilizzo della radioterapia stereotassica frazionata (FSRT) nei tumori encefalici primitivi e non, come trattamento esclusivo, associato alla RTE o nella re-irradiazione di neoplasie encefaliche.

Materiali e Metodi: Da Maggio 2005 a Maggio 2014 nell'U.O. di Radioterapia dell'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo, sono stati trattati con radioterapia stereotassica 359 pazienti per un totale di 462 lesioni. I pazienti trattati sono 167 maschi, 192 femmine, con una età media di 61 anni. Le patologie trattate sono così suddivise: adenoma ipofisario (4), astrocitoma (1), rec. astrocitoma (6), condrosarcoma (1), emangiopericitoma (1), ependimoma (1), glioblastoma (4), rec. glioblastoma (27), glioma basso grado (1), oligodendroglioma (1), rec. oligodendroglioma (3), mav (1), meningioma (27), rec. meningioma (9), metastasi colon/retto (23), metastasi fibrosarcoma (1), metastasi mammella (81), metastasi melanoma (16), metastasi NET (1), metastasi osteosarcoma (2), metastasi ovaio (7), metastasi polmone (103), metastasi rene (8), metastasi stomaco (2), metastasi testicolo (1), metastasi tiroide (1), metastasi utero (2), metastasi vie biliari (1), neurinoma (8), paraganglioma (1), paraganglioma ipofisario (1), rec. medulloblastoma (1), sarcoma (1), teratoma (1). Il volume mediano del PTV è stato di 7.63 cc (0.78-85.53 cc). La dose mediana per frazione e la dose totale specificate all'isodose di riferimento (80%) sono rispettivamente 6 Gy/fr (1.6-10.0 Gy/fr) e 30 Gy (9 -60 Gy). Il numero di frazioni è compreso tra 3 e 30. Le patologie più frequenti sono le metastasi 250 (71%), in particolare: polmone 103 (41,2%), mammella 81 (32,4%), colon/retto 23 (9,2%) e melanoma 16 (9,2%). La dose mediana per frazione è stata di 6 Gy, per una dose totale mediana di 30 Gy. Il numero di frazioni è compreso tra 3 e 10. Il 76% dei trattamenti (206) ha riguardato una singola lesione, il 21% (56) due lesioni e il 3% (9) tre lesioni. 139 (55,6%) pazienti affetti da metastasi cerebrali hanno eseguito FSRT esclusiva, mentre 111 (44,6%) pazienti hanno eseguito anche RTE su encefalo in toto.

Risultati: La compliance e la tollerabilità è stata del 100%. I risultati in termini di sopravvivenza, ove analizzati, e l'incidenza di effetti collaterali sono concordi con quelli della letteratura.

Conclusioni: Ritenendo la nostra esperienza positiva, riteniamo di proseguire nell'utilizzo di tale tecnica.

P178

REIRRADIAZIONE CEREBRALE DEI GLIOMI MALIGNI: TECNICA O CLINICA?

J. Dognini, C. Caruso, M. Cianciulli, G. Boboc, C. Pressello, V. Donato

Azienda Ospedaliera S.Camillo Forlanini Roma, Italia

Introduzione: Nonostante l'utilizzo di efficaci tratta-

menti multimodali, la sopravvivenza globale dei pazienti affetti da gliomi maligni è tuttora scarsa poiché legata ad un'alta probabilità di recidive. Scopo del lavoro è verificare quanto la tecnica di trattamento possa influire sulla sopravvivenza del paziente affetto da recidiva neoplastica di glioma maligno.

Casistica: Nel reparto di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, sono stati selezionati due pazienti affetti da glioma maligno, re-irradiati con due tecniche radioterapiche differenti: radiocirurgia stereotassica e stereotassi frazionata. I° caso: donna di 53 anni, sottoposta a radioterapia convenzionale 3D fino a 60 Gy (2 Gy/frazione) che ha presentato ad 11 mesi ripresa di malattia con insorgenza rapida e sintomatologia neurologica. II° caso: uomo di 37 anni sottoposto ad un trattamento radioterapico IMRT, in area critica, con apparecchio di Tomoterapia fino ad una dose totale di 56 Gy (2 Gy/ frazione) che ha presentato a 16 mesi, una recidiva a lento accrescimento in assenza di sintomatologia.

Tecniche: Nella prima paziente è stato effettuato un trattamento radiocirurgico utilizzando un LINAC 6 MV con tecnica ad archi multipli e con MMLC di 3 mm, e una dose prescritta alla lesione di 12 Gy (BED=60 Gy) all'isodose di riferimento del 98%. Nel secondo paziente è stata effettuata una stereotassi frazionata con energia ad intensità modulata con apparecchio di Tomoterapia. La dose prescritta al 50% dell'intero PTV era 25 Gy in 5 frazioni da 5 Gy (BED= 66 Gy) con un calcolo della dose effettuato dal Tomo-Therapy HiArt System.

Risultati: In entrambi i casi nessuna tossicità, acuta o tardiva, è stata descritta. Il follow up condotto ha evidenziato che la paziente affetta da GBM di IV grado è deceduta dopo 4 mesi dal trattamento per progressione di malattia in altra sede; il paziente affetto da Glioma di III grado è tuttora in vita.

Conclusioni: Come già riferito in letteratura da Combs et al (BMC Cancer 2007) sebbene le moderne tecniche di radioterapia siano estremamente precise, la scelta della tecnica e del frazionamento deve tener conto del quadro clinico di ciascun paziente, con il Performance Status, la localizzazione e le dimensioni della recidiva, e soprattutto della storia biologica del tumore.

P179

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT) NEL TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA DI GLIOBLASTOMA: "A CASE REPORT"

L. Masini¹, G. Panzarasa³, E. Ferrara¹, M. Paolini¹, G. Loi², M. Krengli^{1,4}

¹S.C. Radioterapia AOU "Maggiore della Carità" Novara, ²Fisica Medica AOU Maggiore della Carità" Novara, ³Neurochirurgia A.O.U. "Maggiore della Carità" Novara, ⁴Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli studi del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: La prognosi del glioblastoma multiforme

(GBM) è infausta, con sopravvivenze a 5 anni < 5%. L'efficacia di chirurgia e chemioterapia (CT) nel trattamento delle recidive è limitata e la dose erogabile nella reirradiazione a fasci esterni è subordinata al rischio di tossicità. Un approccio può essere la radioterapia intraoperatoria (IORT). In letteratura, sono presenti alcuni studi di fattibilità della IORT nel trattamento in prima linea o nella recidiva di gliomi ad alto grado. Queste casistiche riportano una stabilità dei dati di sopravvivenza in assenza di incremento delle complicanze perioperatorie. Questo case report descrive un possibile approccio con IORT nel trattamento della recidiva da GBM.

Materiali e Metodi: Paziente maschio di 57 anni, KPS 80, operato a gennaio 2013 di exeresi macroscopicamente radicale di GBM frontale destro, sottoposto a febbraio 2013 a RT adiuvante (60 Gy, 2 Gy/die) associata a CT concomitante e adiuvante con temozolomide. A Gennaio 2014 riscontro RM di recidiva frontale destra, per cui dopo valutazione collegiale, è stato proposto re-intervento + IORT.

Risultati: Al tempo chirurgico di exeresi della recidiva in neuronavigazione, è seguita un'ecografia intraoperatoria al fine di misurare nelle 3 dimensioni il cavo chirurgico e stabilire la direzione, l'energia del fascio, le dimensioni e l'angolo di inclinazione del collimatore, nonché l'eventuale uso di bolus. La seduta IORT è stata eseguita mediante acceleratore lineare dedicato (Mobetron Intraop, Sunnyvale, CA, USA) con elettroni da 6 MeV, collimatore del diametro di 3 cm e angolo di bevel di 15°; la dose erogata è stata di 13 Gy (isodose 90%). La seduta IORT ha richiesto un tempo complessivo di 30 minuti e non si sono verificate complicanze intraoperatorie. Il decorso postoperatorio è stato complicato da emiparesi sinistra regredita dopo terapia antiedemigena e neuroriabilitazione. La degenza è stata di 11 giorni. Il paziente a 4 mesi dal ritrattamento è in buone condizioni generali (KPS 80) ed è in corso di CT con Fotemustina e Bevacizumab. La RM di maggio 2014 non ha evidenziato progressione di malattia.

Conclusioni: La IORT in associazione a exeresi chirurgica nella recidiva di GBM è risultata fattibile nella nostra esperienza e può essere considerata in pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia senza precludere ulteriori trattamenti medici. Un aspetto che deve essere considerato è la selezione dei pazienti che deve passare da un'attenta valutazione collegiale.

P180

RITRATTAMENTO CON IRRADIAZIONE PANENCEFALICA IN PAZIENTI PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON STEREOTASSIA

A. Di Donato, S. Silipigni, E. Ippolito, C.G. Rinaldi, A. Sicilia, F. Cellini, C. Greco, B. Floreno, S. Ramella, L. Trodella

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

Scopo: Valutare fattibilità ed efficacia del trattamento

panencefalico in pazienti con progressione intracranica di malattia già sottoposti a radioterapia stereotassica.

Materiali e Metodi: Presso il nostro centro, dal febbraio 2009 al settembre 2013, sono stati trattati 70 pazienti con secondarismi cerebrali (131 lesioni complessivamente) con radioterapia stereotassica. I pazienti erano considerati oligometastatici ed avevano tutti una malattia extra-cranica controllata al momento della stereotassica. Per questa valutazione abbiamo considerato i pazienti che, per successiva progressione cerebrale di malattia, sono stati sottoposti a reirradiazione con whole brain (WB).

Risultati: Sette dei 70 pazienti (10%) per un totale di undici lesioni cerebrali, hanno necessitato di un trattamento WB dopo stereotassica. Le sedi del primitivo erano: mammella (4; 36.4%), polmone (4; 36.4%), melanoma (2; 18.2%) e colon (1; 9.0%). In riferimento al trattamento stereotassico eseguito, la dose totale mediana all'isocentro è stata di 45 Gy (range 35-60); la dose per frazione mediana al margine è stata di 12 Gy (range 6-12). Il volume medio delle lesioni è stato pari a 7.3 cc (range 2.1-29.1). Il tempo mediano di progressione di malattia dopo stereotassica è stato di 5.4 mesi (range 1.8-27.7); in particolare in 4 su 11 casi (36.4%) si è osservata progressione di malattia nella sede stereotassata. Il ritrattamento è stato eseguito con WB, con una dose totale mediana di 30 Gy (range 14.4-30). Non si è registrata alcuna tossicità acuta di grado G3-G4 alle terapie radianti eseguite. Alla rivalutazione dopo WB solo 5 pazienti (8 lesioni) erano valutabili (un paziente perso e un paziente morto per progressione extracranica di malattia). Con un follow-up mediano di 12.93 mesi (range 5.17-42.87), 2 lesioni hanno presentato risposta completa, 3 stabilità e 3 progressione. A questa ultima valutazione 3 pazienti erano vivi, 2 pazienti morti per progressione encefalica di malattia. La sopravvivenza ad un anno è stata dell'80% (mediana non raggiunta).

Conclusioni: Nella nostra esperienza, solo il 10% dei pazienti sottoposti a stereotassica encefalica necessita di un ritrattamento radiante. La reirradiazione panencefalica è stata ben tollerata con minimi effetti collaterali.

P181

EFFICACIA E TOLLERABILITA' DEL TRATTAMENTO STEREOTASSICO CEREBRALE IN PAZIENTI GIÀ SOTTOPOSTI AD IRRADIAZIONE PANENCEFALICA

A. Sicilia, C.G. Rinaldi, S. Silipigni, E. Ippolito, A. Di Donato, P. Trecca, B. Floreno, C. Greco, F. Cellini, L. Trodella

Radioterapia Oncologica Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma, Italia

Scopo: Analizzare i risultati in termini di efficacia e di tollerabilità di un trattamento radioterapico in stereotassica in pazienti con lesioni secondarie encefaliche già sottoposti a trattamento panencefalico.

Materiali e Metodi: Pazienti con neoplasia polmonare e mammaria sottoposti a irradiazione panencefalica,

sono stati successivamente trattati con radioterapia stereotassica sulle lesioni cerebrali. Nella quasi totalità dei casi il trattamento stereotassico è stato eseguito come consolidamento dopo risposta o stabilità di malattia.

Risultati: In un periodo compreso tra Maggio 2008 e Ottobre 2012, 15 pazienti (11 uomini e 4 donne) con una età mediana di 62 anni (range 37-82), sono stati sottoposti dapprima a irradiazione dell'encefalo in toto (whole brain) e successivamente a trattamento stereotassico su un totale di 25 lesioni. Il trattamento panencefalico è stato effettuato per una dose totale mediana di 30 Gy (range 24-30) ed associato in 7 su 15 pazienti a chemioterapia sistemica con temozolomide o doppiette a base di platinoidei. Dopo circa 3 settimane dal termine del WB, i pazienti sono stati valutati con nuova RM con evidenza di risposta parziale in 10 pazienti, di malattia stabile in 4 pazienti e progressione di malattia in 1 paziente. In tutti i casi i pazienti sono stati avviati a trattamento stereotassico multifrazionato sulle lesioni (range 2-4 frazioni), per una dose totale mediana all'isocentro di 30 Gy (range 12-45 Gy, BED 60) e dose per frazione mediana all'isocentro di 10 Gy (range 4-12 Gy). Il volume medio delle lesioni è stato di 3,58 cc (range 1,1-34,1 cc, DS 6.94). Delle 22 lesioni valutabili (2 pazienti persi al FUP), si è osservata una risposta parziale in 15 su 22 lesioni (68,2%), stabilità di malattia in 4 lesioni (18,2%) e una progressione di malattia in 3 lesioni (13,6%) (appartenenti ad una stessa paziente), con un controllo locale del 71.4%. La sopravvivenza ad un anno, calcolata dalla diagnosi di malattia metastatica, è stata del 36.4%, con una sopravvivenza mediana di 9.8 mesi. Non è stata riscontrata alcuna tossicità acuta o subacuta di grado 3 o 4 ai trattamenti eseguiti. Nei 2 pazienti con FUP superiore a 12 mesi dopo trattamento stereotassico non è stata osservata alcuna tossicità tardiva.

Conclusioni: Il trattamento stereotassico dopo irradiazione encefalica totale è stato ben tollerato dai pazienti che non hanno manifestato effetti collaterali di rilievo con risultati incoraggianti in termini di efficacia.

P182

LA RE-IRRADIAZIONE NEI TUMORI DEL SNC

A. Fanelli, C. Menichelli, S. Tubin, S. Grespi, G. Pastore, A. Ferullo, F. Casamassima

Centro di Radioterapia - Istituto Ricerche Cliniche ECOMEDICA-Empoli (Fi), Italia

Scopo: I Gliomi maligni recidivanti hanno una prognosi infausta. Questo studio mira a valutare l'efficacia e la tollerabilità di una reirradiazione utilizzando trattamenti ipofrazionati di tipo stereotassico in termini di controllo locale, sopravvivenza e tossicità.

Materiali e Metodi: 8 pazienti, (2F e 6M) sono stati trattati tra il 2011 e il 2014 per recidiva ETP cerebrale (3 GBM, 4 astrocitomi, 1 oligodendroglioma). L'età mediana dei pazienti alla prima diagnosi è di 59 aa (51-81aa). 7 pazienti sono stati sottoposti precedentemente ad intervento chirurgico seguito da RT con fasci esterni con una dose mediana di 60Gy (2Gy/fx, 5 giorni a set-

timana), associata a TMZ. Un paziente era stato trattato con RT HHDR intraoperatoria con una dose di 18Gy. La recidiva è comparsa con un intervallo mediano di 36 mesi (3-94 mesi). Per ogni paziente sono state acquisite immagini TC ed RM con mdc da 2 mm. Sulla loro fusione sono stati delineati target e OAR. Per lesioni di volume <0.6cc è stata prescritta una dose di ritrattamento di 18Gy all'isodose del 60% (BED10=120Gy), per lesioni di volume superiore (mediana 10.53cc) la dose è stata di 27Gy in 3 frazioni all'isodose del 70% (BED10=102.82 Gy). I piani di trattamento VMAT, ottimizzati con TPS Monaco provvisto di algoritmo Montecarlo, utilizzando cinque archi non complanari sono stati erogati con fotoni da 6MV (Elekta SynergyS) ed allineamento guidato da Cone-Beam CT.

Risultati: Con un FU mediano di 13 mesi (range 2-22), 6pz sono viventi e 2 deceduti. La sopravvivenza globale mediana dal ritrattamento è stata di 9 mesi (range 3-14) e non è apparsa correlabile con il volume, la sede tumorale e l'età del paziente. La sopravvivenza degli oligodendrogliomi e astrocitomi è risultata migliore dei GBM. La re-irradiazione è stato un trattamento ben tollerato (senza tossicità acuta e/o tardiva > grado 2).

Conclusioni: La re-irradiazione con tecniche ipofrazionate (SRT-SRS) si è mostrata efficace e ben tollerata con risultati significativi in termini di OS soprattutto per astrocitomi e gli oligodendrogliomi. Appare necessario una numerosità casistica maggiore ed un più esteso FU per confermare i risultati.

P183

LA RE-IRRADIAZIONE NEI PAZIENTI CON METASTASI CEREBRALI

C.M. Anania¹, A. Castrichino¹, N. De Rosa¹, A. Ferro¹, F. Di Stazio¹, V. Carillo², E. Frongillo², P. Castellone², M. Gaetano¹

¹Radioterapista, Centro Aktis Diagnostica e Terapia, Marano di Napoli; ²Fisico Medico, Centro Aktis Diagnostica e Terapia, Marano di Napoli, Italia

Scopo: Valutare la sopravvivenza globale e la tolleranza al trattamento nei pazienti con metastasi cerebrali sottoposti a re-irradiazione.

Materiali e Metodi: Nel periodo compreso tra gennaio 2012 e dicembre 2013 sono stati trattati consecutivamente 19 pazienti, di cui 13 hanno effettuato radioterapia panencefalica come trattamento primario seguita da Radiochirurgia Stereotassica su residuo/recidiva di malattia, i restanti 6 sono stati sottoposti dapprima a Radiochirurgia Stereotassica e successivamente a radioterapia panencefalica per progressione di malattia. L'età mediana dei pazienti appartenenti al campione analizzato è di 60,8 anni (range 45-79 anni), il 53% di essi era affetto da neoplasia primitiva polmonare, il 21% da melanoma, l'11% da neoplasia mammaria, il 5% rispettivamente da neoplasia della vescica, del retto e del rene. Il valore medio dimensionale delle lesioni trattate è 12 mm (range 3,5-29 mm). La dose erogata in corso di trattamento di radioterapia panencefalica è stata di 30 Gy somministrati in 10 frazioni da 3 Gy/die per 5 giorni a settimana. Nel trattamento di Radiochirurgia

Stereotassica la dose media erogata è stata di 17,5 Gy (range 12-21 Gy), solo per un paziente la dose di trattamento stereotassico è stata erogata in 3 frazioni da 7 Gy (due lesioni adiacenti, di cui la più grande misurava 29x21 mm). Dei pazienti trattati con radiochirurgia, il 47% presentava lesione cerebrale unica, il 37% due lesioni ed il 6% tre. Il trattamento radiante (panencefalico e stereotassico radiochirurgico) è stato effettuato utilizzando fotoni X da 6 MV erogati mediante acceleratore lineare CLINAC 600 / TRILOGY della Varian Medical Systems.

Risultati: Dei 19 pazienti trattati 9 sono deceduti, 7 sono viventi e 3 hanno interrotto il follow-up a 7 mesi dalla re-irradiazione. Il valore medio della sopravvivenza globale riscontrato nel campione analizzato, dopo un periodo medio di follow-up di 10,6 mesi (range 1-38 mesi), è stato di 8 mesi (range 0-23 mesi). I pazienti, trattati con idonea terapia antiedemigena, hanno mostrato una buona tolleranza alla re-irradiazione in termini di tossicità acuta.

Conclusioni: I dati ricavati da questo studio retrospettivo sono in linea con la letteratura, che stima una sopravvivenza media tra i 6 e i 12 mesi.

P184

RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA ROBOTICA (SRS O FSRT) NEL TRATTAMENTO DEI GLIOMI RICORRENTI

A. Pontoriero¹, G. Iati¹, A. Conti², E. Risoletti¹, C. Rifatto¹, F. Borzi¹, A. Brogna³, I. Ielo³, S. Pergolizzi¹, C. De Renzis¹

¹U.O.C. di Radioterapia; ²U.O.C. di Neurochirurgia, ³U.O.C. di Fisica Sanitaria, Università degli Studi di Messina, Italia

Scopo. La re-irradiazione dei Gliomi cerebrali ricorrenti è spesso complicata dalla comparsa della radionecrosi a causa della scarsa tolleranza del tessuto cerebrale già irradiato. Tuttavia, l'uso di sistemi radiochirurgici frameless come la Cyberknife, hanno consentito di applicare schemi ipofrazionati con alto gradiente di dose e alto indice di conformazione. Scopo di questo studio è valutare la fattibilità della radiochirurgia (SRS) nel trattamento dei gliomi ricorrenti.

Materiali e Metodi. Nel nostro centro, in un periodo compreso tra Febbraio 2007 e Febbraio 2014, sono stati arruolati 35 pazienti con glioma ricorrente, con un'età mediana di 58 anni (range, 39-70), per essere sottoposti a Radiochirurgia dopo un trattamento radiante completo. Dei 35 pazienti, 20 sono stati trattati con Radiochirurgia più Temozolomide (SRS+TMZ) e 15 con Radiochirurgia esclusiva (SRS). La Temozolomide nel gruppo SRS+TMZ è stata somministrata in 10 pazienti secondo lo schema 75 mg/m²/die per 21 giorni

(28 gg) e in 10 pazienti secondo lo schema 150-200 mg/m²/die per 5 giorni (28gg). Il volume mediano del PTV è stato di 14 cc per il gruppo SRS+TMZ e di 9 cc nel gruppo SRS. Il trattamento è stato eseguito in una sola frazione (SRS-range, 15-20Gy) nel 27% dei casi ed è stato frazionato (FSRT-range, 16-22Gy in 2Fx; 18-24Gy in 3Fx; 20-25Gy in 5Fx) nel 73% dei casi. Per tutti i pazienti è stata usata una tecnica non-isocentrica conformale non coplanare con il 6D-skull tracking method.

Resultati. La sopravvivenza mediana è stata di 12 mesi per il gruppo SRS+TMZ e di 7 mesi nel gruppo SRS. La progressione libera da malattia (PFS) nel gruppo SRS+TMZ è stata del 72% vs 20% del gruppo SRS; il tempo mediano alla progressione (TTP) è stato di 7 mesi (SRS+TMZ) vs 4 mesi (SRS). Il trattamento è stato ben tollerato dai pazienti senza effetti collaterali acuti. Quasi tutti i pazienti hanno sviluppato dipendenza da cortisone. Nessuna differenza in termini di tossicità e sopravvivenza è stata osservata nei due schemi chemioterapici utilizzati.

Conclusioni. I risultati suggeriscono che la re-irradiazione è relativamente sicura utilizzando schemi di dose frazionata (FSRT). La radiochirurgia associata alla TMZ migliora la sopravvivenza dei pazienti con gliomi ricorrenti rispetto alla sola radiochirurgia, anche se aumenta il tasso di incidenza di effetti collaterali (>30%). La combinazione SRS+TMZ rappresenta una valida terapia di salvataggio che migliora l'outcome in pazienti selezionati.

P185

LE BASSE DOSI DI RADIOTERAPIA ASSOCIATE ALLA CHEMIOTERAPIA NELLA RE-IRRADIAZIONE DEL GLIOBLASTOMA RECIDIVANTE O IN PROGRESSIONE: RISULTATI DI TRE SCHEDULE DI TRATTAMENTO

S. Chiesa, A.R. Alitto, B. Diletto, M. Ferro, S. Longo, S. Manfrida, L. Tagliaferri, R. Autorino, V. Frascino, V. Valentini, M. Balducci

Divisione di Radioterapia, Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Scopo: I Gliomi di alto grado sono una patologia con un alto tasso di progressione o di recidiva per cui l'impiego di terapie di II linea migliorano in modo solo limitato gli outcomes clinici. Riportiamo la tolleranza e l'efficacia dell'impiego delle basse dosi di radioterapia (RT) in associazione a chemioterapia (CT) o a CT + target therapy (TT).

Materiali e Metodi. Sono stati considerati pazienti (pz) con KPS>70, con diagnosi di progressione o recidiva precedentemente sottoposti a chirurgia, RT-CT e CT adiuvante con temozolamide (TMZ). Le basse sono state associate a TMZ o a Cisplatino (CDDP) e Fotoemustina (FTM)(Gruppo 1) o a Bevacizumab e FTM (Gruppo 2). Gruppo 1: 40 cGy per 2volte/die + TMZ (150/200 mg/m², 1-5, q28) in pz con diagnosi di recidiva/progressione ad almeno 4 mesi dalla fine della

TMZ adiuvante; in caso recidiva/progressione in corso di TMZ, 30 cGy per 2 volte/die + CDDP (30 mg/m² 1,8,15) e FTM (40 mg/m² 2,9,16). Gruppo 2: 60 cGy, per 2 volte/die + bevacizumab (10 mg/kg, 1° giorno, q14) e FTM (100 mg/mq, 2° giorno, q14). Il CTV era rappresentato dalla sede di malattia + cavo chirurgico + margine 30 mm. Endpoint primari la tollerabilità e la tossicità acuta, Endpoint secondari l' overall survival (OS) e la progression free survival (PFS).

Risultati: Gruppo 1: sono stati arruolati 32 pz, con età mediana di 61 anni (range, 21-78). La dose mediana è stata di 800 cGy (range, 240-2160) La TMZ è stata impiegata in 21/32 pz (65.6%) mentre 11/32 (34.4%) hanno ricevuto a CDDP e FTM. È stata osservata una tossicità solo ematologica (G1-2 nel 18,7% e G3-4 in 9,4%). Il tasso di risposta è stato: 1 risposta completa (3,1%), 3 parziali (9,4%), 8 quadri di stabilità (25%) e 20 di progressione (62,5%). La PFS e l' OS dalla diagnosi sono state di 5 e 8 mesi rispettivamente mentre la sopravvivenza a 12 mesi pari al 27.8%. Gruppo 2: sono stati arruolati 17 pz con età mediana di 51 anni (range, 22-76). Con una dose mediana di 960 cGy (range 480-1920) è stata osservata una tossicità ematologica G1-2 in 5/8 (62.5%) pz e G3-4 in 3/8 (37.5%). La PFS e l' OS mediane dalla diagnosi di recidiva sono rispettivamente pari 7.9 e 8 mesi.

Conclusioni: La re-irradiazione con basse dosi di RT e CT esclusiva o associata a TT è caratterizzata da un basso profilo di tossicità e da un trend di miglioramento degli outcomes clinici. L'analisi dei dati relativi ad ulteriori pz arruolati è in corso e sarà utile per proseguire con l'analisi di questi dati.

P186

RADIOCHEMIOTERAPIA NEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME NON RESECABILE O PARZIALMENTE RESECATO: ESPERIENZA MONO-ISTITUZIONALE

M. Colella, F. Fiorica, A. Stefanelli, S. Princivalle, D. Maronta, S. Medoro, L. Forte, P. Api, G. Zini

U.O. Radioterapia Oncologica Az.Osp.Un.S.Anna Ferrara, Italia

Scopo: Valutare l'esperienza nella nostra U.O. nel trattamento radio chemioterapico (temozolamide e radioterapia esterna) del glioblastoma multiforme non resecato (solo biopsia) o parzialmente resecato.

Materiali e Metodi. Da febbraio 2002 a dicembre 2010 ventiquattro pazienti con glioblastoma non resecabile hanno eseguito trattamento radiante (60 Gy in 30 frazioni) concomitante a temozolamide (75mg/m²/die su sette giorni seguiti da sei cicli di temozolamide in adiuvante 200 mg/m²). Tutti i pazienti sono stati comunque sottoposti a biopsia per la corretta stadiazione patologica in accordo con la classificazione WHO. Diciotto pazienti (75%) hanno effettuato il trattamento previsto; quattro (17%) hanno interrotto il trattamento al terzo ciclo per progressione di malattia; un paziente (4%) al primo ciclo per tossicità ed un paziente è morto

per tossicità cardiovascolare. Il follow-up medio di 12,3 mesi mostra una sopravvivenza media di 14 mesi e una sopravvivenza globale del 12,5% a due anni dalla diagnosi. Nei pazienti che hanno completato il protocollo di terapia la sopravvivenza media è di 17,4 mesi ed una sopravvivenza globale a due anni del 16,7%. La sopravvivenza media nei pazienti in classe IV,V eVI è stata 20,2,17 e 8,9 mesi rispettivamente.

Discussione: Il trattamento combinato chemio radiante (temozolamide più radioterapia esterna) nel glioblastoma non operato o parzialmente resecato nella nostra esperienza sembra essere efficace e ben tollerato con un impatto favorevole sulla sopravvivenza globale e con accettabile tossicità.

P187

VMAT NELLA RE-IRRADIAZIONE DI VOLUMI ENCEFALICI: DESCRIZIONE METODICA E PRIMI RISULTATI

G. Pavanato¹, E. Bellan², S. Rubbini², M. Gava², G. Virdis¹, G. Mandoliti¹

1. Radioterapia Oncologica-ULSS 18 Rovigo; 2. Fisica Medica-ULSS 18 Rovigo, Italia

Scopo. La VMAT nel trattamento di volumi cerebrali garantisce un risparmio del tessuto sano adiacente al target rispetto alla IMRT e 3DCRT. Tale differenza si annulla per PTVs più distanti da OARs. Pertanto la VMAT sembra indicata nella re-irradiazione cerebrale di lesioni cerebrali recidivate. Nel nostro Centro abbiamo messo a punto una metodica per lo studio di tale possibilità.

Materiali e Metodi. Nei casi candidati ad un ri-trattamento di lesioni cerebrali uniche, viene impostato un piano di cura VMAT. Per la contornazione del PTV il medico si avvale della CT di centramento e di una RM, eseguendo una co-registrazione. Per una adeguata distribuzione di dose, vengono impostati uno o più archi da erogare in due steps, prima in senso orario e poi in senso antiorario. La prescrizione di dose è in funzione del trattamento pregresso ma generalmente è possibile erogare 25 Gy/5 frazioni (copertura 80% del volume PTV contornato). L'accuratezza dosimetrica e geometrica del piano di cura risultante viene verificata con fantoccio dedicato prima di iniziare il trattamento.

Risultati. Per imporre il risparmio dei tessuti sani circostanti in tutti i casi è stato contornato un volume di rispetto con un margine dal PTV di circa 5 mm. Mediante opportune funzioni costo, si è verificato il seguente gradiente di dose: isodose del 40% a 1 cm e 30% a 2 cm dal margine del PTV. La bontà del trattamento è stata decisa sulla base dell'analisi dell'indice gamma che, mediante un unico parametro, mette insieme accuratezza dosimetrica (dose-difference DD nelle regioni di basso gradiente) e accuratezza geometrica (distance-to-agreement DTA nelle regioni ad alto gradiente). Nei casi trattati, scegliendo, come riportato in letteratura, la tolleranza del 3% per DD e 3 mm per DTA ed imponendo una soglia di isodose del 10% nel

confronto tra distribuzione di dose misurata con fantoccio e distribuzione di dose calcolata, la distribuzione dei punti con indice gamma inferiore a 1 risulta essere sempre superiore al 97% (la soglia considerata in letteratura per definire un trattamento come "buono" è generalmente pari a 95%).

Conclusioni. Ad oggi possiamo fare solo valutazioni di fattibilità in quanto la metodica è stata testata solo su sette casi selezionati; tuttavia sembra garantire un'ottima distribuzione di dose al target e un sostanziale risparmio a OARs. Una casistica più ampia è necessaria per risultati più attendibili e concreti in termini di controllo di malattia.

P188

RITRATTAMENTO CON IORT DI RECIDIVE PELVICHE DI NEOPLASIE GINECOLOGICHE GIÀ RADIOTRATTATE

F. Ferrarese, M. Griseri, M.G. Cesaro, O. Servodio, V. Baggio, G. Marazzato, A. Minissale, A. Gava

Unità Operativa di Radioterapia-Ospedale di Treviso

Scopo: Illustrare la nostra esperienza sull'uso della radioterapia intraoperatoria (IORT) in pazienti con recidiva pelvica di malattia, di neoplasie della sfera ginecologica insorte in territorio già irradiato.

Materiali e Metodi: Dal 2010 al 2014 sono state trattate con IORT 5 pazienti con recidive di neoplasie ginecologiche a livello pelvico. Il trattamento è stato eseguito con Linac NOVAC 7, elettroni 9 MeV, con dosi da 11 a 21 Gy all'isodose del 90% e collimatori di diametro compreso fra 4 e 6 cm. La prima paziente è una donna di 42 anni radiochemiotrattata nel 2009 con 5040 cGy sulla pelvi per carcinoma squamoso della vagina. Nel 2010 diagnosi di recidiva locale sottoposta ad exeresi chirurgica e IORT con 11 Gy al target. Due pazienti di 55 e 57 anni sono state sottoposte a IORT con 16 Gy sulla cupola vaginale per recidiva di neoplasie dell'endometrio operate e radiotrattate 36 e 60 mesi prima sulla pelvi con 5040 cGy in adiuvante. Una paziente di 66 anni già operata e radiochemiotrattata per carcinoma del retto, è stata successivamente operata per adenocarcinoma a cellule chiare dell'endometrio ed ha sviluppato una recidiva sulla cupola vaginale dopo 90 mesi dalla precedente irradiazione pelvica; è stata trattata con exeresi della recidiva associata a IORT con 16 Gy. Una paziente di 42 anni ha sviluppato una seconda recidiva linfonodale presacrale di neoplasia dell'ovaio già radiotrattata 12 mesi prima, ed è stata sottoposta ad exeresi dell'adenopatia e IORT con 21 Gy. Risultati: La paziente con neoplasia della vagina è deceduta dopo 8 mesi dal trattamento per progressione sistemica di malattia ed è ricaduta anche sulla sede ritrattata. Le 3 pazienti trattate sulla recidiva vaginale del carcinoma endometriale hanno manifestato progressione sistemica di malattia rispettivamente a 16, 14, 15 mesi dalla IORT senza segni di recidiva locale. La paziente irradiata a livello presacrale per recidiva di neoplasia ovarica, non presenta segni clinici o strumentali di ripresa di malattia

a 6 mesi dalla IORT. In tutti e 5 i casi non abbiamo registrato complicanze chirurgiche né tossicità acuta o tardiva.

Conclusioni: La prognosi delle pazienti con neoplasie ginecologiche che presentano recidiva pelvica di malattia è estremamente severa specialmente se già sottoposte a radioterapia adiuvante. Nella nostra esperienza un approccio combinato di chirurgia con criteri di radicalità associata a IORT può contribuire al controllo locale di malattia senza incremento di tossicità.

P189

RUOLO DELLA BRACHITERAPIA INTERSTIZIALE NEL TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE VAGINALI DA NEOPLASIE GINECOLOGICHE

F. Gherardi¹, P. Romanelli², A. Vavassori¹, R. Mauro¹, F. Cattani³, S. Comi³, R. Cambria³, R. Lazzari¹, A. Cecconi¹, R. Corea¹, A. Guido¹, G. Gatto¹, R. Orecchia^{1,4}

¹Divisione Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ²Divisione Radioterapia, Università Federico II, Napoli; ³Divisione Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ⁴Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: Valutare l'efficacia in termini di controllo locale di malattia e tolleranza del trattamento esclusivo con brachiterapia interstiziale a rateo di dose pulsato (BTi-PDR) delle recidive vaginali da carcinoma della cervice o dell'endometrio.

Materiali e Metodi: Da gennaio 2000 a dicembre 2013, 16 pazienti affette da recidive vaginali di neoplasie ginecologiche (9 da adenocarcinoma dell'endometrio; 7 da carcinoma della cervice) sono state trattate con PDR-iBT. Il trattamento primario è stato chirurgia e radioterapia in 9 pazienti (6 endometrio; 3 cervice), chirurgia radioterapia e chemioterapia in 4 pazienti (2 endometrio; 2 cervice), sola chirurgia in 2 pazienti (1 endometrio; 1 cervice), radioterapia esclusiva in una paziente con neoplasia della cervice. Il trattamento radiante primario è stato effettuato con tecnica 3D, con dose totale di 45-50.4 Gy a livello pelvico +/- boost di 10-15 Gy. L'intervallo medio tra la diagnosi del tumore primitivo e la diagnosi di recidiva vaginale è stato di 44.4 mesi (8-242 mesi). L'età media delle pazienti all'inizio del trattamento di salvataggio era di 63.5 anni (40-80 anni). Tutte le pazienti sono state sottoposte a brachiterapia interstiziale mediante applicatore Mupit con cilindro vaginale e aghi metallici vettori, in anestesia generale o spinale +/- peridurale. La dose media del trattamento di salvataggio è stata di 54.4 Gy (26-69 Gy), con rateo di dose 0,3-0,5 Gy/ora.

Risultati: Il trattamento è stato ben tollerato in 12 pazienti. Tre pazienti hanno sviluppato ulcerazione a livello vaginale; una paziente ha effettuato terapia iperbarica con beneficio. Quattro pazienti hanno sviluppato fibrosi e/o ipoelasticità vaginale. Dopo un follow-up medio di 29.5 mesi, il controllo completo di malattia è stato ottenuto in 4 pazienti. Sette pazienti hanno avuto controllo locale di malattia ma progressione sistemica.

Cinque pazienti hanno avuto recidiva locale o persistenza di malattia. Due pazienti sono decedute con malattia (1 con progressione sistemica, 1 con progressione locale) ed 1 paziente è deceduta senza malattia per insufficienza respiratoria.

Conclusioni: La BTi-PDR è una potenziale modalità terapeutica nelle recidive vaginali da neoplasie ginecologiche alternativa alla chirurgia demolitiva. Il trattamento è relativamente ben tollerato ed efficace in termini di controllo locale, anche se la prognosi resta comunque condizionata dalla possibile metastatizzazione a distanza.

P190

RE-IRRADIAZIONE IN GINECOLOGIA ONCOLOGICA CON TECNICA RADIOCHIRURGICA: BRACHITERAPIA-IGRT (V.IGRT-BRT). TECNICA, FATTIBILITA' E TOSSICITA'

A. Pontoriero¹, G. Iati¹, A. Brogna², E. Risoletti¹, C. Rifatto¹, F. Borzi¹, F. Midili², C. Siragusa², S. Pergolizzi¹, C. De Renzis¹

¹U.O.C. di Radioterapia, ²U.O.C. di Fisica Sanitaria, Università degli Studi di Messina, Italia

Scopo: Moderne tecniche radioterapiche (IGRT, SBRT, IMRT e VMAT) possono emulare la distribuzione di dose della Brachiterapia (BRT) attraverso il rilascio di un alto gradiente di dose al tumore e nel rispetto dei constraints di dose. In questo studio abbiamo valutato le complicanze 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 da Marzo 2013 a Marzo 2014 sono stati arruolati 5 pazienti da sottoporre a v.IGRT-BRT con neoplasia ginecologica (4 cervice uterina, 1 endometrio). Per il tracking in due pazienti con neoplasia uterina ricorrente sono stati utilizzati quattro fiducials d'oro peri-lesionali, in 3 pazienti con neoplasia ricorrente della cervice uterina è stato utilizzato un applicatore intravaginale con due reperi, in entrambi i casi il Sistema Fiducials Tracking. Tutte le pazienti si presentavano con ricorrenza di malattia dopo un ciclo completo di radioterapia (3D-CRT+BRT).

Risultati: La dose prescritta è stata di 15 Gy in 3 frazioni in due pazienti e 18 Gy in 3 frazioni in 3 pazienti. La prescrizione mediana delle isodosi è stata del 62% (range, 60-65). Il trattamento è stato ben tollerato dalle pazienti. Nessuna differenza in termini di tossicità è stata osservata tra il gruppo con i fiducials inseriti e quelle con l'applicatore endovaginale. Non è stata rilevata tossicità genitourinaria e rettale acuta e tardiva di grado elevato. In tutte le pazienti trattate si è ottenuto un controllo tumorale ottimale accertato istologicamente.

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 per la re-irradiazione delle ricorrenze ginecologiche. Anche se i dati sono prematuri, la metodica consente un buon controllo locale di malattia con effetti collaterali accettabili.

nali bilaterali dolenti. La pz ha negato l'assunzione recente di farmaci, di essersi esposta a raggi UV o di avere cambiato abitudini di vita. La sintomatologia si è risolta con terapia corticosteroidica per os e topica. Dopo tre anni, nuovo analogo episodio con la medesima sintomatologia, e anche in questo caso non è stata individuata una causa scatenante la riacutizzazione.

Conclusioni: La RRR è un fenomeno ancora poco noto e conosciuto, e se ne stanno ipotizzando i meccanismi fisiopatologici alla base. Fino ad oggi sono stati riportati in letteratura casi di RRR correlabili a cause chimiche (farmaci) e fisiche (raggi UV). Quello che abbiamo riportato è il primo caso di doppia RRR spontanea.

P192

TERAPIA ANTI-ANGIOGENETICA E CHEMIO-RADIOTERAPIA ULTRAFRAZIONATA CONCOMITANTE: UNO STUDIO DI FASE II

A.G. Morganti^{1,2,5}, S. Mignogna², N.M. Plantamura¹, L. Caravatta¹, V. Picardi¹, G. Macchia¹, S. Cilla³, M. Buwenge¹, L. Di Lullo⁴, M.A. Gambacorta⁵, M. Balducci⁵, R. Autorino⁵, F. Cellini⁶, V. Valentini⁵, F. Deodato¹

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Oncologia Generale, ³UO Fisica Sanitaria, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁴UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁵Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma; ⁶UO Radioterapia Oncologica, Università Campus Biomedico, Roma 6, Italia

Scopo. Numerose evidenze indicano l'esistenza di meccanismi d'azione sinergici tra alcuni farmaci anti-angiogenetici e la radioterapia (RT). Questi farmaci, in particolare, producendo una normalizzazione del sistema vascolare intra-tumorale ridurrebbero l'ipossia favorendo l'azione antineoplastica della RT. Inoltre, la RT a basse dosi ha dimostrato in diversi studi in vitro di possedere un effetto chemio-sensibilizzante. Sulla base di queste premesse è stato disegnato uno studio di fase II che ha associato chemioterapia standard con anticorpo anti-VEGF-R alla radioterapia ultrafrazionata concomitante in pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi nello studio pazienti con carcinoma del colon-retto metastatici, esclusi da chirurgia o radioterapia stereotassica per sede o dimensioni della lesione metastatica. Obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare la possibilità di incrementare, grazie alla RT ultrafrazionata concomitante, il tasso di risposte complete alla terapia sistemica con FOLFIRI-Bevacizumab (FOLFIRI-B) dal 5% (riportato in letteratura) al 25%. Obiettivi secondari sono stati tossicità e sopravvivenza libera da progressione. Sono stati somministrati 12 cicli di FOLFIRI-B con 2 frazioni giornaliere di 20 cGy nel primo e secondo giorno di ogni ciclo (dose totale: 9.6 Gy in 24 settimane). Lo studio è stato pianificato in base al disegno a due fasi di Simon (1° fase: 9 pazienti; 2° fase: 8 pazien-

Figure 1.

P191

DOPIA "REAZIONE DI RICHIAMO DELL'IRRADIAZIONE" SPONTANEA: CASO CLINICO

C. Bocci, P. Porcu, I. Meaglia, G.B. Ivaldi

Servizio di Radioterapia, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Italia

Scopo: La reazione di richiamo dell'irradiazione (Radiation Recall Reaction-RRR) è una rara infiammazione acuta che si verifica in regioni anatomiche precedentemente sottoposte a radioterapia (RT). Il fenomeno (incidenza dell'1-10%) è ancora poco compreso e la maggior parte dei dati derivano da casi clinici singoli; è stato associato alla somministrazione di farmaci chemioterapici (antracicline, taxani, ecc) ma anche all'assunzione di statine, antibiotici, nimesulide ed esposizione a raggi UV. Materiali e Metodi: Paziente (pz) di 38 anni con adenocarcinoma del retto basso con componente neuroendocrina (cT3 cN2 M0, stage C2 Dukes), precedentemente sottoposta a 3 cicli di Oxaliplatino (85 mg/sm day 1 ogni 21 gg) e Capecitabina (1000 mg/sm bid dal giorno 1 al 14 ogni 21 gg) con finalità radiosensibilizzante. La RT è stata effettuata a livello pelvico e linfonodale inguinale con tecnica 3D conformazionale con fotoni X da 6 MV. Sono stati erogati 55,8 Gy (1,8Gr/fr) + boost a livello linfonodale inguinale con elettroni da 12 MeV per ulteriori 10 Gy (2 Gy/fr). La durata della RT è stata di 61 giorni ed è stata mal tollerata per tossicità GI (diarrea e tenesmo), con necessaria sospensione del trattamento dal 33° al 43° giorno.

Risultati: A due anni dal termine della RT, la pz ha manifestato sintomatologia pelvica a insorgenza rapida con prurito, allodinia, sintomi di cistite e febbre (39°C). All'esame obiettivo, eritema e desquamazione a stampo di grado moderato/grave (G2/G3 sec CTCAE versione 4.0) che riproduceva i campi di RT e adenopatie ingui-

ti, solo in caso di $\geq 1/9$ risposte complete (RC) nella prima fase).

Risultati. Complessivamente sono stati arruolati nello studio 18 pazienti. È stata registrata una risposta parziale (RP) (11/18) o RC (4/18) clinica in 15/18 casi. Tre pazienti con RP sono stati successivamente sottoposti a resezione chirurgica e in 3/3 casi è stata osservata una RC patologica. Tossicità di grado 3-4 è stata registrata in 2 pazienti (11.1%). Con un follow-up mediano di 30 mesi (range: 8-50), sono state osservate 7/18 progressioni di malattia nelle sedi irradiate. La sopravvivenza mediana globale è stata di 38 mesi.

Conclusioni. Una dose di RT di soli 9.6 Gy in 24 settimane ha consentito di ottenere una percentuale del 38.9% (7/18) di RC cliniche o patologiche con FOLFIRI-B. Questo dato giustifica ulteriori valutazioni di questo tipo di integrazione terapeutica.

P193

ANALISI PROTEOMICA E LIPIDOMICA SU SIERO DI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORI DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATI IN TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO NEOADIUVANTE: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PROSPETTICO MONOISTITUZIONALE PER LA PREDIZIONE DELLA RISPOSTA

F. Perrotti¹, M. Di Tommaso¹, D. Pieragostino², N. D'Urbano², D. Genovesi¹, G. Ausili Cefaro¹

¹UO di Radioterapia, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio", Chieti; ²Dipartimento di Scienze Sperimentali e Cliniche, Università "G. D'Annunzio", Chieti, Italia

Scopo: La chemioradioterapia (CRT) preoperatoria rappresenta attualmente il trattamento standard per i tumori del retto localmente avanzati (LARC). La restoadiazione patologica correla con l'incremento di procedure di sphincter-saving, riduzione dei tassi di ripresa locale e incremento degli indici di sopravvivenza (DFS, OS). Circa il 40-60% dei pazienti sottoposti a CRT preoperatoria va incontro a downstaging e alla base di tale variabilità risiedono meccanismi non ancora chiariti. Scopo dello studio è individuare biomarcatori molecolari predittivi di risposta alla CRT, con indagini di proteomica e lipidomica, confrontando pazienti responders

(TRG1,2 sec. Mandard) vs non-responders (TRG3,4).

Materiali e Metodi: Da marzo 2013 a maggio 2014, abbiamo valutato 15 pazienti affetti da LARC. Sono stati effettuati prelievi ematochimici al tempo 0, al 14° ed al 28° giorno di trattamento ed alla 6° settimana dal termine della CRT. I pazienti sono stati sottoposti a CRT neoadiuvante "whole pelvis" per una dose di 45 Gy (1.8 Gy/die 5 giorni a settimana) e boost sul tumore e mesoreto corrispondente di 10 Gy (1 Gy/die 2 volte a settimana) o 5,4 Gy (1.8 Gy/die), rispettivamente, in associazione a Capecitabina per os (1650 mg/m² /die) o Oxaliplatino (130 mg/mq gg 1-19-38) e Capecitabina (1300 mg/mq/die). Per l'analisi lipidomica, il siero è stato sottoposto ad estrazione in fase organica del pool lipidico e successivamente analizzato mediante cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem. Per la proteomica i peptidi circolanti sono stati estratti mediante microSPE C18, depositati direttamente su un supporto MALDI e analizzati mediante un metodo di acquisizione automatica con uno strumento MALDI-TOF-MS in un range di m/z tra 700 e 10000 Da. È stata condotta un'analisi multivariata per stabilire le correlazioni tra pattern molecolari ed outcomes.

Risultati: Le analisi di lipidomica mostrano evidenze preliminari di un'alterazione del pattern lipidico sierico durante la CRT. Dalle analisi di protein-profiling è stato evidenziato nei responders un segnale peptidico a m/z=4190 Da, potenziale marker di risposta.

Conclusioni: Dati preliminari mostrano pattern differenziali tra responders e non responders. La validazione di questi dati in una casistica più ampia, analisi di conferma indipendenti e l'identificazione dei segnali differenziali forniranno una migliore comprensione delle basi molecolari coinvolte nella risposta alla CRT, contribuendo ad un approccio tailored delle terapie neoadiuvanti.

P194

RUOLO PREDITTIVO E PROGNOSTICO DELL'ESPRESSIONE DEGLI ENZIMI DEL METABOLISMO DELLA FLUOROPIRIMIDINE NEI PAZIENTI AFFETTI DA CANCRO DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO TRATTATI CON RADIOTERAPIA NEOADIUVANTE E CAPECITABINA CONCOMITANTE

L. Nicosia¹, I. Russo¹, M.F. Osti¹, L. Agolli¹, V. De Sanctis¹, G. Scalabrino¹, M. Valeriani¹, G. Minniti¹, M. Simmaco², R. Maurizi Enrici¹

¹Cattedra di Radioterapia-Facoltà di Medicina e Psicologia - Università di Roma "Sapienza"; ²Unità di Diagnostica Molecolare Avanzata, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea Roma, Italia

La radioterapia neoadiuvante è il trattamento standard nel cancro del retto basso in stadio II-III; la chemioterapia concomitante con fluoropirimidine ha permesso di aumentare il tasso di chirurgia sphincter saving, senza tuttavia apportare alcun incremento della sopravvivenza globale (OS). Non esistono al momento, nella pratica clinica, dei riconosciuti fattori predittivi del rischio di tossicità nel trattamento radiochemioterapico neoadiuvante per il cancro del retto localmente avanzato. L'azione delle fluoropirimidine è mediata da alcuni enzimi, implicati nel metabolismo del farmaco: timid-

latosintetasi (TS), metiltetraidrofoloreduttasi (MTHFR) e la diidropirimidinadeidrogenasi (DPD). In questo studio è stata valutata l'espressione di TS, MTHFR e DPD in 41 pazienti trattati con 3DRT e capecitabina concomitante. Il dosaggio della capecitabina è stato modificato sulla base della velocità di degradazione (VD) delle fluoropirimidine: I pazienti con deficit lieve della metabolizzazione (1.12-1.36 ng/min/mil.cell) hanno ricevuto una riduzione di dose del 15%; i pazienti con deficit moderato (0.68-1,12 ng/min/mil.cell) del 30% e di metabolizzatori con deficit grave (<0,68ng/min/mil.cell) del 50%. In seguito è stato valutato l'impatto clinico della riduzione di dose sulla base dei polimorfismi genetici e la correlazione con la comparsa di effetti collaterali acuti, la risposta al trattamento radiochemioterapico neoadiuvante, il downstaging, la percentuale di chirurgia sphincter saving e la sopravvivenza.

P195

RUOLO DELLA 18F-FDG PET/TC NELLA RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA DI ORIGINE PRIMARIA SCONOSCIUTA. CASE REPORT

D. Pingitore, E. Colonna, A. Destito, R.L. Fabiano, C. Laudando, E. Mazzei, M. Merola, R. Molè, M.A. Molinaro, A. Saccomanno, M.A. Santoro

U.O Radioterapia Oncologica e Radiobiologia A.O. Pugliese-Ciaccio Catanzaro, Italia

Scopo: Lo scopo di questo case report è stato quello di valutare il ruolo di 18F-FDG PET/TC per l'identificazione di tumori primari occulti. Le metastasi lc sono il quadro di esordio di circa il 5-10% dei pazienti con carcinoma a sede primitiva ignota (CUP). L'iter diagnostico prevede valutazione clinica, panendoscopia, biopsie di tutte le aree sospette o random delle sedi di possibile origine del primitivo e la valutazione radiologica con TAC ed RMN TB completata da una PET/TC WB. La PET consente l'individuazione del T nel 24% dei casi, e incrementa l'upstage al 31,5%.

Materiali e Metodi: Il pz, un uomo di 50 anni, con malattia metastatica in sede lc dx (Ca squamoso da CUP) identificata con procedure diagnostiche convenzionali negative o non conclusive per la identificazione del tumore primitivo. Il pz è stato studiato con 18F-FDG PET eseguita secondo la procedura standard. L'esame evidenziava un aumento del metabolismo glucidico della regione laringea e buccale. Anche se gli esiti biotipici di tali sedi sono risultati negativi, si è avviato il pz ad un trattamento chemioterapico seguito da radioterapia conformazionale 3D extended field (70 Gy). Un tale approccio terapeutico, al paziente affetto da CUP può far raggiungere un "Overall Respons Rate" maggiore del 80%.

Risultati: L'estensione della radioterapia (irradiazione del collo e delle mucose bilateralmente) rimane oggetto di discussione. I vantaggi di una extended field radiotherapy vanno valutati anche in relazione alla morbidità acuta e cronica del trattamento stesso. Il nostro

paziente ha ben tollerato il trattamento, riportando una tossicità mucosale G2 controllata con terapia di supporto volta al controllo dei sintomi e alla prevenzione delle complicanze.

Conclusioni: Le linee guida non sono pienamente concordi nel definire strategie terapeutiche standard, consigliano tuttavia un approccio multidisciplinare. Chirurgia, radio e chemioterapia sono le possibilità terapeutiche che offrono maggiori possibilità di controllo della malattia. Nella nostra esperienza, l'introduzione di nuovi modelli organizzativi e l'approccio multidisciplinare hanno modificato apprezzabilmente i risultati. L'utilizzo di metodiche di imaging nel workup (PET/TC) e di diagnostica molecolare con il dosaggio di biomarkers come HPV, Ciclina D1, P53, ERGF, quali indici di chemio/radio sensibilità od orientativi di sede; hanno permesso nuovi modelli terapeutici.

P196

FATTORI CLINICI PREDITTIVI DI ERITEMA CUTANEO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO RADIANTE PER CARCINOMA MAMMARIO

M.C. De Santis¹, L. Lozza¹, T. Rancati², M. Carrara³, C. Pariani³, T. Giandini³, E. Pignol¹³, V. Cosentino³, N. Zaffaroni⁴, R. Valdagni⁵

¹Radioterapia Oncologica; ²Programma Prostata; ³Fisica Medica; ⁴Oncologia Sperimentale e Medicina Molecolare; ⁵Radioterapia Oncologica 1 e Programma Prostata, Milano, Italia

Obiettivo: Da Ottobre 2012 siamo partiti con uno studio prospettico osservazionale volto ad individuare un modello predittivo di eritema cutaneo nelle pazienti sottoposte a trattamento radiante per carcinoma mammario. Gli scopi di questa analisi erano individuare una correlazione tra determinati fattori di rischio clinici e la tossicità acuta cutanea e identificare pazienti che potessero essere inclusi in un ulteriore studio su fattori genetici di tossicità radioindotta.

Materiali e Metodi: Alcuni fattori di rischio clinici sono stati prospetticamente valutati: il volume ghiandolare (misurato sulla TAC di simulazione), il fototipo, chemioterapia con antracicline e taxani, comorbidità e il conseguente uso di farmaci per esse, la dimensione del tumore e la sede dell'intervento chirurgico. La tossicità cutanea acuta è stata valutata utilizzando la scala RTOG. Il grado 2-3 alla fine del trattamento radiante è stato considerato l'endpoint primario.

Risultati: 106 pazienti sono stati valutati. La tossicità cutanea acuta di grado 1, 2 e 3 è stata riportata rispettivamente in 49/106 pazienti (46%); 34/106 (32%) e 19/106 (16%). L'analisi multivariata ha portato all'identificazione di quattro variabili (p globale =0.008): volume ghiandolare (variabile continua, OR= 1.003 , p=0.08); fototipo (1-2 vs>2, OR=3.6, p=0.12), uso di antracicline e taxani (OR=8.2, p=0.08), uso di antipertensivi (fattore protettivo, OR=0.28, p=0.24). AUC è stato 0.81 (CI:0.66-0.91) con una buona calibrazione (Hosmer-Lemeshow test p=0.86). Tutto ciò ha permesso di identi-

ficare due sottogruppi di pazienti; pazienti (4 casi) che nonostante l'alto rischio predittivo del modello non hanno mostrato tossicità cutanea di grado 2-3 (pazienti radioresistenti?) e pazienti (11 casi) che nonostante il basso rischio predittivo del modello hanno manifestato un alto grado di tossicità cutanea (pazienti radiosensibili?). I pazienti appartenenti a queste sottopopolazioni sono stati inclusi in uno studio ongoing su possibili determinanti genetiche di tossicità radioindotta.

Conclusioni: Questa analisi mostra che il grado moderato e severo di tossicità cutanea acuta può essere correlato a determinati fattori di rischio clinici. Il modello predittivo multivariato ci ha permesso di raggiungere risultati soddisfacenti e di selezionare pazienti da includere in uno studio genetico ongoing.

P197

PALOMID 9, UN INIBITORE TORC1/TORC2, AUMENTA LA RISPOSTA ALL'IRRADIAZIONE MODULANDO L'ATTIVITÀ DI SURVIVINA MEDIATA DA GSK3 β /CRM1 E RITARDANDO LA RIPARAZIONE DEL DANNO A DOPPIO FILAMENTO DEL DNA NEI MODELLI DI CANCRO DELLA PROSTATA

G.L. Gravina^{1,2}, C. Festuccia¹, P. Bonfili², M. Di Staso², P. Franzese², V. Ruggieri², M.E. La Verghetta¹, F. Marampon¹, D. Di Genova¹, A. Fratticci¹, M. Mancini¹, M. Reale¹, E. Di Cesare^{1,2}

¹Divisione di Radioterapia e Radiobiologia, Università dell'Aquila; ²Divisione di Radioterapia, Ospedale San Salvatore L'Aquila, Italia

Obiettivi: P529, un inibitore Torc1/Torc2, ha dimostrato la propria potenzialità come radio-sensibilizzante. Tuttavia il meccanismo molecolare che sostiene questo fenomeno deve essere ancora chiarito. Scopo di questo studio è di esaminare i meccanismi molecolari che regolano le proprietà radio-sensibilizzanti di P529 nei modelli di cancro della prostata.

Materiali e Metodi: Per verificare tale ipotesi sono stati utilizzati modelli preclinici umani *in vivo* e *in vitro*.

Risultati: il trattamento con P529 ha indotto significativamente più apoptosi e danni al doppio filamento del DNA (DSB) a 24 ore di trattamento, in particolare modo in combinazione con la radioterapia, che si sono tradotti in un effetto radio-sensibilizzante e significativa riduzione della crescita degli xenotrapianti di cancro della prostata. Dopo trattamento con P529, l'espressione proteica di Rad 51, di DNA-PKcs e di Ku70 sono risultate down-regolate, indicando ritardo nella riparazione del danno del doppio filamento di DNA. Le proprietà radio-sensibilizzanti di P529 sono state parzialmente collegate alla modulazione dell'attività di GSK-3 β , con l'associata inibizione dell'export nucleare di survivina mediata da CRM1. Questi fenomeni hanno contribuito all'induzione della macchina apoptotica dipendente dalle Caspasi-3 determinando aumento della risposta all'irradiazione in termini di effetti anti-proliferazione/anti-sopravvivenza. Significativamente, l'aumentata risposta all'irradiazione dopo P529 è coin-

cisa con un lieve ma indicativo incremento nella espressione di beclina-1, un marcatore ben noto di autofagia.

Conclusioni: Considerati insieme, la compromissione della riparazione del danno al doppio filamento del DNA, l'inibizione dell'esportazione nucleare di survivina mediata da CRM-1 con gli associati eventi pro-apoptotici e autofagici, potrebbero spiegare le proprietà radio-sensibilizzanti di P529 nei modelli preclinici di cancro della prostata.

P198

TRASMISSIONE DEL SEGNALE NELL'EFFETTO BYSTANDER: POTENZIALE RUOLO DELL'RNA

G. Marvaso¹, A. Barone¹, N. Amodio², P. Muto³, C. Bianco³, K.D. Held⁴

¹Radiation Oncology and ²Medical Oncology Unit, Department of Experimental and Clinical Medicine, Magna Graecia University and T. Campanella Cancer Center, Catanzaro, Italy; ³Radiation Therapy Department, National Cancer Institute, Pascale Foundation, Naples, Italy; ⁴Department of Radiation Oncology, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts USA

Scopo: La comunicazione tra cellule irradiate e cellule non irradiate (bystander) può causare un danno al DNA delle cellule non direttamente colpite dalle radiazioni ionizzanti, fenomeno conosciuto come effetto bystander. I fattori che mediano questo meccanismo cellulare possono essere prodotti e rilasciati nel mezzo extracellulare subito dopo l'irradiazione, ma la loro natura e la loro azione non sono completamente noti. In questo studio, valutiamo l'ipotesi che l'RNA possa essere un mediatore dell'effetto bystander. Infatti, il trattamento con l'RNA se, un enzima capace di degradare l'RNA, inibisce il danno a carico del DNA nelle cellule bystander. Questo suggerisce che nell'effetto bystander l'RNA possa giocare un ruolo determinante.

Materiali e Metodi: Cellule difibroblasti umani (AGO1522) ed icondrosarcoma (HTB94) sono state irradiate con 1 Gy XRay mediante un Siemens Stabilipan 2 Xray generator (250 kVp, 12 mA dose rate 0.2 Gy/min) e poste in cocoltura, utilizzando il sistema del Transwell insert, con le cellule bystander trattate con Rnase A. La formazione di micronuclei (MNI) ep53BP1 foci nelle cellule irradiate e in quelle bystander per la valutazione del danno sul DNA è stata analizzata al microscopio a fluorescenza.

Risultati: L'efficacia dell'Rnase è stata testata in due sistemi in cui l'effetto bystander è stato confermato da diversi studi: fibroblasti irradiati messi in cocoltura con fibroblasti non irradiati e cellule di condrosarcoma irradiate coltivate con fibroblasti non irradiati. Per la formazione di MNI, le cellule sono state fissate dopo 72h di incubazione in seguito all'irradiazione e l'aggiunta nel mezzo di coltura di 10 ul/mL di Rnase. Rispetto alle cellule bystander, quelle trattate con l'Rnase non hanno mostrato la formazione di MNI il suggerendo che il segnale tra le cellule irradiate e le cellule bystander sia stato in qualche modo interrotto dall'Rnase. Dopo

aver aggiunto l'Rna se precedentemente inattivato al mezzo irradiato, l'effetto by stander si è manifestato nuovamente con la formazione di MN nelle cellule by-stander. Lo staining per p53bp1 (marker of ionizing radiation induced DNA double strand breaks) nelle coculture di fibroblasti irradiati e fibroblasti non irradiati con l'aggiunta di Rnase non ha mostrato un incremento nella formazione di p53bp1 foci come avviene invece nel controllo by stander.

Conclusioni: questi dati supportano l'ipotesi di un coinvolgimento dell'RNA nel meccanismo di regolazione dell'effetto mediato da stander; la natura di questo RNA rimane ancora da chiarire e ulteriori approfondimenti in merito sono necessari.

P199

FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA PATOLOGICA COMPLETA DOPO CHEMIORADIOTERAPIA NEOADIUVANTE PER IL CARCINOMA DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO

A.R. Musu¹, R. Murgia², M. Murru³, E. Perra¹, A. Deidda¹, R. Farigu¹, B. Carau¹, M. Dessì¹, I. Iamundo de Cumis¹, F. Oro¹, D. Piras¹, G. Porcu², A.M. Lanzillo³, G.C. Lay¹

¹Dipartimento di Radioterapia, Ospedale Oncologico Businco Cagliari; ²Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale Oncologico Businco Cagliari; ³Dipartimento di Oncologia, Ospedale Oncologico Businco Cagliari, Italia

Scopo: Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'impatto di fattori clinici e patologici nell'ottenimento di una risposta patologica completa dopo chemioradioterapia preoperatoria per il carcinoma del retto localmente avanzato. Infatti, i livelli di antigene carcino embrionario (CEA) in corso di trattamento, lo stadio di malattia, le dimensioni del tumore, la posizione, l'estensione circonfrenziale, il grado di differenziazione, la valutazione della crescita cellulare, potrebbero rappresentare degli importanti indici prognostici e influenzare la selezione dei pazienti.

Materiali e Metodi: Questo studio prospettico prevede l'arruolamento di 20 pazienti affetti da carcinoma del retto localmente avanzato candidati a trattamento concomitante radio-chemioterapico a scopo neoadiuvante nell'arco di tempo che va da Febbraio 2014 a Ottobre 2014. Lo studio è ancora in corso e attualmente sono stati arruolati 6 pazienti. Il trattamento consiste in una chemioradioterapia concomitante, che comprende una radioterapia pelvica (ad una dose variabile tra 45 e 50.4 Gy) e una chemioterapia preoperatoria a base di Capecitabina (al dosaggio di 825 mg/mq ogni 12 ore) per l'intera durata del trattamento radiante. Lo studio prevede il monitoraggio del dosaggio del CEA durante il trattamento e una valutazione patologica del pezzo operatorio che debba includere, oltre alla stadiazione patologica, la differenziazione istotipica del tumore, il grado di differenziazione, la valutazione della crescita cellulare (Ki-67), l'estensione circonfrenziale e la

posizione dal tumore.

Risultati: Lo studio è ancora in corso, ma l'analisi dei dati in nostro possesso sembra indicare che bassi livelli di CEA pretrattamento e un suo rapido decremento durante e dopo chemio-radioterapia neoadiuvante potrebbero essere indice di una buona prognosi e potrebbero essere correlati con una risposta tumorale.

Conclusioni: Il monitoraggio del dosaggio del CEA potrebbe essere un fattore prognostico di risposta patologica completa; inoltre il completamento dello studio ci permetterà di valutare se esistono fattori patologici in grado di fornire indicazioni circa la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia in pazienti affetti da carcinoma del retto localmente avanzato.

P200

RUOLO PREDITTIVO DEI POLIMORFISMI DI RAD51, XRCC3 E GSTP1 DEGLI EFFETTI COLLATERALI ACUTI NEI PAZIENTI AFFETTI DA CANCRO DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO TRATTATI CON RADIOCHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

L. Nicosia¹, M.F. Osti¹, P. Bonome¹, L. Agolli¹, T. Falco¹, V. De Sanctis¹, M. Valeriani¹, G. Minniti¹, D. Piermattei¹, G. Gentile², M. Simmaco², R. Maurizi Enrici¹

¹Cattedra di Radioterapia-Facoltà di Medicina e Psicologia-Università di Roma, "Sapienza"; ²Unità di Diagnostica Molecolare Avanzata, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma, Italia

Scopo: Analizzare l'associazione tra i polimorfismi di geni implicati nei meccanismi di riparazione del danno al DNA con la comparsa di effetti collaterali acuti in pazienti affetti da cancro del retto localmente avanzato, trattati con radiochemioterapia neoadiuvante.

Materiali e Metodi: Abbiamo incluso 67 pazienti affetti da cancro del retto localmente avanzato, trattati con 3DRT neoadiuvante e capecitabina concomitante. Utilizzando la metodica del pirosequenziamento, abbiamo determinato l'assetto genetico di alcuni polimorfismi di geni implicati nella riparazione del danno al DNA: XRCC1 (G28152A), XRCC3 (A4541G), XRCC3 (C18067T), RAD51 (G315C) e GSTP1. La tossicità è stata valutata utilizzando la scala CTCAE v.3.0. La popolazione è stata divisa in due gruppi: quello dei pazienti con tossicità di grado ≤ 2 sec. CTC e quello con tossicità ≥ 3 sec. CTC. Per l'analisi statistica abbiamo utilizzato un modello uni e multi-variato per determinare la correlazione tra singoli polimorfismi genici o pattern di polimorfismi e la tossicità acuta.

Risultati: Il polimorfismo XRCC1 (G28152A) era associato ad una maggiore tossicità cutanea di grado ≥ 3 nella popolazione eterozigote ($p=0.03$) e in quella combinata eterozigote ed omozigote ($p=0.044$). I pazienti eterozigoti per RAD51(G315C) hanno mostrato una percentuale significativamente più alta di dermatite di grado ≥ 3 rispetto ai pazienti non portatori del polimorfismo ($p=0.04$). Il polimorfismo XRCC3 (A4541G) era

associato ad una maggiore incidenza di tossicità cutanea di grado ≥ 3 nella popolazione omozigote per il polimorfismo ($p=0.015$) e di tossicità genito-urinaria in omozigosi per il polimorfismo ($p=0.037$). Dall'analisi combinata dei polimorfismi XRCC1 (G28152A), XRCC3 (A4541G) e RAD51(G315C), è risultata una correlazione statisticamente significativa con la tossicità cutanea ($p=0.000$).

Conclusioni: Il nostro studio ha dimostrato il possibile ruolo predittivo dei polimorfismi, XRCC1 (G28152A), XRCC3 (A4541G) e RAD51(G315C) nella determinazione degli effetti collaterali acuti da radioterapia, nei pazienti affetti da carcinoma del retto localmente avanzato. L'analisi combinata dei polimorfismi genici ha dimostrato una correlazione significativa con la tossicità cutanea.

P201

TECNICA VMAT MONOISOCENTRICA SU PRINCIPI RADIOBIOLOGICI NEL TRATTAMENTO RADIOCHIRURGICO DI METASTASI CEREBRALI MULTIPLE

G. Pastore, C. Menichelli, A. Fanelli, S. Grespi, S. Tubin, F. Casamassima

Istituto di Ricerche Cliniche Ecomedica, Empoli, Italia

Scopo: Metastasi cerebrali multiple sono generalmente trattate con WBRT, anche se ciò può causare danni neuro cognitivi. La SRS consente di somministrare una dose ablativa sulla singola lesione riducendo gli effetti collaterali, creando però il problema della ricostruzione della distribuzione delle basse dosi. In questo studio abbiamo confrontato piani VMAT con un singolo isocentro vs un piano VMAT muti-isocentrici.

Materiali e Metodi: Abbiamo selezionato 18 trattamenti di metastasi cerebrali multiple (range 3-9) di volume mediano di 0.776cc. Per ogni paziente sono state acquisite immagini TC e RM da 2 mm. Sulla loro fusione sono stati poi contornati PTV e OAR. La dose di prescrizione è stata di 18Gy all'isodose del 60% in una frazione. Tutti i piani VMAT, sia con tecnica a singolo isocentro (SI) che multi-isocentrica (MI), utilizzano 5 archi non coplanari e sono stati calcolati con Elekta Monaco TPS e ottimizzati con algoritmo di calcolo Monte Carlo. I trattamenti sono stati erogati con Elekta SynergyS dotato di MLC da 4mm con interdigi-tazione utilizzando fotoni da 6 MV. Per i PTVs è stato valutato l'indice di conformità (CI), per il parenchima sano si è considerato il valore di dose media (Dm) ed il volume di encefalo sano che riceve una dose di 12Gy (V12). Infine sono stati analizzati il numero di MU per frazione, ed i tempi di beam on. Risultati: Tutti i piani di trattamento sono stati giudicati clinicamente accettabili. CI è confrontabile per le due tecniche CI-SI= 0.95 ± 0.01 vs CI-MI= 0.96 ± 0.02 . La Dm all'encefalo è di 3.85 ± 0.59 Gy per il trattamento a SI vs 4.22 ± 0.18 Gy per MI. La V12 è 1.71% nel caso di SI, 2.18% per MI. Il numero di MU per singolo trattamento è stato di 7179 ± 120 MU per SI, mentre è stato di 6239 ± 98 MU

per il trattamento di una singola metastasi. Il tempo di beam on è nel primo caso di 20.2 ± 5.3 min, di 15.1 ± 2.0 min per il secondo.

Conclusioni: Nella nostra esperienza, la tecnica VMAT a singolo isocentro consente di erogare una dose ablativa sulle singole metastasi e comporta una migliore valutazione delle basse dosi al di fuori dei target. Evita i problemi di riposizionamento del paziente per successivi isocentri. Comporta però un allungamento dei tempi di trattamento rispetto ad una radiocirurgia su lesione singola, ma comunque inferiori al tempo complessivo necessario per trattare le metastasi singolarmente. La tecnica monoisocentrica di lesioni multiple può, nella nostra iniziale esperienza, esser adottata nel polmone e nel fegato.

P202

PRESERVAZIONE DELLA VESCICA URINARIA NELLA NEOPLASIA VESCICALE MUSCOLO-INVASIVA: INDAGINE TRA I RADIOTERAPISTI DELLA REGIONE LOMBARDIA, ITALIA

B.A. Jereczek-Fossa^{1,2}, R. Colombo³, T. Magnani⁴, C. Fodor¹, M.A. Gerardi^{1,2}, P. Antognoni⁵, L. Barsacchi⁶, N. Bedini⁴, S. Bracelli⁷, A. Buffoli⁸, E. Cagna⁶, G. Catalano⁹, S. Gottardo^{2,5}, C. Italia¹⁰, G.B. Ivaldi¹¹, S. Masciullo¹⁰, A. Merlotti⁷, E. Sarti¹², M. Scorsetti¹³, F. Serafini⁶, M. Toninelli⁸, E. Vitali^{1,2}, R. Valdagni⁴, E. Villa¹³, O. De Cobelli¹, R. Orecchia^{1,2,14}

¹Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano; ²Università degli Studi di Milano; ³Ospedale San Raffaele IRCCS, Milano; ⁴Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ⁵Ospedale di Circolo, Fondazione Macchi, Varese; ⁶O Ospedale Sant'Anna, Como; ⁷AO Busto Arsizio, Presidi di Busto Arsizio e di Saronno; ⁸Gruppo San Donato, Istituto Clinico S. Anna, Brescia; ⁹IRCCS MultiMedica, Milano; ¹⁰Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Ponte S. Pietro-Zingonia; ¹¹Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia; ¹²AO Ospedale Treviglio - Caravaggio; ¹³Istituto Clinico Humanitas, Rozzano; ¹⁴CNAO, Pavia, Italia

Scopo: La preservazione della vescica è un'opzione terapeutica per carcinoma muscolo-invasivo vescicale raccomandata, in alternativa alla cistectomia radicale in pz selezionati, dalle linee guida della maggior parte delle società scientifiche urologiche. Questo trattamento offre risultati promettenti, poiché circa il 70% di pz conserva la funzionalità vescicale. L'approccio più studiato è la terapia trimodale che prevede resezione transuretrale (TURVT), seguita da chemio-radioterapia. Il nostro scopo è stato quello di valutare l'effettivo utilizzo della preservazione della vescica tra i radioterapisti della Lombardia.

Materiali e Metodi: In 09/2013, è stato proposto ai 32 centri lombardi di RT, in collaborazione con ROL e AIRO-L, un questionario con 13 domande riguardanti dati del 2012.

Risultati: Fino a 5/2014, hanno risposto 13 centri

(41%), di cui 2 non ancora attivi nel 2012 (per cui i dati provengono da 11 centri). Nel 2012, 11.748 pz sono stati trattati con RT a fasci esterni; di questi, 100 pz avevano carcinoma vescicale in qualsiasi stadio di malattia. La maggior parte dei pz (74) è stata trattata con RT palliativa, per lesioni T, N e M in 27, 10 e 37 pz, rispettivamente. Inoltre, 9 pz hanno ricevuto RT per malattia oligometastatica (dosi ablative/piccoli volumi), 5 hanno ricevuto RT postoperatoria. In 12 casi è stata praticata preservazione della vescica; questa è stata eseguita in 7 centri e ha incluso un approccio trimodale in 3 centri (5 pz), o altre strategie, soprattutto TURVT seguita da RT, in 4 centri (7 pz). 4 centri hanno utilizzato tecnica IG-IMRT/IMRT, gli altri 3D-conformazionale. In 3 centri, i radioterapisti sono stati coinvolti nel f-u dei pz. In 5/11 centri si svolgeva regolarmente un consulto multidisciplinare di Urologia. Tutti i centri aderenti hanno espresso il loro interesse nella collaborazione multicentrica in Lombardia per la preservazione della vescica, comprendente studi prospettici e/o osservazionali.

Conclusioni: La nostra indagine ha mostrato che la preservazione della vescica in Lombardia è raramente eseguita, nonostante la disponibilità di nuove tecnologie in RT e la presenza di consulti multidisciplinari in almeno la metà dei centri. L'iniziativa di collaborazione multicentrica e multidisciplinare è stata intrapresa al fine di preparare una piattaforma per la preservazione della vescica, come valida opzione terapeutica in pz selezionati.

P203

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NEL TRATTAMENTO DELLE RECIDIVA LINFONODALE DA TUMORE OVARICO

A. Cecconi¹, R. Lazzari¹, B.A. Jereczek-Fossa^{1,2}, C. Fodor¹, F. Cattani³, R. Orecchia^{1,2}

¹Advanced Radiotherapy Center, ²Università degli studi di Milano, ³Fisica Medica (Istituto Europeo di Oncologia, Milano), Italia

Scopo: La Radioterapia a Modulazione di Intensità (IMRT) e la Radioterapia Stereotassica (STR) sono due tecniche di trattamento radioterapico innovative e non invasive; i vantaggi di queste tecniche sono dati dalla possibilità di erogare una alta dose al bersaglio tumorale con netto risparmio dei tessuti sani circostanti. Nel trattamento del tumore ovarico, la radioterapia addomino-pelvica (pan-addome) è stata utilizzata in passato con scarsi benefici ed elevate tossicità. Con questo studio presentiamo i nostri risultati preliminari riguardanti il trattamento IMRT o STR della recidiva linfonodale da tumore ovarico.

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2010 a Dicembre 2013, 37 pazienti oligometastatiche affette da recidiva linfonodale isolata da carcinoma ovarico precedentemente pluritratate con chirurgia e polichemioterapia, sono state sottoposte a radioterapia nel nostro Centro. In tutte le pazienti la ripresa di malattia è stata diagnosticata con il rialzo del marcatore CA 125 e successivamente confermata mediante un imaging metabolico

quale la FDG-PET/CT. Le pazienti nelle quali le lesioni positive alla FDG- PET/CT erano in numero \leq a 3, sono state candidate ad un trattamento locale di Radioterapia come alternative ad ulteriore chemioterapia. Due diverse tecniche di radioterapia sono state utilizzate (IMRT con tecnica ad archi vs STR). Abbiamo candidato ad IMRT le lesioni che richiedevano volumi di trattamento maggiori e la dose totale somministrata è stata di 50-55 Gy con frazionamento convenzionale di 1.8-2 Gy/frazione. Abbiamo candidato a STR le lesioni di piccole dimensioni erogando 24-30 Gy con ipofrazionamento di 8-10 Gy/frazione.

Risultati: Dopo un periodo medio di valutazione di 13 mesi il controllo locale è stato del 75.6% e il 37.8% delle pazienti sono in remissione completa di malattia ed in assenza di terapia sistemica. Nessuna tossicità è stata riscontrata in corso di trattamento e durante i controlli.

Conclusioni: I nostri risultati preliminari si sono dimostrati incoraggianti e favorevoli nell'utilizzo di un trattamento radiante (IMRT o STR) nella recidiva linfonodale da carcinoma ovarico con un eccellente controllo locale di malattia ed in assenza di tossicità correlata

P204

LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA BODY (SBRT) È UN APPROCCIO FATTIBILE ED EFFICACE PER LE OLIGOMETASTASI LINFONODALI? REVISIONE DELLA LETTERATURA: 31 CASISTI-CHE CLINICHE PUBBLICATE ENTRO IL 30/04/2014

S. Ronchi^{1,2}, B.A. Jereczek-Fossa^{1,2,3}, R. Orecchia^{1,2,3}

¹Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italia; ²Università degli Studi di Milano; ³Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano, Italia

Scopo: rivedere i dati disponibili in letteratura sul trattamento con radioterapia stereotassica body (SBRT) per le oligometastasi linfonodali.

Materiali e Metodi: I criteri di inclusione per questo studio sono stati i seguenti: 1) ricerca su Medline di 2) lavori completi (esclusi gli abstracts) 3) in lingua inglese 4) pubblicati fino al 30 Aprile 2014 e 5) riguardanti i dati disponibili sugli outcome della SBRT nel trattamento di pazienti adulti con oligometastasi limitate ai linfonodi.

Risultati: Sono stati trovati 38 documenti che soddisfano i criteri di inclusione: 7 articoli di revisione e 31 studi (20 retrospettivi e 11 prospettici) relativi a serie di pazienti, con un numero di pazienti compreso tra 1 e 69 (per un totale di 636 lesioni linfonodali trattate). Dodici articoli riguardano la SBRT per il trattamento dei soli linfonodi, mentre in 19 articoli sono presentati tutti i tipi di SBRT tra cui quella applicata a livello linfonodale. Si sono evidenziati un controllo locale a 2 anni, una sopravvivenza libera da progressione a 4 anni e una sopravvivenza globale del 100%, 30% e 50% rispettiva-

mente. La progressione è principalmente fuori campo (dal 10% al 30% dei pazienti ha avuto una recidiva in un altro/altri linfonodo/i). La tossicità è di basso grado, con eventi acuti prevalentemente lievi ed eventi tardivi di grado 3-4 singoli. Rispetto alla SBRT applicata per il trattamento di qualsiasi tipo di lesione oligometastatica, la SBRT effettuata sulle recidive linfonodali limitate offre una prognosi migliore e ha mostrato minor tossicità.

Conclusioni: la SBRT è un approccio fattibile per le oligometastasi linfonodali, consente un'eccellente controllo locale con un profilo di tossicità accettabile. Il potenziale effetto "abscopal" è stato ipotizzato come base di questi risultati. Sono necessari ulteriori studi per identificare i pazienti che possono trarre maggior beneficio da questo trattamento, inoltre dovrebbe essere definita la modalità di combinazione ottimale con il trattamento sistemico.

P205

POLIMORFISMI A SINGOLO NUCLEOTIDE ASSOCIATI ALLA RISPOSTA ALLA RADIOTERAPIA: STUDIO SULLE FREQUENZE ALLELICHE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

G. Spagnoletti¹, M.I. Natalicchio², P. Frisani¹, M. Enfasi¹, A.P. Solazzo¹, R. Marchese¹, E. Stampone², R. Antonetti², G. Bove¹

¹S.C. Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Foggia; ²II Laboratorio Analisi - Oncologia Molecolare dei tumori solidi e Farmacogenomica - Ospedali Riuniti Foggia, Italia

Scopo: Molte ricerche stanno cercando di comprendere i meccanismi molecolari con cui cellule e tessuti rispondono all'esposizione alle radiazioni ionizzanti. È stato ipotizzato che polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) possano avere un ruolo nella risposta dei tumori alla Radioterapia (RT). Abbiamo analizzato i SNP di alcuni geni che sembrano essere associati con efficacia del trattamento e/o eventi avversi in pazienti sottoposti a RT.

Materiali e Metodi: I polimorfismi genici di GSTP1, RAD51 e alcuni membri della famiglia XRCC sono stati esaminati su campioni di sangue periferico di 53 pazienti (pz) irradiati per neoplasie rettili, mammarie e prostatiche. Il DNA è stato purificato col QIAamp DNA Mini Kit e i SNP associati alla risposta alla RT sono stati identificati con i relativi kit (Diotech Pharmacogenetics, Ancona). Le PCR sono state condotte col Rotor-Gene Q (Qiagen, Milano) e il pirosequenziamento col PyroMark Q96 ID (Biotage, Uppsala). La nostra analisi si è concentrata sui seguenti SNP: GSTP1 A313G, RAD51 G135C, XRCC1 G28152A, XRCC3 A4541G e XRCC3 C18067T. Per lo studio delle frequenze è stato usato il programma statistico R.

Risultati: GSTP1 è stato trovato in eterozigosi nel 39,6% dei pz e mutato nell'11,3%. RAD51 è presente in eterozigosi e mutato rispettivamente nel 9,4% e nel 1,9% dei pz. Il 37,7% dei pz è eterozigote e il 7,5% è

mutato per XRCC1. Circa un quinto dei pz (22,6%) è eterozigote per XRCC3 A4541G e il 5,7% mutato. XRCC3 C18067T si è trovato in eterozigosi e mutato nel 56,6% e nel 15,1% dei pz rispettivamente. Il test del chi-quadro ha mostrato un'associazione inversa significativa tra le mutazioni di GSTP1 e RAD51 ($p=0,009$) e tra quelle dei due loci di XRCC3 ($p=0,01$). Non sono state riscontrate relazioni tra SNP e tipo di neoplasia. Rispettivamente, le frequenze alleliche dei SNP esaminati sono risultate del 31,1%, 6,6%, 26,4%, 17% e 43,4%.

Conclusioni: Abbiamo analizzato cinque SNP predittivi di risposta e tossicità alla RT: GSTP1 A313G e XRCC3 C18067T sono risultati i più comuni. Le frequenze alleliche determinate sulla nostra casistica sono in accordo con quelle della letteratura. I nostri risultati attendono di essere confermati da casistiche più ampie e di essere incrociati coi dati clinici relativi ad outcome ed effetti collaterali della RT. L'identificazione di SNP fortemente associati alle complicanze della RT potrebbe permettere la personalizzazione e l'ottimizzazione del trattamento per ogni singolo pz oncologico.

P206

PUO' ESSERE EVITATO L'INTERVENTO CHIRURGICO MAGGIORE DOPO TRATTAMENTO NEOADIUVANTE PER CANCRO DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO? PROTOCOLLO DI STUDIO DI FASE II (IRIS STUDIO)

F. Fiorica, A. Stefanelli, L. Forte, S. Medoro, D. Maronta, G. Zini

U.O. Radioterapia oncologica, Az. ospedaliera universitaria S. Anna Ferrara, Italia

Scopo: Il gold standard nel trattamento del cancro del retto localmente avanzato è la radioterapia o la radiochemioterapia neoadiuvante con intervento chirurgico dopo 6-8 settimane dal termine del trattamento. Scopo dello studio è valutare la fattibilità di una strategia di intensificazione della dose radio-chemioterapica che, nel caso di risposta importante (restaging RM e PET-TC), possa evitare l'intervento chirurgico maggiore.

Materiali e Metodi: Studio multicentrico prospettico di fase 2 che prevede il trattamento di 44 pazienti su 110 arruolabili considerando che la percentuale di pazienti con risposta completa (ycT0N0) o maggiore (ycT1-2) dopo trattamento neoadiuvante è del 40%. In caso di risposta completa o maggiore l'intervento chirurgico sarà con approccio endoscopico trans anale (TEM) sul residuo cicatriziale. Nel caso di conferma patologica di risposta completa non si procederà ad ulteriore intervento chirurgico. È previsto un periodo di reclutamento di 24 mesi ed un follow-up di 36 mesi dalla fine del trattamento chirurgico.

Discussione: L'obiettivo dello studio è quello di valutare, nei pazienti selezionati, se l'approccio chirurgico endoscopico può evitare l'intervento chirurgico maggiore 'open' gravato da mortalità e morbilità che comportano un costo sociale ed economico notevole.

Importante inoltre valutare il ruolo della PET-TC nella previsione della regressione tumorale.

Conclusione: I centri promotori del reclutamento nello studio sono i team multidisciplinari della Azienda ospedaliera universitaria di Ferrara, dell'università di Modena, Dell'ospedale di Forlì. La partecipazione allo studio è aperta.

P207

COMPARAZIONE TRA TECNICA ATTIVA (PENCIL-BEAM-SCANNING) E PASSIVA (DOUBLE-SCATTERING) NEL TRATTAMENTO CON PROTONI DEI TUMORI CEREBRALI PEDIATRICI

S. Vennarini, L. Vinante, M. Cianchetti, F. Dionisi, D. Amelio, B. Rombi, D. Ravanelli, M. Amichetti

U.O di Protonterapia, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS), Trento, Italia

Scopo: Nel trattamento dei tumori cerebrali pediatrici la protonterapia (PT), rispetto alla radioterapia convenzionale, è in grado di ridurre la dose integrale all'encefalo. Il risparmio nella dose integrale al tessuto cerebrale può potenzialmente tradursi nella riduzione di deficit tardivi neuro-cognitivi e del rischio di cancerogenesi secondaria. I progressi tecnologici nella PT sono evoluti dalla tecnica passiva (double scattering=DS) verso una tecnica più evoluta attiva (Pencil-Beam-Scanning=PBS), che permette una modulazione del fascio e di conseguenza una migliore conformazione al target. L'obiettivo del presente lavoro è quantificare il vantaggio dosimetrico dell'impiego del PBS rispetto al DS nel trattamento di alcune tipologie di tumori cerebrali pediatrici.

Materiali e Metodi: Nel presente studio sono stati considerati cinque pazienti affetti da neoplasie cerebrali pediatriche. Per ciascun caso sono stati generati due piani di trattamento con protoni, uno con tecnica DS e uno con PBS. Per le localizzazioni più superficiali si è reso necessario con la tecnica PBS l'impiego del range shifter. I piani PBS e DS sono stati confrontati per valutare le differenze in termine di dose integrale al tessuto cerebrale sano, indice di conformità (IC=V95% / VPTV) e indice di omogeneità (IO=D5/D95).

Risultati: Tutti i piani PBS sono stati ottenuti con l'impiego di 2 campi, mentre per i piani DS sono stati necessari 2 o 3 campi per ottenere una adeguata copertura del volume bersaglio. La tecnica PBS ha permesso una riduzione media della dose integrale al tessuto cerebrale sano del 23% ±10% (p=0.001). Analogamente l'indice di conformità è risultato ridotto con PBS del 14%±5%. L'indice di omogeneità è risultato invece simile tra le due tecniche.

Conclusioni: Il trattamento dei tumori cerebrali in questo gruppo di pazienti pediatrici è risultato vantaggioso con l'impiego della tecnica PBS rispetto alla DS. In quanto permette di ottenere una migliore conformazione e una riduzione della dose integrale al tessuto cerebrale sano. Quanto tale superiorità dosimetrica possa tradursi in un vantaggio clinico è da valutare in

specifici studi prospettici.

P208

IMPIEGO CLINICO DELLA PROTONTERAPIA IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

L. Vinante, S. Vennarini, B. Rombi, M. Cianchetti, D. Amelio, F. Dionisi, M. Amichetti

U.O di Protonterapia, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento, Italia

Scopo: La protonterapia è una modalità di radioterapia esterna in grado di ridurre l'esposizione degli organi a rischio limitrofi al tumore, con un risparmio delle medie-basse dosi, potenzialmente in grado di ridurre l'insorgenza di tossicità tardiva multi-organo e l'incidenza di cancerogenesi secondaria. Trattandosi però di una tecnologia poco diffusa e relativamente recente, le evidenze cliniche sono ancora limitate. Il presente studio ha lo scopo di presentare i risultati clinici disponibili in letteratura nell'ambito dell'oncologia pediatrica.

Materiali e Metodi: Due oncologi radioterapisti hanno ricercato indipendentemente nella piattaforma Pubmed gli articoli in exteso su riviste in inglese riguardanti la protonterapia in oncologia pediatrica pubblicati dal 01/01/1990 al 28/02/2014. Altri due specialisti hanno revisionato il lavoro. Le key words utilizzate per la ricerca, opportunamente combinate con gli operatori booleani AND / OR, sono state: "proton therapy", "protontherapy", "pediatric oncology", "pediatric cancer", "ependymoma", "medulloblastoma", "PNET", "craniopharingioma", "glioma", "rhabdomyosarcoma", "pediatric sarcoma", Ewing's sarcoma, "osteosarcoma", "AT/RT", "retinoblastoma", "neuroblastoma", "Hodgking's lymphoma". Sono state selezionate le casistiche di almeno 10 pazienti con dati sia di outcome clinico (sopravvivenza, controllo locale) che di tossicità. Revisioni di letteratura, editoriali e abstracts congressuali sono stati esclusi dalla ricerca.

Risultati: Sono stati individuati 104 articoli, 90 dei quali non rientravano nelle specifiche di selezione. Al termine del processo sono stati selezionati 14 report focalizzati sui risultati clinici (vedi Tabella 1).

Conclusioni: Le evidenze cliniche dell'impiego della protonterapia in oncologia pediatrica sono ancora limitate. I primi risultati clinici hanno sinora confermato un outcome simile a quello delle casistiche storiche di radioterapia convenzionale. La tossicità tardiva del trattamento con protoni risulta invece ridotta rispetto alle serie storiche impieganti fotoni sia in termini di incidenza che di gravità, così come il rischio di neoplasie radio-indotte appare più limitato. Questi risultati avvalorano i dati degli studi fisico-dosimetrici confermando i potenziali vantaggi clinici della metodica.

Tabella 1.

P209**TRATTAMENTO MEDIANTE RADIOTERAPIA CON IONI CARBONIO DEL MELANOMA MALIGNO DELLE MUCOSE DELLE PRIME VIE AERODIGESTIVE A CNAO: RISULTATI PRELIMINARI**

S. Ronchi^{1,2}, P. Fossati^{1,2,3}, M. Bonora^{1,2},
A. Iannalfi¹, MR. Fiore¹, B. Vischioni¹, V. Vitolo¹,
E. Ciurlia¹, S. Molinelli¹, A. Mirandola¹, E. Gallio¹,
S. Russo^{1,2}, D. Panizza^{1,2}, M. Ciocca¹, M. Krengli^{1,4},
F. Valvo¹, R. Orecchia^{1,2,3}

¹Centro Nazionale Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italia; ²Università degli studi di Milano, Milano, Italia; ³Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano, Italia; ⁴Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: indagare i risultati preliminari in termini di risposta e tossicità nel trattamento mediante radioterapia con ioni carbonio (CIRT) di pazienti (pz) con diagnosi di melanoma maligno delle mucose (MMM) del distretto testa-collo (T/C) inoperabile, con residuo macroscopico/recidiva dopo chirurgia o con espresso rifiuto all'intervento.

Materiali e Metodi: Si sono analizzati i dati relativi ai pz con diagnosi di MMM del distretto T/C trattati presso CNAO da Maggio 2013 a Febbraio 2014 con CIRT fino alla dose di 68,8 Gy [RBE] in 16 frazioni. Si sono registrate la tossicità secondo scala CTCAE v.4.0 e la risposta di malattia valutata con RM a 3, 6, 9 mesi dalla CIRT.

Risultati: Ad oggi sono stati trattati 7 pz (età media 75 anni, range 48-86) con MMM nelle seguenti sedi: rinofaringe (1 pz), dotto lacrimale (1 pz), cavità nasale (3 pz), cavo orale (1 pz), orofaringe (1 pz). 2 pz sono stati trattati su residuo macroscopico postchirurgico, 2 pz su recidiva dopo intervento con margini positivi, 3 pz con CIRT esclusiva. Il GTV medio è 33.25 cc (range 7.76-84.23 cc). 2 pz avevano ricevuto una terapia sistemica pre-CIRT (1 dei 2 anche post-CIRT). La tossicità in corso di trattamento è risultata accettabile (\leq G2 in 6 pz, G3 mucosite in 1 pz). Il follow-up (FU) a 3 mesi è valutabile per 5 pz (2 pz sono deceduti rispettivamente a 2 e 3 mesi dalla CIRT per progressione a distanza) e ha mostrato tossicità acuta di basso grado (G0 in 4 pz, G1 in 1 pz); la risposta a 3 mesi è stata completa (CR) in 2 pz, parziale (PR) in 3 pz. Il FU a 6 mesi (disponibile per 2 pz) conferma tossicità intermedia lieve (G1 in entrambi i casi) e mantenimento della risposta (rispettivamente CR e PR). Il FU a 9 mesi è disponibile per 1 pz, con persistenza di CR e tossicità G2. La progressione (PD) si è verificata in 2 pz rispettivamente a 0 e 1 mesi dal termine della CIRT (PD a distanza in assenza di PD locale).

Conclusioni: Il trattamento raccomandato nel MMM del distretto T/C è la chirurgia seguita da radioterapia adiuvante. In caso di residuo macroscopico o malattia non resecabile, i risultati preliminari osservati a CNAO confermano come la CIRT consenta un buon controllo locale (LC), permettendo di erogare dosi elevate su volumi complessi e in prossimità di organi a rischio critici con tossicità accettabili. È necessario tuttavia ampliare la casistica dei pazienti e disporre di FU più lungo per investigare tossicità tardiva, LC a lungo termine ed impatto sulla sopravvivenza.

P210**LA RE-IRRADIAZIONE MEDIANTE IONI CARBONIO PER LE RECIDIVE DI NEOPLASIE DEL DISTRETTO TESTA E COLLO: RISULTATI PRELIMINARI A CNAO**

M. Bonora^{1,2}, P. Fossati^{1,2,3}, S. Ronchi^{1,2}, V. Vitolo¹,
B. Vischioni¹, A. Iannalfi¹, MR. Fiore¹, E. Ciurlia¹,
S. Molinelli¹, A. Mirandola¹, E. Gallio¹, S. Russo^{1,2},
D. Panizza^{1,2}, M. Krengli^{1,4}, M. Ciocca¹, F. Valvo¹,
R. Orecchia^{1,2,3}

¹Centro Nazionale Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italia; ²Università degli studi di Milano, Milano,

Italia, ³Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano, Italia; ⁴Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: La presenza di una recidiva locoregionale in un paziente (pz) già irradiato è una situazione frequente in cui una re-irradiazione (re-RT) può ancora essere curativa, ma tecnicamente difficile e gravata dal rischio di effetti indesiderati gravi. Abbiamo analizzato la tossicità (tox) e la risposta precoce della reirradiazione mediante ioni carbonio (CIRT) per i pz affetti da recidiva di neoplasia del distretto testa-collo (T/C).

Tabella 1.

è raggiunta la mediana di sopravvivenza, a 6 mesi dal trattamento la OS attuariale è del 68%. Tutti i decessi sono stati dovuti a PD quindi la CSS risulta identica alla OS. A 6 mesi dal trattamento la PFS è stata del 73% e la LPFS a 6 mesi è stata del 84%. La tabella allegata riassume le caratteristiche dei pz e i risultati.

Conclusioni: La re-RT mediante gli CIRT ha permesso una migliore distribuzione di dose con miglior risparmio dei tessuti già irradiati. Nessun pz ha manifestato tox di grado 3. Per l'unico pz con tox di grado 4 aveva anche progressione locale di malattia. Il mancato controllo locale e la PD dopo re-RT sono eventi infausti cui fa seguito in breve termine l'exitus.

P211

EFFICACIA E TOSSICITÀ DI UNO SCHEMA DI IMRT CON FOTONI SEGUITO DA BOOST CON PROTONI IN PAZIENTE AFFETTI DA NEOPLASIA LOCALMENTE AVANZATA DEL DISTRETTO CERVICO-FACCIALE

B. Vischioni¹, D. Alterio², A. Ferrari², P. Fossati^{1,2,3}, A. Iannalfi¹, MR. Fiore¹, V. Vitolo¹, E. Ciurlia¹, S. Ronchi^{1,3}, M. Bonora^{1,3}, M. Caputo², M. Gerardi², L. Masini⁴, S. Molinelli¹, A. Mirandola¹, E. Gallio¹, S. Russo^{1,3}, D. Panizza^{1,3}, M. Ciocca¹, M. Krengli^{1,4,5}, F. Valvo¹, R. Orecchia^{1,2,3}

¹Centro Nazionale Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italia, ²Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano, Italia; ³Università degli studi di Milano, Milano, Italia; ⁴Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità di Novara, Novara, Italia; ⁵Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: Aggiornare i dati preliminari di efficacia e tossicità di uno schema di IMRT con fotoni seguito da boost con protoni in pazienti affetti da neoplasia localmente avanzata del distretto cervico-facciale.

Materiali e Metodi: Dal luglio 2012 a maggio 2014 sono stati avviati al trattamento IMRT con fotoni seguito da boost con protoni 10 pazienti con neoplasia localmente avanzata del distretto cervico-facciale (8 con neoplasia del rinofaringe, 1 dell'orofaringe ed 1 del cavo orale). Il trattamento con protoni è stato eseguito presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia, mentre in 9 casi il trattamento IMRT fotoni è stato eseguito presso l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) e in 1 caso presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità di Novara. Le dosi del trattamento con fotoni (IMRT-SIB, 1 oppure 2 volumi fino a 60 Gy di dose totale) e del boost con protoni (IMPT sequenziale, da 1 a 3 volumi fino a 20 GyE di dose totale) sono state scelte in base al caso clinico e alla sede di malattia.

Risultati: In corso di radioterapia IMRT con fotoni 3 pazienti hanno manifestato mucosite G3, 4 pazienti G2 e 3 mucosite G1 (scala RTOG). In 3 pazienti è stato richiesto il posizionamento di sondino naso gastrico (NG) per disfagia e calo ponderale superiore al 10%. La fase di boost con protonterapia è stata ben tollerata: i

Materiali e Metodi: 28 pz affetti da recidiva di tumori del distretto T/C (sarcomi, meningiomi, carcinomi squamocellulari e tumori delle ghiandole salivari) sono stati trattati con CIRT a CNAO da Febbraio 2013 a Maggio 2014. L'età media era 57 anni (intervallo, 31-76). Le dosi della precedente RT variavano da 54 a 76 Gy in frazionamento convenzionale a 20 e 28 Gy con ipofrazionamento. Le dose media di prescrizione è stata di 58.5 Gy [RBE] (48-64), la dose media per frazione 3 Gy [RBE] (3-4.5). Sono state monitorate e registrate la tox in corso di trattamento ed ogni 3 mesi dal termine, utilizzando la scala CTCAE v.4.0. Sono state analizzate la OS, CSS, PFS e la LPFS.

Risultati: La tox massima registrata in corso di RT è stata di grado 2, 4 pz con eritema, 5 pz mucosite, 3 pz neuropatia e 2 pz congiuntivite. La tox acuta è stata G0 per 12 pz, G1 per 3 pz, G2 per 2 pz. Per 1 pz si è registrata tox G4 per perdita del visus monolaterale. La tox massima a medio termine, è stata di grado 2 in un solo pz (congiuntivite). Per l'unico pz con FU a 12 mesi la tox tardiva è stata di grado 1 (tinnitus). 4 pz sono deceduti per progressione di malattia (PD). Con un FU medio di 3,5 mesi ed un FU massimo di un anno non si

pazienti con mucosite G3 durante il trattamento IMRT con fotoni hanno mantenuto condizioni stabili durante il trattamento con protoni. Tutti i pazienti con sondino NG hanno ripreso l'alimentazione per os e quindi rimosso lo stesso presidio prima del termine della fase boost. Con un follow-up medio di circa 11 mesi, 8 pazienti sono oggi vivi (1 paziente è perso al follow-up). Il controllo locale è stato mantenuto in 8 dei 10 pazienti trattati. Un paziente ha sviluppato 1 localizzazione ossea al bacino dopo 3 mesi dalla terapia locale, ma a oggi dopo circa 9 mesi, è in controllo oncologico dopo radioterapia sulla lesione ossea. Nei 6 pazienti trattati che hanno raggiunto un follow-up di almeno 1 anno i seguenti dati di tossicità tardiva sono stati riscontrati: xerostomia lieve in 5 casi, disgeusia in 2 casi, insufficienza ipofisaria che ha richiesto impostazione di terapia ormonale sostitutiva in 2 casi.

Conclusioni:

I dati sin qui raccolti per il trattamento di pazienti con malattia localmente avanzata del distretto cervicofacciale dimostrano fattibilità e sicurezza dello schema integrato fotoni-protoni proposto.

P212

IMPATTO DEI FIDUCIAL MARKERS UTILIZZATI PER IGRT NEI TRATTAMENTI DI ADROTERAPIA

M. Ciocca¹, A. Mirandola¹, S. Molinelli¹, D. Panizza^{1,2}, A. Mairani¹, E. Gallio¹, S. Russo^{1,2}, G. Magro¹, S. Giordanengo¹, M. Donetti¹, M. Carrara³, E. Pignoli³, B. Vischioni¹, A. Iannalfi¹, M.R. Fiore¹, V. Vitolo¹, M. Bonora^{1,2}, S. Ronchi^{1,2}, E. Ciurlia¹, M. Krengli^{1,5}, P. Fossati^{1,2,4}, F. Valvo¹, R. Valdagni³, R. Orecchia^{1,2,4}

¹Centro Nazionale Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italia; ²Università degli studi di Milano, Milano, Italia; ³Istituto Nazionale Tumori (INT), Milano, Italia; ⁴Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano, Italia; ⁵Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo. A breve inizierà l'arruolamento di pazienti in uno studio multicentrico per il trattamento del carcinoma prostatico ad alto rischio che prevede l'impiego di un boost anticipato con ioni carbonio sulla prostata e una fase IMRT sulla pelvi. Per assicurare il corretto targeting della prostata si è ipotizzato di testare con adroni gli stessi fiducial markers in uso per IGRT con fasci di fotoni.

Materiali e Metodi. Due diversi tipi di fiducial markers commerciali sono stati valutati: uno a composizione polimerica (spessore 1 mm, lunghezza 3 mm) e uno d'oro (0.28 mm x 10 mm) linearizzati rispetto alla geometria originale. Ogni fiducial è stato messo in un fantoccio commerciale e visualizzati usando sia imaging CT che in-room KV (doppia proiezione) a disposizione presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica CNAO (Pavia) per valutare artefatti HU e visibilità radiografica. La perturbazione nella deposizione di dose causata da ogni fiducial è stato indagata con film radiocromici EBT3. Campi omogenei di dose a geometria quadrata sono stati erogati usando fasci

monoenergetici di protoni o ioni carbonio con il sistema di dose delivery active scanning a disposizione a CNAO per il trattamento dei pazienti.

Risultati. Non si sono evidenziati artefatti HU con nessuno dei 2 fiducial sulle immagini CT acquisite con il protocollo standard per la pelvi. In entrambi i casi si è ottenuta buona visibilità delle immagini DRRs e x-ray (proiezioni AP e LL). Ciononostante i fiducial d'oro si sono rivelati più versatili per adroterapia rispetto ai polimerici. Riguardo alla perturbazione del beam una penombra più stretta del 5-10% è stata misurata, variabile a seconda della profondità dell'impianto del fiducial, della distanza dello stesso e del tipo di particella utilizzata. Riguardo ai fiducial d'oro la perturbazione del beam è stata più alta con il fascio di ioni carbonio. Nessuna riduzione della profondità di deposizione del Bragg peak oltre il fiducial è stata riscontrata. Come atteso la posizione ortogonale dei fiducial rispetto al beam è molto più agevole rispetto a quella parallela, in particolare per i fiducial d'oro. Oltre ai 2 fiducial descritti, altri tipi di fiducial metallici più spessi e transponders RF utilizzati in IMRT sono stati testati, mostrando un più alto (e clinicamente inaccettabile) effetto perturbativo.

Conclusioni. Entrambi i tipi di fiducial indagati in questo studio si sono dimostrati versatili per uso clinico in adroterapia.

P213

RADIOTERAPIA A INTENSITÀ MODULATA VS PROTONTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA: CONFRONTO DOSIMETRICO NEI PAZIENTI CON GLIOMI DI BASSO GRADO

D. Amelio¹, S. Lorentini¹, M.G. Giri², G. Meliàdò², G. Fava¹, D. Ravanelli¹, F. Fellin¹, S. Vennarini¹, A. Rizzotti², C. Cavedon², M. Schwarz¹, M. Amichetti¹
¹U.O. Protonterapia, Struttura Ospedaliera di Trento; ²U.O. Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Italia

Scopo: Confrontare dosimetricamente la radioterapia a intensità modulata con fotoni (IMRT) e la protonterapia a intensità modulata (IMPT) nei pazienti (pz) con gliomi di basso grado (LGG).

Materiali e Metodi: I piani di trattamento di undici pz con diagnosi istologica di LGG sono stati recuperati e rielaborati sia con IMRT che IMPT. La dose prescritta è stata di 54 Gy in 27 frazioni. Gli obiettivi in ordine di priorità sono stati: 1. rispetto dei limiti di dose (Dmax) per gli organi a rischio (OAR) primari (nervi ottici, retina, chiasma, tronco); 2. copertura del PTV (V95 ≥99%); 3. rispetto dei limiti di dose per gli OAR secondari (Dmean coclee, Dmax lenti, V50 ipofisi, V30 e V40 tessuto cerebrale sano - TCS, lobi temporali - LT, ippocampi-IC). Sono stati valutati anche la conformità e l'omogeneità di dose al PTV. Il confronto statistico è stato condotto tramite Wilcoxon's Rank Sum test con una significatività (p) di 0.05.

Risultati: Entrambe le tecniche hanno sempre

STADIO LOCALMENTE AVANZATO

S. Cima¹, A. Galuppi¹, G. Loreti², F. Romani²,
J. Capuccini¹, R. Frakulli¹, A. Milani¹,
G. Compagnone², S. Cammelli¹, M. Zompatori¹

¹UO Radioterapia, ²UO Fisica Sanitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

Scopo: L'obiettivo del nostro studio retrospettivo è stato valutare il ruolo della PET-TC nell'identificare i volumi di trattamento nella pianificazione radioterapica, in pazienti affette da carcinoma della cervice uterina candidate a trattamento radiochemioterapico.

Materiali e Metodi: Dal Settembre 2009 al Settembre 2013 53 pazienti, con età media di 56 anni (intervallo 30-90 anni) e diagnosi istologica di carcinoma della cervice uterina in stadio localmente avanzato, FIGO \geq IIB, sono state sottoposte a PET-TC (370 MBq 18F-FDG) con identificazione sulle immagini ottenute dei volumi di trattamento: GTV PET N corrispondente ai linfonodi metabolicamente attivi; CTV BOOST N con espansione isotropica di 5 mm dal GTV PET N; CTV T-N identificato sulle immagini PET-TC comprendente GTV, utero e tessuti parauterini, terzo superiore della vagina, linfonodi otturatori, presacrali, comuni, iliaci interni ed esterni, lombo-aortici se positivi alla PET; relativi PTV con espansione isotropica di 1cm dal CTV. Tutte le pazienti sono state sottoposte a: radioterapia esterna sulla pelvi con tecnica conformazionale 3D e dose media di 45 Gy in 25 frazioni concomitante a chemioterapia (Cisplatino 40 mg/mq/sett); successivo trattamento brachiterapico endocavitario: PDR in 42 casi (79.2%) e HDR in 11 casi (20.8%) con una dose media prescritta al punto A di 35 Gy e 21 Gy rispettivamente.

Risultati: La PET-TC ha identificato metastasi linfonodali in 32/53 pazienti (60.3%): in sede pelvica in 21 casi (65.6%); lombo-aortica in 1 caso (3.2%); in ambo le sedi in 10 casi (31.2%). Pertanto in 11 casi i linfonodi lombo-aortici sono stati compresi nel CTV T-N e 17 pazienti (32.1%) sono state sottoposte a successivo boost sui linfonodi PET positivi con una dose media di 13.4 Gy (intervallo 8-16 Gy). Il follow-up medio è stato di 31.8 mesi (intervallo 4.2-79.5 mesi) con un controllo di malattia del 68.9%. Sette pazienti (13.2%) hanno manifestato recidiva linfonodale, in 2 casi (3.7%) all'interno del pregresso campo di trattamento.

Conclusioni: La PET-TC ha consentito l'identificazione di metastasi linfonodali, con modificazione del volume di trattamento in seguito a positività dei linfonodi lombo-aortici ed esecuzione di sovradosaggio mediante boost ottenendo un controllo di malattia su N del 86.8%.

P216

RUOLO DELLA [18F]COLINA PET/TC NELLA DEFINIZIONE DEI VOLUMI RADIOTERAPICI NEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DELLA PROSTATA

A. Fiorentino¹, F. Ricchetti¹, S. Fersino¹,
N. Gaj Levra², R. Mazzola³, G. Sicignano¹,
S. Naccarato¹, R. Ruggeri¹, M. Salgarello⁴, F. Alongi¹

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia Oncologica, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar, Verona; ²Dipartimento di Oncologia, Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Torino; ³Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Palermo; ⁴Unità Operativa di Medicina Nucleare, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar, Verona, Italia

Scopo: Scopo dello studio è valutare il ruolo della [18F]colina PET/TC nella strategia terapeutica dei pazienti affetti da carcinoma della prostata (CaP) e sottoposti a trattamento radioterapico radicale (RT).

Materiali e Metodi: È stata effettuata una valutazione retrospettiva in pazienti con diagnosi di CaP sottoposti a [18F]colina PET/TC ai fini di una stadiazione e per definizione dei volumi RT. Sono stati definiti come Clinical Target Volume (CTV) 1 e 2 la ghiandola prostatica e le vescichette seminali trattate rispettivamente con 73.5 Gy e 60 Gy. Nei pazienti con elevato rischio di metastatizzazione linfonodale, è stato definito come CTV3 la regione linfonodale pelvica a 54 Gy. Nei pazienti con positività linfonodale alla [18F]colina PET/TC, è stata prescritta una dose al biological target volume (BTV) di 66 Gy. Il trattamento dei diversi volumi espansi con margini isotropici di 0.6-0.8 cm a PTV1, PTV2, PTV3 e PTVb è stato erogato con la tecnica di boost simultaneo integrato (SIB) in 30 frazioni mediante VMAT-RapidArc®.

Risultati: Da Maggio 2012 a Dicembre 2013, 50 pazienti sono stati sottoposti a trattamento RT radicale ed inclusi nello studio. Il Gleason Score mediano era di 6 (range 6-9), il PSA mediano 6 ng/mL (range 2.6-45.5), l'età mediana 74 anni (range 60-81). In 8 pazienti su 50 (16%), in base alla [18F]colina PET/TC, è stata modificata la strategia terapeutica in termini di volume e dose di prescrizione. In tutti gli 8 casi la presenza di un'ipercaptazione linfonodale ha richiesto la definizione di un BTV, comportando una variazione dei volumi di trattamento e della dose di prescrizione. Ad un follow-up mediano di 16 mesi (range 3-22), non è stata riscontrata progressione biochimica in nessun paziente.

Conclusioni: Dalla nostra esperienza si conferma come l'utilizzo della [18F]colina PET/TC possa modificare la strategia terapeutica in termini di definizione dei volumi, prescrizione di dose e pianificazione RT

P217

CONFRONTO TRA PROCEDURE DI MATCH MANUALE ED AUTOMATICO PER LA CORREZIONE DEL SET-UP DEI PAZIENTI TRATTATI CON IG-IMRT VOLUMETRICA (RAPIDARC) PER NEOPLASIA PROSTATICA

P. Antognoni¹, P. Stucchi², L. Pozzi², C. Mordacchini²,
D. Doio¹, S. Gottardo¹, R. Novario²

¹S.C. Radioterapia, ²S.C. Fisica Sanitaria, Azienda

Ospedaliera Universitaria Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italia

Scopo: Scopo di questo lavoro è stato confrontare le varie procedure di match, manuale e automatico, per arrivare alla definizione di un protocollo di correzione on-line e off-line del set-up di pazienti trattati con tecnica Rapid Arc per carcinoma prostatico (CAP).

Materiali e Metodi: Sono state considerate le immagini cone-beam CT(CBCT) di 10 pazienti affetti da CAP, trattati nel periodo febbraio-giugno 2013, per un totale di 303 CBCT scan (1 scan/die), con una media di 30 scan per paziente. La IG-IMRT è stata eseguita con svuotamento rettale programmato e con riempimento vescicale standard. Il volume medio del retto era 68 cc (range 51,9 cc - 85,4 cc) e il volume medio della vescica era 218 cc (range 66 cc-479,1 cc). Per ogni CBCT è stato effettuato il match con la TC di centratura impiegando 4 diverse modalità: match on-line manuale sui reperi ossei, match off-line manuale sui reperi ossei, match off-line manuale guidato dal disegno delle strutture ossee precedentemente contornate sulla TC di centratura, match off-line automatico sui reperi ossei. Il match automatico è stato eseguito ottimizzando le dimensioni della VOI intorno alla regione TC d'interesse e selezionando il range d'intensità "bones" compreso tra 200 e 1700 HU, escludendo dal processo di registrazione automatico le aree costituite da pixel non visualizzati. Assunta come soglia di errore 3 mm, le diverse procedure di match sono state ritenute comparabili se le differenze tra i match considerati rientravano nell'intervallo di shift compreso tra -2 mm e +2 mm. Risultati: Il 72,5% dei pazienti non ha richiesto correzioni del set-up, il 23,2% dei pazienti ha richiesto una correzione compresa tra 3 mm e 5 mm, mentre il 4,2% dei pazienti ha richiesto una correzione >5 mm. Il confronto tra le varie procedure di match ha mostrato che i dati degli scostamenti rilevati erano all'interno dell'intervallo di accettabilità considerato (± 2 mm) in oltre il 95% dei pazienti, con range delle differenze compreso tra 95.5% e 98.7%.

Conclusioni: Dall'analisi di questi risultati preliminari non si sono rilevate differenze significative tra le varie tecniche di match delle immagini CT: pertanto in un protocollo di IGRT basato su match on-line potrebbe risultare vantaggioso l'utilizzo della procedura automatica, che si traduce in una riduzione dei tempi di trattamento con maggior comfort per il paziente.

P218

BRACHITERAPIA GUIDATA DALLE IMMAGINI (IGBT) ASSOCIATA A RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE TRIDIMENSIONALE (3DCRT) NEL CARCINOMA DELLA CERVICIA UTERINA: TOSSICITA' VAGINALE

E. Donno, M.A. Clemente, M. Troiano, S. Cossa, P. Corsa, S. Parisi, G. Sanpaolo, M. Mangiantini¹, A. Raguso

U.O.C. Radioterapia Casa Sollievo Della Sofferenza San Giovanni Rotondo; ¹U.O.S. Fisica Sanitaria Casa Sollievo Della Sofferenza San Giovanni Rotondo, Italia

Scopo: Valutare la tossicità vaginale acuta e tardiva (CTCAE version 4) in 47 pz trattate con 3DCRT+CT e IGBT per k cervice localmente avanzato. La IGBT TC-RM guidata è lo standard per questa neo per maggiore copertura del target e risparmio degli OAR rispetto alla dosimetria 2D.

Materiali e Metodi: Da aprile 09 a ottobre 13 analizzate 47 pz tra 38 e 85 aa (mediana 56): 37 ca squamoso (78,8%), 2 adca (4,2%), 17% altri. Lo stadio (FIGO 2009) era così suddiviso: IB1-IIA1 2 pz (4,2%) IB2-IIA2 2 pz (4,2%) IIB 22 pz (46%) IIIA 2 pz (4,2%) IIIB 14 pz (29%) IVA-IVB 5 pz (10%). 31 pz sottoposte a RT-CT concomitante (con platino) e 7 a RT esclusiva. La dose di RTE era compresa tra 44 e 59,4 Gy, media 49,8 Gy, con frazionamento convenzionale. In 4 pz sono stati trattati in LA (45 Gy in fr di 1,8 Gy) e in 7 pz i parametri e/o in Ln pelvici residui alla RM post RTE (4-10 Gy in fr di 1,8-2 Gy). Tutte le pz hanno ricevuto IGBT con una unità di med plus iX (VARIAN Medical System) e sorgente di Ir192-HDR utilizzando tandem singolo raccordato ad un otturatore vaginale. Il contornamento del volume target e degli OAR sec. le raccomandazioni GYN-GEC-ESTRO '05-'06 riguardava il CTV rilevato alla TC (con controllo della RM pre BRT) e gli OAR: vescica, retto, sigma, intestino. Le dosi di IGBT erano comprese tra 6 e 32,5 Gy (media 22 Gy) in 1-5 fr di 6-7 Gy.

Risultati: Il follow-up mediano è di 25,6 mesi (5-60). La SVV attuariale a 2 aa globale e il controllo locale sono stati 68,2% e 67,2% rispettivamente. La % tot delle complicanze vaginali attuariali a 2 aa è del 14,5%: secchezza 7,5%, stenosi 12,3%, sanguinamento 7,2%. L'incidenza cruda della morbidità vaginale globale è stata di 23,4%. La secchezza è stata nel 8,5% delle pz, in 3 pz (6,4%) G1 e in 1 pz (2,1%) G2. Il sanguinamento G1 si è riscontrato in 1 pz (2,1%). 1 pz (2,1%) ha presentato G1, 3 pz (6,4%) G2 e 2 pz (4,3%) G3. Nessuna tossicità G4-G5 è stata riscontrata.

Conclusioni: La % globale cruda di morbidità vaginale G3 è 4,3%, valore vicino allo studio EMBRACE la cui tossicità vaginale \geq G3 era 3,6%. La sintomatologia G1-G2 è 19%. Il sanguinamento G1 (2,1%) è stato il sintomo meno frequente e comparso a 32 mesi. L'incidenza tot di stenosi è 12,8% (4,2% G3). Il nuovo approccio "adattativo" della BRT sembra presentare una minore incidenza di morbidità severa vaginale rispetto a precedenti trattamenti convenzionali. Tuttavia la morbidità lieve-moderata, più frequente e persistente, potrebbe incidere sulla qualità della vita di queste pz, la cui sopravvivenza è attesa in progressivo aumento

P219

BRACHITERAPIA GUIDATA DALLE IMMAGINI (IGBT) ASSOCIATA A RADIOTERAPIA TRIDIMENSIONALE CONFORMAZIONALE (3DCRT) NEL CARCINOMA DELLA CERVICIA UTERINA: TOSSICITA'

INTESTINALE E VESCICALE

M.A. Clemente, E. Donno, P. Lauriola¹, A. Iannelli¹, P. Corsa, S. Cossa, M. Troiano, T. Munafò², S. Parisi, A. Raguso

U.O.C. Radioterapia Casa Sollievo Della Sofferenza San Giovanni Rotondo; ¹U.O.S. Fisica Sanitaria Casa Sollievo Della Sofferenza San Giovanni Rotondo, Italia

Scopo: Valutare la morbilità precoce-tardiva vescicale e intestinale di un gruppo di pz con k cervice trattate con 3DCRT (+/-chemio) e IGBT. L'IGBT sta sostituendo la dosimetria basata su RX ortogonali 2D e, usando le immagini volumetriche TC/RM, consente una migliore conformazione della dose al target e agli OAR.

Materiali e Metodi: Da aprile'09 ad ottobre'13, 47 pz con k cervice trattate con 3DCRT+/-CT e IGBT. L'istologia è in 37pz (78%) ca squamoso, 2pz(4,2%) adenoca, 8pz(17%) altri istotipi. Lo stadio, sec. FIGO'09, era: IB1-IIA1 2 pz(4,2%), IB2-IIA2 2 pz(4,2%), IIB 22 pz(46%), IIIA 2 pz (4,2%), IIIB 14 pz(29%), IVA-IVB 5 pz(10%). L'età media è 59 aa(36-89). Il follow-up mediano è 25,6 mesi(5-60). La RTE è stata somministrata con una dose di 44-59,4 Gy(media 49,8 Gy) e frazionamento convenzionale. In 4 pz sono stati trattati i in LA (45 Gy in fr di 1,8 Gy) e in 7 pz i parametri e/o i in pelvici residui alla RM post RTE(4-10 Gy in fr di 1,8-2 Gy). Tutte le pz hanno ricevuto IGBT con unità di med plus iX(Varian Medical System) e sorgente di Ir192-HDR con un tandem raccordato ad un otturatore vaginale. Il contornamento, sec le raccomandazioni GYN-GEC-ESTRO, riguardava il CTV rilevato alla TC di simulazione e gli OAR: vescica, retto, sigma, intestino. La dose media di IGBT è 22 Gy(6-32,5) in fr sett di 6-7 Gy. Gli effetti collaterali valutati tramite CTCAE vers 4. Le dosi totali di RT sono state determinate in EQD2 usando =10 Gy per il target e =3 Gy per gli OAR. Esse variano tra 66,4 Gy e 88,7 Gy(media 79,3 Gy) per il target. Le dosi cumulative EQD2 di D2cc, D1cc e D0,1cc sono per: vescica 73,2 Gy, 76,8 Gy, 85,9 Gy; retto 66,6 Gy, 70,8 Gy, 84,6 Gy; sigma 60,2 Gy, 62,2 Gy e 68,7 Gy rispettivamente. Risultati: Il follow-up mediano è 25,6 mesi(5-60). La % globale delle complicanze attuariali a 2 aa è: 11,2% per vescica, 2,2% per sigma e 0% per retto, calcolate con il metodo Kaplan-Meyer. L'incidenza cruda di tossicità vescicale tot è 25,5%: freq unaria G1 2 pz(4,3%), G2 3 pz(6,4%), incontinenza G2 2 pz(4,3%), cistite G1 4 pz(9%), fistola vescico-vaginale G2 1 pz(2,1%). In 1 pz si è manifestata diarrea G1 (2,1%). Non si è rilevata tossicità rettale né eventi avversi ≥G3. Non vi è correlazione statisticamente significativa tra le complicanze e la dose RT agli OAR.

Conclusioni: La BT è determinante nella prognosi di queste pz. Consente analisi dei DVH e ottimizzazione delle dosi a target e OAR. I parametri DVH per gli OAR, in particolare le dosi D2cc, sono correlati in letteratura con la tossicità tardiva.

P220**LA SOTTOSTADIAZIONE TRA AGOBIOSPIA DI****DIAGNOSI ED ESAME ISTOPATOLOGICO NEI TUMORI PROSTATICI OPERATI E LA NECESSITA' DELLA RM NELLO STAGING: UN'ANALISI RETROSPETTIVA**

M. Trignani, L. Ranalli, M. Di Biase, G. Caponigro, A. Vinciguerra, A. Augurio, A. Di Pilla, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro

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

Scopo: Obiettivo dello studio è quello di valutare retrospettivamente la concordanza della biopsia prostatica trans-perineale con l'esame istologico (e.i.) definitivo, nei pazienti affetti da neoplasia prostatica sottoposti a prostatectomia radicale e di enfatizzare l'importanza, in fase diagnostica e di planning, dell'integrazione con la risonanza magnetica pelvica (RM), al fine di evitare l'understaging e l'under-treatment che potenzialmente ne consegue.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato 20 pazienti con diagnosi istologica di adenocarcinoma prostatico sottoposti a radioterapia adiuvante post-prostatectomia radicale dal 2011 al 2013. In fase diagnostica sono state eseguite biopsie prostatiche eco guidate trans-perineali (2-12 prelievi). Tutti i prelievi biotici e i pezzi operatori sono stati valutati in riferimento al Gleason score. La stadiazione clinica e patologica è stata eseguita secondo le indicazioni TNM VII ed. Kendall's Tau e Intraclass Correlation Coefficient sono stati utilizzati per valutare la concordanza tra la biopsia e l'esame istologico su pezzo operatorio.

Risultati: Per il parametro T, 18 pazienti su 20 (90%) sono risultati sottostadiati dall'agobiopsia diagnostica rispetto all'e.i. definitivo (Kendall's tau test=0,594; p< 0,001), mentre per il Gleason Score abbiamo rilevato un undergrading in 5 pazienti su 20 (25%), una concordanza di grading è stata osservata nei restanti 15 pazienti (Intraclass correlation coefficient=0,688; p=0,031). Sulla base di questi risultati è stato elaborato un protocollo di studio che prevede l'esecuzione della RM morfologica associata a sequenza funzionali (DWI, spettroscopia) che ad oggi ha arruolato 15 pazienti.

Conclusioni: Il nostro studio evidenzia che la biopsia rispetto all'esame istologico definitivo sia lo stadio clinico che il grading tumorale, indipendentemente dal numero di prelievi biotici. L'adozione di protocolli biotici standardizzati ed anatomopatologi dedicati potrebbero incrementare la concordanza tra la diagnosi biotica e l'e.i.. L'integrazione della biopsia con la RM morfologica e funzionale, come prevalentemente raccomandato in letteratura, potrebbe altresì incrementare l'accuratezza di stadiazione soprattutto in termini di estensione extra-prostatica del tumore ed è correntemente utilizzata nel work-up diagnostico del nostro Centro.

P221**STUDIO SULLA RIDUZIONE DEI MARGINI DI**

ESPANSIONE CTV-PTV NEI TRATTAMENTI RADIOTERAPICI PER LE NEOPLASIE DEL DISTRETTO TESTA-COLLO: ESPERIENZA DELLA U. O. C. DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DI CHIETI

M. Nuzzo, C. Maione, S. Adorisio, G. Cortese, S. Marcucci, A. Di Pilla, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro
UO di Radioterapia, Ospedale Clinicizzato, Università "G. D'Annunzio", Chieti, Italia

Scopo: Nella radioterapia dei tumori del distretto testa-collo (H&N) è cruciale il risparmio degli organi a rischio (parotide e midollo spinale su tutti) considerata la contiguità di tali strutture rispetto ai volumi bersaglio clinici, la morfologia spesso concava del PTV e la necessità di somministrare dosi elevate per raggiungere un intento curativo. Per queste ragioni, abbiamo determinato gli errori di set up sistematici e random interfrazione per ridurre i margini di espansione del PTV nel distretto H&N.

Materiali e Metodi: 8 pazienti affetti da neoplasie localmente avanzate del distretto testa-collo hanno eseguito settimanalmente, in corso di trattamento radiante, 2 serie di immagini portali (IP) dei campi ortogonali (0° e 90°) per un totale di 74 IP. Due osservatori indipendenti hanno contornato pre-definiti reperi ossei (base cranica, corpo e processo spinoso di C2 sulle immagini laterali; setto nasale, seno mascellare, vertebre cervicali e base cranica posteriore sulle immagini anteriori) sulle Radiografie Digitali Ricostruite (DRRs) e valutato sulle IP lo spostamento rispetto all'isocentro con una tecnica automatica di matching. Un software dedicato ha quantizzato la deviazione tra campo di trattamento simulato e campo di trattamento rilevato dall'IP. Sulla IP a 0° è stata misurata la variazione in latero-laterale (LR) e cranio-caudale (SI) mentre a 90° quella in cranio-caudale (SI) e verticale (AP).

Tabella 1.

Risultati: Con i dati ottenuti dal confronto DRR-IP, è stata elaborata la stima dell'errore di set up sistematico (Σ) e random (σ) per le tre direzioni (tab. 1). E' stata quindi applicata la formula di Van Herk ($2,5\Sigma + 0,7\sigma$) per calcolare il margine di espansione da aggiungere al CTV per ottenere il PTV. I valori di espansione così ottenuti, che garantiscono la dose minima del 95% della prescrizione al CTV nel 90% dei casi, sono risultati: 3,3 mm (SI); 4,2 mm (LR); 2,5 mm (AP).

Conclusioni: L'individuazione degli errori sistematici e random ha permesso di definire margini appro-

priati e personalizzati per l'espansione CTV-PTV nel nostro Centro. L'utilizzo delle IP è un sistema semplice ed efficace per la quantificazione di tali errori.

P222

STUDIO SULLA RIDUZIONE DEI MARGINI DI ESPANSIONE CTV-PTV NEI TRATTAMENTI RADIOTERAPICI PER LA NEOPLASIA PROSTATICA LOCALIZZATA: ESPERIENZA DELLA U. O. C. DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DI CHIETI

L. Ranalli, M. Nuzzo, S. Adorisio, C. Maione, A. Ambrosini, A. Vinciguerra, A. Augurio, D. Genovesi, G. Ausili Cefaro

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

Scopo: Nel tumore della prostata clinicamente localizzato, molti studi hanno dimostrato come l'aumento della dose di Radioterapia (>76 Gy) somministrata alla prostata migliori il controllo locale di malattia. Con l'IMRT è possibile somministrare dosi più elevate al volume bersaglio clinico con rapido decremento ove sia presente una struttura anatomica da evitare. Nel tumore della prostata, a causa della geometria non sempre concava del target, è utile ottimizzare l'espansione del margine CTV-PTV. Lo scopo del lavoro è determinare errori di set up sistematici e random interfrazione per ridurre i margini di espansione del PTV.

Materiali e Metodi: 12 pazienti con neoplasia della prostata clinicamente localizzata hanno eseguito settimanalmente, in corso di trattamento radiante, 2 serie di immagini portali (IP) dei campi ortogonali (0° e 90°) per un totale di 224 IP. Due osservatori indipendenti hanno contornato pre-definiti reperi ossei (sinfisi pubica e sacro sulle immagini laterali, osso iliaco e pube sulle immagini anteriori) sulle Radiografie Digitali Ricostruite (DRRs) e valutato sulle IP lo spostamento rispetto all'isocentro con una tecnica automatica di matching. Un software dedicato ha quantizzato la deviazione tra campo di trattamento simulato e campo di trattamento rilevato dall'IP. Sulla IP a 0° è stata misurata la variazione in latero-laterale (LR) e cranio-caudale (SI) mentre a 90° quella in cranio-caudale (SI) e verticale (AP).

Risultati: Dai dati ottenuti dal confronto DRR-IP, è stata elaborata la stima dell'errore di set up sistematico (Σ) e random (σ) per le tre direzioni (Tabella 1). A questi valori sono stati aggiunti quelli riguardanti gli errori di organ motion come da letteratura (SI: 1,7 mm; LR: 0,9 mm; AP: 2,7 mm). E' stata quindi applicata la formula di Van Herk ($2,5\Sigma + 0,7\sigma$) per calcolare il margine di espansione da aggiungere al CTV per ottenere il PTV. I valori di espansione così ottenuti, che garantiscono la dose minima del 95% della prescrizione al CTV nel 90% dei casi, sono risultati: 10 mm (SI); 7,2 mm (LR); 8,8 mm (AP).

Conclusioni: L'espansione da attribuire al CTV ai fini della definizione del PTV è fondamentale quando si voglia intraprendere in sicurezza un programma di dose

escalation. L'individuazione degli errori sistematici e random ha permesso di definire margini appropriati e personalizzati nel nostro Centro. L'utilizzo delle IP si conferma un sistema semplice ed efficace per la quantificazione di tali errori.

Tabella 1.

P223

RUOLO DELL'IMAGING DI FUSIONE TC-RMN NELLA DEFINIZIONE DEI VOLUMI CLINICI NEL TRATTAMENTO DI UNA PAZIENTE CON UNA SINGOLA LESIONE METASTATICA ALLA TECA CRANICA: CASE REPORT

S. Berardone¹, A. Milella², N. Perna², A. Nardone², R. Caponio², M.P. Ciliberti², M. Lioce²

¹Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"; ²IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" - Bari, Italia

Scopo: valutare l'impatto clinico dell'uso di differenti tipi di imaging nell'individuazione del target.

Materiali e Metodi: N.F. è una donna di 41 anni sottoposta a dicembre 2007 a QSE della mammella destra e dissezione ascellare, con diagnosi di carcinoma duttale infiltrante, G2, invasione vascolare presente, N 0/14, ER 45%, PgR 10%, Mib1 25%, Her2Neu +-. Sottoposta a chemioterapia (CMF x 4) e successiva radioterapia su mammella destra residua (DT 50 Gy + 10 Gy boost su letto operatorio) ad aprile 2008.

Follow up negativo fino ad agosto 2013 quando, in seguito a incremento del Ca 15.3, eseguiva Pet/tc positiva su unica lesione alla teca cranica. Una biopsia ha confermato l'origine mammaria della stessa. Posta indicazione a trattamento radiante a scopo curativo, abbiamo effettuato una fusione tc-rmn con m.d.c., contornato il CTV sia sull'immagine di fusione (fus_CTV) che sulla sola tc di simulazione (tc_CTV), e ottenuto i rispettivi PTV (fus_PTV, tc_PTV). Sono stati generati due piani RapidArc per i due PTV, uno sull'immagine di fusione (fus_Plan) e uno sulla sola tc di simulazione (tc_Plan), con prescrizione DT 33 Gy, DF 3 Gy.

Risultati: Dall'analisi dei dati si evince che nel piano di trattamento elaborato contornando sulla sola tc di simulazione (tc_Plan) la copertura del reale PTV era inadeguata. Se non avessimo utilizzato la fusione con la rmn per la contornazione, il volume del target sarebbe stato inferiore del 33.2% ; di conseguenza, il piano elaborato non avrebbe coperto adeguatamente il PTV

reale, come si evince dall'analisi dei dati dosimetrici. L'isodose del 95% copre soltanto il 76.1% del volume del fus_PTV e il 97.9% del tc_PTV sul tc_Plan. La D95 del fus_PTV è di 25.1 Gy, contro la D95 del tc_PTV che risulta di 32.3 Gy sul tc_Plan. Per quanto riguarda la dose agli organi a rischio (OAR), l'unica differenza apprezzabile era a carico dell'occhio sinistro, con una riduzione del 25.1% per il tc_Plan. La paziente è stata sottoposta a terapia radiante a novembre 2013, con ottima tolleranza al trattamento. I controlli successivi dimostrano netto decremento dei valori del Ca15.3 (RMN di controllo non ancora eseguita).

Conclusioni: La fusione TC-RMN nella definizione dei volumi clinici in sedi critiche è apparsa indispensabile al fine di evitare missing del volume clinico, con effetti prevedibilmente negativi per la cura della paziente.

P224

IL RUOLO DELLA RMN ADDOME-PELVI NELLA VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON NEOPLASIA DEL RETTO CANDIDATI A RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA SHORT-COURSE NEOADIUVANTE

C. Laudando, A. Pingitore, E. Colonna, A. Destito, R.L. Fabiano, E. Mazzei, M. Merola, R. Molè, M.A. Molinaro, A. Saccomanno, M.A. Santoro

U.O. Radioterapia Oncologica e Radiobiologia A.O. Pugliese-Ciaccio Catanzaro, Italia

Scopo: Negli ultimi tre anni, sono stati valutati 25 pazienti con neoplasia del retto (cT3) candidati a radioterapia short-course neoadiuvante. Tutti hanno eseguito RMN addome-pelvi senza mdc prima del trattamento. Lo scopo dello studio è quello di dimostrare che la RMN addome-pelvi, eseguita pre trattamento, permette di individuare con più accuratezza il volume bersaglio e gli organi critici in modo da selezionare i pazienti candidabili a questo tipo di Radioterapia e ottenere così i migliori risultati in termini di controllo locale e di tossicità tardiva.

Materiali e Metodi: Nelle forme localmente avanzate (cT3) l'utilizzo della RM consente una migliore definizione del grado d'infiltrazione del mesoretto, della fascia mesoretale e degli organi circostanti. Da febbraio 2011 a febbraio 2014 sono stati arruolati 25 pazienti di età compresa tra 55 e 75 anni affetti da neoplasia del retto (cT3) e candidati a radioterapia ipofrazionata short-course pre-operatoria (25 Gy totali in 5 frazioni da 5 Gy/die seguita da chirurgia entro 3-4 gg dal termine della radioterapia). Tutti i pazienti hanno eseguito RMN addome-pelvi senza m.d.c. pre-radioterapia al fine di valutare l'esatta estensione della malattia.

Risultati: Le potenzialità diagnostiche della RMN hanno permesso di selezionare i pazienti da indirizzare al trattamento con radioterapia short-course. Nei 25 pazienti valutati inizialmente con TC e colonscopia in cui si riteneva indicato il trattamento short-course, l'esecuzione della RMN ha permesso di evidenziare in più

rispetto alla sola TC diagnostica: carcinosi peritoneale in un paziente, una migliore definizione di sub stenosi rettale in due pz, invasione delle vescichette seminali in tre pz, invasione della vagina in due pz. Questi otto pazienti sono stati indirizzati a diversa terapia, i rimanenti 17 sono stati avviati a radioterapia short-course.

Conclusioni: I nostri risultati, anche se su una popolazione limitata di pazienti, confermano quanto riportato in letteratura e cioè che praticare la RMN addomipoelvi nei pazienti con neoplasia del retto in stadio localmente avanzato e candidati a radioterapia short-course neoadiuvante migliora la performance diagnostica globale e può aiutare il radioterapista nel corretto management del paziente. I risultati confermano pertanto la capacità da parte dell'imaging RM di acquisire informazioni affidabili sulle caratteristiche tissutali proprie del retto e dei rapporti che l'organo contrae con il restante distretto addomipoelvic.

P225

RUOLO DELL'IMAGING MORFO-FUNZIONALE NELLA DEFINIZIONE DEI VOLUMI CLINICI NEL TRATTAMENTO RADIANTE ESCLUSIVO DELLE NEOPLASIE DEL DISTRETTO CERVICO-FACCIALE: ESPERIENZA PRELIMINARE MONOISTITUZIONALE

F. Ricchetti¹, R. Mazzola², S. Fersino¹, A. Fiorentino¹, N. Giaj Levra³, G. Di Paola⁵, S. Naccarato¹, G. Sicignano¹, R. Ruggeri¹, M. Nicodemo⁴, S. Gori⁴, F. Alongi¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar, Verona; ²Scuola di specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli studi di Palermo; ³Scuola di specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli studi di Torino; ⁴U.O.C. Oncologia Medica, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar, Verona; ⁵Facoltà di Scienze Statistiche, Università degli studi di Palermo, Italia

Scopo: Valutazione preliminare di tossicità e outcome clinico di pazienti affetti da neoplasie cervico-facciale dopo radioterapia a scopo radicale: definizione di volumi clinici con metodiche integrate di imaging morfo-funzionale.

Materiali e Metodi: Da ottobre 2011 a marzo 2013 sono stati trattati a scopo radicale 40 pazienti (pz) affetti da neoplasie del distretto cervico-facciale con boost simultaneo (SIB), mediante IMRT/VMAT. L'età mediana è di 64 anni. La casistica comprende: 5 pz con ca. rinofaringe, 13 orofaringe, 3 cavo orale, 4 laringe a sede sovraglottica, 15 laringe a sede glottica; 10 pz in stadio I, 6 in stadio II, 7 in stadio III, 15 in stadio IVa, 2 in stadio IVb. Nei casi localmente avanzati si è associato Cisplatino concomitante. Per la definizione dei volumi clinici 18 FDG-PET e RM m.d.c. sono stati utilizzati in fase di simulazione. Le dosi mediane prescritte sono: 58.1 Gy (range 54-58.1 Gy) alle stazioni a basso rischio, 63.1 Gy (59.96-63.1Gy) alle stazioni ad alto rischio, 70 Gy al PTV sulle sedi di malattia, in 35 fra-

zioni. La tossicità è stata valutata con la scala EORTC/RTOG. I tassi di controllo locale e sopravvivenza sono stati analizzati con metodo Kaplan-Meier.

Risultati: Il follow up mediano è di 33 mesi, con tasso di sopravvivenza di 97.3% e controllo locale di 61.3%. Per la xerostomia, 6 pz (15%) hanno avuto tox acuta G1, 21 pz (52%) G2, 1 pz (2.5%) G3. Ad 1 anno 8 pz (20%) riferivano tox G1, 7 pz (17.5%) G2. Per la disfagia, 6 pz (15%) hanno avuto tox acuta G1, 14 pz (35%) G2, 9 pz (22.5%) G3, 1 pz (2.5%) G4. Ad 1 anno 10 pz (25%) riferivano tox G1, 3 pz (7.5%) G2. In 14 pz non si è rispettata Dmean < 26 Gy in almeno una parotide, in 4 pz V30 è stata > 50%. Il Rischio di xerostomia acuta ≥ G2, per ogni aumento unitario di Dmean > 26 Gy alla parotide controlaterale, è stato il 30% in più (p-value < 0.01); ad 1 anno il 10% (p-value < 0.05). Il rischio di xerostomia acuta ≥ G2, per ogni punto percentuale > 50% di V30 alla parotide controlaterale, è stato il 20% in più (p-value < 0.01); ad 1 anno il 3% (p-value < 0.05). Una Dmean > 55 Gy al costrittore superiore e medio è correlata a rischio di disfagia acuta ≥ G2 (p-value < 0.01); nessuna relazione con le altre strutture.

Conclusioni: Dall'analisi del profilo di tossicità e outcome clinico, emerge come l'utilizzo dell'imaging multimodale, per la definizione dei volumi clinici nei tumori cervico-facciali, possa portare a personalizzare il trattamento su base anatomico-metabolica.

P226

STUDIO DELLE VARIAZIONI GIORNALIERE DELLA DOSE E DEL VOLUME VESCICALE IN PAZIENTI TRATTATI PER CARCINOMA PROSTATICO CON TOMOTERAPIA ELICOIDALE: ANALISI SU 336 SERIE DI IMMAGINI MEGAVOLT-CT

A. Spera¹, G. Caminiti¹, L. Pollara¹, A. Lo Casto¹, F. Sciumè², G. Ferrera², G. Evangelista², M. Alù³, L. Blasi³, M. Mormino⁴, B.F. Abbate⁵, G. Iacoviello⁵

¹Università degli Studi di Palermo, Scuola di Specializzazione di Radioterapia; ²U.O. Radioterapia, ARNAS-Civico, Palermo; ³U.O.C. Oncologia Medica, ARNAS-Civico Palermo; ⁴Università degli Studi di Palermo; ⁵U.O.C. Fisica Medica, ARNAS-Civico, Palermo, Italia

Scopo: Studio delle variazioni giornaliere del volume e della dose somministrata alla vescica, mediante le immagini MegaVolt CT (MVCT) pre-trattamento, dei pazienti affetti da carcinoma prostatico trattati in regime di ipofrazionamento con Tomoterapia Elicoidale e valutazione della tossicità acuta genito-urinaria.

Materiali e Metodi: È stata effettuata una analisi retrospettiva su 12 pazienti affetti da neoplasia prostatica, trattati con intento radicale (70Gy in 2.5Gy/fr). Il piano di cura è stato preparato su una TAC di simulazione acquisita 30 minuti dopo l'ingestione di 500 cc di acqua da parte del paziente; tale preparazione è stata ripetuta con le stesse modalità prima di ogni seduta, allo scopo di riprodurre le condizioni di riempimento della

vescica utilizzate per il planning. Impiegando il software "Planned Adaptive" sono stati segmentati i volumi vescicali sulle MVCT giornaliere acquisite per tutti i pazienti studiati, per un totale di 336 serie di immagini, e sono stati calcolati i corrispondenti 336 istogrammi cumulativi dose-volume. La tossicità acuta urinaria è stata registrata utilizzando le scale RTOG durante il trattamento e ad uno e tre mesi dalla fine della radioterapia.

Risultati: Le variazioni giornaliere del volume della vescica rispetto al volume delimitato nel planning sono del tutto casuali con il progredire della terapia ed il protocollo di preparazione del paziente utilizzato non sempre consente un adeguato controllo del riempimento di questo organo ($V_{\text{daily}}/V_{\text{plan}}$ min=0.28, max=2.8, mediana=0.88). Il test di Pearson mostra una netta correlazione tra l'aumento del volume della vescica e la diminuzione della V50 e della V60 ($p=-0.61$ e -0.56 rispettivamente), ed in 90 sedute sulle 336 analizzate il valore ricalcolato della V50 e della V60 è stato superiore a quello definito dal piano di cura per più del 10%. Tali superamenti si sono verificati sistematicamente in 3 dei 12 soggetti analizzati nei quali, nel corso del trattamento, il riempimento vescicale si è sempre mantenuto inferiore a quello di pianificazione che risultava particolarmente elevato; in nessuno di questi è stata registrata tossicità genitourinaria a tre mesi dalla fine della terapia.

Conclusioni: Le variazioni di volume della vescica, nonostante una attenta preparazione, non sono prevedibili; le conseguenti variazioni di dose non sembrano essere correlate con un aumento della tossicità acuta.

P227

RUOLO DELLA 18F-FDG PET/TC NELLA PIANIFICAZIONE DELLA RTE E NELLA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA, NEI PAZIENTI (PZ) CON CANCRO TIROIDEO (CT)

E. Farina¹, F. Monari¹, E. Tabacchi², P. Castellucci², A. Muraglia¹, G. Tolento¹, M. Ntreta¹, S. Ciabatti¹, F. Romani⁴, A.L. Angelini⁴, S. Fanti², R. Mazzarotto³

¹U.O. Radioterapia Policlinico S.Orsola-Malpighi Bologna; ²U.O. Medicina Nucleare Policlinico S.Orsola-Malpighi Bologna; ³U.O. Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Ospedale Civile Maggiore, Verona; ⁴Fisica sanitaria Policlinico S.Orsola-Malpighi Bologna, Italia

Scopo: Valutare il ruolo della 18F-FDG PET/TC nella pianificazione della RTE e nella valutazione della risposta in pz con CT localmente avanzato.

Materiali e Metodi: Da Ottobre 2011 a Marzo 2014 sono stati trattati consecutivamente 15 pz con CT: 11 con carcinoma papillare (CP), già sottoposti a tiroidectomia totale (TT) e ablazione con 131-I (RAI) e 4 con carcinoma anaplastico, dei quali: 2 dopo TT con residuo macroscopico di malattia (R2) e 2 con esclusiva radiochemioterapia concomitante. Al momento della RTE, tutti i pazienti erano stati considerati inoperabili, aveva-

no valori patologici di tireoglobulina (HTG) e scintigrafia post-RAI negativa. Tutti hanno eseguito una 18F-FDG PET/TC di centratura per pianificare la RTE, che è stata erogata con tecnica IMRT e SIB per una dose di: 66 Gy al volume neoplastico e/o alle sedi con aumentato FDG-uptake, 60 Gy ai LNF omolaterali e 54 Gy a quelli controlaterali, in 30 frazioni, 1 fr/die. Durante il follow-up (range: 3-30 mesi) è stata eseguita una 18F-FDG PET/TC di rivalutazione e dosaggio di HTG.

Risultati: La 18F-FDG PET/TC di centratura era positiva in tutti i pz: 4 loggia, 4 loggia+LNF, 6 LNF, 1 LNF+polmoni. La 18F-FDG PET/TC post-RTE ha mostrato: CR in 6 (40%), PR in 6 (40%), SD in 2 (13,3%) e PD in 1 (6,6%). In 3 casi (20%) sono state evidenziate metastasi prima non note. Nei CP la HTG è diminuita in accordo con i risultati PET/TC. Tre pz hanno avuto tossicità G3 senza alterare però dosi e tempi del trattamento. I 6 pz che avevano ottenuto una CR alla 18F-FDG PET/TC sono tuttora liberi da malattia, i 6 con PR e i 2 con SD hanno malattia stabile, 1 pz con carcinoma anaplastico e PD è deceduto.

Conclusioni: 18F-FDG PET/TC è utile per pianificare la RTE in pz con CT de-differenziato o indifferenziato inoperabile consentendo di individuare sedi di malattia prognosticamente determinanti. 18F-FDG PET/TC è utile per definire i volumi bersaglio non rilevati alla WBS e permette di valutare la risposta a distanza dalla RTE. La RTE ha un ruolo importante nel trattamento e nel controllo locale di malattia nei tumori tiroidei FDG-PET captanti e 131-I refrattari.

P228

VALUTAZIONE DEGLI ERRORI DI SETUP PER TRATTAMENTI DEL CARCINOMA PROSTATICO MEDIANTE UN PROTOCOLLO DI VERIFICA IN USO PER LA S.C. DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DELLA AUSL DI PESCARA

G. D'Onofrio¹, C. Fidanza¹, S. Oliviero¹, P. Turano¹, A. Antonacci², P. Petrella², S. Manzi², A. Vangone², G. Valerio², M. D'Alessandro²

¹U.O. Fisica Sanitaria Ospedale Spirito Santo AUSL Pescara; ²S.C. Radioterapia Oncologica Ospedale Spirito Santo AUSL Pescara, Italia

Scopo: Lo scopo di questo studio è stimare gli errori di setup del paziente casuali e sistematici e calcolare il setup margin caratteristico del processo di cura nei casi di carcinoma della prostata. Il protocollo di verifica in uso presso il centro prevede l'acquisizione di immagini portali con tecnica MV ad angoli del gantry di 0° e 90° in modo da valutare gli errori di posizionamento nelle tre direzioni. La decisione dello spostamento del paziente è assegnata al medico radioterapista che quantifica e valuta l'eventuale spostamento del paziente rispetto alle soglie fissate.

Materiali e Metodi: Il nostro studio è costituito dall'analisi retrospettiva di 15 pazienti affetti da carcinoma prostatico e trattati con radioterapia a fasci esterni mediante acceleratore Siemens Primus. Sono state sele-

zionate 180 immagini dicom (gantry 0° e 90°) e successivamente esportate e verificate offline mediante un pacchetto di Image Based Verification che consente il matching manuale delle strutture ossee. Tutti i pazienti sono stati posizionati supini con sistema di immobilizzazione CombiFix utilizzando per la centratura tre o più tatuaggi definiti nella TC iniziale. L'analisi è stata effettuata su 180 immagini per un totale di 360 misure. Il margine utilizzato tra CTV e PTV è di circa 1 cm in tutte le direzioni, mentre posteriormente sul retto è di 0,8 cm. Il trattamento si svolge con un frazionamento standard di 2 Gy per 38 sedute.

Risultati: Per verificare la variabilità interosservatore sono stati reclutati tre medici radioterapisti che hanno valutato indipendentemente gli errori di setup sulla totalità delle immagini e con l'analisi della varianza è stato verificato il loro accordo relativo. Per ciascuna direzione spaziale e per ciascun paziente è stata calcolata la media e deviazione standard degli spostamenti misurati e sono stati calcolati l'errore sistematico Σ , la deviazione standard delle medie) e l'errore casuale σ , la media geometrica delle deviazioni standard). Sfruttando i risultati ottenuti e riportati in tabella è stato calcolato quindi il margine M tra il CTV e il PTV utilizzando la formula di Van Herk $M = 2.5 \cdot \Sigma + 0.7 \cdot \sigma$

Conclusioni: In tabella si riporta il margine misurato dovuto ai soli errori di setup caso per caso. Il nostro studio ci conferma la sensibile riduzione del margine di setup applicando un protocollo di correzione on line del posizionamento del paziente per trattamenti conformazionali del carcinoma della prostata.

Tabella 1.

RADIOTERAPIA CON VERO MITSUBISHI / BRAINLAB: VALUTAZIONE DI PROFILI PATOLOGICI, FATTIBILITÀ E TOSSICITÀ ACUTA IN 686 PAZIENTI/819 LESIONI

A. Surgo^{1,2}, M. Muto^{1,2}, B.A. Jereczek-Fossa^{1,2}, C. Fodor¹, G. Piperno¹, S.P. Colangione^{1,2}, A. Ferrari¹, S. Comi³, C. Garibaldi³, R. Orecchia^{1,2,4}

¹Istituto Europeo di Oncologia, Divisione di Radioterapia, Milano, Italia; ²Università degli Studi di Milano; ³Istituto Europeo di Oncologia, Servizio di Fisica Medica, Milano, Italia; ⁴CNAO, Pavia, Italia

Scopo: VERO Mitsubishi/BrainLab, offre una combinazione di RT stereotassica body (SBRT), RT ad intensità modulata (IMRT), RT guidata dalle immagini (IGRT) e tumor tracking in un unico sistema. Scopo di questo studio retrospettivo è valutare profili dei pazienti candidati, fattibilità e tossicità acuta di Vero-RT nei primi 18 mesi di attività.

Materiali e Metodi: Criteri di inclusione: pz adulti; malattia limitata (M0 o pz oligometastatici); trattamenti tra 4/2012 e 10/2013; consenso informato scritto; precedente o concomitante RT e/o terapia sistemica. Protocollo di trattamento: contouring basato su CT+/-mezzo di contrasto con eventuale fusione con RM e/o PET. Pianificazione effettuata utilizzando il sistema iPlanRT vs.4.5. Impiegate: IMRT (5-7 campi statici, step-and-shoot) e SBRT (1-3 archi complanari o non). Eseguita IGRT giornaliera (kV-CBCT). Eseguita premedicazione con corticosteroidi in caso di estremo ipofrazionamento. Tossicità valutata mediante i criteri RTOG/EORTC.

Risultati: Tra 4/2012 e 10/2013, 686 pz trattati (819 lesioni). In 582 pz (85%) una sola lesione trattata, in 104 pz (15%) più di una lesione in modo sincrono o metacrono. Mediana d'età 70 anni (20-91); trattati 476 maschi (70%) e 210 femmine (30%). SBRT e IMRT utilizzati rispettivamente nel 72% e 28% delle lesioni. Prima radioterapia e re-irradiazione in 609 (89%) e 88 pz (11%). Regione trattata: collo (13 lesioni, 2%), torace (311 lesioni, 38%), addome (115 lesioni, 14%), pelvi (379 lesioni, 46%) e SNC (1 lesione). T, N e M trattati in 416 (51%), 129 (16%) e 274 (33%) casi. Diagnosi primitiva: tumori urologici (304 pz, 44%), polmonari (155 pz, 23%), gastrointestinali (90 pz, 13%), mammari (61 pz, 9%), ginecologici (46 pz, 7%) e altri (30 pz, 4%). Schema di trattamento suddiviso in meno o più di 5 frazioni nel 74% e 26% dei casi. Mediana di dose di RT 28 Gy (5-76) schedulato in media in 3 frazioni (1-38). Tempo mediano door-to-door per frazione (compresa IGRT) di 15 e 10 min per IMRT e SBRT. Mediana della durata complessiva dei trattamenti di 22 giorni (1-54). Tutti i pazienti hanno completato le sedute previste e non è stata osservata nessuna tossicità acuta > del G2.

Conclusioni: VERO-RT è stata utilizzata maggiormente per lesioni pelviche e toraciche. Si tratta di un approccio fattibile per neoplasie localmente avanzate o oligometastatiche proponendo un trattamento di breve durata e buona tolleranza, con basso profilo di tossicità

acuta. Ulteriori indagini sono necessarie per meglio valutare controllo locale e tossicità tardive in specifici sottogruppi di pazienti.

P230

COREGISTRAZIONE DELLE IMMAGINI TC E RM MEDIANTE L'UTILIZZO DEI MARKERS FIDUCIALI INTRAPROSTATICI NEI PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA PROSTATA INIZIALE: IMPATTO SUL PLANNING RADIOTERAPICO

F. De Renzi¹, M. Meneguolo², G. D'Inca², P. D'Andrea³, A. Brandalise³, F. Pietrobon⁴, T. Iannone¹, A. Testolin¹

¹U.O. Radioterapia Oncologica, ²U.O. Urologia, ³U.O. Radiodiagnostica, ⁴U.O. Fisica Sanitaria, Ospedale San Martino, Belluno, Italia

Scopo: Analizzare la fattibilità tecnica e l'impatto sul planning radioterapico dell'utilizzo dei markers fiduciali intraprostatici per la coregistrazione delle immagini di pianificazione TC e RM nei pazienti con adenocarcinoma della prostata.

Materiali e Metodi: Da dicembre 2012, 12 pazienti (pz) con adenocarcinoma della prostata per i quali era prevista una radioterapia con tecnica IGRT hanno eseguito: impianto intraprostatico di 3 markers; acquisizione TC pelvica di pianificazione (Brigh Speed, G.E.); acquisizione RM della prostata (Achieva 1.5 T, Philips MS) con le sequenze T2w SPAIR AX, T2w TSE SAG AX COR, T1w TSE AX, Dyn THRIVE, THRIVE AX post contrasto. Le immagini TC e RM sono state coregistrate in modo rigido utilizzando "Oncentra system" (Elekta) e identificando i markers intraprostatici nelle due serie di immagini. L'accuratezza della coregistrazione è stata valutata visivamente e stimando i vettori di registrazione alla TC ed alla RM. La delimitazione del volume prostatico è stata successivamente condotta in modo indipendente sulle immagini TC e RM da 3 diversi medici per tutti i pazienti.

Risultati: La visualizzazione dei markers intraprostatici alla RM è stata possibile in tutti i pz. La sequenza RM che meglio ne ha permesso la visualizzazione è stata la THRIVE AX. In tutti i pz è stato ottenuto un corretto allineamento delle immagini TC e RM. L'"Average Square Error" del vettore di registrazione è risultato compreso tra 0.2 e 1.7 mm (valore mediano di 0.8 mm). Il volume prostatico mediano ottenuto, valutato su un totale di 36 contornazioni, è risultato essere di 38.9 cm³ (30.9 - 54.8) utilizzando le immagini TC e di 32.7 cm³ (23.7 - 47.5) utilizzando le immagini RM.

Conclusioni: È possibile coregistrare le immagini TC e RM utilizzando i markers intraprostatici. Il volume prostatico ottenuto utilizzando per la contornazione le immagini di RM è risultato inferiore rispetto a quello ottenuto utilizzando le sole immagini TC. L'uso delle immagini di RM per la contornazione e dei markers intraprostatici per correggere quotidianamente gli errori di posizionamento e i movimenti d'organo, può permettere una riduzione dei volumi di irradiazione e della dose ai tessuti sani.

P231

IMPATTO DELL'IMAGING NEL PLANNING RT DI PAZIENTI AFFETTI DA METASTASI LATEROCERVICALI DA TUMORE PRIMITIVO IGNOTO (CUP)

RL. Fabiano, A. Pingitore, E. Colonna, A. Destito, C. Laudando, E. Mazzei, M. Merola, R. Molè, M.A. Molinaro, A. Saccomanno, M.A. Santoro

U.O. Radioterapia e Radiobiologia A.O. Pugliese Ciaccio Catanzaro, Italia

Scopo: La diagnostica per Immagini ha un ruolo in RT nella stadiazione, pianificazione del piano di cura e valutazione della risposta. La diversa modalità di imaging (TC, RM, PET) da informazioni di natura morfologica e funzionale e introduce il concetto di BTV, parte biologicamente attiva del GTV. Il target della RT non è omogeneo e disporre di informazioni funzionali consente di conoscere la sede in cui la malattia è più aggressiva e optare per una "tailored RT", un trattamento individualizzato per quel pz e per quella malattia, aumentando l'efficacia del trattamento con riduzione della tossicità e migliore qualità di vita. A volte la sede del tumore primitivo rimane ignota e la delimitazione del target diventa un aspetto critico nella pianificazione di cura. Scopo di questo studio è valutare il ruolo dell'imaging nella gestione del paziente affetto da Mts LC da tumore primitivo occulto.

Materiali e Metodi: Lo studio è una revisione della letteratura, delle linee guida internazionali e l'esperienza del nostro Centro.

Risultati: Le mts LC da CUP rappresentano circa il 5-10% dei casi di presentazione di un tumore testa collo. Quando l'algoritmo diagnostico non consente di svelare la sede del tumore primitivo, risulta improbabile garantire il giusto trattamento al pz in quanto le evidenze a supporto della strategia terapeutica ottimale sono scarse. L'atteggiamento condiviso è quello di stabilire il target sulla base dei livelli linfonodali LC interessati dalla neoplasia.

Conclusioni: l'imaging moderno raggiunge sofisticati dettagli diagnostici e apre la strada a prospettive traslazionali dell'atto diagnostico nel management terapeutico delle neoplasie. L'imaging potrebbe avere un impatto notevole nella gestione della CUP, definendo i volumi da irradiare ed evitando la tossicità dell'irradiazione panmucosale. In alcuni pz è stata riscontrata una discordanza tra esame PET positivo per alcune sedi di malattia e biopsie negative. L'esperienza del nostro Centro conferma l'utilità di impostare il planning RT sulla base dell'Imaging funzionale PET evitando al pz la tossicità di un'irradiazione panmucosale. Considerato il concetto di BTV, riteniamo che sia corretto far precedere la panendoscopia dall'imaging tradizionale e funzionale (PET) al fine di indirizzare le prese biotiche ed evitare i falsi negativi.

P232**VALUTAZIONE DELL'AFFIDABILITÀ DI MARKERS FIDUCIALI INTERNI NELLA DEFINIZIONE DI UN PROTOCOLLO DI IGRT VOLUMETRICA (RAPIDARC) PER LE NEOPLASIE PROSTATICHE**

D. Doino¹, P. Stucchi², L. Pozzi², C. Mordacchini²,
C. Bianchi², M. Monciardini², S. Gottardo¹,
R. Novario², P. Antognoni¹

¹S.C. Radioterapia, ²S. C. Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italia

Scopo: Valutazione dell'affidabilità di calcificazioni intraprostatiche come markers interni surrogati per la localizzazione della prostata nella IGRT del carcinoma prostatico organo-confinato.

Materiali e Metodi: Sono state considerate 176 cone-beam CT (CBCT) giornaliere in 6 pazienti con calcificazioni intraprostatiche. Il criterio di selezione delle calcificazioni è stato quello di identificarne tre con diametro di almeno 2 mm, situate all'interno o ai bordi del CTV prostatico. Per ogni calcificazione sono state identificate le coordinate spaziali sulla TC di centratura e sulle CBCT. Per dimostrare la stabilità della posizione delle calcificazioni sono state calcolate le distanze reciproche tra le calcificazioni sulle immagini CBCT e sulla TC di centratura valutando la media e la deviazione standard delle differenze durante il trattamento. Per valutare la possibilità di considerare le calcificazioni come markers solidali al CTV prostatico, si è calcolata la distanza tra il centro di ogni calcificazione e il centro del CTV sulla TC di centratura e sulle CBCT: sono state considerate come indici di stabilità la media e la deviazione standard. Per stimare il movimento d'organo rispetto ai reperi ossei, assumendo le calcificazioni solidali alla prostata, sono state calcolate le distanze tra il centro geometrico delle calcificazioni e il punto più interno e caudale della sinfisi pubica, considerato un repero osseo fisso nei pazienti.

Risultati: La valutazione dei dati delle CBCT ha evidenziato le calcificazioni essere relativamente stabili e solidali al volume prostatico durante il trattamento. L'analisi statistica ha mostrato un valore medio delle differenze di 0.3 ± 2.1 mm nella distanza reciproca tra le calcificazioni sulle CBCT e sulla TC di centratura e di 0.6 ± 2.1 mm nelle distanze tra calcificazioni e centro del CTV. Un'ulteriore analisi statistica delle distanze tra centro delle calcificazioni e sinfisi pubica ha confermato la presenza di un rilevante movimento d'organo, con valor medio delle differenze di 0.8 ± 8.6 mm.

Conclusione: I risultati di questo studio preliminare, in un numero esiguo di pazienti, indicano relativa stabilità delle calcificazioni intraprostatiche rispetto al CTV. Potrebbe essere proposto uno studio clinico prospettico in una casistica più ampia, per confermare il ruolo dei markers surrogati interni per la localizzazione della prostata nei protocolli di IGRT.

P233**IMPATTO DELL'IMAGING NELLA PROGRAMMAZIONE TERAPEUTICA SISTEMICA E LOCALE DI NEOPLASIE SOLIDE METASTATICHE**

A. Tocco, R. Bevilacqua, G.G. Saita, R.L.E. Liardo,
C. Spatola, G. Privitera

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

Scopo: Analizzare il ruolo della PET/TC 18F(FDG) e PET 11C-colina nella gestione dei pazienti (pz) con ripresa biochimica, oligometastatici.

MATERIALE E METODI: Dal gennaio 2013 a marzo 2014 abbiamo incluso quattro pazienti. Di questi, uno affetto da carcinoma prostatico metastatico e due pazienti con carcinoma ovaio metastatico, tutti con ripresa biochimica dopo chirurgia. I pazienti hanno eseguito TC e PET 11C-colina e PET/TC 18F(FDG) rispettivamente. Sono state evidenziate metastasi linfonodali del diametro di 1-1.5 cm in sede ileo-pelvica e mediastinica (nel ca prostatico metastatico), all'ilo epatico ed ai linfonodi mediastinici/sovraclavari dx (nel ca ovaio metastatico). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento chemio-radioterapico. La delineazione del volume bersaglio è stata pianificata valutando i risultati della PET.

Risultati: L'esame PET/TC 18F(FDG) e PET 11C-colina ha identificato precocemente la positività linfonodale in pazienti che presentavano, apparentemente, solo progressione biochimica. Tutti i pazienti hanno eseguito chemioterapia sistemica seguita da radioterapia nelle sedi con positività all'esame PET. Il valore mediano del PSA al reclutamento era 10 ng/mL, sceso, dopo il trattamento, a 0.31 ng/mL. Il valore mediano del Ca 125 prima del trattamento era di 96 ng/mL ed è sceso a 34.5 ng/mL dopo la terapia. I risultati ottenuti sono stati confermati dalla negativizzazione dell'esame PET eseguito dopo 45 giorni dal completamento della radioterapia.

Conclusioni: L'utilizzo dell'imaging PET/TC 18F(FDG) e PET 11C-colina si è dimostrato utile nell'accertamento di metastasi linfonodali in pazienti affetti da neoplasie solide metastatiche con ripresa biochimica. L'imaging PET è stato fondamentale nella programmazione terapeutica, confermando il ruolo della radioterapia nel trattamento di recidive linfonodali in malattie neoplastiche oligometastatiche.

P234

VALUTAZIONE DI UN SOFTWARE DI FUSIONE TRA IMMAGINI DI RISONANZA MAGNETICA DELLA PROSTATA ED ECOGRAFIA PROSTATICA TRANSRETTALE

M. Borroni¹, A. Cerrotta², A. Messina³, M. Carrara¹, S. Grisotto¹, C. Tenconi¹, M. Garcia², C. Fallai²

¹Fisica Medica, ²Radioterapia 2, ³Radiodiagnostica 1 - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia

Scopo: Scopo dello studio è valutare l'applicabilità del modulo di fusione del sistema Oncentra[®] ed il suo grado di accuratezza.

Eco Virtual la variazione media assoluta osservata è stata 12%: la variazione media assoluta in direzione cranio caudale è stata 7 mm.

Conclusioni. 1°. Nel confronto tra i due contornatori sulle immagini della RM i dati sono apparsi abbastanza omogenei e non è emerso un trend preciso. 2°. Confronto RM vs Eco virtual frazione 1. Le differenze in termini volumetrici sono apparse relativamente modeste, ma si è osservato un trend verso valori di Z maggiori per la RM (media 7 mm). Si può ipotizzare che la causa sia nella migliore apprezzabilità dell'apice e della base, tuttavia non si può escludere che giochino un ruolo le differenze tra esami in termini di volume della sonda ER, replezione vescicale, posizione del paziente e modo di rilevare le dimensioni. Al momento, la RM pre-intervento può fornire un aiuto nell'imaging della ghiandola, nella fase di progettazione dell'intervento. Se è opportuno disporre delle immagini RM sul monitor di pianificazione, tuttavia, date le differenti condizioni tra i due esami, non è ipotizzabile al momento un uso "diretto" della fusione.

P235

DEFINIZIONE DEL VOLUME BERSAGLIO E RISPARMIO DI DOSE AGLI ORGANI A RISCHIO NEL TRATTAMENTO RADIANTE DEL CARCINOMA LOCALIZZATO DELLA PROSTATA: IL RUOLO DELLA RM

A. Lancia, E. Ponti, C. Bruni, S. Cicchetti, P. Morelli, D. di Cristino, A. Murgia, S. Terenzi, B. Tolu, A. Carosi, G. Ingrosso, R. Santoni

Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Imaging Molecolare, Radiologia Interventistica e Radioterapia. U.O.C. Radioterapia. Policlinico Universitario di Roma Tor Vergata, Italia

Scopo: valutazione dell'impatto della RM nella radioterapia conformazionale del tumore localizzato della prostata.

Materiali e Metodi: 68 pazienti affetti da tumore della prostata sono stati sottoposti a centraggio TC/RM per trattamento radiante conformazionale (dose totale 76 Gy; 2 Gy/die) con verifica IGRT del setup, dal 2007 al 2011, presso il Reparto di Radioterapia del Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma. Per ogni paziente, TC e RM 3T sono state effettuate a distanza di 10-20 minuti l'una dall'altra, rispettando le medesime condizioni di riempimento vescicale (modicamente piena) e rettale (vuoto). La registrazione di immagini TC/RM è stata effettuata su Syntegra[®], integrato al sistema Pinnacle[®] (v8.0m). Sono stati definiti in RM: prostata, vescichette seminali, bulbo penieno; in TC: retto, vescica e femori. Le caratteristiche dei pazienti sono descritte nella tabella allegata. Per la determinazione della recidiva biochimica ci siamo riferiti alla definizione di Phoenix (PSA nadir + 2 ng/mL). Le tossicità tardive gastrointestinale e genitourinaria sono state classificate secondo la scala RTOG/EORTC. Le curve di sopravvivenza sono state ottenute con il meto-

Figura 1.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati pazienti affetti da carcinoma prostatico, sottoposti a risonanza magnetica della prostata pre-trattamento ed a brachiterapia interstiziale HDR nei quali è stata, pertanto, effettuata una ecografia nella fase di pre-planning (Eco virtual) durante la 1^a frazione quando la prostata non è ancora alterata dal posizionamento degli aghi. Per ciascuna tipologia di esame (RM/Eco virtual) sono stati raccolti dati volumetrici e dimensionali della prostata: V (cc); dz (mm) estensione cranio-caudale. Sono stati effettuati vari confronti, tra cui: 1°. RM/RM: confronto tra contornatore 1 e 2 in termini di volumetria prostatica in cc e di z in direzione cranio-caudale. 2°. RM/ Eco Virtual frazione 1: confronto in termini di volumetria in cc e di z in direzione cranio-caudale. Risultati. Sono stati analizzati 30 pazienti: 6 casi trattati con BCT HDR come boost e 24 casi sottoposti a BCT HDR come trattamento esclusivo. 1°. Nel confronto tra contornatore 1 e 2 sulla RM pre-terapia la variazione media assoluta osservata è stata 4%; nella definizione della estensione cranio-caudale sulla RM la variazione media assoluta è stata 7 mm. 2°. RM vs Eco Virtual frazione 1. Nel confronto tra volume definito alla RM pre-terapia e alla

do Kaplan-Meier.

Risultati: il volume medio del PTV (prostata+vesciche seminali) per i 68 pazienti, ottenuto per espansione asimmetrica del CTV (7 mm in ogni direzione e 5 mm posteriormente), è stato di 146.69 cc (range 92.3-258.9 cc). I valori medi del V70, V60 e V50 del retto sono stati rispettivamente 14%, 26% e 35%; per la vescica i valori medi del V70, V60 e V50 sono stati rispettivamente 23%, 34% e 43%. Il follow-up medio è stato di 48.1 mesi (range 19.6-77.17 mesi); la sopravvivenza libera da recidiva biochimica a 3 anni è pari al 89%; all'ultimo controllo 51 pazienti erano liberi da malattia, 10 erano vivi con malattia (4 in recidiva biochimica, 4 con metastasi linfonodali, 2 con metastasi ossee) e 7 morti per altra causa. La tossicità rettale attuariale di grado ≥ 2 a 3 anni è stata dello 0.95%, due pazienti hanno manifestato una tossicità tardiva di grado 2 ed 1 paziente di grado 3; la tossicità vescicale attuariale di grado ≥ 2 a 3 anni è stata dello 0.97%, 4 pazienti hanno manifestato una tossicità tardiva di grado 2.

Conclusioni: l'impiego della RM nella radioterapia conformazionale per il carcinoma localizzato della prostata permette l'esatta definizione del volume bersaglio con risparmio di dose per gli organi a rischio limitrofi e bassa percentuale di tossicità tardiva.

P236

IL RUOLO DELLA 18FDG-PET E DEI PARAMETRI DI IMAGING FUNZIONALE COME PREDITTIVI DI RISPOSTA PATOLOGICA DOPO TRATTAMENTO CHEMIO-RADIOTERAPICO DELLE NEOPLASIE DEL DISTRETTO TESTA-COLLO

C. Franzese¹, E. Villa¹, S. Pentimalli¹, E. Clerici¹, T. Comito¹, F. De Rose¹, A.M. Ascolese¹, A. Tozzi¹, C. Iftode¹, P. Navarria¹, A. Gaudino¹, F. Lobefalo¹, S. Tomatis¹, M. Rodari², M. Scorsetti¹

¹U.O. Radioterapia e radiochirurgia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (Mi); ²U.O. Medicina Nucleare, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (Mi), Italia

Scopo: L'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni con 18Fluoro-desossiglucosio (PET) è in costante aumento nel management delle neoplasie del distretto testa-collo. Lo scopo di questo studio è stato di analizzare i parametri di imaging funzionale in relazione alla risposta locale ed alla sopravvivenza di pazienti trattati con chemio-radioterapia (CRT).

Materiali e Metodi: Sono stati esaminati pazienti affetti da neoplasia del distretto testa-collo e trattati con radioterapia (RT) dal 2009 al 2014. Nell'analisi retrospettiva sono stati inclusi i pazienti che hanno eseguito una PET di simulazione per la pianificazione del trattamento RT. Parametri funzionali quali standard uptake value (SUV), metabolic tumour volume (MTV) e total lesion glycolysis (TLG) sono stati analizzati. Tali parametri sono stati quindi correlati ai dati clinici di controllo locale e sopravvivenza.

Risultati: 66 pazienti affetti da carcinoma del distretto testa-collo avevano eseguito una PET di simulazione prima del trattamento RT. La sede di malattia più comune era rappresentata dall'orofaringe (40.9%), seguita da rinofaringe (25.7%) e laringe (13.6%). In 51 casi (77.2%) il tipo istologico era rappresentato da carcinoma a cellule squamose. Lo stadio di malattia era classificato come: I-II nel 22.2% dei casi, III nel 22.7% dei casi e IV nel 56% dei casi. Tra i 66 pazienti analizzati, 24 hanno ripetuto la PET al termine della RT. L'imaging funzionale è stato effettuato dopo chemioterapia di induzione e prima del trattamento RT in 10 pazienti. Il tempo medio dalla fine del trattamento RT alla PET era di 3.9 mesi (range 2-9) e il follow-up medio di 21.2 mesi (range 2-38). Una risposta metabolica completa (CR) è stata evidenziata in 20 pazienti, ancora liberi da malattia al momento dell'analisi. I quattro pazienti con evidenza alla PET di risposta parziale (PR) o progressione (PD) mostravano malattia loco-regionale all'ultimo follow-up. La progression free survival (PFS) media era di 14 mesi nei pazienti con CR e 4.5 mesi nei pazienti con PR e PD.

Conclusioni: L'imaging funzionale con PET sembra essere correlato con la risposta dopo chemioterapia di induzione e radiochemioterapia nei pazienti affetti da neoplasie del distretto testa-collo. L'utilizzo di tale esame permetterebbe un adattamento dei piani di trattamento al fine di migliorare l'outcome dei pazienti.

P237

BRACHITERAPIA GUIDATA DALLE IMMAGINI: RMN VERSUS TC NEL CARCINOMA DELLA CERVICe UTERINA LOCALMENTE AVANZATO

B. Pappalardi¹, A. Cerrotta¹, M. Carrara², M. Borroni², S. Grisotto², E. Mazzarella², C. Tenconi², A. Messina³, A. Laffranchi³, G. Calareso³, E. Pignoli², C. Fallai¹

¹SC Radioterapia 2, Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, IRCCS Fondazione Istituto Nazionale Tumori, Milano; ²SSD Fisica Medica, Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, IRCCS Fondazione Istituto Nazionale Tumori, Milano; ³SC Radiologia 1, Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, IRCCS Fondazione Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italia

Scopo: La brachiterapia (BRT) endocavitaria rappresenta un momento fondamentale dell'iter terapeutico delle pazienti affette da carcinoma della cervicé uterina localmente avanzato. Nella sua pianificazione, la risonanza magnetica ha dimostrato di essere superiore a qualsiasi altra procedura di imaging (in particolare la TC, che storicamente si utilizza per il planning), grazie alla sua maggiore capacità di rappresentazione dei tessuti molli. Essa infatti consente una definizione precisa della malattia (Clinical Target Volume, CTV), ottenendo pertanto un impatto diretto sulla pianificazione del trattamento brachiterapico e, di conseguenza sui risultati clinici.

Materiali e Metodi: Da novembre 2013 ad oggi 10 pazienti sono state trattate con BRT cervico-vaginale,

successiva a RT a fasci esterni (DT 50.4 Gy in 28 frazioni), concomitanti a Cisplatino settimanale a basso dosaggio. Tutte le pazienti sono state sottoposte a RMN pelvi pre-RT; a seguire, è stata effettuata una RMN pelvi per ciascuna frazione di BRT (4 frazioni, 7 Gy/fraz) e, nella stessa giornata, è stata eseguita un'acquisizione TC dello stesso segmento. Si è poi provveduto a delineare i contorni bersaglio (Gross Tumor Volume, GTV, High Risk CTV e Intermediate Risk CTV) e gli organi a rischio (OAR) (vescica e retto) sulle immagini ottenute da ciascuna delle due metodiche di imaging, in accordo con le linee guida GEC-ESTRO.

Risultati: Per ciascuna paziente, la RMN pre-RT è stata confrontata con quelle eseguite in occasione dei trattamenti di BRT, consentendo una prima valutazione della risposta precoce alla terapia. In alcuni casi abbiamo riscontrato una remissione completa della malattia. Nei restanti casi è stato possibile conformare l'HR-CTV in base alla risposta del trattamento. È stato inoltre confrontato l'HR-CTV individuato sulle immagini di RMN con il CTV individuato sulle immagini TAC: il primo, beneficiando della migliore risoluzione dei tessuti propria della metodica, è risultato di dimensioni nettamente più contenute del secondo; tale differenza si è poi tradotta, in un'ottimale copertura del target, con migliore risparmio degli OAR.

Conclusioni: La BRT guidata dalle immagini (RMN), nel trattamento del carcinoma della cervice uterina localmente avanzato, consente di ridurre al minimo la dose agli OAR e di ottimizzare la copertura dell'HR-CTV. Un follow-up adeguato consentirà la valutazione dell'impatto clinico di tali risultati, in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale.

P238

RUOLO DELLA [18F]FDG-PET/CT NELLA STADIAZIONE E NELLA DEFINIZIONE DEL TARGET RADIOTERAPICO NEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA

A. Cecconi¹, R. Lazzari¹, B.A. Jereczek-Fossa^{1,2}, C. Fodor¹, F. Cattani³, R. Orecchia^{1,2}

¹Advanced Radiotherapy Center, ²Università degli studi di Milano, ³Fisica Medica (Istituto Europeo di Oncologia, Milano), Italia

Scopo: valutare il ruolo della [18F]FDG-PET/CT nella stadiazione del tumore della cervice uterine e l'impatto sulla definizione dei volumi bersaglio

Materiali e Metodi: Da Giugno 2010 a Dicembre 2011 abbiamo analizzato 66 pazienti (pz): 40 pz (gruppo A) affette da carcinoma della cervice uterina localmente avanzato candidate a trattamento radiochemioterapico esclusivo e 26 pz (gruppo B) operate di carcinoma della cervice uterina e candidate a trattamento radiochemioterapico adiuvante. Tutte le pz del gruppo A sono state sottoposte ad esami di stadiazione con l'utilizzo della diagnostica convenzionale: tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM). Tutte le

pz sono state sottoposte a [18F]FDG-PET/CT per completamento della stadiazione e per una maggiore definizione ed accuratezza nella delineazione del target radioterapico. Per la radioterapia è stata utilizzata la tecnica ad archi con modulazione di intensità ed eventuale boost simultaneo-integrato (SIB).

Risultati: Dal nostro studio è emerso che la [18F]FDG-PET/CT ha cambiato lo stadio di malattia (TNM e FIGO) e quindi il piano di cura radioterapico nel 25% delle pz del gruppo A e nel 7.7% delle pz del gruppo B. Di particolare impatto è stata l'accuratezza di identificare la presenza di malattia metabolicamente attiva a livello linfonodale non presente alle convenzionali metodiche di imaging (TC e RM).

Conclusioni: mediante l'utilizzo della [18F]FDG-PET/CT è possibile ottenere una migliore valutazione della stadiazione iniziale della malattia. Inoltre è possibile ottenere una migliore accuratezza nelle definizioni del target radioterapico, in particolare per quanto riguarda lo studio dei linfonodi pelvici e dell'asse lombo-aortico, consentendo di somministrare diversi livelli di dose sulle diverse sedi di malattia e/o di estendere il campo di trattamento radioterapico anche in sedi non identificate dalle convenzionali metodiche di imaging ma metabolicamente attive all'imaging PET. Meritevole approfondire lo studio con conferma istopatologica della malattia metabolicamente attiva quando tecnicamente possibile.

P239

IL RUOLO DELLA PET/TC NELLA STADIAZIONE E DEFINIZIONE DEL VOLUME BERSAGLIO PER LA RADIOTERAPIA NEOADIUVANTE NEI TUMORI DEL RETTO

C. Greco, S. Ramella, C.G. Rinaldi, A. Sicilia, A. Di Donato, B. Floreno, F. Cellini, S. Silipigni, E. Ippolito, L. Trodella

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

Scopo: Valutare il ruolo della PET/TC nella stadiazione e nella definizione dei volumi target in pazienti affetti da neoplasie rettali candidate a radiochemioterapia preoperatoria, al fine di impostare un trattamento a carico della sola malattia macroscopica evitando l'irradiazione profilattica di tutti i linfonodi pelvici.

Materiali e Metodi: in uno studio di fase II sono stati valutati pazienti con diagnosi istologica di adenocarcinoma del retto, in buone condizioni generali (ECOG 0-1) sottoposti a stadiazione con TC e/o RM e successiva integrazione metabolica con 18F-FDG PET/TC. Nei pazienti stadio cT3N0-1 M0 è stato definito come target il tumore primitivo e il mesoretto corrispondente, inclusi i linfonodi locoregionali positivi. La dose totale al PTV (CTV+1cm) è stata di 50.4 Gy (frazionamento giornaliero di 1.8 Gy). È stata valutata la compliance al trattamento e la risposta patologica.

Risultati: da giugno 2008 a dicembre 2013 sono stati arruolati 51 pazienti. In 15 (28%) pazienti la PET

ha modificato lo staging preoperatorio effettuato con esami standard. In 2 pazienti la PET ha consentito di evidenziare malattia metastatica non rilevata alla TC Dieci pazienti con stadio N1-N2 alla TC e/o alla RM sono risultati N0 dopo l'esecuzione della PET/TC. In 3 pazienti è stato possibile individuare linfonodi pericentimetrici captanti (stadio N1) e per tale motivo inclusi nel volume target. Una variazione nello staging linfonodale è stata osservata in 13 pazienti (26.5%); nel 20% è stato possibile ridurre i volumi di trattamento rispetto alla stadiazione effettuata con le metodiche standard Tutti i pazienti hanno completato il trattamento. In soli 7 casi è stato necessario sospendere la radioterapia per tossicità gastrointestinale (2 giorni in media di sospensione). Il 40% dei pazienti operati ha presentato una risposta patologica completa (TRG 1). 2 pazienti non candidabili a chirurgia maggiore per comorbidità sono stati sottoposti a resezione trans-anale. 2 pazienti hanno rifiutato la chirurgia e non presentano progressione di malattia. Dopo un periodo di follow-up medio di 25 mesi, nessun paziente ha presentato recidive locali.

Conclusioni: La PET può contribuire ad un'accurata stadiazione clinica consentendo di modificare la definizione del volume target e in molti casi di evitare l'irradiazione profilattica dei linfonodi aumentando la compliance del trattamento senza inficiare l'efficacia.

P240

INTEGRAZIONE DELLA RISONANZA MAGNETICA (IMAGING MORFOLOGICO-FUNZIONALE) NEL PLANNING DEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DI SALVATAGGIO NELLA RECIDIVA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE: PROTOCOLLO DI "DOSE ESCALATION"

P. Tini¹, G. Battaglia², P. Pastina², V. Nardone², S.F. Carbone³, T. Carfagno¹, L. Sebaste¹, L. Pirtoli²

¹UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, ²Scienze Radiologiche, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Siena; ³UOC Radiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Italia

Scopo: Valutare l'utilizzo della Risonanza Magnetica (RM) di centraggio nel planning del trattamento radioterapico di salvataggio con "Dose Escalation"(HD-SRT) nelle recidive macroscopiche da Carcinoma Prostatico dopo Prostatectomia Radicale (PR).

Materiali e Metodi: 27 Pazienti affetti da recidiva biochimica con evidenza macroscopica di malattia dopo PR da Ca prostatico, sono stati sottoposti a Risonanza Magnetica (RM) di centraggio per il planning di un trattamento HD-SRT. La RM, da 1,5 Tesla, prevedeva l'esecuzione di sequenze T2-pesate e sequenze DWI che venivano coregistrate con la TC di centraggio. Il trattamento radioterapico prevedeva l'utilizzo di un protocollo di dose-escalation fino alla dose di 80Gy sulla sede RM positive. Abbiamo analizzato, in parte retrospettivamente e in parte prospetticamente, l'outcome clinico dopo RT in termini di tossicità (Scala CTCAE 4.0) e

Disease-Free Survival (DFS) e confrontato il gruppo sottoposto a HD-SRT con il gruppo di pazienti trattati con radioterapia di salvataggio (SRT) senza boost su sedi RM positive (casistica storica).

Risultati: Per il gruppo HD-SRT, la mediana di follow-up era di 18 mesi. L'età media dei pazienti trattati era di 75,6 anni. La mediana di PSA pre-RT nel gruppo HD-SRT era di 2,23 ng/mL. I profili di tossicità genitourinaria e gastroenterica di grado 3-4 risultavano sovrapponibile tra i due gruppi (p=0,78). La mediana DFS non è stata raggiunta nel gruppo HD-SRT, con una percentuale di pazienti senza evidenza di ripresa di malattia a 12 mesi dell'85%, contro i 35 mesi del gruppo (102 pazienti) non sottoposto a tale protocollo (SRT), con un controllo di malattia del 71% a 12 mesi, con trend statisticamente favorevole per il gruppo HD-SRT (p=0.07).

Conclusioni: I nostri dati, seppur limitati da un follow-up breve e da una casistica poco numerosa, suggeriscono che l'utilizzo della RM di centraggio, con sequenze morfologico-funzionali, permette l'esecuzione di un protocollo di dose-escalation, altrimenti non eseguibile con la sola TC di centraggio per l'elevato rischio di *missing target* in cui l'incremento di dose sulle sedi RM positive può produrre un miglioramento del controllo della recidiva macroscopica di malattia.

P241

IMPATTO DELLA TC CON MEZZO DI CONTRASTO IODATO NELLA PIANIFICAZIONE DEI TRATTAMENTI RADIOTERAPEUTICI ENCEFALICI CON TECNICA VMAT

V. Carillo¹, E. Frongillo¹, C.M. Anania², A. Castrichino², N. De Rosa², A. Ferro², F. Di Stazio², M. Gaetano², P. Castellone¹

¹Fisico Medico, Centro Aktis Diagnostica e Terapia, Marano di Napoli; ²Radioterapista, Centro Aktis Diagnostica e Terapia, Marano di Napoli, Italia

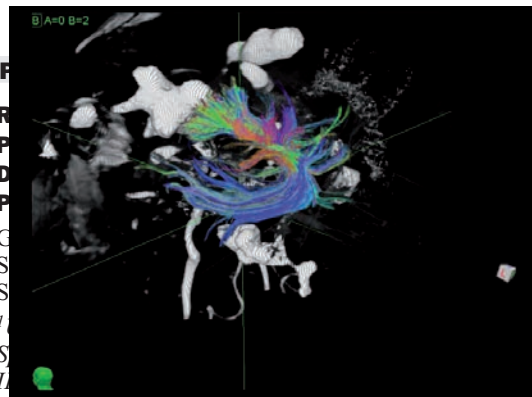
Scopo: Verificare l'impatto del mezzo di contrasto iodato (mdci) nella pianificazione dei trattamenti radioterapeutici encefalici: variazione di dose media erogata al PTV (Planning Target Volume), a parità di piano di cura elaborato su TC con e senza contrasto.

Materiali e Metodi: La TC eseguita con mdci consente di ottenere una migliore accuratezza nella fase di definizione del PTV e degli organi a rischio del distretto encefalico. Lo scopo dello studio è verificare se l'uso della TC eseguita con mdci, abbia un impatto significativo sulla distribuzione della dose nella pianificazione dei trattamenti encefalici con tecnica VMAT. Il campione analizzato è costituito da 6 pazienti, ai quali è stata eseguita dapprima una TC senza mdci seguita da una TC con mdci nella stessa posizione. I due studi TC sono stati quindi importati nel sistema di pianificazione (Eclipse) e su di essi è stato delineato un PTV di forma cilindrica del diametro di 3 cm e un'altezza di 5 cm. Utilizzando una regione di interesse (Region Of Interest, ROI) quadrata di lato 3 cm, è stata valutata la

differenza in unità Hounsfield (HU). È stato poi pianificato sulla TC con mdcì un trattamento ad archi ad intensità modulata (VMAT) con due archi completi con collimatori a 15° e 90°, utilizzando fasci di fotoni X da 6 MV erogati con LINAC TRILOGY della Varian Medical Systems. Al PTV è stata prescritta una dose semplificativa di 2 Gy/frazione per 30 frazioni. Il piano di trattamento ottimizzato è stato poi ricalcolato sulla TC senza mdcì ed è stata valutata la differenza delle distribuzioni di dose ottenute in base alla variazione di dose media (%) al PTV a parità di piano.

Risultati: L'analisi statistica delle ROI ha dato i seguenti Risultati: la differenza in termini di unità HU è stata del 25% (20.7 HU con mdcì versus 16.5 HU senza mdcì). La variazione di dose media (%) al PTV è stata di 0.5% (60.0 Gy con mdcì versus 60.3 senza mdcì).

Conclusioni: La possibilità di usare la TC con mdcì durante la fase di pianificazione fa sì che il paziente non debba sottoporsi ad ulteriore TC senza mdcì. Sebbene si sia riscontrata una sovrastima dello 0.5% di dose media al PTV nella pianificazione con TC con mdcì legato ad un più elevato numero atomico, questa differenza non è tale da giustificare il mancato utilizzo della metodica. Tale differenza potrebbe essere tenuta in conto nella fase di prescrizione di dose.



Martino-IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova; ³U.O.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italia

Scopo. Scopo del nostro studio, di cui riportiamo alcuni dati preliminari, è valutare il volume del CTV individuato alla TC e alla RM nell'ambito della radioterapia stereotassica del carcinoma prostatico. Si vuole valutare, inoltre, se un diverso CTV può influire sulla dose agli organi a rischio (OARs), con possibile impatto sulla tossicità.

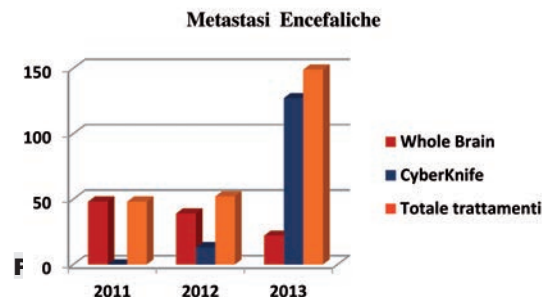
Materiali e Metodi. Da Marzo 2013 abbiamo avviato un protocollo di radioterapia stereotassica con Tomoterapia per pazienti (pz) affetti da neoplasia prostatica a basso rischio: 36.25 Gy in 5 sedute, a giorni alterni. I pz selezionati sono stati sottoposti a centraggio TC e RM nella medesima posizione, dopo aver introdotto in vescica 100cc di soluzione fisiologica con mezzo di contrasto. Co-registrate e fuse le immagini, abbiamo selezionato, per questo studio, i pz nei quali gli

organi a rischio (vescica, retto, bulbo penieno) risultavano sovrapponibili nelle due metodiche. Il CTV (prostata + 5mm isotropici) veniva quindi contornato separatamente su TC e RM. Il PTV era ottenuto mediante un'espansione di 3-5mm posteriormente e 7mm nelle altre direzioni. Di 2 pz, con volume prostatico rispettivamente molto grande e molto piccolo, sono stati elaborati due piani di trattamento "rivali", basati sul CTV alla TC e alla RM, e valutati i DVH per verificare se eventuali differenze volumetriche nei CTV corrispondessero a variazioni di dose agli OARs.

Risultati. Abbiamo preliminarmente valutato il volume del target in 5 pz con prostata di dimensioni variabili, riscontrando che la delineazione dell'organo su RM risultava in un target più piccolo. I volumi prostatici, rispettivamente in RM e TC, erano: 117.1/165.9cc, 82.2/112.1cc, 61.2/83.7cc, 36.9/67.9cc, 22.4/49.6cc. Abbiamo notato, inoltre, che questa differenza risultava più marcata nei pz con volume prostatico minore: +26-30% di volume prostatico in TC nei pz con prostata >60cc rispetto a +46-55% nei pz con prostata <40cc. I risultati in termini di dose al target e agli OARs per i due pz di cui sono stati elaborati i due piani di trattamento sono esposti in tabella.

Conclusioni: Il volume del CTV è risultato inferiore utilizzando la RM per il contornamento. Nei 2 pz da noi valutati in termini di DVH si è evidenziato un risparmio degli organi a rischio utilizzando il target individuato su RM, in particolare per quanto riguarda il bulbo penieno. Questo potrebbe influire sulla tossicità qualora ulteriori analisi, condotte su un maggior numero di pz, confermassero questi risultati.

Tabella 1.



INTEGRAZIONE DEL NEUROIMAGING FUNZIONALE NELLA PIANIFICAZIONE DEI TRATTAMENTI RADIOCHIRURGICI CON SISTEMA CYBERKNIFE: FATTIBILITÀ E RISULTATI DOSIMETRICI

A. Pontoriero¹, E. Risoletti¹, G. Iati¹, C. Rifatto¹, A. Conti², S. Pergolizzi¹, C. De Renzis¹

¹U.O.C. di Radioterapia, ²U.O.C. di Neurochirurgia-Università degli Studi di Messina, Italia

Indice Autori

- Abbate, B.F. 217
 Abbinante, M.L. 177
 Adorisio, S. 215
 Aglietta, M. 175
 Agnello, G. 119
 Agnese, D. 131
 Agolli, L. 71, 201
 Agostinelli, S. 133
 Airoldi, M. 48
 Alberti, D. 144
 Alessandro, M. 89
 Alfieri, S. 73
 Alghisi, A. 160
 Aliberti, C. 179
 Alitto, A. 58
 Alitto, A.R. 176
 Allegretta, S.A. 117
 Allis, S. 134
 Almadori, G. 74, 139
 Aloï, D. 69, 141
 Alongi, F. 27, 61, 103
 Alpi, P. 109
 Alterio, D. 50, 136
 Alù, M. 217
 Ambrosi, E. 108
 Ambrosini, A. 215
 Amelio, D. 207
 Amichetti, M. 21, 100, 126, 207, 210
 Amisano, V. 63
 Ammendoli, I. 75
 Ammendolia, I. 93
 Amodio, N. 202
 Anania, C.M. 195
 Andreon, L. 22
 Angelini, A. 90
 Angelini, A.L. 75, 218
 Anglesio, S. 134
 Anitori, A. 189
 Annessi, I. 97, 167
 Ansarin, M. 136
 Anselmo, P. 66, 143
 Ansuinelli, M. 117
 Antognoni, P. 63, 176
 Antolino, G. 183
 Antonacci, A. 218
 Antonello, M. 114
 Antonetti, R. 206
 Antuzzi, G. 153
 Apice, G. 123
 Apicella, G. 117
 Aquilanti, F.M. 97, 167
 Arcadipane, F. 173
 Arcangeli, S. 9
 Arcelli, A. 93
 Are, R. 104
 Argenone, A. 102
 Argento, G. 60, 183
 Aricò, D. 148
 Aristei, C. 51
 Armosini, V. 55
 Ascolese, A.M. 61, 65, 223
 Asnaghi, D. 133
 Assalone, P. 146
 Assanelli, A. 119
 Attolini, A. 127
 Attolini, B. 127
 Augurio, A. 86, 160
 Autorino, R. 58, 138
 Avanzo, M. 64
 Avitabile, R. 56, 120
 Avuzzi, B. 166
 Azario, L. 54
 Bacchiddu, S. 76, 190
 Bacco, S. 113
 Bacigalupo, A. 50, 131
 Badellino, S. 173
 Bagalà, P. 93
 Baggio, V. 197
 Baiocchi, C. 76, 190
 Baki, M. 74, 153
 Baldissera, A. 89
 Balducci, M. 50, 54, 176
 Balestrini, D. 90
 Bambace, S. 78, 112
 Banchetti, M. 110
 Bandera, L. 81
 Barba, M.C. 97, 167
 Barbara, R. 181
 Barbera, F. 100
 Barbi, S. 182
 Barbieri, P. 56
 Barca, R. 109
 Bardoscia, L. 160
 Barone, A. 125
 Baroni, G. 62
 Barra, S. 50, 176
 Bartolomeo, M. Di 3, 79, 80, 152, 153, 154, 156, 157, 158, 159
 Bartoloni, A. 183
 Bartoncini, S. 162
 Barzaghi, D. 137
 Barzani, L. 73
 Basagni, M.L. 142
 Bassan, R. 115
 Bassani, F. 73
 Basso, M. 94
 Bastiani, P. 109
 Battaglia, G. 95, 170
 Baushi, L. 120
 Bavasso, A. 83
 Bazzani, F. 85, 109
 Bei, R. 94
 Beldi, D. 63, 185
 Belgioia, L. 131
 Bellafiore, F. 86, 107
 Bellan, E. 49, 197
 Bellini, A. 131
 Beltramo, G. 98, 144
 Benassi, M. 93
 Benecchi, G. 127
 Benevento, I. 78
 Berardi, G. 87, 161
 Berardone, S. 216
 Bergamini, C. 73
 Bergamini, M.L. 127
 Bergantin, A. 98, 144
 Bernabei, A. 179
 Berretta, S. 111
 Berti, F. 94, 105
 Bertocchi, M. 128
 Bertocci, S. 109
 Bertoni, F. 16, 56, 176
 Bettuzzi, M. 126
 Bevilacqua, R. 95, 132
 Bianchi, A. 63
 Bianchi, G. 93
 Bianchi, L.C. 98, 144
 Bianciardi, F. 97, 167
 Bianco, C. 125
 Bianco, L. 134

- Biase, M. Di 52, 214
 Bini, V. 169
 Bisceglie, A. 153
 Bizzocchi, N. 126
 Blandino, G. 226
 Blasi, C. 83
 Blasi, L. 183
 Boboc, G.I. 113, 130
 Bocci, C. 68, 139
 Boglione, A. 123
 Boldrini, L. 176
 Bolzan, C. 55
 Bolzico, G. 76, 190
 Bombaci, S. 163
 Bonaduce, S. 104
 Bonetta, A. 176
 Bonfili, P. 92, 202
 Bono, M. 139
 Bonome, P. 60, 107
 Bonomo, P. 1, 74, 77
 Bonora, M. 60, 208
 Bonzano, E. 69
 Borca, V. Casanova 67, 177
 Bordonaro, L. 47, 150
 Borghesi, S. 109
 Borghetti, P. 56, 160
 Borrelli, D. 129
 Borroni, M. 222
 Bortolus, G. 176
 Borzi, F. 91, 196
 Borzi, G.R. 47, 150
 Borzillo, V. 53, 102
 Bosetti, D. 69, 141
 Boso, C. 116
 Bossi, P. 48, 73
 Botti, A. 55, 121
 Botticella, A. 173
 Bouvet, S. 57
 Bove, G. 118
 Bozza, F. 40
 Bracci, S. 60, 117
 Bracelli, S. 204
 Brambilla, M. 72
 Brandalise, A. 220
 Bresciani, R. 26
 Bresciani, S. 173
 Bretti, S. 163
 Brina, L. Di 58, 153
 Broggi, S. 119
 Brogna, A. 196
 Brunello, A. 179
 Bruni, A. 16, 56
 Bruni, C. 94, 222
 Bruno, T. 124
 Bruschieri, L. 50, 106
 Bruzzaniti, V. 125
 Buffoli, A. 108
 Buglione, M. 26, 48, 56, 120
 Bullian, P.L. 102
 Bulzonetti, N. 177
 Bunkheila, F. 50, 83
 Buonfrate, G. 109
 Busetto, M. 50, 114
 Busnardo, E. 87
 Bussu, F. 74, 138
 Buwenge, M. 54, 157
 Buzzaccarini, M.S. 33
 Cabras, F. 92, 186
 Cabrini, G.B.T. 86, 160
 Caccavari, A. 181
 Cagna, E. 204
 Cagni, E. 55
 Caivano, D. 76, 183
 Calabrese, I. 157
 Calabri, E. 127
 Calandrino, R. 87, 171
 Calareso, G. 223
 Cambri, R. 85
 Cambria, R. 62, 198
 Caminiti, G. 139
 Cammarota, F. 68, 106
 Cammelli, S. 75, 212
 Cammellia, S. 61
 Campagnoni, S. 93
 Campanella, B. 55, 107
 Campoccia, S. 92, 186
 Canistro, A. 191
 Cannizzaro, A. 48, 67, 111
 Canonico, D. 105
 Cantarella, M. 91, 189
 Cante, D. 50, 67, 163
 Caponigro, G. 86, 214
 Caponio, R. 104
 Cappabianca, S. 106
 Cappelli, S. 58, 101
 Capuccini, J. 90, 212
 Caputo, M. 85, 109
 Carai, A. 92
 Carau, B. 203
 Caravatta, L. 4, 51, 54, 80, 92, 154, 156,
 159, 180, 186, 187, 199
 Carbone, S.F. 78, 112, 225
 Carcaterra, M. 189
 Cardillo, C. De Luca 47, 64, 101
 Cardinali, M. 122
 Carfagno, T. 95, 170
 Carillo, V. 166
 Carnevale, A. 31, 60, 107
 Carosi, A. 222
 Carrara, A. 126
 Carrara, M. 73, 201
 Carrozza, F. 54, 155
 Caruso, C. 113
 Casagrande, S. 63
 Casale, M. 66
 Casamassima, F. 146
 Casentini, L. 190
 Casetta, A. 76, 190
 Caspiani, O. 50
 Cassani, S. 47, 58, 153
 Cassese, R. 78
 Castagna, R. 167
 Castellone, P. 195
 Castellucci, P. 60, 218
 Casto, A. Lo 124
 Castrichino, A. 195
 Catalano, G. 89, 204
 Cataldo, V. Di 47, 64, 101
 Cattaneo, M. 119
 Cattani, F. 62, 109
 Cattari, G. 166
 Catucci, F. 176
 Cavagnini, R. 71, 160
 Cavallari, M. 104
 Cavalli, N. 148
 Cavallo, A. 73
 Cavedon, C. 210
 Cavicchioni, C. 153
 Cazzaniga, L. 89
 Cecchini, S. 64, 101
 Cecon, G. 127
 Ceconi, A. 82, 198
 Cefalogli, C. 52, 70
 Cefaro, G. Ausili 52, 70, 160
 Cellini, F. 66, 186
 Cellini, N. 152
 Cerasani, M. 92
 Cernusco, N.L. 189
 Cernusco, N.L.V. 79
 Cerrotta, A. 222
 Cervo, E. 131
 Cesare, E. Di 92, 202
 Cesaro, M.G. 89, 197
 Cespuglio, D. 129
 Chiacchiararelli, L. 96, 107

- Chiara, A. 119
 Chiarlone, L. 81
 Chiesa, S. 54, 196
 Chiorda, B. Noris 161
 Chirico, L. 66, 143
 Chiti, A. 60
 Ciabatti, C. 47, 64, 101
 Ciabatti, S. 218
 Ciabattoni, A. 89
 Ciammella, P. 50, 55, 121
 Cianchetti, M. 126
 Cianciulli, M. 50, 113
 Ciardo, D. 62, 110
 Ciccarelli, S. 71
 Cicchetti, S. 222
 Ciceri, F. 119
 Cicoria, A.M. 78, 112
 Cignitti, M. 186
 Ciliberti, M.P. 115
 Cilla, S. 54, 135
 Cima, S. 90, 212
 Cinalli, G. 127
 Ciocca, M. 60, 208
 Cipani, T. 133
 Ciuffreda, M. 180
 Ciurlia, E. 60, 208
 Civardi, F. 166
 Clarke, E. 76, 107
 Clemente, M.A. 191
 Clemente, S. 81
 Clerici, E. 61, 223
 Cobelli, O. De 84, 204
 Cocchi, A. 133
 Cocco, G. 118
 Cocuzza, P. 79
 Colangione, M.M. 182
 Colangione, S. 85, 110
 Colangione, S.P. 82, 219
 Colella, M. 197
 Colle, C. De 48, 67, 111
 Colombo, A. 176
 Colombo, R. 204
 Colonna, E. 106
 Comandone, A. 123
 Comi, S. 82, 198
 Comito, T. 61, 223
 Compagnone, G. 61, 212
 Configliacco, E. 69, 141
 Conti, A. 196
 Coraggio, G. 91
 Cornetto, A. Peruzzo 67, 177
 Corsa, P. 192
 Cortese, G. 215
 Cortesi, A. 93
 Corti, L. 33, 75, 179
 Corvisiero, R. 104
 Corvò, R. 69, 131
 Cosentino, D. 131
 Cosentino, V. 201
 Cosmo, D. Di 78, 112
 Cossa, S. 191
 Costa, L. 56
 Costantini, S. 122
 Cox, C. 117
 Cozzaglio, C. 168
 Cozzarini, C. 87, 161
 Cozzi, S. 72
 Crau, M. 149
 Crispo, A. 106
 Cristiano, L. 60, 183
 Cristiano, O.A. 137
 Cristino, D. di 222
 Cristofaro, C. 152
 Cucci, E. 135
 Cumis, I. Iamundo De 121
 Curcio, B. 127
 Cuscunà, D. 154
 D'Agostino, G. 88
 D'Agostino, N. 148
 D'Abbiero, N. 77
 D'Agostino, G.R. 65
 D'Agostino, L.S. 177
 D'Agostino, R. 65, 112
 D'Aiuto, M. 102
 D'Alessandro, M. 218
 D'Ambrosio, C. 97, 167
 D'Ambrosio, M.S. 189
 D'Andrea, P. 220
 D'Angelillo, R.M. 59, 145
 D'Angelo, E. 59
 D'Avella, D. 33
 D'Incà, G. 220
 D'Onofrio, G. 218
 D'Urbano, N. 200
 Dawotola, D.A. 51
 Deantoni, C. 171
 Deantonio, L. 72, 111
 Deidda, A. 121
 Deidda, M.A. 121
 DeIudicibus, C. 117
 Deli, A.M. 161
 Delia, P. 165
 Delishai, D. 91
 Dell'Acqua, V. 99, 109
 Dell'Anna, C. 127
 Dell'Oca, I. 87, 119
 Delmastro, E. 173
 Denaro, N. 48
 Deodato, F. 51, 54, 135
 Desanctis, V. 48
 Desideri, I. 47, 64, 101
 Dessì, M. 141
 Destito, A. 106
 Detti, B. 58, 153
 Dicuonzo, S. 109
 DiDonato, A. 186
 DiFranco, R. 107
 Digesù, C. 51, 79, 152, 155
 Diletto, B. 54, 196
 Dinapoli, N. 54, 138
 Dio, A. Di 48, 67, 111
 Dionisi, F. 99, 207
 Dispinzieri, M. 85
 Divan, C. 81
 Djaballah, S. Ahcene 179
 Dognini, J. 113
 Doino, D. 63, 213
 Donadoni, L. 160
 Donato, A. Di 66, 194
 Donato, V. 113
 Donetti, M. 210
 Donis, L. 57
 Donisi, P.M. 115
 Donno, E. 191
 Draghini, L. 36, 89, 142
 Dragonetti, A. 133
 Duranti, C. 110
 Elmo, M. 137
 Enfasi, M. 118
 Ennadir, A. 116
 Enrici, R. Maurizi 55, 107
 Enrici, R.M. 71
 Errico, A. 78, 112
 Esposito, M. 109
 Esposti, C. Degli 90, 166
 Evangelista, G. 134
 Fabbietti, L. 122
 Fabiano, R.L. 106
 Fabiano, R.L. 124
 Fabrini, M.G. 79, 189
 Facci, E. 41
 Facco, E. 94
 Face, B. La 81

- Falco, M.D. 93
 Falco, T. 71, 203
 Falcone, E. 127
 Falcone, S. 125
 Falivene, S. 53, 102
 Fallai, C. 73, 222
 Fanelli, A. 146
 Fanetti, G. 109
 Fanti, S. 60, 218
 Fantini, M. 94
 Farigu, R. 121
 Farina, E. 218
 Fassi, A. 68
 Fava, G. 210
 Favero, A. 64
 Favia, A. 78, 112
 Favretto, M.S. 76, 190
 Fazio, V. 164
 Felice, F. De 177
 Fellin, F. 100, 126
 Fellin, G. 81
 Fenu, F. 122
 Ferella, L. 92
 Ferraioli, P. 102
 Ferrara, E. 57, 193
 Ferrarese, F. 197
 Ferrari, A. 136
 Ferrario, S. 84
 Ferraro, A. 93
 Ferrazza, P. 79
 Ferrera, G. 129
 Ferri, F. 153
 Ferro, A. 195
 Ferro, M. 54, 135
 Fersino, S. 103
 Ferullo, A. 195
 Festuccia, C. 202
 Fiandra, C. 162
 Fidanza, C. 218
 Figlia, V. 124
 Filippi, A. 48, 111
 Filippi, A.R. 35, 50, 57, 120
 Fillini, C. 89
 Fionda, B. 176
 Fiore, M. 59, 145
 Fiore, M.R. 210
 Fiore, MR. 60, 208
 Fiorentino, A. 103
 Fiorentino, G. 189
 Fiorica, F. 79, 149
 Fiorino, C. 87, 161
 Fissi, S. 68
 Floreno, B. 66, 186
 Fodor, A. 87, 147
 Fodor, C. 62, 204
 Fondelli, S. 109
 Fontana, P. 115
 Fornezza, U. 190
 Forni, F. 157
 Forte, L. 79, 149
 Foscarini, F. 71
 Fossati, P. 60, 208, 209
 Fozza, A. 48, 67, 111
 Frakulli, R. 61, 212
 Francavilla, M.C. 167
 Franceschini, D. 65, 101
 Franchini, G. 73
 Francia, C. 142
 Francisco, S. Nurmahomed 56
 Franco, P. 48, 67, 111
 Franco, R. Di 53, 102
 Francolini, G. 58
 Franzese, C. 61, 223
 Franzese, P. 92, 202
 Franzone, P. 50
 Frascino, V. 176
 Fratticci, A. 202
 Frezza, G. 61, 176
 Frisani, P. 206
 Friso, M.L. 94
 Frongillo, E. 195
 Furfaro, I. 58, 101
 Furlani, C. 73
 Fusco, V. 81
 Fusella, M. 50, 120
 Gabriele, P. 173
 Gadaleta, C.D. 164
 Gaetano, M. 195
 Gaito, S. 56
 Galani, D. 147
 Galeandro, M. 55, 121
 Galeotti, R. 149
 Galla, A. 63, 185
 Galli, J. 74, 138
 Gallio, E. 60, 208
 Galuppi, A. 93, 212
 Galuppo, S. 179
 Gambacorta, M.A. 15, 58, 157
 Gambaro, G. 111
 Gandinelli, G. 100
 Garancini, S. 63
 Garcia, M. 222
 Gardani, G. 73, 103
 Garelli, S. 226
 Garibaldi, C. 82, 219
 Garibaldi, E. 173
 Gastaldi, E. 81
 Gatta, R. 50
 Gatto, G. 198
 Gaudino, A. 223
 Gava, A. 13, 48, 197
 Gava, M. 49, 197
 Gawhary, R. El 97, 112, 167
 Gennari, P.G. 109
 Gennaro, D. Di 127
 Genova, D. Di 202
 Genovesi, D. 37, 50, 70, 160
 Gentile, G. 203
 Gentile, P. 97, 112
 Georgopoulos, A. 160
 Gerardi, M. 209
 Gerardi, M.A. 204
 Ghedi, B. 81
 Gherardi, F. 85, 198
 Ghetti, C. 127
 Ghi, M.G. 48
 Ghirardelli, P. 56
 Ghirelli, A. 109
 Ghiso, G. 81
 Giaccherini, L. 75
 Jacobazzi, P. 56
 Giacomelli, I. 47, 58
 Giandini, T. 73, 201
 Gianolli, L. 87
 Giglio, G. 54, 135
 Gioia, G. Di 79, 152
 Giordanengo, S. 210
 Giordano, M. 153
 Giorgi, C. 89, 143
 Girardi, A. 134
 Girelli, G. 67, 163
 Giri, M.G. 210
 Girlando, A. 148
 Giudici, S. 128
 Giugliano, F.M. 53, 102
 Giugliano, G. 136
 Gobitti, C. 73
 Gori, S. 103
 Gottardo, S. 63, 204
 Granata, R. 73
 Grando, G. 73
 Grapulin, L. 117
 Grasso, R. 185
 Gravina, G.L. 92, 202
 Grazia, A.M. Di 47, 150

- Greco, A. 55
 Greco, C. 66, 186
 Greco, D. 120
 Gregori, L. 92
 Gregucci, F. 105
 Grespi, S. 146
 Greto, D. 10, 58
 Gribaudo, S. 12, 67
 Grigoletto, R. 40
 Grillo-Ruggieri, F. 104
 Grillo, A. 124
 Grimaldi, P. 183
 Griseri, M. 13, 197
 Grisotto, S. 222
 Gritti, G. 89
 Groff, E. 94
 Grondelli, C. 77
 Grosso, P. 125
 Gruppuso, V. 124
 Guameri, A. 81, 162
 Gucci, M. 124
 Guenzi, M. 19, 69, 141
 Guernieri, M. 127
 Guffi, M. 117
 Guida, C. 137
 Guido, A. 93, 198
 Gumina, C. 103
 Guzzo, M. 73

 Held, K.D. 202

 Iacovelli, N.A. 73
 Iacoviello, G. 217
 Iadanza, L. 68, 158
 Iannacone, E. 59, 96, 145, 147
 Iannalfi, A. 60, 208
 Iannelli, A. 214
 Ianni, R. 125
 Iannone, T. 102
 Iati, G. 91, 196
 Ielo, I. 196
 Iervolino, C. 137
 Iftode, C. 61, 223
 Incerti, E. 87
 Indrieri, P. 131
 Ingrosso, G. 94, 222
 Ingrosso, M. 80, 152
 Invernizzi, M. 98, 144
 Iori, M. 77, 126
 Iotti, C. 55, 121
 Ippolito, E. 31, 66, 152
 Italia, C. 204

 Italiani, M. 66, 143
 Iurato, A. 59, 145
 Ivaldi, G. 89
 Ivaldi, G.B. 68, 139

 Jaouni, M. El 191
 Jereczek-Fossa, B.A. 18, 62, 81, 109, 204, 205

 Kawtarani, A. 127
 Kigula-Mugambe, J. 51
 Kirienko, M. 87
 Krengli, M. 57, 111

 Labropoulos, F. 93
 Lacanà, G. 96
 Laffranchi, A. 223
 Lallo, A. Di 155
 Lamacchia, A. 78, 112, 122, 125, 132, 172
 Lamanna, G. 69, 141
 Lambertini, D. 77
 Lamine, L. Mohamed 59
 Lancia, A. 94, 222
 Lanfranchi, B. 56
 Langendijk, J.A. 48
 Lanzillo, A.M. 203
 Larossa, G. 152
 Lastrucci, L. 109
 Laterza, G. 85
 Laudando, C. 106
 Lauriola, P. 214
 Lay, G.C. 121, 203
 Lazzari, G. 81
 Lazzari, R. 109
 Leali, C. 120
 Leonardi, C. 51, 99, 109
 Leonardi, M.C. 99, 109
 Leonulli, B. Grilli 109
 Leporace, A. 117
 Levis, M. 48, 57, 173
 Levra, N. Giaj 57, 103
 Liardo, R.L.E. 119
 Licitra, L. 48, 73
 Liguoro, M. De 55
 Lioce, M. 104
 Liotta, M. 68
 Lisi, R. 228
 Livi, L. 45, 47, 58, 101
 Lobefalo, F. 98, 223
 Locati, L. 73
 Loffreda, M. 189
 Loi, G. 63, 111

 Loi, M. 58, 153
 Lombardo, E. 189
 Longo, S. 182
 Lopci, E. 61
 Lora, O. 105
 Loreggian, L. 75
 Lorentini, S. 210
 Lorenzo, R. Gimenez De 118
 Loreti, G. 212
 Losa, A. 81
 Losardo, P.L. 127
 Losco, A. 127
 Lozza, L. 201
 Luca, C. De 47, 64, 101
 Luciani, M. 71
 Lucido, M. 140
 Lucido, M.R. 128
 Lullo, L. Di 135
 Luraschi, R. 82
 Luzi, S. 83

 Macchia, G. 51, 54, 135
 Maddalo, M. 71
 Maggi, S. 122
 Maggio, A. 174
 Maggio, F. 128
 Maghella, F. 78
 Magli, A. 162
 Magnani, T. 204
 Magnante, A.L. 228
 Magrini, S.M. 26, 50, 56, 77, 81, 106
 Magro, G. 210
 Maione, C. 215
 Maisonneuve, P. 109
 Majo, R. De 109
 Malcangi, C.M. 78, 112
 Malinverni, G. 176
 Mammucari, M. 178
 Mancini, M. 202
 Mancosu, P. 61
 Mancuso, A. 58
 Mancuso, F. 55, 107
 Mandoliti, G. 49, 197
 Manfreda, I. 111
 Manfrida, S. 182
 Mangiacotti, F. 81
 Mangiantini, M. 191
 Mangili, P. 81
 Mantello, G. 122
 Mantini, G. 51, 58, 139
 Mantovani, C. 57
 Manzi, S. 218

- Manzin, E. 163
 Marafioti, L. 131
 Marampon, F. 92, 202
 Marangi, S. 80
 Maranzano, E. 36, 66, 142
 Marazzato, G. 197
 Marcatti, M. 119
 Marcenaro, M. 131
 Marchese, R. 118
 Marcucci, S. 215
 Margaritelli, M. 122
 Mari, C. 76, 190
 Mariano, G. 54, 149
 Marinelli, A. 149
 Marino, C. 148
 Marino, D. 116
 Marino, L. 47, 150
 Marletta, D. 172
 Marogna, S. 92, 186
 Maronta, D. 197
 Marra, A. 163
 Marrone, G. 183
 Martelli, M. 117
 Martilotta, M.A. 183
 Martinetti, M.T. 228
 Martinotti, A.M. 144
 Martinotti, A.S. 98
 Marvaso, G. 125
 Mascia, I. 75
 Masciocchi, C. 92
 Masciullo, S. 204
 Maselli, G. 156
 Masi, D. 78
 Masini, L. 57, 111
 Massacesi, M. 80, 152
 Massari, F. 15
 Massarut, S. 64
 Massenzo, A. 131
 Massocco, A. 103
 Mastrogiorgio, G. 155
 Masuelli, L. 94
 Mattana, F. 176
 Matteucci, F. 79, 189
 Matteucci, M. 59
 Matteucci, P. 96, 145
 Mattioli, R. 83
 Mattiucci, G.C. 58, 152
 Maucieri, A. 85
 Maurizi, F. 83, 176
 Mauro, R. 198
 Mazza, A. 184
 Mazza, M. 83
 Mazzarella, C. 58
 Mazzarella, E. 223
 Mazzarotto, R. 75, 218
 Mazzei, E. 106
 Mazzeo, E. 16, 59
 Mazzola, R. 103
 Mazzotti, V. 79, 189
 Mazzuoli, L. 189
 Meacci, F. 47, 64
 Meaglia, I. 68, 139
 Meattini, I. 47, 64, 101
 Medoro, S. 79, 149
 Meduri, B. 56
 Meliadò, G. 210
 Meneguolo, M. 220
 Menghini, V. 91, 189
 Menichelli, C. 146
 Mercuri, M. 186
 Meregalli, S. 176
 Merlotti, A. 50, 204
 Merola, M. 106
 Messina, A. 222
 Messina, F. 76, 190
 Miah, A. 126
 Miccichè, F. 54, 135
 Micera, R. 55
 Micheli, E. 64
 Midili, F. 91, 198
 Migliaccio, F. 67, 177
 Migliorati, R. 127
 Mignogna, M. 81
 Mignogna, S. 51, 54, 135
 Milani, A. 212
 Milella, A. 104
 Minateli, E. 73
 Minissale, A. 197
 Minniti, G. 30, 55, 183
 Mirabile, A. 48
 Mirandola, A. 60, 208
 Mirri, M.A. 81
 Missere, M. 149
 Mistrulli, L. 78
 Modesti, A. 94
 Molè, R. 106
 Molfese, E. 59, 145
 Molinaro, M.A. 106
 Molinelli, S. 60, 208
 Mollo, D. 60
 Molteni, M. 63
 Mon, G. 108
 Monaco, A. 130
 Monaco, F. 108
 Monari, F. 218
 Monica, B. Della 108
 Montagna, G. 110
 Montagnoli, A. 186
 Montagnoli, R. 76
 Montalto, A. 76, 183
 Monte, F. De 67, 111
 Montrone, S. 91, 189
 Morabito, A. 144
 Moraschi, M. 60
 Morbelli, S. 132
 Mordacchini, C. 63, 213
 Morelli, O. 133
 Morelli, P. 222
 Moretti, E. 162
 Moretto, F. 48, 57
 Morganti, A.G. 3, 51, 54, 79, 80, 135, 146
 Morganti, R. 91, 189
 Moriconi, U. 52, 70
 Mormino, M. 164
 Moro, G. 150
 Moroni, G. 83
 Morra, A. 51, 109
 Mortellaro, G. 164
 Moschini, I. 127
 Mossa, S. 92, 186
 Moussa, O. 170
 Munafò, T. 214
 Munoz, F. 162
 Muntoni, C. 47, 65, 153
 Muraglia, A. 75, 218
 Muraro, E. 23
 Murgia, A. 222
 Murgia, R. 203
 Murphy, B. 48
 Murro, L. Di 93
 Murru, M. 203
 Musacchio, M. 54, 153
 Musio, D. 78, 117
 Mussari, S. 81
 Musu, A.R. 203
 Muti, M. 142
 Muto, G. 175
 Muto, M. 68, 129
 Muto, P. 53, 102
 Muzio, J. Di 162
 Muzio, N.G. Di 87, 119
 Naccarato, S. 103
 Naimo, S. 103
 Nanni, C. 60
 Nardella, G. 118

- Nardi, A. 94
 Nardiello, B. 97, 187
 Nardone, A. 104
 Nardone, L. 58, 182
 Nardone, V. 95, 170
 Narici, S. 71
 Nastasi, U. 48, 67, 111
 Natalicchio, M.I. 206
 Natuno, A. 78, 112
 Nava, L. 81
 Navarria, F. 179
 Navarria, P. 61, 223
 Necchia, R. 104
 Negri, A. 113
 Negri, E. 111
 Nena, U. 179
 Nicodemo, M. 217
 Nicola, M. Di 86, 160
 Nicosia, L. 87, 117
 Nieddu, V. 106
 Niespolo, R. 99
 Niespolo, R.M. 151
 Nikolaou, A. 178
 Noulas, S. 75
 Novario, R. 213
 Ntreta, M. 61, 218
 Numico, G. 48
 Nuzzo, M. 52, 70, 215
- Olivari, L. 60
 Oliviero, S. 218
 Orecchia, R. 51, 60, 109, 224
 Orefici, E. 92, 186
 Oriolo, V. 118
 Orizio, F. 26
 Orlandi, E. 73
 Oro, F. 141
 Orsatti, M. 128
 Ortega, C. 175
 Osti, M.F. 30, 60, 89, 201
- Paesano, P. 117
 Pagana, A.S. 119
 Pagliuca, M. Di Genesio 63, 185
 Paia, F. 7, 74, 77
 Paiusco, M. 75, 113
 Palazzi, M. 133
 Palloni, T. 81
 Palma, A. Di 97, 112
 Palma, D. De 63
 Palma, G. De 123
 Palmieri, A. 180
- Palorini, F. 166
 Paludetti, G. 74, 138
 Palumbo, A. 228
 Palumbo, I. 51
 Palumbo, L. 180
 Pandini, S.A. 56
 Pane, E.E. 33
 Panizza, D. 60, 208
 Pansini, F. 84, 211
 Panzarasa, G. 193
 Paola, G. Di 217
 Paoletti, L. 109
 Paoletti, S. 127
 Paolini, M. 57, 193
 Paoluzzi, M. 81
 Pappalardi, B. 223
 Paradiso, F. 186
 Parente, S. 92
 Pariani, C. 201
 Parisi, S. 191
 Parmeggiani, C. 93
 Parrilla, C. 74, 138
 Pascali, A. 104
 Pasetti, M. 87, 119
 Pasinetti, N. 26, 71, 120
 Pasini, D. 54
 Pasquale, B. De 95, 119
 Pasqualetti, F. 79, 189
 Pasquali, G. 106
 Pasquetti, E. 58
 Pasquetti, E. Monteleone 64, 101
 Passoni, P. 162
 Pastina, P. 95, 170
 Pastore, G. 146
 Paula, U. De 181
 Pavanato, G. 49, 197
 Peccatori, J. 119
 Pedretti, S. 56, 168
 Pegurri, L. 56
 Pelizzo, M.R. 116
 Pellegrino, F. 94
 Pentimalli, S. 61, 223
 Pepe, A. 129
 Perdonà, S. 158
 Pergolizzi, S. 91, 165
 Perini, Z. 190
 Perna, L. 162
 Perna, N. 104
 Pernici, P. 109
 Perotti, C. 185
 Perra, E. 203
 Perrone, A. 191
- Perrotti, F. 86, 160
 Petralia, G. 62, 211
 Petrella, P. 218
 Petrocchi, A. 181
 Petrucci, R. 151
 Piazzolla, E. 191
 Picardi, V. 51, 79, 135
 Picchio, M. 87
 Pieragostino, D. 200
 Piergallini, L. 61
 Pieri, M. 90
 Piermattei, A. 149
 Piermattei, D. 203
 Pierro, A. 79, 149
 Pietrasanta, F. 94
 Pietrobon, F. 220
 Piga, C. 141
 Pignatelli, A. 167
 Pignoli, E. 73, 201
 Pilla, A. Di 214
 Pingitore, A. 216
 Pingitore, D. 106
 Pini, S. 109
 Pinton, P. Calzavara 120
 Piperno, G. 219
 Piras, D. 203
 Piredda, G. 92, 186
 Piro, F. 131
 Pirtoli, L. 95, 170
 Pisani, C. 57, 111
 Pisasale, G. 148
 Pisconti, S. 135
 Piserchia, M. 184
 Piva, C. 35, 50, 120
 Pizzolorusso, A. 123
 Placentino, A. 134
 Plantamura, N.M. 199
 Podgornii, A. 55, 121
 Podhradská, A. 50
 Poggese, L. 59, 145
 Pollara, L. 129
 Pompei, L. 189
 Ponti, E. 93, 222
 Ponti, E. De 73
 Ponticelli, P. 109
 Pontoriero, A. 91, 196
 Porcelli, D. 112
 Porcu, G. 203
 Porcu, P. 68, 139
 Porpiglia, F. 168
 Porru, S. 141
 Porta, M.R. La 67, 163

- Portaluri, M. 167
 Porzio, M. 128
 Pozzi, E. 68
 Pozzi, L. 63, 213
 Prati, V. 175
 Pressello, C. 113
 Pressello, M.C. 113
 Privitera, G. 95, 119
 Proietti, C. 86
 Pupillo, F. 132

 Quarto, G. 158

 Raber-Durlacher, J. 48
 Radicchia, V. 109
 Raffaele, L. 95, 165
 Ragona, R. 120
 Raguso, A. 192
 Ramella, S. 31, 66, 145
 Rampini, A. 109
 Rampino, M. 50
 Ranalli, L. 214
 Rancati, T. 166
 Ranuio, F. 183
 Ravaglia, V. 81
 Ravanelli, D. 207
 Ravo, V. 38, 53, 106
 Raza, G.H. 97, 167
 Rea, F. 177
 Reale, M. 202
 Reali, A. 134
 Redda, M.G. Ruo 134
 Reggiori, G. 61
 Rella, L. 104
 Renzi, F. De 102
 Renzis, C. De 91, 165
 Restaino, G. 146
 Ria, F. 98, 144
 Riboldi, V. 106
 Ricardi, U. 48, 57, 111
 Ricchetti, F. 103
 Ricciardi, M. 54, 157
 Richetto, V. 67
 Ricottone, N. 148
 Rifatto, C. 91, 196
 Rigante, M. 139
 Rinaldi, C. 186
 Rinaldi, C.G. 66, 194
 Ripamonti, C. 48
 Risoletti, E. 91, 196
 Rizzini, E. Lodi 127

 Rizzo, E.F. 95, 119
 Rizzotti, A. 210
 Rocca, M. Cossu 136
 Rocco, G. 144
 Rodari, M. 60, 223
 Rodolà, F. 182
 Roggio, A. 75, 113
 Romanella, M. 54, 154
 Romanelli, P. 198
 Romani, F. 61, 212
 Rombi, B. 207
 Roncadin, M. 64
 Ronchi, S. 60, 205
 Rondi, E. 62, 109
 Rondi, N. 89
 Rosa, N. De 195
 Rose, F. De 61, 223
 Rosetto, M.E. 189
 Rosmino, C. 48, 67, 111
 Rossi, F. 109
 Rossi, F. Dei 115
 Rossi, R. 142
 Rotmensz, N. 109
 Rovea, P. 48, 67, 111
 Ruatta, F. 175
 Rubbini, S. 49, 197
 Rubini, F.L. 78
 Rubino, G. 95
 Rubino, L. 59
 Ruggeri, R. 103
 Ruggieri, V. 92, 202
 Rupoli, S. 122
 Russi, E. 48
 Russi, E.G. 8
 Russo, I. 76, 107
 Russo, M. 189
 Russo, S. 60, 109

 Sacco, V. 162
 Saccomanno, A. 106
 Saita, G.G. 132
 Salah, T. 51, 54, 152
 Salamone, V. 95, 165
 Salerno, F. 177
 Salerno, G. 146
 Salgarello, M. 212
 Sallustio, G. 54, 157
 Salvadori, G. 119
 Salviato, E. 149
 Salvo, S. De 165
 Sanctis, V. De 50, 60, 107

 Sanpaolo, G. 213
 Sansotta, G. 165
 Santini, R. 81
 Santis, M.C. De 201
 Santo, S. Di 86, 160
 Santoni, R. 93, 222
 Santoro, L. 81
 Santoro, M. 188
 Santoro, M.A. 106
 Saporetti, F. 87
 Sardaro, A. 178
 Sardo, A. 128
 Sarti, E. 106
 Sartori, G. 73
 Sbalchiero, A. 161
 Scaccia, S. 183
 Scafa, D. 120
 Scalabrino, G. 71, 107
 Scapati, A.M. 186
 Scapati, A.M. 92
 Scaringi, C. 30, 55, 183
 Scartoni, D. 64, 101
 Scarzello, G. 33
 Scattolin, A.M. 115
 Schinaia, G. 81
 Schips, L. 153
 Schirra, V. 92, 186
 Schwarz, M. 100, 126
 Sciacero, P. 67, 163
 Scimone, G. 127
 Sciumè, F. 124
 Scoccia, E. 68
 Scoccianti, S. 28, 58
 Scognamillo, G. 104
 Scorsetti, M. 61, 204
 Scotti, V. 47, 64, 101
 Scuderi, A. 95, 119
 Sebaste, L. 95, 225
 Selli, S. 119
 Semeraro, L. 170
 Sepulcri, M. 105
 Serafini, F. 204
 Serafini, G. 135
 Servodio, O. 197
 Sguazzini, O. 106
 Shima, B. 228
 Shukulli, E. 61, 75
 Sibio, D. 142
 Sicignano, G. 103
 Sicilia, A. 66, 186
 Siciliano, R. 183

- Siepe, G. 61
 Signor, M. 176
 Silipigni, S. 66, 186
 Silvano, G. 81
 Simmaco, M. 201
 Simoni, N. 55
 Simoni, N. 55
 Simontacchi, G. 50, 81, 153
 Sini, C. 162
 Siragusa, C. 91, 198
 Slim, N. 147
 Smaniotto, D. 138
 Sola, B. 48, 67, 111
 Solazzo, A.P. 118
 Solla, I. 121
 Spagnoletti, G. 118
 Spatola, C. 95, 119
 Spera, A. 175
 Spera, G. 80
 Spiazzi, L. 26, 56, 106
 Spirito, M. De 149
 Squeo, G. 78, 112
 Stampone, E. 206
 Staso, M. Di 92, 202
 Stazio, F. Di 195
 Stefanacci, M. 81
 Stefanelli, A. 79, 149
 Stefani, A. De 106
 Stefania, T. 127
 Storti, S. 155
 Stracci, F. 51
 Stritoni, P. 94
 Stucchi, P. 213
 Surgo, A. 136

 Tabacchi, E. 218
 Tabarelli, P. 68
 Tagliaferri, L. 152
 Takanen, S. 228
 Talamini, R. 73
 Tamborra, P. 114
 Taraborrelli, M. 52, 70
 Tasciotti, L. 52, 70
 Tebano, U. 113
 Tenconi, C. 222
 Terenzi, S. 222
 Terlizzi, A. 85
 Terrevazzi, S. 103
 Testa, E. 83
 Testa, I. 51
 Testolin, A. 102
 Timon, G. 226

 Tini, P. 95, 170
 Tinterri, C. 65
 Tirone, G. 126
 Tisato, A.M. 116
 Tocco, A. 95, 165
 Todaro, A. 148
 Tofani, S. 67, 177
 Toledo, D. 68
 Tolento, G. 218
 Tolu, B. 93, 222
 Tomatis, S. 61, 223
 Tombolini, V. 78, 117
 Tomei, F. 146
 Tomio, L. 89
 Tommasi, S. De 110
 Tommaso, C. De 167
 Tommaso, M. Di 70, 200
 Tonetto, F. 105
 Toninelli, M. 108
 Tonoli, S. 50, 71
 Tontini, L. 90
 Topulli, J. 74
 Torielli, P. 67, 177
 Torre, G. 51, 54, 135
 Torrente, S. 117
 Tosi, E. 55
 Tozzi, A. 61, 223
 Traficante, D. 146
 Tramacere, F. 167
 Traversa, M. 164
 Trecca, P. 147
 Trentin, L. 179
 Trevisan, F. 120
 Trevisiol, E. 134
 Triggiani, L. 56, 168
 Trignani, M. 52, 70, 160
 Trino, E. 173
 Trippa, F. 66, 142
 Trodella, L. 59, 145
 Trodella, L.E. 59, 145
 Troiano, M. 191
 Trombetta, L. 64, 153
 Trovo, M. 64
 Trovò, M. 10
 Trovo, M.G. 64
 Trovò, M.G. 22, 73
 Tseroni, V. 48, 67, 111
 Tubin, S. 146
 Tucci, A. 120
 Tullio, D. de 41
 Tupulli, J. 47, 65
 Turano, P. 218

 Turazza, M. 103
 Turco, E. 56
 Turkaj, A. 47, 64, 101

 Umina, V. 47, 150
 Urpis, M. 120
 Ursini, L.A. 52, 70
 Ursino, S. 79, 189

 Vaccaro, C. 125
 Vaccheri, E. 73
 Vagge, S. 24, 131
 Valdagni, R. 166
 Valenti, M. 122
 Valentini, V. 51, 54, 135
 Valentino, M. 97, 167
 Valeriani, M. 60, 183
 Valeriani, V. 99
 Valerio, G. 218
 Valieri, L. 41
 Vallerga, F. 128
 Valli, I. 59
 Valvo, F. 60, 208
 Valzano, S. 63, 117
 Vangone, A. 218
 Vanini, R. 90
 Vannini, M. 170
 Vavassori, A. 81, 198
 Vavassori, V. 166
 Vecchio, S. 131
 Vennarini, S. 207
 Veraldi, A. 61
 Verde, G. La 183
 Verghetta, M.E. La 92, 202
 Vermorken, J.B. 48
 Verna, L. 97, 112
 Verna, R. 134
 Verri, E. 136
 Vianello, F. 116
 Vicenzi, L. 122
 Vidali, C. 43
 Vidano, G. 226
 Viero, P. 115
 Vigo, F. 77, 121
 Vigorito, S. 82, 136
 Villa, E. 61, 204
 Vinante, L. 100, 207
 Vinciguerra, A. 86, 160
 Vinella, M. 167
 Viola, P. 149
 Viridis, G. 49, 197
 Vischioni, B. 60, 208

- Vitali, E. 106
Vite, C. 98, 144
Vitolo, V. 60, 208
Volpacchio, G. 155
Vormola, R. 163
Woldemariam, A.A. 51
Wondemagegnhu, T. 51
Zaffaroni, N. 201
Zafiropoulos, D. 94
- Zanetti, I. Bossi 136
Zannoni, D. 84
Zei, G. 47, 58, 153
Zerbetto, F. 161
Zerini, D. 62, 211
Zicarelli, L. 131
Zicarelli, P. 131
Ziglio, F. 81
Zini, G. 149
- Zio, A. De 78, 112
Zoboli, S. 61
Zompatori, M. 93, 212
Zovato, S. 179
Zucca, S. 121
Zuccaro, L.M. 112
Zugaro, L. 92