

XXV CONGRESSO NAZIONALE

AIRO 2015

PALACONGRESSI - Rimini, 7-10 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
Via Marconi, 36 - 40122 Bologna
Tel. 051 4210559 - Fax 051 4210174
ercongressi@ercongressi.it
www.ercongressi.it

XXV CONGRESSO NAZIONALE

AIRO 2015

PALACONGRESSI - Rimini, 7-10 novembre



PRESIDENTE AIRO

Elvio G. Russi

PRESIDENTI DEL CONGRESSO

*Cynthia Aristei
Ernesto Maranzano*

CONSIGLIO DIRETTIVO AIRO

*Elvio G. Russi, Presidente
Alfio M. Di Grazia
Vittorio Donato
Paola Franzone
Antonio Grandinetti
Cesare Guida
Barbara A. Jereczek-Fossa
Francesco Lucà
Stefano M. Magrini
Giovanni Pavanato
Sara Ramella*

COMITATO SCIENTIFICO

*Filippo Alongi
Renzo Corvò
Domenico Genovesi
Lorenzo Livi
Alessio G. Morganti
Umberto Ricardi*

COMITATO ORGANIZZATORE LOCALE

*Marina Alessandro
Maria Luisa Basagni
Rita Bellavita
Luigia Chirico
Alessandro Frattegiani
Fabrizio Fusconi
Bianca Moira Panizza*

SEGRETERIA AIRO

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

SEGRETERIA EDITORIALE

*Haematologica
Via Giuseppe Belli, 4 - 27100 Pavia
Tel. 0382 27129 - Fax 0382 394705
m.moscatto@haematologica.org*

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

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

SEGRETERIA ALBERGHIERA

*AIA Palas
Via Baldini, 14 - 47921 Rimini
Tel. 0541 305874
prenotazioni@aiapalas.it
www.aiapalas.it*

XXV CONGRESSO NAZIONALE

AIRO 2015

PALACONGRESSI - Rimini, 7-10 novembre



INDICE

Programma	1
Comunicazioni Orali Selezionate	54
Comunicazioni Orali	58
Poster	100
Indice degli Autori	a



Programma

RADIOTERAPIA E NUOVE MOLECOLE BIOLOGICHE: IMPLICAZIONI CLINICHE

C. Greco, S. Ramella, M. Fiore, L. Trodella

Radioterapia Oncologica, Campus Bio-medico di Roma, Italia

La combinazione di chemioterapia con la radioterapia ha portato a significativi miglioramenti clinici in molti diversi tipi di tumori. Tuttavia, i meccanismi d'azione aspecifici di questi farmaci sono causa di un aumento degli effetti collaterali.

L'introduzione di nuove molecole a bersaglio biologico, apre nuovi scenari nel campo delle integrazioni radiochemioterapiche.

Con il rapido progredire della caratterizzazione biologica 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.

La terapia target agisce specificatamente su un bersaglio ben definito (usualmente una singola molecola) o su un pathway biologico (cruciale per la crescita neoplastica).

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'irradia-

zione dei tessuti sani circostanti.¹

L'ampliamento delle conoscenze circa la biologia molecolare delle neoplasie e del microambiente tumorale, la scoperta dei geni codificanti per i fattori di crescita dei tumori umani e delle proteine da loro codificate, dei segnali di trasduzione ha consentito di identificare dei nuovi bersagli terapeutici che associati allo sviluppo di tecnologie radioterapiche potrebbero consentire un miglioramento dell'outcome di pazienti affetti da cancro.

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, caratterizzate 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.²

In particolare è stata ampiamente studiata la via di trasduzione del segnale attivata dai recettori della "Erb family", coinvolti nei meccanismi di proliferazione e sopravvivenza cellulare. Tra questi, l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR o HER1) si presenta amplificato in numerose neoplasie solide, costituendo il target d'innovative strategie di trattamento.

L'attivazione dei recettori dell'Erb Family si è dimostrata un processo indispensabile per la trasmissione dei segnali di proliferazione e di sopravvivenza cellulare, che avvengono per un processo di fosforilazione mediata dall'ATP del dominio tirosin-chinasi della porzione endocellulare del recettore.

Contro il dominio tirosin-chinasi sono state sintetizzate numerose piccole molecole in grado di inibire reversibilmente o meno la fosforilazione delle Tirosin-chinasi (come l'Erlotinib o il Gefitinib), mentre anticor-

pi monoclonali, come il Cetuximab, diretti contro la porzione esterna della proteina EGFR, sono in grado di interferire con l'attività dei ligandi e quindi di ostacolare l'attivazione extracellulare del recettore.

Questo recettore riveste un ruolo fondamentale nel normale sviluppo degli organi e in particolare nello sviluppo di nuovi vasi e nei processi di differenziazione, proliferazione e sopravvivenza cellulare.³

In molte neoplasie EGFR e i suoi ligandi, EGF e TGF-alfa, sono espressi in misura più rilevante, con percentuali variabili a seconda dell'istotipo; sono iperespressi soprattutto negli adenocarcinomi del colon-retto, nelle neoplasie del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e nelle neoplasie squamose della regione testa-collo, dove elevati livelli di mRNA e proteine di EGFR sono riscontrabili nell'80-90% delle lesioni.

L'iperespressione dell'EGFR è stata associata ad una prognosi peggiore e ad una risposta ridotta ai trattamenti chemio e radioterapici. Molti studi preclinici e clinici hanno dimostrato che l'iperespressione di EGFR è associato a una riduzione del controllo locale dopo radioterapia.

Lo studio degli inibitori 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 e un aumento dell'espressione della ciclina D1, principalmente attraverso la cascata proliferativa correlata alla proteina Ras-mitogena dipendente, che in studi su modelli 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'augmentata proliferazione. Dunque inibizione di EGFR incrementa la radiosensibilità.⁴

Le esperienze cliniche d'integrazione tra radioterapia e terapie biologiche dirette contro l'EGFR hanno prodotto risultati contrastanti e in tal caso deludenti rispetto alle aspettative probabilmente a causa di una mancata valutazione dei fattori molecolari e biologici della neoplasia, indispensabile per selezionare quella categoria di pazienti che realmente possono beneficiare del trattamento combinato con farmaci a bersaglio molecolare.

Altro interessante oggetto di studio è rappresentato

dall'angiogenesi, ovvero la formazione di nuovi vasi, processo essenziale per la crescita e la metastatizzazione del tumore.

Il fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*) è un mediatore chiave dell'angiogenesi tumorale. Il VEGF ha un ruolo limitato nell'angiogenesi fisiologica e per questo rappresenta un bersaglio ideale per gli agenti terapeutici disegnati per inibire l'angiogenesi neoplastica.

Come avviene per i tessuti sani, anche per i tumori solidi l'accrescimento e la sopravvivenza dipendono dalla presenza di un'estesa rete di vasi sanguigni.

Inoltre, la capacità del tumore di formare metastasi dipende in grande misura dallo sviluppo di una propria vascolarizzazione.

Studi preclinici e clinici hanno dimostrato un possibile ruolo dei farmaci antiangiogenetici in associazione alla radioterapia.

È stato dimostrato che i livelli di VEGF, in diverse linee cellulari neoplastiche aumentano progressivamente nel tempo dopo radioterapia.

Studi *in vitro* e *in vivo* su modelli murini, hanno dimostrato un effetto radio sensibilizzante su linee cellulari di tumori polmonari e glioblastomi di anticorpi anti VEGF.

L'incubazione di cellule tumorali con anticorpi anti-VEGF prima dell'irradiazione possiede un effetto antitumorale sinergico e additivo.⁵

Purtroppo anche in questo caso l'uso di farmaci antiangiogenetici non ha sempre dimostrato in clinica vantaggi nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti e un contestuale aumento della tossicità.⁶

Nonostante queste premesse, c'è motivo di credere che le strategie future siano efficaci visto che sono stati identificati una serie di biomarcatori in grado di predire efficacemente la risposta alle diverse "targeted therapy".

Per esempio molte cellule neoplastiche presentano costitutivamente attivate molecole situate a valle del recettore dell'EGF e che quindi non rispondono a farmaci quali cetuximab o piccole molecole.

Gli ultimi anni hanno visto lo sviluppo di inibitori selettivi contro diversi componenti della via PI3K-AKT e Raf-MEK-ERK, quali BKM120, MK-2206, Everolimus e AZD6244, che bloccano PI3K, AKT, mTOR, e MEK, rispettivamente. Tutti questi farmaci inibiscono molecole a valle di EGFR Ras e hanno dimostrato di aumentare la radiosensibilità intrinseca di più linee cellulari tumorali e molti di questi sono tuttora oggetto di valutazione in associazione alla radioterapia in studi clinici di fase I-II (1).

Lo sviluppo di farmaci ad azione specifica sui meccanismi di riparazione del danno radioindotto (inibitori di PARP o di ATR) potrebbero ulteriormente ampliare la possibilità di alterare l'intrinseca radio-resistenza dei tumori.

Grande interesse suscita inoltre l'associazione tra la radioterapia e l'immunoterapia con lo scopo di migliorare la risposta non solo a livello della sede irradiata ma contemporaneamente a livello sistemico mediante atti-

vazione della risposta immunologica antitumorale.

È il caso dell'ipilimumab, anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene CTLA-4 impiegato nella terapia dei melanomi, che ha consentito di ottenere risposte su siti distanti dalle aree irradiate per effetto *abscopal*.⁷

Ci sono evidenze che la radioterapia induce la produzione di antigeni tumorali in grado di attivare la risposta immunologica dell'ospite e pertanto agisca come immunostimolatore favorendo l'attivazione delle cellule T.

D'altro canto la radioterapia aumenta l'espressione di ligandi quali PD-L1 sulla cellula tumorale che al contrario sono in grado di inibire la risposta immunitaria.

Farmaci quali il Nivolumab agiscono come immunomodulatori, bloccando proteine quali PD-1 (Programmed cell death 1), un recettore co-inibitorio espresso dai linfociti T attivati, necessario per eludere la sorveglianza immunitaria. Il blocco di tale proteina potrebbe superare la resistenza immunitaria e mediare la regressione del tumore.⁸

La combinazione di radiazioni con inibitori di PD-1 o PD-L1, quali MED14736, pembrolizumab, e nivolumab, sono al momento oggetto di indagine.

Studi preclinici, *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato un beneficio dell'associazione di farmaci biologici e schemi radiochemioterapici standard, non sempre confermato da studi clinici.

Appare pertanto urgente un chiarimento sui reali vantaggi dei nuovi farmaci nelle diverse situazioni cliniche.

La complessità attuale delle tecnologie in uso, richiede più che in passato un'attenta valutazione del reale contributo delle nuove possibilità terapeutiche e una chiara distinzione tra ciò che è materia di studio e ciò che rappresenta un consolidato standard terapeutico.

L'avvento delle nuove conoscenze e delle nuove molecole si sta inoltre accompagnando a una crescita esponenziale dei costi di trattamento in oncologia. Questo genera un problema di sostenibilità economica e la necessità di una valutazione che comprenda anche gli aspetti economici delle terapie.

Per queste ragioni risulta indispensabile sia in una prospettiva farmaco-economica (rapporto costo-beneficio), sia per un miglioramento dei risultati terapeutici, un approccio che tenga conto di fattori prognostici e predittivi e la conoscenza di marcatori biomolecolari necessari per personalizzare i trattamenti oncologici

blocking antibody Potentiates radiation induced long term control of human tumor xenograft. *Cancer research* 61 39-44 Jan 1 2001.

6. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *New Engl J Med* 2014;370(8):699-708.
7. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *New Engl J Med* 2012;366(10):925-31.
8. Simon J, Amy L, Adlard, Grazyna Lipowska-Bhalla et al. Acquired Resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 Blockade; *Cancer Research*;74 (19) October 2014

LA TOSSICITÀ CORRELATA AL TRATTAMENTO NEI TUMORI DEL DISTRETTO CERVICO-CEFALICO: TRA MODERNA RADIOTERAPIA E TERAPIE INTEGRATE DI SUPPORTO

R. Mazzola

Scuola di specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli studi di Palermo, Ospedale Sacro Cuore, Negrar (Verona), Italia

Nel trattamento delle neoplasie del distretto cervico-cefalico, la xerostomia e i disturbi correlati ai disordini della deglutizione rappresentano spesso rilevanti effetti collaterali quali esito del danno da radiazioni agli organi a rischio, con compromissione della qualità di vita dei pazienti.^{1,2} La gestione delle tossicità risulta spesso complessa, necessitando l'apporto di competenze a livello multidisciplinare.

Nell'ultimo decennio l'attenzione da parte della comunità degli Oncologi Radioterapisti si è focalizzata nel tentativo di minimizzare le tossicità correlate ai trattamenti radianti. I progressi tecnologici e le conoscenze delle dinamiche fisiopatologiche correlate al danno da radiazioni ionizzanti hanno notevolmente migliorato i trattamenti stessi, permettendo di ridurre l'incidenza e la gravità degli effetti tossici correlati. In tema di avanzamenti tecnologici l'utilizzo dell'intensità modulata della dose (IMRT) e della radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) hanno contribuito enormemente a migliorare l'accuratezza dei trattamenti radianti. In aggiunta, l'integrazione dell'imaging multimodale ha permesso di migliorare la definizione e localizzazione dei volumi tumorali contribuendo al risparmio delle strutture sane viciniori.³

I risultati derivanti dallo studio PARSPORT sostengono con forza il ruolo dell'IMRT nell'ottica di risparmio di dose alle ghiandole parotidi e riduzione dell'incidenza di xerostomia. Infatti, ad un follow up di 24 mesi, i pazienti trattati con IMRT manifestavano un minor grado di xerostomia di grado moderato-severo ed un maggior tasso di recupero funzionale delle parotidi rispetto al trattamento convenzionale.⁴ Incertezze correlate alle modificazioni anatomiche durante il trattamento radioterapico possono influenzare la dose effettivamente somministrata agli organi a rischio con possibile sovradosaggio di dose. Pertanto nel trattamento delle neoplasie del distretto cervico-facciale, una strategia terapeutica di tipo adattativo, ben nota con il termine di

Bibliografia

1. Geoff S. Higgins, Sean M. O' Cathail b, Ruth J. Muschel, W. Gillies McKenna-Drug radiotherapy combinations: Review of previous failures and reasons for future optimism *Cancer Treatment Reviews* 41 (2015) 105-113.
2. Bentzen SM, Harai PM, Bernier J. Exploitable mechanism for combining drugs with radiation: Concept, achievements and future directions. *Nat Clin Oncol* 4:172-180, 2007.
3. Bernier J, Schneider D. Cetuximab combined with radiotherapy: an alternative to chemoradiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Eur J Cancer* 2007; 43: 35-45.
4. Baumann M, Krause M. Targeting the epidermal growth factor receptor in radiotherapy: radiobiological mechanisms, preclinical and clinical results. *Radiother Oncol*, 2004.
5. Kozin et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2

“*adaptive radiotherapy*”, potrebbe essere utilizzata al fine di modulare la dose radiante realmente erogata agli organi a rischio ed eventualmente ridurre i tassi di tossicità, sebbene non venga considerata di routine nella pratica clinica.⁵

Contrariamente ai dati disponibili sulla fisiopatologia parotidea e delle ghiandole salivari maggiori, rimangono questioni ancora aperte sulla possibilità di minimizzare gli effetti da radioterapia conseguenti al danno delle strutture deglutitorie. Il lavoro pionieristico di Eisbruch et al. ha riportato una probabile correlazione tra la dose ricevuta dai muscoli costrittori del faringe e la disfagia tardiva, evidenziando come tali componenti dell'apparato deglutitorio possano essere risparmiati in caso di trattamento con IMRT.⁶ Da allora, diversi studi hanno trovato una probabile correlazione tra rischio di disfagia tardiva di grado severo con necessità permanente di gastrostomia endoscopica percutanea (per garantire un adeguato apporto nutrizionale) e/o di aspirazione e conseguente *ab ingestis* con la dose ricevuta da diverse strutture coinvolte nel meccanismo della deglutizione: muscoli costrittori faringei (superiore, medio ed inferiore), esofago cervicale, laringe sopraglottica.^{7,8} I risultati ottenuti sono piuttosto discordanti in termini di dose e volumi da attenzionare, bias probabilmente legati a problematiche di tipo metodologico (utilizzo o meno di indagini strumentali per la quantificazione del danno), della definizione degli endpoints degli studi e alla differente definizione anatomica delle strutture coinvolte. Per ovviare a quest'ultima incertezza, un panel di esperti ha recentemente definito le linee guida di contornazione delle strutture implicate nel processo della deglutizione.⁹ Nella disfagia in corso di trattamento un ruolo determinante, in senso eziopatologico, è giocato dall'insorgenza della mucosite dolorosa del cavo orale e della mucosa faringeale, che, in una incidenza variabile dal 40% all'80% dei casi, impatta negativamente sulla compliance al trattamento e necessita di oppiacei. Diversi fattori possono influenzare l'incidenza e/o gravità, quali: il sito anatomico della malattia tumorale (in particolare le neoplasie del cavo orale e dell'orofaringe), il volume di trattamento radioterapico, il tipo di frazionamento, la dose totale, il tempo totale di trattamento e l'associazione con la chemioterapia. Sebbene nell'era del dose-painting è possibile ipotizzare la possibilità di definire vincoli di dose di tolleranza, almeno per la mucosa orale al di fuori dei volumi target, rimane arduo, ad oggi, l'obiettivo di minimizzare l'insorgenza della mucosite di grado moderato-severo a causa dell'intrinseca sensibilità delle mucose ai trattamenti anti-blastici.¹⁰ È possibile, piuttosto, individuare fattori predittivi di rischio di insorgenza di mucosite moderata-severa, selezionando, possibilmente, quella porzione di pazienti che potrebbe beneficiare tempestivamente e preventivamente di adeguate terapie di supporto. Tra i fattori predittivi, l'associazione con la chemioterapia *platinum-based*, il rapporto tra il volume della mucosa oro-faringea in toto con la mucosa al di fuori dei volumi target ad alte dosi e la mancanza di aderenza ad alcuni vincoli dose potrebbero drasticamente aumentare il rischio di insorgenza di mucosite di grado moderato-

severo in corso di trattamenti anti-blastici.¹¹

Il percorso di “*Personalizzazione dei trattamenti nei tumori del distretto cervico-cefalico*” sembrerebbe essere già avviato. Ulteriori sviluppi nelle conoscenze delle dinamiche fisiopatologiche correlate al danno da radiazioni ionizzanti possono ulteriormente ottimizzarlo.

Bibliografia

- Huang TL, Tsai WL, Chien CY, et al. Quality of life for head and neck cancer patients treated by combined modality therapy: the therapeutic benefit of technological advances in radiotherapy. *Qual Life Res.* 2010 Nov;19(9):1243-54
- Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, et al. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2008 Aug 1;26(22):3770-6
- Grégoire V, Langendijk JA, Nuyts S. Advances in Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 8
- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. PARSPORT trial management group. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011 Feb;12(2):127-36
- Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Langendijk JA, Sijtsma NM. Identifying patients who may benefit from adaptive radiotherapy: Does the literature on anatomic and dosimetric changes in head and neck organs at risk during radiotherapy provide information to help? *Radiother Oncol.* 2015 Jun;115(3):285-94
- Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Dec 1;60(5):1425-39
- Caudell JJ, Schaner PE, Meredith RF, et al. Factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 410-15
- Langendijk JA, Doornaert P, Rietveld DHF, et al. A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2009; 90: 189-95
- Christianen ME, Langendijk JA, Westerlaan HE, van de Water TA, Bijl HP. Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol.* 2011 Dec;101(3):394-402
- Lee IH, Eisbruch A. Mucositis versus tumor control: the therapeutic index of adding chemotherapy to irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Nov 15;75(4):1060-3
- Mazzola R, Ricchetti F, Fersino S, et al. Predictors of mucositis in oropharyngeal and oral cavity cancer in patients treated with volumetric modulated radiation treatment: A dose-volume analysis. *Head Neck.* 2015 Apr 27

CHEMIO(RADIO)TERAPIA NEOADIUVANTE NEL NSCLC

M. Fiore, S. Ramella, L. Trodella

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

Lo stadio IIIA del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) comprende al suo interno uno spettro molto ampio di presentazione di malattia. Nell'ambito di questo gruppo di pazienti, infatti, vengono inclusi sia coloro che alla diagnosi clinica non hanno sospetti di interessamento dei linfonodi mediastinici (cN0), ma

che tramite accertamenti invasivi presentano metastasi linfonodali microscopiche (pN2), sia pazienti che invece nel momento diagnostico presentano già linfonodi mediastinici palesemente metastatici (cN2), anche in più stazioni linfonodali.

Il trattamento radiochemioterapico neoadiuvante rappresenta uno degli approcci più moderni nel selezionato gruppo di pazienti cN2 in buone condizioni generali e potenzialmente operabili. In questo setting di pazienti la sola chirurgia consente di ottenere risultati non soddisfacenti con sopravvivenze a lungo termine al di sotto del 10%.¹ Proprio per questi risultati l'atteggiamento americano esclude l'atto chirurgico dal trattamento del paziente IIAN2, come indicato dalle linee guida internazionali del CHEST,² riconoscendo nella radiochemioterapia concomitante a base di platino la terapia di prima scelta. Di diverso approccio la scuola europea (ESMO), che a fronte dei buoni risultati ottenuti con l'induzione chemioterapia alla chirurgia, raccomanda invece questa modalità terapeutica per lo stesso gruppo di pazienti.³ Emerge quindi chiaramente che lo stadio IIAN2 rappresenta uno degli scenari più tipici su cui le diverse armi oncologiche (radioterapia, chemioterapia e chirurgia) possono integrarsi. I dati di letteratura ad oggi disponibili vedono l'assenza di studi di fase III con confronto diretto tra le due modalità terapeutiche. L'ipotesi più accreditata tuttavia è che esista un sottogruppo di pazienti, la cui selezione è ancora fonte di dibattito, che può beneficiare di un trattamento combinato più aggressivo.

Il trattamento neoadiuvante in quanto tale presenta sicuramente dei vantaggi ben conosciuti, tuttavia non è scevro da alcune limitazioni. Tra i vantaggi possiamo riconoscere: la possibilità di verificare la responsività del tumore alle diverse terapie; la maggior percentuale di pazienti che è in grado di completare il programma chemio(radio)terapico previsto; la possibilità di ottenere una risposta del tumore tale da far rientrare il paziente nei criteri di operabilità; la possibilità di controllare precocemente le micrometastasi. Le limitazioni riguardano principalmente aspetti quali il rinvio dell'atto chirurgico nei pazienti non responsivi alle terapie di induzione ed i potenziali effetti collaterali nel caso di una chirurgia maggiormente demolitiva (come ad esempio in caso di pneumonectomia destra). I principali obiettivi delle terapie neoadiuvanti possono essere riassunti in tre punti: 1) l'ottenimento della retrostadiazione patologica (o "downstaging"); 2) la possibilità di eseguire una resezione completa; 3) l'esecuzione di una chirurgia di tipo conservativo (lobectomia vs pneumonectomia).

Fin dai primi anni '90 la chemioterapia neoadiuvante in questo tipo di pazienti ha dato risultati promettenti. Rosell *et al.*⁴ nel 1992 hanno pubblicato i dati di uno studio randomizzato in cui 60 pazienti ricevevano o meno terapia neoadiuvante con mitomicina/ifosfamide/cisplatino. Il braccio che riceveva la terapia neoadiuvante mostrò una sopravvivenza statisticamente significativa di 22 versus 10 mesi ($p = 0.005$). Il follow up più ampio di questo studio⁵ confermò questi dati e mostrò la sopravvivenza a 5 anni del 17% a favore della terapia neoadiuvante versus 0% del braccio con sola chirurgia.

In seguito altri studi simili hanno portato a risultati contraddittori. Mentre in due^{6,7} c'è stato un beneficio in sopravvivenza, in altri tre⁸⁻¹⁰ non è stato dimostrato alcun vantaggio dall'aggiunta della chemioterapia neoadiuvante. Nel 2002 Depierre *et al.*¹¹ hanno pubblicato i dati di uno studio francese, con 355 pazienti allo stadio I-IIIa, in cui si dimostra come l'aggiunta della chemioterapia neoadiuvante nello stadio IIAN2 non porti alcun vantaggio in termini di sopravvivenza (HR = 1.04). Nel 2005 la meta-analisi di Berghmans *et al.*¹² valutò 6 precedenti studi indicando solo un beneficio marginale della chemioterapia neoadiuvante (HR = 0.66; intervallo di confidenza al 95% 0.48-0.93). Nel 2006 Burdett¹³ pubblicò una revisione della letteratura con una meta-analisi degli studi clinici randomizzati sull'efficacia della chemioterapia preoperatoria nel NSCLC. I dati di OS furono analizzati in 12 studi, per un totale di 988 pazienti. L'analisi dei dati dimostra un significativo incremento in sopravvivenza associato all'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante ($p=0.02$). Il valore di HR era 0.82 (intervallo di confidenza al 95% 0.69-0.97) indica un 18% di riduzione relativa del rischio di morte con la chemioterapia neoadiuvante. Questo dato corrisponde ad un miglioramento assoluto del 6% in 5 anni, ed un aumento della OS dal 14% al 20%. In seguito Gilligan *et al.*¹⁴ eseguirono una revisione degli studi precedenti aggiungendo lo studio MRC/EORTC/NVALT. La chemioterapia neoadiuvante determinava un aumento assoluto in sopravvivenza del 5% a 5 anni (1.507 pazienti, HR=0.88, intervallo di confidenza al 95% 0.76-1.01; $p=0.07$).

Lo standard della chemioterapia neoadiuvante è rappresentato dai nuovi regimi a due farmaci a base di platino: cisplatino-gemcitabina,¹⁵ cisplatino-docetaxel¹⁶ e carboplatino-paclitaxel¹⁷ con tassi di risposta media tra il 70.2% ed il 63%.

Nel tentativo di aumentare il non eccezionale controllo locale e la sopravvivenza, vi sono stati numerosi tentativi di incrementare le possibilità di resezione chirurgica, in questo gruppo di pazienti, utilizzando oltre che i trattamenti di chemioterapia neoadiuvante, anche associazioni di radiochemioterapia per tentare di riportare nei limiti della reseccabilità neoplasie anche avanzate e non operabili alla diagnosi.

Il primo studio interessante che ha affrontato questa problematica è lo SWOG 8805¹⁸ che ha impiegato la combinazione di etoposide e cisplatino concomitante alla radioterapia (45 Gy) seguito da chirurgia. I risultati sono stati incoraggianti in termini di sopravvivenza con la dimostrazione che la negativizzazione patologica dei linfonodi mediastinici dopo terapia neoadiuvante era un importante fattore prognostico, a differenza della risposta riscontrabile dalle immagini radiologiche, che, al contrario, non correlava con la sopravvivenza¹⁹ che è, senza dubbio, il più ampio mai condotto in questo gruppo di pazienti. Infatti, circa 400 pazienti affetti da NSCLC allo stadio T1-3N2 potenzialmente operabili venivano sottoposti a radiochemioterapia concomitante (cisplatino/etoposide e 45 Gy) e, se non in progressione, randomizzati a chirurgia con successivi 2 cicli di CT di consolidamento o a radioterapia curativa (fino a 61

Gy) anch'essa seguita da chemioterapia di consolidamento. I due bracci non differivano nella sopravvivenza complessiva, sebbene la sopravvivenza libera da progressione era a favore del braccio chirurgico, 12.8 mesi versus 10.5 rispettivamente. La quasi totalità degli altri studi di radiochemioterapia di induzione riportati sono prevalentemente di fase II o analisi retrospettive. Alcuni di essi riportano sopravvivenze interessanti (30% a 5 anni), ma frequentemente gravati da un incremento della tossicità del trattamento neoadiuvante (specie esofagea rispetto alla sola chemioterapia) e delle possibili complicanze chirurgiche. Con un follow-up limitato, non hanno dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza per nessun braccio di trattamento, pur se la radiochemioterapia neoadiuvante ha consentito di ottenere un tasso maggiore di risposte obiettive e di resezioni complete.

Bibliografia

- Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 1037-1049.
- Milroy R. Addition to the Lung Cancer Guidelines: an important new American College of Chest Physicians. *Chest* 2007; 132: 744-746.
- Crinò L, Weder W, van Meerbeeck J. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21: 113-115.
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:153-158.
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Pre-resectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26:7-14.
- Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:992-998.
- Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21:1-6.
- Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, et al. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:254-260.
- Dautzenberg B, Benichou J, Allard P, et al. Failure of the perioperative PCV neoadjuvant polychemotherapy in resectable bronchogenic non small cell carcinoma. Results from a randomized phase II trial. *Cancer* 1990; 65:2435-2441.
- Sorensen JB, Riska H, Ravn J, et al. Scandinavian phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC stages IB-IIIa/T3. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):656s (abstr 7146).
- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:247-253.
- Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neoadjuvant) chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 2005; 49:13-23.
- Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1:611-621.
- Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369:1929-1937.
- Van Zandwijk N, Smit EF, Kramer GW, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955). *J Clin Oncol* 2000; 18:2658-2664.
- Manegold C, Biesma B, Smit H, et al. Docetaxel and cisplatin as induction chemotherapy in stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (NSCLC): an EORTC phase II trial (08984). *J Clin Oncol* 2004; 22:14S (abstract 7166).
- O'Brien ME, Splinter T, Smit EF, et al. Carboplatin and paclitaxel (Taxol) as an induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. An EORTC phase II study (EORTC 08958). *Eur J Cancer* 2003; 39:1416-1422.
- Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13:1880-1892.
- Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379-386.

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE DEL NSCLC

R. Chiari

Perugia, Italia

Circa il 25-30% dei pazienti affetti da carcinoma non microcitoma del polmone (NSCLC) hanno una malattia localizzata al momento della diagnosi e vengono sottoposti a chirurgia ad intento curativo. Nonostante l'intervento chirurgico radicale, molti di questi pazienti svilupperanno una recidiva sistemica e moriranno della loro malattia. Per questo motivo la chemioterapia adiuvante è stata studiata come strategia per aumentare la sopravvivenza dei pazienti con NSCLC radicalmente resecato. Una metanalisi pubblicata nel 1995 mostrò un vantaggio in sopravvivenza statisticamente non significativo del 5% a 5 anni della chemioterapia adiuvante a base di cisplatino.¹ Questo dato rappresentò la base razionale per studiare la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino in 5 studi clinici randomizzati di fase III che furono condotti tra la fine degli anni 90 ed i primi anni 2000 su un gran numero di pazienti.²⁻⁸ In tre di questi 5 studi clinici la chemioterapia adiuvante ha dimostrato un vantaggio assoluto in sopravvivenza a 5 anni che va dal 4% al 15% con hazard ratios compresi tra 0.69 e 0.86.²⁻⁵ Lo schema chemioterapico più utilizzato era cisplatino e vinorelbina. Tutti i pazienti degli studi JBR.10 ed ANITA ed il 27% di quelli arruolati nello studio IALT sono stati trattati con questo schema di chemioterapia. La mortalità dovuta alla chemioterapia è stata dell'1-2%. Il vantaggio in sopravvivenza è stato successivamente confermato dalla metanalisi LACE.⁹ Sulla base di questi risultati quindi la chemioterapia adiuvante con quattro cicli di una doppietta contenente platino (preferibilmente cisplatino-vinorelbina) è divenuta il trattamento standard per i pazienti con NSCLC completamente resecato stadio II e III con buon performance status, rapido recupero post-operatorio e con adeguata funzionalità d'organo.

La chemioterapia dovrebbe essere iniziata dopo 4-8 settimane dall'intervento chirurgico.

La chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione anche per pazienti selezionati con malattia stadio IB (TNM ver 6.0) ed in particolare per quelli con neoplasia di dimensioni superiori a 4 cm di diametro, con invasione della pleura viscerale, in cui la stadiazione del mediastino risulti incompleta, più giovani, con buon performance status.

Le principali strategie che sono attualmente in fase di studio per implementare i risultati della terapia adiuvante nei pazienti con NSCLC completamente resecato sono tre. La prima si basa sulla caratterizzazione di biomarcatori predittivi e sulla scelta dello schema chemioterapico da usare come regime adiuvante basata su tali biomarcatori. La seconda strategia si basa sulla integrazione delle terapie a bersaglio molecolare negli schemi di terapia adiuvante. La terza valuta l'integrazione dei vaccini antitumorali e degli inibitori dei checkpoint immunologici nel trattamento a scopo adiuvante del NSCLC radicalmente operato.

Biomarcatori predittivi e chemioterapia basata sulle caratteristiche della neoplasia

Il programma biologico dello studio IALT (IALT-Bio) ha tentato di caratterizzare i biomarcatori predittivi di risposta ai farmaci chemioterapici nei pazienti arruolati in questo studio. Sono stati studiati molti fattori molecolari per il loro potenziale ruolo come biomarcatori. È stato dimostrato che i pazienti con bassi livelli di espressione di ERCC1 nei loro campioni tumorali si traggono un beneficio dalla chemioterapia adiuvante mentre tale beneficio non è dimostrabile in quelli con alti livelli di ERCC1.¹⁰ Analogamente, i pazienti che non esprimono p27 nei loro campioni tumorali non traggono beneficio dalla chemioterapia adiuvante.¹¹ Al contrario di ERCC1 e p27, l'espressione della proteina "multidrug resistance" non aveva valore predittivo.¹² Purtroppo però nel progetto LACE-Bio non sono stati validati come biomarcatori predittivi né ERCC1 né p27. È possibile ipotizzare che il fatto che ERCC1 non sia stato validato nel progetto LACE-Bio sia dovuto ai cambiamenti dell'anticorpo anti-ERCC1 nel corso del tempo.¹³ Attualmente sono in corso studi clinici randomizzati di fase III che hanno l'obiettivo di valutare il ruolo della scelta del farmaco chemioterapico da usare in adiuvante sulla base delle caratteristiche molecolari della neoplasia: la cosiddetta "chemioterapia personalizzata". Il gruppo spagnolo studia la chemioterapia adiuvante con o senza cisplatino sulla base dei livelli di mRNA di BRCA1. Nello studio ITACA I pazienti nel braccio di controllo fanno chemioterapia con cisplatino e gemcitabina mentre nei 4 bracci sperimentali lo schema chemioterapico viene scelto sulla base dei livelli espressione di ERCC1 e timidilato sintetasi. Comunque la "chemioterapia personalizzata" rimane a tutt'oggi del tutto sperimentale fino a quando la sua utilità non verrà provata in questi o in altri studi clinici randomizzati di fase III.

Integrazione delle terapie a bersaglio molecolare negli schemi di terapia adiuvante

I farmaci a bersaglio molecolare diretti contro EGFR e gli inibitori dell'angiogenesi che hanno già dimostrato la loro efficacia nella malattia avanzata rappresentano i due ambiti di ricerca clinica più attiva nel setting del trattamento adiuvante del NSCLC radicalmente operato.

Gli inibitori tirosino-chinasi di EGFR (EGFR-TKI) hanno dimostrato la loro efficacia come agenti singoli nei pazienti affetti da NSCLC avanzato con mutazioni attivanti di EGFR indipendentemente dalla linea di trattamento ma anche nei pazienti EGFR wild-type pretrattati con chemioterapia, e nel setting della terapia di mantenimento. Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III (RADIANT) ha confrontato la terapia con ERLOTINIB come agente singolo con il placebo dopo resezione chirurgica completa seguita o meno da chemioterapia adiuvante in pazienti affetti da NSCLC stadio IB-IIIa NSCLC con neoplasie EGFR-positive in FISH e/o immunohistochimica.¹⁴ Comunque, la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sopravvivenza globale (OS) non diverse nel braccio erlotinib rispetto al braccio placebo. Tra i pazienti con neoplasie positive per le mutazioni comuni di EGFR, la sopravvivenza libera da malattia (DFS) è risultata migliore nel braccio Erlotinib rispetto al braccio placebo ma questa differenza potrebbe essere stata causata da uno sbilanciamento nella distribuzione dei fattori prognostici tra i due bracci. In maniera analoga, la terapia adiuvante con gefitinib non ha aumentato la DFS o la OS in un altro studio in una popolazione non selezionata per la presenza della mutazione attivante.¹⁵ Sono attualmente in corso ulteriori studi clinici con gefitinib adiuvante in pazienti positivi per mutazioni attivanti di EGFR.

Lo studio ECOG 1505 sta attualmente valutando l'aggiunta del Bevacizumab alla chemioterapia adiuvante in pazienti con NSCLC radicalmente operato con malattia stadio IB (>4 cm), II o IIIA.

Vaccini

La terza strategia per migliorare i risultati del trattamento adiuvante del NSCLC radicalmente operato utilizza l'immunoterapia. MAGE-A3 rappresenta un bersaglio interessante per un approccio di questo tipo poiché è espresso nel 30-35% dei NSCLC ma non nelle cellule normali. In uno studio clinico di fase IIB controllato con placebo un vaccino MAGE3 aveva ottenuto una riduzione del rischio di recidiva del 27% in pazienti MAGEA3-positivi operati per NSCLC stadio IB e II.¹⁶ Inoltre era stata descritta una "gene signature" che permette di identificare i pazienti che avrebbero beneficiato dal vaccino.¹⁷ Purtroppo però una press-release ha riportato che lo studio clinico di fase III (MAGRIT) non è stato in grado di dimostrare un miglioramento in DFS per il vaccino rispetto al placebo.¹⁸

Conclusioni

La adiuvante chemioterapia adiuvante, preferenzialmente con 4 cicli di cisplatino e vinorelbina, rappresenta il trattamento standard per i pazienti con NSCLC radicalmente operato. Sono in corso studi clinici che esplorano il ruolo dell'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia adiuvante, del gefitinib nei pazienti con mutazione attivante di EGFR, Clinical trials currently study bevacizumab added to adjuvant chemotherapy, gefitinib in patients with EGFR mutation-positive tumors, and customized chemotherapy based on molecular tumor features.

References

1. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899-909.
2. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
3. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:35-42.
4. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.
5. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-27.
6. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61.
7. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:173-82.
8. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Madaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26:5043-51.
9. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-9.
10. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983-91.
11. Filipits M, Pirker R, Dunant A, et al. Cell cycle regulators and outcome of adjuvant cisplatin-based chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer: the International Adjuvant Lung Cancer Trial Biologic Program. *J Clin Oncol* 2007;25:2735-40.
12. Filipits M, Haddad V, Schmid K, et al. Multidrug resistance proteins do not predict benefit of adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: International Adjuvant Lung Cancer Trial Biologic Program. *Clin Cancer Res* 2007;13:3892-8.
13. Friboulet L, Olaussen KA, Pignon JP, et al. ERCC1 isoform expression and DNA repair in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1101-10.
14. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. A randomized, double-blind phase 3 trial of adjuvant erlotinib (E) versus placebo (P) following complete tumor resection with or without adjuvant chemotherapy in patients (pts) with stage IB-IIIa EGFR positive (IHC/FISH) non-small cell lung cancer (NSCLC): RADIANT results. *J Clin Oncol* 2014;32:abstr 7501.
15. Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J Clin Oncol* 2013;31:3320-6.
16. Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, et al. Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: phase II randomized study results. *J Clin Oncol* 2013;31:2396-403.
17. Ulloa-Montoya F, Louahed J, Dizier B, et al. Predictive gene signature in MAGE-A3 antigen-specific cancer immunotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:2388-95.
18. Available online: <http://www.gsk.com/media/press-releases/2014/update-on-phase-III-clinical-trial-of-investigational-MAGE-A3-antigen-specific-cancer-immunotherapeutic-in-non-small-cell-lung-cancer.html>

RADIOTERAPIA ADIUVANTE NEL NSCLC

V. Scotti

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

Il trattamento postoperatorio dei pazienti affetti da NSCLC ha subito importanti modifiche nel corso degli anni.

Il ruolo della radioterapia postoperatoria è stato considerato ampiamente in diversi contesti relativamente alle dimensioni della malattia, alla presenza di resezione più o meno completa della malattia stessa, ma, soprattutto allo stato dei linfonodi patologici.

È ormai consolidato l'utilizzo della chemioterapia postoperatoria negli stadi patologici IB-IIIa che, dai risultati delle metanalisi, comporta un vantaggio in OS intorno al 5%. Dal 2004 ad oggi la chemioterapia dopo l'intervento chirurgico viene proposta a tutti i pazienti con buon performance status, con neoplasia di dimensioni superiori a 5 cm e/o con linfonodi positivi.

Manca a tutt'oggi, mentre è codificato per il trattamento degli stadi IV, una terapia sistemica guidata dai fattori biologici.

La maggior parte degli studi riportano l'associazione tra un derivato del platino e un farmaco di seconda o terza generazione per un totale di 4 cicli come possibili opzioni terapeutiche da tenere in considerazione nei pazienti operati.

La radioterapia postoperatoria è stata utilizzata negli anni con l'intento di ridurre le recidive locali nei pazienti operati e, possibilmente, dare un vantaggio in termini di sopravvivenza.

Gli studi, che inizialmente consideravano pazienti N0, N1 ed N2, attualmente sono confinati ai pazienti con coinvolgimento linfonodale mediastinico, cioè ai pazienti N2.

Obiettivi della presentazione

Nella presentazione che mi è stata affidata vorrei affrontare:

- 1) Disamina degli studi prospettici e retrospettivi sull'utilizzo della RT postoperatoria dagli anni 60-70 ad oggi
- 2) Risultati della RT postoperatoria negli N0-N1 che hanno portato ad abbandonare pressochè ubiquita-

- riamente l'utilizzo della stessa
- 3) Gli studi, suddivisi in base ai livelli di evidenza e ad un excursus temporale, sulla radioterapia postoperatoria nei pazienti N2
 - 4) Le diverse modalità di associazione della RT postoperatoria alle terapie sistemiche proposte al paziente: sequenzialità vs concomitanza dei trattamenti in relazione ai vantaggi attesi ed ai profili di tossicità.
 - 5) Il profilo di tossicità dei trattamenti radioterapici adiuvanti in relazione al progresso tecnologico.

Sarà mio compito porre l'attenzione, nell'ambito dei pazienti N2, alla definizione di dosi e volumi nella pianificazione del trattamento postoperatorio.

Dovrà essere analizzato l'impatto della radioterapia postoperatoria sulla funzionalità polmonare di pazienti spesso affetti da comorbidità cardio-respiratorie. Va ricordato infatti che critica principale alla RT postoperatoria con le vecchie tecniche 2D era la elevata morbidità dovuta ad eventi non tumore-correlati ma alla tossicità del trattamento stesso.

Ritengo importante considerare l'evoluzione del trattamento del paziente con malattia N2: negli anni infatti si sono evolute le metodiche stadiative, dando sempre maggiore valore alla conoscenza dello stato patologico linfonodale prima dell'intervento chirurgico stesso.

Ciò ha comportato necessariamente una selezione del paziente che va al tavolo operatorio ed una globale riduzione del numero di N2 operati, soprattutto di quelli con diffuso interessamento linfonodale mediastinico, non noto prima della chirurgia.

A ciò si collega necessariamente la difficoltà nell'arruolare pazienti all'interno di studi randomizzati finalizzati a confrontare RT vs no RT nel paziente N2 operato. Sono infatti numericamente meno rispetto alle decadi precedenti ed agli anni in cui le pubblicazioni fiorivano sull'argomento, i pazienti che vengono operati e molti di più quelli candidati ad un trattamento neoadiuvante (chemio e/o radio-chemioterapico) oppure ad un trattamento non chirurgico (concomitante o sequenziale).

Nell'ambito poi dei pazienti sottoposti a trattamenti neoadiuvanti, come in altre patologie (es. neoplasie mammarie), risulta dibattuto il ruolo della radioterapia postoperatoria, le sue dosi ed i volumi. Sarà mia intenzione ricercare e proporre nella presentazione i dati di letteratura in merito.

RADIOTERAPIA DEL CAVO ORALE: FATTORI PRE-DITTIVI E INDICAZIONI AL TRATTAMENTO RADIANTE

E. Orlandi

S.C. Radioterapia 2, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia

Radioterapia Postoperatoria (Port)

I tumori del cavo orale costituiscono circa il 30% di tutte le neoplasie maligne del distretto testa-collo e sono presentati per il 90% da forme squamocellulari (OCSCC). In generale il trattamento di tali neoplasie include la chirurgia o radioterapia per le forme limitate

e il trattamento combinato, costituito da chirurgia più radioterapia, in associazione o meno a terapia sistemica (chemioterapia o target terapia) per le forme resecabili localmente avanzate. Linee guida per il trattamento di OCSCC derivano da molti lavori retrospettivi e pochi trials prospettici randomizzati. Brown e coll. in una revisione sistematica sull'uso della radioterapia postoperatoria (PORT) analizzando 25 studi, 24 serie retrospettive e un trial randomizzato (1990-2010) per un totale di 7.786 pazienti, trovava in pazienti in stadio I-II una piccola differenza in percentuale di recidiva locale fra il gruppo sottoposto a sola chirurgia e quello sottoposto chirurgia+PORT (11% versus 13%); tale differenza era pari al 3% per gli stadi III-IV (19% versus 16%) e pari al 4% considerando tutti gli stadi (15% versus 19%). Relativamente alla sopravvivenza globale (OS) per gli stadi limitati, gli stadi avanzati, e tutti gli stadi complessivamente, essa era pari a 76% 74% e 77% nei pazienti sottoposti a sola chirurgia rispetto a 65%, 62% e 62% col trattamento associato. Gli Autori tuttavia sottolineavano che il diverso risultato in OS trovava ragione nel fatto che i pazienti sottoposti a PORT avevano stadi più avanzati. Gli Autori sottolineavano altresì che poiché la PORT è associata ad una maggiore morbidità e riduce il tasso di recupero chirurgico in caso di fallimento loco regionale, la somministrazione della stessa deve essere attentamente valutata in trial prospettici. (Brown JS, 2012).

Indicazioni tradizionali alla PORT sono rappresentate dai seguenti fattori: stadio pT3-T4 (in particolare se invasione ossea e estensione ai tessuti molli del collo (Zelevsky MJ 1990; Kramer S, 1987; Hinerman RW, 2004) presenza di invasione linfovaskolare (LVI), presenza di invasione perineurale (PNI) (Lydiatt DD, 1993; Soo KC 1986; Close LG 1989); margini chirurgici close (<5 mm) (Loree TR, 1990, Chen TY 1987), presenza di più linfonodi patologici senza estensione extracapsulare (ECE). In relazione allo stato dei margini una specifica va fatta. Molte serie riportano tassi di recidiva locale pari al 38-80% in pazienti con margini positivi (R1) o close (<5 mm) (Chen TY, Loree TR, 1990). Non sempre un'adeguata distinzione è riportata. Appare evidente come affermato da Hermann che il rischio di recidiva in caso di margine di 0.1 mm è abbastanza simile ad un margine positivo, comunque più elevato di un margine di 4.9 mm e che pertanto il trattamento adiuvante dovrebbe includere PORT associata a chemioterapia (Hermann MP, 2015).

La PORT è fortemente suggerita anche in caso di tumori multifocali, la cui resezione rende incerta la negatività dei margini e in caso di margini positivi resi negativi (R0) ad una seconda resezione (Parson JT 1997). Il valore prognostico di un margine "riversitato intraoperatoriamente" dopo una prima resezione chirurgica con margini positivi non è tuttavia ben definito. Recentemente, una significativa riduzione del LC e della sopravvivenza cancro-specifica è stata riportata per pazienti con margini intraoperatori dapprima positivi, resi negativi alla radicalizzazione (Guillemaud JP, 2010).

Lesioni stadiabili come pT1-T2pN0 resecati con mar-

gini negativi, anche in presenza di sola PNI possono essere considerate situazione a basso rischio di recidiva e possono non richiedere PORT.

Un recente lavoro di Barry e coll. su una corte di 295 pazienti affetti da OCSCC pT1-pT2 mostrava un trend di aumento del tasso di recidiva locale nei casi con margini close o positivi. Quando tuttavia i pazienti venivano stratificati per stato linfonodale non vi era relazione fra grandezza del margine e recidiva locale nei pazienti pN0 (Barry CP 2014).

Tuttavia anche in stadi pT1/T2 la presenza di LVI o di foci microscopici tumorali nella muscolatura aumenta il rischio di recidiva e dovrebbe essere considerata per PORT (Brown JS, 2012; Huang TY, 2010; Liao CT, 2008).

Lo spessore tumorale o profondità di invasione è riconosciuta essere un forte predittore di metastasi laterocervicali (Huang HS, 2009). Recenti studi hanno mostrato che in casi con spessore di infiltrazione ≥ 4 mm, pT1-2N0 ed istotipo scarsamente differenziato hanno controllo regionale scarso e possono beneficiare di PORT (Liao CT, 2012).

L'efficacia della PORT in casi pT1-pT2R0 non è ancora stata confermata. È in corso un trial europeo che valuta il potenziale beneficio della PORT nei pT1-T2pN1 OCSCC e nei tumori orofaringei resecati con margini negativi (Moergel M, 2009).

Margini chirurgici positivi R1 o la ECE sono fattori istopatologici ad alto rischio di recidiva che necessitano di PORT associata a chemioterapia. Il trattamento adiuvante combinato per questi casi risultava in una riduzione del rischio di recidiva locale del 13% (a 5 aa) e del 10% (a 2 aa) rispettivamente nel trial 22931 dell'EORTC e nel trial 9501 (Bernier J 2004; Cooper JS 2004). Il coinvolgimento di due o più linfonodi era criterio di inclusione per il trial dell'RTOG ma la metanalisi combinata dei due studi non individuava questo essere un fatto di alto rischio per PORT+ CT (Bernier J, 2005). I due trials RTOG 85-03 and 88-24 indicavano che la presenza di due o più linfonodi patologici indipendentemente dalla presenza di ECE era criterio di alto rischio per recidiva locoregionale (Cooper JS, 1998). Altri studi hanno anche evidenziato che un numero $>$ di 2 fattori di rischio minori combinato con LVI era associato a pessima prognosi suggerendo la necessità di strategie postoperatorie più aggressive (Fan KH, 2010; Liao CT 2008).

Fattori prognostici riconosciuti sono la dose totale ai volumi ad elevato rischio, e i tre seguenti fattori tempo: il tempo dalla chirurgia all'avvio della RT; il tempo globale di trattamento radioterapico (overall treatment time, OTT); tempo complessivo di trattamento dalla chirurgia alla fine della RT (definito treatment package, TTP). Il lavoro di Huang mostrava un aumentato odds ratio (2.9) per recidiva locale in pazienti in cui la PORT era avviata oltre 6 settimane dalla chirurgia rispetto a pazienti in cui la stessa era avviata entro le 6 settimane (Huang J, 2003).

Anche il lavoro recente di Daly su una serie di pazienti OSCC ha mostrato che 6 settimane rappresentano un intervallo ottimale fra chirurgia e PORT (Daly

ME, 2011). Tale dato non è stato confermato da altri autori (Langendijk JA, 2003).

Inoltre nessun limite di tempo per l'avvio della PORT è stato scientificamente dimostrato non aver effetto (Peters LJ, 1993). Pertanto la PORT deve essere presa in considerazione anche qualora sia trascorso un tempo lungo dalla chirurgia per risoluzione delle complicanze ad essa legate, in particolare nei casi ad alto rischio (Huang SH 2013).

Riguardo al frazionamento, i 4 trials prospettici randomizzati pubblicati non hanno mostrato nel setting postoperatorio beneficio per i frazionamenti accelerati. Tuttavia, lo studio Sanguineti trovava un beneficio quando l'avvio della PORT era ritardato (Sanguineti G, 2005). Riguardo alla dose, in presenza di chirurgia non radicale e/o ECE sono necessarie dose di almeno 66 Gy con frazionamento convenzionale. Pfreundner trovava che nei pazienti con margini close < 3 mm il CLR era più elevato in maniera statisticamente significativa in pazienti che ricevevano dosi superiori a 66 Gy rispetto a quelli che ricevevano dosi < 66 Gy; pazienti invece con chirurgia R1/R2 avevano significativamente più elevato LRC per dosi > 68 Gy rispetto a dosi inferiori (Pfreundner, 2000).

Radioterapia Primaria

La RT radicale in associazione o meno a CT non è usata di routine ma può essere impiegata per le seguenti situazioni cliniche a) nella malattia limitata se un equivalente trattamento chirurgico è gravato da sequele cosmetiche e funzionali b) per stadi non resecabili c) per casi resecabili ma non operabili per comorbidità; d) nei casi di malattia recidivata non più suscettibile di chirurgia di recupero. Non esistono trial prospettici che hanno paragonato la RT primaria con la chirurgia. Due studi retrospettivi suggerivano tuttavia un più basso LRC con RT radicale rispetto ad approccio chirurgico (Studer G, 2007; Murthy V, 2010). Tuttavia in queste serie la RT non era somministrata con dosi e schemi di frazionamento tipici della RT curativa. Se un regime più aggressivo rappresentato dalla RT-CT può portare ad un outcome comparabile alla Chirurgia rimane una questione aperta da investigare. Nel lavoro di Cohen, un'analisi dei risultati di 4 trials multistituzionali di fase II, il sottogruppo di pazienti in stadio T4 includente anche pazienti con coinvolgimento osseo determinava un LRC a 5 anni pari al 75% suggerendo pertanto il potenziale per un approccio di organ preservation a con CT-RT nei pazienti in stadio T4 (Cohen EE, 2009). Nella metanalisi del gruppo MACH-NC che comparava trials di RT esclusiva verso RT-CT gli OCSCC rappresentavano il 29% dei casi RT. I risultati mostravano un significativo beneficio della RT-CT rispetto alla sola RT HR = 0.8 (Pignon JP, 2009). Nella metanalisi sui frazionamenti alterati i casi di OCSCC consistevano solo del 12.6% e come per altre sottosedi i regimi RT alterati conferivano beneficio significativo in termini di outcome rispetto alla RT convenzionale (HR = 0.8) (Bourhis J, 2006).

Brachiterapia Interstiziale

La brachiterapia (BRT) interstiziale rappresenta un

approccio tradizionale a OCSCC. Può essere impiegato come terapia definitiva per le malattie in stadio limitato, come trattamento complementare alla chirurgia, come boost in combinazione con RT a fasci esterni e infine come terapia di salvataggio per piccole recidive o persistenze (Mazon JJ, 2009). Non esistono trials randomizzati che abbiano paragonato la BRT verso altri trattamenti convenzionali per il OCSCC. Basandosi sull'esperienza clinica un document di consensus, elaborato dal gruppo GEC-ESTRO raccomanda la BRT nei casi T1-T2N0 della mucosa orale con spessore massimo < 1.5 cm, lesioni della lingua orale o lesioni del pavimento della bocca localizzate a ≥ 5 mm dalla mandibola, in caso contrario vi è un alto rischio di osteoradionecrosi. La BRT non è indicata per i tumori in stadio T4 con coinvolgimento dell'osso (Mazon JJ 2009) Un importante punto critico nell'impiego della BRT è la difficoltà a controllare la malattia linfonodale occulta. Nella serie di Chakrabarti un aumentato tasso di recidiva linfonodale era riportato per T1N0 con spessore di infiltrazione di > 6mm Gli autori conseguentemente raccomandavano l'irradiazione linfonodale profilattica per neoplasia con spessore superiore a questo cut-off in aggiunta alla BRT, sottolineando tuttavia che la tecnica BRT causando essa stessa interruzione delle fisiologiche barriere è probabilmente fattore di rischio per recidiva nodale tardiva (Chakrabarti B, 2010). La BRT postoperatoria può essere indicata nei tumori T1-3 con margini close o positivi o con LVI (33).

Uno studio retrospettivo di escissione tumorale seguita da BRT con o senza RT a fasci esterni mostrava un eccellente LC in assenza di significative sequele (Grabenbauer GG, 2001). Infine, la BRT può essere impiegata come boost per aumentare la dose alle aree di alto rischio postchirurgiche dopo RT a fasci esterni (Do L, 2009, Patra NB, 2009, Chatani M, 2012, Lapeyre M, 2004).

TRATTAMENTI RADIO-CHEMIO ASSOCIATI E NUOVE PROSPETTIVE DI FARMACI MOLECOLARI

S. Tonoli

Istituto del Radio, AO Spedali Civili di Brescia, Italia

Il ruolo della radioterapia nei tumori del cavo orale si è modificato nel corso degli ultimi due decenni. Nei tumori localmente limitati la chirurgia ha assunto ruolo predominante, anche nei casi che negli anni passati potevano essere sottoposti a brachiterapia interstiziale. In questi casi la radioterapia assume frequentemente un ruolo adiuvante quando sono presenti fattori di rischio di ricaduta locale (margini positivi o *close*, infiltrazione perineurale) o *loco regionale* (extracapsularietà, numero di linfonodi positivi). Anche nei tumori localmente avanzati la radioterapia solitamente viene proposta come trattamento adiuvante post-chirurgico. I casi proposti per esclusivo trattamento radiante sono solitamente quelli non suscettibili di chirurgia di prima istanza per estensione loco-regionale.

Qualunque sia l'indicazione (adiuvante o esclusiva) al trattamento radiante, attualmente la somministrazione

ne concomitante di farmaci chemioterapici o biologici è diventata pratica corrente.

Malattia localmente avanzata non suscettibile di chirurgia

Come noto dalle metanalisi pubblicate nel corso degli ultimi anni e riviste periodicamente, il trattamento radiochemioterapico concomitante (CRT) con platino, dati singolarmente o insieme ad altre molecole, permette l'ottenimento di un miglior controllo loco regionale (LRC) rispetto alla sola radioterapia stimabile in un +9.3%. Il vantaggio in termini di sopravvivenza globale (OS) è stato stimato in circa un + 8.6% a 5 anni.¹ I migliori risultati in termini di controllo di malattia comportano il prezzo di un netto aumento della tossicità acuta a fronte di una tossicità cronica non sostanzialmente diversa. L'update della metanalisi di Pignon e coll. pubblicata nel 2009 non ha evidenziato un significativo incremento della mortalità non tumore correlata nei pazienti sottoposti a trattamento combinato. Altro dati interessanti sono rappresentati:

1. dal minore beneficio del concomitante nel paziente anziano (> 70 aa)
2. dal maggiore effetto sul controllo loco regionale del trattamento concomitante rispetto alla CHT di induzione che però riduce il rischio di successive metastasi a distanza.
3. dal mantenimento del beneficio del trattamento concomitante sia con radioterapia convenzionale che con frazionamento alterato.

Lo stesso gruppo di studio ha pubblicato i risultati di una ulteriore meta-analisi nel 2011² nella quale i pazienti venivano divisi in 4 categorie in funzione della sede di insorgenza del tumore (cavo orale, orofaringe, ipofaringe e laringe). Nel cavo orale, dai dati ottenuti da 4.331 pazienti analizzati, si confermava il beneficio dell'aggiunta della chemioterapia con un vantaggio assoluto a 5 anni del 5.1% sulla OS. Analizzando il timing della chemioterapia il beneficio a 5 anni è stato stimato a +0.4% con chemioterapia adiuvante, +2.2% con chemioterapia neoadiuvante e +8.9% con chemioterapia concomitante. I risultati migliori sono stati evidenziati nei trial più recenti, in quelli in cui veniva utilizzato platino e nei pazienti con miglior performance status. Il vantaggio della chemioterapia nel controllo loco-regionale è risultato particolarmente evidente quando associata a RT standard o iperfrazionata come trattamento loco regionale.

Lo standard rimane quindi l'associazione di cisplatino (CDDP) alla radioterapia, solitamente alla dose di 100 mg/m² trisettimanale. Tuttavia considerando che spesso (dal 50 al 60% dei casi) non si riescono a somministrare i tre cicli previsti, sono stati proposti schemi settimanali con vari dosaggi (20-30-40 mg/settimanali) apparentemente meglio tollerati. In sintesi, il dato più rilevante nel trattamento combinato, sembra essere la somministrazione complessiva di una dose di CDDP superiore ai 200 mg/mq, corrispondente ad almeno due cicli di 100 mg/m² trisettimanali o almeno 5 cicli settimanali da 40 mg/m². La sostituzione del CDDP con Carboplatino è associata a minore tossicità ma anche minore efficacia.

Sono in corso studi che stanno valutando l'aggiunta di paclitaxel al trattamento radio chemioterapico con CDDP. Uno studio in corso, il cui termine di reclutamento era previsto per giugno 2015 con risultati nel 2018, confronta due modalità di RT iperfrazionata con dose totale ridotta nel braccio sperimentale che include oltre al CDDP+5FU anche il Paclitaxel (NCT01126216). Non sono noti al momento risultati su questo trial. Una recente review³ ha analizzato 42 studio includenti 3120 pazienti di cui 804 trattati con taxani concomitanti alla radioterapia (+/- altri chemioterapici). Non è stata evidenziata una sopravvivenza libera da progressione significativamente differente fra i due bracci di studio, mentre è stata evidenziata una migliore mediana di sopravvivenza (36.7 mesi vs 25 mesi) e minore tossicità nel braccio contenente taxani. Gli autori tuttavia sottolineano la necessità di una migliore standardizzazione dei regimi contenenti taxani.

Nel tentativo di ridurre la tossicità correlata al trattamento radio chemioterapico sono state studiate svariate molecole come associazione, in particolare anticorpi anti EGFR che, nei primi studi, hanno evidenziato migliori risultati rispetto alla sola radioterapia senza un significativo incremento della tossicità acuta, eccezione fatta per quella tipica cutanea correlata alle caratteristiche biologiche della molecola e l'ipomagnesemia.⁴ Tuttavia i carcinomi del cavo orale non erano inclusi nello studio di Bonner.

Studi retrospettivi che hanno confrontato l'associazione Cetuximab-RT vs CRT hanno dato risultati non concordi fra loro ed inoltre non includevano i carcinomi del cavo orale nella loro casistica⁵ o questi erano rappresentati solo in minima parte.⁶

Gli studi successivi hanno valutato l'impatto dell'aggiunta di Cetuximab a trattamenti concomitanti radio chemioterapici. Lo studio di fase III dello RTOG 0522⁷ ha confrontato due bracci di radioterapia accelerata con CDDP concomitante associato o meno a Cetuximab nei carcinomi HN in stadio III-IV. Dai risultati pubblicati è stato evidenziato che l'aggiunta di Cetuximab non migliora i risultati, verosimilmente per le interruzioni del trattamento radiante dovute alla tossicità acuta (avvenute nel 27% dei casi) e, forse, per la simile modalità di sensibilizzazione alle radiazioni di platino e Cetuximab (ossia inibizione della riparazione del danno indotto da radiazioni al DNA). Il Cetuximab ha comportato un aumento del grado di mucosite acuta, dell'ipokaliemia, della *fatigue* e anoressia, oltre all'incremento del numero di decessi correlati al trattamento rispetto alla CRT con solo CDDP. Pur non essendo stato oggetto di studio il cavo orale, è verosimile che analoghi risultati possano essere considerati validi anche per questo distretto.

Ulteriori linee di ricerca sono rappresentate:

Altri anticorpi anti EGFR come il Nimotuzumab sono stati studiati in trial di fase II, evidenziando forse una minore tossicità dermatologica rispetto al Cetuximab. L'associazione di questo anticorpo alla CRT con CDDP è oggetto di uno studio di fase II del National Cancer Center di Singapore che però non sta reclutando pazienti (NCT00702481).

Il Panitumumab è stato valutato in uno studio di fase II, in associazione alla radioterapia vs RCT con CDDP in tumori localmente avanzati con risultati negativi rispetto al braccio di controllo (minore controllo loco regionale, uguale tossicità).⁸ Lo stesso gruppo di studio ha valutato l'aggiunta dell'anticorpo anti EGFR al trattamento CRT (nei pazienti con carcinoma squamocellulare localmente avanzato senza evidenziare benefici in termini di risultati ma con peggioramento della tossicità acuta).⁹

Trattamento postoperatorio

Gli studi RTOG 9501 e EORTC 22931, entrambi rivolti alla valutazione dei risultati nei trattamenti radianti complementari postoperatori (per cavo orale, orofaringe, ipofaringe e laringe) con o senza CDDP associato (100 mg/m² gg 1, 22, 43), hanno ottenuto analoghi risultati evidenziando un vantaggio nell'associazione con CDDP di circa 11-13% nel controllo loco regionale (LRC), del 3-5% nell'incidenza di metastasi a distanza e di 9-13% nella sopravvivenza globale rispetto alla sola RT.¹⁰ La differenza evidenziata nella OS è però risultata statisticamente significativa solo nello studio dell'EORTC. I criteri per selezionare i pazienti al trattamento con chemio radioterapia (CRT) dopo chirurgia radicale sono rappresentati da margini di resezione positivi (R1) e/o estensione linfonodale extracapsulare. Da segnalare è la scarsa compliance alla somministrazione dei tre cicli previsti (rispettivamente 61% e 49% negli studi prima indicati). Lo studio di fase II dello RTOG-0234 ha successivamente valutato l'effetto dell'intensificazione della radio chemioterapia postoperatoria aggiungendo cetuximab al cisplatino o al docetaxel somministrati settimanalmente (per migliorare la compliance al trattamento). I carcinomi del cavo orale in questo studio hanno rappresentato ben il 47% della casistica. Non essendo presente un braccio di controllo i risultati sono stati confrontati con quelli storici riportati nell'RTOG 9501, evidenziando innanzitutto la fattibilità dell'associazione, inoltre un miglioramento della OS. A tal proposito è tuttavia doveroso segnalare che l'incidenza di "tossicità inaccettabile" è stata pari al 9.3% nel braccio con cisplatino e 12.3% nel braccio con docetaxel, peraltro inferiori a quella riportata nello RTOG 9501 (15%). Dato interessante è stato la riduzione del 45% nell'incidenza delle metastasi a distanza osservate nel braccio docetaxel + cetuximab.¹¹

L'associazione di RT postoperatoria (60 Gy) con Docetaxel e Cetuximab vs Docetaxel vs CDDP è in corso di valutazione nel trial di fase II e III dello RTOG 1216 i cui risultati sono previsti per il 2020. (NCT01810913)

Il ruolo della RT postoperatoria associata o meno a cetuximab per fattori di rischio intermedio, quali la diffusione perineurale, la presenza di più di due linfonodi metastatici o di un singolo linfonodo di diametro superiore a 3 cm (senza estensione extracapsulare), la classe T3 o T4a, oppure i T2 del cavo orale con una profondità di invasione > 5 mm è oggetto di valutazione prospettica nello studio RTOG-0920 nei tumori localmente avanzati in assenza margini positivi e/o extracapsularità (NCT00956007).

Chemioterapia di induzione

Dai risultati delle metanalisi citate (massimo effetto del trattamento concomitante sul controllo loco regionale, maggiore efficacia sul controllo delle metastasi a distanza con gli schemi di induzione), lo schema *ottimale* (minore incidenza di metastasi a distanza e miglior controllo loco regionale) *dovrebbe essere* quello che prevede chemioterapia di induzione seguita da CRT. Il problema è capire quanto il trattamento di induzione impatti sulla compliance del successivo trattamento.

La somministrazione di chemioterapia di induzione prima della RT o della CRT è diventata una pratica accettata anche se non vi sia una chiara evidenza clinica su questa modalità di associazione. Nei primi studi pubblicati indicavano un possibile migliore controllo di malattia a distanza. Permangono dati contrastanti relativamente a un beneficio sulla sopravvivenza. Si è già detto relativamente ai risultati della meta-analisi di Pignon e coll. del 2009 che non ha evidenziato benefici in termini di OS, DFS e LRC con la chemioterapia di induzione (escludendo protocolli che includevano taxani).

Due studi di fase III, TAX 323^{12,13} e successivamente TAX 324,¹⁴ hanno confrontato lo schema classico di induzione (PF) aggiungendo nel braccio di studio un taxano (schema TPF). È stato evidenziato un beneficio con l'aggiunta del taxano sul LRC, PFS, OS rispetto al PF singolo in modalità neoadiuvante. Nel secondo studio venivano somministrati 3 cicli di chemioterapia di induzione e nella fase post-induzione i pazienti erano trattati con CRT (con Carboplatino).¹⁴

Successivamente un altro trial randomizzato ha confrontato tre bracci di studio (tre cicli di CHT neoadiuvante con PF o TPF seguiti da CRT, o CRT esclusiva).¹⁵ È stato evidenziato un beneficio in termini di miglior controllo loco regionale (+17%) con l'utilizzo di terapia di induzione ma non vantaggi relativi alla OS. Peraltro nel confronto sono stati analizzati solo i pazienti trattati, non considerando i pazienti che non hanno completato i tre cicli di chemioterapia previsti per neutropenia.

La metanalisi pubblicata nel 2013 da Blanchard et al. su JCO¹⁶ ha raggruppato 5 studi randomizzati su 1.772 pazienti evidenziando la superiorità dello schema Tax-PF rispetto al PF. Per le caratteristiche dello studio tuttavia non è possibile definire se la chemioterapia di induzione con Tax-PF seguita da radioterapia (+/-CHT) nei tumori localmente avanzati debba essere considerata standard e in particolare essere superiore alla CRT esclusiva. È da sottolineare come solo il 73% dei pazienti nel braccio Tax-PF ha poi effettuato radioterapia e che inoltre solo il 50% dei pazienti ha ricevuto il trattamento concomitante chemio radioterapico inizialmente previsto.

Conclusioni

La scelta di una modalità terapeutica nel trattamento radiante dei tumori del cavo orale deve tenere conto sia dei fattori predittivi correlati alla malattia, ma anche delle comorbidità e delle condizioni cliniche del paziente, che non sempre è in grado di tollerare "il migliore trattamento proponibile". La maggiore aggressività dei

trattamenti combinati comporta un'umentata tossicità che può talvolta compromettere la corretta erogazione del trattamento radiante nei tempi teoricamente definiti, vanificando i presunti benefici del trattamento integrato. Altro aspetto da considerare nell'aggressività del trattamento è il rischio di aumento di sequele tardive che possono avere un marcato impatto sulla qualità della vita. La scelta dei pazienti sulla base di criteri clinici è un presupposto essenziale. Una considerazione a parte va fatta per i trattamenti di induzione che, oltre alle problematiche di un rischio di aumento della tossicità complessiva del trattamento, richiedono anche un'attenta organizzazione nelle tempistiche di programmazione della radioterapia, al fine di non avere tempi intercorrenti eccessivamente lunghi che possono vanificare la risposta inizialmente ottenuta.

Ultima ma non meno importante considerazione riguarda la sostenibilità economica da parte del sistema sanitario nell'utilizzo di farmaci costosi che, insieme alla necessità di maggior supporto clinico (nutrizionale, cura delle infezioni, trattamento della neutropenia) sono responsabili di un netto aumento della spesa correlata al trattamento stesso.

Bibliografia

1. Pignon J, Maître A, Maillard E, Bourhis J, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and Oncology* 92 (2009) 4–14
2. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem V, Baey C, Bourhis J, Pignon JP, on behalf of the MACH-CH Collaborative group Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. *Radiotherapy and Oncology* 100 (2011) 33–40
3. Behr M, Owonikoko TK, Kim S, Chen Z et al. Concurrent therapy with taxane versus non-taxane containing regimens in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review. *Oral Oncology* 50 (2014) 888–894
4. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2006;354:567–78.
5. Koutcher L, Sherman E, Fury M, et al. Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011;81:915–22.
6. Caudell JJ, Sawrie SM, Spencer SA, et al. Locoregionally advanced head and neck cancer treated with primary radiotherapy: a comparison of the addition of cetuximab or chemotherapy and the impact of protocol treatment. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008;71:676–81.
7. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, Galvin JM, Bonner JA, Harris J, El-Naggar AK, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20; 32(27):2940-50
8. Giralt J, Trigo J, Nuyts S, Ozsahin M, Skladowski K, Hatoum G, Daisne JF, Yunes Ancona AC, Cmelak A, Mesia R, Zhang A, Oliner KS, VanderWalde A. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):221–32
9. Mesia R, Henke M, Fortin A, Minn H, Yunes Ancona AC, Cmelak A, Markowitz AB, Hotte SJ, Singh S, Chan AT, Merlano MC, Skladowski K, Zhang A, Oliner KS, VanderWalde A, Giralt J. Chemoradiotherapy with or with-

- out Panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):208-20.
10. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al: Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 27:843-850, 2005
 11. Harari PM, Harris J, Kies MS, et al: Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol* 32:2486-2495, 2014.
 12. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *New England Journal of Medicine* 2007;357:1695-704.
 13. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Long-term results from EORTC 24971/TAX323: comparing TPF to PF in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Proceedings of the ASCO 2011 Annual Meeting. Journal of Clinical Oncology* 2011;29(Suppl.) [Abstract 5530].
 14. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al: Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: Long term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2011;12:153-9.
 15. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, Sastre J, Martínez-Trufero J, Brandariz Castelo JA, Verger E, Cruz-Hernández JJ; Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2014 Jan;25(1):216-25.
 16. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al: Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: An individual patient data meta-analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer group. *J Clin Oncol* 31:2854-2860, 2013

EVIDENZE CLINICHE DELLA SBRT: NSCLC IN STADIO INIZIALE E MALATTIA OLIGOMETASTATICA

F. Alongi

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

Le lesioni primitive polmonari rappresentano la prima causa di morte per cancro in USA. Con l'aumento della aspettativa di vita negli anziani e l'intensificazione dei programmi di screening è in continuo aumento l'incidenza di casi di NSCLC, molti in stadio precoce. Per i pazienti con NSCLC in fase iniziale, la resezione lobare rappresenta il "gold standard" terapeutico ma solo il 20 per cento dei pazienti è in grado di sottoporsi alla procedure chirurgiche a causa di severe comorbidità. Se non trattati, il tasso mortalità a 5 anni è del 90% circa. Mentre la radioterapia a dosi di 60-70 Gy con frazionamento convenzionale negli stadi iniziali ha ottenuto deludenti tassi di controllo locale del 30-50%, l'introduzione della radioterapia stereotassica corporea (SBRT), definita anche più recentemente radioterapia stereotassica ablativa (SABR), ha consentito di raggiungere risultati molto più soddisfacenti. Più specificamente, con dosi biologicamente efficaci (BED) corrispondenti almeno a 100 Gy, il controllo locale a 5 anni con la SBRT/SABR si attesta tra l'85-90%. La

SBRT/SABR è pertanto oggi raccomandata come una opzione standard curativa per i pazienti inoperabili con NSCLC in stadio precoce (LIVELLO DI EBM II A, Grado B; NCCN 2015).

Revisionando la letteratura, gran parte dei dati a disposizione sul ruolo della SBRT/SABR per i pazienti NSCLC in stadio precoce riguarda pazienti esclusi dalla chirurgia. L'assenza di trials randomizzati di confronto diretto con lo standard storico della chirurgia certo non implica l'assenza di una prova di efficacia della SBRT/SABR in stadio precoce anche nei pazienti operabili. Zhang e colleghi, in una metanalisi che ha valutato 4.850 pazienti trattati con SBRT/SABR e 7.071 trattati con chirurgia, ha riscontrato migliori risultati di outcome per la chirurgia, sebbene i pazienti trattati differissero in modo sostanziale tra i due approcci per età e comorbidità a sfavore del braccio con la radioterapia. In ogni caso, aggiustando il profilo delle differenze in una analisi estrapolativa dello stesso studio, SBRT/SABR ha prodotto risultati di sopravvivenza non inferiori alla chirurgia; rimane cruciale, comunque, definire quale tecnica chirurgica è stata eseguita (lobectomia o resezione atipica). In una recente "propensity score-matching analysis" di 9.093 pazienti con NSCLC in stadio precoce la resezione atipica comparata alla lobectomia si è, infatti, dimostrata inferiore in termini di sopravvivenza mentre la lobectomia e la SBRT/SABR hanno dimostrato tassi di outcome sovrapponibili. Essendo la resezione atipica inferiore alla lobectomia e la SBRT/SABR equivalente a quest'ultima, si potrebbe indirettamente affermare che la SBRT/SABR sia superiore alla chirurgia, se non eseguita una lobectomia (LIVELLO DI EBM II B, Grado B). Questa ipotesi è stata confermata anche da Port e colleghi in una "propensity-matched analysis" tra resezione atipica e SBRT/SABR in pazienti non candidabili a resezione lobare: nei pazienti trattati con SBRT/SABR la sopravvivenza libera da ricadute per malattia è stata superiore alla chirurgia subottimale.

Rimangono ovviamente diversi limiti e critiche alla comparazione tra SBRT/SABR e chirurgia a causa della differente definizione di recidiva locale tra le due terapie (isto-patologica versus radiologica) e delle eterogeneità in merito alla tecnica SBRT/SABR utilizzata tra i centri (tipo di prescrizione, tipo di schema, tecnologia di erogazione applicata, etc). Comunque, quando i dati sono disponibili, l'impatto della SBRT/SABR nel setting dei pazienti al limite della operabilità o operabili non è trascurabile. In uno studio giapponese, circa 100 pazienti in stadio I hanno rifiutato la chirurgia: a 5 anni la sopravvivenza assoluta prescrivendo almeno 100 Gy di BED è stata del 70.8% (LIVELLO DI EBM III, Grado B).

Sulla scorta di questi dati, due studi randomizzati di fase III (STARS and ROSEL) hanno iniziato ad arruolare paziente cominciato ad arruolare pazienti in stadio I, ritenuti operabili, a ricevere lobectomia rispetto a SBRT/SABR ma per scarso accrual sono stati chiusi precocemente. Nonostante lo scarso accrual, la pooled analysis dei precedenti studi randomizzati (STARS and ROSEL) pubblicata da Chang et al. ha evidenziato nei

58 pazienti arruolati che la SABR può essere una valida alternativa alla chirurgia nei pazienti NSCLC operabili in stadio I (LIVELLO DI EBM III-IV, Grado B-C).

Rimane comunque rilevante il maggiore FUP degli studi su pazienti con NSCLC in fase precoce sottoposti a lobectomia, terapia la cui validità rimane sicuramente ad oggi più solida in termini di evidenze rispetto alla SBRT/SABR nei pazienti operabili. Nei pazienti con comorbidità tali da essere classificabili “borderline” per l’operabilità è auspicabile promuovere l’approccio multidisciplinare non potendo ignorare i dati incoraggianti della SBRT/SABR a fronte dei rischi dell’intervento o di un intervento sub-ottimale. Per “Oligometastasi” si intende uno stadio di malattia avanzato ma con un numero limitato di metastasi derivanti tipicamente da tumori solidi. Il quadro clinico suddetto suggerirebbe come comportamento uno stato “intermedio” di aggressività sistemica potenzialmente con una prognosi più favorevole. Storicamente, i pazienti selezionati con oligometastasi sono stati sottoposti a resezione chirurgica. In modo sostanzialmente aneddótico, è stato suggerito che, in caso di oligometastasi, il trattamento locale potrebbe migliorare la sopravvivenza globale o libera da progressione. Ad oggi non è disponibile alcuno studio prospettico randomizzato che attesti i benefici di sopravvivenza da un intervento chirurgico, sebbene dati retrospettivi siano, in certi setting come quello delle resezioni chirurgiche da singole o limitate metastasi epatiche, assolutamente incoraggianti. L’SBRT/SABR sta emergendo come potenziale approccio “surrogato” della chirurgia su oligometastasi, con il vantaggio della non invasività e con dati di tollerabilità ed efficacia promettenti. Così come, grazie ai benefici di sopravvivenza globale per le metastasi cerebrali solitarie, uno studio randomizzato supporta la radiochirurgia stereotassica come parte integrante della gestione dei pazienti metastatici cerebrali, SBRT/SABR per le oligometastasi extracraniche sta diventando, sebbene in assenza di attuali robuste evidenze (LIVELLO DI EBM III-IV, Grado B-C), sempre più comunemente utilizzata, considerata la sua efficacia e bassa tossicità, rappresentando un’area attiva di fervente ricerca clinica.

Per “Oligoprogressive” si intende uno stadio di malattia avanzato con un numero limitato di metastasi che recidiva o progredisce in corso di terapia sistemica, la quale invece riesce a controllare la malattia primitiva ed altre lesioni metastatiche. In questo setting di pazienti, sono disponibili alcuni dati di letteratura sull’utilizzo della SBRT/SABR con lo scopo di controllare i siti in progressione. In uno studio recentemente pubblicato, sull’utilizzo della SABR nel trattamento di 33 pazienti oligoprogressive, la SABR ha dimostrato la sua fattibilità e sicurezza in pazienti affetti da NSCLC ALK+ trattati con Crizotinib. Il controllo della malattia oligoprogressiva, ha permesso in questi pazienti, un trattamento con crizotinib più duraturo, associato ad una maggiore sopravvivenza. Sicuramente le esperienze sulla SABR nella malattia oligoprogressiva sono poche, ma data la tollerabilità, può essere sicuramente proposta in questo setting di pazienti (LIVELLO DI EBM III-IV, Grado B-C).

Bibliografia

1. Zheng X, Schipper M, Kidwell K, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:603-11.
2. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg* 2014;149:1244-53.
3. Port JL, Parashar B, Osakwe N, et al. A propensity-matched analysis of wedge resection and stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2014;98:1152-9.
4. Van Schil PE, Van Meerbeeck J. Surgery or radiotherapy for early-stage lung cancer--a potential comparison bias. *Lancet Oncol* 2013;14:e390.
5. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2:S94-100.
6. Hurkmans CW, Cuijpers JP, Lagerwaard FJ, et al. Recommendations for implementing stereotactic radiotherapy in peripheral stage IA non-small cell lung cancer: report from the Quality Assurance Working Party of the randomised phase III ROSEL study. *Radiat Oncol* 2009;4:1.
7. Louie AV, Senthil S, Palma DA. Surgery versus SABR for NSCLC. *Lancet Oncol* 2013;14:e491.
8. 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. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0092. Epub 2012 Jun 20.
9. Gan GN, Weickhardt AJ, Scheier B, Doebele RC, Gaspar LE, Kavanagh BD, Camidge DR. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar 15;88(4):892-8.

IMMUNOTERAPIA E RADIOTERAPIA ABLATIVA

A.R. Filippi

Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, Italia

Numerosi studi hanno dimostrato come l’irradiazione frazionata, in particolare ad alte dosi per frazione (radioterapia stereotassica a intento ablativo), possa attivare la risposta immunitaria, incrementando la degradazione delle proteine intracellulari e, allo stesso tempo, l’espressione delle molecole MHC di classe I di superficie. Successivi dati sperimentali hanno dimostrato come la radioterapia sia in grado di indurre la *priming* delle cellule dendritiche specifiche, e incrementare il numero delle cellule presentanti l’antigene. L’insieme di tali fenomeni aumenta le possibilità di attivazione dei linfociti T *naive*, i quali, una volta attivati, sono a loro volta in grado di espandere la popolazione dei T citotossici, mediante *cross-priming*. La risposta citotossica T-CD8 gioca un ruolo essenziale nella risposta antitumorale, sia in sede d’irradiazione sia “a distanza”, ovvero su sedi di malattia lontane dal volume di trattamento, determinando in alcuni casi un effetto che si definisce *abscopal*, il cui meccanismo è immunomediato. Questo effetto non è frequente in oncologia, ma potrebbe essere nettamente aumentato mediante la combinazione di radioterapia e immunomodulatori. L’associazione degli effetti ablativi locali indotti dalla radioterapia e di quelli derivanti dall’immuno-attivazio-

ne potrebbe rivelarsi efficace nell'aumentare il controllo di malattia attraverso l'innescò della risposta *abscopal* su sedi non irradiate. L'ipotesi è che la sede tumorale sottoposta a radioterapia possa agire come "hub" immunologico e aumentare l'attività immunitaria anti-tumorale attraverso un meccanismo di vaccinazione "in situ". Tale meccanismo potrebbe essere sfruttato al massimo in combinazione con farmaci modulatori dei *checkpoints* immunitari. Un recente studio ha confermato la validità di tale meccanismo riuscendo a dimostrare un aumento dell'effetto *abscopal* associando la radioterapia a fattori di crescita leucocitari in pazienti affetti da metastasi multiple da diverse istologie.

I dati clinici disponibili sulla combinazione con immunomodulatori si riferiscono quasi del tutto alla combinazione con inibitori di CTLA4 (ipilimumab). Ipilimumab, in combinazione con la radioterapia locale, è in grado di potenziare l'effetto *abscopal*, come mostrato in modelli murini nel tumore della mammella (aumento della sopravvivenza e regressione di lesioni polmonari). A ulteriore supporto dell'associazione dei due trattamenti, è stato evidenziato, in studi preclinici, che il trattamento combinato con radioterapia frazionata e antiCTLA-4 può determinare un aumento della risposta immunitaria sistemica. Dati sperimentali mostrano poi come la radioterapia possa sensibilizzare tumori apparentemente non responsivi all'attività degli anticorpi antiCTLA-4; uno dei meccanismi molecolari che sottende questa sinergia è rappresentato dall'induzione del ligando NKG2D sulle cellule neoplastiche irradiate.

Successivi studi hanno dimostrato come ipilimumab aumenti l'effetto *abscopal*, ma l'assenza di tale effetto sia legata all'aumentata espressione di PDL-1. Il trattamento combinato di RT + anti-CTLA4 + anti PD-1 rappresenta probabilmente la sequenza più efficace da testare sperimentalmente in clinica.

La radioterapia ablativa in pazienti metastatici in combinazione con diversi farmaci immunomodulatori in differenti sequenze rappresenta il maggior settore di ricerca in questo campo, con numerosi studi di fase II attivi.

Bibliografia

1. Golden EB, Chhabra A, Adams S et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumors: a proof of principle trial. *Lancet Oncol* 2015;16:795-803.
2. de la Cruz-Merino L, Illescas-Vacas A, Grueso-López A, et al. Radiation for Awakening the Dormant Immune System, a Promising Challenge to be Explored. *Front Immunol*. 2014 Mar 14;5:102.
3. Foulds GA, Radons J, Kreuzer M, Multhoff G, Pockley AG. Influence of tumors on protective anti-tumor immunity and the effects of irradiation. *Front Oncol*. 2013 Feb 13:14.
4. Kwilas AR, Donahue RN, Bernstein MB, Hodge JW. In the field: exploiting the untapped potential of immunogenic modulation by radiation in combination with immunotherapy for the treatment of cancer. *Front Oncol*. 2012 Sep 6;2:104.

PROBLEMATICHE FISICO-DOSIMETRICHE NELLA SBRT

P. Mancosu

Humanitas Cancer Center, Rossano (MI), Italia

La radioterapia moderna sta andando sempre di più verso la riduzione del numero di sedute di trattamento. In particolare, negli ultimi anni la stereotactic body radiotherapy (SBRT), o SABR (stereotactic ablative radiotherapy) come più recentemente viene chiamata, sta diventando una terapia di elezione in diversi distretti anatomici, sia per tumori primitivi che per lesioni metastatiche. Nel solo 2014 ben 1294 pubblicazioni indicizzate su PubMed riguardano questa metodica.

L'irradiazione ad alte dosi per frazione ($>7\text{Gy/seduta}$) ad un volume tumorale ridotto (anche di pochi cc), peculiarità della SBRT/SABR, richiede un'analisi approfondita di tutti gli aspetti che concorrono al risultato del trattamento. Infatti, il volume ridotto da irradiare e la prossimità con organi a rischio circostanti richiedono il mantenimento di una precisione sub-millimetrica per tutto il trattamento. La fusione di immagini multimodali (PET, TC, risonanza magnetica), lo studio della radiazione per campi piccoli, l'esecuzione dei controlli di qualità prima dell'erogazione del trattamento sul paziente, la verifica dell'accuratezza dell'isocentro durante l'irradiazione, l'imaging durante terapia (il cosiddetto IGRT – image guided radiotherapy) sono aspetti nei quali i fisici medici intervengono per dare la sicurezza al radioterapista oncologo di colpire il tumore in maniera corretta.

Per tale motivo nel 2012 l'AIFM ha costituito un Gruppo di Lavoro specifico dal titolo: "Aspetti fisico dosimetrici e radiobiologici della radioterapia ablativa ipofrazionata ad alte dosi guidata dalle immagini" al quale, ad oggi, partecipano più di 100 fisici medici italiani.

All'interno del gruppo di lavoro sono stati realizzati diversi studi multicentrici di carattere fisico-dosimetrico che verranno presentati all'interno della relazione.

L'IMAGING MULTIMODALE NELLA SBRT

M. Iori

Servizio di Fisica Medica, Arcispedale S. Maria Nuova - IRCCS di Reggio Emilia, Italia

Background

La Radioterapia StereoTassica Body (SBRT) è una tecnica di trattamento che si ispira ai principi della radiochirurgia cerebrale. Nella SBRT sono applicate alte dosi di radiazioni, con un elevato grado di precisione e un numero limitato di frazioni (generalmente non superiori a cinque),¹ a bersagli tumorali extra-cranici localizzati nel corpo e definiti grazie alle tecniche di imaging. I tumori che vengono più comunemente trattati con la SBRT, indicata talvolta come Radioterapia Ablativa Stereotassica (dosi ablative superiori ai 7.5Gy/frazione erogate in 2-3 settimane), sono situati principalmente nel distretto cervico-cefalico, toracico (polmone), addominale (fegato, reni, pancreas) e pelvi-

co (prostata). Tradizionalmente, per definire morfologicamente il volume bersaglio e gli organi a rischio, pianificare la terapia e valutare la risposta al trattamento sono state impiegate la tomografia computerizzata (CT) e l'imaging di risonanza magnetica (MRI). Il processo tumorale ha inizio però a livello molecolare-cellulare e solo in un secondo tempo si esprime con cambiamenti tissutali strutturali. Ottenere informazioni biologiche (funzionali, metaboliche, ecc.) del tumore e degli organi sani, monitorare la funzionalità dei tessuti permette quindi di comprendere e/o prevedere l'evoluzione della patologia tumorale e gli effetti della terapia. Si rivela pertanto fondamentale, in un processo di pianificazione terapeutica, poter disporre anticipatamente di informazioni in merito all'evoluzione di una malattia (indicatori prognostici) o all'effetto di una terapia (indicatori predittivi). Introdurre queste informazioni nel percorso radioterapico, rafforza l'appropriatezza della Radioterapia Oncologica che si propone, nell'era della *Personalized Cancer Medicine*,² di personalizzare un trattamento anche utilizzando indicatori calcolati con l'imaging biologico, oltre che di stimare e predire la risposta alle terapie.

L'imaging funzionale descrive e visualizza i processi fisiologici e patologici. L'imaging funzionale si avvale delle tecniche radiologiche più tradizionali quali la CT, la MRI e gli ultrasuoni. Per queste tecniche, l'uso dei mezzi di contrasto ha migliorato la qualità degli esami diagnostici aumentandone l'accuratezza nel differenziare i tessuti e nello studiarne la vascolarizzazione. L'imaging molecolare comprende l'imaging di pathways e delle interazioni molecolari specifiche che riflettono processi biochimici, fisiologici e farmacologici. Le principali modalità per l'imaging molecolare sono la tomografia ad emissione di positroni (PET), la tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT), la risonanza magnetica spettroscopica (MRS) e l'imaging ottico. Seppure queste modalità siano basate su processi di imaging differenti, la mancanza di consenso nella loro definizione ha fatto sì che i termini *funzionale* e *molecolare* siano utilizzati in modo pressoché equivalente. La combinazione di più sequenze di MRI è descritta come imaging MR multi-parametrico. Per la PET e la SPECT è stato proposto il termine di imaging metabolico. L'utilizzo combinato di tali tecniche di imaging, al fine di migliorare un processo diagnostico, terapeutico o di follow-up, viene generalmente indicato come applicazioni 'di imaging multimodale'.

Nella Radioterapia Frazionata Convenzionale (RCF), l'applicazione delle tecniche di imaging ha portato ad un significativo miglioramento della qualità, della tollerabilità e dell'efficacia dei trattamenti. Questo è tanto più vero per la SBRT che richiede una delimitazione del target tumorale ancor più precisa, sia per l'elevata conformazione della distribuzione di dose, che impone di minimizzare il rischio di tumor-missing, sia per la necessità di assicurare la massima protezione dei tessuti sani dall'effetto delle alte dosi per frazione. Nella SBRT la radiobiologia³ della morte cellulare differisce da quanto avviene nei trattamenti con frazionamento convenzionale. Anche per questa ragione è importante

che l'imaging sia utilizzato per valutare e monitorare comportamenti che potrebbero deviare, in termini di predittività, efficacia e tossicità, da quelli più clinicamente noti della RCF. Seppure l'imaging funzionale e metabolico rappresentino un elemento fondamentale nella pianificazione e valutazione della SBRT, la letteratura sull'argomento è limitata^{4,5} e non omogenea.

L'imaging multimodale

L'imaging CT ha molti vantaggi: è largamente disponibile nei centri di radioterapia, ha un'alta risoluzione spaziale e una buona riproducibilità, non soffre di distorsioni geometriche e fornisce informazioni intrinseche sulla densità elettronica dei vari tessuti, fondamentali per il calcolo della distribuzione della dose. Tuttavia, la mancanza di risoluzione di contrasto non consente una corretta differenziazione tra le strutture del tessuto sano e l'estensione del tumore. Nella modalità Dynamic Contrast Enhanced, la CT può fornire alcune informazioni (Tissue Perfusion, Relative Blood Volume, Capillary Permeability and Leakage) che possono essere correlate all'angiogenesi del tumore. Nuovi contributi alle procedure di simulazione e pianificazione² dovrebbero arrivare con l'introduzione delle CT a doppia energia (DE-CT) che promettono innovazioni cliniche significative grazie all'imaging spettrale e alle tecniche di CT-based molecular imaging.

Il principale vantaggio dell'imaging MR rispetto alla CT è rappresentato dalla superiore risoluzione di contrasto e dalla migliore differenziazione del tessuto molle. La MR si caratterizza per l'alta flessibilità nell'adattare i protocolli di acquisizione delle immagini al contesto clinico, oltre che per la facile integrazione con sequenze di imaging funzionale. Unitamente alle sequenze morfologiche più convenzionali (T1, T2, Proton Density, Spin Echo, Gradient Echo, Fluid-Attenuation Inversion Recovery, ecc.), sono disponibili una serie di sequenze funzionali quali il Diffusion Weighted Imaging (DWI), che fornisce informazioni sulla cellularità tissutale e sull'integrità delle membrane cellulari [ADC, Apparent Diffusion Coefficient], il Dynamic Contrast Enhanced - MR imaging, che fornisce informazioni correlate alla vascolarizzazione del tumore volume [K^{trans} , transfer constant e K_{ep} , rate constant], la Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS), che esprime le concentrazioni relative di alcuni composti chimici e il Diffusion Tensor Imaging (DTI), che descrive la struttura delle fibre nervose. Se la diagnostica MRI è comunemente utilizzata per rivelare e caratterizzare lesioni sospette oltre che per stadiazione, i tempi di setup e di acquisizione di un esame multiparametrico ne imitano la disponibilità alla radioterapia. A questo si deve l'uso di sequenze morfologiche brevi (convenzionali) e focalizzate sulle lesioni bersaglio in fase di centatura radioterapica.

L'imaging PET, che ha una risoluzione spaziale inferiore alla CT, è utilizzato per ottenere informazioni sulle caratteristiche biologiche del tumore o dei tessuti sani. Grazie all'alta sensibilità, alla disponibilità di molteplici radio-traccianti e alla buona accuratezza quantitativa del dato, vede i suoi principali campi di utilizzo nel migliorare la precisione della definizione del target

(discriminare tra il tumore e l'atelettasia o il tessuto fibroso o il tessuto normale), nell'individuare aree tumorali con comportamenti metabolici differenti (ipossia, proliferazione cellulare, danno tessutale), nella stratificazione dei pazienti, nel monitoraggio precoce della risposta alla terapia e nel follow-up. Lo stesso vale per l'imaging SPECT che, seppur rispetto al dato PET abbia una minore risoluzione spaziale e una inferiore capacità di quantificazione del segnale, in quanto utilizza traccianti a maggiore specificità (a maggior $t_{1/2}$), consente lo studio di processi biologici lenti (quali la localizzazione di anticorpi monoclonali nel tumore che può richiedere molti giorni).

Applicazioni dell'imaging multimodale alla SBRT

Le varie tecniche di imaging sono state ottimizzate per l'uso in ambito diagnostico, quindi sostanzialmente per dare una risposta 'si vede' vs. 'non si vede'. In campo radioterapico, al contrario, è sempre più necessaria una quantificazione del dato dell'imaging.² Tale quantificazione è estremamente complessa, risente della presenza nel processo di quantificazione di molteplici limitazioni e criticità, sia di tipo biologico che fisico, oltre che dell'assenza di appropriatezza delle modalità di imaging per ogni distretto anatomico o patologia tumorale. Le sequenze e le tecniche di imaging non sono perfette e dipendono dai rivelatori utilizzati, dall'elettronica di acquisizione, dagli algoritmi di ricostruzione, e via dicendo. Tutto questo può causare delle differenze nella rappresentazione di una data lesione come pure una variabilità inter- ed intra-operatore non trascurabile nella sua localizzazione e segmentazione. Inoltre, l'imaging funzionale e molecolare forniscono unicamente un'immagine surrogata dei processi visualizzati, cioè *what you see is not whatot you get*, senza contare i possibili effetti, non ancora ben, dell'impiego di alte dosi per frazione.

In Letteratura sono descritte varie applicazioni dell'imaging CT per definire morfologicamente un volume tumorale (3D-CT e 4D-CT), oltre che per monitorare le patologie trattate con SBRT. L'uso dell'imaging CT morfologico e perfusionale hanno permesso una più accurata (e precoce) individuazione della recidiva locale post trattamento, grazie anche all'impegno delle nuove tecniche di texture-analysis. L'imaging MRI^{2,6} con e senza mezzo di contrasto, fondamentale nella stereotassia brain, è usato nella SBRT per migliorare la definizione del tumore, minimizzando la variabilità inter- ed intra operatore, ed effettuare il follow-up. Applicazioni multi-parametriche MRI sono state applicate nella dose-escalation con SBRT sul DIL prostatico, mentre sequenze DWI, unitamente a sequenze PET/CT, sono state utilizzate nella SBRT delle terapie polmonari (NSCLC): bassi valori di ADC ed alti valori di SUV_{max} negli esami pre-terapia si sono rivelate indicatori predittivi della progressione di malattia. La valutazione della funzionalità renale post SBRT è stata realizzata servendosi dell'imaging SPECT/CT, cosa che ha permesso di verificare l'esistenza di una correlazione diretta tra la perdita della funzione renale e la dose erogata. La PET/CT^{2,4} rappresenta sicuramente la tecnica di imaging più utilizzata nella fase di definizione della com-

ponente biologica del tumore (individuazione dell'area captante) oltre che nelle valutazioni di risposta della terapia. Il suo uso ha facilitato la distinzione della recidiva locale dalla fibrosi post SBRT; è stata utilizzata come indicatore di stratificazione e prognostico nei pazienti trattati con SBRT ed affetti da tumore polmonare (NSCLC) e carcinoma epatocellulare; si è rivelata un buon indicatore di tossicità nella valutazione post-SBRT toracica della funzionalità miocardica residua; si è dimostrata un indicatore precoce per poter individuare i pazienti eleggibili ad una chirurgia di salvataggio post SBRT.

Discussione e riflessioni conclusive

La SBRT ha fatto largo uso di sistemi che supportano l'operatore nelle procedure di segmentazione, pianificazione e verifica dosimetrica pre-clinica del trattamento, nella gestione integrata dell'intero processo radioterapico e nella disponibilità dell'imaging on-board sulle unità 'robotizzate' di terapia. Il loro impiego si è rivelato fondamentale per le applicazioni della SBRT in clinica, seppure non manchino elementi di criticità nel loro utilizzo [5]. Al contrario, la SBRT non si è ancora pienamente avvalsa delle potenzialità offerte dall'imaging multimodale, sul cui fronte permangono elementi di criticità [2, 4-6]: l'assenza di sistemi DE-CT, esigua disponibilità di tomografi MRI o CT/PET, la difficoltà nel condividere e integrare le informazioni provenienti dai diversi specialisti dell'imaging (team multidisciplinari e piattaforme dati condivise), la scarsa robustezza del dato quantitativo (quantificazione e riproducibilità) dell'imaging funzionale e metabolico.

La disponibilità di una piattaforma imaging comune (PACS evoluti o workstation di elaborazione condivise) fra i diversi professionisti dovrebbe facilitare il superamento di alcune criticità, agevolando l'accesso ai sistemi di imaging e migliorando la personalizzazione del piano radioterapico. L'utilizzo di nuovi strumenti di analisi del dato, quali quelli offerti dalla texture-analysis [2], se opportunamente integrati nei PACS e/o nei TPS potrebbero migliorare sia la definizione del target biologico, sia la valutazione degli effetti (efficacia e tossicità) dei trattamenti anche in relazione al dato dosimetrico. La recente presenza sui TPS di script dedicati che consentono l'interrogazione, l'analisi e l'elaborazione di ogni campo o oggetto presente nel suo database, apre la strada a nuovi scenari personalizzati di pianificazione *dose-painting-based* [6] e di valutazione dei trattamenti SBRT.

L'esistenza di una correlazione diretta tra il controllo loco-regionale di alcune patologie tumorali e la sopravvivenza globale spinge la radioterapia verso la dose-escalation. Molte delle attuali prescrizioni terapeutiche sono già vicine alla tolleranza del paziente, cosa che rende estremamente difficile aumentare ulteriormente la prescrizione della dose sull'intero target tumorale. Per questa ragione i trattamenti SBRT si limitano principalmente al trattamento di piccoli volumi. Limitati dalla tolleranza degli organi a rischio, l'idea di partizionare la dose, aumentandola nelle regioni del target (target biologico) dove il tumore si suppone essere più radioresistente, sembra costituire una scelta prometten-

te. L'imaging multimodale si mostra, seppur con le note criticità, come lo strumento più idoneo per guidare e distribuire 'opportunamente' la dose nel tumore (e forse anche negli organi critici). Il ridistribuire (dose-painting) la dose nel tumore tenendo conto del suo imaging biologico potrebbe offrire nuove potenzialità a una SBRT che dispone, già oggi, degli strumenti tecnologici adatti per pianificare, erogare e monitorare un trattamento di elevata complessità. Gli scenari possibili sono molteplici, soprattutto considerando il livello di accuratezza spaziale e il numero limitato di frazioni proprie della SBRT. La combinazione di tutti questi elementi parrebbe rendere possibile il dose-painting guidato dall'imaging biologico, la combinazione 'voxel-based' di più distribuzioni di dose, la combinazione con altre modalità terapeutiche quali la brachiterapia, la terapia radiometabolica, la radiologia interventistica.

La disponibilità futura di unità radianti che consentano la visualizzazione, pressoché in tempo reale, di un imaging RM 'on-board', dovrebbe aprire nuovi scenari nei trattamenti o ritrattamenti con la SBRT, sia migliorando la localizzazione del tumore e la precisione della terapia, sia aprendo la strada ad nuove procedure di dose-painting adattato al *functional-imaging-of-the-day*.

Bibliografia

1. Martin A, Gaya A, "Stereotactic body radiotherapy: a review," *Clin Oncol.* 2010, 22(3): 157-72.
2. Jaffray DA, Chung C, Coolens C, Folz W, Keller H, Menard C, Milosevic M, Publicover J, Yeung I, "Quantitative imaging in Radiation Oncology: An Emerging Science and Clinical Service," *Semin Radiat Oncol.* 2015, 26: in press.
3. Alan E. Nahum, "The Radiobiology of Hypofractionation," 2015, *Clinical Oncology* 27: 260-269.
4. Rajagopalan MS, Heron DE, "Role of PET/CT imaging in stereotactic body radiotherapy," *Future Oncol.* 2010, 6 (2): 305-17.
5. Benedict SH, Yenice KM, et al., "Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101," *Med Phys.* 2010, 37(8): 4078-101.
6. Patrick Kupelian, Jan Jakob Sonke, "Magnetic Resonance-Guided Adaptive Radiotherapy: A solution for the Future" *Semin Radiat Oncol.* 2014, 24: 227-232.
7. Shi X, Meng X, Sun X, Xing L, Yu J, "PET/CT imaging-guided dose painting in radiation therapy," *Cancer Lett.* 2014, 355(2): 169-75.

LA RADIOTERAPIA DELLE METASTASI OSSEE COMPLICATE

F. Trippa

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

Le metastasi ossee rappresentano una delle sedi più frequenti (50%) di diffusione metastatica in pazienti con diagnosi di neoplasia.¹ La radioterapia (RT) è impiegata per ottenere sia il controllo della malattia che dei sintomi ad essa correlati (riduzione della sintomatologia dolorosa). In caso di metastasi ossee non complicate è stata dimostrata una pari efficacia dei vari regimi di RT ipofrazionata in singola frazione rispetto a frazioni multiple.^{2,3} I pazienti con carcinoma prostatico metastatico hanno una storia

clinica relativamente lunga e influenzata da vari fattori prognostici: grado tumorale, PSA basale, tempo di raddoppiamento del PSA, livello di ALP/AST, LDH, Hb, Gleason score, stadio clinico, performance status, numero di sedi metastatiche, presenza o meno di metastasi ossee complicate.

Le metastatiche ossee possono definirsi complicate in caso di:

1. *alto rischio di frattura patologica o frattura patologica in atto;*
2. *componente extraossea oltre l'infiltrazione della corticale o massa tumorale estesa ai tessuti molli circostanti;*
3. *compressione midollare o radicolare.*

Nella pratica clinica queste complicanze, sfortunatamente frequenti con incidenza compresa tra il 25 ed il 35%, sono causa di un netto peggioramento della qualità di vita (QoL) dei pazienti. Non vi sono dati certi riguardo il regime di RT ottimale, tuttavia considerando la cattiva prognosi *quoad vitam* di questi pazienti, può essere preferibile impiegare ipofrazionamenti "brevi" con indubbi vantaggi sia per la compliance dei pazienti che per il sovraccarico di lavoro dei centri di RT. Generalmente regimi di RT ipofrazionata sono ben tollerati con effetti collaterali limitati e correlati alla sede irradiata (mucositi, diarrea, nausea-vomito, etc.). L'incremento del dolore ("pain flare") dopo la RT è una complicanza da considerare nella gestione clinica (6) associando alla RT un trattamento antalgico preventivo con analgesici oppiacei a rapida azione e/o steroidi a una lunga emivita quali il desametasone.

1. Il trattamento delle metastasi ossee ad *alto rischio di frattura patologica o frattura patologica in atto (tabella 1)*, come anche suggerito dalle linee guida della Società Americana di Radioterapia Oncologica-ASTRO, prevede una stabilizzazione chirurgica che preceda la RT o la RT esclusiva solo nei pazienti non eleggibili o che rifiutino la chirurgia. Alla RT può essere associata la somministrazione di difosfonati che comunque non sostituiscono il trattamento radiante nel controllo e nella durata dei sintomi (7). In una recente revisione della letteratura è stata confrontata l'efficacia di un regime di RT in singola frazione rispetto a frazioni multiple nella prevenzione di fratture patologiche. L'analisi di 5 studi su un totale di oltre 2000 pazienti, ha evidenziato che il rischio è complessivamente 1.82 volte maggiore nei pazienti sottoposti a singola dose di RT rispetto a frazionamenti multipli (8). In uno studio randomizzato di confronto tra due regimi frazionati (10 x 3Gy vs. 5 x 4Gy) non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nella percentuale di fratture patologiche in pazienti con metastasi ossee (9). Inoltre i pazienti sottoposti a sola chirurgia rispetto a quelli in cui viene associata la RT post-operatoria hanno un rischio maggiore di subire un secondo intervento di procedura ortopedica entro 12 mesi (3% vs. 15%) (10). Risulta meno chiaro invece il migliore regime di RT da associare alla

chirurgia. Nella pratica clinica in attesa di studi randomizzati che forniscano dati definitivi, la RT post-operatoria in questi casi prevede l'impiego di regimi ipofrazionati di RT (5 x 4Gy o 10 x 3Gy) piuttosto che la dose unica.

2. Le metastasi ossee complicate per presenza di *componente extraossea oltre l'infiltrazione della corticale o massa tumorale estesa ai tessuti molli circostanti* presentano una differente risposta al trattamento radiante correlata alla radiosensibilità della neoplasia primitiva. In tal senso le metastasi ossee da carcinoma prostatico si collocano fra quelle più radiosensibili. Generalmente vengono preferite regimi di RT ipofrazionata anche se mancano evidenze circa il migliore regime di frazionamento da impiegare.¹¹ È in corso uno studio internazionale coordinato dall'Università di Toronto in cui somministrando 2 x 8Gy si indagano efficacia di questo regime e la QoL di pazienti con metastasi ossee complicate: "A phase II trial of hypofractionated radiotherapy (16 Gy in 2 fractions with an interval of one week) for the palliation of complicated bone metastases in patients with poor performance status".
3. Nei pazienti con *compressione midollare metastatica*, la chirurgia o la RT da sole o in associazione sono entrambe valide e consentono di ottenere pari risultati in termini di sopravvivenza e di miglioramento dello stato funzionale. La decisione terapeutica deve essere quindi individualizzata non essendo una dimostrazione certa della superiorità della chirurgia rispetto alla RT. Nella pratica clinica la chirurgia deve essere effettuata in casi selezionati (dubbio diagnostico, instabilità del rachide, compressione da frammenti ossei, pregressa RT o progressione durante la RT). Pur non esistendo studi randomizzati a riguardo, in genere nei pazienti con compressione metastatica midollare e aspettativa di vita >6 mesi (istologia radiosensibile e quindi favorevole -come linfoma, mieloma, seminoma e carcinoma di mammella e prostata-, buon performance status, assenza di deficit neurologico e malattia primitiva controllata) si tende ad utilizzare ipofrazionamenti del tipo 10 x 3Gy ovvero 5 x 4Gy consecutive. Nei pazienti a prognosi sfavorevole che rappresentano la maggioranza dei casi (aspettativa di vita ≤6 mesi), uno studio italiano multicentrico ha evidenziato come il bifrazionamento della dose (2 x 8Gy in una settimana) sia parimenti efficace e scevro da danno midollare iatrogeno quanto frazionamenti più prolungati (12). Sulla base di questi dati è stato condotto un secondo studio multicentrico randomizzato che ha confrontato il bifrazionamento (2 x 8Gy) con una singola dose di RT (8Gy) dimostrando l'equivalenza dei due regimi sia in termini di efficacia che di tossicità (13). In conclusione quindi la somministrazione unica di RT (8Gy) può essere considerata il trattamento di riferimento nella maggioranza dei pazienti con compressione midollare metastatica e aspettativa di vita ≤6 mesi.

Tabella 1. Definizione del rischio di frattura patologica

Ossa lunghe (Harrington KD *Instr Course Lect* 1986;35:357-381)

- lisi della diafisi ossea >50%;
- lesione ossea Ø >2.5 cm in ogni direzione;
- interessamento neoplastico della regione sottotrocanterica femorale;
- dolore persistente dopo trattamento radioterapico.

Vertebre (Ebihara H, et al *Spine* 2004; 29:994-999)

- La percentuale di lisi corporea (*defect ratio*) del soma vertebrale è calcolata dal rapporto tra il *diametro della lisi* sulle immagini TC, ove questa era più estesa, e il *diametro della sezione del corpo vertebrale* più estesa;
- Una *defect ratio* ≥ 50% si associa ad elevato rischio di collasso del soma vertebrale.

Bibliografia

1. Barenson JR et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-1200.
2. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patients follow-up. *Radiother Oncol* 1999;52:111-121.
3. Chow E et al. Uptade on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24:112-124.
4. Plunkett TA et al. Risk of complications from bone metastases in breast cancer: implications for management. *Eur J Cancer* 2000; 36:476-482.
5. Delea T et al: The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology* 2004; 67:390-396.
6. Hird A et al: Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three Canadian cancer centres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:193-197.
7. Lutz S et al: Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:965-976.
8. Sze Wm et al: Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy a systematic review of randomised trials *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(6): 345-352.
9. Niewald M et al: Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(5):1085-1089.
10. Townsend PW et al: Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(1):43-49.
11. Damron TA et al: Distant soft tissue metastases: a series of 30 new patients and 91 cases from the literature. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(7):526-534.
12. Maranzano E et al: Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression. Results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3358-3365.
13. Maranzano E., Trippa F. et al: Single-dose (8 Gy) versus short-course (8 Gy x 2) radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *Radiother Oncol* 2009; 93:174-179.

IMPATTO DEL 223RADIUM NEL MCRPC

M. Tucci

Dipartimento di Oncologia, AOU San Luigi di Orbassano, Torino, Italia

Il tessuto scheletrico rappresenta il più frequente sito di metastasi in pazienti affetti da carcinoma prostatico. La metastasi ossea è un evento complesso che costitui-

sce il risultato della specifica interazione tra cellule neoplastiche, microambiente osseo e osteoclasti ed osteoblasti, le cellule responsabili del processo di rimodellamento scheletrico in condizioni fisiologiche.

Sebbene le lesioni secondarie ossee da carcinoma prostatico siano nella quasi totalità dei casi caratterizzate da una diffusa reazione osteoblastica, studi istomorfometrici e biochimici hanno dimostrato la contemporanea presenza di una rilevante attività osteoclastica, sovrapponibile a quella di lesioni osteolitiche.

L'incremento dell'attività osteoclastica non è esclusivamente la conseguenza dell'interferenza delle cellule neoplastiche con il tessuto scheletrico ma è da ricondurre a due ulteriori condizioni peculiari del carcinoma prostatico:

- la «*bone hungry syndrome*», condizione metabolica in cui l'osso, sede di abnorme attività osteoblastica, tende a intrappolare calcio causando incremento dei valori di PTH e conseguente riassorbimento scheletrico e perdita generalizzata di massa ossea;
- la riduzione della *bone mineral density* indotta dalla terapia di deprivazione androgenica.

L'incremento dell'attività osteoclastica rende il tessuto scheletrico più fragile ed è pertanto causa dell'elevata incidenza di complicanze scheletriche osservabile in tali pazienti soprattutto quando la malattia diventa resistente alla castrazione. Le complicanze scheletriche sono eventi spesso molto gravi in grado non solo di inficiare pesantemente la qualità di vita del paziente ma anche di diminuirne la sopravvivenza globale.

Negli ultimi anni il nostro bagaglio terapeutico si è arricchito di farmaci, caratterizzati da specifico tropismo per il microambiente osseo, capaci di ridurre l'incidenza di complicanze scheletriche in pazienti affetti da metastasi ossee da carcinoma prostatico, come l'acido zoledronico e il denosumab.

A questi farmaci si è più recentemente affiancato un trattamento radio metabolico, il radium-223 (RA-223). Questo farmaco è un alfa emittente di nuova generazione, con caratteristiche calciomimetiche, in grado di legarsi a livello dei siti scheletrici caratterizzati da maggiore attività metabolica e di emettere radiazioni ionizzanti caratterizzate da elevata energia ma con bassa capacità di penetrazione nel tessuto (<100 µM). Tali peculiarità conferiscono al RA-223 una significativa attività citocida nei confronti delle cellule tumorali, con relativo risparmio delle cellule sane vicine e conseguente riduzione degli effetti collaterali.

In un trial di fase III randomizzato (ALSYMPCA-Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients), pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2013 (Parker C et al. *Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med* 2013; 369: 213-223), il trattamento con RA-223 è stato confrontato con il placebo in 921 pazienti affetti da metastasi ossee sintomatiche da carcinoma prostatico resistente alla castrazione in progressione dopo docetaxel o non idonei a tale trattamento chemioterapico.

L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza globale; gli obiettivi secondari comprendevano il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico sinto-

matico (definito come utilizzo di radioterapia a scopo palliativo-antalgico, fratture patologiche vertebrali e non, compressione midollare o necessità di chirurgia ortopedica), il tempo all'incremento dei valori di fosfatasi alcalina totale (marker sierologico di attività osteoblastica) ed il tempo all'incremento dei valori di PSA.

I risultati dello studio hanno pienamente soddisfatto l'obiettivo primario. Il trattamento con RA-223 ha infatti permesso di ottenere un significativo incremento della sopravvivenza rispetto al placebo con una riduzione del rischio di morte del 30% (sopravvivenza globale mediana: 14,9 vs 11,3 mesi; HR=0.70; 95% CI, 0.58 - 0.83; P<0.001). Il trattamento attivo ha inoltre consentito un significativo incremento del tempo alla comparsa del primo evento scheletrico sintomatico (mediana, 15.6 vs. 9.8 mesi; HR, 0.66; 95% CI, 0.52 - 0.83; P<0.001), del tempo all'incremento dei valori di fosfatasi alcalina totale (HR, 0.17; 95% CI, 0.13 - 0.22; P<0.001) e del tempo all'incremento dei valori di PSA (HR, 0.64; 95% CI, 0.54 - 0.77; P<0.001).

Lo studio ha altresì dimostrato un accettabile profilo di tossicità del farmaco con un'incidenza di eventi avversi globale significativamente più bassa nel gruppo trattato con RA-223 rispetto al placebo (558 di 600 pazienti [93%] vs. 290 di 301 pazienti [96%]) ed una minore incidenza di eventi avversi di grado 3 e 4 (339 pazienti [56%] vs. 188 pazienti [62%]) e di eventi avversi seri (281 pazienti [47%] vs. 181 pazienti [60%]). Sulla base dei risultati di questo studio il RA-223 è stato approvato per il trattamento dei pazienti con metastasi ossee sintomatiche da carcinoma prostatico resistente alla castrazione ed attualmente costituisce parte integrante dell'armamentario terapeutico a disposizione del clinico in tale setting.

Il farmaco appare interessante in considerazione di alcune caratteristiche peculiari:

- costituisce la prima *bone-target therapy* che ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza in pazienti con sola malattia ossea;
- la sua attività rimane significativa indipendentemente dal trattamento con altri farmaci con specifico tropismo per l'osso, quali i bisfosfonati, e dall'esposizione alla chemioterapia con docetaxel;
- la sua efficacia in termini di prevenzione delle complicanze scheletriche è stata dimostrata considerando solo gli eventi scheletrici sintomatici, che sono quelli realmente responsabili del deterioramento della qualità di vita e della diminuzione della sopravvivenza del paziente;
- è infine la prima terapia radiometabolica caratterizzata da un profilo di tossicità accettabile.

Alla luce di tali caratteristiche il RA-223 rappresenta sicuramente un ulteriore fondamentale progresso nel trattamento del paziente con carcinoma prostatico resistente alla castrazione avanzato.

Considerando i numerosi nuovi farmaci già disponibili nel setting pre- e post-docetaxel abbiamo tuttavia la necessità di comprendere nel prossimo futuro quale sia il momento più appropriato in cui utilizzarlo al fine di assicurare al paziente la migliore sequenza terapeutica sia in termini di sopravvivenza sia di qualità di vita.

FATTORI PREDITTIVI DI TOSSICITÀ NELLA RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA PROSTATICO

R. Valdagni

Programma Prostata e Radioterapia Oncologica 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia

La predizione di tossicità conseguente il trattamento radioterapico è di grande interesse sia perché permette di evitare un inutile peggioramento della qualità di vita dei pazienti radio-trattati, sia perché può concorrere ad introdurre, in fase di pianificazione, delle procedure correttive, con la conseguente personalizzazione del piano di cura radioterapico. Scopo di questa presentazione sarà l'analisi dello stato dell'arte e delle limitazioni dei modelli predittivi attualmente disponibili per la stima delle probabilità di tossicità genito-urinaria, rettale e di disfunzione erettile.

Tossicità genito-urinaria (GU)

Sono pochi gli studi osservazionali prospettici che affrontano il tema della individuazione dei fattori predittivi clinico-dosimetrici correlati alla tossicità GU conseguente a radioterapia a fasci esterni. I pochi risultati disponibili sulla tossicità GU tardiva provengono da trial non specificamente disegnati per lo studio di questo endpoint, quindi riportano di necessità correlazione con un numero molto limitato di possibili predittori.

Al momento attuale è stata evidenziata una relazione tra la dose al trigono^{1,2} e la morbidità tardiva. Altri fattori clinici sono stati riportati da alcuni studi come associati ad un aumentato rischio di tossicità GU a lungo termine, in particolare la presenza di sintomi urinari prima della RT^{3,4} e una pregressa TURP [3]. Uno studio recente⁵ ha anche evidenziato alcuni polimorfismi di radiosensibilità per tossicità GU, in particolare rs3931914CG, rs2293054AG, rs708498GG e rs845552AG per ematuria e rs1799983GT, rs1045485GG e rs4808611TC per nocturia.

Sono anche stati da poco pubblicati due lavori dello studio multicentrico DUE-01^{6,7} sui fattori predittivi di tossicità GU acuta, identificati dall'analisi di una coorte osservazionale prospettica in un trial esplicitamente disegnato per la modellizzazione della tossicità GU radioindotta. La tossicità acuta risulta essere associata a pregressi sintomi urinari, alla dose settimanale ricevuta dalla parete vescicale e a fattori di rischio correlabili a problemi cardio-vascolari (ipertensione, uso di farmaci per problemi cardiovascolari, uso di farmaci per ipercolesterolemia).

Tossicità Rettale

Il ruolo delle variabili dosimetriche che influenzano l'insorgenza di tossicità rettale è ormai compreso in modo attendibile e queste variabili sono utilizzate nella pratica clinica per l'ottimizzazione del piano di trattamento. I modelli predittivi di tipo dosimetrico sono diversi, si va dall'utilizzo di vincoli dose-volume (V40GyàV75Gy), all'uso di curve logistiche che permettono di stimare la probabilità di sanguinamento rettale tardivo in funzione di una delle variabili dosimetriche ricavate dall'istogramma dose-volume (DVH). Vi

sono anche modelli più raffinati che coinvolgono la stima della probabilità di complicità a partire dall'intero DVH (si veda Fiorino *et al.*⁸ e Valdagni *et al.*⁹ per una visione complessiva dei modelli di tipo dosimetrico). Quando si vogliono prendere in considerazione i fattori di rischio clinici della tossicità rettale, lo scenario diviene più complesso e non sempre si trova un chiaro consenso tra i risultati di studi diversi.

Studi prospettici, che hanno coinvolto ampie popolazioni di pazienti trattati con radioterapia radicale per cancro alla prostata, hanno sottolineato l'impatto della presenza di una pregressa chirurgia addominale e della presenza di tossicità gastro-intestinale acuta radio indotta sull'insorgenza di tossicità tardiva.¹⁰⁻¹² È stato anche segnalato un possibile ruolo protettivo della terapia ormonale,^{3,13-15} anche se non è ancora stato chiarito se questo sia dovuto ad un effetto vero e proprio dell'ormone o se sia solo un riflesso della diminuzione del volume della prostata (con conseguente riduzione delle dimensioni dei campi di irradiazione e dunque della porzione di retto coinvolta nei volumi di alta dose).

Vi sono poi diversi fattori di rischio clinici il cui ruolo risulta ancora controverso e sicuramente meritevole di ulteriore studio ed attenzione: la presenza di diabete, ipertensione, l'uso di farmaci (ipoglicemizzanti, anti-ipertensivi, anti-coagulanti, anti-aggreganti), l'impatto della presenza di emorroidi.

Un aspetto per certi versi affascinante e ancora poco studiato è legato all'influenza delle variabili genetiche sulla probabilità individuale di sviluppare tossicità rettale tardiva.

Sono stati pubblicati alcuni risultati interessanti sulla correlazione tra sanguinamento rettale tardivo e polimorfismi genetici: Burri *et al.*¹⁶ e Damaraju *et al.*¹⁷ hanno riportato una associazione tra l'insorgenza di tossicità rettale tardiva (in pazienti trattati con radioterapia esterna per cancro alla prostata) e la presenza di polimorfismi in SOD2, XRCC1 e XRCC3¹⁶ e XRCC3, LIG4, MLH1, CYP2D6 e ERCC2.¹⁷

Valdagni *et al.*¹⁸ ha invece mostrato una correlazione tra radio-sensibilità (definita come sanguinamento in pazienti con DVH a basso rischio di tossicità) e ridotta espressione dei geni AKR1B1, BAZB1, LSM7, NUDT1, PSMB4, SEC22L1 e UBB. D'altro canto una aumentata espressione dei geni DDX17, DRAP1, RAD23 e SRF è risultata associata a radio-resistenza (definita come assenza di tossicità tardiva in pazienti con DVH ad alto rischio di tossicità).

Anche se tutti gli studi pubblicati in questo campo mancano di validazione,¹⁹ si tratta dei primi interessanti passi in un terreno che risultava inesplorato fino a qualche anno fa.

Questi studi stanno aprendo una nuova epoca nella predizione e valutazione della tossicità radio-indotta, e hanno lo scopo finale di poter sviluppare modelli predittivi in cui le variabili genetiche possano essere affiancate a quelle cliniche e dosimetriche, al fine di poter adattare al meglio il trattamento radioterapico alle caratteristiche del singolo paziente.

Disfunzione erettile

I fattori clinici che potrebbero influenzare l'insorgen-

za di disfunzione erettile (DE) dopo irradiazione della prostata non sono ancora stati studiati e valutati in modo adeguato.

In particolare, non vi è stato alcun tentativo approfondito di discriminare i fattori di rischio clinico-dosimetrici dalle possibili cause psicologiche, per esempio attraverso un confronto tra la disfunzione erettile in pazienti sottoposti a trattamento radioterapico e in pazienti che seguono programmi di vigile attesa o di sorveglianza attiva. Questo argomento è ulteriormente complicato dalla mancanza di una evidenza clinica certa di quali siano le regioni anatomiche coinvolte nell'insorgenza di DE. Non bisogna poi dimenticare che l'età è in generale responsabile di un calo fisiologico della potenza sessuale in una parte non trascurabile dei pazienti: dopo i 65 anni esiste un rischio del 5% su base annua di sviluppare DE, indipendentemente dalla presenza di tumori e/o di trattamento degli stessi. I fattori di rischio correlati con l'insorgenza di DE dovuta all'età sono il fumo, l'abuso di alcool, l'obesità, l'ipertensione, l'ipercolesterolemia, problemi urinari di tipo ostruttivo, la presenza di ansia, depressione, paura. Questi fattori andrebbero quindi tenuti in debito conto anche negli studi di DE post-radioterapia, al fine di individuare e tenere in giusta considerazione i possibili fattori di confondimento. Infine, una indicazione molto interessante è segnalata dal recente lavoro di Peters *et al.*²⁰ in cui si mostra l'esistenza di una associazione tra la probabilità di insorgenza di DE post-radioterapia e il possesso di un specifico genotipo di TGFβ1. Se validata, l'individuazione di questo specifico genotipo potrebbe essere importante per poter identificare i pazienti che potrebbero essere soggetti ad un peggioramento significativo della qualità di vita in questo dominio dopo trattamento radioterapico.

Bibliografia

1. Heemsbergen et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010, 78(1):19-25
2. Ghadjar et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014, 88(2):339-44
3. Peeters et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(4): 1019-34
4. Cahlon et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008, 71(2): 330-37
5. De Langhe et al, Radiother Oncol. 2014, 112(1):95-9
6. Carillo et al, Radiother Oncol. 2014, 111(1):100-5
7. Cozzarini et al, Radiother Oncol. 2015 Aug 11. pii: S0167-8140(15)00409-0. doi: 10.1016
8. Fiorino et al, Radiother Oncol. 2009, 93(2):153-67
9. Valdagni et al, Nat Rev Urol. 2013 10(6):345-57
10. Peeters et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006, 66(1):11-9
11. Valdagni et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Apr 1;82(5):1957-66
12. Valdagni et al, Radiother Oncol. 2012, 103(2):252-5
13. Vavassori et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007, 67(5):1401-10
14. Feigenberg et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005, 62:397-405
15. Sanguineti et al, Br J Cancer 2002, 86:1843-7
16. Burri et al, Rad Res 2008, 170:49-59
17. Damaraju et al, Clin Cancer Res 2006, 12:2545-54
18. Valdagni et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009, 74:1431-40
19. Barnett et al, Lancet Oncol. 2012, 13(1):65-77.
20. Peters et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008, 70(3):752-9.

NELLA RIPRESA PROSTATICA O IN LOGGIA DOPO RADIOTERAPIA PRIMARIA O PROSTATECTOMIA

S. Arcangeli

Roma

Mentre il ruolo della radioterapia appare ben consolidato nel trattamento della recidiva post-prostatectomia, assai più incerta è la strategia terapeutica da adottare nel caso di recidiva dopo trattamento primario con radioterapia. Nell'era dell'intensificazione della dose, la radioterapia a fasci esterni associata o meno alla terapia ormonale nel trattamento del carcinoma prostatico localizzato ha portato a eccellenti risultati, sovrapponibili alle serie chirurgiche. Tuttavia una parte di questi pazienti va incontro a un fallimento biochimico, inteso come una risalita del PSA > 2 ng/mL dal nadir. Tra di essi, mentre alcuni sviluppano una progressione di malattia a distanza, in altri la recidiva biochimica coincide con una ripresa di malattia intraprostatica. Il tempo di raddoppiamento del PSA è un importante parametro che permette l'identificazione del pattern di ripresa di malattia dal momento che generalmente la recidiva locale è associata a un tempo di raddoppiamento del PSA > 6 mesi. Insieme ad esso, l'utilizzo di tecniche di diagnostica per immagini come la PET Colina e la RM con spettroscopia servono a confermare l'esistenza della recidiva e ad escludere l'eventuale presenza di malattia extrapelvica. La conferma biotica invece risulta spesso difficile a causa di problemi nell'interpretazione dei risultati legati al timing e alla possibile inadeguatezza dei frustoli, con un potere predittivo negativo che non supera l'80%. Ad oggi le terapie di salvataggio in caso di recidiva post-attinica sono supportate da scarsi livelli di evidenza e la maggior parte delle casistiche riportate appartengono a serie retrospettive per lo più monoistituzionali. Infatti, circa il 92% dei pazienti che sviluppano una ripresa di malattia intraprostatica sono sottoposti a terapia ormonale, che di fatto rappresenta una terapia palliativa e che andrebbe sempre valutata alla luce dei possibili rischi legati alla soppressione androgenica. Viceversa, questi pazienti, soprattutto se privi di significative comorbidità, possono godere di un'aspettativa di vita ancora molto lunga e pertanto essere candidati ideali a terapie locali di salvataggio. Le possibili opzioni terapeutiche in questi casi comprendono la prostatectomia, la brachiterapia, la crioterapia e l'HIFU. Tuttavia, a fronte di benefici potenziali, nessuna di esse è esente dal rischio di risultare fallimentare e di comportare sequele invalidanti (tossicità gastrointestinale e o genitourinaria ≥ G3) fino al 30% dei casi. Ciò spiega la pressoché totale assenza di studi randomizzati nella recente letteratura. La re-irradiazione in questo setting rappresenta certamente una sfida che sembra violare un principio paradigmatico in radioterapia, quello cioè che una volta assorbita una dose di radiazioni, una ulteriore re-irradiazione possa, eccedendo la tolleranza tissutale, comportare inaccettabili tossicità. Tuttavia lo sviluppo di tecniche di imaging, nonché di pianificazione, somministrazione e verifica della dose sembrano rendere fattibile questo

approccio, grazie alla possibilità di mimare le distribuzioni di dose della brachiterapia, senza tuttavia condividere l' invasività di quest'ultima. Queste caratteristiche trovano piena espressione nella radioterapia stereotassica (SBRT) che si è già rivelata una valida opzione nella re-irradiazione di altri distretti. Grazie a questo approccio è possibile minimizzare la tossicità rettale – che nel caso della re-irradiazione risulta essere ancor più dose limitante – riducendo il volume di retto/parete rettale destinato a ricevere le isodosi più elevate. Inoltre, sfruttando l' indice terapeutico favorevole sostenuto dal basso rapporto alfa/beta del carcinoma prostatico, è possibile somministrare il trattamento in poche frazioni di alta intensità, riducendone drasticamente la durata. Ad oggi tuttavia, pochi dati supportano questa strategia: sebbene ancora *in fieri* e limitata ad un uso meramente sperimentale la SBRT ha mostrato di essere una promettente risorsa, efficace e sicura. A favore di questo approccio vi è inoltre la considerazione che la recidiva intraprostatica è localizzata prevalentemente a livello del focolaio sede del tumore primitivo, come se esso avesse ricevuto dal trattamento precedente una dose non idonea ad eradicarlo completamente. Ciò può consentire una re-irradiazione parziale, focalizzata sulla sola sede di recidiva, limitando notevolmente l' irradiazione dei tessuti sani circostanti e rendendo sempre possibile un eventuale ri-trattamento di un nuovo focolaio che potrebbe essere nuovamente diagnosticato nel corso del follow up dei pazienti lungo sopravvivenza. In questi termini, la decisione di ricorrere all' impiego di una terapia di salvataggio focale solleva il giusto quesito se considerarla curativa, o non piuttosto capace di cronicizzare il decorso della malattia. Infine, la re-irradiazione della prostata può giovare di dispositivi biodegradabili, in grado di ridurre ulteriormente la dose al retto/parete rettale: essi vengono introdotti sotto guida ecografica trans rettale per via trans perineale e sono capaci di determinare uno spessore temporaneo tra la superficie posteriore della prostata e quella anteriore del retto, così da evitare che venga compreso nell' irradiazione con le dosi più elevate. Coniugato con la SBRT questo strumento sembra avere ottime potenzialità di attenuare il rischio di una tossicità rettale in uno scenario in cui la necessità di preservare l' integrità rettale risulta di fondamentale importanza, a causa dell' irradiazione pregressa. Va tuttavia considerato che molte delle serie di re-irradiazione prostatica finora pubblicate appartengono a un' epoca in cui la diagnosi del tumore primitivo avveniva tardivamente ed il trattamento prevedeva tecniche di trattamento obsolete e con dosi non curative. È quindi possibile che oggi, grazie alla precocità nella diagnosi e a una maggiore radicalità dei trattamenti somministrati, l' incidenza di recidiva post-radioterapia possa diminuire nettamente. Di contro invece, proprio per il fatto che ad oggi vengono somministrate dosi più elevate sul tumore primitivo, resta ancora ignoto il potenziale impatto di una terapia di salvataggio, la cui morbilità potrebbe superare i benefici di un ri-trattamento. Stanti queste incertezze, solo studi randomizzati ben condotti potranno legittimare l' uso

della re-irradiazione in questo setting. Nel frattempo, la selezione dei pazienti su base individuale rimane un criterio attendibile per identificare a chi proporre una terapia locale di salvataggio che pure possa includere l' adozione di tecniche emergenti come la SBRT.

TERAPIE DI SALVATAGGIO (LOCALI E/O SISTEMICHE) NEL CARCINOMA PROSTATICO: LE RECIDIVE LINFONODALI NELLA MALATTIA OLIGOMETASTATICA

B. Alicja Jereczek-Fossa

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

La malattia oligometastatica è divenuta negli ultimi anni di grande interesse clinico e scientifico.^{1,2} Ciò anche grazie al miglioramento della diagnostica per immagini, che consente una diagnosi sempre più precoce delle recidive. Per anni l'approccio standard in questa popolazione di pazienti si è basata sulla deprivazione androgenica. La disponibilità di un trattamento locale ad alta precisione, tra cui la radioterapia e la chirurgia, ha introdotto in questo scenario nuove strategie in grado di sradicare il tumore in modo mini- o non invasivo. È interessante notare che, con lo sviluppo dell' immunoterapia e grazie ad una migliore comprensione della biologia della neoplasia, molti studi si sono concentrati sul cosiddetto “abscopal effect”.³ Questo fenomeno sistemico immuno-mediato, non ancora del tutto chiarito, si basa sulla regressione del tumore in siti distanti dalla zona irradiata, ed ha aperto nuovi orizzonti nel campo della radioterapia stereotassica e trattamenti combinati. È stato appena evidenziato da uno studio “*proof-of-principle*” come la combinazione di radioterapia e immunoterapia può scatenare un effetto “abscopal” nei tumori solidi metastatici.³ Tuttavia, anche se il concetto di malattia oligometastatica non è nuovo, questo ha sempre generato nel mondo dell' urooncologia pareri contrastanti,⁴ che non sono sorti in relazione ad altri *big killers*, come neoplasie del polmone, mammella e colon-retto. In effetti, la ricerca PubMed dell' 11 agosto 2015 per “*oligometastatic cancer*” ha mostrato 313 articoli, ma quando la ricerca è stata limitata per ogni neoplasia singolarmente i numeri erano chiari: il cancro alla prostata è il meno studiato in questa fase (polmone, mammella, colon-retto e prostata: 150, 59, 34 e 32 articoli, rispettivamente). Lo studio *proof-of-principle* sull' effetto *abscopal* sovraccitato ha incluso diversi tumori solidi, ma non il carcinoma prostatico (pur non essendo in realtà un criterio di esclusione). In altri ambienti oncologici, come per la neoplasia del colon-retto oligometastatica, è stato introdotto il concetto di “paziente cronico curabile”,⁵ ma gli specialisti della prostata rimangono scettici nei confronti dell' approccio locale nella malattia oligometastatica.⁶ Il livello basso di evidenza e l' eterogeneità degli studi disponibili non sono diversi da quelli riguardanti altri tipi di tumore oligometastatico.¹ Non crediamo nella

malattia oligometastatica da neoplasia prostatica? La prescrizione routinaria di deprivazione androgenica “per il resto della vita” a tutti i pazienti con carcinoma prostatico in progressione anche solo biochimica, raramente indagata con immagini, che è stata portata avanti per anni è tuttora un’idea dominante nelle nostre menti? È ancora la triade “marcatore in aumento - terapia sistemica - malattia sistemica” a dettare la strategia? Un potenziale *overtreatment* è il destino dei pazienti affetti da carcinoma prostatico (vedi pazienti affetti da carcinoma a basso rischio sottoposti a terapia locale radicale, malattia oligometastatica sottoposta a deprivazione androgenica a vita)? Questo nonostante i tassi di risposta e il controllo locale dopo radioterapia delle oligometastasi siano impressionanti, mai riportati con qualsiasi altra terapia oncologica nei pazienti metastatici, e il rapporto costo-beneficio sembri favorevole (confrontato con i costi dei nuovi farmaci, oppure valutato l’intervallo libero da trattamento e tossicità in seguito alla radioterapia per malattia oligometastatica).⁶⁻⁸ Una recente revisione sistematica delle recidive linfonodali isolate da carcinoma prostatico (senza altre localizzazioni di malattia) trattate con approccio locale ha analizzato 8 studi di radioterapia e 12 di chirurgia di salvataggio.⁹ Sono stati inclusi 248 casi trattati con radioterapia e 480 con la dissezione linfonodale all’interno di studi a braccio singolo (totale di 728 pazienti).⁹ L’imaging più frequentemente eseguito per la diagnosi della recidiva linfonodale era la PET/CT con colina.⁹ La tossicità dopo radioterapia o dissezione linfonodale di salvataggio era accettabile, senza complicanze di grado 3 o 4.⁹ Globalmente il 50% dei pazienti è rimasto libero da malattia dopo un breve periodo di follow-up. Tuttavia, circa i due terzi dei pazienti hanno ricevuto terapia ormonale adiuvante, che porta una sovrastima dei tassi di sopravvivenza libera da progressione biochimica ottenuti dopo il trattamento di salvataggio.⁹ Il beneficio della terapia ormonale precoce, associata al trattamento locale o come unico trattamento di salvataggio, rimane ancora da definire. La progressione fuori dal campo di radioterapia è un evento frequente,⁷ quindi la combinazione con la terapia sistemica dovrebbe essere esplorata nei pazienti con alto potenziale metastatico. In questo ambito sono necessari studi metodologicamente corretti. Ma, ancora una volta, non crediamo nella terapia locale al di fuori della malattia organoconfinata: nella recente analisi di tutti gli studi di fase III randomizzati sul carcinoma prostatico (registrati sul database Clinical.Trials.gov), NESSUNO dei 34 studi riguardanti il trattamento locale (27 dei quali con radioterapia) viene eseguito nella fase oligometastatica.¹⁰ Al Consensus di St. Gallen sul Carcinoma Prostatico Avanzato (Marzo 2015), il 58% del panel non avrebbe raccomandato il trattamento locale di tutte le metastasi invece della deprivazione androgenica sistemica in caso di recidiva oligometastatica dopo terapia locale a scopo radicale.¹¹ Fortunatamente sono in corso in tutto il mondo studi randomizzati di fase II per indagare questa problematica: SABR-COMET in Canada per pazienti affetti da carcinoma prostatico con ≤ 5 metastasi, STOMP in Belgio per pazienti affetti da carcinoma pro-

statico con ≤ 3 metastasi, e CORE nel Regno Unito, che include pazienti con carcinoma della prostata, della mammella e del polmone con ≤ 3 localizzazioni metastatiche.⁴ Nei prossimi anni potremo quindi avere una valutazione oggettiva del ruolo della radioterapia nei pazienti con malattia oligometastatica da neoplasia prostatica.

Bibliografia

1. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *The Lancet Oncology*. 2013;14:e28-37.
2. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* 2015;6:8491-524.
3. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol* 2015;16:795-803.
4. Khoo V. Is there another bite of the cherry? The case for radical local therapy for oligometastatic disease in prostate cancer. *Eur Urol* (in press)
5. Chua TC, Liauw W, Chu F, et al. Viewing metastatic colorectal cancer as a curable chronic disease. *Am J Clin Oncol* 2012;35:77-80.
6. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;67:852-63.
7. Jerezek-Fossa BA, Ronchi S, Orecchia R. Is Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in lymph node oligometastatic patients feasible and effective? *Rep Pract Oncol Radiother* (in press)
8. Ost P, Jerezek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naive Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Eur Urol* 2015 Jul 16. pii: S0302-2838(15)00608-9. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.004. [Epub ahead of print]
9. Ploussard G, Almeras C, Briganti A, et al. Management of Node Only Recurrence after Primary Local Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *J Urol*. 2015 May 9. pii: S0022-5347(15)03911-7. doi: 10.1016/j.juro.2015.04.103. [Epub ahead of print]
10. Tsikkinis A, Cihoric N, Giannarini G, et al. Clinical Perspective from randomized phase 3 trials on prostate cancer: An analysis of the ClinicalTrials.gov Database. *Eur Urol* (in press)
11. Gillissen S, Omlin A, Attard G, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26:1589-604.

L'IMAGING NELLO STAGING E NELLA SELEZIONE DEI PAZIENTI

C. Gaudiano

Bologna

Il carcinoma vescicale rappresenta il tumore maligno di derivazione uroteliale più comune. L’iter diagnostico più appropriato ed accurato rappresenta la base fondamentale per la diagnosi, la stadiazione e l’approccio terapeutico. Di recente le più importanti metodiche di studio della vescica sono rappresentate dalla Tomografia Computerizzata (TC) e dalla Risonanza Magnetica (RM) che hanno completamente soppiantato le metodiche convenzionali radiologiche mediante introduzione di mezzi di contrasto (MDC) opachi (uro-

grafia endovenosa e cistografia), molto meno sensibili sia nella diagnosi sia nella stadiazione. Sebbene la TC e la RM siano di largo impiego nella pratica clinica, la loro reale capacità di rilevare le piccole lesioni in stadio iniziale, di stadiazione correttamente la lesione primaria e di valutare le metastasi linfonodali è a tutt'oggi oggetto di discussione.

La cistoscopia rimane il gold standard per la valutazione del carcinoma vescicale, rappresentando al contempo uno strumento di diagnosi e di trattamento. Questa procedura è tuttavia invasiva e pertanto la valutazione del paziente in fase di diagnosi dovrebbe essere affidata ad un corretto inquadramento diagnostico non-invasivo.

In tali pazienti l'ecografia trans-addominale rappresenta una metodica di primo livello importante nella valutazione del paziente consentendo l'individuazione delle lesioni parietali vegetanti; tuttavia il suo ruolo è limitato dalla scarsa capacità di identificare piccole lesioni. Da alcuni studi sembra che l'impiego del MDC possa incrementare la capacità di rilevare le lesioni tumorali che abbiano un diametro superiore a 5 mm.

L'incremento della risoluzione spaziale derivato dall'utilizzo della tecnologia multidetettore (MD) ha fatto della TC la metodica di imaging più utilizzata per la rilevazione delle lesioni vescicali e più estesamente della valutazione del paziente con ematuria rappresentando infatti uno strumento completo per lo studio dell'intera via escretrice urinaria. Nonostante le implementazioni tecnologiche la TCMD è ancora limitata nella identificazione dei piccoli tumori vegetanti (<1 cm), delle lesioni piatte e del carcinoma in situ (CIS).

Martingano et al hanno analizzato i risultati della TCMD con fase urografica in 317 pazienti con una varietà di patologie urologiche, tra le quali ematuria: dei 125 pazienti sottoposti a cistoscopia, la TCMD ha dimostrato una sensibilità ed una specificità di 85% e 94% rispettivamente, con un'accuratezza diagnostica del 90% circa per il tumore vescicale. Tra i risultati falsi negativi erano presenti prevalentemente lesioni di dimensioni millimetriche o aree iperemiche consistenti in CIS.

La TCMD consente inoltre l'utilizzo di ricostruzioni tridimensionali della parete vescicale con possibilità di navigare virtualmente all'interno del suo lume; tale tecnica, definita cistoscopia virtuale, consente un'ottimale visualizzazione della superficie mucosa con migliore identificazione delle lesioni; tuttavia, questa nuova tecnologia può fallire nella identificazione delle lesioni vegetanti <5 mm o piatte con aree di CIS.

La stadiazione è particolarmente delicata in quanto il corretto approccio terapeutico al paziente dipende sensibilmente dalla valutazione dell'estensione di malattia extra-vescicale, del coinvolgimento linfonodale e dalla presenza di metastasi sistemiche.

Per la stadiazione locale molto utilizzata è la TCMD; essa consente un'accurata valutazione dello sconfinamento extra-vescicale (stadio T3) mediante l'identificazione di tralci tumorali nel tessuto adiposo circostante, anche se particolari difficoltà sono dovute all'identificazione dell'invasione perivescicale microscopica (sta-

dio T3a). Critica per la TCMD è anche la valutazione dei pazienti sottoposti a resezione trans-uretrale (trans-urethral resection bladder tumor, TURBT): la resezione provoca iperemia a livello della mucosa o della parete, ispessimento parietale, infarcimento del tessuto adiposo peri-viscerale o fibrosi causate dalla flogosi post-procedura. La RM ha numerosi vantaggi per lo studio del tumore vescicale in relazione all'elevato contrasto tissutale, alla multiplanarietà ed all'utilizzo di MDC a base di gadolinio, non nefrotossici. Nella stadiazione locale del tumore la RM sembra essere lievemente superiore alla TCMD nella valutazione dell'infiltrazione parietale e nello sconfinamento extra-viscerale, anche se come la TCMD anche la RM ha difficoltà nella identificazione dell'invasione microscopica del grasso peri-vescicale. Recentemente sono state sviluppate nuove sequenze di studio come la Diffusion Weighted Imaging (DWI) capace di valutare la diffusione delle molecole d'acqua e quindi l'alterazione microstrutturale dei tessuti dovuta alla presenza della neoplasia; anche nel caso del tumore vescicale i primi studi effettuati hanno prodotto risultati interessanti nella valutazione dell'estensione locale di malattia e della recidiva dopo trattamento. Un limite della RM è tuttora rappresentato dalla ridotta risoluzione spaziale che non consente un'adeguata valutazione delle vie urinarie in un unico esame.

La valutazione dei linfonodi mediante l'uso della TCMD è limitato al solo criterio dimensionale; pertanto la capacità di rilevare micrometastasi in linfonodi non ingranditi o di differenziare aumenti dimensionali dovuti a patologia benigna, è molto ridotta. La TCMD ha dimostrato un'accuratezza che varia dal 73% al 92% con una tendenza alla sotto-stadiazione, specie quando il criterio utilizzato si basa sull'aumento dell'asse corto (>1 cm). La RM presenta un'accuratezza all'incirca uguale alla TCMD nella valutazione del coinvolgimento linfonodale quando viene utilizzato il criterio dimensionale; ulteriori sviluppi sono attesi con l'impiego di altre tecnologie, come l'imaging in diffusione ed i MDC reticolo-endoteliali (Ultra-small Superparamagnetic Particles of iron-oxide, USPIO).

Le metastasi a distanza si presentano in uno stadio avanzato del tumore vescicale, specie in caso di recidiva, ed i siti più colpiti sono rappresentati da osso, polmone, cervello e fegato. La TCMD consente un'agevole esplorazione di tutti questi distretti; la RM ha dimostrato di essere superiore nella valutazione dell'osso.

Bibliografia

1. Zhang J, Scott Gerst, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of bladder cancer. *Radiol Clin N Am* 2007; 183-205.
2. Moses KA, Zhang J, Hricak H, Bochner BH. Bladder cancer imaging: an update. *Current Opinion in Urology* 2011; 21:393-397.
3. Martingano P, Stacul F, Cavallaro M, et al. 64-Slice CT urography: 30 months of clinical experience. *Radiol Med* 2010; 115:920-935.
4. Wang LJ, Wong YC, Ng KF, et al. Tumor characteristics of urothelial carcinoma on multidetector computerized tomography urography. *J Urol* 2010; 183:2154-2160.
5. El-Assmy A, Abou-El-Ghar ME, Mosbah A, et al. Bladder tumour staging: comparison of diffusion- and T2-weighted

- MR imaging. *Eur Radiol* 2009; 19:1575-1581.
6. Saokar A, Islam T, Jantsch M, et al. Detection of lymph nodes in pelvic malignancies with Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Clin Imaging* 2010; 34:361-366.

L'APPROCCIO TRIMODALE NELLA PRESERVAZIONE D'ORGANO E NELLA QUALITÀ DI VITA

M. Orsatti

S.C.Radioterapia ASL1 Imperiese Ospedale Borea Sanremo, Italia

L'associazione della radioterapia esterna e della chemioterapia dopo TUR si basa su due ragioni fondamentali: 1) potenziale radiosensibilizzazione delle cellule tumorali; 2) inibizione del loro ripopolamento nel corso della radioterapia frazionata; 3) eradicazione malattia micrometastatica. Nonostante il trattamento non chirurgico della malattia infiltrante sia stato storicamente riservato a pazienti non candidati a cistectomia radicale, il miglioramento delle tecniche radioterapiche e lo sviluppo di nuovi agenti chemioterapici hanno dato nuova attenzione al trattamento combinato radio-chemioterapico. Alcuni studi hanno valutato il ruolo della radio-chemioterapia nel trattamento del carcinoma uroteliale della vescica, avendo come obiettivo primario la conservazione della vescica.^{1,2} Nonostante questi studi abbiano confermato la fattibilità di questo approccio con una percentuale di riposte cliniche complete tra il 67% ed il 90% ed una sopravvivenza a 5 anni con vescica intatta sovrapponibile alle maggiori serie di cistectomia radicale, le differenze esistenti nel disegno e nei metodi di questi studi, rendono i risultati non facilmente interpretabili. La prima differenza riguarda il frazionamento della radioterapia. Nella maggior parte degli studi è stato infatti utilizzato un frazionamento standard (1,8-2 Gy per frazione), mentre altri studi hanno utilizzato tecniche di ipo o iperfrazionamento che non hanno dimostrato superiorità. Per quanto riguarda la chemioterapia, il cisplatino è stato il farmaco più utilizzato per il trattamento concomitante anche se con schedule diverse ed in alcuni casi in associazione a fluorouracile. In alcuni studi inoltre è stata utilizzata una chemioterapia di induzione che non ha dimostrato di aggiungere alcun vantaggio, mentre in altri è stato anche somministrato un trattamento chemioterapico adiuvante al termine del trattamento combinato. Questa variabilità nel disegno degli studi, rende difficile la interpretazione del reale beneficio del trattamento combinato. Un dato importante si può però trarre dai risultati degli studi d'istituti con maggior esperienza (University of Erlangen e Massachusetts General Hospital) che hanno recentemente pubblicato i risultati a lungo termine su 415 e 348 pazienti.^{3,4} In entrambi gli studi è stata eseguita una TUR seguita dal trattamento combinato radio-chemioterapico con cisplatino. La strategia successiva si differenziava sulla scelta di eseguire o meno una rivalutazione cistoscopia in corso di trattamento. Nell'esperienza del MGH la conservazione della vescica era riservata a pazienti che avessero ottenuto una risposta clinica completa dopo una fase di induzione; i pazienti senza risposta completa venivano trattati con cistectomia radicale

per evitare la progressione in corso di trattamento radio-chemioterapico che avrebbe potuto rendere il trattamento chirurgico successivo più difficile. Nell'esperienza di Erlangen il trattamento radiochemioterapico veniva effettuato in maniera continuativa fino alla fine senza valutazione intermedia dopo induzione. Altre differenze riguardano l'utilizzo o meno di trattamenti chemioterapici neoadiuvanti o adiuvanti, l'utilizzo di altri farmaci insieme al cisplatino e schedula di frazionamento radio-terapico. Ad un follow up mediano rispettivamente di 7,7 anni e di 71,5 mesi la sopravvivenza a 5, 10 e 15 anni è risultata sovrapponibile nei studi ed è stata rispettivamente di 52%, 35% e 22% nello studio del MGH e di 54%, 36% e 24% nello studio della University of Erlangen. In entrambi gli studi più del 70% dei pazienti ha raggiunto una risposta completa. Tra i fattori prognostici il più importante è stato la resezione endoscopica radicale prima della terapia. Solo il 30% dei pazienti nello studio americano ed il 20% % in quello tedesco è stato sottoposto a cistectomia di salvataggio per residuo di malattia o recidiva locale. Lo studio della MGH ha dimostrato una probabilità di sopravvivenza a 5, 10 e 15 anni con vescica conservata dal 60%, 45% e 36% rispettivamente. Studi recenti di urodinamica e qualità di vita hanno mostrato che il 75% dei pazienti mantiene una normale capacità vescicale. Inoltre il 54% dei pazienti mantiene una adeguata funzionalità sessuale, mentre la tossicità tardiva di grado 3 a livello genito-urinario e gastrointestinale è del 5.7% e 1.9% rispettivamente ad un follow up di 5 anni.^{5,6} La selezione dei pazienti riveste una grande importanza nel trattamento radio-chemioterapico concomitante. Gli studi pubblicati dimostrano infatti che la probabilità di conservare la vescica è maggiore in caso di tumori < 5 cm, malattia unifocale, TUR microscopicamente completa, in assenza di ostruzione ureterale o di idronefrosi, in assenza di metastasi linfonodali e di carcinoma in situ adiacente alla lesione infiltrante. Alcuni studi recenti hanno valutato l'utilizzo del paclitaxel e della gemcitabina come agenti radio-sensibilizzanti ma, nonostante i dati siano promettenti, sono necessari ulteriori studi per stabilire la dose e la schedula ottimale da utilizzare. Un recente studio randomizzato di fase III ha randomizzato 360 pazienti con carcinoma vescicale infiltrante a ricevere radioterapia da sola o in combinazione con chemioterapia con Fluorouracile e Mitomicina.⁷ Ad un follow-up mediano di 69,9 mesi la sopravvivenza a 5 anni è stata del 48% nel gruppo di pazienti nel braccio di radio-chemioterapia e del 35% nel braccio di radioterapia (HR 0.82; 95% CI, 0.63-1.09; P=0.16). Nonostante lo studio non abbia dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza, i dati sono interessanti soprattutto per il gruppo di pazienti non candidato a cistectomia radicale per motivi clinici e non suscettibili di terapia con cisplatino. Pur in assenza di studi clinici di confronto tra chirurgia e terapia trimodale (resezione transuretrale seguita da radio-chemioterapia), il controllo di malattia a lungo termine ottenibile con quest'ultima è paragonabile a quella dopo cistectomia in casistiche selezionate. In questo senso essa rappresenta una alternativa alla cistectomia solo con una adeguata selezione dei pazien-

ti, che è possibile a patto di una stretta collaborazione multidisciplinare tra urologo, radioterapista ed oncologo medico.

Bibliografia

1. Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 783-90
 2. Maarouf AM, Khalil S, Salem EA, et al. Bladder preservation multimodality therapy as an alternative to radical cystectomy for treatment of muscle invasive bladder cancer. *BJU Int* 2011 May;107(10): 1605-10
 3. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A et al. Longterm outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012; 61: 705-11
 4. Krause FS, Walter B, Ott OJ, Häberle L, Weiss C, Rödel C, Wullich B, Sauer R. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res*. 2011 Mar;31(3):985-90.
 5. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Kaufman DS, Hagan MPO, Heney NM et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer RTOG 89-03,95-06,97-06,99-06. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4055-61
 6. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, et al. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol* 2003;170:1772-6
- James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, Crundwell M, Sizer B, Sreenivasan T, Hendron C, Lewis R, Waters R, Huddart RA Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16):1477-88

REIRRADIAZIONE DELLE NEOPLASIE ENCEFALICHE

L. Draghini

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

La reirradiazione cerebrale può essere effettuata per neoplasie primitive ricidive dopo il trattamento primario o per metastasi cerebrali in progressione dopo una precedente radioterapia. Ciò che limita principalmente l'utilizzo della reirradiazione nelle neoplasie encefaliche è il potenziale rischio di necrosi radioindotta. Già 15 anni fa, lo studio *dose finding* RTOG 90-05 ha determinato la dose massima di radiochirurgia (SRS) da poter utilizzare nel ritrattamento delle metastasi cerebrali o di tumori primitivi dopo radioterapia panencefalica (WBRT). Il diametro tumorale è risultato l'unico fattore associato al rischio di neurotossicità¹. Più di recente per identificare la dose di tolleranza del tessuto cerebrale, Mayer *et al.*² hanno rivisto 21 studi di reirradiazione con radioterapia convenzionale, stereotassica frazionata (FSRT) o SRS, concludendo che il rischio di radionecrosi sussiste in maniera importante con un BED (Biological Equivalent Dose) cumulativo >200 Gy₂ ($\alpha/\beta = 2$). Altri studi hanno dimostrato come il BED cumulativo, risultante dal BED iniziale più quello della reirradiazione, sia particolarmente utile per scegliere il frazionamento nel ritrattamento. Questi dati derivano dal modello lineare quadratico, assumendo per il tessu-

to cerebrale un α/β ratio di 2 Gy (risposta tardiva) e per il tumore un α/β ratio di 10 Gy (risposta precoce)³.

Reirradiazione del Glioblastoma multiforme

Nell'ambito delle neoplasie primitive il glioblastoma multiforme (GBM) ha una prognosi estremamente sfavorevole ed il suo trattamento risulta tutt'ora una sfida in neuro-oncologia. Dopo chirurgia più radio-chemioterapia, molti pazienti con GBM sviluppano una recidiva in prossimità o nella pregressa sede della neoplasia. In questi casi un trattamento di salvataggio può essere preso in considerazione⁴. La chemioterapia di seconda linea offre una sopravvivenza mediana molto bassa di circa 20 settimane. La chirurgia di salvataggio può essere effettuata in un ristretto numero di pazienti sia per la natura infiltrativa della malattia che per il rischio di patologia iatrogena legata alla sede tumorale⁵.

Generalmente la reirradiazione è poco utilizzata nella pratica clinica per il rischio della possibile tossicità radioindotta e per i dati limitati circa la sua efficacia. Tuttavia recenti pubblicazioni hanno dimostrato come il ritrattamento del GBM recidivo sia fattibile utilizzando tecniche speciali quali la FSRT o la SRS, con rischio di tossicità limitato e buoni risultati in termini di sopravvivenza mediana che varia tra 7 e 13 mesi⁵. La valutazione di fattori prognostici quali età, KPS, tempo intercorso dalla prima radioterapia, le caratteristiche molecolari della malattia possono aiutare a selezionare i pazienti da sottoporre ad un approccio terapeutico più aggressivo che può comprendere anche la reirradiazione. La tossicità cerebrale può essere limitata tenendo conto dei *constraints* suggeriti dalla letteratura circa le dosi cumulative, della sede e delle dimensioni della malattia e utilizzando tecniche speciali. L'associazione della chemioterapia o della terapia biologica alla reirradiazione sembra non migliori la sopravvivenza, l'utilizzo di nuovi farmaci associati alla radioterapia in tali condizioni è tutt'ora investigazionale^{6,7}.

Tabella 1. Suggestioni per la pratica clinica nella reirradiazione delle metastasi cerebrali.

Brain metastases re-irradiation: clinical practice suggestions

- For normal brain tissue an α/β ratio of 2-3 Gy is the reference value for fractionated radiotherapy when the fraction sizes are from 1.2 Gy to 5 Gy. The cumulative BED would not exceed 140-200 Gy₂ 2,3.
When fraction size. When fraction sizes are up to 5 Gy, the linear-quadratic equation become a less valid model.
- Re-irradiation is questionable when:
 1. relapse diagnosed ≤ 3 months after the first radiotherapy, and/or
 2. short life expectation (≤ 3 months), and/or
 3. patients with bad performance status (Karnofsky performance status $\leq 60\%$), and/or
 4. patients with other extra-cranial metastatic sites in progression
- Re-irradiation can be indicated in the other cases (and, anyway, when the brain metastasis/eases cause/e neurologic symptom/s that can be controlled with re-irradiation).
- Radiotherapeutic approaches suggested
 1. if ≥ 4 metastatic sites \rightarrow whole brain radiotherapy;
 2. if ≤ 3 metastatic sites \rightarrow radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy;
 3. if ≤ 3 metastatic sites but the tumor diameter is > 30 mm, the metastasis is nearby brain stem and/or optical nerves, and/or patient has a long life expectation (ie, ≥ 6 months) \rightarrow fractionated stereotactic radiotherapy

Reirradiazione delle metastasi cerebrali

Negli ultimi anni c'è stato un significativo miglioramento dei trattamenti farmacologici, che ha consentito a pazienti con malattia metastatica di sopravvivere più a lungo rispetto al passato, come accade ad esempio nel tumore polmonare EGFR mutato. Questi malati, vivendo più a lungo, hanno una maggiore possibilità di sviluppare metastasi cerebrali, *de novo* o recidive dopo precedente radioterapia WBRT. La reirradiazione delle metastasi cerebrali potenzialmente migliora i sintomi neurologici e la durata della sopravvivenza, ma potrebbe anche essere responsabile di tossicità neurologica. Pertanto la reirradiazione delle metastasi cerebrali andrebbe prescritta con prudenza, in casi selezionati e con tecniche particolarmente mirate. Se si esclude la chirurgia da riservare a quei malati con metastasi di diametro maggiore di 3-4 cm e/o segni/sintomi neurologici legati all'effetto massa e/o in pericolo di idrocefalo, la SRS e la FSRT rappresentano la scelta migliore. La dose di SRS e FSRT da somministrare rappresenta il problema principale nella reirradiazione delle metastasi cerebrali, non solo per il rischio di tossicità iatrogena, ma anche perché, sussistendo per il controllo locale una relazione dose-risposta, si rischia un insuccesso terapeutico legato all'eccessiva prudenza del radioterapista oncologo⁸. Dalle esperienze presenti in letteratura emerge che la reirradiazione delle metastasi cerebrali con SRS ma anche con FSRT è fattibile ed efficace. Numerosi sono i fattori prognostici che possono influenzare la sopravvivenza: KPS, classe RPA, score della funzionalità neurologica, età ed intervallo tra WBRT e ritrattamento, numero limitato di metastasi, malattia sistemica sotto controllo. La discussione multidisciplinare caso per caso permette di valutare il trattamento più adeguato da proporre nel caso di una ripresa cerebrale di malattia primitiva o metastatica.

Di seguito in Tabella 1 vengono riportati alcuni suggerimenti da utilizzare nella pratica clinica quando viene presa in considerazione l'ipotesi di una reirradiazione delle metastasi cerebrali³.

Bibliografia

1. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N: Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:291-298, 2000.
2. Mayer R, Sminia P: Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70:1350-1360, 2008.
3. Maranzano E, Trippa F, Pacchiarini D, Chirico L, Basagni ML, Rossi R, Bellavita R, Schiavone C, Italiani M, Muti M: Re-irradiation of brain metastases and metastatic spinal cord compression: clinical practice suggestions. *Tumori* 91: 325-330, 2005.
4. Scaringi C, Caporello P, Minniti G: Treatment options for recurrent gliomas. *Reviews in Oncology* 2(2):33-45, 2014.
5. Maranzano E, Anselmo P, Casale M, Trippa F, Carletti S, Principi M, Loreti F, Italiani M, Caserta C, Giorgi C: Treatment of recurrent glioblastoma with stereotactic radiotherapy: long-term results of a mono-institutional trial. *Tumori*, 97:56-61, 2011.
6. Scholtyssek F, Zwiener I, Schlamann A, Seidel C, Meixensberger J, Bauer M, Hoffmann K, Combs SE, O Von Bueren A, Kortmann RD, Muller K: Reirradiation in progressive high-grade gliomas: outcome, role of concurrent chemotherapy, prognostic factors and validation of a new prognostic score with an independent patient cohort. *Radiation Oncology* 8: 161-170, 2013.
7. Cuneo KC, Vredenburgh JJ, Sampson JH, Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, Friedman HS, Willett CG, Kirkpatrick JP: Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1; 82(5): 2018-2024, 2012.
8. Maranzano E, Trippa F, Casale M, Costantini S, Anselmo P, Carletti S, Principi M, Caserta C, Loreti F, Giorgi C: Reirradiation of brain metastases with radiosurgery. *Radiother Oncol* 102:192-197, 2012.

REIRRADIAZIONE DELLE NEOPLASIE TESTA-COLLO

P. Bonomo

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

Il carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo (SCCHN) rappresenta nel complesso la sesta patologia neoplastica più comune al mondo e si caratterizza per un'incidenza in costante aumento a livello globale. In circa il 60% dei casi, nei quali la diagnosi avviene quando la malattia è già avanzata a livello loco-regionale (stadi III/IV), la combinazione di differenti opzioni terapeutiche è solitamente necessaria. L'associazione concomitante di radioterapia e chemioterapia a base di cisplatino costituisce lo standard terapeutico definitivo nella malattia non resecabile, nelle situazioni in cui un intento di preservazione d'organo è perseguibile e, come terapia adiuvante, nei pazienti nei quali vengano riscontrate caratteristiche patologiche ad "alto rischio" dopo l'intervento chirurgico. Tuttavia, nonostante tali approcci terapeutici, una quota sostanziale di pazienti, la cui malattia è esordita in maniera avanzata, sviluppa nel tempo fallimenti loco-regionali e metastasi a distanza, queste ultime in percentuale minore e solitamente in fase successiva. La recidiva loco-regionale di un carcinoma squamocellulare del distretto testa collo costituisce la tipologia predominante d'insuccesso terapeutico. Solitamente, la malattia si ripresenta entro i 2 anni dalla fine del trattamento primario, configurando una prognosi severa. Sebbene la possibilità di sviluppare metastasi a distanza sia significativa, è l'incontrollata progressione loco-regionale di malattia che porta a morte la maggior parte dei pazienti. Inoltre, una crescita tumorale locale nel distretto testa-collo è causa di rilevanti morbidità, potendo determinare dolore, sanguinamento, distress respiratorio, disfagia, incapacità fonatoria, sfiguramento, con notevole impatto sulla qualità di vita del paziente. Pertanto, in presenza di una recidiva loco-regionale di malattia, l'obiettivo fondamentale del team multidisciplinare è di orientare la scelta terapeutica bilanciando accuratamente le reali possibilità di controllo di malattia e l'eventuale peggioramento della qualità di vita legata al trattamento stesso. In assenza di metastasi a distanza, la chirurgia di salvataggio può essere considerata il trattamento di scelta ad intento curativo, in grado di determinare un controllo di malattia a lungo termine nel 25% - 45% dei pazienti.

Tuttavia, diversi fattori, quali la non resecabilità del tumore, la non operabilità del paziente in termini di età, comorbidità e condizioni generali, il rischio d'inaccettabile morbidità chirurgica, i trattamenti precedentemente effettuati ed in definitiva la volontà del paziente stesso rendono l'opzione chirurgica fattibile solo in una minoranza di casi (circa il 20%). Inoltre, anche in pazienti con lesioni apparentemente resecabili la chirurgia di salvataggio può essere tecnicamente molto complessa per la vicinanza a strutture critiche quali l'arteria carotide od il basicranio e la presenza di tessuto irradiato; il rischio di ulteriore recidiva locale è infine elevato (sino al 60%) in caso di intervento chirurgico di salvataggio con riscontro di margini positivi o caratteristiche patologiche avverse, con prognosi conseguentemente infausta. Pertanto, per la maggior parte di pazienti affetti da recidiva di SCCHN le opzioni terapeutiche sono storicamente state limitate alla chemioterapia ed alla migliore terapia di supporto possibile. In definitiva, la storia naturale della maggior parte degli SCCHN localmente avanzati è caratterizzata dalla comparsa di una recidiva loco-regionale, inizialmente spesso isolata, che, se non suscettibile di un approccio chirurgico di salvataggio, rende il decorso della patologia invariabilmente fatale. A fronte di una malattia ancora macroscopicamente confinata al distretto testa-collo, ma non resecabile od in paziente inoperabile, l'unica alternativa terapeutica con un intento potenzialmente curativo è la reirradiazione. Tenendo conto che il fallimento loco-regionale è frequentemente precoce rispetto al termine della terapia primaria di cui la radioterapia è parte fondamentale e che la recidiva si sviluppa nell'80% dei casi in aree pre-irradiate, la re-irradiazione rappresenta un'opzione di cura complessa. Storicamente considerata come una strategia altamente sperimentale, a partire dagli studi pionieristici dell'università di Chicago di iperfrazionamento e regime split course, negli ultimi 10 anni la reirradiazione è stata progressivamente riconosciuta come un approccio terapeutico tollerabile ed efficace in pazienti selezionati. Pur in assenza di trials randomizzati, studi prospettici ed esperienze monoistituzionali hanno indirettamente dimostrato che, rispetto alla sola chemioterapia, un ritrattamento radiante è in grado di determinare risultati migliori in termini di controllo di malattia a lungo termine, possibile nel 10%-20% dei casi. Trattandosi di una terapia complessa, è indispensabile che, a seguito di un restaging accurato che escluda la presenza di metastasi a distanza, la gestione sia affidata a centri multidisciplinari di primo livello con elevato expertise. È dunque evidente che, se da un lato la re-irradiazione è oggi ritenuta una possibile alternativa non chirurgica per la recidiva loco-regionale di SCCHN ad intento curativo, dall'altro l'analisi ed il rischio di tossicità acuta e tardiva devono essere attentamente considerate nell'indicazione al trattamento: la possibilità di effetti collaterali anche gravi quali osteoradionecrosi, emorragia carotidea e fistole cutanee non va trascurata. L'indicazione alla re-irradiazione è giustificabile alla luce del significativo beneficio a lungo termine che ne può derivare, per quanto non sia semplice identificare a priori i pazienti che ne possano

trarre il maggior vantaggio a fronte di un rischio accettabile di effetti collaterali e quelli nei quali l'indice terapeutico è invece più stretto. La probabilità di successo dopo un ritrattamento radiante è estremamente variabile ed è condizionata da una serie di fattori relativi alla malattia ed al paziente, quali la localizzazione e l'estensione della recidiva, le condizioni generali e l'età del soggetto, la modalità terapeutica primaria adottata e lo stadio iniziale alla diagnosi. Inoltre, generalmente i pazienti affetti da recidiva di carcinoma rinofaringeo sembrano avere una prognosi più favorevole rispetto alle altre sottosezioni del distretto testa-collo, mentre in presenza di un fallimento loco-regionale multifocale, specie linfonodale, il beneficio derivante da un ritrattamento radiante è verosimilmente molto limitato od assente. In definitiva, i criteri di selezione dei pazienti da candidare alla re-irradiazione di una recidiva di SCCHN rivestono un'importanza fondamentale, sebbene essi possano variare tra i diversi centri data l'assenza di evidenze prospettiche in letteratura. Da un punto di vista prognostico, basandosi su un'ampia casistica retrospettiva, Tanvetyanon e colleghi hanno elaborato un nomogramma predittivo di sopravvivenza a 24 mesi: le variabili di cui bisogna tenere conto sono le comorbidità (secondo scala Charlson) e la disfunzione d'organo basale del paziente, la presenza o meno di recidiva isolata nel collo, le dimensioni del tumore e l'intervallo di tempo dalla radioterapia iniziale. Dalle varie serie monoistituzionali pubblicate, una sopravvivenza a lungo termine può essere perseguibile soprattutto per pazienti con un intervallo superiore ai 6 mesi dal trattamento primario ed una recidiva isolata di dimensioni limitate (non superiore ad un T2N0). Da un punto di vista pratico, la decisione di attuare un ritrattamento non può prescindere da un'attenta definizione del volume da irradiare, in termini di posizione ed estensione della recidiva. In generale, un fallimento loco-regionale dopo trattamento primario radio-chemioterapico può originare da cellule neoplastiche residue a livello del GTV originario, espressione dunque di una radioresistenza intrinseca, od a livello di aree trattate con dosi più basse, quali le stazioni linfonodali "a basso rischio", o non adeguatamente irradiate ("geographical miss"). L'utilizzo della PET e della risonanza magnetica sono fondamentali nella definizione del GTV e per la coregistrazione di immagini. Per tener conto della possibile diffusione microscopica di malattia, un margine di 3-5 mm definisce il CTV, per quanto tale espansione possa essere ridotta anche ad un mm in caso di vicinanza del target ad organi a rischio critici. Il PTV contiene un'ulteriore espansione di 3-5 mm, la cui entità è comunque dipendente dalla tecnica radioterapica adottata e dai protocolli di image guidance in atto presso il centro di trattamento. In un contesto di re-irradiazione, il volume bersaglio dev'essere mantenuto il più piccolo possibile: le stazioni linfonodali non sono mai sottoposte ad un trattamento elettivo. Pertanto è estremamente rilevante che l'esatta posizione della recidiva loco-regionale venga analizzata sulla base dell'iniziale distribuzione di dose. Da un'analisi retrospettiva su 115 pazienti trattati in 7 protocolli di fase I/II di chemo-

reirradiazione a frazionamento convenzionale presso l'Università di Chicago, una dose totale uguale o superiore a 58 Gy risulta essere un fattore prognostico indipendente di miglior controllo di malattia, con tassi a 3 anni di sopravvivenza globale e controllo loco regionale pari rispettivamente a 30% e 56%. Pertanto una dose biologica equivalente di circa 60 Gy₂ è ritenuta imprescindibile ai fini di un trattamento con intento curativo. Nel definire quali dosi poter prescrivere, in un ritrattamento che abbia un intento teoricamente curativo, è essenziale effettuare preliminarmente una ricostruzione dosimetrica del piano di trattamento della radioterapia primaria. L'introduzione di tecniche altamente conformazionali quali la 3DCRT e soprattutto l'IMRT ha di fatto reso possibile la definizione di una re-irradiazione nel distretto testa-collo. In un contesto di frazionamento convenzionale, il conseguimento di tassi di risposta tumorali soddisfacenti, in alcune esperienze sino al 60-70% dei casi, è stato fortemente controbilanciato dall'incidenza di tossicità di grado 3-5 significative, acute e tardive, nel range compreso tra il 10 ed il 40%. Inoltre, in casi frequenti l'estrema vicinanza della recidiva di malattia ad organi a rischio critici ha reso di per se virtualmente impossibile un'ipotesi di re-irradiazione con queste tecniche. La "stereotactic body radiotherapy", o radioterapia stereotassica extracranica, è una modalità terapeutica ampiamente utilizzata in vari distretti corporei che, per intrinseche caratteristiche, può essere considerata un'opzione molto interessante in un contesto di ritrattamento radiante nel distretto testa-collo. Per definizione, un trattamento stereotassico consente di somministrare dosi elevate a volumi target di ridotte dimensioni con estrema precisione, consentendo pertanto l'utilizzo di regimi di ipofrazionamento ed il conseguimento di distribuzioni di dose altamente conformi con estrema accuratezza. Pur in assenza di confronti diretti, rispetto ad un ritrattamento a frazionamento convenzionale, un ritrattamento stereotassico offre alcuni vantaggi: la riduzione dei volumi irradiati, grazie alla notevole precisione della tecnica stereotassica, con conseguente maggior risparmio dei tessuti sani e minor necessità di ampi margini al target; la breve durata di trattamento, generalmente contenuta entro le due settimane; l'erogazione di dosi per frazione elevate, in modo da incrementare la dose biologica efficace somministrabile. L'analisi delle curve dose-volume estrapolabili dalle esperienze pubblicate consente di ipotizzare che, nel caso di lesioni di dimensioni maggiori di 25 cc, trials prospettici di dose escalation potranno essere disegnati ai fini di stabilire l'eventuale tollerabilità ed efficacia di dosi maggiori rispetto a quelle oggi adottate (44-50 Gy in 5 frazioni), che invece sembrano essere particolarmente efficaci per volumi di malattia più limitati. Un'ulteriore possibilità di intensificazione del trattamento, già documentata in limitate esperienze prospettiche mono-istituzionali, è rappresentata dalla possibile associazione di Cetuximab alla re-irradiazione, sia in fase di induzione, che in concomitanza ed in mantenimento. Nel complesso, nel prossimo futuro, un più lungo periodo d'osservazione dei pazienti trattati, una maggiore numerosità campionaria, una

minore eterogeneità nei parametri di trattamento e nella valutazione della tossicità tardiva concorreranno a definire ulteriormente il promettente ruolo della re-irradiazione stereotassica nel distretto testa-collo.

LA REIRRADIAZIONE NELLE NEOPLASIE GASTROENTERICHE

D. Genovesi

U.O.C. Radoterapia Oncologica Ospedale Clinicizzato, Università "G. d'Annunzio" Chieti, Italia

Diversi studi hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia della re-irradiazione in neoplasie situate in differenti sedi corporee tra cui testa e del collo, encefalo, mammella, polmone e pelvi.

Tra i tumori maligni gastrointestinali, molti studi hanno evidenziato la sicurezza e l'efficacia di re-irradiazione pelvica soprattutto per il tumore rettale.

Tuttavia, a nostra conoscenza, pochissimi studi fino ad oggi hanno valutato la sicurezza e l'efficacia della re-irradiazione per tutte le altre neoplasie gastrointestinali.

Grazie all'evoluzione tecnologica ed ad una maggiore conoscenza della modellistica radiobiologica, la re-irradiazione all'addome può rappresentare un approccio terapeutico importante nel trattamento palliativo dei sintomi o controllo locale di una malattia tumorale in progressione o metastatica.

In assenza di una letteratura importante di riferimento, è fondamentale valutare attentamente l'impiego di campi di piccole dimensioni, di frazionamenti alterati con le loro implicazioni sulla valutazione dei DVHs e i profili di tossicità oltre che l'outcome clinico in termini di progressione locale e sopravvivenza libera da malattia e da sintomi.

E dai pochi studi con piccole casistiche presenti in letteratura sembra emergere che, con le dovute prerogative tecnologiche e radiobiologiche, la re-irradiazione addominale è ben tollerata con bassi tassi di effetti collaterali acuti e tardivi.

Inoltre, la re-irradiazione addominale sembra avere un impatto sul controllo locale di malattia seppure con una durata limitata e sulla palliazione dei sintomi come dolore e sanguinamento. Nei pazienti che hanno una buona risposta alla chemioterapia, la re-irradiazione sembra avere inoltre un positivo ruolo di consolidamento.

Nelle recidive o progressioni della malattia tumorale rettale invece sono presenti numerosi studi clinici con un'evidenza sempre maggiore che la re-irradiazione è ben tollerata e determina buoni risultati clinici. Le morbilità potenziali causate dal ritrattamento radiante su tale sede devono essere valutate rispetto ai benefici attesi in termini di raggiungere percentuali di re-interventi chirurgici R0 con sopravvivenza a lungo termine ed una buona qualità di vita. Se l'intento è potenzialmente curativo, l'iperfrazionamento è il frazionamento della dose ritenuto standard ed è fortemente raccomandato da un punto di vista radiobiologico soprattutto per ridurre il rischio di effetti collaterali tardivi.

Una recente revisione sistematica, condotta da Grønlie Guren *et al.*, sulla re-irradiazione nei pazienti affetti da neoplasia del retto recidivato, ha confermato che la re-irradiazione è fattibile con una tossicità acuta accettabile anche se non vi sono dati sufficientemente certi a definire il profilo della tossicità tardiva. Le dosi totali impiegate in regime di iperfrazionamento sono state dell'ordine di 30-40 Gy al GTV con 2-4 cm di margini e con l'associazione di una chemioterapia concomitante con fluoropirimidine. Gli obiettivi del

trattamento possono implicare un timing neoadiuvante ad una resezione curativa con chirurgia radicale o il raggiungimento del controllo del tumore e la palliazione dei sintomi.

Nel primo e preponderante caso, la chirurgia radicale è il principale predittore per un aumento della sopravvivenza e pertanto un approccio multimodale RT-CT e chirurgico aggressivo è giustificato solo nel caso vi sia la possibilità di ottenere una resezione R0.

I pazienti re-irradiati con intento palliativo hanno una sopravvivenza mediana più breve

ma riferiscono una buona palliazione dei sintomi come sanguinamento, dolore e sintomi gastrointestinali. Anche per la re-irradiazione dei tumori rettali, è fondamentale pianificare e somministrare il ri-trattamento con la moderna tecnologia radioterapica.

UPDATE SUGLI EFFETTI BIOLOGICI DELLE BASSE DOSI DI RADIAZIONI

M. Mangoni

Sez Radioterapia, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze, Italia

Il rischio di cancerogenesi legato alle radiazioni ionizzanti è ormai noto grazie a studi effettuati sull'uomo e su modelli animali. I dati epidemiologici ottenuti osservando i sopravvissuti alle bombe atomiche hanno mostrato una relazione lineare dose-risposta per le dosi intermedie, ma per le basse dosi (<100mSv) l'evidenza è meno forte e perde potere statistico. I comuni modelli radiobiologici assumono che la risposta cellulare alle radiazioni ionizzanti sia il risultato del danno diretto al DNA nucleare da parte del fascio di radiazioni (teoria target). Un'altra assunzione è che il danno è proporzionale alla dose e quindi qualsiasi dose, anche minima, può potenzialmente causare mutazioni del DNA. Queste assunzioni, insieme con i dati epidemiologici alle dosi intermedie hanno portato al noto modello lineare senza soglia. Questo modello tiene conto solo dell'irradiazione diretta dei nuclei cellulari. In base al modello lineare senza soglia, per tutte le dosi <1,5 Gy la curva dose-risposta è lineare e assume che ogni dose conferisce un rischio aggiuntivo di neoplasia. Per le basse dosi questo modello è stato supportato da studi di irradiazione intrauterina con dosi di 10 mGy che hanno mostrato un aumento di neoplasie pediatriche nei soggetti esposti [D.J. Shah,]. Per dosi inferiori a 100mSv sembra che invece la relazione della curva dose-risposta sia non lineare. Questo può avere un impatto sulla

stima del rischio di neoplasia radio indotta dopo esposizione a basse dosi.

Studi *in vitro* ed *in vivo* condotti nelle due ultime decadi hanno sottolineato diversi aspetti non considerati dalle teorie convenzionali di cancerogenesi radio indotta [M. Kadhim,]. Innanzitutto il preciso evento che causa l'iniziazione è difficilmente individuabile ed è stocastico. Inoltre lo sviluppo della neoplasia dopo il danno radio indotto dipende da numerosi fattori che comprendono il microambiente, le comunicazioni fra cellule irradiate e non irradiate e la risposta infiammatoria. Inoltre è descritto un effetto abscopal in sedi distanti dalle aree irradiate. Questi aspetti sottolineano il fatto che la mutazione e il successivo sviluppo della neoplasia non possono essere spiegati solo come conseguenza del rilascio di energia a livello del DNA. Studi con basse dosi di radiazioni hanno individuato fenomeni cellulari che non si spiegano con il modello tradizionale perché coinvolgono cellule che non sono direttamente interessate dal fascio di radiazioni. Questi fenomeni includono l'instabilità genomica e l'effetto bystander. L'instabilità genomica consiste in una aumentata frequenza di mutazioni e di aberrazioni cromosomiche nella progenie di cellule irradiate. L'effetto bystander descrive la risposta delle cellule vicine a quelle direttamente attraversate dal fascio di radiazioni e comprende fenomeni di apoptosi, danno al DNA, upregolazione di proteine coinvolte nella risposta al danno al DNA, induzione di micronuclei, proliferazione cellulare, sopravvivenza cellulare e instabilità genomica. Questi processi vanno in saturazione alle basse dosi ed hanno una relazione dose risposta non lineare. Inoltre dipendono dal tipo cellulare e dal tipo di radiazione. Queste osservazioni indicano che sono ancora ignoti molti aspetti legati alla cancerogenesi radio indotta.

Le cellule staminali sono cellule indifferenziate che possiedono il potenziale di replicarsi in maniera illimitata e di differenziarsi in ogni tipo cellulare (pluripotenza). Alla base di questa potenzialità c'è una capacità di divisione simmetrica o asimmetrica. La possibilità di dare origine a due cellule identiche oppure ad una cellula identica ed una differenziata è regolata da segnali endogeni e da fattori micro ambientali esogeni. Il destino delle cellule staminali è influenzato da molteplici vie del segnale convergenti, a loro volta controllate da "master regulators" specifici per tessuto o tipo cellulare. Attori chiave di questo processo sono JAK/STAT, la via Hedgehog e membri della famiglia TGF beta. Il TGF beta ha un ruolo importante nella proliferazione, differenziazione, rigenerazione e omeostasi. Nelle neoplasie TGF beta ha un effetto oncosoppressivo nelle cellule precancerose. Negli stadi tardivi delle neoplasie però TGF beta promuove l'invasione a causa del suo ruolo nella transizione epitelio mesenchima. Questo processo è influenzato anche da regolazione epigenetica. Nei mammiferi ci sono due tipi di cellule staminali normali: le cellule staminali embrionali e le cellule staminali adulte. Le cellule staminali embrionali che sono isolate dalla parte interna della blastocisti e che possono differenziarsi in linee cellulari dei tre foglietti germi-

nativi (pluripotenti). Le cellule staminali adulte rimpiazzano le cellule mature sulla base della richiesta dei diversi organi. Sono cellule tipicamente a basso indice di replicazione e normalmente possono differenziare nelle cellule mature dell'organo in cui originano, sebbene sia possibile anche una riprogrammazione. Queste cellule sono multipotenti e poiché hanno una lunga emivita si ritiene che possano accumulare mutazioni genetiche. La cancerogenesi è un processo complesso che avviene attraverso numerosi stadi che in parte non sono noti. Negli ultimi anni è stato evidenziato un coinvolgimento delle cellule staminali nei processi di iniziazione, progressione e mantenimento dei tumori [L.V. Nguyen,]. La teoria delle cellule staminali tumorali assume che le cellule staminali normali possano essere trasformate in cellule staminali tumorali e i progenitori possano essere trasformati in cellule progenitori tumorali in grado di generare cellule differenziate che creano la massa tumorale.

Alcuni studi hanno mostrato che le radiazioni ionizzanti possono influenzare il destino delle cellule staminali normali, ma ci sono poche osservazioni sugli effetti di iniziazione della cancerogenesi.

L'effetto di dosi superiori a 5 Gy è stato oggetto di molti studi, che hanno dimostrato che le cellule staminali emopoietiche vanno incontro a fenomeni di senescenza a causa di un aumento di produzione di ROS [Y. Wang,]. Inoltre l'irradiazione causa ridotta proliferazione e attivazione di p53. Osservazioni controverse riguardano gli effetti sulla vitalità e sull'apoptosi [J. Cmielova,][T.M. Filion,].

Studi sull'effetto di dosi moderate (0,5-5 Gy) sulle cellule staminali hanno mostrato un temporaneo arresto in G2/M (ma non G1) 8-24 ore dopo 2Gy. Questo arresto dipende da ATM [O. Momcilovic,]. Inoltre è stata osservata un'induzione dell'apoptosi 48 ore dopo l'irradiazione. Studi a lungo termine hanno mostrato un'inibizione della proliferazione dopo 2-4Gy nella prima settimana. Inoltre 1Gy porta a elevato controllo miRNA di diversi geni coinvolti nella regolazione della differenziazione cellulare, morte e attivazione della trascrizione [M.V. Sokolov 2011].

Dosi < 0,5 Gy non hanno mostrato significativa induzione di apoptosi nelle cellule staminali [M.V. Sokolov 2012]. Dosi basse sono risultate in grado di modificare pattern di espressione di geni e proteine [K.D.N. Sun]. Come le dosi moderate (2-4Gy), anche le dosi molto basse influenzano l'espressione di geni coinvolti nella morte cellulare, nella via del segnale di p53, nello sviluppo degli organi e nel controllo del ciclo cellulare. In cellule staminali neurali è stata osservata sia up che down regolazione dell'espressione di proteine regolatorie e diminuita differenziazione delle cellule neurali [A. Bajinskis,]. Alle basse dosi è stata osservata una dose-dipendenza discontinua con mancanza di effetti alle dosi di 20 e 100mGy e uno stimolo significativo della crescita cellulare alle dosi di 50 e 75 mGy in cellule staminali mesenchimali di ratto [X. Liang,]. L'aumento di crescita cellulare è stato attribuito a membri della via del segnale MAPK/ERK a 75mGy. Non è chiara la ragione della relazione discontinua ma può darsi che ci

sia un legame con effetti immunomodulatori delle dosi molto basse. Ci sono molti studi che indicano che le curve dose risposta per le dosi molto basse non sono lineari e che le cellule mostrano una ipersensibilità alle basse dosi non estrapolabile dalla curva di risposta alle alte dosi [P. Kern][F. Rodel]. Studi *in vivo* hanno dimostrato un effetto proliferativo delle basse dosi sulle cellule staminali emopoietiche. L'irradiazione di ferite in ratti diabetici è stata correlata con un aumento tempo dipendente del numero di cellule staminali midollari e circolanti [W.Y. Guo,]. Anche in topi BALB/C è stata osservata stimolazione delle cellule staminali emopoietiche e aumento della mobilitazione [W. Li,]. Queste osservazioni hanno portato a ipotizzare che l'irradiazione a basse dosi induca l'ormesi emopoietica. L'ormesi in radiobiologia è un fenomeno secondo il quale dosi molto basse di radiazioni portano ad una risposta cellulare adattativa ad esposizioni successive [D. Jolly]. Non è chiaro se si verifichi un effetto adattativo nelle cellule staminali normali. Studi in cellule staminali neurali murine hanno mostrato un effetto benefico di basse dosi di radiazioni nella neurogenesi dell'ippocampo. A differenze delle alte dosi (3Gy), le basse dosi causano uno stimolo della via del segnale di Wnt/beta catenina che sembra coinvolta nella regolazione della proliferazione e della differenziazione delle cellule neuronali e della neurogenesi dell'ippocampo. Un'elevata espressione di Wnt1, Wnt3a, Wnt5a e beta catenina possono essere osservate nelle cellule staminali neuronali dopo 300mGy. Tale dose porta anche elevata proliferazione e differenziazione delle cellule staminali neuronali, ridotta apoptosi e aumentata sopravvivenza cellulare [L.C. Wei].

Negli anni 90 Marples e Joiner hanno descritto un fenomeno di iperradiosensibilità alle basse dosi, sulla base dell'osservazione che cellule di mammifero esibivano una aumentata sensibilità a basse dosi (<0,5 Gy) di radiazioni ionizzanti, che era seguita da una radioresistenza indotta alle alte dosi (>0,5 Gy) [B. Marples]. Le risposte di iperradiosensibilità e di radioresistenza indotta possono essere osservate sia nelle cellule normali che nelle cellule tumorali [S. Vaganay-Juery]. Questi fenomeni sembrano legati alla riparazione del danno a doppio filamento, alla regolazione dei checkpoint (soprattutto G2/M) e dell'apoptosi.

Resta ancora molto da chiarire sull'effetto delle basse dosi sulle cellule e sulla possibilità di trasformare una cellula staminale in cellula staminale tumorale. Gli effetti adattativi osservati sulle cellule sane potrebbero anche avere luogo sulle cellule staminali tumorali, pertanto studi più approfonditi sull'argomento sono necessari in considerazione dell'aumentata esposizione alle basse dosi con le nuove tecnologie usate in radioterapia e con l'imaging ripetuto.

Bibliografia

Bajinskis A., H. Lindegren, L. Johansson, M. Harms-Ringdahl, A. Forsby, Low-dose/ dose-rate gamma radiation depresses neural differentiation and alters protein expression profiles in neuroblastoma SH-SY5Y cells and C17.2 neural stem cells,

- Radiat. Res. 175 (2011) 185–192.
- Cmielova J., R. Havelk, T. Soukup, A. Jiroutova, B. Visek, J. Suchanek, J. Vavrova, J. Mokry, D. Muthna, L. Bruckova, S. Filip, D. English, M. Rezacova, Gamma radiation induces senescence in human adult mesenchymal stem cells from bone marrow and periodontal ligaments, *Int. J. Radiat. Biol.* 88 (2012) 393–404.
- Filion T.M., M. Qiao, P.N. Ghule, M. Mandeville, A.J. van Wijnen, J.L. Stein, J.B. Lian, D.C. Altieri, G.S. Stein, Survival responses of human embryonic stem cells to DNA damage, *J. Cell Physiol.* 220 (2009) 586–592.
- Guo W.Y., G.J. Wang, P. Wang, Q. Chen, Y. Tan, L. Cai, Acceleration of diabetic wound healing by low-dose radiation is associated with peripheral mobilization of bone marrow stem cells, *Radiat. Res.* 174 (2010) 467–479.
- Jolly D., J. Meyer, A brief review of radiation hormesis, *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.* 32 (2009) 180–187.
- Kadhim M., S. Salomaa, E. Wright, G. Hildebrandt, O.V. Belyakov, K.M. Prise, M.P. Little, Non-targeted effects of ionizing radiation-Implications for low dose risk, *Mutat. Res.* 752 (2) (2012) 84–98.
- Kern P., L. Keilholz, C. Forster, M.H. Seegenschmiedt, R. Sauer, M. Herrmann, In vitro apoptosis in peripheral blood mononuclear cells induced by low-dose radiotherapy displays a discontinuous dose-dependence, *Int. J. Radiat. Biol.* 75 (1999) 995–1003.
- Li, W. G. Wang, J. Cui, L. Xue, L. Cai, Low-dose radiation (LDR) induces hematopoietic hormesis: LDR-induced mobilization of hematopoietic progenitor cells into peripheral blood circulation, *Exp. Hematol.* 32 (2004) 1088–1096.
- Liang X. Y.H. So, J. Cui, K. Ma, X. Xu, Y. Zhao, L. Cai, W. Li, The low-dose ionizing radiation stimulates cell proliferation via activation of the MAPK/ERK path- way in rat cultured mesenchymal stem cells, *J. Radiat. Res.* 52 (2011) 380–386.
- Marples B., M.C. Joiner, The response of Chinese hamster V79 cells to lowradiation doses: evidence of enhanced sensitivity of the whole cellpopulation, *Radiat. Res.* 133 (1993) 41–51.
- Momcilovic O., S. Choi, S. Varum, C. Bakkenist, G. Schatten, C. Navara, Ionizing radiation induces ataxia telangiectasia mutated-dependent checkpoint signaling and G(2) but not G(1) cell cycle arrest in pluripotent human embryonic stem cells, *Stem Cells* 27 (2009) 1822–1835.
- Nguyen L.V., R. Vanner, P. Dirks, C.J. Eaves, Cancer stem cells: an evolving concept, *Nat. Rev. Cancer* 12 (2012) 133–143.
- Rodel, F. L. Keilholz, M. Herrmann, R. Sauer, G. Hildebrandt, Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low-dose radiation therapy, *Int. J. Radiat. Biol.* 83 (2007) 357–366.
- Shah D.J., R.K. Sachs, D.J. Wilson, Radiation-induced cancer: a modern view, *Br. J. Radiol.* 85 (2012) e1166–e1173.
- Sokolov M.V., I.V. Panyutin, I.G. Panyutin, R.D. Neumann, Dynamics of the transcriptome response of cultured human embryonic stem cells to ionizing radiation exposure, *Mutat. Res.* 709–710 (2011) 40–48.
- Sokolov M.V., R.D. Neumann, Human embryonic stem cell responses to ionizing radiation exposures: current state of knowledge and future challenges, *Stem Cells Int.* (2012) doi:10.1155/2012/579104.
- Sun, K.D.N. M. Huang, W.Y. Zhang, A.S. Lee, Z. Li, S.X. Wang, J.C. Wu, Effects of ionizing radiation on self-renewal and pluripotency of human embryonic stem cells, *Cancer Res.* 70 (2010) 5539–5548.
- Vaganay-Juery S., C. Muller, E. Marangoni, et al., Decreased DNA-PK activity in human cancer cells exhibiting hypersensitivity to low-dose irradiation, *Br. J. Cancer* 83 (2000) 514–518.
- Wang, Y. L. Liu, S.K. Pazhanisamy, H. Li, A. Meng, D. Zhou, Total body irradiation causes residual bone marrow injury by induction of persistent oxidative stress in murine hematopoietic stem cells, *Free Radic. Biol. Med.* 48 (2010) 348–356.
- Wei L.C., Y.X. Ding, Y.H. Liu, L. Duan, Y. Bai, M. Shi, L.W. Chen, Low-dose radiation stimulates Wnt/beta-catenin signaling, neural stem cell proliferation and neurogenesis of the mouse hippocampus in vitro and in vivo, *Curr. Alzheimer Res.* 9 (2012) 278–289.

L'IMAGE – GUIDED RADIOTHERAPY IN CLINICA: BASSE O ALTE DOSI DI RADIAZIONI PER IL PAZIENTE?

M.F. Osti, P. Bonome, R. Maurizi Enrici

Cattedra di Radioterapia Oncologica, Università “Sapienza” di Roma, Ospedale Sant’Andrea

La storia della radioterapia oncologica, negli ultimi decenni, è stata caratterizzata da un percorso di continue evoluzioni delle tecniche radioterapiche che hanno consentito un’ottima qualità di trattamento per ogni paziente fornendo una maggiore efficacia nella cura delle neoplasie ed un notevole miglioramento dell’indice terapeutico.

Le evoluzioni delle metodiche dell’imaging, l’utilizzo di attrezzature tecnologicamente avanzate e di softwares dedicati alla pianificazione del trattamento hanno determinato lo sviluppo di tecniche radioterapiche evolute che utilizzano la definizione volumetrica dei tessuti per determinare la geometria di irradiazione: importanti evoluzioni tecnologiche che hanno consentito la realizzazione di sistemi in grado di identificare in maniera precisa il volume bersaglio e gli organi a rischio, e, di conformare accuratamente le distribuzioni di dose al volume bersaglio, ricercando la migliore configurazione geometrica dei fasci, con il beneficio clinico di aumentare le probabilità di controllo loco-regionale della neoplasia e di ridurre l’incidenza di tossicità acute e tardive, minimizzando la dose agli organi critici circostanti.

In questo contesto si inserisce la radioterapia guidata dalla immagini (IGRT, Image-Guided Radiotherapy), mediante la quale è possibile migliorare ulteriormente la precisione del trattamento seguendo ogni giorno i movimenti del paziente, gli spostamenti della lesione tumorale (dovuti ai naturali atti fisiologici quali respiro, peristalsi) o degli organi a rischio sani circostanti. Tutto questo è possibile mediante un sistema di acquisizione di immagini TC, Cone beam CT (CBCT), che mostra prima di ogni trattamento la posizione del paziente, del volume target bersaglio e degli organi critici, correggendo eventuali errori di riposizionamento (setup del paziente nella posizione della trattamento) ed adattando la somministrazione della dose, ogni giorno di trattamento, al volume target.¹

L’utilizzo quotidiano della CBCT espone il paziente ad un’ulteriore quantità di dose oltre quella erogata per il trattamento. In letteratura sono presenti diversi articoli, pubblicati negli ultimi dieci anni, che hanno esaminato i principali metodi che possono essere utilizzati per la misura della dose erogata durante l’esecuzione della CBCT: il codice Monte Carlo (MC) ed i dosimetri termoluminescenti (TLDs).

A quanta dose ulteriore viene esposto effettivamente il paziente durante la CBCT? La letteratura fornisce diversi esempi, sebbene non esista un’omogeneità di risultati nei dati in nostro possesso, in quanto vengono utilizzati sia sistemi di calcolo diversi sia, soprattutto, acceleratori di aziende differenti.

Wen *et al.*,² hanno calcolato che la dose aggiuntiva

ricevuta a livello delle ossa pelviche durante l'esecuzione quotidiana della kV CBCT, nel corso un trattamento di 42 frazioni per carcinoma della prostata, dovrebbe essere di circa 400 cGy.

Ding *et al.*,³ invece hanno rilevato, mediante il metodo Monte Carlo, che la dose a livello delle ossa craniche ricevuta da una singola scansione di kV CBCT dovrebbe essere di 25 cGy.

Islam *et al.*,⁴ calcolarono, mediante scansioni kV CBCT, la dose in fantocci ad acqua cilindrici di 30 cm e 16 cm di diametro, per simulare il dorso e testa di una persona adulta, con tubo operante a 120 kVp e 660 mAs e fascio indurito con 2 mm di Al e 0.1 mm di Cu di filtrazione, con distanza sorgente - detettore di 155 cm. Le dosi medie al centro e in superficie sono risultate rispettivamente di 1.6 cGy e 2.3 cGy per il fantoccio dorso e di 2.9 cGy e 3.0 cGy per il fantoccio testa.

Altri esempi presenti in letteratura fanno riferimento al report 75 dell'AAPM (American Association Physicist in Medicine) task Group.⁵

Il report è un documento pubblicato nel 2007 sulla rivista *Medical Physics* con l'obiettivo di raccomandare linee guida di ottimizzazione della dose allo scopo di ridurre la dose fornita dalle procedure IGRT. Nel paragrafo IV del report, gli autori citano il lavoro della U.S Food and Drug Administration e del National Cancer Institute circa i rischi di lesioni associate alle metodiche relative all'IGRT, che coinvolgono lunghe esposizioni fluoroscopiche o altre procedure con raggi X di chilovoltaggio. Queste osservazioni si basano su un vasto scenario di tecniche di imaging comprensive delle procedure ripetute giornalmente, per le diverse settimane di trattamento. Inoltre, rilevano gli autori, le dosi associate alle metodiche IGRT vengono, talvolta, definite irrilevanti in rapporto alle dosi erogate con il trattamento radioterapico, ma potrebbe essere inappropriato paragonare direttamente la dose terapeutica prescritta al target e la dose ricevuta dalle metodiche imaging, considerando la varietà degli effetti biologici associati a differenti modalità di erogazione della dose.

Per confrontare la dose ricevuta dalla CBCT e la dose del trattamento radioterapico è preferibile esprimersi in termini di dose efficace, che unisce la qualità e la distribuzione della radiazione attraverso il corpo ed è ottenuta pesando la dose equivalente per i vari organi e sommandola su tutto il volume esposto.⁶

La dose efficace è ottenuta dalla dose assorbita D (mGy) tramite il fattore di conversione semiempirico F (mSv x mGy) secondo la seguente formula: $E = D \cdot F$ [mSv/mGy].

Nel paragrafo IV B del report sono riportati due esempi di routine clinica e le relative stime di dose efficace e di rischio di cancro radio-indotto secondo il modello lineare senza soglia: il primo analizza un trattamento della prostata con regime convenzionale, cui è sottoposto un paziente di 70 anni. L'utilizzo di una fan-beam CT per la pianificazione (60 mGy, dose efficace 8.2 mSv) seguita da una coppia di portal imaging (6 MV, 18x 15.6 cm a SSD=88 cm) per 30 giorni, di 2 MU ciascuna, (30 x 1.3 mSv) rileva una dose-imaging tota-

le di 47.2 mSv. Usando il coefficiente di 5×10^{-5} , secondo le linee guida ICRP-60, la probabilità di incorrere in un cancro radio-indotto è pari allo 0.2% durante la restante vita del paziente. Il secondo esempio proposto fa riferimento ad una paziente di 30 anni, sottoposta a trattamento radioterapico per carcinoma della cervice uterina: partendo dal presupposto che giornalmente verrà sottoposta a CBCT per ridurre l'errore di set-up (30 x 8.2 mSv), la paziente riceverà una dose aggiuntiva stimata di 246 mSv, con un aumento della probabilità di insorgenza dell'1.2% di cancro radio-indotto. L'esposizione alle radiazioni ionizzanti può comportare il rischio del manifestarsi di un danno, suddiviso in due categorie: deterministico e stocastico. Per danno deterministico si intende quello la cui frequenza e gravità variano con la dose e per il quale è individuabile una dose soglia a differenza di quelli stocastici che invece non richiedono il superamento di un valore soglia di dose per la loro comparsa, ma sono a carattere probabilistico e dipendono dalla radiosensibilità tissutale, ovvero dal grado di attività mitotica. Seguendo la filosofia del principio ALARA, è necessario stabilire un giusto compromesso tra riduzione della dose e qualità delle immagini di verifica ottimizzando la frequenza delle acquisizioni TC, in considerazione del fatto che le scansioni giornaliere di CBCT possono causare l'aumento del rischio di comparsa del danno probabilistico; in accordo anche con quanto pubblicato da Kan *et al.*,⁷ secondo i quali l'acquisizione giornaliera delle immagini CBCT potrebbe causare dal 2% al 4% il rischio di insorgenza di secondi tumori.

Bibliografia

1. T. Gupta, C. Anand Narayan. Image-guided radiation therapy: Physician's perspectives. *J Med Phys.* 2012 Oct-Dec; 37(4): 174-182
2. N. Wen, H. Guan and al. Dose delivered from Varian's CBCT to patient receiving IMRT for prostate cancer. *Phys. Med. Biol* 52, 2267-2276 (2007)
3. G. X. Ding, D. M. Duggan, C. W. Coffey. Accurate patient dosimetry of kilovoltage cone-beam CT in radiation therapy. *Med Phys.* 35, 1135-1144 (2008)
4. Islam MK, Purdie TG and al. Patient dose from kilovoltage cone beam computed tomography imaging in radiation therapy. *Med Phys.* 2006 Jun; 33(6):1573-82
5. Murphy M. J, Balter J and al. The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of the AAPM Task Group 75. *Med Phys.* 34 (10) October 2007
6. C. Flammia. Impatto dell'IGRT nel trattamento del carcinoma prostatico: analisi degli errori di set-up e valutazioni dosimetriche (2012)
7. Kan MW, Leung LH, Wong W, Lam N. Radiation dose from cone beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jan 1;70 (1): 272-9

IL RISCHIO DI EFFETTI STOCASTICI IN DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

F. Coppolino

Simposio AIRO-AIRB-SIRM, Italia

Esiste una ben conosciuta correlazione tra Radiazioni

Ionizzanti (RI), comunemente impiegate in molteplici settori della Diagnostica per Immagini – dalla Radiologia Convenzionale, alla Tomografia Computerizzata (MDTC) alle metodiche medico-nucleari, segnatamente la PET-TC - e rischio di insorgenza di neoplasie. Tale rapporto “causa” (esposizione alle Radiazioni Ionizzanti) – “effetto” (induzione neoplastica), a differenza di quanto accade per gli effetti deterministici delle RI (sindrome acuta da irradiazione, cataratta, etc.) rimane governato da un criterio non deterministico, per cui non esiste una dose di radiazioni, per quanto piccola, che annulli il rischio probabilistico (stocastico) di potenziale induzione neoplastica: e la coscienza di tale problema genera la scelta di comportamenti il più possibile prudenziali nell'impiego a scopo diagnostico delle radiazioni ionizzanti, secondo i comandamenti del principio ALARA, che prevede, di volta in volta, l'uso delle dosi radiogene più basse ragionevolmente impiegabili. La questione semmai è in qual misura il “problema dose” possa rappresentare un limite nell'attività medica in generale e radiologica in particolare, atteso che il contributo dose/paziente derivante dalla pratica diagnostica radiologica quotidiana proviene in maggiore misura (66%, trend in crescita) dalla MDTC, oltre che dalla Radiologia Convenzionale (25%) e dalle metodiche Medico-Nucleari (9%, trend in crescita). Perchè, ad esempio, aumenta la dose in MDTC? Sicuramente per l'abuso di comportamenti cautelativi (medicina difensiva!), per la tendenza a non modificare le condotte di esame (mancato impiego di protocolli dedicati del bambino), oltre che per la ricerca, spesso fine a sé stessa, dell'immagine qualitativamente “migliore”, senza che questa comporti un reale aumento della capacità diagnostica. In definitiva l'aumentato numero di esami diagnostici che impiegano radiazioni ionizzanti (in incremento soprattutto al momento le prestazioni di PET-TC), unitamente alle condotte operative meno improntate al “risparmio dosimetrico” si correlano a un maggior rischio stocastico di insorgenza di neoplasie (soprattutto leucemie, tumori tiroidei e cutanei, neoplasie della mammella e dell'osso). La circostanza che tali neoplasie radio-indotte (indistinguibili da quelle spontaneamente insorte) possano manifestarsi casualmente e anche a grande distanza di tempo dell'esposizione, senza una gradualità di manifestazione in rapporto alla dose ricevuta (legge del tutto o nulla) e soprattutto senza una dose-soglia di sicurezza, giustifica la rigorosità – e il continuo aggiornamento - nella normativa radioprotezionistica, italiana ed europea, a salvaguardia del paziente, dell'operatore e della popolazione del suo insieme.

NUOVI ASPETTI RADIOPROTEZIONISTICI IN RADIOTERAPIA. DRV (DETERMINISTIC RISK VOLUME) VS SRV (STOCHASTIC RISK VOLUME)

R. Corvò, S. Vagge, L. Belgioia, S. Barra, S. Agostinelli, S. Garelli

IRCCS A.O.U. San Martino-IST-Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro e università degli Studi- Genova, Italia

Come è ampiamente dibattuto la relazione lineare senza soglia (LNT) per gli effetti stocastici appare oggi inconsistente con i dati radiobiologici estrapolati da ricerche sperimentali su pazienti sopravvissuti ad esposizioni nucleari. (Tubiana M *et al*, *Radiology* 251:13-22, 2009).

Sotto l'esposizione di 100 mSv in dose singola o 600 mSv frazionata possono intervenire almeno tre probabilità d'effetto: 1. l'estrapolazione lineare del rischio; 2. la risposta adattativa alle basse dosi con rapido riparo del danno al DNA; 3. un by-stander effect che in genere non induce secondi tumori. Probabilmente esiste una sovrastima del rischio stocastico con dosi < 2.5 Gy e una sottostima del rischio per dosi > 6 Gy.

Sopra l'esposizione a 3-10 Gy possono intervenire almeno tre probabilità d'effetto: 1. l'estrapolazione lineare del rischio fino a 75-80 Gy; 2. un plateau di rischio (le radiazioni sono solo il focus di un danno biologico che ha necessità di co-fattori promotori della cancerogenesi, es. fumo); 3. un rischio decrescente se le cellule portatrici di danno radioindotto muoiono o vanno in morte riproduttiva.

La definizione del SRV con l'identificazione dei volumi a rischio intermedio ricompresi nell'isodose 5% della dose prescritta (es. che ricevono almeno 3 Gy in un trattamento di 60 Gy/30 fx) o dei volumi a rischio basso ricompresi nell'isodose 1% (es. che ricevono almeno 0.6 Gy in trattamento di 60 Gy/30 fx) dovrebbe essere indicata nei:

- pazienti pediatrici affetti da tumore con un'elevata probabilità di guarigione
- donne con carcinoma mammario insorto prima dei 50 anni d'età e fumatrici
- pazienti affetti da linfoma a buona prognosi se irradiati con ampi volumi
- pazienti affetti da neoplasia prostatica se irradiati prima dei 60-65 anni
- pazienti affetti da tumori “early” polmonari avviati a radioterapia stereotassica
- pazienti con seminoma testicolare che necessitano di irradiazione profilattica linfonodale

La stima in mSv (o mGy) della dose ricevuta a seguito di IGRT (esposizione a dosi variabili tra 20 e 100 mGy/die) eseguite durante la radioterapia IMRT o stereotassica dovrebbe essere computata nella definizione della dose ricompresa nel SRV.

L'introduzione dei volumi DRV e SRV nel planning radioterapico potrebbe permettere la migliore scelta della tecnica radioterapica (3-D vs IMRT S&S vs VMAT) o della tecnologia (Linac vs Tomotherapy vs

Cyberknife vs protontherapy) favorendo più affidabili previsioni valutative della potenziale tossicità radioindotta e del rischio di secondi tumori a lungo termine.

COSA I PAZIENTI SI ASPETTANO DALL'INTENSIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO

M.A. Gambacorta

Divisione di Radioterapia Oncologica-Gemelli ART, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Con l'avvento delle nuove modalità di comunicazione che comportano una maggiore fruibilità delle informazioni che facilmente vengono ottenute tramite internet, il paziente oggi giunge dal medico con delle aspettative che oltre la guarigione riguardano anche la qualità di vita. Il medico si trova quindi di fronte all'esigenza di dover rispondere alle richieste del paziente utilizzando le conoscenze scientifiche e di metterle a disposizione con una comunicazione semplice e puntuale in modo da poter indirizzare il paziente al piano terapeutico migliore per la presentazione della sua malattia. Ciò ha portato ad una rivisitazione della modalità di scelta del piano terapeutico più appropriato per il paziente che oggi sempre di più si basa su un approccio multidisciplinare e che comporta non più una 'accettazione' da parte del paziente della terapia decisa dal medico, ma piuttosto una proposta che porta ad una scelta condivisa. Il paziente con tumore del retto che giunge alla nostra osservazione chiede principalmente di essere guarito.

Il trattamento neoadiuvante nel tumore del retto localmente avanzato ha come obiettivo principale l'aumento del controllo locale. Tale obiettivo può essere raggiunto sia con la radioterapia short course seguita da chirurgia immediata sia con trattamenti long course associati alla chemioterapia concomitante e chirurgia ritardata. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che il trattamento preoperatorio, nei pazienti con tumore del retto localmente avanzato, dimezza i tassi di recidiva locale, che si attestano intorno al 5-8%.

Il trattamento combinato preoperatorio, sia grazie all'associazione della chemioterapia sia al tempo che intercorre fra la fine della radioterapia e l'intervento chirurgico, ha il vantaggio di produrre un downsizing ed un downstaging del tumore primitivo e dei linfonodi mesorettali. Tale effetto rende la radiochemioterapia preoperatoria particolarmente indicata nel trattamento delle neoplasie non resecabili, in quelle con interessamento della fascia mesorettale e nei tumori del retto basso, queste sono tutte neoplasie in cui la radioterapia short course non ha dimostrato la sua efficacia in termini di controllo locale e che necessitano di una riduzione del tumore tale da poter eseguire una chirurgia radicale.

Accanto alla guarigione, il paziente con neoplasia del retto, si aspetta di 'non posizionare il sacchetto a vita'.

L'effetto citoriduttivo del trattamento radio-chemioterapico preoperatorio viene sfruttato, nei tumori del retto basso, per permettere una chirurgia con il salvataggio dello sfintere. Tale effetto della radio-chemioterapia

preoperatoria, benché dimostrato in studi di fase 2, non è stato confermato in studi clinici randomizzati. Probabilmente ciò è legato al fatto che numerosi sono i fattori che entrano in gioco nella scelta del salvataggio dello sfintere, fra questi la capacità di lavorare in team, l'esperienza e l'attitudine del chirurgo ad operare tenendo conto della risposta alla radioterapia piuttosto che all'estensione della malattia alla diagnosi, a fattori culturali e non ultimo alla richiesta del paziente.

Benché in alcune casistiche si ottengano tassi di salvataggio dello sfintere intorno all'85%, i risultati funzionali riguardanti l'evacuazione sono spesso deludenti, questo fenomeno è dovuto al fatto che il sacrificio dell'ampolla rettale dato dalla chirurgia insieme alla fibrosi dei tessuti sani circostanti legata all'irradiazione, comporta evacuazioni frequenti, sensazione di incompleto svuotamento e nei casi più gravi, quando si è resa necessaria una chirurgia ultra-bassa preceduta da un trattamento radiante con necessità di irradiazione dello sfintere, perdita involontaria di gas e di feci. Tali sintomi si manifestano in più della metà dei pazienti ed in alcuni casi risultano detrimentalmente per la qualità di vita dei pazienti sia nel breve che nel lungo termine.

Negli ultimi anni la ricerca si sta focalizzando, nei pazienti con riposta completa dopo il trattamento radio-chemioterapico preoperatorio, su protocolli che prevedono la modulazione della terapia chirurgica. Ad oggi infatti circa il 20% dei pazienti sottoposti a trattamenti radio-chemioterapici neoadiuvanti vanno incontro ad una risposta patologica completa. Pooled analyses hanno mostrato come tali pazienti abbiano tassi di recidive, metastasi e sopravvivenze migliori rispetto ai pazienti che hanno ottenuto una risposta parziale o una non risposta dopo il trattamento neoadiuvante, come se la radio-chemioterapia preoperatoria fosse in grado di discriminare tumori con comportamento biologico diverso. Tali osservazioni hanno indirizzato, in questi ultimi anni, la ricerca su questo piccolo gruppo di pazienti nei quali vengono attuati, nell'ambito di studi clinici controllati, programmi di watchful waiting, nei quali i pazienti con risposta clinica completa non vengono operati e vengono avviati a programmi di follow-up intensivo, o a terapie chirurgiche mini-invasive di escissione locale, che hanno l'obiettivo di confermare istologicamente l'effettiva risposta del tumore. L'attuazione di tali programmi di terapia conservativa si basano anche sull'osservazione che pazienti con risposta patologica completa, sottoposti a chirurgia con escissione totale del mesoretto, hanno tassi di positività di linfonodi mesorettali inferiori al 5%.

Da tempo è nota la correlazione dose-risposta. Modelli matematici, estrapolati dai risultati di studi clinici di dose-escalation sul tumore del retto, hanno confermato questa correlazione, stimando che la D50, ossia la dose necessaria per ottenere una risposta completa tumorale nel 50% dei pazienti, sia di circa 90 Gy.

Con l'utilizzo di nuove tecniche di irradiazione come l'IMRT o l'utilizzo combinato di radioterapia con i fasci esterni e brachiterapia, è oggi possibile incrementare la dose a livello del tumore macroscopicamente evidente, senza aumentare gli effetti collaterali sia acuti

che tardivi. Questo avviene sia grazie ad un maggior risparmio degli organi a rischio, grazie alla possibilità dell'IMRT di generare distribuzioni di dose concave, e quindi limitare l'irradiazione dell'intestino tenue e della vescica che si trovano all'interno del CTV linfonodale, sia attraverso la possibilità di somministrare dosi elevate a livello del GTV attraverso il simultaneous integrated boost, o la somministrazione di elevate dosi collimate su volumi di piccole dimensioni con la brachiterapia. Tali tecniche determinano una maggiore efficacia radiobiologica sia attraverso l'incremento della dose totale che della dose per frazione, sia attraverso la diminuzione del tempo totale del trattamento.

La conservazione non solo dello sfintere, ma anche dell'ampolla rettale comportano risultati funzionali in termine di evacuazione e di continenza quasi sovrapponibili a quelli della popolazione normale, senza la compromissione degli outcomes clinici di controllo locale, metastasi e sopravvivenza, rispetto ai pazienti trattati con la chirurgia standard.

L'aumento delle conoscenze scientifiche, delle possibilità terapeutiche e della fruibilità delle informazioni, ha oggi completamente cambiato la modalità dell'indirizzo terapeutico nei pazienti con patologia tumorale. La cura del tumore del retto, in particolare, si giova di una combinazione di terapie che necessitano una discussione multidisciplinare fra i diversi specialisti e di una condivisione del piano terapeutico con il paziente. Inoltre il piano terapeutico iniziale può essere modulato nel corso della terapia in base alla risposta del tumore e quindi necessita di una rivisitazione, nel corso delle diverse fasi del trattamento. La strategia terapeutica va modulata nei diversi step diagnostico-terapeutici attraverso la discussione del singolo caso clinico con tutti gli specialisti coinvolti nella catena terapeutica e condivisa con il paziente. In tali fasi possono essere di aiuto i sistemi di supporto decisionale. Tali sistemi sono basati sull'analisi di una grande quantità di dati derivanti da large data base, che attraverso la combinazione di fattori legati al paziente, alle caratteristiche della malattia, alle terapie somministrate, alla risposta del tumore alla terapia, possono essere utili in una scelta terapeutica che in tal modo non più basata sulla sola esperienza del medico, ma su numeri che possono aiutare ad indirizzare la migliore scelta terapeutica per quel singolo caso clinico, e possono contribuire ad una comunicazione delle possibilità di efficacia e di effetti collaterali della terapia proposta, rispettando le aspettative del paziente.

L'INTENSIFICAZIONE DELLA RADIOTERAPIA: QUALI VOLUMI IRRADIARE E LA VERIFICA DELLA LORO CORRETTA IRRADIAZIONE DURANTE LA TERAPIA

G. Mantello

SOD Radioterapia, AOU Ospedali Riuniti Ancona, Italia

Due principali linee guida hanno guidato la contornazione in Europa e negli USA dopo l'introduzione della radioterapia conformazionale.^{1,2}

La diffusione della tecnica IMRT e la sua potenzialità di differenziare la dose su CTV a diverso rischio apre la strada alla possibilità di adattare il trattamento radiante in base alla presentazione di malattia ed eventualmente di intensificare la dose nelle aree a maggior rischio.

Gambacorta e Valentini hanno individuato 7 aree da considerare durante la fase di contornazione nei pazienti con neoplasia rettale: mesoretto, spazio presacrale, linfonodi iliaci interni, linfonodi otturatorii, linfonodi iliaci esterni, complesso sfinteriale, fossa ischio-rettale. Gli autori hanno proposto una modulazione dell'inclusione delle diverse aree nel CTV in base alla presentazione clinica ed alla sede di malattia.³

Lo spazio presacrale è l'area a maggior rischio di recidive locali e deve essere sempre incluso nel CTV.⁴

Anche il mesoretto e la sua fascia devono essere sempre inclusi nel CTV. Nagtegaal ha riportato un aumento delle recidive locali e una riduzione della sopravvivenza del 50% in caso di margine circonfenziale (CRM) close o positivo dopo Escissione Totale del Mesoretto (TME). La RM ha un alto valore predittivo del coinvolgimento del margine circonfenziale e risulta pertanto irrinunciabile nella fase di pianificazione radioterapica e/o chirurgica.⁵

L'indicazione ad includere nel CTV l'intera fascia mesoretale (sia viscerale che parietale), anche se non infiltrata, viene dettata dai dati chirurgici di Moriya, che registra risultati migliori in termini di DFS nei pazienti sottoposti a dissezione linfonodale laterale senza preservazione del plesso nervoso.⁶

Studi anatomici su 10 feti hanno infatti confermato la presenza di linfatici intorno alla parte mediale del plesso ipogastrico inferiore, anatomicamente situato lateralmente alla fascia parietale del mesoretto e solitamente non rimosso con TME; si tratta di una connessione tra i linfatici del mesoretto e quelli extra-mesoretali, sotto la riflessione peritoneale, attraverso i vasi rettili medi ed il plesso nervoso.⁴

Più controversa è l'inclusione nel CTV dei linfonodi dello spazio laterale (iliaci interni, otturatorii ed iliaci esterni).^{7,8}

Casistiche chirurgiche riportano che nelle neoplasie del retto basso il rischio di interessamento dei linfonodi laterali è del 10-25%; più del 40% dei pazienti con positività dei linfonodi laterali sviluppa recidiva locale; il numero di linfonodi positivi (>4) e la sede (otturatoria) sono correlati ad un aumentato rischio di ricaduta.⁹

Anatomicamente il retto drena negli iliaci interni. Dati chirurgici evidenziano però che i linfonodi otturatorii possono essere coinvolti nel 9% dei casi di tumori rettili situati al di sotto della flessione peritoneale. Sebbene il tasso di coinvolgimento degli iliaci esterni sia inferiore al 5%, essi devono essere inclusi nei T4 con coinvolgimento degli organi pelvici anteriori ed in caso di interessamento massivo dei linfonodi otturatorii.^{1,10}

I tumori T3-4 localizzati a meno di 4 cm dal margine anale, indifferenziati, con linfonodi mesoretali megalici presentano un alto tasso di interessamento dei linfo-

nodi laterali.¹¹

L'inclusione nel CTV del complesso sfinteriale è anch'esso un argomento controverso. Alcuni autori suggeriscono l'inclusione dell'intero volume quando la neoplasia è situata a meno di 6 cm dal margine anale ed ogni qualvolta vi sia una indicazione chirurgica ad Amputazione Addominale – Perineale (APR).¹

Le linee guida RTOG suggeriscono di includerlo solo in caso di infiltrazione della fossa ischio rettale, aggiungendo 1-2 cm di margine radiale; in tutti gli altri casi consigliano di includere pochi millimetri di canale oltre l'elevatore dell'ano.²

Diversamente, le linee guida chirurgiche considerano sicuro un margine di 1 cm oltre il limite distale della neoplasia.¹² La diffusione microscopica intramurale è stata documentata a 1-1,5 cm oltre il limite caudale della lesione macroscopica.

Le aree a rischio sopra descritte devono essere incluse nel CTV in modo differenziato in base allo stadio ed alla sede della neoplasia.

L'intero mesoretto con la sua fascia, lo spazio presacrale ed i linfonodi iliaci interni devono essere sempre inclusi nel CTV di tumori T3.

I linfonodi otturatori devono essere inclusi nelle neoplasie T3 del retto medio-basso (situati a livello o al di sotto della flessione peritoneale) oppure nei T3 alti ma che presentano un interessamento massivo dei linfonodi iliaci interni. Nei tumori T4, con infiltrazione degli organi pelvici anteriori, o nei T3 con massivo coinvolgimento dei linfonodi otturatori, è raccomandata l'inclusione dei linfonodi iliaci esterni.^{2,13}

Il limite inferiore del CTV può essere modulato in base alla estensione della neoplasia ed alla infiltrazione radiale e caudale:

- nelle neoplasie con limite inferiore a più di 1.5 cm dall'orifizio anale interno, il limite caudale del CTV può coincidere con il limite inferiore del mesoretto;
- nelle neoplasie più estese caudalmente, a meno di 1.5 cm dall'orifizio anale interno, il CTV deve includere 1 cm di canale anale;
- nei tumori che infiltrano il canale, il CTV deve includere l'intero complesso sfinteriale con un margine radiale di 5-10 mm a comprendere parte del grasso circostante;
- se la neoplasia infiltra direttamente la fossa ischio rettale, il CTV deve includere entrambe le fosse.

Particolare attenzione deve essere posta alla inclusione nel CTV di parte del muscolo elevatore dell'ano qualora vi sia un suo interessamento.

I linfonodi inguinali non vanno inclusi nel CTV ad eccezione dei casi con infiltrazione di gran parte del canale anale o di interessamento della fossa ischio-rettale.

Le aree pelviche infiltrate dalla neoplasia, considerate a maggior rischio di residuo di malattia post-chirurgica dovrebbero essere incluse nel CTV High Risk (HR) e trattate con una dose intensificata. L'impiego della RM e della CT-PET è d'aiuto nella fase di delineazione del GTV.

La precisa conformazione della dose ottenibile con IMRT, e l'impiego del Simultaneous Integrated Boost

(SIB) per intensificare la dose sul CTV HR impongono la costruzione di un PTV che tenga conto dell'incertezza di set up e della possibile deformazione del CTV tra le varie frazioni.

L'IGRT consente di misurare e ridurre le incertezze geometriche durante il trattamento radiante.

La correzione del set up, mediante l'impiego sia di imaging 2D che di imaging 3D (CBCT o MVCT), è piuttosto semplice, e prende come riferimento i reperi ossei. Si realizza con una semplice traslazione del lettino di trattamento; deve essere previsto un errore residuo di rotazione antero-posteriore della pelvi, non sempre compensabile.

Più difficile è la correzione/compensazione della variazione di profilo del CTV dovuta al diverso riempimento inter-fraction del retto. Il GTV di T e di N mesorettales, come pure la fascia del mesoretto possono essere soggette ad organ motion inter-fraction fino a 1,5 cm.¹⁴⁻¹⁶

Il protocollo di Adaptive Radiotherapy (ART) offline, già studiato nel trattamento della prostata, può essere applicato nel retto per definire l'ITV del CTV mesorettales: su 5 CBCTs acquisite nei primi giorni di trattamento, dopo una correzione quotidiana on line del set up, viene delineato, offline, il GTV ed il CTV mesorettales; l'ITV rappresenta la sua reale variabilità, e su di esso viene ripianificato il trattamento. Dopo la ripianificazione, l'imaging in bunker viene impiegato quotidianamente per la correzione del set up (2D o 3D) e, almeno settimanalmente, per la verifica dell'adeguatezza dell'ITV (3D).

Bibliografia

1. Roels S, Duthoy W, Haustermans K et al (2006) Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:1129–1142
2. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I et al (2009) Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:824–830
3. Gambacorta MA and Valentini V :Should We Tailor the Delineation of Pelvic Structures According to Tumor Presentation? *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer : Questions and Answers* (2012) Springer-Verlag Berlin Heidelberg
4. Kusters M, Wallner C, Lange MM et al (2010) Origin of presacral recurrence after rectal cancer treatment. *Br J Surg* 97:1582–1588
5. Nagtegaal ID, Quirke P (2008) What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 26:303–312
6. Moriya Y, Sugihara K, Akasu T et al (1997) Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg* 21:728–732
7. Nijkamp J, Kusters M, Beets-Tan R et al (2011) Three-dimensional analysis of recurrences patterns in rectal cancer: the cranial border in the hypofractionated preoperative radiotherapy can be lowered. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80(1):103–110
8. Kusters M, Marijnen CAM, van de Velde CJH (2010) Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol* 36:470–476
9. Sato H, Maeda K, Maruta M et al (2006) Who can get the beneficial effect from lateral lymph node dissection for Dukes C rectal carcinoma below the peritoneal reflection? *Dis Colon Rectum* 49(10 Suppl):S3–S12
10. Steup WH, Moriya Y, van de Velde CJH (2002) Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis

- on lymph node metastases. *Eur J Cancer* 38:911-918
11. Ueno M, Oya M, Azekura K et al (2005) Incidence and prognostic significance of lateral lymph node metastasis in patients with advanced low rectal cancer. *Br J Surg* 92:756-763
 12. Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al (2001) Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 93:583-592
 13. Bujko K, Bujko M, Pietrzak L (2007) Clinical target volume for rectal cancer: in regard to Roels et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1129-1142). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:313
 14. Nijkamp J, de Jong R, Sonke JJ et al (2009) Target volume shape variation during hypo-fractionated preoperative irradiation of rectal cancer patients. *Radiother Oncol* 92:202-209
 15. Nijkamp J, de Jong R, Sonke JJ et al (2009) Target volume shape variation during irradiation of rectal cancer patients in supine position; comparison with prone position. *Radiother Oncol* 93:285-292
 16. Nijkamp J, Swellengrebel M, Hollmann B et al (2012) Repeat CT assessed CTV variation and PTV margins for short- and long-course pre-operative RT of rectal cancer. *Radiother Oncol* 102(3):399-405.

L'INTENSIFICAZIONE DELLA RADIOTERAPIA: LA SCELTA DELLA DOSE E DEL FRAZIONAMENTO.

M. Lupattelli

S.C. di Radioterapia Oncologica, Perugia, Italia

La radioterapia preoperatoria (RT), da sola o in associazione alla chemioterapia (CRT), è il trattamento standard dei pazienti affetti da cancro del retto extraperitoneale localmente avanzato. Realmente nei pazienti con malattia non resecabile e in quelli con malattia resecabile dove è però richiesto “down-sizing” e “down-staging” (cT3 MRF +/- N0 del retto inferiore o cT3-4 MRF +/- N0-2) è raccomandata CRT seguita da chirurgia a 6-8 settimane dal termine del trattamento. La RT prevede l'erogazione di una dose di 45-50 Gy più una fluoro-pirimidina (5FU o capecitabina).¹ Nonostante questo approccio multimodale, il 25-30% dei pazienti continua a sviluppare una ripresa di malattia a distanza. In pazienti con cancro del retto, la risposta patologica completa (pRC) dopo CRT preoperatoria è considerata un fattore prognostico indipendente.² Per tale motivo negli ultimi anni molti tentativi si sono focalizzati sull'aumento delle percentuali di risposte utilizzando una RT ipofrazionata accelerata, somministrando una dose totale più elevata (maggiore di 50-54Gy), impiegando una chemioterapia con più farmaci oppure ricorrendo ad un allungamento dell'intervallo tra la RT e la chirurgia (maggiore di 6-8 settimane). L'effetto della variazione di dose sulla regressione tumorale non è stato studiato esaurientemente. È nota l'esistenza di una correlazione dose-risposta in termini di controllo locale di malattia per dosi di RT maggiori di 55Gy in pazienti affetti da cancro del retto inoperabile o in recidiva loco-regionale.³ Alcuni studi hanno documentato una correlazione dose-risposta per dosi maggiori di 45 Gy; in particolare la percentuale di pRC sembrerebbe aumentare per una dose totale ≥ 55 Gy.³⁻⁸ Recentemente è stata dimostrata una correlazione significativa tra dose e regressione tumorale quando si considerano livelli di dose maggiore di 60Gy; il grado di regressione tumorale è dipendente dalle dimensioni della neoplasia e dal

coinvolgimento linfonodale.^{9,10} L'erogazione di dosi elevate di RT non sembrerebbe aumentare la tossicità acuta correlata al trattamento rispetto a quella riportata con dosi standard (45-50Gy).¹⁰ Studi di radiobiologia dimostrano che la popolazione neoplastica subclinica del cancro del retto sottoposta a RT preoperatoria, nelle fasi iniziali del trattamento, ha una rapida crescita con un tempo medio di raddoppiamento di circa 4-5 giorni. La percentuale di controllo locale di malattia è strettamente dipendente dalla durata del trattamento radiante; in altri termini si ritiene necessario un incremento di dose giornaliero per compensare il ripopolamento della componente neoplastica subclinica che si verifica durante la RT. Pertanto assumendo un rapporto α/β pari a 10Gy l'incremento di dose stimato richiesto per compensare il ripopolamento neoplastico durante una RT frazionata è di 0.54Gy/die.¹¹ I dati radiobiologici e quelli relativi alla correlazione dose-risposta rappresentano un forte razionale all'uso della radioterapia accelerata (dose per frazione > 1.8Gy) che possa permettere di erogare una dose totale più elevata in un minore tempo di trattamento. L'intensificazione della dose prevede in genere l'uso di un sovradosaggio concomitante (“comitant boost - CB”) o di un sovradosaggio integrato simultaneo (“simultaneous integrated boost - SIB”). Studi condotti sia su malattia in prima diagnosi che in recidiva locale dopo chirurgia, hanno dimostrato che la RT intensificata con un sovradosaggio concomitante (45Gy + 9Gy in 5 settimane) in associazione a chemioterapia (5FU PVI) è fattibile, ben tollerata e efficace sia in termini di pRC, resecabilità, controllo locale e sopravvivenza globale.¹² Uno studio randomizzato italiano di fase II (INTERACT Trial), che ha messo a confronto l'intensificazione della dose di RT (45Gy + 10Gy in 5 settimane più capecitabina) con l'intensificazione della chemioterapia (50.4Gy in 5 ½ settimane più capecitabina e oxaliplatino), non ha documentato differenze tra i due bracci in termini di pRC (30%), controllo locale e sopravvivenza; viceversa è stata rilevata una differenza statisticamente significativa in termini di “compliance” e tossicità acuta a favore del braccio dell'intensificazione di RT.¹³ La IMRT è stata proposta per ridurre la tossicità acuta severa (riportata fino al 30-40% dei casi) correlata alla RT conformazionale (3DCRT). Nel cancro del retto, a causa della forma a ferro di cavallo del CTV, l'IMRT diversamente dalla 3DCRT, ha il vantaggio di adattare la distribuzione della dose alla forma irregolare del CTV, risparmiando gli OAR e in particolare l'intestino tenue. L'uso della IMRT riduce la quantità di intestino tenue irradiato e pertanto migliora la tossicità acuta GE. Inoltre la IMRT permette l'erogazione simultanea di dosi differenti a volumi diversi all'interno della singola frazione; in particolare questa tecnica consente di somministrare la dose più elevata sul volume di malattia (GTV) mantenendo la dose al CTV linfonodale (malattia microscopica) ad un livello inferiore, con dimostrati vantaggi dosimetrici e clinici.^{14,15} Studi di fase II hanno valutato la fattibilità, tossicità e efficacia dell'intensificazione della dose con IMRT-SIB più chemioterapia con fluoro-pirimidina in pazienti affetti da neoplasia del retto extraperitoneale localmen-

te avanzata (cT3-T4/N+/MRF+). Nonostante l'eterogeneità di alcuni parametri radioterapici, in particolare della dose totale (47.5-57.5Gy) e dose singola (2.2-2.5Gy) erogate al GTV (livello di dose maggiore) e della durata del frazionamento (19-25 frazioni in 4-5 settimane), tali esperienze hanno documentato un'ottima "compliance" (96-100%), una tossicità acuta severa inferiore al 15% e percentuali di pRC variabili dal 13 al 38%. L'utilizzo della IMRT-SIB in pazienti ad alto rischio di recidiva di malattia ha permesso di ottenere il controllo locale di malattia e la sopravvivenza globale a 5 anni rispettivamente nel 97-100% e nel 68-87% dei casi. I dati relativi alla tossicità tardiva meritano attenta rivalutazione poiché le percentuali riportate non sono inferiori a quelle della 3DCRT.¹⁶⁻¹⁹

In conclusione, le basi razionali e i risultati positivi emersi dalla letteratura, inducono a considerare l'intensificazione della RT nella pratica clinica in base alla presenza di fattori di rischio noti (T3N+/T4/MRF+). Ulteriori studi prospettici sono comunque necessari per una migliore definizione della dose e del frazionamento da adottare e per un confronto con il trattamento RT standard (45-50Gy).

Bibliografia

1. Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: the radiation oncologist's expert review. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):195-8.
2. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11(9):835-44
3. Overgaard M, Overgaard J and Sell A. Dose-response relationship for radiation therapy of recurrent, residual, and primarily inoperable colorectal cancer. *Radiother Oncol* 1984; 1:217-25.
4. Sanghera P, Wong DW, McConkey CC, et al. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20:176-83.
5. Chan AK, Wong AO, Langevin J, et al. Preoperative chemotherapy and pelvic radiation for tethered or fixed rectal cancer: a phase II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48:843-856.
6. Wiltshire KL, Ward IG, Swallow C, et al. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence-free survival, disease-free survival, and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:709-716.
7. Jakobsen A, Ploen J, Vuong T, et al. The dose-effect relationship in chemoradiation of locally advanced rectal cancer. A randomized trial comparing two radiation doses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012
8. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, Hagihara PF, McGrath PC, Kenady DE, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:883-8.
9. Appelt AL, Ploen J, Vogelius IR, Bentzen SM, Jakobsen A. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:74-80.
10. Burbach JPM, den Harder AM, Intven M, et al. Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiother and Oncol* 2014; 113: 1-9.
11. Suwinski R, Taylor JM, Withers HR. Rapid growth of microscopic rectal cancer as a determinant of response to preoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42:943-51.
12. Myerson RJ, Valentini V, Birnbaum EH, Cellini N, Coco C, Fleshman JW, et al. A phase I/II trial of three-dimensionally planned concurrent boost radiotherapy and protracted venous infusion of 5-FU chemotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1299-308.
13. Valentini V, De Paoli A, Barba MC, et al. Capecitabine-based preoperative chemo-radiotherapy in rectal cancer intensified by RT dose or oxaliplatin: the INTERACT Trial. Abstract ESTRO 2014.
14. Arbea L, Ramos LI, Martinez-Monge R, Moreno M, Aristu J. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs. 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *Radiat Oncol* 2010;5:17.
15. Guerrero Urbano MT, Henrys AJ, Adams AJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:907-16.
16. Arbea L, Martinez-Monge R, Diaz-Gonzalez JA, et al. Four-week neoadjuvant intensity-modulated radiation therapy with concurrent capecitabine and oxaliplatin in locally advanced rectal cancer patients: a validation phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:587-93.
17. Li JL, Ji JF, Cai Y, et al. Preoperative concomitant boost intensity-modulated radiotherapy with oral capecitabine in locally advanced mid-low rectal cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol.* 2012;102(1):4-9.
18. Hernando-Requejo O, López M, Cubillo A, et al. Complete pathological responses in locally advanced rectal cancer after preoperative IMRT and integrated-boost chemoradiation. *Strahlenther Onkol* 2014;190:515-20
19. Engels B, Platteaux N, Van den Begin R, et al. Preoperative intensity-modulated and image-guided radiotherapy with a simultaneous integrated boost in locally advanced rectal cancer: report on late toxicity and outcome. *Radiother Oncol* 2014;110:155-9.

GLIOMI A BASSO GRADO: WATCHFUL WAITING, RADIOTERAPIA, CHEMIOTERAPIA O RADIOCHEMIOTERAPIA?

S. Scoccianti

Firenze, Italia

I gliomi a basso grado (LGG) includono un eterogeneo gruppo di tumori cerebrali infiltranti che, nonostante la loro bassa attività proliferativa, recidivano nella massima parte dei casi, anche nei pazienti operati radicalmente.¹ Per di più, i gliomi a basso grado dell'adulto hanno un comportamento biologico potenzialmente aggressivo poiché possono progredire in tumori ad alto grado di malignità.

A causa della sua efficacia comprovata (controllo dei sintomi fino all'80% dei pazienti), la radioterapia (RT) è una modalità di trattamento universalmente accettata per questo tipo di patologia.

Lo studio randomizzato EORTC 22845² ha dimostrato come la radioterapia postoperatoria sia in grado di migliorare in maniera statisticamente significativa la progression free survival di questi pazienti (5y-PFS 55% vs 35% per i pazienti rispettivamente sottoposti a radioterapia postoperatoria o a stretta sorveglianza), nonché di migliorare il controllo delle crisi epilettiche (1y-seizure control 75% vs 59% per i pazienti rispettivamente sottoposti a radioterapia postoperatoria o a stretta sorveglianza).

I benefici del trattamento radiante in termini di controllo di malattia devono ovviamente essere bilanciati analizzando la potenziale tossicità della radioterapia stessa: in particolare, vanno valutati i rischi di alterazioni neurocognitive in pazienti con LGG.

Sebbene siano necessari studi prospettici con adeguata valutazione neurocognitiva, dall'analisi della letteratura esistente si evince come i deficit neurocognitivi dei pazienti con LGG abbiano una genesi multifattoriale. La radioterapia può certamente contribuire al deterioramento neurocognitivo ma le cause del declino cognitivo dei pazienti includono il tumore in sé, la progressione di malattia, le altre strategie terapeutiche e le comorbidità. I parametri del trattamento, quali dose totale e per frazione, volume del target e tecnica di irradiazione possono condizionare significativamente il potenziale di tossicità del trattamento stesso: ottimizzare i parametri del trattamento può quindi portare a un miglioramento dell'outcome con una riduzione della tossicità.³ Tecniche di risparmio dell'ippocampo possono, inoltre, essere prese in considerazione in modo da minimizzare il rischio di neurotossicità.^{4,5}

In considerazione della mancata disponibilità di dati evidence-based riguardo il rischio di tossicità neurocognitiva, i pazienti da trattare alla prima diagnosi vanno adeguatamente selezionati in considerazione dei fattori di rischio convalidati (età, diametro della lesione, caratteristiche all'imaging, performance status, presenza di sintomi neurologici, presenza di sconfinamento della lesione oltre la linea mediana, tipo di intervento, istotipo e biologia molecolare).^{6,7}

Al giorno d'oggi infatti la stretta sorveglianza resta una scelta ragionevole per i pazienti con fattori prognostici positivi. La radioterapia postoperatoria con tecniche ad alta conformalità e con dose totale compresa tra 45 e 54 Gy^{8,9} deve invece essere offerta ai pazienti che abbiano fattori prognostici sfavorevoli.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati a lungo termine del trial RTOG 9802¹⁰ che proponeva di trattare pazienti ad alto rischio (su base di età >40 e/o resezione non radicale) con sola RT o con RT più chemioterapia secondo lo schema PCV (procarbazine, CCNU e vincristina). L'overall survival dei pazienti trattati con RT+PCV è risultata significativamente migliore (HR=0,59) rispetto ai pazienti trattati con sola RT. Teoricamente, alla luce di questi risultati, l'associazione RT+PCV dovrebbe essere considerata lo standard of care per i pazienti che richiedano un trattamento postoperatorio poiché questa strategia è l'unica per la quale è stata dimostrata un'efficacia in termini di miglioramento della sopravvivenza. In realtà, in considerazione dell'importante tossicità dello schema PCV, non si può pensare di proporre questo tipo di trattamento indifferentemente a tutti i pazienti ad alto rischio. È infatti necessario individuare dei marcatori per selezionare i candidati per il trattamento associato.¹¹ È inoltre ancora da definire se il temozolomide possa sostituire la PCV come chemioterapia da associare alla RT [a tal proposito ci sono due studi in corso (RTOG 0424 and ECOG E3F05)] in modo da avere un miglior profilo di tossicità o se tale farmaco possa essere addirittura l'uni-

co trattamento da proporre in prima linea.

A tale proposito, il recente trial randomizzato EORTC 22033-26033¹² si è proposto di confrontare l'outcome di pazienti ad alto rischio trattati con radioterapia o con chemioterapia esclusiva con temozolomide. Per quanto riguarda i risultati in termini di progression free survival (endpoint primario dello studio) non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due bracci. Stratificando i pazienti a seconda di caratteristiche molecolari, la RT sembra comportare dei vantaggi in termini di PFS per i pazienti con IDH mutato, a prescindere dallo status di delezione 1p19q non delecto.¹³ Gli eventi di tossicità severa (sia ematologica che non) sono stati molto più frequenti nel gruppo sottoposto a chemioterapia.

Per trarre delle conclusioni definitive sul ruolo della chemioterapia esclusiva con temozolomide in prima linea, si devono aspettare i risultati definitivi di questo studio sia in termini di overall survival che di valutazione neurocognitiva; l'interpretazione dei dati verrà inoltre resa più completa attraverso stratificazione dei pazienti alla luce delle caratteristiche molecolari.

In conclusione, i pazienti con glioma a basso grado vanno stratificati secondo fattori prognostici. I pazienti con basso profilo di rischio possono essere avviati a un programma di vigile follow-up; i pazienti a rischio elevato devono eseguire un trattamento postoperatorio il cui standard of care attualmente è rappresentato da radioterapia postoperatoria con tecnica ad alta conformalità, dosi totali preferibilmente tra i 45 e i 50.4 Gy e mai superiori a 54 Gy, frazionamento convenzionale e, se possibile, tecnica che preveda risparmio dell'ippocampo. Nel prossimo futuro verosimilmente i pazienti ad alto rischio clinico andranno stratificati su base molecolare e, su questa base, avviati a sola RT, sola chemioterapia o a trattamento associato.

Bibliografia

1. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. Shaw EG, Berkey B, Coons SW et al. *J Neurosurg* 2008; 109:835-841
2. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O et al. *Lancet* 2005; 366:985-990
3. Changes in neurocognitive functioning and quality of life in adult patients with brain tumors treated with radiotherapy. Scoccianti S, Detti B, Cipressi S et al. *J Neurooncol* 2012; 108:291-308
4. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:348-54.
5. Hippocampal-sparing radiotherapy: the new standard of care for World Health Organization grade II and III gliomas? Pinkham MB, Bertrand KC, Olson S, et al. *J Clin Neurosci* 2014;21:86-90.
6. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. Pignatti F, van den Bent M, Curran D et al. *J Clin Oncol* 2002; 20:2076-2084
7. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. Gorlia T,

- Wu W, Wang M et al. *Neurooncol* 2013; 15: 1158-1579.
8. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:549-556
 9. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B et al. *J Clin Oncol* 2002; 20:2267-2276
 10. Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. Buckner JC, Pugh SL, Shaw EG, et al. *J Clin Oncol*. 2014;32:5s. abstract #2000.
 11. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. van den Bent, *Neuro-Oncology* 2014;16(12), 1570-1574
 12. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in molecularly characterized (1ploss) low-grade glioma: a randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033). Baumert B, Mason WP, Ryan G et al. *J Clin Oncol* 2013; 31 suppl; abstr 2007.
 13. Radiotherapy in relation to temozolomide; subgroup analysis of molecular markers of the randomized phase III study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033). Baumert B, Hegi M, Mason WP et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 suppl; abstr 2006.

GLIOMI DI TERZO GRADO: RADIOTERAPIA, CHEMIOTERAPIA O RADIOCHEMIOTERAPIA?

S. Chiesa

⁵*Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia*

I Gliomi di III grado rappresentano il 6-10% dei tumori primitivi dell'encefalo¹. Sebbene siano meno aggressivi dei gliomi di IV grado (glioblastoma-GBM), la prognosi può variare in relazione all'istopatologia, al profilo biomolecolare con una sopravvivenza mediana di circa 2 anni per gli astrocitomi anaplastici e di 4 anni per gli oligodendrogliomi anaplastici.² Ad esempio la co-delezione 1p/19q sembra essere un marker predittivo di buona risposta alla chemioterapia e alla radioterapia per i pazienti con oligodendroglioma anaplastico, con migliori tassi di sopravvivenza rispetto ai pazienti che ne sono privi. Tale delezione è presente nell'80-90% dei pazienti con oligodendroglioma e nel 50-70%³ nei pazienti con oligodendroglioma anaplastico.

Il possibile valore predittivo della metilazione del gene promotore dell' MGMT è stato recentemente rivisto nei pazienti con glioma anaplastico.^{4,5}

Una mutazione spesso associata alla delezione 1p/19q è la mutazione IDH1 o IDH2.

Mentre nei gliomi di IV grado lo standard terapeutico è stato definito, non lo è allo stesso modo per i gliomi di III grado. Le scelte terapeutiche includono la resezione chirurgica, utile anche ai fini di una definizione istopatologica di malattia più accurata, seguita dalla radioterapia. L'aggiunta della chemioterapia può essere considerata sebbene il timing migliore non sia stato

ancora definito. Altre incertezze sono sul tipo eventuale di chemioterapia da associare: schemi che prevedono le nitrosuree (PVC) o la temozolomide, che ha ottenuto buoni risultati invece nei gliomi di IV grado.⁶

Scorrendo la letteratura a nostra disposizione, 4 recenti studi randomizzati sono stati pubblicati.

Hildebrand *et al.*⁷ hanno analizzato il vantaggio dell'aggiunta del BCNU alla radioterapia a partire dal 2° giorno e la DBD ogni settimana, indi DBD e BCNU adiuvante per 6 settimane. La radioterapia prevedeva una somministrazione di 60 Gy a frazionamento standard. L'endpoint primario era la sopravvivenza. I pazienti randomizzati sono stati 193, 99 avviati a sola RT e 94 a RT + DBD/BCNU. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione: la sopravvivenza mediana dopo radioterapia era di 23.9 mesi, mentre se associata alla chemioterapia era di 27.3 mesi.

Lo studio di Wick⁴ ha invece randomizzato pazienti con glioma di III grado a ricevere radioterapia versus chemioterapia con PVC o TMZ. La radioterapia prevedeva la somministrazione di 60 Gy a frazionamento standard. L'endpoint primario dello studio era rappresentato dal tempo di progressione di malattia inteso come progressione dopo radioterapia o dopo chemio. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra il tempo mediano di treatment failure, di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza mediana nei vari bracci. La radioterapia o la chemioterapia come strategie terapeutiche iniziali sembrano infatti avere risultati sovrapponibili. Nel braccio dei pazienti avviati a radioterapia, le mediane di tempo di treatment failure, di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza globale sono rispettivamente pari a 42.7, 30.6, 72.1 mesi, mentre quelle della chemioterapia 43.8, 31.9, 82.6 mesi. In aggiunta gli autori hanno osservato come la mutazione IDH1 rappresenti un fattore prognostico favorevole rispetto alla co-delezione 1p/19q e alla metilazione del gene promotore MGMT. L'associazione invece della mutazione IDH1 e la ipermetilazione del gene promotore MGMT in pazienti con oligodendrogliomi sembra correlare con un minor rischio di progressione.

Cairncross *et al.*⁸ hanno indagato il vantaggio di una chemioterapia con PVC prima di un trattamento radiante. La chemioterapia con PVC prevedeva la somministrazione di 4 cicli ogni 6 settimane ed a seguire la radioterapia da far iniziare entro 6 settimane dal termine della chemioterapia per una dose totale di 59.4 Gy in 33 frazioni. Nel braccio di controllo la RT veniva somministrata allo stesso modo con endpoint primario la sopravvivenza globale. In questo studio 291 pazienti sono stati avviati al braccio PVC + RT in 148, ed a RT esclusiva in 143. Con una mediana di follow up significativa pari a 11.3 anni, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza mediana (4.6 vs 4.7 mesi). Stratificando i pazienti alla luce della presenza della co-delezione, pazienti che ne erano privi presentavano una peggiore sopravvivenza sia globale che libera da malattia.

Peraltro non da trascurare è il dato relativo alla mielositticità, alla tossicità gastrointestinale ed epatica, nonché il cambiamento di status di funzioni cognitive spesso riscontrato nei pazienti sottoposti a PVC.

Van den Bent *et al.*⁹ hanno invece indagato un impegno del PVC dopo la radioterapia somministrata con 59.4 Gy. La chemioterapia, quando somministrata, veniva iniziata a 4 settimane dalla fine della radioterapia. I pazienti arruolati sono stati 368 ed hanno presentato una sopravvivenza migliore nei pazienti avviati a RT/PVC (43.2 vs 30.6). Anche la sopravvivenza libera da malattia in caso di strategia combinata è stata migliore (24.3 vs 13.2 mesi). La presenza della co-delezione anche in questo studio si associa ad un incremento della sopravvivenza. Come si evince dagli studi randomizzati, i risultati non sono significativi in termini di sopravvivenza globale o libera da malattia tra le diverse strategie terapeutiche di radioterapia, chemioterapia o trattamenti combinati, sebbene sia stato osservato un trend di miglioramento in caso di RT seguita da chemioterapia. Tuttavia un grado 3-4 di tossicità è stato osservato nella maggior parte dei pazienti trattati con strategie combinate. Nessuno di questi studi ha confrontato agenti chemioterapici diversi, come PVC vs temozolomide che negli ultimi decenni ha dimostrato una buona tolleranza. Un dato comune ai vari studi è il ruolo prognostico e predittivo dei markers molecolari, quali la metilazione del gene promotore MGMT, la co-delezione 1p/19q e la mutazione IDH. Altro è il trend favorevole sebbene non statisticamente significativo dei trattamenti combinati. Le questioni aperte rimangono sicuramente quello di capire se farmaci diversi possono correlare con una migliore tollerabilità e con dei significativi vantaggi in termini di outcomes; altro campo di interesse è l'indagine della qualità di vita e la valutazione dei disturbi neurocognitivi. Uno studio era stato avviato (CODEL trial-EORTC 26081-22086) per confrontare radioterapia vs temozolomide esclusiva vs radioterapia + temozolomide in pazienti co-deleti, ma il vantaggio del trattamento combinato ha reso poco etico proseguire con il braccio della sola radioterapia e lo studio è stato sospeso. È attualmente in corso invece uno studio CATNON (EORTC 26053-22054) che sta indagando il ruolo dell'impiego concomitante o adiuvante della temozolomide nei pazienti non portatori di co-delezione. Queste evidenze o in realtà mancanza di evidenze, portano a riflettere su come probabilmente la strategia di ricerca basata su studi randomizzati non sempre riesca a dare risposte definitive e a definire standard terapeutici con un impatto nella pratica clinica. Sempre più inoltre si assiste ad uno sviluppo tecnologico, laboratoristico in base al quale migliora la conoscenza di aspetti biomolecolare e genetico che potrebbero avere un ruolo significativo. Le variabili da dover gestire diventano molteplici e la medicina sempre più richiede personalizzazione delle terapie e condivisione delle scelte terapeutiche con il paziente. Per questo probabilmente una strategia complementare di ricerca è quella che tiene in considerazione tutte queste variabili, senza saperne a priori il loro valore, al fine di costruire modelli predittivi che possano stimare non solo le pro-

abilità di risposta ma anche di tolleranza di un trattamento. Tutto questo per rispondere a domande ancora aperte sui gliomi di III grado che anche per la loro bassa incidenza potrebbero giovare della costruzione di large database.

Bibliografia

1. Wick W. Anaplastic gliomas: an emerging entity Eur J Cancer. 2011 Sep;47 Suppl 3:S357-8.
2. Tham CK, See SJ, Tan SH, Lim KH, Ng WH, Thomas J, Chong DQ, Chua ET. Combined temozolomide and radiation as an initial treatment for anaplastic glioma. Asia Pac J Clin Oncol. 2013 Sep;9(3):220-5.
3. Polivka J Jr1, Polivka J, Rohan V, Topolcan O. New treatment paradigm for patients with anaplastic oligodendroglial tumors. Anticancer Res. 2014 Apr;34(4):1587-94.
4. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, Sabel MC, Koepfen S, Ketter R, Meyermann R, Rapp M, Meisner C, Kortmann RD, Pietsch T, Wiestler OD, Ernemann U, Bamberg M, Reifenberger G, von Deimling A, Weller M. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. J Clin Oncol. 2009 Dec 10;27(35):5874-80. doi: 10.1200/JCO.2009.23.6497. Epub 2009 Nov 9. Erratum in: J Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):708.
5. Van den Bent MJ, Dubbink HJ, Sanson M, van der Lee-Haarloo CR, Hegi M, Jeuken JW, Ibdaih A, Brandes AA, Taphoorn MJ, Frenay M, Lacombe D, Gorlia T, Dinjens WN, Kros JM. MGMT promoter methylation is prognostic but not predictive for outcome to adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors: a report from EORTC Brain Tumor Group Study 26951. J Clin Oncol. 2009 Dec 10;27(35):5881-6.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987-96.
7. Hildebrand J, Gorlia T, Kros JM, Afra D, Frenay M, Omuro A, Stupp R, Lacombe D, Allgeier A, van den Bent MJ; EORTC Brain Tumour Group investigators. Adjuvant dibromodulcitol and BCNU chemotherapy in anaplastic astrocytoma: results of a randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III study (EORTC study 26882). Eur J Cancer. 2008 Jun;44(9):1210-6. doi: 10.1016/j.ejca.2007.12.005. Epub 2008 Jan 14.
8. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol. 2013 Jan 20;31(3):337-43. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2674. Epub 2012 Oct 15.
9. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipsos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. J Clin Oncol. 2013 Jan 20;31(3):344-50.

DOSI E VOLUMI

B. Meduri

UOC di Radioterapia Oncologica – Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Italia

La mastectomia è parte integrante del trattamento delle neoplasie mammarie. La rimozione della mammella in toto ha implicazioni psico-sociali rilevanti per le pazienti. I progressi nel campo della chirurgia plastica e oncologica consentono ad un numero sempre più elevato di pazienti di usufruire, dopo mastectomia, di una ricostruzione mammaria, con un impatto positivo in termini psicofisici, senza inficiare il risultato oncologico. Il numero di pazienti che necessitano di un trattamento radiante post-mastectomia (PMRT) è aumentato nel corso degli ultimi anni; dati di letteratura recenti hanno evidenziato un vantaggio sia in termini di riduzione del rischio di recidiva locoregionale, sia di sopravvivenza cancro-relata non solo in pazienti ad alto rischio (T3/T4 e/o con 4 o più linfonodi patologici e/o margini di resezione positivi), ma anche in pazienti a rischio intermedio (1-3 linfonodi patologici) e tale vantaggio è mantenuto anche in quelle sottoposte a trattamento sistemico. È stato osservato che il trattamento radiante influisce negativamente sull'insorgenza di complicanze e sul conseguente risultato estetico in pazienti sottoposte ad interventi ricostruttivi dopo mastectomia. L'ottimale integrazione della ricostruzione mammaria e del trattamento radiante non è ancora stata ben definita: in particolare la scelta del tipo di ricostruzione (allogenica vs autologa) e del timing di esecuzione (immediata vs ritardata) dipendono da numerose variabili e sono ad oggi oggetto di dibattito scientifico.

Non esistono, invece, ad oggi, dati di letteratura che evidenzino la necessità di modifiche per quanto riguarda i volumi da irradiare e le dosi da somministrare nelle pazienti sottoposte ad interventi ricostruttivi rispetto alle pazienti trattate con sola mastectomia.

Numerosi studi riguardanti il pattern di recidiva dopo mastectomia non seguita da PMRT hanno dimostrato che la parete toracica è il più comune sito di recidiva (50-75%); la parete, quindi, deve essere parte del volume target ogni qual volta ci sia indicazione a PMRT e deve comprendere la cute e il piano muscolare con esclusione del piano costale.

Dopo dissezione ascellare, circa il 20-40% di tutte le recidive locoregionali si manifestano a livello dei linfonodi sovraclaveari e infraclaveari (livello III). Dati storici derivati da studi randomizzati e metanalisi hanno dimostrato un vantaggio dell'irradiazione delle stazioni linfonodali nel ridurre tale rischio di recidiva in pazienti ad alto rischio (T3/T4 e/o con 4 o più linfonodi patologici), con un vantaggio anche in termini di sopravvivenza cancro relata. Dati più recenti (metanalisi EBCTCG del 2014) hanno mostrato che tale beneficio si manifesta anche in pazienti con 1-3 linfonodi positivi; per tale motivo l'irradiazione delle stazioni linfonodali sovraclaveri e infraclaveari è fortemente raccomandata anche in tale sottogruppo di pazienti. La raccomandazione all'irradiazione dei linfonodi sovraclaveari ed

infraclaveari non è evidence-based in senso stretto. In tutti gli studi randomizzati e nella quasi totalità degli studi esaminati nelle metanalisi i linfonodi regionali sono stati irradiati nella loro totalità. Pertanto, il contributo della RT sui linfonodi sovraclaveari ed infraclaveari non è ben distinguibile dai potenziali effetti della RT sui linfonodi mammari interni. Comunque, in termini di recidiva locoregionale, le stazioni sovra/infraclaveari sono quelle più frequentemente coinvolte, per cui l'irradiazione di solo queste stazioni linfonodali può essere un compromesso plausibile tra il ridurre il rischio di recidiva locoregionale e limitare la tossicità legata all'irradiazione di tutte le stazioni linfonodali locoregionali, compresi i linfonodi mammari interni.

Il rischio assoluto di recidiva in ascella dopo adeguata dissezione dei linfonodi ascellari (livelli I-II) è inferiore al 5%; inoltre, il trattamento radiante di tali stazioni linfonodali dopo dissezione ascellare incrementa notevolmente il rischio di linfedema; per tali motivi l'irradiazione dei livelli I-II dell'ascella non è indicata nelle pazienti sottoposte ad adeguata dissezione ascellare, a meno che non vi sia presenza di neoplasia residua a tale livello.

Il trattamento dei linfonodi della catena mammaria interna (IMN) è oggetto di dibattito. Il tasso di recidiva clinicamente evidente a livello dei linfonodi mammari interni è relativamente basso, anche se questi dati presentano bias legati ad un follow-up non corretto per evidenziare precocemente questo tipo di recidiva. Altro punto rilevante riguarda la possibile cardiotossicità di tale trattamento: benchè studi datati abbiano mostrato un aumento della cardiotossicità, studi recenti, che utilizzano tecniche di trattamento più moderne, non hanno confermato tale dato. L'irradiazione degli IMN è parte comunque del trattamento in molti studi di PMRT, anche recenti (EORTC-22922 (solo abstract), metanalisi EBCTCG del 2014), che hanno mostrato un vantaggio della PMRT nel gruppo di pazienti ad alto/intermedio rischio; come precedentemente detto, però, i linfonodi regionali sono stati irradiati nella loro totalità per cui da tali studi non è possibile desumere il contributo della RT sui soli IMN. Solo uno studio francese recentemente pubblicato da Hennequin ha valutato specificamente l'impatto dell'irradiazione della catena mammaria interna; in tale studio tutte le pazienti (N+ e/o con neoplasie centrali/mediali) hanno ricevuto l'irradiazione della parete toracica e dei linfonodi claveri e sono state randomizzate a ricevere o meno l'irradiazione della catena mammaria interna. Tale studio non ha mostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale per le pazienti trattate a livello della catena mammaria. Alla luce dei dati ad oggi disponibili, l'irradiazione dei linfonodi della catena mammaria interna è indicata solo in caso di positività clinica; nel caso di IMN clinicamente negativi non vi è attualmente parere unanime sull'indicazione alla RT precauzionale su tali stazioni linfonodali e pertanto non si può prescindere da una valutazione individualizzata del singolo caso in ambito multidisciplinare per la formulazione della strategia terapeutica più adeguata, da condividere con la paziente adeguatamente informata.

Per quanto riguarda il contornamento dei volumi target (parete toracica e stazioni linfonodali) si può far riferimento a numerose linee guida e atlanti presenti in letteratura ("La Radioterapia dei Tumori della Mammella: Indicazioni e Criteri Guida" a cura del Gruppo di Lavoro AIRO per la Patologia Mammaria, il "Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions" a cura dell'RTOG, le linee guida di contornamento dei linfonodi pubblicate da Dijkema IM su Radiotherapy and Oncology nel 2004).

Relativamente alle dosi, il trattamento standard prevede la somministrazione di 50-50,4 Gy con frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy/die, in 5 frazioni settimanali). Le esperienze presenti in letteratura sull'irradiazione di volumi ampi (comprendenti anche le stazioni linfonodali) con schemi ipofrazionati riguardano numeri limitati di pazienti e non riportano un aumento della tossicità, anche in pazienti sottoposte ad interventi ricostruttivi. Vista l'esiguità dei numeri sono tuttavia necessari ulteriori studi per confermare la validità di tali frazionamenti. *Simposio: Ricostruzione mammaria ed implicazioni radioterapiche*

ASPETTI DOSIMETRICI IN PRESENZA DI ESPANSORE O PROTESI DEFINITIVA

E. Perrucci

SC Radioterapia oncologica, Azienda Ospedaliera di Perugia, Italia

Circa il 20% delle pazienti con diagnosi di carcinoma mammario necessita di mastectomia. La ricostruzione mammaria, con protesi/espansore o con tessuti autologhi, immediata o differita, viene offerta alle pazienti al fine di migliorare l'immagine corporea con impatto psicologico positivo sulla qualità di vita.^{1,2} La ricostruzione con protesi/espansore rappresenta la modalità più frequentemente impiegata di ricostruzione, circa nell'80% dei casi, è meno costosa ed è in aumento nel mondo, in rapporto a fattori estetici e di costume.³ La presenza dell'espansore/impianto non interferisce con l'incidenza, le caratteristiche e le possibilità di diagnosi di una eventuale recidiva di malattia.^{4,5}

Il trattamento radiante postoperatorio ha lo scopo di ridurre il rischio di recidiva loco-regionale e di migliorare la sopravvivenza nelle pazienti ad alto rischio di recidiva: N+ ≥4, T4 indipendentemente da N, T3N+, infiltrazione del muscolo pettorale, della parete toracica o della cute, margini positivi.^{6,7} Il bersaglio è rappresentato dalla parete toracica e dai linfonodi sovra ed infraclaveari ± i linfonodi della catena mammaria interna.⁷⁻⁹

È noto che la radioterapia interferisce con la qualità della ricostruzione, indipendentemente dalla modalità della stessa e dal timing di somministrazione del trattamento,^{1,2,7,10-12} con incidenza di contrattura capsulare grave intorno al 30% e di perdita/sostituzione dell'impianto del 20%.³ Il meccanismo del danno radio-indotto è determinato da un danno delle cellule endoteliali con alterazione della microcircolazione, aggravato da condizioni proprie della paziente come diabete, fumo,

età più avanzata, che comportano fibrosi e atrofia cutanea ed alterazione letto protesico o danno vascolare del lembo^{13,14} a seconda del tipo di ricostruzione. In rapporto a ciò, la ricostruzione con protesi/espansore dovrebbe precedere il trattamento radiante e dovrebbe essere evitata dopo l'effettuazione della radioterapia per il più elevato rischio di insorgenza di effetti collaterali e di fallimento della ricostruzione.¹⁵ Sebbene la soddisfazione per il risultato cosmetico riportato dalle pazienti sia buona,¹⁶ tuttavia la qualità di vita nelle pazienti sottoposte a radioterapia risulta inferiore rispetto alle pazienti non irradiate.¹⁷

Generalmente per il trattamento della parete toracica vengono impiegati campi tangenti analogamente al trattamento dopo terapia conservativa, mentre per l'irradiazione dei linfonodi sovra-infraclaveari ci si avvale di campi multipli.⁷ Non ci sono evidenze dell'interferenza con la distribuzione della dose in rapporto alla presenza della protesi o dell'espansore trattandosi di materiale tessuto-equivalente.^{7,18} Studi dosimetrici *in vivo* hanno evidenziato inoltre che la presenza della valvola metallica non determina un eccesso di dose nelle immediate vicinanze e non contribuisce all'insorgenza delle complicanze.¹⁹ I dati di letteratura indicano inoltre che l'irradiazione dell'espansore è gravata da una maggiore incidenza di complicanze e di fallimento della ricostruzione rispetto all'irradiazione della protesi definitiva.²⁰

Tuttavia la presenza della protesi/espansore può determinare un aumento della dose agli organi a rischio in rapporto al repentino cambiamento del profilo anatomico tra la regione sovra-sottoclaveare e l'espansore e al volume della protesi: ciò può determinare degli hot spots in particolare all'apice della ricostruzione.²¹ Nonostante ciò, studi recenti evidenziano che l'irradiazione con modalità 3D/conformazionale permette di ottenere una adeguata copertura del bersaglio, rispettando i constraints di dose degli organi critici.²² Non differenze nella distribuzione di dose agli organi a rischio sono state riportate da Liljegren A e coll. in una casistica di 818 pazienti sottoposte a ricostruzione protesica o non con l'impiego di tecnica standard a campi tangenti e frazionamento convenzionale, sebbene il CTV risultasse superiore in maniera statisticamente significativa nelle pazienti con ricostruzione.²²

Tecniche di trattamento radiante più avanzate come la IMRT e la tomoterapia sono state impiegate al fine di ottenere una migliore distribuzione della dose al bersaglio e di ridurre la dose agli organi critici, consentendo inoltre di eliminare le problematiche relative alla giunzione dei campi.^{23,24} In una casistica del MSKCC relativa a 247 pazienti, sottoposte o meno a ricostruzione con impianto, trattate rispettivamente con IMRT semplificata o con elettroni e bolus compensatorio, l'irradiazione con campi tangenti era associata in maniera statisticamente significativa con minori dosi al polmone (V20, dose media e massima) nelle pazienti con ricostruzione, mentre risultavano simili le dosi al cuore ed inoltre veniva assicurata una buona copertura del bersaglio nel 90% dei casi; il trattamento della CMI determinava un aumento dei parametri relativi al polmone e al cuore.²⁵ Inoltre anche in presenza di ricostruzione pro-

tesica bilaterale è possibile ottenere una buona copertura dei bersagli senza aumento della dose al polmone e al cuore.²⁶ Con l'impiego della tomoterapia è inoltre possibile irradiare soltanto il tessuto posto anteriormente all'impianto, risparmiando l'impianto stesso.²⁴ Tuttavia con queste modalità una maggior quantità di tessuti sani ricevono basse dosi di irradiazione, cosa che può controbilanciare i benefici ottenuti con la migliore copertura del bersaglio e con la riduzione della dose agli organi critici rispetto alla metodica conformazionale. La proton terapia, disponibile al momento solo in pochissimi centri, potrebbe essere utile in alcuni casi selezionati con anatomia cardiaca sfavorevole, permettendo una omogenea distribuzione di dose al bersaglio con risparmio degli organi a rischio;^{27,28} le pazienti portatrici di espansore dovrebbero essere escluse dal trattamento.²⁷

In conclusione, la ricostruzione mammaria con espansore/impianto non pregiudica la possibilità di effettuare in modo sicuro il trattamento radiante con modalità standard. L'impiego della IMRT consente di ottimizzare il trattamento, in particolare per quanto riguarda l'irradiazione delle catene linfonodali.

Bibliografia

- Barry M, Kell MR. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 127:15-22, 2011.
- Walsh SM et al. Postmastectomy radiotherapy : indications and implications. *Surgeon* 12:310-315, 2014
- Momoh AO et al. A systematic review of complications of implant-based breast reconstruction with pre-reconstruction and post-reconstruction radiation therapy. *Ann Surg Oncol* 21:118-124, 2014)
- Nedumpara T et al. Impact of immediate breast reconstruction on breast cancer recurrence and survival. *Breast* 20:437-443, 2011.
- Eriksen C et al. Immediate reconstruction with implants in women with invasive breast cancer does not affect oncological safety in a matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 127:439-446, 2011.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*; 366:2087-2106, 2005.
- Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica – Gruppo di Lavoro AIRO per la Patologia Mammaria. La radioterapia dei tumori della mammella. Indicazioni e criteri guida. 2013 (<http://radioterapiaitalia.it>).
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network Clinical) practice guidelines in oncology™ Breast Cancer Version 3.2014 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
- Philip M, Poortmans PM et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med* 373:317-27, 2015
- Strålman K et al. Long-term outcome after mastectomy with immediate breast reconstruction. *Acta Oncol* 2008;47:704-708.
- Berry T et al. Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 17:S202-S210, 2010.
- Aristei C et al. Expander/implant breast reconstruction before radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 188:1074-1079, 2012
- Sensus-Konefka E et al Radiotherapy for breast cancer in patients undergoing breast reconstruction or augmentation. *Cancer Treat Rev* 30:671-682, 2004.
- Rozen WM, Ashton MW. Radiotherapy and breast reconstruction: oncology, cosmesis and complications. *Gland Surgery* 1:119-127, 2012.
- Berbers J. Et al. Reconstruction: before or after postmastectomy radiotherapy? A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 50:2752-2762, 2014
- Eriksson M et al. Radiotherapy in implant-based immediate breast reconstruction: risk factors, surgical outcomes, and patient-reported outcome measures in a large Swedish multicenter cohort. *Breast Lance Res Treat.* 142:591, 2013
- Albornoz CR et al. Implant breast reconstruction and radiation: a multicenter analysis of long-term health-related quality of life and satisfaction. *Ann Surg Oncol.* 21:2159-2164, 2014
- Trombetta DM Influence of the presence of tissue expanders on energy deposition for post-mastectomy radiotherapy. *PLoS One.* 8(2):e55430. 2013.
- Moni J et al. Dosimetry around metallic ports in tissue expanders in patients receiving postmastectomy radiation therapy: an ex vivo evaluation. *Med Dosim.* 29:49-54, 2004.
- Cordeiro PG et al. What is the optimum timing of postmastectomy radiotherapy in two-stage prosthetic reconstruction: radiation to the tissue expander or permanent implant? *Plast Reconstr Surg* 135:1509-1517, 2015
- Buchholz et al. Controversies regarding the use of radiation after mastectomy in breast cancer. *Oncologist*, 2002.
- Liljegren A et al. No difference in dose distribution in organs at risk in postmastectomy radiotherapy with or without breast implant reconstruction. *Radiat Oncol* 9:14-23, 2014
- Koutcher L, Ballangrud A, Cordeiro PG, McCormick B, Hunt M, Van Zee KJ, Hudis C, Beal K. Postmastectomy intensity modulated radiation therapy following immediate expander-implant reconstruction. *Radiother Oncol* 2010; 94(3):319-323.
- Massabeau C, Fournier-Bidoz N, Wakil G, Castro Pena P, Viard R, Zefkili S, Reyat F, Campana F, Fourquet A, Kirova YM. Implant breast reconstruction followed by radiotherapy: can helical tomotherapy become a standard irradiation treatment? *Med Dosim* 37:425-431, 2012.
- Ohri N et al. Quantifying the impact of immediate reconstruction in postmastectomy radiation: a large, dose-volume histogram-based analysis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 84:e153-e159, 2012.
- Ho AY et al. Bilateral implant reconstruction does not affect the quality of postmastectomy radiation therapy. *Med Dosim.* 39:18-22, 2013.
- MacDonald SM et al. Proton therapy for breast cancer after mastectomy: early outcomes of a prospective clinical trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 86:e484-e490, 2013.
- Jimenez RB et al. Intensity modulated proton therapy for postmastectomy radiation of bilateral implant reconstructed breasts: A treatment planning study. *Radiother Oncol* 107:213-217, 2013

RICOSTRUZIONE MAMMARIA ED IMPLICAZIONI RADIOTERICHE – TOSSICITÀ

F. De Rose

U.O. Radioterapia e radiochirurgia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (Mi), Italia

Il tumore mammario è la neoplasia di più frequente riscontro nel sesso femminile. Il trattamento standard di tale tumore prevede l'impiego della chirurgia di tipo conservativo o radicale in associazione o meno al trattamento radiante. Recentemente, l'introduzione della Risonanza Magnetica (RMN), la diffusione dello screening mutazionale (BRCA1, BRCA2) ed il significativo miglioramento delle tecniche chirurgiche hanno determinato un aumento del tasso complessivo di mastectomie effettuate, anche per scelta personale delle pazienti.¹ L'intervento di mastectomia prevede un secondo tempo chirurgico (immediato o ritardato) di ricostruzio-

ne mammaria mediante impianto protesico o tessuto autologo. Ogni differente approccio si associa ad un rischio di complicanze dipendente dalle caratteristiche della paziente (comorbidità, età, performance status e precedenti interventi chirurgici) e dal tipo di tecnica ricostruttiva impiegata.

Qualora indicata (stadio di malattia localmente avanzato e/o pazienti ad alto rischio), la radioterapia post-mastectomia può comportare un incremento della tossicità correlata all'intervento ricostruttivo.^{2,3} I dati esistenti in merito derivano da ampi studi di tipo retrospettivo o da esperienze monoistituzionali.

Il grado di tossicità ed il risultato cosmetico nelle pazienti sottoposte a radioterapia risultano correlati al tipo di tecnica ricostruttiva impiegata ed al timing della ricostruzione rispetto alla esecuzione del trattamento radiante stesso. Jagsi e collaboratori⁴ hanno recentemente pubblicato una ampia analisi retrospettiva di dati relativi a pazienti mastectomizzate e sottoposte o meno a radioterapia adiuvante. Tale studio ha confermato che pazienti con ricostruzione da lembo autologo sottoposte a trattamento radiante presentano un rischio potenzialmente aumentato di liponecrosi, fibrosi, atrofia e contrattura del lembo. Tali complicanze comportano spesso la necessità di ricorrere ad ulteriori indagini strumentali, generano ansia nelle pazienti e, qualora severe, richiedono un intervento chirurgico di revisione con successivo impianto protesico. D'altra parte, le pazienti con ricostruzione mammaria mediante impianto protesico sottoposte a radioterapia sono esposte a rischio maggiore di contrattura capsulare, infezioni, dolore, necrosi cutanea, fibrosi e difficoltà di guarigione della ferita. In particolare, le complicanze infettive e relative alla mancata guarigione delle ferite sono più frequenti (21.9% nelle pazienti irradiate vs 13.1% nelle pazienti non irradiate) tra i 7 ed i 24 mesi dopo il termine del trattamento radiante. Il tipo di approccio ricostruttivo impiegato espone, quindi, a differenti complicanze che possono comportare la necessità di re-ospedalizzazione ed intervento chirurgico di revisione.

Altro fattore che può influenzare la tossicità correlata al trattamento radiante postmastectomia è la esecuzione dello stesso prima o dopo l'intervento di ricostruzione mammaria definitivo (mediante protesi o lembo autologo). Berbers e collaboratori¹ hanno effettuato in merito una revisione sistematica della letteratura tentando di estrapolare il timing ottimale di esecuzione della radioterapia finalizzato ad una riduzione del tasso di complicanze. Nelle differenti serie analizzate è stata riscontrata una ampia variabilità dell'incidenza di tossicità riportata (8.7% – 70%) e della valutazione del risultato cosmetico (ritenuto accettabile in range compreso tra 41.4% e 93.3%). Le complicanze più frequentemente riportate sono state: fibrosi, problematiche di impianto ed ogni danno che richiedesse una revisione chirurgica della ricostruzione mammaria effettuata. In particolare, tale analisi ha evidenziato una differente incidenza di complicanze in relazione al timing di esecuzione del trattamento radiante per le pazienti con impianto protesico. I risultati hanno confermato un tasso più elevato di tossicità, interventi di revisione chirurgica e fallimento

dell'impianto se l'intervento di ricostruzione viene effettuato dopo il trattamento radiante. Qualora possibile, senza ritardare troppo la esecuzione in modo da non inficiarne il beneficio in termini di controllo locale e sopravvivenza, sarebbe preferibile effettuare la radioterapia dopo l'impianto definitivo. D'altra parte, nelle pazienti con ricostruzione da lembo autologo non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel tasso complessivo di complicanze in relazione al timing di esecuzione del trattamento radiante, come ulteriormente confermato nell'analisi sistematica condotta dal gruppo di Kelley.⁵

Considerando tali dati, l'ipotesi di effettuare l'intervento di ricostruzione definitiva non immediato ma ritardato potrebbe consentire una più attenta ed oculata valutazione condivisa (medico/paziente) del tipo di tecnica da impiegare e, conseguentemente, del timing ottimale di esecuzione della radioterapia qualora indicata.

Cordeiro e collaboratori⁶ hanno recentemente pubblicato una interessante analisi prospettica relativa ad un gruppo omogeneo di pazienti trattate col medesimo approccio chirurgico (ricostruzione mammaria con impianto protesico in 2 tempi) ma sottoposte a radioterapia in tempi differenti. Gli autori hanno evidenziato un aumento significativo del tasso di fallimento della ricostruzione (con conseguente necessità di re intervento) sia nelle pazienti sottoposte a radioterapia su spessore (18.1%) che nelle pazienti sottoposte a radioterapia su impianto definitivo (12.4%) rispetto al gruppo non sottoposto a terapia radiante (4.6%). L'analisi del risultato estetico correlato ai differenti approcci (radioterapia su spessore o su impianto definitivo) è stata resa possibile dalla somministrazione di questionari specifici (BREAST-Q score); non è stata riscontrata in tal senso una variabilità significativa tra i due gruppi.

La attendibilità dei dati finora illustrati è sicuramente inficiata dal livello di evidenza scientifica degli studi sull'argomento. Pur analizzando ampie casistiche di pazienti, la valutazione retrospettiva che li contraddistingue introduce necessariamente una serie di bias confondenti. L'assenza di gruppi omogenei per fattori di rischio che potenzialmente favoriscono l'insorgenza di tossicità (obesità, malattie vascolari periferiche, ipertensione, diabete e fumo) rende difficoltosa l'interpretazione dei risultati e probabilmente spiega l'ampia variazione nel tasso di complicanze osservato nei diversi studi. Altra problematica riguarda la commistione di dati provenienti da Centri di eccellenza e non, con conseguente impiego di tecniche chirurgiche differenti e pertanto fra loro poco confrontabili. Inoltre, in molti studi, analizzati nell'ambito delle revisioni sistematiche citate, gli autori non impiegano parametri standardizzati di valutazione di risultato estetico e complicanze. La variabilità nella durata del follow-up introduce, infine, un ulteriore dato confondente per l'analisi complessiva, probabilmente sottostimando il reale grado di tossicità rilevato. È auspicabile che la ricerca futura in questo campo possa avvalersi di un solido approccio multidisciplinare per l'avvio di ampi studi randomizzati controllati e l'impiego di parametri standard di valutazione dei risultati.

Ad oggi, il livello 3 di evidenza scientifica a riguardo deriva dalle revisioni sistematiche della letteratura che confermano un aumento assoluto del tasso di complicanze nel gruppo delle pazienti sottoposte a radioterapia dopo mastectomia, indipendentemente dal tipo di tecnica ricostruttiva impiegata. Una relativa riduzione di incidenza delle complicanze è riportata nelle pazienti che effettuano il trattamento radiante dopo l'intervento di impianto protesico definitivo. D'altra parte, il timing della terapia radiante nel gruppo di pazienti sottoposte a ricostruzione mammaria mediante lembo autologo non sembrerebbe influenzare significativamente un eventuale aumento di tossicità.

Alla luce di tali evidenze, e soprattutto considerando i suddetti limiti, diviene fondamentale la condivisione dell'iter terapeutico (tipo di tecnica ricostruttiva impiegata, timing di esecuzione della radioterapia e di eventuali altre terapie sistemiche adiuvanti) con la paziente discutendone ampiamente rischi, benefici e modalità.

Bibliografia

1. Berbers J et al. "Reconstruction: before or after postmastectomy radiotherapy?" A systematic review of the literature. *Eur J Cancer*. 2014 Nov;50(16):2752-62
2. Kronowitz SJ. Current status of implant-based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130:513e-523e
3. Kronowitz SJ. Current status of autologous tissue-based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130:282-292
4. Jagsi R et al. Complications After Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction for Breast Cancer: A Claims-based Analysis. *Ann Surg* 2015;00:1-9
5. Kelley BP et al. A Systematic Review of Morbidity Associated with Autologous Breast Reconstruction Before and After Exposure to Radiotherapy: Are Current Practices Ideal? *Ann Surg Oncol* (2014) 21:1732-1738
6. Cordeiro PG et al. What Is the Optimum Timing of Postmastectomy Radiotherapy in Two-Stage Prosthetic Reconstruction: Radiation to the Tissue Expander or Permanent Implant? *Plast. Reconstr. Surg*. 2015; 135:1509

IRRADIAZIONE PELVICA ADIUVANTE DEL TUMORE ENDOMETRIALE: INDICAZIONI, VOLUMI E TECNICA

V. De Sanctis

Radioterapia Oncologica Sapienza, Università di Roma, Italia

In Italia il carcinoma endometriale rappresenta la quarta neoplasia più comune tra le donne, pari al 5% di tutti i tumori, con 8200 nuovi casi stimati per il 2013 (trend di incidenza stimato dal 1996 al 2010: +0.7%). Circa il 70% di queste pazienti sono diagnosticate in stadio iniziale, con una conseguente prognosi favorevole, con tasso complessivo di sopravvivenza 5 anni del 77% (trend di sopravvivenza stimato dal 1990 al 2007: +4%)¹ Nonostante numerosi lavori randomizzati, la stadiazione preoperatoria e la stadiazione chirurgica sono ancora oggetto di controversie. Non esiste un accordo generale su questioni di base, come l'uso di routine dell'isteroscopia diagnostica, e su quale tecnica di imaging

dovrebbe essere considerata come indispensabile. Inoltre, rispetto alla chirurgia, la linfadenectomia (LND) rappresenta il punto principale di discussione, principalmente sulla base di mancanza di dati riguardo il suo impatto terapeutico.^{2,3}

La chirurgia è il trattamento di scelta per la neoplasia dell'endometrio che comprende generalmente lavaggio peritoneale, isterectomia, salpingo-ovariectomia bilaterale. La linfadenectomia pelvica e/o para-aortica sistematica è ancora un argomento aperto, mentre consiglia l'asportazione di linfonodi sospette.^{4,5} La stadiazione è solitamente determinata in base alla classificazione FIGO, aggiornata nel 2009. Sulla base di fattori prognostici quali dimensioni del T (> 2 cm), presenza di invasione linfovaskolare, età della paziente (>60 anni), grading (G1-3), presenza di invasione dello stroma cervicale, lo stadio I è a sua volta suddiviso in : basso rischio: stadio IA gradi 1-2; rischio intermedio: stadio IA di grado 3 o stadio IB gradi 1-2; alto rischio: stadio IB grado 3 e oltre.

Radioterapia a fasci esterni

L'efficacia di adiuvante radioterapia a fasci esterni è stata valutata in cinque studi randomizzati che hanno dimostrato un beneficio a favore della radioterapia pelvica in termini di controllo locoregionale, ma questo beneficio non si è tradotto in un vantaggio in termini di sopravvivenza globale. Questi risultati sono stati confermati in due meta-analisi in cui le analisi per sottogruppo hanno mostrato che la sopravvivenza libera da malattia è stata migliorata con la radioterapia in pazienti con un alto rischio di recidiva (OR = 1,76 [IC 95%: 1,07-2,89]; p = 0,03), mentre la radioterapia ha avuto un effetto deleterio sulla sopravvivenza globale nelle pazienti con un rischio basso o intermedio di recidiva (OR = 0,71 [IC 95%: 0,52-0,96]; p = 0,03).^{6,7}

1. adenocarcinoma endometriale a basso rischio. Dal momento che i pazienti con carcinoma endometriale a basso rischio generalmente presentano una prognosi eccellente, il beneficio della terapia adiuvante è messa in discussione.⁸ Altri studi hanno dimostrato che anche la brachiterapia non ha migliorato la sopravvivenza generale o il tasso di recidiva locale rispetto alla sola osservazione, a fronte di un numero significativamente maggiore di tossicità vaginale, urogenitale e gastrointestinale.⁹ Sulla base di questi risultati, per la maggior parte delle pazienti con basso rischio, l'osservazione è l'opzione raccomandata. Tuttavia, potrebbe essere considerata la brachiterapia vaginale per alcuni pazienti con coinvolgimento ghiandolare della cervice.
2. Adenocarcinoma endometriale a Rischio intermedio Tre studi originali hanno valutato il ruolo della radioterapia adiuvante pelvica nel cancro dell'endometrio a rischio intermedio. In sintesi, la radioterapia pelvica è stata associata con un minor numero di recidive locoregionali, ma non ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza globale. Inoltre, le pazienti assegnate alla radioterapia adiuvante, hanno mostrato una peggiore qualità della vita.¹⁶ Lo studio PORTEC-2 ha successivamente dimostrato che la brachiterapia vaginale aveva vantaggi analoghi a quelli della radio-

- terapia a fasci esterni con meno tossicità.¹⁰ Ad oggi, la brachiterapia vaginale è il trattamento raccomandato per le pazienti con tumore dell'endometrio a rischio intermedio.
3. Adenocarcinoma endometrioido ad alto rischio Nella meta-analisi di Cochrane, il beneficio della radioterapia pelvica per la sopravvivenza generale e cancro-specifica non era statisticamente significativo nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio, pur essendo associata ad una significativa riduzione delle recidive locali.⁸ Una successiva metanalisi di Cochrane, seppur considerando alcuni bias, ha mostrato la superiorità della chemioterapia in termini di sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da malattia e metastasi a distanza in pazienti con alto rischio.⁸ In assenza della dimostrazione di un evidente beneficio della chemioterapia adiuvante in termini di sopravvivenza globale, tuttavia, questa modalità non può essere raccomandata come standard. Al contrario, in considerazione del vantaggio sul controllo locale, al momento la radioterapia pelvica ± brachiterapia è considerato l'approccio standard.
 4. Adenocarcinoma endometrioido in stadio avanzato. La radioterapia adiuvante è spesso considerata come un trattamento standard per il cancro endometriale in stadio avanzato, sebbene questa evidenza è in gran parte derivata da studi retrospettivi. Due studi randomizzati hanno suggerito che la chemioterapia ha un ruolo nel trattamento adiuvante del carcinoma dell'endometrio in stadio avanzato e, nella pratica clinica, la chemioterapia è spesso offerta come complemento alla radioterapia pelvica.^{11,12}
- Volumi e tecnica: irradiazione dei linfonodi pelvici, è ormai standardizzata, anche sulla base delle linee guida.¹³ L'irradiazione dei linfonodi lombo aortici è raccomandata in caso di loro positività accertata radiologicamente o istologicamente. In assenza di accertamento radiologico e/o istologico delle stazioni linfonodali lombo-aortiche ma con linfonodi pelvici positivi (radiologicamente e/o istologicamente), l'irradiazione profilattica dei linfonodi lombo-aortici è consigliata. Inoltre l'utilizzo della IMRT è associata ad una importante riduzione della tossicità gastrointestinale e genitourinaria.¹⁴
5. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;114(11):1313–20.
 6. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD003916.
 7. Kong A, Johnson N, Cornes P, Simera I, Collingwood M, Williams C, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD003916.
 8. Sorbe B, Straumits A, Karlsson L. Intravaginal high-dose-rate brachytherapy for stage I endometrial cancer: a randomized study of two dose-per-fraction levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1385–9.
 9. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375(9717):816–23.
 10. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirto NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24(1):36–44.
 11. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spirto NM, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):543–52.
 12. WILLIAM SMALL, JR.,* LOREN K. MELL, PENNY ANDERSON, et al. CONSENSUS GUIDELINES FOR DELINEATION OF CLINICAL TARGET VOLUME FOR INTENSITY-MODULATED PELVIC RADIO THERAPY IN POSTOPERATIVE TREATMENT OF ENDOMETRIAL AND CERVICAL CANCER. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 71, No. 2, pp. 428–434, 2008
 13. Barillot I, Tavernier E, Peignaux K, Guillaume D, Nickers P, Leblanc-Onfroy M, Lerouge D. Impact of post operative intensity modulated radiotherapy on acute gastro-intestinal toxicity for patients with endometrial cancer: results of the phase II RTCMIENDOMETRE French multicentre trial. *Radiother Oncol.* 2014 Apr;111(1):138-43.

RUOLO DELLA TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE NEL TUMORE ENDOMETRIALE

F. Roila, M.F. Currà, C. Scafati

S.C. Oncologia, Ospedale S. Maria, Terni, Italia

L'adenocarcinoma dell'endometrio è la settima neoplasia per incidenza nel sesso femminile con circa 290.000 nuovi casi/anno nel mondo e 75.000 morti cancro-relate.

L'istotipo più frequente è l'adenocarcinoma endometrioido; esistono poi le varianti istologiche sierose e a cellule chiare nel 10% dei casi, che hanno peggiore prognosi, ed in una piccola percentuale i tumori misti mesenchimali mulleriani maligni noti anche come carcinosarcomi.

La mancanza di chiare evidenze scientifiche e la recente modificazione della stadiazione chirurgica secondo i criteri classificativi FIGO, contribuiscono a fornire poca chiarezza in merito alla gestione clinica ottimale di tali pazienti. Ampiamente dibattuta è in particolare la questione riguardante l'utilità di una terapia adiuvante post-operatoria, specie per quanto concerne i criteri di corretta selezione delle pazienti e del tipo di trattamento da effettuare. L'integrazione di dati prognosi-

References

1. Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM), I numeri del cancro in Italia 2013, Intermedia Editore, Brescia, Italy, 2013.
2. ASTEC Study Group, H. Kitchener, A.M. Swart, Q. Qian, C. Amos, M.K. Parmar, Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 373 (2009) 125-136.
3. P. Benedetti Panici, S. Basile, F. Maneschi, et al., Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial, *J. Natl. Cancer Inst.* 100 (2008) 1707-1716.
4. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373(9658):125–36.
5. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD007585.

stici patologici e clinici (stadio di malattia, grado di differenziazione cellulare, istotipo, infiltrazione degli spazi linfovaskolari, età), condiziona il rischio di recidiva locale e di precoce diffusione a distanza, fornendo una guida nella definizione di una strategia terapeutica differenziata che non trascuri peraltro, l'aspettativa di vita della paziente ed il profilo di tossicità.

Le forme appartenenti al gruppo a basso rischio (tumore endometroide G1-2, FIGO Ia ex FIGO Ib) sono considerate a miglior prognosi ed in genere curate con la sola isterectomia. Per quanto riguarda invece il gruppo a rischio intermedio (tumore endometroide G1-G2, FIGO Ib ex FIGO Ic e FIGO Ia G3), la radioterapia apporta un beneficio in termini di controllo locale di malattia, in assenza tuttavia, di un significativo vantaggio in sopravvivenza; infine il gruppo ad alto rischio (tumore endometroide G3 FIGO Ib-II; istologia non endometroide, presenza di invasione linfovaskolare, donne in età avanzata), include casi prognosticamente sfavorevoli con tassi di sopravvivenza inferiore rispetto al rischio basso ed intermedio.

Il ruolo della chemioterapia dopo chirurgia e radioterapia, è stato valutato in cinque studi randomizzati che, considerati singolarmente, non consentono di trarre considerazioni conclusive riguardo il beneficio in sopravvivenza, in quanto non adeguatamente dimensionati. Un vantaggio significativo in termini di progression free survival (PFS) è emerso dall'analisi combinata effettuata su 534 pazienti, degli studi condotti dal *Nordic Gynaecology Oncology Group* (NSGO), dall'EORTC e dallo studio italiano ILIADe/ManGO [1]. Il disegno dei primi due trials è molto simile e riguarda pazienti con malattia FIGO I-II-III, trattate con differenti regimi di chemioterapia (cisplatino + doxorubicina o epirubicina; paclitaxel + epirubicina + carboplatino o paclitaxel + carboplatino). Nel terzo trial sono state invece incluse 157 donne con malattia stadio FIGO IIB, IIIA-C sottoposte a terapia con doxorubicina + cisplatino. Contrariamente alla PFS, il vantaggio in sopravvivenza globale (OS) è risultato ai limiti della significatività statistica.

Un regime chemio-radioterapico combinato "a sandwich" è stato poi confrontato con la RT standard, in uno studio finlandese, in cui sono state randomizzate 156 donne con neoplasia endometriale ad alto rischio (28 pz con malattia stadio Ia o Ib G3, 128 pazienti con malattia stadio pT1c-pT3a G1-3). La sopravvivenza mediana per le pazienti trattate con radio e chemioterapia (3 cicli di cisplatino, epirubicina e ciclofosfamide) è risultata non statisticamente significativa ma clinicamente rilevante (37 mesi vs 23 mesi). Infine, risultati non conclusivi per scarsa compliance della popolazione arruolata e per la precoce chiusura dello studio, sono stati inoltre riportati nel trial GOG 34 condotto in pazienti con malattia pT1 o pT2 con uno o più fattori di rischio (invasione di più del 50% della parete del miometrio, metastasi ai linfonodi pelvici o aortici, coinvolgimento cervicale, metastasi annessiali) e randomizzate ad effettuare monochimioterapia con doxorubicina vs sola osservazione.

Importante è però considerare che una metanalisi che

includeva 3 dei 5 studi sopra riportati (erano esclusi i risultati del trial finlandese e dello studio GOG 34) ha dimostrato una riduzione del rischio di morte a 5 anni del 6% con la somministrazione di un trattamento chemioterapico adiuvante a base di platino.²

In altri 4 studi (di cui uno eseguito nei carcinosarcomi) è stata confrontata la chemioterapia convenzionale a base di platino vs radioterapia dopo la chirurgia. Nel primo di essi, lo studio italiano GICOG, 345 donne operate e con malattia ad alto rischio (pT1c G3, pT2 G3 e pT3) sono state randomizzate ad effettuare RT adiuvante vs 5 cicli di cisplatino, doxorubicina e ciclofosfamide. Nessuna differenza è stata evidenziata in termini di PFS a 7 anni (56% vs 60%) e OS (62% in entrambi i gruppi) nei due bracci. Analoghi risultati in termini di PFS e OS sono stati ottenuti in uno studio randomizzato giapponese che ha comparato RT pelvica vs ciclofosfamide, doxorubicina e cisplatino ogni 4 settimane per tre o più cicli. Infine, nel terzo studio, GOG 122, sono state incluse 422 donne con stadio pT3 o pT4 e malattia residua post-chirurgica pari a 2 cm, randomizzate a ricevere RT o chemioterapia con doxorubicina e cisplatino ogni tre settimane per 7 cicli, seguiti da un addizionale ciclo di cisplatino (per ridurre il rischio di tossicità cardiaca da doxorubicina). In questo studio è stato documentato un incremento della PFS a 60 mesi del 12% (50% nel gruppo chemioterapia vs 38% nel gruppo di RT) ed una significativa differenza in OS (55% vs 42%).

Anche in questo caso una recente metanalisi che ha incluso i 4 studi che hanno effettuato un confronto fra radioterapia e chemioterapia [2], è emersa una maggiore efficacia della chemioterapia rispetto alla terapia radiante, con una riduzione assoluta del rischio di morte del 4% (la significatività è persa se viene escluso il trial GOG 122) e del rischio assoluto di recidiva extrapelvica del 5%.

L'efficacia della terapia adiuvante risulta maggiormente evidente nel gruppo di pazienti ad alto rischio alla luce della verosimile presenza di micrometastasi fin dall'esordio di malattia.

La valutazione della qualità di vita è stata effettuata in un singolo studio ed è difficile stabilire, sulla base dei dati al momento disponibili, quale sia il reale rapporto tra la tossicità ed il beneficio clinico del trattamento.

Per quanto concerne nello specifico la gestione della malattia avanzata (stadio FIGO III e IV) che riguarda il 13% delle pazienti con carcinoma endometriale, è evidente come la rimozione chirurgica completa della massa tumorale si associ ad una maggiore OS rispetto ad un trattamento citoriduttivo subottimale in virtù di una documentata migliore risposta alla terapia adiuvante. Attualmente, non c'è ancora consenso su quale trattamento adiuvante utilizzare in questo sottogruppo di pazienti dopo la chirurgia, in particolare se effettuare chemioterapia, radioterapia o la combinazione di entrambe. Le linee guida ESMO raccomandano per gli stadi III e IV di carcinoma endometriale un trattamento chemioterapico seguita da radioterapia in caso di coinvolgimento linfonodale.³ Per cercare di definire quale fosse il trattamento adiuvante, radioterapia o chemio-

rapia, maggiormente efficace nello stadio avanzato del carcinoma endometriale, sono stati condotti alcuni studi.

Come già detto lo studio GOG 122 ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo del trattamento chemioterapico rispetto a quello radioterapico.

In un altro studio, GOG184, si è cercato di identificare quale schema chemioterapico sia da utilizzare ed in particolare è stato valutato se l'aggiunta della terapia con paclitaxel alla combinazione di cisplatino e doxorubicina presentasse dei vantaggi in termini di PFS e OS rispetto alla combinazione di cisplatino e doxorubicina.

In questo studio sono state arruolate 552 pazienti, di queste solo 422 hanno completato lo studio e sono state considerate nell'analisi. Solo il 12% delle pazienti presentava uno stadio IV di malattia. Tutte erano sottoposte a radioterapia. Nessuna differenza statisticamente significativa in PFS è stata osservata tra i due bracci. Metastasi a distanza sono state osservate in circa il 30% dei casi ed il 10% delle pazienti ha presentato invece una recidiva loco-regionale. Non risultano al momento disponibili i dati relativi all'impatto sulla sopravvivenza. Una metanalisi che ha incluso 620 pazienti [4] arruolate nei trials GOG 122 e GOG 184 più le pazienti con stadio III di malattia dello studio giapponese e dello studio GICOG ha messo in evidenza un incremento statisticamente significativo della OS (+25%) non mostrando differenze statisticamente significative fra pazienti con stadio III vs stadio IV di malattia.

Anche la PFS risultava statisticamente significativa (+26%) nelle pazienti sottoposte a chemioterapia adiuvante rispetto a quelle che ricevevano radioterapia adiuvante. Come per la OS non vi erano differenze statisticamente significative fra pazienti con stadio III e quelle con stadio IV di malattia.

Lo schema di chemioterapia da utilizzare in questo sottogruppo di pazienti non è ancora ben definito così come le modalità di associazione del trattamento radiante alla chemioterapia.

Per rispondere a questo ultimo punto attualmente è in corso lo studio GOG 258 nel quale le pazienti con carcinoma endometriale stadio I-IVa sono randomizzate a ricevere un trattamento "sandwich" con cisplatino (giorno 1 e 29) seguito da radioterapia e successivamente 4 cicli di carboplatino e paclitaxel versus radioterapia seguita da 6 cicli di carboplatino e paclitaxel.

Bibliografia

1. Hogberg T, Signorelli M, De Oliveira CF, et al: Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer- results from two randomized studies. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2422-2431.
2. Johnson N, Bryant A, Miles T, et al. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. Oct;5 (10):CD 003175. doi: 10.1002-14651858.CD003175.pub2
3. Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013, Oct;24 Suppl. 6: vi33-vi38.
4. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A et al. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014. May;15
5. CD 010681. doi: 10.1002-14651858. CD010681.pub2

GENETICA E CANCRO DELLA MAMMELLA

M. Guenzi

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

La genetica è la branca della biologia che studia i geni, l'ereditarietà e la variabilità genetica negli organismi viventi. Gli studi di genetica inerenti alla patologia e al suo sviluppo possono riguardare il patrimonio genetico di un individuo o il patrimonio genetico di una ben specifica neoplasia.

Il tumore della mammella costituisce la più frequente neoplasia della popolazione femminile. Nella maggior parte dei casi si tratta di forme sporadiche e solo circa il 5-10% dei casi è associato ad alterazioni genetiche ereditabili, con manifestazioni della malattia in più membri della stessa famiglia. In base alle conoscenze attuali le forme geneticamente determinate sono prevalentemente imputabili a mutazioni dei geni BRCA1 o BRCA2. Entrambi i geni sono coinvolti nei processi di riparazione del DNA. Scoperti negli anni novanta posso condurre allo sviluppo di neoplasie mammarie, ovariche, delle tube di Falloppio, del colon, melanomi, carcinomi prostatici e pancreatici.¹ I tumori mammary insorti in pazienti portatrici di mutazione BRCA1 sono frequentemente carcinomi duttali, poco differenziati con un alto numero di mitosi e recettori estrogenici negativi nel 70-80% dei casi. Il rischio di sviluppo di neoplasia ovarica si aggira fra il 45-60%. I tumori mammary delle pazienti con mutazione BRCA2 sono frequentemente G2-G3, sono prevalentemente luminali, hanno più frequentemente recettori estrogenici positivi. Il rischio in pazienti portatrici di questa mutazione di sviluppare una neoplasia ovarica è del 11-35%.²

In considerazione della rara frequenza della mutazione il test per identificare l'alterazione genetica deve essere proposto in donne con storia personale o familiare che mette in evidenza un rischio di familiarità per la neoplasia mammary.

Diverse opzioni possono essere considerate in caso di riscontrata mutazione dei geni BRCA1-2 in assenza di malattia clinicamente e strumentalmente evidenziabile e la individualizzazione della strategia ottimale deriva da una attenta analisi multi disciplinare e dalla discussione con la donna al fine di personalizzare la scelta sulle caratteristiche della persona. Le tre ipotesi principali sono una politica di screening, una chirurgia profilattica e una chemio-prevenzione.

Lo screening prevede autopalpazione mensile, visite cliniche semestrali, mammografia ed ecografia annuale anticipata all'età di 25-35 anni. L'uso della Risonanza magnetica sembra offrire vantaggi in termini di tempestività della diagnosi indipendentemente dall'età e dalla densità mammary.^{3,4}

La mastectomia bilaterale profilattica sembra ridurre il rischio di neoplasia mammary e di mortalità correlata, la salpingo-ooforectomia bilaterale consente la riduzione del rischio di tumore ovarico e impatta sulla mortalità legata a questo e al tumore mammary.⁵

Qualora il riscontro della mutazione dei geni BRCA1-2 avvenga in concomitanza alla diagnosi di

neoplasia mammaria la paziente deve valutare e scegliere insieme agli specialisti del team interdisciplinare che si dedica alla patologia mammaria l'approccio chirurgico per lei ottimale (chirurgia conservativa seguita da radioterapia adiuvante o mastectomia) considerando che non sono disponibili dati desumibili da studi randomizzati di confronto fra le due metodiche di trattamento locale, nè relativi all'impatto che la somministrazione della terapia ormonale e/o della chemioterapia possono avere. Non si è evidenziata una maggiore tossicità radio indotta in questa categoria di pazienti. La neoplasia controlaterale (ovviamente dopo chirurgia demolitiva monolaterale) è più frequente rispetto alle forme sporadiche e la ricaduta locale ipsilaterale dopo trattamento conservativo deve essere considerata più una seconda neoplasia primitiva che un fallimento del trattamento precedentemente attuato.⁶

L'introduzione di tecniche di microarray-based gene expression profiling ci ha consentito di migliorare la comprensione dei tumori della mammella. È ormai evidente che si tratta di un gruppo eterogeneo di malattie, con diversa prognosi e pertanto con differenti auspicabili trattamenti.⁷ Le analisi di hierarchical cluster hanno ulteriormente contribuito alla identificazione di almeno quattro categorie di neoplasie mammarie (luminali, HER-2 enriched, basal-like e normal breast like) con diverse caratteristiche fenotipiche oltre che genetiche, diversi cluster di proliferazione, diversi risultati ed indicazioni terapeutiche. Ovviamente gli studi di espressione genica non sono al momento utilizzabili quotidianamente pertanto si accetta e si ritiene adeguata una classificazione basata sulle caratteristiche anatomo-patologiche al fine di definire il rischio e di stimare l'effetto delle possibili terapie.⁸

In concomitanza con gli studi di class-discovery che hanno ha rivelato l'eterogeneità dei tumori al seno, tecniche di microarray gene expression profiling sono state utilizzate per prevedere i risultati ottenibili nelle singole pazienti affette da neoplasia mammaria, al fine di

identificare coloro in cui si ritiene di poter omettere la chemioterapia adiuvante. I prognostic gene signature di prima generazione ci forniscono informazioni complementari ai fattori prognostici anatomo-patologico (dimensione della neoplasia ed interessamento linfonodale), clinicamente utili nelle pazienti con recettori ormonali positivi e di limitato valore per coloro che presentano la negatività degli stessi.⁷ Gli studi attuati saranno di aiuto ai fini di sviluppare la prossima generazione di predittori genomici.

Bibliografia

1. Petra van der Groep P, van der Wall E, van Diest P. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol.* (2011) 34:71-88
2. Larsen MJ, Mads Thomassen M, Gerdes AM Hereditary Breast Cancer: Clinical, Pathological and Molecular Characteristics. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2014:8
3. Riedl CC, Luft N, Bernhart C. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol.* 2015 Apr 1;33(10):1128-35
4. Phi XA, Houssami N, Obdeijn IM. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age ≥ 50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 1;33(4):349-56
5. Susan M. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF. Association of Risk-Reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality. *JAMA.* 2010;304(9):967-975
6. Bernier J, Poortmans P. Clinical relevance of normal and tumour cell radiosensitivity in BRCA1/BRCA2 mutation carriers: A review. *The Breast* 24 (2015) 100e106
7. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *The Lancet* Vol 378 November 19, 2011
8. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011



Comunicazioni Orali Selezionate

B001

IMPATTO DELLA MUTAZIONE BRCA SULL'OUTCOME DELLE PAZIENTI AFFETTE DA NEOPLASIA MAMMARIA: ESPERIENZA DELLA RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DELL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE

I. Desideri, M. Baki, L. Di Brina, M. Loi, M. Di Perna, L. Candita, V. Scotti, C. De Luca Cardillo, L. Orzalesi, D. Casella, M. Bernini, L. Sanchez, J. Nori, S. Bianchi, I. Meattini, L. Livi

SOD Radioterapia Oncologica, Università di Firenze, Firenze, Italia; SOD Genetica Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia; SOD Chirurgia Breast Unit, Università di Firenze, Firenze, Italia; SOD Radiologia Senologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia; SOD Anatomia Patologica, Università di Firenze, Firenze, Italia

Introduzione: Pazienti portatrici di mutazioni BRCA1/2 hanno un rischio significativamente aumentato di sviluppare una neoplasia ovarica e mammaria. Questo rischio tuttavia varia molto nelle esperienze riportate in letteratura, ed è basato perlopiù su dati retrospettivi. Un approccio terapeutico e clinico personalizzato dipende pertanto da una conoscenza dettagliata di tale rischio, motivo per cui nell'ultima decade sono stati sviluppati numerosi modelli predittivi largamente utilizzati nella pratica clinica e nello screening di tali pazienti. Scopo dell'analisi è stato valutare l'impatto della presenza di mutazione BRCA sull'outcome di pazienti affetti da neoplasia mammaria trattati presso la Radioterapia Oncologica dell'Università di Firenze.

Materiali e Metodi: Sono state analizzate 86 pazienti affette da neoplasia mammaria sottoposte alla diagnosi a test per ricerca della mutazione BRCA1-2 dal 1992 al 2014. L'età media delle pazienti alla diagnosi era di 45.6 anni. 50 pazienti (58.1%) sono risultate portatrici di mutazione BRCA1 o BRCA2.

Risultati: A 10 anni, per quanto riguarda la recidiva

locale, sia all'analisi uni- che multivariata, nessuno dei principali fattori esaminati (mutazione BRCA, dimensioni del T, stato linfonodale ascellare, grado nucleare, stato recettoriale ormonale, HER2 status) è risultato statisticamente significativo. All'analisi univariata la presenza di mutazione BRCA, >3 linfonodi ascellari positivi, e le dimensioni del T superiori a 2 cm, sono fattori risultati statisticamente significativi per metastasi a distanza ($p=0.013$, $p=0.013$ e $p=0.022$, rispettivamente). All'analisi multivariata il numero di linfonodi ascellari positivi >3 è il solo parametro che si è mantenuto statisticamente significativo ($p=0.012$). La presenza di mutazione BRCA ha mostrato un trend borderline di significatività ($p=0.056$).

Conclusioni: Nella nostra esperienza l'outcome delle pazienti portatrici di mutazione BRCA è prevalentemente influenzato dalla stadiazione alla diagnosi della malattia primitiva, esattamente come la controparte di pazienti non BRCA mutate. Tuttavia si osserva un trend di significatività per una maggiore aggressività di malattia correlato alla presenza di mutazione BRCA, da valutare accuratamente in considerazione della natura retrospettiva dello studio, e che deve essere interpretato sulla base di studi prospettici e modelli predittivi di rischio.

B002

RADIOCHIRURGIA EXTRACRANICA IN PAZIENTI CON MALATTIA OLIGOMETASTATICA: RISULTATI DI UNO STUDIO DI DOSE-ESCALATION (DESTROY-2)

F. Deodato¹, G. Macchia¹, M. Nuzzo¹, C. Annesi¹, M. Ferro¹, F. Labropoulos¹, G. Torre^{1,2}, V. Picardi¹, S. Mignogna², A. Ianiro³, S. Ciolfi⁴, G. Sallustio⁴, S. Cammelli⁵, E. Farina⁵, P. Viola³, G. Mantini⁶, R. Autorino⁶, V. Valentini^{1,6}, A.G. Morganti^{1,5}, S. Cilla³

¹UO Radioterapia Oncologica; ²Oncologia Generale;

³UO Fisica Sanitaria, ⁴UO Radiologia, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁵UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna, Bologna; ⁶Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo: Definire la dose massima tollerata (DMT) di un trattamento extracranico effettuato in un'unica seduta (SBRS) in differenti contesti clinici.

Materiali e Metodi. Sulla base di uno studio di Dose Escalation (Fase I) i pazienti oligometastatici sono stati arruolati in 4 differenti bracci a seconda della sede e della finalità: 1) pazienti con metastasi epatiche, 2) pazienti con metastasi polmonari, 3) pazienti con metastasi linfonodali o metastasi polmonari o epatiche con finalità di controllo locale prolungato, 4) pazienti con metastasi ossee non vertebrali. La SBRS è stata effettuata in un'unica seduta, la dose è stata prescritta secondo il protocollo Rosel (V100 > 95%, V90 > 99% e Dmax < 140% della prescrizione) con tecnica ad intensità modulata volumetrica dinamica ad arco (VMAT). Il Planning Target Volume (PTV) è stato definito come la sede di malattia più un Internal Margin personalizzato ed un Set-up Margin di 3 mm. Sulla base dei vari bracci dello studio la prima coorte di 6 pazienti ha ricevuto una dose di 12-26 Gy, e le successive coorti di pazienti hanno ricevuto dosi fino a 30 Gy. La Tossicità Dose Limitante (DLT) è stata definita come qualsiasi tossicità acuta e tardiva > Grado 3 CTC-AE v. 4.03. Qualora fossero state registrate 2/6 o 4/12 DLT nella coorte in analisi, tale dose è stata considerata come DMT.

Tabella 1. Destroy-2: bracci dello studio e livelli di dose.

Livello di dose	Polmone	Fegato	Osso	Altro
1	26 Gy	26 Gy	12 Gy	16 Gy
2	28 Gy	28 Gy	14 Gy	18 Gy
3	30 Gy	30 Gy	16 Gy	20 Gy
4	32 Gy	32 Gy	18 Gy	22 Gy
5	34 Gy		20 Gy	24 Gy
6			22 Gy	
7			24 Gy	

Il livello di dose in corso è evidenziato e sottolineato

Risultati. Dall'agosto del 2010 all'aprile del 2015 sono stati arruolati 92 pazienti (M/F: 50/42) con età mediana di 67 anni (40-93) e sono state trattate 142 lesioni (47 lesioni ossee, 39 lesioni polmonari, 33 linfadenopatie e 23 lesioni epatiche) principalmente da tumori prostatici (28%) seguiti da tumori gastrointestinali (25%), mammari (21%), e ginecologici (8%). Con un follow-up mediano di 11 mesi (2-58), è stato osservato un tasso di risposta globale del 70% (RC 47%, RP 23%), un 15% di malattia stabile e solo un 4% di progressione di malattia. 15 lesioni (11%) non sono valutabili per la risposta al momento dell'analisi. Fino alla dose massima di 30 Gy, non è stata riscontrata alcuna DLT. Il controllo locale a 2 anni è stato del 77% e la sopravvivenza libera da metastasi a 2 anni è stata del

34% con una mediana di 13 mesi. La sopravvivenza globale a 2 anni è stata del 78%.

Conclusioni. Il trattamento stereotassico extracranico in unica seduta fino ad una dose di 30 Gy è ben tollerato. Il protocollo di Dose escalation è tuttora in corso (Tabella 1).

B003

RADIOTERAPIA ADIUVANTE MAMMARIA IN ISPIRAZIONE FORZATA VOLONTARIA CON SISTEMA BRAINLAB EXATAC: VANTAGGI DOSIMETRICI E ANALISI DELLA RIPRODUCIBILITÀ

A. Sicilia, R.M. D'Angelillo, E. Ippolito, S. Silipigni, B. Floreno, E. Molfese, A. Di Donato, P. Trecca, D. Gaudino, G. Stimato, S. Ramella, L. Trodella

Policlinico Universitario Campus-Biomedico, Roma, Italia

Obiettivo: L'irradiazione mammaria sinistra in inspirazione forzata consente di ridurre la dose di radiazioni somministrate al cuore. Scopo di questo studio è di valutare i vantaggi dosimetrici e la riproducibilità del trattamento in ispirazione forzata volontaria con sistema di monitoraggio BrainLab ExacTrac.

Materiali e Metodi: In 10 pazienti sottoposte a chirurgia conservativa per neoplasia mammaria sinistra, candidate a trattamento radiante adjuvante, sono state eseguite TC di simulazione a respiro libero (TC_RL) e, dopo adeguato training, TC di simulazione in inspirazione forzata (TC_IF). Successivamente sono stati realizzati i piani di trattamento (PT) con tecnica tangenziale su ciascuna delle TC e sono state registrati i parametri dosimetrici relativi al cuore in toto (V5Gy, V10Gy), all'arteria discendente anteriore (dose massima e media), al polmone sinistro (V20Gy) e al PTV (V95%). Per monitorizzare lo stato dell'inspirazione in corso di trattamento e assicurare la coerenza dello stesso rispetto alla TC di simulazione è stato utilizzato il sistema BrainLab ExacTrac. Per verificare la riproducibilità di tale sistema sono state eseguite le immagini portali giornaliere in modalità CINE (acquisite durante l'erogazione sia del fascio medio-laterale che latero-mediale). Il test di Wilcoxon è stato utilizzato per confrontare i parametri dosimetrici relativi a cuore, polmone e PTV. Lo spostamento medio rilevato con le immagini portali è stato calcolato per ogni fascio di trattamento e per ogni paziente.

Risultati: Tutti i parametri dosimetrici cardiaci sono risultati significativamente ridotti in una percentuale compresa tra il 44% ed il 72% nei piani di trattamento realizzati con tecnica in ispirazione forzata (vedi tabella 1). Non si sono osservate differenze statisticamente significative in termini di irradiazione polmonare e copertura del PTV. 1694 immagini portali sono state valutate. Gli spostamenti medi osservati, durante il trattamento, in direzione longitudinale, verticale e laterale sono stati 0.132 mm (DS= 0.011), 0.013 mm (DS=0.137), 0.116 mm (DS=0.010).

Conclusioni: I piani di trattamento in ispirazione forzata volontaria hanno confermato di ridurre la dose

somministrata al cuore ed alla discendente anteriore rispetto ai piani di trattamento convenzionali. Il sistema BrainLab ExacTrac si è dimostrato accurato nel monitorizzare la riproducibilità del trattamento in ispirazione forzata volontaria (spostamento medio < 0.15 mm).

Tabella 1. Confronto parametri dosimetrici tra piani di trattamento realizzati con tecnica in ispirazione forzata volontaria e respiro libero.

Parametri Dosimetrici	Inspirazione Forzata Volontaria	Respiro Libero	p	
Cuore V5	Media ± DS	0,992 ± 1,6	2,708 ± 2,357	0,020
	Mediana	0,392	2,6	
Cuore V10	Media ± DS	0,119 ± 0,267	0,427 ± 0,377	0,040
	Mediana	0,000	0,5	
D max DA	Media ± DS	6,9 ± 4,198	13,562 ± 5,678	0,012
	Mediana	5,2	13,555	
D media DA	Media ± DS	3,1 ± 1,76	5,525 ± 1,993	0,012
	Mediana	2,850	5,5	
Polmone V20	Media ± DS	5,79 ± 2,556	4,463 ± 2,866	0,441
	Mediana	6,410	4,720	
PTV 95%	Media ± DS	98,58 ± 1,002	98,224 ± 1,089	0,401
	Mediana	98,94	98,92	

B004

VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ TARDIVA DELL'APPARATO RIPRODUTTIVO IN UNA CASISTICA RETROSPETTIVA DI PAZIENTI (PZ) TRATTATE CON TRATTAMENTO INTEGRATO RADIO-CHEMIOTERAPICO (CH-RT) SUL MEDIASTINO PER LINFOMA DI HODGKIN (HD). DATI CLINICI PRELIMINARI E STUDIO PILOTA DOSIMETRICO

M. Buglione¹, F. Trevisan¹, L. Baushi¹, D. Greco¹, A. Papa¹, S. Pedretti¹, R. Cavagnini¹, M. Urpis¹, S. Tonoli¹, S.M. Magrini¹, L. Spiazzi²

¹Radioterapia Oncologica, Università e Spedali Civili-Brescia; ²Fisica Sanitaria – Spedali Civili Brescia, Italia

Scopo: Valutare lo stato di fertilità e la dose a utero e ovaie in donne in età fertile trattate con CH-RT per HD a localizzazione mediastinica.

Materiali e Metodi: Dal 1995 al 2012, 245 pz sono stati trattati presso il nostro Istituto con RT mediastinica per HD. Nell'ambito di un programma per la valutazione della tossicità tardiva, 143 di questi pz sono stati richiamati e sono stati sottoposti a valutazione clinico-anamnestica anche riguardo lo stato della fertilità. 68/143 pazienti erano donne in età fertile al momento del trattamento; su queste pz è stata condotta l'analisi in oggetto. In 4 pz campione è stato eseguito confronto dosimetrico della dose a gonadi e utero per piani ricalcolati con tecnica 3D, VMAT, IMRT e Tomotherapy previa co-registrazione tra CT/PET diagnostica e fantoccio TC Alderson-Rando (software Velocity AI); utero e ovaie sono state identificate sulla TC diagnostica.

Risultati: L'età mediana delle pz è risultata di 29,5 anni (9-45), con stadio II nel 76 % dei casi. Il 91% ha eseguito chemioterapia con schema ABVD, 5 cicli mediani (1-9) e 3 pz hanno eseguito solo RT. La dose mediana di RT è stata di 36 Gy (30-44). Durante il follow-up il 18% (12 pz) ha avuto figli, di cui 2 con malformazioni congenite (sordità congenita e trisomia

21), il 9% (6 pz) ha avuto un aborto spontaneo e il 9% (6 pazienti, diverse dalle precedenti) ha manifestato menopausa precoce (età mediana di 42 anni; 26-44).

Il confronto dosimetrico ha mostrato dosi equivalenti a ovaia sinistra e destra e a utero, rispettivamente con tecnica 3D di 16 mSv (5-19), 10 mSv (8-14) e 9 mSv (7-12); con VMAT di 15 mSv (7-23), 11.5 mSv (6-17) e 13 mSv (6-18); con IMRT 14 mSv (6-23), 14 mSv (5-22) e 13 mSv (9-20); con Tomotherapy di 54,5 mSv(44-70), 50mSv (40-72) e 56 mSv (33-67).

Conclusioni: Gli eventi registrati nella nostra casistica non possono essere direttamente attribuibili alla sola terapia radiante. Le dosi ricevute da ovaie e utero sono, con tutte le tecniche, usualmente considerate compatibili con fertilità e gravidanza (valore soglia 100 mSv). La dose ricevuta dalle gonadi nel trattamento con Tomotherapy, può essere fino a 5/6 volte superiore a quella ricevuta con tecnica 3D.

B005

INTERVALLO (< 8 SETTIMANE VS > 8 SETTIMANE) FRA RADIO-CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE E CHIRURGIA NEL TUMORE DEL RETTO: DUE GRUPPI A CONFRONTO IN UNA REVISIONE MONOISTITUZIONALE DI 120 PAZIENTI

L. Belgioia¹, A. Bacigalupo², I. Chiola¹, S. Scabini³, E. Romairone³, R. Murialdo⁴, A. Ballestrero⁴, S. Vagge², L. Milanese², R. Corvò¹⁻²

¹Università degli Studi di Genova; ²S.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova; ³Dipartimento di Chirurgia, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova; ⁴Dipartimento di Oncologia, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova, Italia

Scopo: Numerosi studi sono stati condotti al fine di identificare quale sia il momento migliore per procedere all'intervento chirurgico dopo trattamento chemio-radioterapico (CTRT). Ad oggi però non vi è ancora un consenso comune: secondo alcuni Autori una chirurgia (CH) oltre le 8 settimane si assocerebbe ad un aumento dell'intervallo libero da malattia ma a una riduzione della sopravvivenza globale. Questo dato risulta in contrasto con altre analisi, secondo cui, un aumento oltre le 6-8 settimane permetterebbe di ottenere un più alto tasso di risposte patologiche complete. Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare, nella nostra casistica, se il diverso intervallo fra la CTRT preoperatoria e la CH ha impattato in termini di risposte patologiche complete, DFS e OS.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente i pazienti (pz) affetti da carcinoma del retto localmente avanzato avviati ad un trattamento preoperatorio CTRT presso la nostra Struttura. I pz sono stati divisi in due gruppi in base all'intervallo di tempo tra la fine della RT e l'intervento chirurgico: gruppo 1: chirurgia eseguita a < di 8 settimane e gruppo 2: chirurgia a > di 8 settimane dalla fine della RT.

Risultati: Dal 2006 al 2012 sono stati trattati con terapia preoperatoria 132 pazienti. 12 pz sono stati esclusi per mancanza dei dati sulla chirurgia e/o persi al

FU. L'analisi ha riguardato 120 pazienti con stadio di malattia II e III. 114/120 (95%) pz sono stati sottoposti a chirurgia. Di questi 51 (45%) pz appartenevano al gruppo 1 e 63 (55%) pz al gruppo 2. Il tempo mediano tra CTRT e CH era di 7 settimane (range 1-8) e 12 settimane (range 9-17) rispettivamente nel gruppo 1 e nel gruppo 2. Nel gruppo 2 è stato osservato un più alto numero di pz con margine circonfrenziale libero, 60 vs 48 e un più alto numero di risposte patologiche maggiori (pT0-pT1), 19 vs 9. La DFS a 5aa è stata 85.7% vs 75.9% e OS a 5aa 83.7% vs 92% rispettivamente nel gruppo 1 (<8 settimane) vs gruppo 2 (> 8 settimane).

CONCLUSIONI: Nella nostra casistica non si è evidenziata nessuna significatività statistica in termini di DFS e OS nei due gruppi studiati; si è comunque osservato un trend a favore del gruppo sottoposto a chirurgia oltre le 8 settimane per quanto riguarda le risposte patologiche ed il margine radiale libero.

B006

RADIOTERAPIA NEI LINFOMI PRIMITIVI DEL MEDIASTINO PET POSITIVI DOPO CHEMIOIMMUNOTERAPIA: ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE

C. Piva¹, A.R. Filippi¹, M. Levis¹, A. Chiappella², D. Caracciolo³, G. Bisi⁴, U. Vitolo², U. Ricardi¹

¹Dipartimento di Oncologia, Radioterapia, Università di Torino; ²Ematologia, Città della Salute e della Scienza, Torino; ³Ematologia, Università di Torino e Città della Salute e della Scienza, Torino; ⁴Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Italia

Scopo: Valutare il ruolo della radioterapia (RT) nei pazienti affetti da linfoma primitivo del mediastino (PMBCL) con malattia residua 18FDG-PET positiva dopo Rituximab-chemioterapia (R-CT).

Materiali e Metodi: Sono stati identificati retrospettivamente 55 pazienti (23 maschi e 32 femmine) con diagnosi di PMBCL in stadio I-II, valutati con 18FDG-PET alla diagnosi e prima della RT e trattati con R-CT

e successiva RT mediastinica tra il 2003 ed il 2014. Alla diagnosi, 47 pazienti (85.5%) presentavano una massa mediastinica bulky, 33 (60%) sintomi B e 19 (34.5%) aa-IPI score 2. 17 pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia R-VACOP-B (12 settimane), 8 a R-CHOP21 (6 cicli ogni 21 giorni) e 30 a R-CHOP14 (6 cicli ogni 14 giorni). Successivamente, 25 pazienti (45.5%) sono stati trattati con RT conformazionale (3D-CRT) e 30 (54.5%) con tecnica ad intensità modulata guidata dalle immagini (IG-IMRT), con una dose mediana di 30.5 Gy in frazionamento convenzionale. La risposta alla R-CT è stata valutata secondo il Deauville 5-point scoring system (DS). Sono stati calcolati Overall Survival (OS) e Progression Free Survival (PFS) dell'intera coorte e di sottogruppi di pazienti in base al DS.

Risultati: Il follow-up mediano è risultato di 45 mesi. Dopo R-CT, 10 pazienti presentavano un DS pari a 1 (18%), 11 score 2 (20%), 9 score 3 (16.5%), 19 score 4 (34.5%) e 6 score 5 (11%). Dopo RT, tutti i pazienti con precedente DS 4 sono risultati in remissione completa (CR), mentre tra i 6 pazienti con DS 5, abbiamo riscontrato 2 CR, 2 persistenze di malattia e 2 progressioni. Sull'intera popolazione, 6 pazienti hanno presentato una progressione o recidiva di malattia: 1 tra i 49 pazienti (2%) con DS 1-4 e 5 (83.3%) nel gruppo con DS 5. L'OS e la PFS a 4 anni dell'intera coorte sono risultati rispettivamente dell'88.6% e dell'88.7%. È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini di PFS a 4 anni tra il gruppo con DS 1-3 e quello con DS 4-5 (96% vs 79.8%, p=0.05) (Figura 1). I pazienti con DS 5 hanno presentato outcome significativamente peggiori rispetto agli altri (OS a 4 anni, 33% vs 96.4%, p<0.0001; PFS 16.7% vs 97.8%, p<0.0001) (Figura 1).

Conclusioni: La radioterapia è in grado di convertire in CR l'80% circa dei pazienti affetti da PMBCL PET positivi dopo R-CT. La prognosi dei pazienti PET positivi con DS 5 è tale da giustificare verosimilmente l'omissione della RT e l'avvio a programmi di intensificazione o studi sperimentali.



Comunicazioni Orali

C001

RADIOCHIRURGIA/RADIOTERAPIA STEREOTASSICA E IMMUNOTERAPIA IN PAZIENTI CON METASTASI CEREBRALI DA MELANOMA TRATTATI CON SISTEMA CYBERKNIFE

V. Borzillo¹, R. Di Franco¹, S. Falivene¹, G. Totaro¹, V. Ravo¹, P.A. Ascierio², A.M. Grimaldi², F. Cammarota¹, P. Muto¹

¹Struttura Complessa di Radioterapia Istituto Nazionale Tumori Fondazione "G. Pascale" Napoli;
²Struttura Complessa Oncologia Medica Melanoma Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative Istituto Nazionale Tumori Fondazione "G. Pascale", Napoli, Italia

Scopo: L'Immunoterapia migliora la sopravvivenza in pazienti con melanoma metastatico, ma non ci sono dati sufficienti sull'efficacia in pazienti con metastasi cerebrali. La Radiochirurgia (SRS) e la Radioterapia Stereotassica (SRT) consentono maggiore controllo locale nei pazienti affetti da secondarismi encefalici da melanoma, anche se non hanno un impatto significativo sulla prognosi. La nostra analisi ha valutato la sopravvivenza e il controllo locale in pazienti trattati con SRT/SRS mediante sistema Cyberknife e Immunoterapia.

Materiali e Metodi: Da Novembre 2012 a Gennaio 2015 abbiamo trattato 38 pazienti (22 M e 16 F) con metastasi cerebrali da melanoma. L'età media era 58 anni (28-80), e 23 avevano effettuato Immunoterapia (17 Ipilimumab, 3 Nivolumab, 2 Pembrolizumab). Sono state trattate 65 lesioni di dimensione media 13.5 mm (2-36). In base a numero di lesioni, dimensioni e sede, 46 lesioni sono stati trattate con SRS (10-24Gy), 19 con SRT (18-24Gy/3-5 frazioni). Abbiamo calcolato la percentuale di sopravvivenza, la risposta locale secondo i criteri RECIST (risposta completa RC: scomparsa della lesione;risposta parziale RP: riduzione del

diametro della lesione > 30%; progressione PD: incremento del diametro della lesione > 20%; malattia stabile SD: tutti gli altri), e la percentuale di controllo locale (CL) come somma di CR, PR e SD, nei pazienti trattati con immunoterapia, per valutare l'impatto dell'associazione radioterapia/immunoterapia. Risultati: La sopravvivenza a 6 mesi è stata del 55%. 8 pazienti sono deceduti e 5 hanno effettuato Whole Brain per progressione di malattia. Al follow-up a 2 mesi, dei 20 pazienti valutabili (11 trattati con RT e Immunoterapia) l'85% presentava CL; al follow-up a 4 mesi, dei 16 pazienti valutabili (7 trattati con RT e Immunoterapia) l'81% presentava CL; al follow-up a 6 mesi, dei 7 pazienti valutabili (3 trattati con RT e Immunoterapia) il 100% presentava CL.

Conclusioni: La nostra analisi conferma i dati della letteratura in termini di sopravvivenza globale, mentre la percentuale significativa di pazienti trattati con RT ed immunoterapia tra quelli che presentavano controllo locale di malattia, pone le basi per nuovi protocolli di ricerca prospettici di combinazione tra RT ed immunoterapia nella gestione delle metastasi cerebrali da melanoma.

C002

EFFETTO ABSCOPAL: EFFICACIA DELLA RADIOTERAPIA NEI PAZIENTI IN PROGRERSSIONE DOPO TRATTAMENTO CON IPIILIMUMAB 3 MG/KG

A.M. Grimaldi¹, P.A. Ascierio¹, E. Simeone¹, D. Giannarelli², S. Falivene³, V. Borzillo³, F.M. Giugliano³, F. Sandomenico⁴, A. Petrillo⁴, M. Curvietto¹, A. Esposito¹, M. Paone¹, M. Palla¹, G. Palmieri⁵, C. Caracò¹, G. Ciliberto⁶, N. Mozzillo⁷, P. Muto³

¹S.C. Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative; Istituto Nazionale Tumori Fondazione "G.

Pascale”, Napoli; ²Dipartimento di Statistica; Istituto Regina Elena, Roma; ³S.C. Radioterapia; Istituto Nazionale Tumori Fondazione “G. Pascale”, Napoli; ⁴S.C. Radiodiagnostica; Istituto Nazionale Tumori Fondazione “G. Pascale”, Napoli; ⁵CNR; Sassari; ⁶Direzione Scientifica; Istituto Nazionale Tumori Fondazione “G. Pascale”; Napoli; ⁷S.C. Chirurgia Oncologica Melanoma; Istituto Nazionale Tumori Fondazione “G. Pascale”; Napoli, Italia

Scopo: La radioterapia (RT) può indurre regressione di metastasi non irradiate distanti dal sito di malattia sottoposto a RT (effetto abscopal). Questa risposta clinica è rara e si ipotizza essere correlata ad un fenomeno immuno-mediato, suggerendo che l’immunoterapia e la RT possano avere un effetto sinergico antitumorale. In questa analisi riportiamo l’outcome di pazienti affetti da melanoma metastatico trattati con RT dopo progressione da ipilimumab. Materiali e Metodi: Tra i 120 pazienti affetti da melanoma avanzato arruolati presso l’Istituto Tumori di Napoli nell’ Expanded Access Program di ipilimumab, sono stati analizzati retrospettivamente 21 pazienti (pz). Tutti i 21 pz sono stati trattati con Ipilimumab 3mg/kg ev ogni 21 giorni per 4 cicli e, a progressione, con RT. Di questi 13 pz (62%) hanno ricevuto RT per metastasi cerebrali (RT panencefalica alla dose totale di 30 Gy in 10 frazioni per pazienti con lesioni multiple oppure radioterapia stereotassica con unica frazione da 20-24 Gy in pz con 1-3 lesioni) e 8 (38%) su sedi extracraniche (30 Gy in 10 frazioni per lesioni ossee o linfonodali, 50 Gy in 25 frazioni o 30 Gy in 10 frazioni per lesioni cutanee). L’effetto abscopal è stato definito come riduzione dimensionale delle metastasi al di fuori del campo di irradiazione rilevato tramite TC dopo 40 giorni dal termine della RT. Risultati: È stato osservato l’effetto abscopal in 11/21 pz (52%). 9 hanno ottenuto una risposta parziale (43%) e 2 una stabilità di malattia (10%). Il tempo mediano di risposta tra RT e effetto abscopal è stato di 1 mese (range 1-4). La mediana di sopravvivenza (OS) dei 21 pz è risultata 13 mesi (range 6-26). Nei pz che hanno ottenuto effetto abscopal alla OS mediana è risultata 22.4 mesi (range 2.5-50.3) vs 8.3 mesi (range 7.6-9.0) dei pz senza effetto abscopal. In 13 pz (62%) è stata osservata una risposta locale alla RT e, di questi, 11 pz (85%) hanno ottenuto un effetto abscopal. L’effetto abscopal è stato osservato solo tra i pazienti che hanno ottenuto una risposta locale. Conclusioni: Dalla nostra esperienza la RT, dopo progressione da Ipilimumab in pazienti affetti da melanoma avanzato, può scatenare una risposta immunitaria sistemica antitumorale con un impatto significativo sulla OS. La risposta locale alla RT sembra essere predittiva di risposta abscopal. Ulteriori studi prospettici sono necessari per validare questi risultati.

C003

VOLUMI DI DOSE E TOLLERANZA PAROTIDEA

G. Capezzali¹, G. Mantello¹, F. Cucciarelli¹, M. La Macchia¹, M. Scricciolo¹, L. Vicenzi¹, F. Fenu¹, M. Giacometti², S. Maggi², M. Cardinali¹

AOU Ospedali Riuniti Ancona, ¹SOD Radioterapia, ²SOD Fisica Medica, Italia

Scopo: Obiettivo del nostro lavoro è stato quello di valutare la tossicità parotidea dopo trattamento IMRT per neoplasie del distretto ORL e la sua correlazione con la dose media registrata nella ghiandola parotidea omolaterale e controlaterale ai PTV ad alto rischio (HR) e/o a rischio intermedio (IR).

Materiali e Metodi: 38 pazienti trattati con tecnica IMRT nel periodo Gennaio 2011-Dicembre 2013, con un follow-up minimo di 20 mesi, sono stati considerati idonei per la nostra analisi; 24 dei 38 pazienti sono stati trattati con intento adiuvante a chirurgia, 14 con intento curativo. In fase di planning sono stati definiti i PTV HR, IR e a basso rischio (LR). Le parotidi sono state indicate come omolaterale (PO) e controlaterale (PC) rispetto al volume HR/IR. In caso di overlapping è stato definito il volume di intersezione tra parotide omolaterale e PTV HR e/o IR (PTV sv po). La dose prescritta è stata: per il PTV HR tra 6600-7000 cGy con 200-213 cGy per frazione (fr); per il PTV IR tra 5940-6600 con 180-200 cGy/fr; per il PTV LR tra 5400-5610 cGy con 160-180 cGy/fr. Il limite di dose per le parotidi è stato: D mean 2400 cGy, con priorità per i PTV HR e IR rispetto a PO. La tossicità in termini di xerostomia, graduata secondo scala RTOG, è stata valutata settimanalmente durante il trattamento radiante, con un follow-up attivo ogni tre mesi nel primo anno e ogni sei mesi successivamente.

Risultati: Il valore medio della dose al PTV HR è stato 6837cGy (range 6600-7000) con 200-213 cGy/fr.; al PTV IR 6272 cGy (range 5940-6650) con 180-200 cGy/fr.; al PTV LR 5584 cGy (range 5400-6000) con 160-180 cGy/fr. La dose media alla parotide controlaterale è stata di 2156 cGy (range 475-2800). La dose media alla parotide omolaterale è stata di 4302 cGy (range 2131-6688). Il PTV sv po con un volume medio di 20,2 cc (range 0,60-47,9), ha ricevuto una dose media di 5686 cGy (range 4500-6578). Durante il trattamento nessun paziente ha manifestato una tossicità G3. 17/38 (44,7%) hanno manifestato xerostomia G1 e 6/38 (15,8%) xerostomia G2. Ad un follow-up mediano di 25 mesi (range 20-40) non sono state registrate tossicità tardive G3. 13 pazienti hanno presentato xerostomia di cui 11/38 (29%) G1 e 2/38 (5,3%) G2.

Conclusioni: Nella nostra esperienza il rispetto del limite di dose di 2400 cGy alla parotide controlaterale ha consentito un buon mantenimento della salivazione, pur con sacrificio della parotide omolaterale, quando necessario, a vantaggio del PTV HR e IR

C004

INCIDENZA, METODI DI GRADING E GESTIONE DELLA TOSSICITÀ CUTANEA INDOTTA DALL'ASSOCIAZIONE DI RADIOTERAPIA E CETUXIMAB NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA SQUAMOCCELLULARE DEL DISTRETTO TESTA COLLO: REVIEW DELLA LETTERATURA

M. Di Perna, F. Meacci, A. Mancuso, L. Trombetta, E. Olmetto, I. Furfaro, F. Paiar, P. Bonomo, L. Livi
Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi (AOUC), Università di Firenze, Italia

Scopo: Analisi della letteratura volta a riportare l'incidenza, le scale di grading adottate e la gestione terapeutica della tossicità cutanea correlata all'associazione RT+Cetuximab (CTX) nel trattamento curativo del carcinoma squamocellulare del distretto testa collo

Materiali e metodi: è stata effettuata una ricerca bibliografica su Pubmed mediante voci chiave quali "radiotherapy" and "head neck" and "cetuximab" and "dermatitis" nel periodo compreso tra il gennaio 2007 (periodo successivo alla pubblicazione dello studio registrativo di J Bonner et al, N Eng J Med 2006) al marzo 2015. Sono stati inclusi nell'analisi lavori nei quali il trattamento radiante era considerato curativo (DTF > 54 Gy) e somministrato in associazione al CTX. Sono stati esclusi dall'analisi reviews pubblicate e case reports (cutoff minimo 10 pazienti)

Risultati: Sono stati inclusi nell'analisi 37 lavori (15 prospettici e 22 retrospettivi); complessivamente, il numero totale di pazienti valutato è stato pari a 3844, di cui 2705 sono analizzabili in quanto sottoposti a trattamento concomitante con RT + CTX. L'età mediana del campione era pari a 59 (range 51-69). La sottosede prevalentemente rappresentata era l'orofaringe (24%) e, alla diagnosi, il 90% dei pazienti era in stadio III/IV. Di essi, 479 sono stati sottoposti a trattamento 3DCRT (17,7%) e 2226 a trattamento IMRT (82,2%). Per quanto riportato il numero mediano di cicli di CTX somministrato è stato pari a 6, per quanto riguarda il grading riportato, in due studi la scala adottata è stata il CTCAE v.2, in 14 studi il CTCAE v.3, in uno studio il CTCAE v.4, in tre studi l'RTOG, l'WHO e il NCI. L'incidenza mediana cumulativa di dermatite attinica riportata di grado 3-4 è stata pari a 32,68%; in particolare la tossicità G4 pari a 1,92%: solo sei studi specificavano una doppia classificazione relativamente alla dermatite attinica ed al rash acneiforme "out of field" e solo sei studi riportavano consigli, raccomandazioni e valutazione di gestione terapeutica relativa alla tossicità cutanea.

Conclusioni: L'analisi della letteratura conferma una non trascurabile incidenza di dermatite attinica G3/G4 negli studi pubblicati correlata all'associazione RT-CTX; la notevole difformità nel grading e nel management terapeutico sottolineano la necessità che recenti proposte di revisione e semplificazione del grading della "bioradiodermatite" (E Russi *et al*, Ann Oncol 2013) vengano validate ed applicate prospetticamente in modo omogeneo.

C005

RUOLO RADIO-SENSIBILIZZANTE DI MIR-29B IN CELLULE DI CARCINOMA MAMMARIO

A. Barone*¹, N. Amodio*², G. Marvaso*¹, E. Morelli², M.A. Stamato², L. Raimondi², E. Romeo², P. Grosso³, C. Scalzo⁴, C. Bianco¹, D. Pingitore⁴, P. Tagliaferri², P. Tassone²

¹U.O. Radioterapia Oncologica Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro; ²Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi "Magna Graecia" Di Catanzaro; ³Malzoni Radiosurgery Center, Agropoli (Sa); ⁴U.O. Radioterapia Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" di Catanzaro, Italy.*Equal Contribution

Scopo: Il carcinoma mammario rappresenta la principale causa di morte per neoplasia nelle donne. In quest'ambito la Radioterapia svolge un ruolo centrale. I meccanismi di radio resistenza delle cellule tumorali possono essere la causa dei fallimenti del trattamento radiante. Migliorare la radiosensibilità cellulare, per aumentare l'effetto terapeutico e limitare la tossicità ai tessuti sani, è una delle maggiori sfide oncologiche. Numerosi dati di letteratura suggeriscono l'importante ruolo dei microRNAs nella patogenesi tumorale e nella risposta terapeutica. In questo studio, abbiamo dimostrato gli effetti del miR-29b sulla modulazione della risposta alle radiazioni ionizzanti in cellule di carcinoma mammario.

Materiali e Metodi: Le cellule di carcinoma mammario MDA-MB 361, trasdotte con un vettore lentivirale contenente il miR-29b o con un vettore di controllo, sono state esposte per 24, 48 e 72 ore, a 0 Gy, 5Gy o 8Gy con acceleratore lineare Varian 600C 6 MeV. I livelli di miR-29b sono stati analizzati mediante TaqMan real-time PCR. I saggi di colorazione con Trypan blue, CCK8 e Cell Titer Glo sono stati utilizzati per valutare la proliferazione e la sopravvivenza cellulare; il ciclo cellulare è stato analizzato mediante analisi FACS dopo colorazione con ioduro di propidio, mentre l'apoptosi è stata valutata mediante staining con annessina V e 7-aminoactinomicina D (7AAD). Il Western Blotting è stato utilizzato per analizzare i livelli di proteine relative al ciclo cellulare e i targets molecolari del miR-29b.

Risultati: Il trattamento con radiazioni ionizzanti della linea cellulare MDA-MB361 induce una up-regolazione del miR-29b in modo dose-dipendente, che si associa ad una down-regolazione dei livelli proteici di targets molecolari del miR-29b, quali CDK6, SP1 e MCL-1. L'overespressione del miR-29b radiosensibilizza le cellule di carcinoma mammario in modo dose e tempo-dipendente, causando un blocco del ciclo cellulare in fase G2/M con arresto della crescita tumorale, quando combinato con radiazioni ionizzanti. Oltre il 50% delle cellule a 72 ore trattate con miR-29b e 5 Gy si trova in fase G2/M rispetto all'8% delle cellule trattate con la sola radioterapia, con un decremento dei livelli della proteina Ciclina B1 correlata a questa fase del ciclo cellulare. Il blocco del ciclo in fase G2/M si associa ad un arresto della proliferazione e sopravvivi-

venza cellulare, mentre gli effetti sull'apoptosi sono trascurabili.

Conclusioni: I risultati ottenuti suggeriscono che il miR-29b sensibilizza le cellule di carcinoma mammario alla terapia radiante, aprendo nuovi scenari terapeutici per il trattamento di questa neoplasia.

C006

RUOLO DELL'IMMUNOTERAPIA ASSOCIATA A RADIOTERAPIA LOCALE PER SPIEGARE L'ABSCOPAL EFFECT: UN RARO CASO CLINICO

A. Milella¹, A. Nardone¹, L. Rella³, R. Massafra², A. Pascali¹, M. Lioce¹

¹UO Radioterapia IRCCS Oncologico G.Paolo II Bari
²UO Fisica Sanitaria IRCCS Oncologico G.Paolo II Bari; ³DIM Sezione di diagnostica per immagini, Facoltà di Medicina e Chirurgia. Università degli studi di Bari, Italia

Scopo: L'abscopal effect (AE) è la regressione di un tumore in una sede lontana dal distretto irradiato (Mole '53). Alla base dell'AE c'è un meccanismo immunome-diato che coinvolge tessuti neoplastici irradiati e sistema immunitario (SI). Il tumore aumenta la radiosensibilità dei tessuti vicini e riduce l'attivazione delle cellule immunitarie dell'ospite come la radioterapia (RT) interagisce con il SI del paziente, attivando le cellule APC e i linfociti T citotossici e aumentando nelle cellule danneggiate l'espressione di molecole di superficie (ICAM). L'associazione nel melanoma di RT e ipilimumab (Ipi), anticorpo monoclonale inibente l'antigene 4 associato ai linfociti T citotossici (CTLA-4) ha determinato numerosi casi di AE. Scopo del nostro studio è descrivere un caso di possibile AE dopo associazione di immunoterapia e RT

Materiali e Metodi: Nel Luglio 2014 giunge a noi una paziente di 64 anni sottoposta nel 2010 ad exeresi di melanoma del polpaccio. Dopo numerose recidive locali, nel Febbraio 2014 comparsa di lesioni dei tessuti molli in altre sedi. Inizia terapia di I linea con Ipi 3 mg/Kg e dopo 4 cicli si evidenzia progressione di malattia con comparsa di lesione in sede occipitale di 17 mm, di adenopatie laterocervicali e di altre lesioni sottocutanee. Segue RT con tecnica whole brain -DT 30 Gy. A distanza di 10 giorni dalla RT si manifesta vitiligo del collo. Segue immunoterapia di II linea con pembrolizumab 2 mg/kg. Dopo 2 mesi la TCTB evidenzia una remissione parziale di tutte le lesioni (encefaliche, adenopatiche e dei tessuti molli). Prosegue la terapia fino al V ciclo di pembrolizumab fino a progressione di malattia evidenziata alla TCTB di febbraio 2015. Il beneficio è stato transitorio: a marzo 2015 exitus della paziente

Risultati: Sono stati effettuati 4 prelievi seriati dei linfociti T double-negative (DNTc) prima dell'Ipi, durante terapia con Ipi, al termine della terapia con Ipi e prima della RT e dopo la RT. Il livello di DNTc aumentava in corso di Ipi e subiva un marcato incremento dopo la RT. Anche i livelli di LDH, dosati con la stessa tempistica, aumentavano in corso di Ipi e dopo RT.

Conclusioni Il riscontro di vitiligo con contestuale aumento del livello di DNTc è casualità o reale dimostrazione dell'AE? L'AE è un fenomeno conosciuto ma ancora poco studiato; indubbe sono le evidenze scientifiche ma ancora pochi i casi riportati in letteratura per cui sono necessari ulteriori studi per confermare la nostra ipotesi.

C007

ANALISI DELLA FUNZIONALITÀ DELLE ghiandole PAROTIDI MEDIANTE SCINTIGRAFIA SEQUENZIALE SALIVARE DOPO IMRT NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA DELLE TESTA E DEL COLLO: STUDIO PRELIMINARE SULLA CORRELAZIONE TRA DATI DOSIMETRICI E PARAMETRI QUANTITATIVI DI SECREZIONE SALIVARE RESIDUA

A. Reali¹, S. Allis¹, T. Angusti², E. Trevisiol¹, S. Anglesio¹, R. Verna¹, 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.S. Medicina Nucleare, Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, A.O.U. S. Luigi Gonzaga di Orbassano (TO), Italia

Scopo: L'impiego sempre più crescente nella pratica clinica della radioterapia ad intensità modulata (IMRT) nel trattamento delle neoplasie della testa e del collo (H&N cancer) è giustificato sia dalla miglior conformazione della dose al target che dalla preservazione degli organi a rischio, in particolare delle ghiandole parotidi (GP), responsabili del 60% della produzione salivare. Tuttavia, nonostante l'impiego della IMRT, spesso è possibile preservare solo la GP contro-laterale; ed il gradiente di dose ottenuto con la IMRT a livello delle GP può variare in relazione al set-up ed allo shrinkage delle GP stesse, diventando concausa di xerostomia. L'obiettivo di questo studio preliminare è la valutazione quantitativa mediante l'impiego della scintigrafia sequenziale delle ghiandole salivari (SSGS) della funzionalità delle GP prima e dopo il trattamento IMRT in pazienti affetti da H&N cancer afferenti presso la Nostra Struttura

Materiali e Metodi: Da marzo 2011 a marzo 2012, 4 pazienti sono stati sottoposti a SSGS prima dell'inizio della IMRT, a 2 mesi ed 1 anno dalla fine della terapia. Ad 1 anno dalla fine della IMRT è stato eseguito un questionario sulla valutazione della xerostomia (xerostomia-specific questionnaire-XQ) (Table 1). Tutti i pazienti sono stati trattati con IMRT "step and shoot" 7-9 campi, fotoni X da 6 MV, la Dmean alle GP controlaterali era compresa tra 11.92 e 29.35 Gy; in 3 casi è stato eseguito frazionamento convenzionale (IMRT 70 Gy/2 Gy die) in 1 caso è stato eseguito ipofrazionamento (IMRT-SIB, 70 Gy/2.12 Gy die) (Table 2). Per tutti i pazienti è stato eseguito un protocollo di adaptive-radiotherapy off-line.¹

Risultati: I risultati preliminari hanno mostrato che, a

fronte di un dato scintigrafico normale pre-IMRT, in tutti i casi a 2 mesi dal termine del trattamento le curve attività/tempo del flusso salivare presentavano un quadro compatibile con edema acuto post-attinico. Ad 1 anno dal termine della IMRT, il reperto scintigrafico di tutti i pazienti poneva in evidenza il recupero funzionale della GP contro-laterale. Dal punto di vista soggettivo, non è stata osservata tossicità salivare di grado III-IV sec. RTOG, come evidenziato dal questionario.

Xerostomia questionnaire

1. Rate your difficulty in talking due to dryness.
2. Rate your difficulty in chewing due to dryness.
3. Rate your difficulty in swallowing solid food due to dryness.
4. Rate the frequency of your sleeping problems due to dryness.
5. Rate your mouth or throat dryness when eating food.
6. Rate your mouth or throat dryness while not eating.
7. Rate the frequency of sipping liquids to aid swallowing food.
8. Rate the frequency of sipping liquids for oral comfort when not eating.

Table 1. Xerostomia-specific questionnaire - XQC008.

pat.	data nascita	data inizio RT	data fine RT	data inizio FU	superviventi za post RT (mesi)	stato LMO=1, LMO=2, DMO=3, (D=4)	dose tot. prescritta (Gy)	dose per fraction (Gy)	param. ripianificata (PK D=1 o S=0)	dose media PR (cGy)
1	28/03/1953	20/05/2011	15/07/2011	16/07/2011	47	1	66,60	1,80	1	29,35
2	17/11/1938	22/04/2011	08/08/2011	09/08/2011	46	1	69,96	2,12	0	25,51
3	05/08/1949	12/12/2011	13/02/2012	14/02/2012	40	1	70,2	1,8	1	11,92
4	08/12/1938	10/02/2012	27/03/2012	28/03/2012	39	4	70,2	1,8	0	23,27

Table 2. Caratteristiche dei pazienti e del trattamento.

Conclusioni: I nostri dati preliminari mostrano che, ad 1 anno dalla IMRT, vi è una correlazione tra la ripresa del flusso salivare ed il dato della SSGS relativo alla GP preservata. La presenza di un buon livello di salivazione è confermata soggettivamente dai pazienti

Bibliografia

1. Reali A, Anglesio SM, Mortellaro G, Allis S, Bartoncini S, Arcadipane F, Ruo Redda MG. Volumetric and positional changes of planning target volumes and organs at risk using computed tomography imaging during intensity-modulated radiation therapy for head-neck cancer: an "old" adaptive radiation therapy approach. *Radiol Med.* 2014 Sep;119(9):714-20.

C008

DISFAGIA E IPOSCIALIA NEI TUMORI DEL RINOFARINGE E DELL'OROFARINGE: CORRELAZIONE DOSE-VOLUME E VARIAZIONI VOLUMETRICHE DEI MUSCOLI COSTRITTORI DEL FARINGE E DELLE PAROTIDI IN CORSO DI RADIOTERAPIA

M. Paolini¹, L. Deantonio^{1,2}, V. Amisano¹, C. Perotti¹, L. Masini¹, G. Loi³, M. Brambilla³, M. Krengli^{1,2}

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

Scopo: Valutare le variazioni volumetriche dei muscoli costrittori del faringe (MC) e delle ghiandole parotidi durante IMRT in pazienti (pz) affetti da carcinoma del rinofaringe e dell'orofaringe in relazione ai dati dosimetrici e il loro impatto sulla manifestazione di disfagia e iposcialia acuta e tardiva.

Materiali e Metodi: Da 50 pz sottoposti a IMRT-SIB (27 rinofaringe e 23 orofaringe) sono stati estrapolati i parametri dose-volume relativi ai muscoli costrittori (superiore, medio, inferiore e totale) e alle ghiandole parotidi dai DVH dei singoli piani. Tutti i pz sono stati sottoposti a una TC di re-planning a una dose compresa tra 44-54 Gy e gli organi a rischio (OARs) sono stati ricontornati sulla TC acquisita e fusa sul piano di cura originale, con estrapolazione delle variazioni volumetriche degli OARs. La disfagia e l'iposcialia acute sono state valutate con la scala CTCAE v4.0, quelle tardive con la scala RTOG, questionari di qualità di vita (PSS-H&N e QLQ-H&N35) e Rx transito esofageo.

Risultati: I parametri dose-volume e le variazioni volumetriche degli OARs sono riportate in Tabella 1. L'IMRT, ottimizzata sulle parotidi ma non sui MC, ha permesso di rispettare entrambi i "constraints" di dose (ghiandole parotidi dose media 24.9 Gy, MC dose media 51.2 Gy). Al termine del trattamento, 18 pz (36%) hanno manifestato disfagia G0-G1 e 32 pz (64%) G2-3, 21 pz (42%) iposcialia G0-G1 e 29 pz (58%) G2-3. Le variazioni volumetriche dei MC e delle parotidi non risultano correlate al grado di tossicità acuta ($p > 0.05$). Le variazioni volumetriche degli OARs in studio non sono risultate correlate alla dose ricevuta ($p > 0.05$). Ad un follow-up mediano di 17 mesi (range 6-67 mesi), 10 pz (20%) hanno presentato disfagia G1 e 7 pz (14%) G2-3, 32 pz (64%) iposcialia G1 e 8 pz (16%) G2-3. L'analisi di correlazione tra i dati di tossicità tardiva, questionari ed esame endoscopico, con i parametri dose-volume è attualmente in corso.

OAR	Volume iniziale mediano (cc)	Volume ripianificato mediano (cc)	Variazione volumetrica mediana (%)	Dose max mediana (Gy)	Dose mean mediana (Gy)
Mes	6.9	8.5	20	71.9	62.7
Mem	2.1	2.6	17	65.2	51.5
Mei	3.1	3.7	11	60.1	42.9
MC	12.0	14.7	17	71.9	51.2
Gh parotide sinistra	25.0	17.8	24		24.9
Gh parotide destra	22.6	16.2	32		24.9

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

Conclusioni: Durante il trattamento gli OARs subiscono variazioni volumetriche. Il presente studio mostra che l'IMRT può ridurre le dosi agli organi critici. La tossicità acuta presentata dai nostri pz non risulta significativamente correlata alle variazioni volumetriche e dosimetriche dei MC e delle parotidi confermandone l'origine multifattoriale. L'analisi in corso, ci permetterà di comprendere l'impatto dose-volume sulla tossicità tardiva, così da studiare un'ulteriore ottimizzazione del piano di cura IMRT

C009

9PIÙ DI 10 ANNI DI ESPERIENZA NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI DI TESTA-COLLO CON RADIOCHEMIOTERAPIA POSTOPERATORIA CON CISPLATINO SETTIMANALE

A. Hervas, M. Vallejo, D. Candini, J. Dominguez, C. De la pinta, A. Cadavid, M. Escribano, A. Ramos
Servizio di Oncologia Radioterapica, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spain

Obiettivi. Analizzare i risultati di piú di 10 anni di esperienza dello schema di radiochemioterapia (RTCT) postoperatoria basato su cisplatino 40 mg/m²/settimanale in pazienti operati di carcinoma epidermoide di testa-collo.

Materiali e Metodi: Tra ottobre 2003 e giugno 2014, furono trattati 97 pazienti con RTCT postoperatoria nel nostro centro perché presentavano interessamento linfonodale extracapsulare, margine chirurgico positivo o negativo < 5 mm, mediante radioterapia esterna 3D, amministrando una dose di 66 Gy con frazioni di 2 Gy/die, 5 die/settimana e con cisplatino 40 mg/m²/settimanale in forma concomitante

Risultati: L'età media dei pazienti fu di 58.2 anni (36-76); 79 uomini e 18 donne. Gli stadi tumorali furono: 3 pazienti in stadio II, 9 pazienti III, 78 pazienti IVa e 7 pazienti IVb. La localizzazione del tumore primario fu nella laringe in 39 pazienti, cavo orale in 38, orofaringe in 16 e ipofaringe in 4. Il 76.2% dei pazienti ha ricevuto almeno 5 cicli di CT. Un 33% dei pazienti presentò tossicità acuta G3, piú frequentemente mucosite, e non si osservò tossicità G4. La sopravvivenza globale causa specifica a 2 e 5 anni fu dell'81% e del 58%. La sopravvivenza libera da malattia a 2 e 5 anni fu del 74% e 61%. Il fattore relazionato di forma significativa con la sopravvivenza libera da malattia è stato il tempo di amministrazione della radioterapia ≥ 8 settimane dopo la chirurgia

Conclusioni: La radiochemioterapia postoperatoria con cisplatino alle dosi di 40 mg/m²/settimanale con frazionamento classico è un trattamento fattibile e con un buon profilo di tossicità in pazienti con tumori di testa-collo con fattori di rischio di recidiva locoregionale. Il tempo totale di radioterapia ≥ 8 settimane si associò con una diminuzione della sopravvivenza libera da malattia di forma significativa.

C010

DISFAGIA E IRRADIAZIONE DEI MUSCOLI COSTRITTORI DEL FARINGE: CORRELAZIONE CLINICO-DOSIMETRICA IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE E RADIOCHEMIOTERAPIA CON TECNICA SIB VMAT

F. Deodato¹, F. Grifa¹, G. Macchia¹, A.G. Morganti^{1,2}, G. Sallustio³, G. Maselli³, M. Nuzzo¹, V. Picardi¹, C. Digesù¹, M. Ferro¹, F. Labropoulos¹, S. Mignogna⁴, M. Musacchio⁵, S. Cammelli², R. Frakulli², M. Romanella¹, L. Di Lullo⁵, L. Tagliaferri⁶, V. Valentini^{1,6}, S. Cilla⁷

¹UO Radioterapia Oncologica, ³UO Radiologia, ⁴UO Oncologia Generale, ⁷UO Fisica Sanitaria, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ²UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna; ⁵UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁶Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma 6, Italia

Scopo: Correlare la disfagia clinica tardiva con la dose ricevuta dai muscoli costrittori del faringe in pazienti sottoposti a chemioterapia di induzione (CTI) e RT-CT con tecnica SIB-VMAT

Materiali e Metodi: Tra luglio 2010 e gennaio 2015, 51 pazienti con malattia localmente avanzata a carico del distretto cervico-cefalico sono stati sottoposti a CTI e successiva RT-CT concomitante con Cisplatino settimanale. I muscoli costrittori (MC) superiori, medi ed inferiori (S, M ed I) del faringe sono stati successivamente contornati ed è stata effettuata una correlazione dei parametri dosimetrici con la tossicità tardiva faringea.

Tabella. Tossicità tardiva (CTC-AE v. 4.03)

	G0	G1	G2	G3	G4
Iperpigmentazione cutanea (%)	0 (0)	9 (18)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Xerostomia (%)	0 (0)	16 (31)	5 (10)	0 (0)	0 (0)
Fibrosi tessuto connettivo (%)	0 (0)	8 (16)	1 (2)	0 (0)	0 (0)

Risultati: 51 pazienti [M/F: 41/10, età mediana: 56 anni, range 30-77, stadio III: 10 (20%), stadio IV: 41 (80%)] sono stati inclusi nell'analisi. La sede di malattia è stata a livello dell'orofaringe in 21 (40%) pazienti, epifaringe in 10 (20%), cavo orale in 9 (18%), laringe in 5 (10%) e ipofaringe in 6 (12%). La CTI nella maggior parte dei casi (74%) è stata a base di Cisplatino-5-Fluorouracile, con l'aggiunta del Taxotere nel 26% dei casi. La dose erogata alla sede di malattia è stata di 67.5 Gy (in 8 pazienti, 16%) e di 70.5 Gy (in 43 pazienti, 84%), di 60 Gy sulla sede interessata e sui livelli linfonodali ad alto rischio e di 55.5 Gy sui livelli linfonodali a basso rischio, in 30 frazioni con tecnica SIB-VMAT a 2 archi. Con un follow-up mediano di 11 mesi (range 3-44), il grado di disfagia tardiva riscontrata è stato G1 in 6 pazienti (12%) e G2 in 2 pazienti (4%) (CTC-AE v. 4.03). Le altre tossicità tardive registrate sono riportate

in Tabella. Non è stata rilevata alcuna tossicità G3-4. Nell'analisi dei DVH la dose media ricevuta dai MC è stata di 66.2 Gy (S: 67.4 Gy, M e I: 67.2 Gy), con una V50 del 96.9% (S: 97.4%, M: 98.3% e I: 95.9%), una V60 dell' 82.4% (S: 86.8%, M: 90.1% e I: 73.8%). La dose media alla laringe è stata di 63.5 Gy (V50: 94.1% e V60: 66.2%). Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo dei pazienti che hanno presentato disfagia tardiva e quello che non ha presentato questo sintomo.

Conclusione. Da quest'analisi non risulta evidente una correlazione statisticamente significativa tra la dose erogata ai muscoli costrittori e la disfagia clinica tardiva in pazienti sottoposti a chemioterapia di induzione e successiva RT-CT moderatamente ipofrazionata e accelerata con tecnica VMAT-SIB + Cisplatino concomitante.

C011

RADIOCHEMIOTERAPIA CON TECNICA SIB-IMRT/SIB-VMAT NEI TUMORI TESTA-COLLO LOCALMENTE AVANZATI: TOSSICITÀ DEGLI STUDI IRMA

F. Deodato¹, AG. Morganti^{1,2}, G. Macchia¹, G. Serafini³, F. Grifa¹, G. Torre^{1,4}, M. Nuzzo¹, M. Missere⁵, C. Digesù¹, S. Mignogna⁴, M. Specchia⁶, G.C. Mattiucci⁷, G. Sallustio⁵, S. Cammelli², M. Craus⁸, L. Di Lullo⁶, G. Ciammetti⁹, G. Terranova¹⁰, V. Valentini^{1,7}, S. Cilla⁸

¹UO Radioterapia Oncologica, ⁴UO Oncologia Generale, ⁵UO Radiologia, ⁸UO Fisica Sanitaria, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ²UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna, Bologna; ³UO Otorinolaringoiatria, Ospedale di Termoli; ⁶UO Oncologia Medica, ¹⁰UO Otorinolaringoiatria, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁷Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma; ⁹UO Otorinolaringoiatria, Ospedale di Isernia, Italia

Scopo: Valutare la tossicità di un trattamento radio-chemioterapico concomitante ad intensità modulata con tecnica a boost simultaneo integrato (SIB) dopo chemioterapia di induzione in pazienti con malattia localmente avanzata del distretto cervico-cefalico (H&N)

Materiali e Metodi: Gli studi IRMA sono stati descritti dettagliatamente nella tabella. Pazienti con tumori H&N in stadio III-IV, senza progressione di malattia dopo chemioterapia di induzione (CI) sono stati sottoposti a radiochemioterapia settimanale con Cisplatino 30 mg/m² (IRMA 1,2,3,5) o Cetuximab 400 mg/m² (IRMA 4). La radioterapia è stata erogata a dosi di 67.5 Gy in 30 frazioni (IRMA 1, 2 e 4) o 70.5 Gy in 30 frazioni (IRMA 3, 4 e 5) al tumore primitivo e alle aree linfonodali coinvolte, 60 Gy alle aree linfonodali ad alto rischio e 55.5 Gy alle aree linfonodali a basso rischio. È stata utilizzata una tecnica ad intensità modulata statica (IMRT) o volumetrica (VMAT) con boost simultaneo integrato

Risultati: 107 pazienti (età mediana 56 anni, range 30-78, stadio UICC III: n=18, IV: n=89) sono stati inclusi in questa analisi. La CI è stata effettuata con Cisplatino + 5-Fluorouracile in 65 (61%) pazienti e con Docetaxel + Cisplatino + 5-Fluorouracile in 42 (39%) casi. Cisplatino e Cetuximab concomitante sono stati somministrati nell'84% e nel 16% dei pazienti, rispettivamente. Il 51% (n=55) dei casi è stato irradiato con tecnica IMRT-SIB step&shoot a 7 fasci, mentre il 49% (n=52) dei pazienti è stato irradiato con tecnica VMAT-SIB a due archi. Durante la radio-chemioterapia 23 (21%) pazienti hanno sviluppato una mucosite G3, 12 (11%) disfagia G3 e 10 (9,3%) tossicità ematologica. Sono state riscontrate anche 1 (0,9%) leucopenia G4 e 3 (2,8%) G5 (2 neutropenie e 1 infarto miocardico fatale). Il tasso di risposta globale dopo il trattamento radio-chemioterapico è stato dell' 82,2%. Il controllo locale e la sopravvivenza a 2 anni, sono stati rispettivamente del 64,2% e 64,6% (IRMA 1), 57,8% e 56,2% (IRMA 2), 66,4% e 75,5% (IRMA 3), 70,1% e 66,7% (IRMA 4) e 76,5% e 82,4% (IRMA 5) **Table 1**.

Conclusioni: Nella nostra esperienza un trattamento radio-chemioterapico moderatamente ipofrazionato e accelerato dopo chemioterapia di induzione è fattibile. È necessario uno stretto monitoraggio del paziente e l'utilizzo di strategie di supporto durante la RT-CT per la gestione degli effetti collaterali, comunque non superiori a quelli di un trattamento radio-chemioterapico concomitante standard esclusivo.

C012

PROCESSO DI VALIDAZIONE LINGUISTICA DELLA VANDERBILT HEAD AND NECK SYMPTOM SURVEY – VERSIONE ITALIANA (VHNSS-IT) UNA PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASURE PER LA VALUTAZIONE DEI SINTOMI NEI PAZIENTI CON NEOPLASIA DEL DISTRETTO TESTA-COLLO (NTC)

M. Maddalo, N. Pasinetti, F. Foscarini, P. Ghirardelli, D. Greco, L. Costa, L. Pegurri, P. Borghetti, S. Tonoli, E. Arisi, S.M. Magrini, M. Buglione

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

Scopo: validare la traduzione Italiana della VHNSS. La VHNSS è un questionario ideato negli Stati Uniti, strutturato in 50 domande con risposte in scala da 0 (nessun sintomo) a 10 (sintomi gravi), per le quali 13 sottoscale sono state identificate ("Mouth Pain", "General Pain", "Swallow Solid", "Swallow Liquid", "Nutrition", "Mucus", "Dry Mouth", "Speech/Communication", "Taste/Smell", "Dental Health", "Hearing", "Jaw range of motion" e "Neck/Shoulder range of motion"). Inoltre, 3 domande all'inizio del questionario con risposta "si o no" riportano il ricorso a nutrizione entrale, la presenza di denti e l'utilizzo di dentiere

Materiali e Metodi: la VHNSS-IT è stata creata attraverso un processo di validazione linguistica multi-step

che consentisse di ottenere una traduzione chiara, facile da comprendere e concettualmente equivalente alla versione originale. I 3 step principali del processo sono stati: traduzione forward (TF), traduzione backward (TB) e test su paziente (35 soggetti).

Risultati: durante il processo sono state create 2 versioni italiane intermedie: la prima derivante da una riconciliazione di 3 TF indipendentemente prodotte da 3 Oncologi Radioterapisti esperti nel trattamento e nella gestione dei sintomi dei pazienti con NTC, la seconda derivante da modifiche apportate alla prima versione, riportate in [Tabella 1](#), dopo revisione della TB prodotta da un traduttore. Tutti i ricercatori coinvolti in queste due fasi hanno discusso attivamente le possibili soluzioni per la produzione di uno strumento di traduzione che mantenesse un livello di comprensione accessibile dalla maggior parte dei pazienti, senza alterare il significato della sorgente originale. Durante la fase di test su paziente solo 2 pazienti hanno riportato problemi di comprensione e il tasso di problemi di comprensione per singola domanda è stato inferiore al previsto: 2,9% in 16 domande e 5,7% in 1 domanda. Questa fase ha permesso ai pazienti di dare suggerimenti agli investigatori al fine di rendere gli elementi più chiari e facili da capire: il 43% dei pazienti ha proposto una revisione del questionario e la maggior parte di questi suggerimenti, riportati in [Tabella 2](#), sono stati conservati.

Conclusioni: Un valido processo multi-step ha portato alla creazione della versione definitiva della VHNS-IT, uno strumento idoneo per lo screening per i sintomi nei pazienti italiani con NTC e uno strumento ufficiale di misura che possa essere utilizzato in gruppi di ricerca internazionali.

C013

IMPLICAZIONI CLINICHE DELLA CACHESSIA NEOPLASTICA NEL CARCINOMA DELL'OROFARINGE LOCALMENTE AVANZATO SOTTOPOSTO A TRATTAMENTO RADICALE RADIO-CHEMIOTERAPICO

F. Ricchetti¹, R. Mazzola^{1,2}, A. Fiorentino¹, S. Fersino¹, N. Giaj Levra¹, F. Alongi¹

¹Radiation Oncology, Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar-Verona, Italy; ²Radiation Oncology School, University of Palermo, Italy

Scopo: nel trattamento concomitante del carcinoma dell'orofaringe localmente avanzato, il calo ponderale ha effetti detrimentalmente su performance status e compliance al trattamento. La cachessia neoplastica, una sindrome paraneoplastica caratterizzata da ipercatabolismo proteico, gioca un ruolo eziopatogenetico sulla perdita di peso e atrofia muscolare. Scopo dello studio è indagare le implicazioni cliniche conseguenti alla variazione della massa corporea e muscolare, in una serie di pazienti affetti da carcinoma dell'orofaringe localmente avanzato, valutando: a) le modificazioni volumetriche del muscolo sternoscleidomastoideo (SCM); b) i cambiamenti dei diametri trasversali del collo

Materiali e Metodi: ai fini dello studio sono stati sele-

zionati 30 pazienti. I parametri analizzati sono stati definiti retrospettivamente su kV-CBCT con il seguente intervallo temporale: 1th - 8th - 15th - 22th e ultima frazione di trattamento. Lo SCM è stato contornato manualmente e controlateralmente rispetto al lato dominante della neoplasia primitiva, dal capo di inserzione mastoideo alla clavicola. In aggiunta, due diametri trasversali del collo sono stati considerati: 1) passante per il margine caudale del processo laterale di C1; 2) passante per il margine superiore dell'osso ioide. Tre valori soglia di calo ponderale, rispetto al basale, sono stati definiti in accordo a CTCAE v4.0: 5-10-20%

Resultati: l'analisi è stata effettuata su 150 SCM e 300 diametri del collo. I cambiamenti volumetrici più significativi dello SCM sono stati registrati alla 15th frazione (valore medio: -15% or -1.6 cm³; 95% CI: -1.53/+0.31), con una riduzione statisticamente significativa in caso di calo ponderale tra il 5-9% rispetto al basale (p 0.001). Il diametro del collo passante per il margine caudale del processo laterale di C1 si riduce gradualmente con un picco alla 15th frazione (valore medio di 8 mm; 95% CI: -0.96/-0.18). Il diametro passante per il margine superiore dell'osso ioide si riduce significativamente con un picco alla 22th frazione (valore medio di 6 mm; 95% CI: -0.61/0.14). In caso di calo ponderale > 5% rispetto al basale si assiste ad una riduzione graduale fino alla fine del trattamento per entrambi i diametri

Conclusioni: la riduzione volumetrica dei parametri analizzati è correlata alla cachessia neoplastica. I risultati dell'analisi potrebbero essere utili come fattori predittivi e per orientare ulteriori indagini nel campo dell' "Adaptive Radiotherapy".

C014

RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA ACCELERATA AD INTENSITÀ MODULATA CON TOMOTHERAPY ASSOCIATA A CHEMIOTERAPIA IN PAZIENTI CON NEOPLASIA DELL'OROFARINGE: ESPERIENZA DELL'U.O.C. DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DEL POLICLINICO DI MODENA

B. Meduri¹, E. D'Angelo¹, P. Barbieri¹, E. Mazzeo¹, F. Bertolini², R. Depenni², G. De Marco¹, L. Mohammed Lamin¹, P. Giacobazzi¹, A. Ghidini³, F. Bertoni¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena; ²Divisione di Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena; ³U.O.C di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena, Italia

Scopo: Valutare retrospettivamente efficacia e tossicità (tox) di un trattamento radiante ipofrazionato accelerato ad intensità modulata e boost simultaneo integrato (IMRT-SIB) con Tomotherapy, associato a chemioterapia (CT), in pazienti (pz) affetti da carcinoma squamoso localmente avanzato dell'orofaringe (LAOC).

Materiali e Metodi: Tra luglio 2009 e febbraio 2014, 67 pz consecutivi con LAOC hanno ricevuto un tratta-

mento IMRT-SIB con Tomotherapy; l'88% dei pz è stato sottoposto a CT concomitante con Cisplatino. Il 7% dei pz erano in stadio I-II, il 7% in stadio III e l'86% in stadio IVA. Le dosi prescritte sono state di 66 - 60 - 54 Gy in 30 frazioni da 2,2 - 2 - 1,8 Gy rispettivamente al planning target volume (PTV) della malattia macroscopica, al PTV linfonodale ad alto rischio e al PTV linfonodale a basso rischio. Le tox acute e tardive sono state rilevate mediante le scale RTOG (cutanea, mucosa orale, salivare, laringea) e CTCAE-4 (ematologica, disfagia, disgeusia, trisma, necrosi mandibolare). La sopravvivenza libera da malattia (PFS), la sopravvivenza libera da progressione locoregionale (local-PFS), la sopravvivenza libera da metastasi a distanza (MFS) e la sopravvivenza globale (OS) sono state stimate con il metodo di Kaplan-Meier

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 38 mesi (range 14-70). Tutti i pz hanno completato la radioterapia, la durata mediana del trattamento radiante è stata di 43 gg, 6 pz hanno sospeso temporaneamente il trattamento RT per tossicità (mediana: 5 giorni). L'88% dei pz ha avuto una risposta completa. Le stime a 3 anni di local-PFS, MFS, PFS e OS sono state rispettivamente 88%±0.04SE, 91%±0.04SE, 82%±0.05SE, 83%±0.04SE. Le tox acute massime rilevate sono state: mucosa G3: 31%, cutanea G3 15%, disfagia G3 24%, leucopenia G3 5%. Le tox tardive massime rilevate: xerostomia G2 36%, mucosa G2 23%, cutanea G2 12%, laringea G2 17%, disfagia G2 14%, osteonecrosi della mandibola 3%, trisma 9%.

Conclusioni: I risultati dimostrano che l'associazione di CT a un trattamento radiante moderatamente ipofrazionato effettuato con tecnica IMRT-SIB con Tomotherapy garantisce ottimi risultati in termini di controllo di malattia senza incrementare il tasso di tox rispetto a trattamenti RT-CT con frazionamento standard. Tali risultati ci hanno indotto ad elaborare un trial clinico randomizzato con un ipofrazionamento più spinto con l'obiettivo di ottenere un miglioramento del controllo locale senza un contestuale aumento della tossicità

C015

TOSSICITÀ ED EFFICACIA DEL TRATTAMENTO RADIANTE CON TECNICA VMAT E BOOST SIMULTANEO INTEGRATO IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE DEL DISTRETTO TESTA-COLLO LOCALMENTE AVANZATO: RISULTATI PRELIMINARI

D. Franceschini, C. Franzese, E. Villa, E. Clerici, A. Tozzi, G. D'Agostino, T. Comito, C. Iftode, A. Ascolese, F. De Rose, P. Navarra, A. Stravato, G. Reggioli, V. Palumbo, A. Fogliata, P. Mancosu, M. Scorsetti

Dipartimento di Radioterapia e Radiochirurgia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (MI), Italia

Scopo: Ridurre il tempo totale di trattamento senza incrementare la tossicità acuta è uno dei principali obiettivi della radioterapia nel trattamento dei tumori

del distretto testa collo. La terapia volumetrica modulata ad arco (VMAT) con boost simultaneo integrato (SIB) si è dimostrata in grado di migliorare la prognosi e il profilo di tossicità. I dati di pazienti con tumore del distretto testa collo in stadio III-IV trattati con VMAT-SIB sono stati analizzati, ricercando una correlazione tra le dosi agli organi a rischio e la tossicità.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati 102 pazienti trattati tra dicembre 2008 e agosto 2014. I pazienti sono stati trattati con VMAT (RapidArc) e SIB in 33 frazioni per una dose totale di 69.96 Gy e 54.45 Gy, erogati rispettivamente alla malattia tumorale e al volume a basso rischio, trattato a scopo profilattico. Riguardo agli organi a rischio, sono state analizzati diversi parametri dosimetrici. Riguardo ai volumi bersaglio, sono state calcolate le dosi near-to-minimum e near-to-maximum D98% e D2%, e il volume che riceveva il 95 e il 107% delle dosi prescritte, gli indici di conformità e omogeneità. La tossicità è stata valutata in base alla scala CTCAE 3

Risultati: La V30Gy, V40Gy e V70Gy della mucosa del cavo orale sono risultate correlate al grado di tossicità mucosa. Riguardo alle ghiandole salivari, è risultata significativa solo la D2/3V ricevuta da una delle due parotidi. Quasi tutti i parametri analizzati per il muscolo costrittore inferiore del faringe sono risultati significativi, mentre non sono state trovate correlazioni dosimetriche per i costrittori superiore e medio. Con un follow up mediano di 19 mesi, la sopravvivenza globale a 3 e 5 anni è risultata essere 83%±4% e 73%±10% rispettivamente. La sopravvivenza globale media è stata 51±3 mesi. La sopravvivenza libera da malattia a 3 e 5 anni è stata 71%±7% e 34%±16% rispettivamente. La sopravvivenza libera da malattia media è stata 43±3 mesi.

Conclusioni: La tecnica RapidArc con SIB ha dimostrato un buon profilo di tossicità e risultati incoraggianti in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia per pazienti affetti da tumore del distretto testa collo in stadio III-IV.

C016

VALUTAZIONE RETROSPETTIVA DELLA TOSSICITÀ ACUTA CORRELATA ALL'UTILIZZO DI CETUXIMAB NEL CARCINOMA SQUAMOCELLULARE DEL DISTRETTO TESTA COLLO IN ASSOCIAZIONE A RADIOTERAPIA E NEL SETTING RICORRENTE/METASTATICO: ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE

A. Mancuso, F. Meacci, M. Di Perna, I. Furfaro, L. Poggesi, G. Carta, I. Giacomelli, L. Di Brina, P. Bonomo, F. Paiar, L. Livi

SOD Radioterapia Oncologica, Università di Firenze, Firenze, Italia

Scopo: Valutare retrospettivamente l'incidenza di tossicità acuta di cetuximab (CTX) in associazione alla radioterapia (RT) nel setting curativo e, come componente di regime polichemioterapico, di malattia ricorrente/metastatica.

Materiali Metodi: Nel periodo 2007-2015, 73 pazienti affetti da carcinoma squamocellulare testa-collo sono stati trattati con CTX nel setting radicale (in associazione al trattamento radiante) e/o nel setting ricorrente/metastatico come componente di terapia sistemica di prima linea. La tossicità acuta è stata valutata con scala NCI CTCAE v.4

Risultati: Dell'intera coorte, 35 pazienti (49,3%) hanno ricevuto CTX in associazione alla RT ad intento curativo, mentre a 41 (56,1%) CTX è stato somministrato come terapia sistemica di prima linea ad intento palliativo (4 pazienti appartengono ad entrambi i gruppi). L'età mediana è stata pari a 68,5 anni e il 76,7% era di sesso maschile. Alla diagnosi, l'indice di comorbidità mediano valutato con Charlson Comorbidity Index è stato pari a 7 (range 2-13); 20 (27,3%) erano non fumatori o con minima storia di tabagismo (<10 pck/years). Le sottosezioni più rappresentate nello studio erano l'orofaringe (32,8%) e il laringe (32,8%). Nei pazienti sottoposti a trattamento curativo, il numero mediano di cicli di CTX somministrati in corso di RT (DTF pari a 66-70 Gy a frazionamento convenzionale in tutti i casi) è stato pari a 6; la mucosite acuta G3-G4 è stata riscontrata nel 54,2% e la dermatite attinica G3-G4 nel 48,5%. La tossicità severa, soprattutto cutanea, ha determinato la sospensione prolungata (> 7 giorni) del trattamento RT in 15 casi (12 completati entro il dicembre 2010). Nel sottogruppo di pazienti ai quali il CTX è stato somministrato come CT di prima linea per malattia ricorrente/metastatica, in 22 (53,6%) è stato adottato uno schema a 3 farmaci (cis/carboplatino, 5FU, CTX), in 11 (26,8%) a 2 farmaci (carboplatino/CTV), in 8 (19,6%) differenti combinazioni tra cui CTX in monoterapia. Nella tossicità acuta, l'incidenza di rash acneiforme G2-G3 è stata del 21,9%. L'incidenza di ipomagnesemia G2-G4 è stata modesta (7,3%), rara la comparsa di reazioni infusionali G3-G4 (4,8%).

Conclusioni: L'analisi retrospettiva della nostra casistica conferma, in via indiretta, l'efficacia della gestione terapeutica e dell'expertise nel controllo della tossicità acuta associata alla combinazione CTX+RT e, d'altro canto, il buon profilo di tollerabilità del farmaco nella malattia recidiva/metastatica.

C017

LA CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE NEL TRATTAMENTO DELLA ETEROPLASIA RINOFARINGEA LOCALMENTE AVANZATA: ANALISI DEI FATTORI PREDITTIVI DI SCARSA COMPLIANCE AL TRATTAMENTO CHEMIO-RADIOTERAPICO CONCOMITANTE

V. Nardone, P. Tini, M. Crociani, G. Battaglia, P. Pastina, T. Carfagno, L. Pirtoli

UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia

Scopo: Lo scopo di questo lavoro è analizzare la compliance del paziente al trattamento radioterapico concomitante a chemioterapia a base di cisplatino dopo chemioterapia di induzione secondo schema TPF.

Materiali Metodi: Lo studio, con setting retrospettivo, prende in esame una casistica comprendente 16 pazienti trattati con chemioterapia di induzione (TPF) e successivamente con radioterapia ad intensità modulata con boost simultaneo concomitante (IMRT-SIB) a chemioterapia con cisplatino/settimanale (35 mg/m²/settimanale), per neoplasie del rinofaringe, presso la U.O.C. di Radioterapia dell'Università di Siena, Policlinico Santa Maria alle Scotte, da Maggio 2010 fino a Gennaio 2015. La compliance al trattamento chemioterapico concomitante è stata valutata in base al numero di cicli di chemioterapia concomitanti effettuati, il numero di giorni di interruzione della chemio-radioterapia, la tossicità ematologica (valutata secondo CTCAE), la tossicità loco-regionale (cutanea e grado di mucosite), il performance status del paziente alla diagnosi ed al termine del trattamento.

Risultati: L'analisi dei dati ha evidenziato una correlazione statisticamente significativa tra il numero di cicli di chemioterapia concomitante (CDDP settimanale) completata e la tossicità ematologica durante la chemioterapia di induzione (grado di anemia p<0,001, grado di neutropenia p=0,017), l'età del paziente (p=0,043) e il performance status finale al termine del trattamento integrato (p=0,048). Inoltre la tossicità ematologica (grado di anemia p<0,001) rilevata durante la chemioterapia di induzione, l'età del paziente (p=0,016) e il numero di cicli di TPF effettuati (p=0,003) sono correlati significativamente con il numero di giorni di interruzione del trattamento chemio-radioterapico.

Conclusioni: La chemioterapia di induzione, pur non essendo lo standard terapeutico, rappresenta una valida opzione nel caso di trattamenti del distretto testa collo, come dimostrano i recenti studi (AVAPO 2014). La conoscenza dei fattori che possono inficiare la compliance del paziente al trattamento chemio-radioterapico concomitante potrebbe risultare determinante per la scelta del migliore approccio terapeutico, applicabile potenzialmente anche in altre eteroplasie del distretto testa-collo.

C018

STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO SULLA FATTIBILITÀ E L'UTILITÀ, SIA PER I MEDICI (MD) CHE PER I PAZIENTI (PZ), DELL'IMPIEGO DEL QUESTIONARIO VANDERBILT HEAD AND NECK SYMPTOM SURVEY VERSIONE ITALIANA (VHSS-IT) PER LA VALUTAZIONE DEI SINTOMI NEI PZ CON NEOPLASIA DEL DISTRETTO TESTA-COLLO (NTC)

M. Maddalo, L. Costa, F. Trevisan, S. Pandini, P. Ghirardelli, L. Bardoscia, L. Pegurri, N. Pasinetti, M. Urpis, L. Triggiani, S. Tonoli, S.M. Magrini, M. Buglione

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

Scopo: effettuare uno studio pilota sulla fattibilità e l'u-

tilità dell'impiego della VHNS-IT, un questionario per la valutazione dei sintomi nei pz con NTC, la cui traduzione italiana è recentemente stata validata (Abstract AIRO 2015 n 0253).

Materiali e Metodi: Sono stati reclutati 38 pz con NTC e 6 md. Per i primi 3 pz la visita è stata effettuata come d'abitudine. Dopo la visita il md doveva valutare il questionario e riportare tempo di revisione (TR), se l'impegno di tempo era accettabile, se il questionario era facile da utilizzare e se il pz aveva riportato sintomi che non erano stati valutati durante la visita. Per gli ultimi 3 pazienti il md doveva rivedere il questionario prima della visita, riportandone poi l'utilità globale (UG) nell'identificare i sintomi e nel guidare la visita con il paziente. Per i pz sono stati valutati tempo di completamento (TC), aiuto da parte del caregiver (AC) e distribuzione dei punteggi di risposta relativi all'intensità dei sintomi (IS)

Risultati: Il TR mediano è stato di 2'15". Tutti i md hanno giudicato il TR accettabile e il questionario di facile impiego; il tasso di UG percepita è stato del 100%. 4 su 6 md hanno identificato sintomi che non erano stati presi in considerazione durante la visita. I sintomi erano relativi a problemi di deglutizione, xerostomia, presenza di secrezioni, dolore, problemi a parlare e problemi di udito. Il 30% dei pz ha chiesto AC: questi pz avevano un'età sensibilmente maggiore ($p < 0.001$). Il TC mediano è stato di 6'57". Il TC è stato influenzato dall'età del pz ($p=0.02$), dal grado di istruzione ($p=0.023$) e dal tipo di occupazione ($p=0.004$). Il tempo dall'inizio del trattamento radiante (inferiore o maggiore di 6 mesi) e la chirurgia sono state considerate come variabili che potessero influenzare i punteggi medi di IS per sottoscala. In [Figura 1](#) sono riportati i risultati significativi o con tendenza alla significatività visto il piccolo numero di pazienti

Conclusioni: Il TR da parte dei md è risultato accettabile. Il TC da parte dei pz è risultato simile a quello riportato in letteratura per altre PRO measures. I risultati ottenuti relativi all'IS e alla loro correlazione con il tipo di trattamento sono coerenti con quanto precedentemente riportato in letteratura. La VHNS-IT si è dimostrata uno strumento utile ed idoneo ad identificare i sintomi che richiedono educazione, intervento o rinvio ad altri specialisti, nei pz italiani affetti da NTC.

C019

DISFAGIA E PERDITA DI PESO NEI PAZIENTI CON NEOPLASIA DEL DISTRETTO TESTA COLLO TRATTATI CON RADIO-CHEMIOTERAPIA: ANALISI RETROSPETTIVA DELLE TOSSICITÀ PER L'OTTIMIZZAZIONE DEI TRATTAMENTI RADIOTERAPICI

S. Bertocci¹, L. Lastrucci², V. Bini³, R. De Majo², A. Rampini², G. Buonfrate², S. Borghesi², P. Pernici², P.G. Gennari², C. Ceccarelli², S. Nanni⁴

¹Radioterapia Oncologica, AOU Careggi Firenze;

²U.O. Radioterapia, ospedale San Donato Arezzo;

³Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia; ⁴Radioterapia AOUS Le Scotte Siena, Italia

Scopo: La radio-chemioterapia concomitante nelle neoplasie del distretto testa-collo è correlata ad elevata tossicità sia acuta che tardiva. Questo studio valuta l'incidenza e il grado della disfagia e del calo ponderale in relazione a fattori clinici e tecnici che possono essere predittivi di tossicità severa

Materiali e Metodi: 275 pazienti di cui 227 maschi e 48 femmine, con neoplasia del distretto testa-collo, sono stati trattati con radio-chemioterapia dal 1992 al 2014 presso l'Ospedale San Donato di Arezzo. L'età mediana era di 57 aa (range 18-76) e il follow-up medio di 3.5 anni. Nel 82% dei casi il trattamento è stato a scopo radicale e nel 18% post-operatorio. 169 pazienti sono stati trattati con tecnica 2D-3D e 106 con tecnica IMRT. La dose media somministrata è stata di 66.7 Gy (range 60-74). Le schedule di chemioterapia più utilizzate comprendevano l'utilizzo di Cisplatino e di 5-Fluoro-Uracile. Le tossicità, acute e cronica, sono state valutate secondo la scala CTCAE v. 4.0.

Risultati: il 4% dei pazienti è deceduto per tossicità acuta. La tossicità acuta di grado 1-2 e di grado 3-4 è stata osservata rispettivamente nel 30% e nel 70 % circa dei casi; la tossicità tardiva di grado 0, di grado 1-2 e di grado 3-4 nel 10%, 70% e 20% rispettivamente. Il calo ponderale risulta presente nel 60% dei casi durante il trattamento e nel 15% nel successivo follow-up. La disfagia acuta è stata osservata nel 30% dei pazienti e la tardiva nel 20%. La perdita di peso risulta correlata con la sede del tumore primitivo (orofaringe), con l'età e la tecnica radioterapica. La disfagia è correlata alla dose e alla eventuale chirurgia di recupero.

Conclusioni: i pazienti con neoplasia dell'orofaringe in trattamento radiochemioterapico vanno incontro frequentemente a disfagia e a perdita di peso. Tali pazienti possono essere valutati per strategie di Adaptive Radiotherapy con l'obiettivo di ottimizzare il trattamento.

C020

TOSSICITÀ ACUTA E TARDIVA DELLA RADIOTERAPIA 3D ASSOCIATA O MENO A CHEMIOTERAPIA NEL DISTRETTO TESTA-COLLO IN RELAZIONE ALL'UTILIZZO DELLA AMIFOSTINA: ESPERIENZA DECENNALE DI TARANTO

R. Marchese, G. Della Vittoria Scarpati, F. Costantini, A. Nikolaou, G. Lazzari, M.P. Ciliberti, A.M. Crastolla, A.R. Marsella, M. Soloperto, G. Porrizzo, M. Monis, S. Devicienti, G. Silvano

S.C. Radioterapia Oncologica Ospedale Moscati Taranto, Italia

Scopo: Numerosi dati in Letteratura dimostrano che l'amifostina riduce il rischio di mucosite e l'incidenza della xerostomia, comuni effetti collaterali della radio-chemioterapia sul distretto cervico-cefalico, che alterano sensibilmente la qualità di vita del paziente. Scopo di questo studio è valutare la tossicità acuta e tardiva in termini di mucosite e xerostomia in pazienti con neoplasie del distretto testa-collo trattati con radioterapia 3D (RT) o radiochemioterapia (RCT) adiuvante o escl-

siva, con o senza l'utilizzo dell'amifostina.

Materiali e Metodi: Tra gennaio 2005 e dicembre 2014, sono stati trattati presso la S.C. di Radioterapia di Taranto, 280 pazienti di età compresa tra 32 e 88 anni affetti da neoplasia squamosa limitata e/o localmente avanzata della regione testa-collo che hanno terminato la dose prescritta di radioterapia e il cui piano di trattamento mostrava una dose media alle parotidi superiore a 25 Gy. La radioterapia è stata erogata con tecnica 3D e dal 2013 mediante tecnica IMRT-VMAT, con dose di 2 Gy/die per 5 giorni a settimana e dose totale compresa tra 50 e 70 Gy rispettivamente sulle stazioni linfonodali locoregionali e sul tumore primitivo. La dose erogata alle parotidi veniva calcolata sulla base dei DVH ed espressa in termini di dose media e dose massima ad entrambe le parotidi. La chemioterapia veniva somministrata con Cisplatino (100 mg/m² ogni tre settimane o 40 mg/m² settimanale). L'amifostina veniva somministrata alla dose di 200 mg/m² quotidianamente 30 minuti prima della radioterapia. L'intensità di dose dell'amifostina (DI) veniva misurata come la percentuale di somministrazioni di amifostina, in relazione al numero di frazioni di RT eseguite. I motivi principali di esclusione dal trattamento con amifostina erano: età avanzata (oltre 70 anni), ipotensione arteriosa o scelta del medico sulla base di altre comorbidità. La tossicità veniva valutata con la scala CTCAE (ver. 4.0). Per l'analisi statistica veniva utilizzato il test del 2 e il test Odds ratio per determinare le differenze significative tra i gruppi e confrontare i risultati

Risultati: Di tutti i pazienti valutati, 134 (47.8%) erano stati precedentemente sottoposti a chirurgia su T e/o su N. In totale 106 pz (37.8%) venivano sottoposti a sola radioterapia di cui 68 pazienti (64.1%) in modalità adiuvante e 38 pazienti (35.9%) in modalità esclusiva. I rimanenti 74 pazienti (62.2%) venivano sottoposti a trattamento integrato radiochemioterapico (in 52 pazienti, cioè nel 70.2% la RCT veniva somministrata in modalità adiuvante e nel 29.8% dei pazienti RCT esclusiva). La dose media alle parotidi era 40.2 Gy mentre la dose massima era 68 Gy. L'amifostina è stata somministrata in 123 pazienti di cui 49 pazienti (39.8%) trattati con RT o RCT esclusiva, 65 pazienti (52.8%) con RT o RCT adiuvante e 9 pazienti (7.4%) con RT o RCT di salvataggio. Per quanto concerne la valutazione della mucosite (Tabella 1), non vi erano differenze statisticamente significative tra i pazienti trattati e quelli non trattati con amifostina, quando non stratificati per DI dell'amifostina. In 30 pazienti (10.7%), non è stato possibile effettuare la valutazione della xerostomia cronica perché persi al follow-up subito dopo la fine del trattamento. Per i pazienti rivisti in ambulatorio dopo il termine del trattamento, i risultati in termini di tossicità tardiva (Tabella 2) mostrano una significatività statistica in relazione all'utilizzo o meno dell'amifostina. Abbiamo quindi valutato, il grado di mucosite in relazione alla DI di amifostina utilizzata. Nei pazienti trattati con sola radioterapia, la DI di amifostina era 100% in 12 pts (24.5%); 90% ≤ DI ≤ 99% in 10 pts (20.4%); 80% ≤ DI ≤ 89% in 7 pts (14.3%); 60% ≤ DI ≤ 79% in 10 pts (20.4%); DI < 60%

in 10 pts (20.4%). Nel gruppo trattato con RCT, la DI di amifostina era invece del 100% in 19 pts (25.7%); 90% ≤ DI ≤ 99% in 8 pts (10.8%); 80% ≤ DI ≤ 89% in 4 pts (5.4%); 60% ≤ DI ≤ 79% in 19 pts (25.7%); DI < 60% in 24 pts (32.4%). La relazione esistente tra la DI di amifostina e il grado di tossicità è espressa nelle tabelle 3 e 4, rispettivamente per i pazienti trattati con sola RT o con RCT, schematizzando tra DI > 80% e < 80%. Si è osservata una differenza significativa in termini di riduzione della mucosite utilizzando una DI di amifostina ≥ 80%

Conclusioni: dall'analisi decennale su 280 pazienti, pur considerando le variabili legate all'avvento della tecnologia IMRT, si può affermare che l'utilizzo dell'amifostina è da ritenersi valido ed efficace nel ridurre effetti collaterali acuti e tardivi del trattamento radiochemioterapico quali mucosite e xerostomia. Dal nostro studio emerge che l'amifostina offre un vantaggio maggiore in termini di tossicità tardiva piuttosto che acuta, ma la mucosite migliora solo con una DI di amifostina ≥ 80%. La compliance all'amifostina, quando eseguita in pazienti selezionati per età e in assenza di particolari comorbidità, è da ritenersi molto buona e pertanto, sulla base della nostra analisi, se ne consiglia l'utilizzo al fine di ottenere maggiore tolleranza al trattamento e migliore qualità di vita nei pazienti con neoplasia del distretto testa-collo, qualora la dose alle parotidi risulti superiore a 25 Gy, anche utilizzando tecnica IMRT.

C021

PROFILO E FATTORI DI RISCHIO DI RICADUTA IN PAZIENTI OPERATI PER NEOPLASIA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE CON INTERESAMENTO ILARE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MONO-ISTITUZIONALE DI 202 PAZIENTI

P. Borghetti¹, Barbera¹, Ciccarelli², F. Trevisan², S.M. Bonù², P. Vitali¹, S. Pedretti¹, M. Maddalo¹, N. Pasinetti¹, L. Triggiani², B. Caraffini¹, N. Bonetti¹, M. Buglione², S.M. Magrini²

¹Radioterapia, Spedali Civili di Brescia; ²Radioterapia, Università degli Studi di Brescia, Italia

Scopo: valutare il profilo di ricidiva in pazienti operati per NSCLC con metastasi linfonodale ilare (N1) non sottoposti a trattamento locale adiuvante; identificare fattori clinico patologici, terapeutici e nodali in grado di predire il rischio di ricaduta loco-regionale identificando una popolazione selezionata di pazienti che potrebbe beneficiare di radioterapia adiuvante

Materiali e Metodi: tutti i pazienti con diagnosi di NSCLC N1 sottoposti a chirurgia presso gli Spedali Civili di Brescia tra il 2001 ed il 2011 sono stati identificati. I dati relativi all'esame istologico sono stati rivisti e confermati. I pazienti con margini chirurgici positivi, sottoposti a trattamenti neoadiuvanti o a radioterapia postoperatoria (PORT) sono stati esclusi. La ricaduta locoregionale è stata definita come ripresa di malattia a livello del letto chirurgico, ilare ipsilaterale o mediastinico. Le ricidive sono state censite al primo

evento di fallimento. Overall survival (OS), progression free survival (PFS), freedom-from local recurrence (FFLR) e freedom-from distant metastasis (FFDM) sono state calcolate con il metodo di Kaplan-Meier. L'analisi multivariata è stata condotta utilizzando la regressione di Cox

Tabella 1.

Caratteristiche	N (%)
•età alla diagnosi	
< 65	74 (36,6%)
≥ 65	128 (63,4%)
•Istologia	
Squamoso	105 (52,0%)
Adenocarcinoma	83 (41,1%)
Altri	14 (6,9%)
•Grading	
G1	2 (1,0%)
G2	82 (40,6%)
G3	103 (51,0%)
Gx	15 (7,4%)
•pT (TNM VII ed.)	
T1a	15 (7,4%)
T1b	35 (17,3%)
T2a	68 (33,7%)
T2b	31 (15,3%)
T3	33 (16,3%)
T4	20 (9,9%)
•Stadio Patologico	
II A	114 (56,4%)
II B	31 (15,3%)
III A	57 (28,2%)
•Chirurgia	
Resezione atipica	5 (2,5%)
Lobectomia	165 (81,7%)
Pneumonectomia	32 (15,8%)
•Linfoadenectomia	
Ilare	39 (19,3%)
Ilo-mediastinica	163 (80,7%)
•Chemioterapia adiuvante	
no	152 (75,2%)
sì	50 (24,8%)
•Stazioni linfonodali	
Ilari/interlobari	134 (66,3%)
Periferiche	40 (19,8%)
Entrambe	28 (13,9%)
•ECE	
no	184 (91,1%)
sì	18 (8,9%)
•n. linfonodi positivi	
1	87 (43,0%)
≥2	115 (56,9%)
•n. linfonodi esaminati	
< 10	121 (59,9%)
≥ 10	81 (40,1%)
•LNR	
≤ 0,15	61 (30,2%)
> 0,15	141 (69,8%)

Risultati: Dei 285 pazienti operati dal 2001 al 2011, 202 hanno rispettato i criteri di inclusione. Di questi, il 24,8% dei pazienti hanno ricevuto chemioterapia adiuvante. Il follow up mediano è stato 39 mesi. Il totale delle recidive considerate al primo evento è stato 118 (64,4%): 44 (24%) LR, 74 (40,4%) DM. L'OS a 5 anni si è attestata al 39,2%, la PFS a 5 anni al 33,3%. I pazienti con recidiva presentavano una OS significati-

vamente peggiore rispetto a quelli senza recidiva e i pazienti con DM manifestavano una OS ulteriormente peggiore a quella dei pazienti con LR ($p < 0.001$). All'analisi multivariata, l'estensione extra capsulare -ECE- (RR 2.10, p 0.01) e il rapporto linfonodale (positivi/esaminati) -LNR- > 0.15 (RR 1.68, p 0.015) sono associati ad una peggiore PFS. La presenza di ECE e LNR > 0.15 è risultata correlate con una peggiore FFLR (RR 3.04 and 4.42, rispettivamente). L'istotipo adenocarcinoma correla con una sfavorevole FFDM (RR 1.97, $p = 0.013$).

Conclusioni: Le ricadute locoregionali si verificano nel 24% dei pazienti operati per NSCLC pN1. I fattori nodali quali l'elevato LNR e l'ECE predicono un maggiore rischio di ricaduta locoregionale. Sono necessari dati prospettici finalizzati a rivalutare il ruolo di una moderna PORT in paziente selezionati.

C022

L'ISTOLOGIA E LO SCHEMA DI CHEMIOTERAPIA INFLUENZANO I RISULTATI DEL TRATTAMENTO RADIO-CHEMIOTERAPICO NEOADIUVANTE NEL NSCLC LOCALMENTE AVANZATO?

B. Floreno, E. Molfese, A. Di Donato, A. Sicilia, P. Trecca, S. Silipigni, E. Ippolito, R.M. D'Angelillo, S. Ramella, L. Trodella

Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma, Italia

Obiettivo: Circa il 30% dei pazienti affetti da neoplasia polmonare non-small cell presentano una malattia in stadio localmente avanzato o III stadio. Per tale stadio di malattia le opzioni terapeutiche includono la radiochemioterapia radicale o trattamenti di induzione seguiti da chirurgia. I principali end-points dei trattamenti di induzione sono il downstaging patologico, il tasso di reseccabilità e di pneumonectomia. Obiettivo dello studio è valutare quanto l'istologia e lo schema di chemioterapia influenzano i risultati di un trattamento radiochemioterapico integrato neoadiuvante

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati i dati di quattro studi consecutivi pubblicati su pazienti trattati con radio-chemioterapia neoadiuvante dal 1992-2007. La popolazione dello studio era costituita da 199 pazienti (87% maschi, 63 ± 9 età media, 48% carcinoma squamocellulare (SCC), 65% stadio IIIA). Tutti i pazienti sono stati irradiati con volumi involved field e con una dose totale di 50.4 Gy (frazionamento di 1.8 Gy/die). Lo schema di chemioterapia concomitante utilizzato è stato a base di Carboplatino/Cisplatino + 5-FU, Gemcitabina settimanale (GEM) o Cisplatino + Gemcitabina settimanale (P-GEM).

Risultati: L'utilizzo di chemioterapici di nuova generazione (GEM e P-GEM) è associato ad una maggiore tossicità G3-G4 ematologica (5,5-8,7% vs 30%) e non ematologica (2,2% vs 6,5-8%) rispetto ai vecchi farmaci (Carboplatino/Cisplatino e 5-FU). Una risposta clinica parziale è stata osservata nel 74% dei casi. Il 37% dei pazienti è risultato non eleggibile per resezione chirurgica. È stato confermato l'impatto sugli end-points di

sopravvivenza della resezione chirurgica, del downstaging patologico e della risposta tumorale. Il tipo di chemioterapia concomitante alla radioterapia influenza il downstaging patologico, il tasso di risposta e di pneumonectomia, mentre l'istologia squamocellulare influenza il tasso di risposta e la sopravvivenza cancro specifica

Conclusioni: L'utilizzo di chemioterapici di nuova generazione influenza la risposta, il tasso di reseccabilità, il downstaging patologico e la sopravvivenza cancro specifica. L'istologia squamocellulare è associata significativamente ad una migliore risposta al trattamento, probabilmente per l'utilizzo di Gemcitabina

C023

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA (SBRT) NEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE STADIO I

F. Labropoulos¹, F. Salvi², M. Palombarini³, F. Deodato¹, S. Cilla⁴, A.G. Morganti^{1,5}, G. Macchia¹, C. Digesù¹, M. Ferro¹, G. Torre¹, C. Annese¹, A. Galuppi⁵, S. Cammelli⁵, S. Ramaceri¹, L. Di Lullo⁶, L. Caravatta^{1,7}, M. Balducci⁸, G.C. Mattiucci⁸, V. Valentini^{1,8}, G. Frezza²

¹UO Radioterapia Oncologica, ⁴UO Fisica Sanitaria, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ²UO Radioterapia Oncologica, ³UO Fisica Sanitaria, Ospedale Bellaria, Bologna; ⁵UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna, Bologna; ⁶UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁷Radioterapia sperimentale, Centro di Radioterapia e Medicina Nucleare, P.O. Businco, Cagliari; ⁸Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo: Riferire sui risultati clinici di un trattamento con radioterapia stereotassica guidata dalle immagini (IG-SBRT) in pazienti affetti da neoplasia polmonare (NSCLC) in stadio I.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati 110 pazienti (M/F: 30/80, età mediana 77 anni, range 48-96) di cui 50.9% tipizzati istologicamente e 49.1% con diagnosi strumentale. 57 pazienti (51.8%) hanno eseguito una PET di stadiazione (SUV max medio: 3.98, range 1.8-27.6). In 98 pazienti (89%) il nodulo era localizzato perifericamente a più di 2 cm dalle vie aeree principali o a più di 1 cm dai grossi vasi. Il CTV è stato definito come GTV + 5 mm e il PTV come CTV + \geq 5 mm di margine in anteroposteriore e latero-laterale e + \geq 10 mm di margine in longitudinale. La tossicità polmonare è stata valutata con la scala RTOG/EORTC. La dose mediana prescritta all'isodose dell'80% è stata di 50 Gy in 5 frazioni (range 45-60 Gy), erogata con tecnica 3DCRT a 7-12 campi fissi non coplanari. Set-up e organ motion sono stati controllati ed eventualmente corretti con l'ausilio di una KV cone beam CT giornalmente

Risultati: La tossicità del trattamento è stata prevalentemente di grado lieve-moderato ed è dettagliata in tabella. Solo un paziente ha avuto una tossicità clinico-

radiologica di grado 3. Con un follow-up mediano di 24.2 mesi, 16 (14.5%) e 9 (8.2%) pazienti hanno recidivato localmente o sui linfonodi di drenaggio, rispettivamente. Il tempo mediano di comparsa della recidiva locale è stato di 17.6 mesi e il controllo locale (CL) a 2 anni è stato del 90%. L'analisi dei dati ha dimostrato una correlazione tra il CL di malattia e le dimensioni del tumore: 91.7% nei T1a; 81.1% nei T1b e 80% nei T2a rispettivamente, senza differenza significativa tra i pazienti con diagnosi istologica e quelli con diagnosi strumentale. 22 (2%) pazienti hanno manifestato progressione sistemica, con una sopravvivenza globale dell'80.1% e una sopravvivenza cancro specifica del 90.9% a 2 anni

Conclusioni: Il nostro studio conferma l'efficacia e la fattibilità della IG-SBRT in pazienti affetti da NSCLC in stadio I correlando il controllo locale di malattia con le dimensioni del tumore.

Tabella. Tossicità acuta e tardiva (RTOG/EORTC)

	G0	G1	G2	G3	G4
Tossicità Acuta (%)	108 (98)	2 (2)	0	0	0
Tossicità Tardiva (%)					
Clinica	103 (94)	3 (3)	3 (3)	1*(1)	0
Radiologica	36 (33)	66 (60)	7 (6)	1*(1)	0

* stesso paziente

C024

VALUTAZIONE COMPARATIVA FRA LOBECTOMIA E RADIOTERAPIA STEREOTASSICA IN 182 PAZIENTI AFFETTI DA NSCLC IN STADIO I-IIA, TRATTATI PRESSO L'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE

C. Delli Paoli, V. Scotti, G. Simontacchi, A. Turkaj, F. Terziani, C. Ciabatti, C. De Luca Cardillo, B. Agresti, L. Livi

Università degli studi di Firenze, Radioterapia oncologica, Italia

Scopo: Valutazione, in termini di tossicità e controllo locale, di una casistica retrospettiva di 182 pazienti affetti da Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio iniziale, trattati con lobectomia polmonare o radioterapia ablattiva stereotassica (SABRT)

Materiali e Metodi: Dal 2003 al 2013 sono stati trattati 182 pazienti affetti da NSCLC presso il nostro centro. Le caratteristiche cito-istologiche della neoplasia erano disponibili per tutti i pazienti chirurgici e in 61/88 (69%) dei pazienti trattati con SABRT; i dati spirometrici per 120/182 (66%). La risposta è stata valutata secondo i criteri RECIST dopo il trattamento eseguito. La Tossicità è stata riportata secondo i criteri CTCAE v 4.0

Risultati: Ad un tempo mediano di follow-up pari a 25mesi (range 6-110), sono state osservate 3 recidive locali nei pazienti sottoposti a chirurgia e 18 nei pazienti sottoposti a SABRT (p=0,0001). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in

termini di insorgenza di metastasi a distanza (DM) nei due gruppi di pazienti (19 vs 18, rispettivamente; $p=1$). L'analisi per sottogruppi dei pazienti sottoposti a SABR non ha mostrato differenze in termini di controllo locale ($p=0.60$) nei pazienti trattati con BED >100 Gy, rispetto ai pazienti sottoposti a trattamento chirurgico. Non sono state osservate tossicità di Grado >3 in entrambi i gruppi di pazienti.

Conclusioni: La nostra analisi mostra risultati incoraggianti nei pazienti affetti da NSCLC in stadio iniziale trattati con SABRT, a dosi biologicamente adeguate, con tossicità accettabili. Il bias inerente la selezione dei pazienti a cui viene proposto trattamento radioterapico, storicamente portatori di comorbidità e controindicazioni relative a trattamento chirurgico, non consente un'adeguata analisi comparativa della sopravvivenza globale nei due gruppi di pazienti. Futuri studi prospettici sono pertanto più che mai necessari al fine di una corretta valutazione dell'efficacia della radioterapia in questo setting.

C025

DIAGNOSI DIFFERENZIALE RADIOLOGICA TRA ESITI DEL TRATTAMENTO E RECIDIVA DOPO SBRT PER NSCLC IN STADIO INIZIALE

F. Salvi¹, R. Frakulli², A. Parisi¹, G. Macchia³, F. Deodato³, S. Cammelli², E. Shukulli², A. Cortesi², I. Marinelli⁴, L. Ronchi², I. Djan⁵, A. Arcelli², L. Giaccherini², A. Veraldi², M. Ferioli², V. Valentini⁶, M. Zompatori⁷, G. Frezza¹

¹UO Radioterapia Bellaria, Bologna, Italia; ²Centro di Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale-DIMES, Policlinico Universitario Sant'Orsola Malpighi, Bologna, Italia; ³UO Radioterapia Oncologica, Fondazione di Ricerca e Cura Giovanni Paolo II, Università Cattolica del S. Cuore, Campobasso, Italia; ⁴Dipartimento di scienze radiologiche, oncologiche ed anatomopatologiche Uoc di radioterapia oncologica, Policlinico Umberto I, Sapienza università di Roma, Italia; ⁵Istituto di Oncologia Vojvodina, Sremska Kamenica, Facoltà di Medicina di Novi Sad, Serbia; ⁶Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore Roma, Italia; ⁷Dipartimento di Radiologia, Policlinico Universitario Sant'Orsola Malpighi, Bologna, Italia

Scopo: La SBRT è il trattamento di scelta nei tumori polmonari in stadio iniziale non operabili. Le alterazioni parenchimali (AP) polmonari determinate dalla SBRT rendono difficile la diagnosi differenziale tra esiti e recidiva di malattia. Lo scopo del nostro studio è quello di identificare dei quadri radiologici (High Risk Features: HRFs) che consentano con sufficiente specificità (SP) e sensibilità (SE) una diagnosi precoce di recidiva.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati 45 pazienti (pz) con NSCLC in stadio iniziale trattati con SBRT. La dose mediana, prescritta all'isodose 80% è stata di 50 Gy in 5 frazioni (fx) (range 45-60 Gy/3-12 fx), sommi-

nistrata mediante 7-12 campi statici non coplanari. Tutti i pz sono stati sottoposti ad una TC torace c/s mdc prima della SBRT ed a 3, 6, 12 e 24 mesi da essa, e successivamente annualmente. In ogni TC torace sono stati valutati gli aspetti radiologici, secondo quanto suggerito dalla letteratura (Huang, Radiotherapy and Oncology 109 (2013) 51-57). La PET con 18F FDG è stata utilizzata in caso di sospetto di recidiva tumorale (recidiva se SUV > 5 a > 12 mesi dal trattamento).

Risultati: 34 pz erano maschi e 11 femmine, con un'età media di 75.7 anni (range 60-86 anni). 35 pz erano in stadio IA e 10 pz in stadio IB. Ad un follow up medio di 21 mesi il controllo locale è stato del 69%. AP TC benigne acute (fino a 6 mesi dopo SBRT) sono state documentate in 34 pz (la più frequente è stata la consolidazione a chiazze) ed AP tardive (dopo 6 mesi) in 44 pz (fibrosi a forma di massa la più frequente). HRFs sono state individuate in 20 pz: ingradimento dell'opacità in 9 pz, ingradimento dell'opacità dopo 12 mesi in 20 pz, comparsa di bulging in 7 pz, perdita del margine lineare in 2 pz, perdita del broncogramma aereo in 18 pz e crescita cranio caudale in 15 pz. Queste HRFs singolarmente si sono dimostrate significativamente associate a recidiva locale di malattia. Il predittore più preciso di recidiva si è dimostrato l'ingrandimento dell'opacità dopo 12 mesi ($p<0.001$) con una SE del 84.6% e una SP del 71.8%. La presenza di >1 HRF ha dimostrato un'elevata SE (93.3%) e una SP del 59.4% ($p<0.02$)

Conclusioni: Si conferma che il riscontro di HRFs è predittivo di ripresa di malattia con una SE che aumenta con il numero di HRFs osservate. Questa osservazione consente di meglio definire l'algoritmo diagnostico nel follow up di questi pz suggerendo di eseguire ulteriori accertamenti solo in quei pz in cui sono osservabili >1 HRF.

C026

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. Cambria², C. Garibaldi², F. Cattani², O. De Cobelli^{3,4}, R. Orecchia^{4,5,6}

¹Divisione di Radioterapia Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia; ²Dipartimento di Fisica Medica, Istituto Europeo di Oncologia; ³Divisione di Urologia, Istituto Europeo di Oncologia; ⁴Università Degli Studi di Milano; ⁵Direttore Scientifico, Istituto Europeo di Oncologia; ⁶Direttore Scientifico, Fondazione CNAO Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Pavia, Italia

Scopo: Valutare l'efficacia e la tolleranza della re-irradiazione con radioterapia a fasci esterni (re-EBRT) per recidiva clinica locale di cancro della prostata, dopo radioterapia esterna. Follow-up aggiornato rispetto all'Airo 2014.

Materiali e Metodi: Tra il 02/2008 e il 03/2015, sono stati

trattati con re-EBRT 59 pazienti (pz) con diagnosi biochimica e clinicamente evidente di recidiva locale a livello della prostata/letto tumorale in assenza di metastasi a distanza. Età media, iPSA e Gleason Score (GS) alla diagnosi sono stati rispettivamente 64 anni, 12.6 ng/ml e 7. Le tecniche radioterapiche utilizzate per la re-EBRT sono state varie: 3D-CRT con IGRT, stereotassi, IMRT, stereotassi+IMRT, Cyberknife. Gli schemi utilizzati: 25 Gy/5fr, 30 Gy/6f, 32 Gy/4fr e 15 Gy/3fr. Un trattamento ormonale concomitante è stato somministrato a 18 pz. La tossicità (tox) e la risposta della neoplasia sono stati valutati in base ai criteri RTOG/EORTC e RECIST, rispettivamente; sono state inoltre registrate la risposta biochimica e clinica al trattamento radiante.

Risultati: Tossicità acuta urinaria (valutata per i 59 pz complessivi): G0 - 43 pz, G1 - 13 pz, G2 - 3 pz. Tossicità acuta rettale: G0 - 52 pz, G1 - 5 pz, G2 - 1 pz, G4 - 1 (fistola vescico-rettale). Tossicità tardiva (valutata in 30 casi) urinaria: G0 - 23 pz, G1 - 6 pz, G2 - 1 pz; tossicità tardiva rettale: G0 - 25 pz, G1 - 5 pz. Al follow-up medio di 21,3 mesi (valutato per 32 pz): 13 pazienti sono liberi da malattia, 3 pz hanno avuto una recidiva biochimica e 12 pazienti sono vivi con malattia clinicamente evidente. Quattro pazienti sono morti: due per la progressione della malattia e due per altre cause.

Conclusioni: La re-EBRT utilizzando la tecnologia moderna è un approccio fattibile per il trattamento della recidiva locale del carcinoma prostatico offrendo un buon controllo locale della malattia in circa la metà dei pz a due anni dalla re-EBRT e un basso profilo di tossicità. Per questo si potrebbe considerare la re-EBRT come un'alternativa, valida e non invasiva, ad altre modalità di trattamento non scese da effetti collaterali. Un lungo follow-up e una più grande casistica di pazienti è auspicabile al fine di confermare questi promettenti risultati iniziali e meglio definire la categoria di pazienti che potrebbe davvero beneficiare di tale trattamento.

C027

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ABLATIVA NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI OLIGOMETASTATICI POLMONARI DA CARCINOMA DEL COLON-RETTO: EFFICACIA E TOSSICITÀ

L. Nicosia, M. Valeriani, L. Agolli, M.F. Osti, L. Bertaccini, G. Scalabrino, B. Campanella, L. Tronolone, E. Tosi, M. Moraschi, R. Maurizi Enrici
Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza", Italia

Scopo: Valutare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento stereotassico ablativo nei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto oligometastatico con localizzazione esclusiva polmonare

Materiali e Metodi: sono state trattate 60 lesioni metastatiche polmonari in 36 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto oligometastatico. I criteri d'inclusione erano: tumore primitivo controllato, ≤ 5 metastasi polmonari, nessun ulteriore sito attivo di malattia al momento del trattamento. La dose prescritta è stata: 23Gy/1 frazione le lesioni centrali < 30 cc (18 lesioni),

30Gy/1 frazione per singole metastasi periferiche < 30 cc (33 lesioni), 45 Gy/3 frazioni per lesioni periferiche > 30cc (9 lesioni). Ventidue pazienti presentavano una metastasi (61%), 10 pazienti 2 metastasi (28%), 3 pazienti 3 metastasi (8%), 1 paziente 4 metastasi (3%), 1 paziente 5 metastasi (3%). Il BED mediano è stato 120 Gy (range 75, 9-120). Sono state valutate l'OS, la PFS, il controllo locale e la tossicità

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 20 mesi (range 3-76 mesi). La sopravvivenza mediana attuariale è stata di 34 mesi (i.c. 20-47). La sopravvivenza globale (OS) a 1 e 2 anni è stata dell'80% e del 50.7%, rispettivamente. Su 22/60 lesioni (36,6%) è stata ottenuta una risposta completa. Il tasso di risposta complessiva è stato del 96.6% (58/60). La sopravvivenza libera da malattia mediana (DFS) è stata di 20 mesi. La DFS a 1 e 2 anni è stata del 71.8% e 38.9%, rispettivamente. Dall'analisi univariata solo la risposta completa ha influenzato in modo statisticamente significativo la OS e la DFS (p= 0.001 in entrambi i casi). La sede del primitivo (retto vs colon), la sede delle metastasi (centrali vs periferiche) e il tempo di comparsa delle metastasi (sincrone vs metacrone) non hanno influenzato significativamente la OS e la DFS. La tossicità acuta polmonare G1-2 CTCAE-V4.0 è stata del 10%, G3 1.6%. La tossicità tardiva G1-2 CTCAE-V4.0 è stata del 25%

Conclusioni: La radioterapia stereotassica nel trattamento locale ablativo delle metastasi polmonari da carcinoma colon-retto presenta un alto tasso di controllo locale con una tossicità acuta e tardiva limitata e di grado lieve. La risposta completa correla statisticamente con un aumento della sopravvivenza globale e libera da malattia. Ulteriori studi e un follow-up maggiore sono necessari per confermare questi dati.

C028

IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA (SBRT) NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA OLIGOMETASTATICA NEL PAZIENTE ANZIANO

D. Franceschini, E. Clerici, A. Tozzi, C. Franzese, E. Villa, G. D'Agostino, T. Comito, C. Iftode, A. Ascolese, F. De Rose, P. Navarra, F. Lobefalo, A. Gaudino, S. Tomatis, M. Scorsetti

Dipartimento di Radioterapia e Radiochirurgia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (MI), Italia

Scopo: Valutare i risultati clinici della SBRT nel trattamento della malattia oligometastatica nel paziente anziano.

Materiali e Metodi: Nello studio sono stati inclusi i pazienti anziani (età ≥70 anni) con un numero di metastasi compreso tra 1 e 4, trattati con SBRT. Le dosi prescritte variano da 40 a 75 Gy in 3-8 frazioni. La SBRT è stata erogata utilizzando una tecnica volumetrica modulata ad arco con fasci di fotoni flattening filter free. Gli end points primari dello studio sono stati il controllo locale (LC) e la tossicità. End points secondari sono stati la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza specifica per malattia (DSS).

Risultati: 82 pazienti per un numero totale di 111 metastasi sono stati trattati. L'età media è risultata 79 anni. 64 pazienti (78%) avevano una lesione singola, tutti gli altri avevano da 2 a 4 lesioni. Sedici (14.4%) lesioni erano localizzate nell'addome, 50 (45.0%) nel fegato e 45 (40.5%) nei polmoni. Una risposta locale si è osservata in 87 lesioni (78.4%) mentre una progressione locale si è avuta in 24 lesioni (21.6%). Il controllo locale attuariale a 1 anno è stato $86.8 \pm 3.3\%$. La sopravvivenza globale attuariale a 1 anno è stata $93.6 \pm 2.7\%$. I risultati a due anni sono stati $76.3 \pm 4.4\%$ e $72.0 \pm 5.6\%$ rispettivamente. La DSS attuariale a 1 e 2 anni è risultata rispettivamente: $97.5 \pm 2.0\%$ e $81.6 \pm 4.9\%$. Una tossicità di grado 2-3 correlata al trattamento si è verificata in 5 pazienti (4.2%); tossicità di grado 1 sono state registrate in 7 casi (5.9%), mentre nessuna tossicità è stata riscontrata nell'85.4% dei casi.

Conclusioni: La SBRT è un'opzione terapeutica sicura ed efficace per il trattamento della malattia oligometastatica dei pazienti anziani con tassi accettabili di controllo locale e una bassa tossicità correlata alla terapia.

C029

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA CON TECNICA VMAT-FFF PER METASTASI LINFONODALI ADDOMINO-PELVICHE IN PAZIENTI OLIGOMETASTATICI

C. Franzese, E. Clerici, A. Tozzi, T. Comito, A.M. Ascolese, F. De Rose, D. Franceschini, C. Iftode, E. Villa, G.R. D'Agostino, P. Navarria, S. Tomatis, L. Cozzi, A. Fogliata, M. Scorsetti

Dipartimento di Radioterapia e Radiochirurgia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (MI), Italia

Scopo: Il trattamento radiante stereotassico (SBRT) è un approccio sicuro ed efficace per il controllo locale di diverse sedi metastatiche di malattia. Abbiamo analizzato i risultati dosimetrici e clinici di pazienti oligometastatici trattati con SBRT su metastasi linfonodali isolate addomino-pelviche

Materiali e Metodi: pazienti oligometastatici sono stati trattati con SBRT per metastasi linfonodali addomino-pelviche, massimo 3 linfonodi con diametro inferiore a 5 cm. La tecnica utilizzata è stata la Volumetric Modulated Arc Therapy Rapid-Arc (VMAT-RA) con fasci flattening filter-free (FFF), la dose prescritta era 45 Gy in 6 frazioni. Sono stati analizzati tossicità acuta, controllo locale di malattia, controllo a distanza, progression free survival e overall survival.

Risultati: Da Gennaio 2006 a Maggio 2015, sono stati trattati 97 pazienti oligometastatici con metastasi linfonodali, di cui 26 persi al follow-up. Abbiamo quindi analizzato retrospettivamente 71 pazienti, per un totale di 79 lesioni trattate. Il follow-up medio è stato di 16.0 mesi (range 1.4 - 68.5 mesi). Al primo follow-up, la risposta completa di malattia è stata raggiunta in 38 lesioni (48.1 %) e la risposta parziale in 29 (36%). La stabilità di malattia è stata evidenziata in 10 casi (12.6 %) mentre solo 2 (2.5%) sono stati i casi di progressione di malattia. L'overall clinical benefit rate è stato del

97.5% (77/79 trattamenti). La tossicità acuta è stata minima: 10 pazienti hanno presentato disturbi gastroenterici di Grado 1, rappresentati da nausea ed astenia; 2 pazienti hanno presentato tossicità di Grado 2 sotto forma rispettivamente di nausea e diarrea. Nessuna tossicità di grado 3 o 4 è stata riferita. Una progressione di malattia in-field è stata evidenziata in 19 lesioni (24%) in un tempo mediano di 10.7 mesi dal termine del trattamento. Mentre la progressione linfonodale out-of-field è stata evidenziata in 20 pazienti, la comparsa di metastasi a distanza nei successivi follow-up è stata dimostrata in 25 pazienti. Il controllo locale di malattia e l'overall survival ad 1 anno sono stati del 83% e 90%, rispettivamente.

Conclusioni: In considerazione dei risultati dosimetrici e clinici, il trattamento SBRT con tecnica VMAT-RA e fasci FFF risulta essere una terapia efficace e sicura per le metastasi linfonodali addomino-pelviche in pazienti oligometastatici.

C030

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA EXTRACRANICA IN PAZIENTI CON MALATTIA OLIGOMETASTATICA: RISULTATI: DI UNO STUDIO DI DOSE-ESCALATION

F. Deodato¹, A.G. Morganti^{1,2}, G. Macchia¹, A. Ianiro³, C. Annese¹, C. Digesù¹, M. Ferro¹, V. Picardi¹, S. Mignogna⁴, G. Torre^{1,4}, S. Cammelli², A. Cortesi², P. Assalone⁵, M. Nuzzo¹, G.A. Mariano¹, L. Di Lullo⁵, L. Caravatta^{1,6}, S. Manfrida⁷, V. Valentini^{1,7}, S. Cilla³

¹UO Radioterapia Oncologica, ³UO Fisica Sanitaria, ⁴UO Oncologia Generale, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ²UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale - DIMES, Università di Bologna; ⁵UO Oncologia Medica, Ospedale Veneziale, Isernia; ⁶Radioterapia sperimentale, Centro di Radioterapia e Medicina Nucleare, P.O. Businco, Cagliari; ⁷Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo: Definire la dose massima tollerata (MDT) di un trattamento stereotassico extracranico (SBRT) effettuato in differenti contesti clinici

Materiali e Metodi: Sulla base di uno studio di Dose Escalation (Fase I) i pazienti sono stati arruolati in 7 differenti bracci a seconda della sede del trattamento e di precedenti trattamenti radioterapici effettuati: 1) tumori polmonari intraparenchimali, 2) tumori polmonari prossimi alla parete toracica o al mediastino, 3) tumori extrapolmonari, 4) ritrattamenti con dose precedentemente erogata < 60 Gy, 5) ritrattamenti con dose precedentemente erogata > 60 Gy o ritrattamento di tumori pancreatici o pelvici, 6) sovradosaggio dopo una dose < 50 Gy, 7) sovradosaggio dopo una dose > 50 Gy. In **Tabella 1** sono descritti i bracci dello studio, la progressione di dose e le dosi raggiunte. La SBRT è stata effettuata in 5 sedute e la dose è stata prescritta all'isocentro con tecnica statica 3D a 4 fasci non coplanari o dinamica ad arco (VMAT). Il Planning Target Volume (PTV) è

stato definito come la sede di malattia più 5-15 mm di margine. Sulla base dei vari bracci dello studio la prima coorte di 6 pazienti ha ricevuto una dose di 20 Gy, e le successive coorti di pazienti hanno ricevuto dosi fino a 50 Gy. La Tossicità Dose limitante è stata definita come qualsiasi tossicità acuta e tardiva > grado 3. Qualora fossero state registrate 2/6 o 4/12 DLT nella coorte in analisi, tale dose è stata considerata come Dose Massima Tollerata

Risultati: Sono stati arruolati 213 pazienti (M/F: 125/88) con età mediana di 69 anni (35-90) e sono state trattate 281 lesioni (102 lesioni primitive o recidive, 96 linfadenopatie e 83 metastasi) principalmente da tumori polmonari (31%) seguiti da tumori ginecologici (24%), gastrointestinali (22%), urologici (12%), di cui 150 a livello del collo e torace, 70 a livello addominale e 61 a livello della pelvi. Con un follow-up mediano di 17 mesi (3-131), è stato osservato un tasso di risposta globale del 82% (RC 58%, RP 24%), con solo un 3% di progressione di malattia. Alla dose di 50 Gy, solo in 2 pazienti è stata riscontrata una DLT. Il controllo locale a 2 e 4 anni è stato rispettivamente del 71% e 62% e la sopravvivenza libera da metastasi a 2 e 4 anni è stata rispettivamente del 46% e 39% con una mediana di 20 mesi.

Conclusioni: Il trattamento SBRT in 5 sedute fino ad una dose di 50 Gy è ben tollerato. Lo studio di Dose escalation è ancora in corso

C031

ANALISI RETROSPETTIVA MULTICENTRICA DI 678 LESIONI METASTATICHE EPATICHE TRATTATE CON RADIOTERAPIA STEREOTASSICA

C. Menichelli¹, V. Scotti², S. Grespi¹, A. Fanelli¹, G. De Pascalis², T. Petrone², G. Pastore¹, C. Arrichiello¹, L. Bottalico², P. Grosso², F. Bruno², F. Casamassima¹

¹Istituto di Ricerche Cliniche Ecomedica, CENTRO DI RADIOTERAPIA, via Cherubini 2/4-50053, Empoli (FI); ²Malzoni Radiosurgery Center, CENTRO STUDI E RICERCHE, Centro via Contrada Marrota 1, Agropoli (SA)-Gruppo NEUROMED, Italia

Scopo: Scopo di questo studio multicentrico è valutare, in pazienti con metastasi epatiche, l'impiego della SBRT come terapia ablativa in termini di controllo locale (LC), OS e tossicità

Materiali e Metodi: 389 pazienti (pts)(678 lesioni) sono stati trattati con SBRT (292 colon, 144 mammella, 123 polmone, 119 altro). Criteri di inclusione: numero di lesioni ≤ 5, diametro ≤ 6 cm, buona funzionalità epatica. Il GTV è stato delineato su CT in 24/678 con ITV respiratorio, 181/678 con Active Breathing Coordinator (ABC), 64/678 con "Breath hold" e 409/678 con body frame. In 112/678 pts sono stati impiantati i fiducial markers. Il volume medio del GTV è stato 14.4 cc (range 0.17-433 cc). La dose media in 3 frazioni di 34.5 Gy è stata prescritta all'isocentro in 480/678 ed all'isodose del 67% in 198/678 (dose all'isocentro 56 Gy). Il trattamento è stato erogato con archi multipli, con

SynergyS Elekta in 145 pts e Precise Plan Elekta con campi fissi multipli (coplanari e non) in 244 pts. Controllo locale (LC) è stato valutato con TC mdc e PET 18F-FdG a 3 mesi dalla SBRT e successivamente ogni 4-6 mesi. Tossicità valutata in accordo con scala CTCAE

Risultati: FU mediano di 16.5 mesi (range 3.8-87) il LC a 6, 12, 18, 24 mesi è rispettivamente di 94%, 81%, 74%, 70%. All'analisi univariata appaiono statisticamente significativi l'uso dei fiducial 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 fiducial markers (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 G1 in 25/389 pazienti e G2 in 10/389

Conclusioni: 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 fiducial 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

C032

CONFRONTO MULTIPLANNING PER IL TRATTAMENTO STEREOTASSICO DEL POLMONE (SABR): POSSIBILI CRITICITÀ DOSIMETRICHE NELL'ATTIVAZIONE DI STUDI MULTICENTRICI RETROSPETTIVI O PROSPETTICI

F.R. Giglioli¹, L. Strigari², R. Ragona³, S. Clemente⁴, M. Esposito⁵, C. Fiandra³, C. Marino⁶, S. Russo⁷, M. Stasi⁸, E. Villaggi⁹, P. Mancosu¹⁰

¹A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, ²Regina Elena Cancer Center IFO (Roma), ³Dep. Of Oncology Radiation Oncology Unit University of Torino, ⁴IRCCS CROB Rionero inVulture - Potenza ⁵Azienda Sanitaria Firenze, ⁶Humanitas C.C.O. (CT), ⁷Azienda Sanitaria - Firenze ⁸Department of Medical Physics. A.S.O. Ordine Mauriziano - Torino, ⁹AUSL Piacenza, ¹⁰Medical Physics Unit of Radiotherapy dept. Humanitas Clinical and Research Hospital, Italia

Scopo: L'associazione italiana di Fisica Medica (AIFM) ha istituito nel 2012 un gruppo di lavoro dedicato alla radioterapia stereotassica con intento ablativo (SABR). Scopo di questo studio è identificare possibili criticità nell'esecuzione di studi multicentrici per la patologia polmonare, confrontando dal punto di vista radiobiologico e dosimetrico piani di trattamento relativi a diversi sistemi di planning, tecniche e operatori

Materiali e Metodi: La TC di 5 pazienti è stata inviata ai centri aderenti al progetto. La dose da prescrivere al PTV è stata 54 Gy in 3 frazioni. I partecipanti sono

stati lasciati liberi di normalizzare secondo la modalità clinica del proprio centro, garantendo comunque $D_{95\%} \geq 51.3$ Gy. Sono stati calcolati: PTV gEUD eq 2 Gy, Dose media al PTV, Conformity index, Gradient Index e Homogeneity index, MLD eq 2 Gy per il polmone omolaterale, Dmax per midollo e coste. Dovendo confrontare piani con diversa normalizzazione è stato introdotto un indice di performance per i vari OAR considerati. Sono stati analizzati i dati dosimetrici e la tecnologia di ciascun centro unitamente all'expertise

Risultati : 26 i centri partecipanti da tutt'Italia; Linac 88% Tomo 8% e Cyberknife 4; in **Tabella 1** ne sono riportate le caratteristiche. La distribuzione della gEUD eq 2 Gy (**Figura 1**) mostra un ampio spread intra ed inter istituto (media 133.7, range 101 ÷ 161); la dose media al PTV è stata di 56.8 Gy (SD=3.4); gEUD eq 2 e HI sono risultati correlati ($p=0.01$) dimostrando che pianificare in modo disomogeneo internamente al PTV possa portare ad aumentare la dose media equivalente. I constraints per gli OAR sono stati rispettati quasi univocamente dai centri; la media della MLD eq 2 Gy è risultata 11.8 ± 3.5 Gy (range 5.4 ± 24.7 Gy); l'expertise del centro (> 100 pazienti trattati per la patologia) e valore dell'indice di performance della MLD sono risultate correlate esclusivamente per 2 tecnologie coinvolte (nel qual caso una maggiore esperienza ha comportato un maggior risparmio del polmone). Ulteriore correlazione ($p=0.01$) è presente tra lo stesso indice di performance e il GI del PTV dimostrando come il gradiente di dose possa influire sul risparmio dell'OAR polmone.

Conclusioni: L'ampia variabilità riscontrata porta a ritenere che sia necessaria una condivisione delle strategie di pianificazione prima di effettuare uno studio multicentrico o che si debba considerare la gEUD unitamente agli altri parametri

C033

UPDATE "GIVE ME FIVE": REPORT PRELIMINARE DI UNO SCHEMA MARCATAMENTE IPOFRAZIONATO DI RADIOTERAPIA PER LA CURA DEL CARCINOMA PROSTATICO MEDIANTE IG-IMRT (BRAINLAB-VERO E RAPIDARC-VARIAN) ESPERIENZA DELL'ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA SU 166 PAZIENTI

S.P. Colangione¹, B.A. Jereczek-Fossa^{1,3}, C. Fodor¹, D. Zerini¹, A. Cecconi¹, S. Vigorito², R. Luraschi¹, S. Comi², F. Cattani², R. Cambria², C. Garibaldi², R. Orecchia^{1,3,4}

¹Dept. of Radiotherapy, European Institute of Oncology, Milan; ²Dept. of Medical Physics, European Institute of Oncology, Milan; ³University of Milan; ⁴Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità, in termini di tossicità GU e GI acuta e tardiva, di uno schema marcatamente ipofrazionato di RT per il trattamento del carcinoma prostatico organo-confinato mediante RT ad intensità modulata (IMRT) e guidata dalle immagini

(IGRT). Esperienza monoistituzionale.

Materiali e Metodi: : 379 pazienti (pz) con carcinoma prostatico sono stati trattati con intento curativo da 04/2012 a 05/2015. 166pz eleggibili per questo studio hanno ricevuto un trattamento marcatamente ipofrazionato con tecnica IG-IMRT. Criteri di inclusione: età ≤ 90 aa, adenocarcinoma istologicamente accertato, non pregressa chirurgia pelvica eccetto TURP, ADT neoadiuvante/concomitante in base alla classe di rischio secondo linee guida NCCN (pz in classe di rischio bassa/intermedia, indicazione personalizzata per rischio alto). Tutti i pz hanno firmato un consenso informato specifico. Schema RT: 32.5/35 Gy (6.5-7 Gy/fraz) in 5 fraz. a giorni alterni previa adeguata preparazione vescicale ed intestinale prima della TC di simulazione e di ogni seduta RT. Il trattamento è stato erogato con tecnica IG-IMRT mediante VERO-BrainLab System e RapidArc-VMAT (Varian) con fotoni X 6MV e CBCT quotidiana acquisita in room. La tox. GU e GI è stata valutata in accordo alle scale di tossicità RTOG/EORTC.

Risultati: In accordo ai criteri NCCN, 58/166 pz a basso rischio (34.9%), 83/166 (50%) rischio intermedio, 24/166 (14.5%) alto rischio, non noto in 1pz (0.6%). Età mediana 74.3 (51.4-89), iPSA mediano 7.1 ng/ml (1.2-55.7). GS mediano 6 (4-9). Tossicità acuta: GI, G0: 149/166 pz (89.8%); G1: 13/166 pz (7.8%); G2: 4/166 (2.4%); GU, G0: 90/166 (54.2%); G1: 59/166 (35.5%); G2: 16/166 (9.6%); G4: 1/166 (0.6%) pz. Tossicità tardiva valutabile in 129/166 pz con un follow-up mediano di 12.5 mesi (5.5-32.7); GI, G0: 124/129 (96.1%), G1: 4/129 (3.1%), G2: 1/129 (0.8%); GU, G0: 104/129 (80.6%), G1: 16/129 (12.4%), G2: 8/129 (6.2%), G3: 1/129 (0.8%). In tutti i pz è stato monitorato il valore del PSA come marker biochimico di risposta al trattamento RT. 1/166 pz è deceduto a 4 mesi dal trattamento radiante per altre cause. 127/129pz con un followup minimo di 6 mesi senza evidenza di ripresa di malattia prostatica, 2/129 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 con eccellente profilo di tossicità acuta e tardiva e ottimo controllo locale a un anno dal trattamento.

C034

FATTORI PREDITIVI DI TOSSICITÀ RETTALE ACUTA IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA PROSTATICO SOTTOPOSTI AD IMRT IPOFRAZIONATA

F. Matrone¹, G. Montesi¹, C. Mariucci¹, R. Bellavita², I. Palumbo³, C. Aristei³

¹Università degli Studi di Perugia, Sezione di Radioterapia Oncologica, Perugia; ²Azienda Ospedaliera ed Universitaria "S. Maria della Misericordia", Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Perugia; ³Azienda Ospedaliera ed Universitaria "S. Maria della Misericordia" e Università degli Studi di Perugia, Dipartimento di

Radioterapia Oncologica, Perugia, Italia

Scopo: Valutare l'impatto di variabili cliniche e dosimetriche nello sviluppo di tossicità rettale acuta (ART) in pazienti affetti da carcinoma prostatico (PC) sottoposti a IMRT radicale ipofrazionata

Materiali e Metodi: Tra il Maggio 2009 e l'Agosto 2014, 195 pazienti affetti da PC sono stati sottoposti a IMRT secondo schema moderatamente ipofrazionato. Le caratteristiche dei pazienti, le variabili dosimetriche considerate, la prevalenza di ipertensione arteriosa nonché i dati relativi alla tipologia di farmaci utilizzati per comorbidità cardiovascolari sono sintetizzate in **Tabella 1**. Il trattamento radiante è stato effettuato con fotoni di energia pari a 15 MV utilizzando una tecnica a cinque campi. La dose prescritta alla prostata e alle vescichette seminali (SV) qualora coinvolte, era pari a 74,25 Gy in 33 frazioni per una dose/frazione di 2,25 Gy. Alle SV non interessate da malattia è stata somministrata una dose di 62 Gy in 33 frazioni per una dose/frazione di 1,879 Gy utilizzando un boost simultaneo (SIB-IMRT) allorché il rischio di coinvolgimento risultava alla Formula di Roach >15%. Il PTV si otteneva applicando al CTV un'espansione di 1 cm in tutte le direzioni con l'eccezione dell'interfaccia prostatico-rettale (0,5 cm). I constraints per gli Organi a Rischio (OAR) erano: V38 <60%, V57 <40%, and V66.5 <25% per il retto; V62 <50% per la vescica; V47.5 <10% per le teste femorali. La tossicità rettale acuta è stata valutata secondo i criteri CTCAE versione 3.0.

Risultati: ART è stata osservata in 79 (40,51%) pazienti: G1 in 44 (55,69%), G2 in 33 (41,77%), G3 in 2 pazienti (2,53%). Non sono state osservate tossicità G4. Tra i fattori esaminati all'analisi univariata solo l'assunzione di statine ($p=0,028$) e di calcio-antagonisti ($p=0,050$) riduce l'incidenza di ART. L'assunzione di statine inoltre riduce significativamente il grado di tossicità rettale ($p=0,029$). L'analisi multivariata ha confermato il ruolo delle sole statine quali agenti protettivi ($p=0,045$), mentre l'età è risultata essere un fattore di rischio indipendente per ART ($p=0,049$).

Conclusioni: La radioterapia ad intensità modulata con moderato ipofrazionamento è un trattamento sicuro, ben tollerato e che garantisce valori accettabili di tossicità rettale acuta. Nei pazienti sottoposti a IMRT ipofrazionata per PC l'uso di statine potrebbe avere un ruolo protettivo verso l'insorgenza di tossicità rettale acuta.

C035

PROFILASSI DELLA CISTITE ATTINICA IN CORSO DI RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA PROSTATICO MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE ORALE DI CURCUMINA, QUERCITINA, ACIDO IALURONICO E CONDROITIN SOLFATO: VALUTAZIONE PRELIMINARE MULTICENTRICA

F. Vallerga¹⁻⁵⁻⁶, M. Orsatti¹, F. Maggio¹, S. Barra², R. Chiarlone⁵, C. Arboscello⁵, T. Scolaro⁴, F. Grillo Ruggeri³, G. Siffredi⁶, E. Bonzano⁶, R. Corvò²⁻⁶

¹ASLI Imperiese – S.C. Radioterapia; ²IRCCS San Martino-IST- U.O.C.Oncologia Radioterapica;

³E.O.Ospedali Galliera – S.C. Radioterapia; ⁴ASL5 Spezzina – S.C. Radioterapia; ⁵ASL2 Savonese- S.C. Radioterapia; ⁶Università degli studi di Genova; Italia

Scopo: L'urotelio, grazie ad uno strato di glicosaminoglicani (GAG) composti per lo più da da condroitin solfato (CS), acido ialuronico (HA), dermatan solfato e cheratan solfato, svolge l'importante funzione di rendere semipermeabile e deformabile la parete vescicale, impedendo il riassorbimento delle sostanze tossiche. L'esposizione a dosi terapeutiche di radiazioni ionizzanti per il trattamento delle neoplasie vescicali, prostatiche o più in generale della pelvi, può generare un impoverimento dei GAG, con conseguente infiltrazione soprattutto di sodio e potassio e l'attivazione delle cosiddette fibre C, attivazione mastocitaria, infiammazione e dolore pelvico. I sintomi principali sono: disuria, nicturia, fino ad ematuria e stranguria con spasmo, che spesso possono richiedere l'impiego di farmaci antidolorifici. La tossicità acuta urinaria in corso di radioterapia prostatica si manifesta prevalentemente sotto forma di cistite di grado variabile che insorge dopo circa 3 settimane dall'inizio della terapia ed è riscontrabile nel 30-40 % dei pazienti. Il manifestarsi della tossicità acuta rappresenta un fattore predittivo dell'insorgenza e dell'entità degli effetti collaterali tardivi. Scopo di questa valutazione orientativa multicentrica è quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità della somministrazione orale di un composto contenente acido ialuronico, curcumina, quercetina e Condroitin solfato (IALURIL®soft gels) nella profilassi della cistite attinica in corso di trattamento radiante radicale del carcinoma prostatico (PC)

Tabella 1. Tossicità genito-urinaria.

Tossicità	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Inizio RT	40	7	1	0	0
I ^a settimana	38	9	1	0	0
II ^a settimana	34	13	1	0	0
III ^a settimana	29	16	3	0	0
IV ^a settimana	28	18	2	0	0
V ^a settimana	25	16	7	0	0
VI ^a settimana	19	24	4	1	0
VII ^a settimana	19	25	4	0	0
VIII ^a settimana	19	27	2	0	0
1 mese postRT	39	8	1	0	0

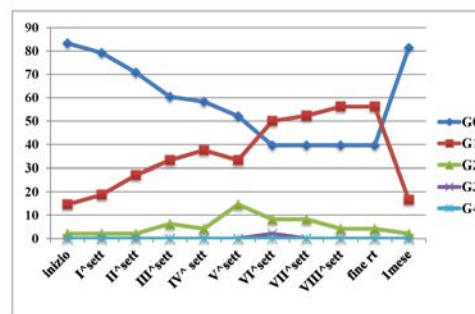


Figura 1.

Materiali e Metodi: A 50 pazienti (pts) consecutivi reclutati presso i 5 centri Liguri di Radioterapia da ottobre 2014 a aprile 2015 e avviati a trattamento radiante definitivo per PC, è stato prescritto IALURIL®soft gels con la seguente posologia: 2 cpr/die per l'intera durata del trattamento radiante. Sono stati inclusi pts liberi da patologia vescicale concomitante o disturbi disurici legati alla neoplasia prostatica, età compresa tra 55 e 85 anni, consenso informato del paziente a partecipare allo studio. La valutazione della tossicità acuta secondo la scala RTOG è stata realizzata ad inizio trattamento e successivamente ogni settimana e ad un mese dalla fine della radio terapia.

Risultati: Nella Tabella 1 sono riportati i risultati della tossicità. Nessun paziente ha presentato tossicità G4 ed uno solo un episodio G3, risolto in 7 giorni. Da sottolineare come i dati su tossicità ad un mese da fine trattamento siano sovrapponibili alle condizioni cliniche dei pts all'inizio della radioterapia.

Conclusioni: L'analisi retrospettiva multicentrica relativa all'utilizzo di IALURIL®soft gels in pts sottoposti a radioterapia radicale per PC, ha dimostrato efficacia e fattibilità nella profilassi della cistite attinica.

C036

FATTORI PREDITTIVI DI TOSSICITÀ NEL TUMORE DELLA PROSTATA SOTTOPOSTO A RADIOTERAPIA ESCLUSIVA A FASCI ESTERNI: REVISIONE DI UNA CASISTICA DI 250 PAZIENTI

D. Beldi¹, E. Ferrara¹, S. Cozzi¹, V. Amisano¹, M. Guffi¹, S. Tunesi^{2,3}, M. Fusella, C. Magnani^{2,3}, M. Krengli^{1,3}

¹S.C.D.U. Radioterapia "AOU Maggiore della Carità" Novara; ²Biostatistica ed Epidemiologia Clinica AOU "Maggiore della Carità", Novara; ³Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo. In letteratura sono stati individuati diversi fattori predittivi di tossicità acuta e tardiva gastro-intestinale (GI) e genito-urinaria (GU) nei pazienti (pz) sottoposti a radioterapia esclusiva per carcinoma della prostata. Scopo del lavoro è quello di analizzare retrospettivamente la nostra casistica al fine di individuare eventuali fattori predittivi di tossicità.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati 250 pz affetti da carcinoma della prostata sottoposti a radioterapia a fasci esterni (EBRT) esclusiva dal 2007 al 2014. Il 77.6% dei pz ha ricevuto EBRT con tecnica 3D conformazionale (3DCRT) e il 22.4 % con tecnica IMRT, per una dose totale di 72-78 Gy. Nel 78% dei pz è stata utilizzata IGRT (82.56% surface imaging e 17.44% surface imaging + sistema ecografico 3D). Il 69% dei pz ha ricevuto ormonoterapia (ADT) neoadiuvante e concomitante ed il 59% ADT adiuvante. La sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da recidiva biochimica (bPFS) sono state valutate con test di Kaplan Meyer. Abbiamo valutato l'impatto della dose totale, della tecnica, dell'impiego o meno di IGRT, di ADT, di comorbidità (diabete e malattie cardiovascolari) sulla

tossicità acuta e tardiva GI e GU (secondo le scale RTOG), utilizzando il test di chi quadro e l'analisi ANOVA

Risultati: Il 50% dei pz presentava classe di rischio secondo NCCN alto-altissimo e il 21.6% intermedia. A un follow-up mediano di 25.2 mesi (range 3-83) l'OS e la bPFS sono risultate rispettivamente del 97% e del 87% a 5 anni. Sono deceduti 6/250 pz (2 per cause cancro-correlate). Un solo pz (0.4%) ha sviluppato tossicità acuta G4 (GU); non si è registrata tossicità tardiva > G3. Undici pz (4.4%) presentavano diabete e 29 (11.6%) comorbidità cardiovascolari; la diagnosi di diabete si associa al rischio di sviluppare tossicità acuta GU (p=0.025). Altri fattori per i quali è risultata una associazione con la tossicità sono Risultati: dose totale >76 Gy correlata a un aumentato rischio di tossicità cronica GU (p=0.029) e V50 rettale correlata allo sviluppo di tossicità acuta rettale (p=0.037).

Conclusioni: Nella nostra analisi preliminare i fattori associati a tossicità sono risultati il diabete e la V50 rettale. È necessario un maggiore follow-up per il monitoraggio della tossicità cronica. L'identificazione di fattori predittivi di tossicità potrebbe in futuro rendere i trattamenti sempre più personalizzati.

C037

ANDAMENTO DELLA TESTOSTERONEMIA DOPO RADIOTERAPIA RADICALE AD ALTE DOSI PER CARCINOMA PROSTATICO. ANALISI PRELIMINARE DEI RISULTATI DI UNO STUDIO LONGITUDINALE

B. Avuzzi¹, C. Cozzarini², T. Rancati³, I. Improta⁴, F. Palorini⁴, F. Badenchini^{2,3}, C. Iotti⁵, V. Vavassori⁶, G. Girelli⁷, C. Degli Esposti⁷, R. Valdagni^{1,3}, C. Fiorino⁴

¹Radioterapia Oncologica 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ²Radioterapia, Ospedale San Raffele, Milano; ³Programma Prostata, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ⁴Fisica Sanitaria, Ospedale San Raffele, Milano; ⁵Radioterapia, Arcispedale S. M. Nuova, Reggio Emilia; ⁶Radioterapia, Cliniche Humanitas Gavazzeni, Bergamo; ⁷Radioterapia, Ospedale ASL 9, Ivrea, Italia

Scopo: Valutare l'andamento dei livelli di testosterone nei pazienti sottoposti a radioterapia (RT) radicale ad alte dosi per carcinoma prostatico ed arruolati nello studio prospettico multicentrico DUE01.

Materiali e Metodi: L'analisi è stata ristretta alla popolazione di pazienti trattati con RT esclusiva (senza associazione con terapia ormonale) e con follow-up minimo di due anni dal termine della RT. I livelli di testosterone sono stati rilevati prima della RT e a 3-6-9-12-18-24 mesi dal termine del trattamento. L'andamento di questo ormone nel tempo è stato valutato considerando il rapporto (ratio) rispetto al valore assoluto di testosterone prima della RT, le distribuzioni dei ratio sono state valutate con analisi della varianza e test di Wilcoxon. La popolazione è stata anche stratificata utilizzando i seguenti fattori: età, dose di prescri-

zione (2Gy equivalente, $\alpha/\beta=3\text{Gy}$), tecnica RT (3DCRT vs tecniche di modulazione), fumo.

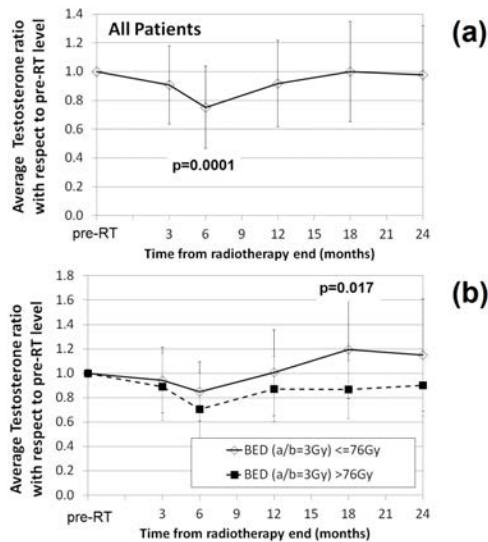


Figura 1.

Risultati. 43 pazienti sono stati inclusi nell'analisi e tutti avevano valori basali di testosterone compresi nel range di normalità. L'andamento del rapporto del testosterone nel tempo è di tipo quadratico (anova, $p=0.009$), con evidenza di un nadir a 6 mesi dal termine della RT (ratio medio=0.75, $p=0.0001$) e un recupero dei valori iniziali a 18-24 mesi (ratio medio=0.98) [Figura 1-panel (a)]. Gli andamenti dei ratio medi sono significativamente diversi stratificando i pazienti per dose di prescrizione. In particolare risultano significativamente differenti i ratio a 18 mesi: 1.2 vs 0.87, $\leq 76\text{GyEq}$ vs $>76\text{GyEq}$ ($p=0.017$, Figura 1-panel (b)).

Conclusioni: Lo studio mostra una riduzione significativa dei livelli di testosteronemia, con un nadir a 6 mesi post-RT. Nella maggior parte dei pazienti questo calo è solo temporaneo, con un ritorno a valori di testosteronemia nel range di normalità dopo 18-24 mesi post-RT. Una dose di prescrizione $>76\text{Gy-Equivalenti}$ risulta correlata con tempi più lunghi di recupero dei livelli normali di testosteronemia post-RT. Verosimilmente la dose di prescrizione rappresenta un surrogato della dose ricevuta dal testicolo.

Lo studio è stato supportato dalla Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC-IG13090).

C038

VALUTAZIONE PROSPETTICA DELLA FUNZIONALITÀ URINARIA IN PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA PROSTATA TRATTATI CON RADIOTERAPIA ESTERNA

F. Badenchini^{1,4}, C. Cozzarini¹, B. Avuzzi², A. Fodor¹, T. Rancati⁴, P. Passoni¹, C. Sini³, R. Valdagni^{2,4}, N. Di Muzio¹, C. Fiorino³

¹Radioterapia, Ospedale San Raffele, Milano; ²Radioterapia Oncologica 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ³Fisica Sanitaria, Ospedale San Raffele, Milano; ⁴Programma Prostate, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia

Scopo: Valutare prospetticamente mediante International Prostate Symptom Score (IPSS) i sintomi urinari in pazienti (pz) con carcinoma prostatico (CaP) sottoposti a radioterapia (RT) radicale (RRT) o dopo prostatectomia (PRT), sia adiuvante che di salvataggio, erogata a frazionamento convenzionale (CONV) o ipofrazionata (HYPO).

Materiali e Metodi: Sono stati considerati pazienti arruolati negli studi osservazionali prospettici multicentrici DUE01 (RRT, CONV e HYPO) e IHU WPRT TOX (RRT e PRT, inclusa irradiazione dei linfonodi pelvici, CONV e HYPO). Il questionario IPSS (indagante 7 sintomi) viene compilato prima della RT, alla fine della RT e a 3 mesi di follow-up, a 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi fino a 5 anni dal termine del trattamento. In questa analisi si è scelto un cutoff temporale a 12 mesi. Gli andamenti longitudinali sono stati valutati attraverso analisi della varianza (ANOVA)

Risultati. L'analisi ha preso in considerazione 146 pz RRT CONV, 104 pz RRT HYPO, 74 PRT CONV e 94 PRT. L'età mediana nei 2 studi 71 (RRT) e 66 (PRT) anni ($p=0.0001$). L'andamento dell'IPSS in funzione del tempo per i 7 sintomi urinari è riportato nella. In generale la funzione urinaria è sempre tendenzialmente migliore per i pz RRT CONV. Differenze statisticamente significative tra i 4 gruppi sono emerse per frequenza urinaria, urgenza, sforzo, nicturia e QoL. Confrontando i pz RRT vs PRT, frequenza ($p=0.007$) e sforzo ($p=0.01$) sono risultati significativamente più presenti in PRT, mentre la differenza relativa all'urgenza minzionale presenta una significatività borderline ($p=0.07$), con una QoL derivante dalla sintomatologia urinaria significativamente peggiore nel gruppo PRT ($p<0.0001$). Il peggior score iniziale relativo alla QoL nella coorte PRT potrebbe essere dovuto ad una differente "accettazione" dei disturbi urinari in funzione dell'età, ipotizzando che pazienti più giovani siano meno propensi a convivere con i disturbi urinari, e/o più semplicemente all'effetto della pregressa chirurgia nella coorte trattata con PRT.

Conclusioni. Questi risultati preliminari suggeriscono che la RRT comporterebbe un minor peggioramento nel tempo dei sintomi urinari rispetto alla PRT. Analisi più approfondite sono in corso, per lo studio dell'effetto della situazione urinaria baseline, dell'età, delle dosi alla vescica e dell'effetto dei sintomi urinari sulla qua-

lità di vita dei pz.

Questo studio è supportato da Investigational Grant AIRC IG14606 e IG13090.

C039

VANTAGGI DELL'APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DELLA VESCICA

G. Ciaglia², D. Alberti¹, A. Martino², C. Schiavone, R. Di Franco, F. Lanza², S. Falivene¹, V. Ravo¹, P. Muto¹

¹UOC Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" – IRCCS – Italia. / ²Dip. Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Italia

Scopo: L'approccio multidisciplinare (AM) ha un forte impatto nel controllo a lungo termine del cancro della vescica ed è fondamentale nel percorso diagnostico-terapeutico del carcinoma della vescica (CV). La cistectomia radicale e la dissezione linfonodale sono da tempo le strategie terapeutiche d'elezione, ma stanno sempre più prendendo piede nuove tecniche quali la chirurgia laparoscopica e robotica, la radioterapia (RT) e le nuove metodologie che tendono ad un approccio finalizzato a conservare la funzione d'organo e a minimizzare le complicanze post-trattamento. Sviluppato come trattamento di necessità per i pazienti anziani o non idonei a sottoporsi a cistectomia radicale, la terapia conservativa sta diventando una vera e propria alternativa alla chirurgia per pazienti altamente selezionati; i quali si possono avvalere di resezione transuretrale (TURV) seguito da radiochemioterapia. Presentiamo, in questo studio, la nostra esperienza nell'ambito dell'AM

Materiali e Metodi: Tutti i pazienti con diagnosi di CV vengono valutati con AM in riunioni settimanali che coinvolgono l'urologo, l'oncologo, il radioterapista, l'anatomo-patologo, il radiologo. Da Agosto 2010 a Febbraio 2015 sono stati trattati con radioterapia 25 pazienti (pz), età media 78,12 (range 57 - 90), 20 M e 5 F. 6 pz presentavano la malattia allo stadio iniziale, 11 pz avevano malattia muscolo invasiva, 8 pz sono stati trattati con RT con finalità palliativa (emorragia). Dei 25 pz trattati, 21 sono stati sottoposti a TURV ed 4 a cistectomia. Dei pz arruolati, 5 hanno effettuato chemioterapia con Gemcitabina e Carboplatino, 2 con instillazioni di BCG. Tutti i pz sono stati sottoposti a RT con tecnica 3D conformazionale: dose media 39.68 Gy (range 8 - 64 Gy). La tossicità acuta è stata valutata secondo Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria di Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Previsto follow-up semestrale

Risultati: Tutti i pz hanno terminato RT senza tossicità gravi (vd Tab1). FU medio (range 25 mesi). Tutti i pazienti si sono beneficiati dell'AM.

Conclusioni: L'AM garantisce la scelta terapeutica ottimale particolarmente nei casi clinici complessi. La radiochemioterapia migliora la sopravvivenza libera da recidiva locale e globale rispetto alla sola RT. Sebbene

la TURV, la RTE e la CT sono in grado di controllare la malattia come singoli trattamenti, sono stati osservati i migliori risultati quando sono combinati.

C040

VALUTAZIONE GENETICA NEL CARCINOMA MAMMARIO: ESPERIENZA DELL'AZIENDA OSPEDALIERA DI TERNI

E. Minenza, P. Anselmo, V. Ludovini, L. Pistola, F. Roila, E. Maranzano, M. Nunzi, S. Sabatini, L. Chirico, M. Colozza

Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni, Italia

Scopo: Il 5-10% dei carcinomi mammari sono ereditari (4500 circa nuovi casi/anno in Italia) di cui gran parte causati da mutazione dei geni oncosoppressori BRCA 1 e 2. Presso il nostro centro è attivo un ambulatorio multidisciplinare di genetica per i tumori femminili.

Materiali e Metodi: Da gennaio 2011 a dicembre 2014 abbiamo valutato pazienti con carcinoma mammario e storia familiare di neoplasia per diagnosticarne la natura ereditaria BRCA relata o familiare. I pazienti sono stati scrinati secondo i modelli di: Boadicea, Cuzick-Terrier e Penn. Un rischio maggiore o uguale al 10% in almeno uno dei tre test giustificava l'analisi di sequenziamento genico.

Risultati: Sono stati scrinati 251 pazienti (240 donne e 11 maschi) di età compresa tra 24 e 71 anni e provenienti dal centro Italia. Nella popolazione femminile sono state diagnosticate 36 (15%) mutazioni significative (MS; 21 BRCA 1 e 15 BRCA 2 relate) e 51 (21%) di incerto significato (VUS; 30 BRCA1 e 20 BRCA 2 relate; 1 con entrambe); 153 (64%) risultavano wild-type (WT). 2/11 maschi presentavano MS del BRCA 2, 5 VUS (2 BRCA 1e 2 BRCA 2 relate; 1entrambe), gli altri erano WT. I pazienti BRCA 1 mutati presentavano prevalentemente un fenotipo triplo negativo (circa l'80%), mentre quelli con mutazione del BRCA 2 un fenotipo luminale. Nessun paziente con mutazioni era HER2 positivo. 5/38 (13%) pazienti con MS presentavano all'esordio malattia stadio IV, i restanti stadio I-III

Dei pazienti operabili all'esordio, il 17% con MS e l'8% con VUS, è stato sottoposto a mastectomia monolaterale, 1 paziente con MS a mastectomia bilaterale; i restanti a chirurgia conservativa e radioterapia. 4 pazienti (12%) con MS hanno sviluppato un carcinoma mammario metacrono (2 ipsilaterali e 2 controlaterali); 7 pazienti con VUS hanno sviluppato una seconda neoplasia mammaria. Il 10% dei pazienti con MS e nessuno con VUS ha sviluppato un carcinoma ovarico/tubarico. 3 pazienti con MS hanno sviluppato un secondo tumore primitivo: 2 carcinomi delle vie biliari BRCA2 relati e 1 PECOMA sclerosante BRCA 1 relato; 2 pazienti con VUS hanno presentato carcinoma dell'endometrio e 1 paziente carcinoma del pancreas.

Conclusioni: Nella nostra casistica la percentuale di VUS risulta più elevata rispetto a quanto riportato in letteratura, questo dato sarà valutato nel tempo su una casistica più ampia. La diagnosi di carcinoma mamma-

rio BRCA mutato ottimizza le scelte terapeutiche, il follow-up e la diagnosi precoce nei familiari sani.

C041

RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA "INVOLVED FIELD" IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA SCUAMOCCELLULARE DEL DISTRETTO TESTA COLLO UNFIT PER TRATTAMENTO CURATIVO: VALUTAZIONE RETROSPETTIVA MONOISTITUZIONALE

C. Ciabatti, I. Furfaro, F. Meacci, A. Mancuso, M. Di Perna, E. Olmetto, P. Bonomo, F. Paiar, L. Livi
Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia

Scopo: valutare l'utilizzo di un trattamento radioterapico moderatamente ipofrazionato "involved field" in pazienti per i quali le condizioni generali e/o lo stato avanzato di malattia escludono la possibilità di un trattamento standard ad intento curativo

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato retrospettivamente i dati relativi a 22 pazienti (40.9% maschi, 59.1% femmine, età mediana 78.3 anni, range 48-87 anni) affetti da neoplasia del distretto testa-collo sottoposti, da Dicembre 2011 ad Aprile 2015, a trattamento ipofrazionato "involved field" (40 Gy/2.5 Gy/fx). I criteri di selezione sono stati: neoplasia del distretto testa-collo in pazienti unfit per trattamento standard curativo per comorbidità e/o stato di malattia IVC; sintomatologia dolorosa non controllata da terapia medica, sanguinamento, disfagia ingravescente. Tutti i pazienti sono stati rivalutati a 25 giorni per la tossicità acuta e a 45-60 giorni mediante adeguato follow-up radiologico

Risultati: Nella maggior parte dei casi il tumore primitivo era a carico di Cavo orale (44.54%); a seguire Orofaringe e Laringe (18,18%); Rinofaringe, Parti molli, Cute e Ghiandole salivari (4,54%). 10/22 (45.4%) pazienti presentavano un ECOG pari a 2/3, 16/22 (72.7%) pazienti erano fumatori (7 casi >20 pack/years) con stato HPV negativo. Il Charlson Comorbidity Index (CCI) mediano era di 6 (range 2-7). Il profilo di tollerabilità è risultato accettabile: il tasso di mucosite G2-G3 è stato pari a 31.8%, di disfagia G2/G3 pari a 13.6%, e di dermatite G2: 22,7%. Non abbiamo osservato casi di tossicità acuta G4, né tossicità tardiva significativa. In un caso il trattamento è stato interrotto dopo 13 frazioni (32.5 Gy) per scadimento delle condizioni generali. Al primo controllo post radioterapia il tasso di clinical benefit (risposta completa/parziale/stabilità di malattia/miglioramento clinico soggettivo) è stato del 71,4%: in particolare abbiamo osservato 1 risposta completa, 13 risposte parziali e 1 caso di stabilità di malattia. Ad un follow-up mediano di 6 mesi (range 2-28 mesi), la PFS è stata di 5 mesi (range 2-16 mesi): al momento della presente analisi 10 pazienti sono ancora vivi (1 paziente senza evidenza di malattia, 7 pazienti con persistenza di malattia loco-regionale, 2 pazienti con malattia metastatica).

Conclusioni: La nostra schedula di trattamento si è

mostrata valida nei pazienti unfit per trattamento standard, con buon profilo di tollerabilità ed ottimo impatto sul controllo clinico-sintomatico

C042

L'IMPATTO CLINICO E DOSIMETRICO DEL CAMBIAMENTO DEI VOLUMI CLINICI IN 18 PAZIENTI CON NEOPLASIA AVANZATA DEL TESTA-COLLO TRATTATI CON TECNICA VMAT-ADAPTIVE RADIOTHERAPY

S. Noulas, L. Loreggian, F. Tonetto, A. Tisat, U. Tebano, M. Lekaj, L. Corti

Radioterapia oncologica di Padova-I.O.V., Italia

Scopo: Durante il trattamento CT-RT concomitante nei pazienti con tumore localmente avanzato del testa collo i cambiamenti del volume tumorale e degli organi a rischio possono alterare in maniera importante i volumi clinici del trattamento inizialmente considerati e incidere sulla corretta distribuzione della dose. Abbiamo studiato i cambiamenti della distribuzione della dose in relazione ai cambiamenti anatomici dei GTV e delle normali strutture del collo durante il trattamento radiante adattando a questi i piani di cura

Materiali e Metodi: 18 pazienti con tumore localmente avanzato del testa collo sono stati trattati mediante tecnica VMAT in associazione a CT concomitante. Durante il trattamento sono stati centrati settimanalmente con TC e registrazioni elastiche hanno permesso il mappaggio della dose nei CTV e negli organi a rischio. Il follow-up è stato di 12 mesi con valutazione della tossicità acuta e tardiva

Risultati: Abbiamo notato una diminuzione del CTV ad alto rischio dell'ordine del 31% durante le prime tre settimane di trattamento e del CTV a rischio medio-basso dell'ordine del 12% durante le prime 5 settimane di trattamento. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad almeno una ripianificazione (ART1) mentre sei di loro a due (ART2). Di conseguenza abbiamo osservato in entrambe le parotidi un aumento della Dmean erogata del ordine di 3,2% in confronto alla Dmean pianificata, mentre per la cavità orale la Dmean adaptive era meno del 10% di quella pianificata. Questi risultati sono stati confermati clinicamente durante il follow-up dalle basse tossicità riscontrate

Conclusioni: In questo studio abbiamo confermato che i volumi clinici del trattamento possono cambiare significativamente durante il corso della terapia e questo incide in maniera importante sulla dose realmente erogata. L'adaptive radiotherapy può compensare questi cambiamenti impattando significativamente sulla diminuzione della tossicità.

C043**INDIVIDUAZIONE DEI VOLUMI DI IRRADIAZIONE NEI TRATTAMENTI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO TRAMITE FUSIONE DI IMMAGINI TC-RM: "DOSE PAINTING" DEI VOLUMI TARGET CRITICI**

A. Mazzone¹, L. Testa¹, L. La Paglia¹,
V. Macchiarella², I. Fazio¹

¹U.F. Radioterapia Casa di Cura Macchiarella Palermo; ²Servizio di Radiodiagnostica Casa di Cura Macchiarella, Palermo, Italia

Scopo: Individuare con l'ausilio dell'imaging RM morfologico e funzionale aree nel contesto del "volume target" che necessitano di boost di dose o per le quali è possibile accettare anche dosi inferiori a quella di prescrizione.

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2014 tutti i pazienti per i quali è stato previsto un trattamento curativo per neoplasie del distretto testa-collo ad esclusione delle neoplasie del laringe glottico, hanno effettuato contestualmente alla TC di simulazione una RM con m.d.c. T1 e T2 pesata e DWI. Sulle immagini RM T1 e T2 pesate, fuse con la TC sono stati individuati i volumi standard di trattamento mentre le informazioni delle immagini RM-DWI sono state utilizzate per individuare le aree di iper o ipocellularità. Sono stati quindi valutati, sulla scorta dei volumi così ricostruiti, le distribuzioni di dose ed i DVH con particolare attenzione alle dosi ricevute dai volumi iper ed ipocellulari

Risultati: I volumi ricostruiti utilizzando le immagini RM-DWI (imaging funzionale), hanno indirizzato il Radiooncologo verso la modulazione della dose di prescrizione e verso una valutazione di adeguatezza della distribuzione di dose richiedendo una eventuale integrazione di dose alle regioni ipercellulari o accettando dosi inferiori a quelle di prescrizione (mai al di sotto del 90%) per le regioni ipocellulari.

Conclusioni: L'uso di tecniche di imaging morfologico e funzionale può rappresentare un valido ausilio nella individuazione dei volumi da trattare e nella pianificazione e valutazione del trattamento radiante. La RM, grazie alle sue elevate specificità e sensibilità in oncologia, sembra oggi rappresentare la metodica più adeguata a tale scopo.

C044**ANALISI DEL PATTERN DI RECIDIVA LOCO-REGIONALE ED A DISTANZA NEL TUMORE ENDOMETRIALE SCARSAMENTE DIFFERENZIATO: RUOLO DELLA RADIOTERAPIA ADIUVANTE E DELL'APPROPRIATEZZA DELLA LINFOADENECTOMIA**

L. Semeraro, V. Nardone, P. Tini, G. Battaglia,
P. Pastina, G. Orlandini, M. Crociani, G. Rubino,
T. Carfagno, L. Pirtoli

UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia

Scopo: Lo scopo di questo lavoro è analizzare il pattern

di recidiva nel tumore endometriale scarsamente differenziato (G3), in relazione allo stadio di malattia, all'estensione della linfadenectomia, all'utilizzo della radioterapia e della chemioterapia adiuvante.

Materiali e Metodi: Lo studio prende in esame una casistica di 46 pazienti affette da Carcinoma endometriale scarsamente differenziato, afferite presso la U.O.C. di Radioterapia dell'Università di Siena, Policlinico Santa Maria alle Scotte, da giugno 2010 fino a Gennaio 2015. Abbiamo analizzato le modalità di recidiva (pattern e tempo di ricaduta locoregionale e/o a distanza), alla luce dell'impiego della radioterapia e della chemioterapia adiuvante, dello stadio di malattia, dello status linfonodale e dell'appropriatezza della linfadenectomia (considerando appropriata una asportazione di almeno 12 linfonodi, come da letteratura). I dati oggetto di questo studio sono stati ricavati dall'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche e dei piani di trattamento. La relazione tra il pattern di recidiva e le variabili prese in considerazione sono state analizzate con analisi di correlazione di Pearson. L'analisi del tempo libero da ricaduta locoregionale ed a distanza è stato analizzato con metodo di Kaplan Meier.

Risultati: Il pattern ($p < 0.001$), ed il tempo libero da ricaduta locoregionale ($p = 0.004$) si correlava in maniera statisticamente significativa con l'impiego della radioterapia adiuvante. Il pattern di recidiva a distanza si correlava con l'appropriatezza della linfadenectomia ($p = 0.007$), il T ($p < 0.001$), lo status linfonodale ($p < 0.001$), l'impiego della radioterapia ($p = 0.030$) e della chemioterapia adiuvante ($p = 0.033$). Il tempo libero da ricaduta a distanza si correlava in maniera statisticamente significativa con l'impiego della radioterapia ($p = 0.010$) e della chemioterapia adiuvante ($p = 0.012$), l'appropriatezza della linfadenectomia ($p = 0.016$), il T ($p < 0.001$) e lo status linfonodale ($p < 0.001$).

Conclusioni: Nella nostra casistica l'impiego della radioterapia e della chemioterapia adiuvante, associata ad una adeguata linfadenectomia, mostra di modificare la storia naturale della malattia in termini di recidiva locoregionale ed a distanza, anche in eteroplasie scarsamente differenziate

C045**RECIDIVE E TOSSICITÀ DOPO BRACHITERAPIA DEL FONDO VAGINALE AD ALTO DOSE RATE NEL CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO**

V. Lancellotta¹, E. Perrucci², V. Bini,³C. Aristei¹

¹Sezione di radioterapia, Università degli studi di Perugia e Ospedale Santa Maria della Misericordia Università degli studi di Perugia; ²Sezione di radioterapia, Azienda ospedaliera, Perugia; ³Sezione di medicina interna, scienze endocrine e metaboliche, Università di Perugia, Italia

Scopo: Scopo dello studio è valutare le recidive vaginali e la tossicità dopo brachiterapia ad alto rateo di dose postoperatoria del fondo vaginale (BFV) nel carcinoma dell'endometrio stadio I-II.

Materiali e Metodi: Da Marzo 2003 a Dicembre 2012, 157 pazienti (pz) (età mediana 64 aa, range 39-84) sono state sottoposte a isteroannessetomia bilaterale +/- linfectomia pelvica; Stadio FIGO 2008 è stato I in 150 pz e II in 7 pz. Il grado tumorale è stato G1 in 49 pz, G2 in 98 e G3 in 10. Le pazienti sono state sottoposte a BFV (dose totale 21 Gy in 3 frazioni settimanali) erogata con applicatore vaginale. La dose è stata prescritta a 5 mm dalla superficie dell'applicatore; il target era la prossimale della vagina. Il metodo di Kaplan-Meier è stato utilizzato per valutare la probabilità della sopravvivenza libera da ripresa loco-regionale (LRFS), della sopravvivenza libera da metastasi (DMFS) e della sopravvivenza cancro-specifica (CSS). La tossicità vaginale è stata valutata con la scala RTOG/EORTC ed è stata correlata con il diametro dell'applicatore (2.5, 3 o 3.5 cm).

Risultati: 9 pz sviluppavano una recidiva loco-regionale (LRR) (5.8%) concomitante con metastasi epatiche in 2. 1 pz (0.6%) metastasi epatiche. A un follow-up mediano di 83 mesi, 144 pz (91.8%) erano vive senza malattia, 2 pz (1.2%) erano vive con malattia, 7 pz (4.5%) erano morte per malattia e 4 pz (2.5%) erano decedute per altre cause. A 5 anni la probabilità di LRFS, DMFS and CSS è stata 93.6% (95%CI:88.1-96.7), 97.8% (95%CI:93.2-99.3) e 95.6% (95%CI:90.3-98) rispettivamente. A un'analisi univariata fattori di rischio (FR) per LRR sono stati lo stadio pII (HR: 3.638; 95% CI:1.3-9.8; p=0.011) e meno di 12 linfonodi escissi (HR: 7.057; 95% CI:1.6-29.5; p=0.008), mentre lo stadio pII è stato un FR per le metastasi (HR: 22.7; 95%CI:2.392-215.4; p=0.007) e la morte cancro-relata (HR: 4.043; 95% CI: 1.2-13.2). A un'analisi multivariata, lo stadio pII e meno di 12 linfonodi asportati erano FR per LRR (HR: 3.88; 95%CI:1.390-10.878; p=0.010) e HR: 6.952; 95%CI: 1.591-30.385; p=0.010), mentre solo lo stadio pII per metastasi a distanza (HR: 23.1; 95%CI: 2.296-231.485; p=0.008) e morte cancro-relata (HR: 4.324; 95% CI: 1.223-15.290; p=0.023). Nessuna pz ha sviluppato tossicità acuta e cronica G3-G4 e non c'è stata correlazione tra diametro dell'applicatore e tossicità.

Conclusioni: BFV post-operatoria in pz con stadio iniziale del carcinoma dell'endometrio è efficace e ha bassa tossicità.

C046

TRATTAMENTO ADIUVANTE DEL CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO: STUDIO PROSPETTICO DI IRRADIAZIONE DELLA PELVI CON SOVRADOSAGGIO SIMULTANEO SULLA CUPOLA VAGINALE CON TECNICA VOLUMETRICA AD INTENSITÀ MODULATA IN ALTERNATIVA AL TRATTAMENTO PELVICO E BRACHITERAPIA ENDOVAGINALE

A. Fiorentino¹, R. Mazzola^{1,2}, F. Ricchetti¹, S. Fersino¹, N. Gaj Levra¹, G. Sicignano¹, S. Naccarato¹, G. Di Paola³, R. Ruggieri¹ F. Alongi¹

¹Radiation Oncology, Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar-Verona; ²Radiation Oncology School; ³Statistic Sciences Faculty, University of Palermo, Italia

Scopo: nel carcinoma dell'endometrio a rischio intermedio-alto, la brachiterapia endovaginale ha dimostrato di ridurre il tasso di recidive su cupola vaginale, con tossicità accettabili. Nel nostro centro, è stato attivato uno studio prospettico di irradiazione della pelvi con sovradosaggio simultaneo integrato sulla cupola vaginale con tecnica volumetrica ad intensità modulata in alternativa al trattamento pelvico e brachiterapia endovaginale.

Materiali e Metodi: 50 pazienti, sottoposti ad intervento chirurgico per carcinoma dell'endometrio, sono stati reclutati nello studio. Le dosi di prescrizioni sono state: 54 Gy sui linfonodi pelvici e 66 Gy su cupola vaginale in 30 frazioni. La tossicità correlata al trattamento è stata valutata secondo CTCAE v4.0

Risultati: Il follow up mediano è stato di 30 mesi (range, 16-43 mesi). In accordo alla classificazione FIGO 2009 gli stadi di malattia sono stati: IB1 (20%), IB2 (28%), IIA2 (16%), IIB (6%), IIIA (2%), IIIC (28%). La sopravvivenza globale e il controllo locale a 2 anni sono stati del 96% e del 100%, rispettivamente. Sono state registrate due riprese linfonodali pelviche. La tossicità acuta gastrointestinale (GI) è stata: G0 nel 12%, G1 nel 52%, G2 nel 36%. La tossicità acuta Genitourinaria (GU) è stata: G0 a 10%, 42% in G1, G2 nel 48%. Nessuna tossicità tardiva superiore a G1 è stata registrata. Una correlazione statisticamente significativa è stata trovata tra la tossicità acuta G2 GI con intestino V20 Gy \geq 30%, V20 \geq 40%, V30 \geq 30%, Dmax \geq 45 Gy. La tossicità acuta G2 GU è 3 volte superiore con la chemioterapia

Conclusioni: I dati preliminari di irradiazione della pelvi con sovradosaggio simultaneo sulla cupola vaginale con tecnica volumetrica ad intensità modulata nel trattamento adiuvante del carcinoma dell'endometrio sono promettenti. Un più lungo follow up è necessario per validarli.

C047

BRACHITERAPIA (BRT) ESCLUSIVA DELLA CUPOLA VAGINALE DOPO ISTERECTOMIA: RISULTATI E CONSIDERAZIONI ETICHE SULLA QUALITÀ DI VITA DOPO TRATTAMENTO.

F. Piro, A. Martilotta, A. Massenzo, E. Cervo, D. Cosentino, P. Indrieri, L. Ziccarelli, P. Ziccarelli, R. Siciliano¹, F. Castrovillari¹, F.A. Iannace, D. D'amico, L. Marafioti

U.O. Radioterapia Cosenza, ¹U.O. Fisica Sanitaria Cosenza, Italia

Scopo: Valutare l'efficacia, l'impatto clinico e psicologico da tossicità cronica della BRT esclusiva della cupola vaginale nelle pazienti (pz.) affette da tumore dell'endometrio operato

Materiali e Metodi: Da gennaio 2010 a dicembre 2014 sono state valutate 108 pz. affette da cancro dell'utero operato e poi sottoposte a BRT esclusiva. Il trattamento è stato effettuato con cilindro in vagina a sterilizzare il fondo vaginale, frazionamento 6 Gy - 30 Gy, prescrizione a 0,5 cm dalla superficie del cilindro, lun-

ghezza attiva 3 cm. Abbiamo valutato l'efficacia terapeutica, la qualità di vita e le ripercussioni sulla attività sessuale dopo BRT compilando un test appositamente concepito per indagare sulle seguenti aree tematiche: 1) i rapporti sociali e le emozioni personali, 2) la vita di coppia e la sessualità, 3) l'impatto del trattamento sulla sessualità e il rapporto medico-paziente prima della BRT.

Risultati: Valutabili 96 pz.; follow up mediano 24 mesi (range 9-60); età mediana 62 anni (40-88); l'esame istologico ha evidenziato 2 cr. squamosi e 94 adenocarcinoma; grading G1 per il 15% G2 per il 65% e G3 per il 20% dei casi; tutte stadio pT1B; svuotamento linfonodale negativo in 72 (75%) pz. mediana 4 (0-40) in altre 24 (25%) NX; il diametro del cilindro utilizzato in 76 (84%) pz. è stato 3-4 cm le restanti 20 (26%) diametro 1-2. Solo 3 (3%) pz. sono risultate in progressione di malattia. La valutazione psicologica è stata effettuata su 69 pz. (età mediana 61 range 44-71) le altre 27 non valutabili perché non interessate. Nella prima area il test ha evidenziato per un terzo delle pz. una modificazione dei rapporti sociali giudicata con valore "da molto a moltissimo", mentre per metà delle intervistate si è registrato lo stesso valore nella sfera personale. Considerando l'intimità di coppia il 71% ha dichiarato di aver subito un cambiamento e l'81% delle donne ha dichiarato diminuzione del desiderio. Nella terza area la metà delle pz. ha detto di essere stata informata circa le ripercussioni della BRT sulla sfera sessuale valutando "da molto a moltissimo" le modificazioni da essa indotta; al 71% delle donne intervistate è stato consigliato di avere rapporti terapeutici, il 73% delle intervistate riferiva rapporti dolorosi e il 91% delle pz. li trovava insoddisfacenti. Il 13% delle pz. ha esplicitamente richiesto il supporto psicologico.

Conclusioni: Indipendentemente da grading e svuotamento linfonodale la BRT della cupola vaginale è efficace nell'impedire la recidiva di malattia. Nonostante si utilizzino cilindri di diametro maggiore, resta il problema della gestione della tossicità post BRT. L'analisi dell'impatto sulla qualità di vita di questi pz. induce varie questioni: se il trattamento debba essere sempre consigliato, se bisogna rivedere il modulo di consenso informato e se necessita un supporto psicologico pre-trattamento. Si deve sempre erogare adeguata terapia di supporto durante e dopo la BRT

C048

SELEZIONE DEL PAZIENTE IDEALE PER UN POSSIBILE RUOLO DELLA RADIOTERAPIA (RT) "RADICALE" NEL CARCINOMA PROSTATICO OLIGOMETASTATICO IN SEDE OSSEA (CPOO) ALLA DIAGNOSI

C.L. Deantonio¹, C. Cozzarini¹, A. Fodor¹, B. Noris Chiorda¹, C. Fiorino², P. Mangili², M. Picchio³, E. Incerti³, I. Dell'Oca¹, A. Chiara¹, M. Pasetti¹, P. Passoni¹, N. Di Muzio¹

¹UO Radioterapia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ²Servizio di Fisica Sanitaria, IRCCS Ospedale

San Raffaele, Milano; ³Unità di Medicina Nucleare, IRCCS Ospedale San Raffaele Milano, Italia

Scopo: valutare, in pazienti (pz) con carcinoma prostatico oligometastatico osseo (CPOO) alla diagnosi sottoposti a trattamento radicale del primitivo (Chirurgia+RT adiuvante/RT radicale) e a RT a dosi radicali sulla malattia ossea, la tossicità, il possibile impatto sulla progressione di malattia ed eventuali fattori predittivi per la selezione del pz ideale

Materiali e Metodi da Febbraio 2009, 29 pz con CPOO (↑2 lesioni ossee) alla diagnosi, di cui 15 precedentemente sottoposti a prostatectomia radicale e linfadenectomia pelvica, sono stati trattati con RT sulle sedi di malattia ossea (EQD2 mediana ≥ 40 Gy, $\alpha/\beta=2,2$), contemporaneamente a RT sulla prostata (71.4 Gy in 28 frazioni-77.4 Gy in 43 frazioni) o sulla loggia prostatica (65.8 Gy in 28 frazioni-74 Gy in 37 frazioni) e sui linfonodi pelvici±lombooartici (51.8 Gy), associata a OT. Gli end-points clinici considerati sono stati: biochemical relapse-free survival (bRFS), clinical failure-free survival (CFFS, qualsiasi recidiva/progressione) e freedom from distant progression (FFDP)

Risultati: Con un follow-up mediano di 19 mesi, 2 pz hanno mostrato progressione di malattia ossea infield e 7 outfield, 2 sono deceduti per malattia, 2 risultano persi al follow-up, 3 hanno sospeso OT e sono attualmente liberi da malattia. Non si sono registrate tossicità acute di Grado>2 e solo 2 casi di tossicità urinaria grave, 1 G3 e 1 G4, nel setting adiuvante ipofrazionato. Non si sono avute tossicità acute o tardive $G\geq 1$ per le localizzazioni ossee. I valori attuariali a 2 anni di bRFS, CFFS e FFDP sono stati 63%, 66% e 63% rispettivamente. Relativamente alla FFDP, endpoint più significativo, i fattori maggiormente predittivi sono risultati: PSA alla diagnosi (iPSA $>24,2$ ng/ml, most-informative cut-off, AUC 80%, $p=0.001$) (HR 5.4 $p=0.01$), 2 vs 1 metastasi (HR 4,1 $p=0.02$) e non pregressa prostatectomia (HR 3.4 $p=0.06$). Stratificando i pazienti in base alla presenza di 0, 1, 2 o 3 fattori di rischio la FFDP attuariale a 24 mesi è risultata del 100%, 75%, 33% e 0% rispettivamente ($p=0.03$).

Conclusioni: Il trattamento "radicale" della malattia primitiva associato alla RT con dosi radicali delle sedi ossee coinvolte si è dimostrato un approccio promettente nel CPOO, con tossicità limitata ed eccellente controllo locale e a distanza in casi selezionati. Pur tenendo conto della scarsa numerosità del campione esaminato, il candidato ideale sembrerebbe essere il pz operato, con iPSA $\leq 24,2$ ng/ml e una metastasi ossea.

C049

VALUTAZIONE MEDIANTE SURVEY DELL'ESPERIENZA PERSONALE NELL'AMBITO DEI TRATTAMENTI PALLIATIVI DI RADIOTERAPISTI ONCOLOGI SPECIALISTI ED IN FORMAZIONE IN AMBITO NAZIONALE. PROPOSTA DEL GRUPPO DI STUDIO AIRO "CURE PALLIATIVE E TERAPIE DI SUPPORTO"

L. Draghini¹, L. Caravatta², F. Cellini³, C. De Luca⁴, I. Fazio⁵, S. Manfrida⁶, S.S. Parisi⁷, F. Tortoreto⁸, A. Santacaterina⁹, E. Maranzano¹, S. Pergolizzi¹⁰

¹S.C. Radioterapia Oncologica; Azienda Ospedaliera S. Maria Terni; ²Ospedale A. Businco, Radioterapia Sperimentale, Cagliari; ³Radioterapia Oncologica, Campus Bio-Medico, Roma; ⁴Servizio di Radioterapia Ospedale Dell'Angelo, Mestre; ⁵U.F. di Radioterapia, Casa di Cura Macchiarella, Palermo; ⁶Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico A. Gemelli, Roma; ⁷U.O.C. di Radioterapia Oncologica, Casa Sollievo della Sofferenza, Opera Padre Pio, San Giovanni Rotondo; ⁸U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma; ⁹U.O. di Radioterapia Oncologica, A.O.R. Papardo-Piemonte, Messina; ¹⁰U.O.C. di Radioterapia, Azienda Policlinico Universitario E.G. Martino Messina, Italia

Scopo: Valutare l'orientamento personale nei confronti dei trattamenti palliativi in Radioterapia. Valutare l'atteggiamento nei confronti delle diverse tecniche di trattamento impiegate, delle dosi più comunemente prescritte e l'influenza dell'utilizzo di score prognostici.

Materiali e Metodi: Durante un incontro del Gruppo di Studio Cure Palliative e Terapie di Supporto tenutosi a Roma, è stato elaborato un questionario di 29 domande volto ad esplorare gli aspetti cruciali della personale orientamento clinico in diversi ambiti della palliazione, e precisamente: metastasi ossee, polmonari, cerebrali, epatiche, linfonodali ed urgenze/emergenze cliniche in radioterapia. In particolare 20 domande indagano la personale percezione della radioterapia palliativa. Altre 9 domande esplorano con valutazione a risposta multipla aspetti generali che riguardano l'esperienza/orientamento personale della gestione clinico-organizzativa. Il questionario verrà somministrato dai referenti del Gruppo di Studio "Cure Palliative e Terapie di Supporto" nella Sede Congressuale del XXV^o Congresso Nazionale AIRO.

Risultati: Tenuto conto della complessità del questionario proposto e l'importanza del tema, è atteso un feedback minimo del 40%.

Conclusioni: I dati rilevati permetteranno di valutare la complessità l'orientamento dei singoli rispondenti nel panorama Nazionale in base all'età ed al grado di esperienza, al fine di orientare le attività future del Gruppo di Studio.

C050

TERAPIA CON RADIUM 223 NELLE METASTASI OSSEE DA CRPC: ESPERIENZA PRELIMINARE MONOCENTRICA DEL POLICLINICO S. ORSOLA MALPIGHI DI BOLOGNA

G. Zanirato Rambaldi¹, F. Monari¹, S. Cammelli¹, J. Capuccini¹, G.C. Montini², P.G. Di Tullio³, C. Pettinato⁴, G. Cicoria⁴, A. Ardizzoni³, M. Marengo⁴, S. Fanti², G. Frezza⁵, A.G. Morganti¹

¹Centro di Radioterapia Oncologica, Dept. of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine – DIMES, Università di Bologna, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna; ²Centro di Medicina Nucleare, Dept. of Experimental, Diagnostic and Specialty

Medicine – DIMES, Università di Bologna, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna; ³Unità Operativa di Oncologia, Università di Bologna, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna; ⁴Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Università di Bologna, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna; ⁵Centro di Radioterapia Oncologica, Ospedale Bellaria, Bologna, Italia

Scopo: Valutare l'andamento clinico e il follow-up in corso di trattamento con Radium 223(Ra-223) EV, -emittente puro, nei pazienti(pz) con cancro della prostata ormono resistente (CRPC) e metastasi ossee sintomatiche

Materiali e Metodi: Dal novembre 2014 è iniziato l'utilizzo di Ra-223(50 kBq/kg) presso il nostro centro. Per ogni paziente, prima e dopo ognuna delle 6 somministrazioni pianificate, sono stati registrati: i valori dell'antigene prostatico specifico(PSA), della fosfatasi alcalina(FA), della scala soggettiva del dolore(NRS), il performance status(scala ECOG), l'assunzione di terapie antalgiche ed eventuali effetti collaterali.

Risultati: Sono stati trattati 14 pz (età media 74,2 anni). Il 92,85% dei pz era stato trattato in precedenza con una o più linee di terapia sistemica con progressione di malattia(PD) a livello osseo, senza metastasi viscerali note. Sono stati inclusi anche pz con metastasi linfonodali di diametro inferiore a 3 cm (35,7 %) e pz non prostatectomizzati (35,7 %). In tutti i pz si sono osservati un aumento del PSA e una riduzione della FA. Il performance status è migliorato in tutti i pz, con ottima risposta in termini di controllo del dolore, riduzione dell'NRS e dell'assunzione di terapie antalgiche. La tossicità del trattamento con Ra-223 risulta limitata: anemia di grado G1(85,7% dei pz); anemia G3(1 pz); astenia G1(21%); trombocitopenia G1(21%); diarrea G1 e nausea G1(1 pz). Cinque pz(35,7%) hanno presentato saltuariamente un aumento transitorio del dolore nelle prime ore dopo la somministrazione di Ra-223, noto come "flair phenomenon". Due pz hanno concluso i 6 cicli di somministrazione previsti. Due pz hanno interrotto il trattamento per tossicità: rispettivamente per insorgenza di grave anemizzazione e sospetta CID, l'altro per frattura patologica del femore(PD). Due pz hanno invece interrotto il trattamento rispettivamente per emorragia non correlabile alla terapia e comparsa di gravi complicanze in diabete scompensato. I restanti pz sono tuttora in corso di trattamento.

Conclusioni: Il Ra-223 in pz con CRPC e metastasi ossee sintomatiche si profila come un trattamento sicuro, con bassa tossicità, ottima tollerabilità, e buona risposta sintomatica. È presto per valutare la risposta clinica al trattamento dai dati in nostro possesso. Questa limitata esperienza tuttavia sembra suggerire che risultati migliori si ottengano nei pz che nella loro storia abbiano ricevuto un minor numero di linee di chemioterapia.

C051**CONFRONTO DOSIMETRICO TRA 3DCRT, IMRT E VMAT IN PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO BILATERALE DOPO MASTECTOMIA E RICOSTRUZIONE CON PROTESI**

F. Busato¹, M. Rigo¹, A. Negri², F. Berti¹, O. Lora¹, N. Pivato², M. Paiusco², L. Corti¹

¹U.O. Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto – IRCCS, Padova; ²U.O. Fisica Sanitaria, Istituto Oncologico Veneto – IRCCS, Padova, Italia

Scopo: Quantificare le variazioni di dose negli organi a rischio (OR), polmoni e cuore, e nel PTV con le tre tecniche.

Materiali e Metodi: Vengono analizzati 5 piani di cura 3DCRT, IMRT e VMAT in pazienti con carcinoma infiltrante sincro delle mammelle, trattate con mastectomia e posizionamento bilaterale di protesi. La dose prescritta è di 50 Gy (2Gy/F) al PTV. I piani di trattamento sono elaborati con TPS Eclipse per Linac UNIQE (Varian), energia 6 MV, MLC Millennium 120. Per 3DCRT sono stati utilizzati prevalentemente 4 fasci tang.+ infields, per IMRT 10 fasci con 2 isocentri e per VMAT 4 archi parziali con 2 isocentri. La prescrizione di dose è il 98% al 95% del PTV. Viene valutata la dose media e la V20Gy ai polmoni, la dose media al cuore e la dose massima e l'indice di omogeneità (IO) (D95%-D5%) al PTV

Risultati: Confrontando i piani per la conformità ed omogeneità di dose al PTV emerge un miglior risultato della VMAT con una dose max di 104.8 Gy±0.5 vs 107±1.1 di IMRT e 108.2±0.4 di 3DCRT e un IO di 3.2 Gy vs 4.1 di IMRT e 4.8 di 3DCRT. Analizzando gli istogrammi dose-volume degli OR, la dose media ai polmoni sembra essere inferiore con VMAT (7.7Gy±0.2) rispetto ad una tecnica IMRT convenzionale mentre nella 3DCRT ha un'ampia variabilità così come la V20Gy. La dose media al cuore è ridotta per la 3DCRT (5.7 Gy±7) rispetto a IMRT (9.5Gy±1) e VMAT (9.7Gy±0.6)

Conclusioni: Questo quadro oncologico prevede un volume ampio e un maggior coinvolgimento degli OR. Tutte e tre le soluzioni sono efficaci ad un'adeguata copertura del PTV con miglior omogeneità per VMAT. In termini di risparmio degli OR la dose media ai polmoni sembra essere inferiore per VMAT rispetto alla tradizionale IMRT mentre la 3DCRT è strettamente legata alla conformazione anatomica della paziente. La dose al cuore è data essenzialmente dalla geometria dei campi tangenziali ed è più bassa per la 3DCRT rispetto alle altre due metodiche dove è maggiore il volume che riceve basse dosi. In questi rari casi è necessario scegliere fra questi trattamenti di alta qualità il piano di cura più appropriato.

C052**RADIOTERAPIA (RT) DOPO RICOSTRUZIONE MAMMARIA CON PROTESI DEFINITIVA O ESPANSORE: ANALISI DI UNA CASISTICA MONOISTITUZIONALE DI 113 CASI**

F. Mascioni¹, C. Giorgetti¹, M.P. Pace¹, M. Camarda², P. D'Avenia², L. Montani², M. Giannini¹

¹U.O. Radioterapia Ospedale S. Lucia Macerata; ²U.O. Fisica Medica Ospedale S. Lucia Macerata, Italia

Scopo: La RT adiuvante dopo ricostruzione mammaria con protesi/espansore può aumentare il rischio di complicanze e influire negativamente sul risultato estetico. Presentiamo i dati della nostra casistica in termini di controllo di malattia e di tossicità acuta e tardiva

Materiali e Metodi: Da agosto 2002 a gennaio 2015, 113 pazienti (pz), età media 48 anni (range 27-73), con tumore mammario hanno effettuato RT adiuvante in presenza di espansore (97) o protesi definitiva (16). Nel 73% delle pz la malattia era in stadio III con numero medio di linfonodi positivi di 6 (range 0-32). L'88% delle pz è stata sottoposta a una mastectomia radicale e l'11.5% a una mastectomia nipple-sparing. Il 92% delle pz aveva eseguito chemioterapia (CT) neoadiuvante e/o adiuvante, il 64% ormonoterapia, le pz HER2 positive (14%) hanno effettuato terapia con trastuzumab. La RT è stata eseguita sulla parete toracica/regione retroareolare ± linfonodi di drenaggio (LN), con dosi di 45-50,4 Gy in frazioni di 1.8-2.25 Gy su parete toracica e dosi di 45-60 Gy in frazioni di 1.8-2.25 Gy su LN

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 59 mesi (range 7-153). La RT è stata ben tollerata senza tossicità acuta di grado severo. Tossicità tardiva grave con necessità di rimuovere la protesi (valutabile in 97 pz): 20.6% delle pz dopo una mediana di 29 mesi dal termine della RT (range 10-77) (apertura della cicatrice 3.5%, dislocamento 1.8%, complicanze flogistiche 1.8%, contrattura capsulare/indurimento/dolore 3.5%, rottura della protesi 4.4%, rigetto 2.7%). Tossicità tardiva minore (valutabile in 94 pz): 74.5% delle pz (discromia 14.9%, teleangectasie 8.5%, flogosi 6.4%, dolore 29.8%, linfedema del braccio 20.2%, fibrosi/contrattura capsulare 38.3%, asimmetria di volume 48.9%, asimmetria di posizione 40.4%, indurimento tissutale 50%). Il 38.3% delle pz ha giudicato il risultato estetico come cattivo/pessimo. Il 37.9% delle pz ha sviluppato una recidiva di malattia dopo una mediana di 13.5 mesi dopo il termine della RT (range 0-79): locoregionale 3.5%, a distanza 30%, locoregionale e a distanza 4.4%

Conclusioni: La RT dopo ricostruzione mammaria con protesi-espansore offre un buon controllo loco regionale di malattia, ma può peggiorare il risultato estetico e si associa a un rischio non trascurabile di complicanze tardive gravi.

C053**VALUTARE IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA DOPO MASTECTOMIA RADICALE (PMRT) E RICERCARE FATTORI PROGNOSTICI CLINICO-PATOLOGICI DI CONTROLLO LOCOREGIONALE (LCR)**

V. Mazzotti, S. Ursino

Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana-U.O. Radioterapia, Italia

Scopo: Valutare il ruolo della radioterapia dopo mastectomia radicale (PMRT) e ricercare fattori prognostici clinico-patologici di controllo locoregionale (LCR), sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS) e sopravvivenza cancro-specifica (CSS).

Materiali e Metodi: Il presente studio si basa sull'analisi retrospettiva dei dati della nostra casistica relativi alle pazienti sottoposte a mastectomia ed asportazione del linfonodo sentinella con o senza svuotamento ascellare. In base alle caratteristiche di malattia, le pazienti sono state sottoposte o meno a PMRT, sulla sola parete toracica con o senza protesi/espansore (P-PMRT), oppure estesa ai drenaggi linfonodali (PL-PMRT), associata o meno a terapia sistemica. I fattori clinico-patologici impiegati per l'analisi degli endpoints considerati sono stati: età, istologia e stadio del T, stadio dell'N, presenza di invasione linfovaskolare (LVI), presenza di estensione extracapsulare (ECE), status di Her-2neu e di triplo negativo.

Risultati: Da Gennaio 2004 a Giugno 2013, 1034 pazienti sono state sottoposte a mastectomia, seguita (279 pz) o meno (755 pz) da PMRT. Il follow-up medio e mediano è di 42,6 e 35 mesi. Lo status di triplo negativo risulta il principale fattore associato ad una maggior probabilità di ricaduta locoregionale presentando significatività statistica all'analisi multivariata sia nel gruppo non PMRT ($p < 0,001$) che nel gruppo PMRT ($p = 0,042$). Il triplo negativo risulta inoltre il principale fattore di rischio di progressione sistemica mantenendo una significatività all'analisi multivariata nel gruppo non PMRT ($p < 0,0001$) e nel gruppo PMRT ($p = 0,015$). Età < 40 anni ($p = 0,004$), presenza di LVI ($p = 0,045$) e ECE ($p = 0,024$) risultano associati ad una maggior probabilità di progressione sistemica solo nel gruppo non PMRT. Relativamente alla CSS, il T è l'unico fattore statisticamente significativo, e solo nel gruppo non PMRT ($p = 0,042$). Nel gruppo PMRT si riscontrano un trend verso la significatività statistica e una differenza statisticamente significativa rispettivamente per LCR ($p = 0,069$) e CSS ($p = 0,036$) a favore del gruppo PL-PMRT.

Conclusioni: I risultati dello studio mostrano che lo status di triplo negativo, la LVI, l'ECE e la giovane età potrebbero rappresentare fattori di rischio indipendenti in presenza dei quali potrebbe essere giustificata l'indicazione a PMRT. Infine la PL-PMRT sembra associata a miglior LCR e CSS senza aumento di tossicità acuta in presenza di protesi/espansore.

C054**FATTIBILITÀ E PROBLEMATICHE NELLA GESTIONE DELL'IRRADIAZIONE DI PARETE TORACICA CON PROTESI MAMMARIA**S. Falivene¹, F.M. Giugliano², R. Di Franco¹, A. Argenone¹, D. Borrelli², V. Borzillo¹, M. D'Aiuto³, P. Muto¹*¹Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori-Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli; ²Studio di Radiologia Vincenzo Muto-Emicenter, Casavatore, Napoli; ³Chirurgia Senologica, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori-Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli, Italia*

Scopo: La chirurgia oncologica plastica oggi consente, ad un numero sempre più elevato di donne, di poter usufruire, anche interventi radicali, di una ricostruzione mammaria con un impatto positivo dal punto di vista psicologico e fisico. La problematica dell'interferenza del trattamento radiante con il tipo di ricostruzione è ancora oggetto di confronto. Oggetto di studio è stata la valutazione degli effetti locoregionali della Radioterapia (RT) adiuvante post chirurgia radicale con ricostruzione.

Materiali e Metodi: Lo studio ha incluso 65 pz (età media 48 anni) trattate dal 2009 al 2014 con chirurgia radicale con ricostruzione in unico tempo e RT adiuvante: 2pz sono state sottoposte a escissione di recidiva locale di malattia, 46pz hanno ricevuto NSM, 7 mastectomia radicale modificata, 10 SSM. In 9 pz era stato allocato espansore sottocutaneo e in 56 protesi in tasca intrapettorale. 58 pz hanno ricevuto chemioterapia, 15 terapia biologica e 63 terapia ormonale. 55 pz sono state irradiate anche sui volumi linfonodali sovra-sottoclaveari. Tutte hanno ricevuto RT con frazionamento standard (50Gy in 25 frazioni), 57 con tecnica 3Dconformazionale e 8 con Tomoterapia. Le pz sono state sottoposte a follow-up clinico-strumentali multidisciplinari semestrali per 5 anni

Risultati: Una pz ha interrotto RT a 20 Gy per tossicità acuta severa con rigetto di protesi (rimozione differita della protesi). Tossicità acuta cutanea G2 per eritema intenso, presenza di teleangectasie (1 pz) ed edema sottocutaneo è stato rilevato in 26 pazienti, G1 in 36 pz e G0 in 2 pz e G3 in 1 pz. 2 pz in progressione sistemica quindi non più considerate nel follow up per valutazione locale. Follow up mediano di 35 mesi: 43 pz presentavano tossicità tardiva G1 per iperpigmentazione in campo di trattamento o edema sottocutaneo, fibrosi periprotetica. 7 pz riferiscono senso di tensione o dolore a livello della parete toracica irradiata e si dichiarano insoddisfatte del risultato finale estetico. In due pz edema arto superiore. Due pz hanno sostituito le protesi dopo circa 36 mesi per contrazione, incapsulamento, dislocazione, tumefazione

Conclusioni: Riteniamo che l'irradiazione della parete toracica con protesi/espansore sia un trattamento sicuro e fattibile. Abbiamo riportato un rigetto di protesi coerente con i dati della letteratura scientifica. Ulteriori studi con tecniche innovative di IMRT e PBI saranno condotti.

C055**IRRADIAZIONE LOCOREGIONALE CON SCHEMA IPOFRAZIONATO IN PAZIENTI CON RICOSTRUZIONE MAMMARIA IMMEDIATA: VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ ACUTA E A MEDIO TERMINE**

D.P. Rojas¹, L. Santoro², A. Morra¹, C. Fodor¹, V. Dell'Acqua¹, A. Viola¹, G. Riva¹, R. Lazzari¹, R. Ricotti¹, F. Cattani³, R. Cambria³, P. Veronesi⁴, M.C. Leonardi¹, B.A. Jerezek^{1,5}, R. Orecchia^{1,5}

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; ⁴Divisione di Senologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ⁵Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: L'impiego dell'ipofrazionamento nelle pazienti sottoposte a mastectomia con ricostruzione immediata con espansore/protesi non è ampiamente accettato per il timore di effetti collaterali a lungo termine che possono inficiare il risultato cosmetico.

Materiali e Metodi: Le pazienti sottoposte a mastectomia e a ricostruzione immediata con espansore/protesi sono state trattate all'interno di uno studio di fase II che ha come endpoint primario la valutazione dell'incidenza di contratture capsulari richiedenti una chirurgia maggiore (sostituzione della protesi) con valutazione a 4 anni di follow-up. Il carcinoma infiammatorio è considerato criterio di esclusione. Gli endpoints secondari dello studio valutano la tossicità acuta (scala RTOG) e la tossicità cronica (scala SOMA-Lent), nonché il controllo locoregionale di malattia e la sopravvivenza. A questo stadio dello studio solo gli endpoints secondari di tossicità sono valutabili, e sono l'oggetto dell'abstract.

Tabella 1. Tossicità al termine di RT.

	Parete toracica fine RT (137 pts)	Parete toracica entro i 6 mesi (114 pts)
Eritema		
G0	31	102
G1	90	12
G2	16	0
Epiteliolisi		
G0	133	106
G1	2	8
G2	2	
Edema		
G0	115	101
G2	22	13

Il trattamento è stato erogato con tecnica IMRT con modalità elicoidale (Tomotherapy Inc., Madison, WI). Lo schema utilizzato consiste di 15 frazioni, di 2.67 Gy ciascuna, in 3 settimane di trattamento. Un bolus di 0.5 cm può venire applicato per 1/3 o metà del trattamento, in caso di necessità clinica. Lo studio viene condotto

secondo la procedura di Fleming's ad uno stadio. La dimensione campionaria per la valutazione dell'endpoint primario (contrattura capsulare severa) è di 182 pazienti.

Risultati: Ad oggi 137 pazienti sono state arruolate nello studio. Tutte sono state valutate per la tossicità acuta a fine trattamento ed 114 pazienti hanno ricevuto la visita di controllo entro i 6 mesi dal termine del trattamento. Di seguito le tabelle di tossicità acuta (RTOG). 26 di esse sono state valutate per la tossicità intermedia con un follow-up mediano di 14.5 mesi (SOMA LENT)

Conclusioni: La tossicità acuta (a fine trattamento ed entro i 6 mesi) è stata più che soddisfacente. La tossicità precoce tardiva ha evidenziato in 3 pazienti una contrattura capsulare di grado 3 secondo Baker modificato. Lo studio prosegue fino al raggiungimento della dimensione campionaria e del follow-up adeguato.

Tabella 2. Tossicità a medio termine.

	Dolore	Atrofia	Secchezza	Iperpigim	Ipopigim	Fibrosi	Teleangectasie	Strie	Ulcerazione
Grado 0	23	22	25	25	26	22	25	26	26
Grado 1	2	4	1	1	0	1	1	0	0
Grado 2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grado 3	0	0	0	0	0	3*	0	0	0

C056**LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ABLATIVA NEL TRATTAMENTO DELL'EPATOCARCINOMA: ESPERIENZA DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO**

E. Trino, A. Guarneri, P. Franco, A.R. Filippi, M. Levis, S. Bartoncini U. Ricardi

Dipartimento di Oncologia, Radioterapia Oncologica - Università di Torino, Italia

Scopo: Scopo dello studio è valutare i risultati clinici ed il profilo di tossicità di una coorte prospettica di pazienti affetti da HCC sottoposti a radioterapia stereotassica ablativa (SABR)

Materiali e Metodi: 61 pazienti con 88 lesioni sono stati sottoposti a SABR dal settembre 2012 al novembre 2014. Sono stati sottoposti a SABR: 1) pazienti non candidabili o che rifiutavano la resezione chirurgica o trattamenti ablativi loco-regionali; 2) pazienti con recidiva di malattia dopo trattamento loco-regionale. Gli endpoints dello studio sono stati la valutazione della tossicità acuta e cronica, del controllo locale di malattia, della progressione intraepatica di malattia e della sopravvivenza globale

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 8.5 mesi (range 1,73-24.6). La dose media di prescrizione è stata 43Gy (range 26-60). La dose totale di trattamento e il numero di frazioni, compreso tra 3 e 5, è stata condizionata dalla sede del tumore e dalla funzionalità epatica. Il tasso di risposta locale è stato pari a 89.8% (79/88 lesioni), con una risposta completa in 46 lesioni (58.2%), parziale in 23 lesioni (29.1%), e stabilità di malattia in 10 lesioni (12.6%). Il controllo locale di

malattia a 6, 9 e 12 mesi è stato pari a 93.8%, 92.3% e 89.7%, rispettivamente. In 9 pazienti è stata osservata una progressione della lesione trattata. Il tasso di progressione intraepatica di malattia, intesa come comparsa di nuove localizzazioni di HCC, è stata del 41%. Il dato attuariale di progressione intraepatica di malattia a 6, 9 e 12 mesi è stato pari a 32%, 39,3% e 45.4%, rispettivamente. Il tasso di sopravvivenza globale è stato pari a 77.1% con il riscontro di 14 decessi. Il dato attuariale di sopravvivenza globale a 6, 9 e 12 mesi è stato 87.8%, 78.8%, 75.9%, rispettivamente. All'analisi di Kaplan-Meier è emerso che i pazienti con classificazione Child-Pugh B o C avevano una mortalità maggiore rispetto ai pazienti con classe A ($p=0.012$). Inoltre, i pazienti con età >71 anni hanno una minor mortalità rispetto ai pazienti di età <71 anni nella popolazione arruolata in questo studio ($p=0.044$).

Conclusioni: La SABR può essere considerata un trattamento efficace e sicuro per i pazienti con HCC non candidabili ad altri trattamenti locali con intento radicale, come dimostrato dai tassi di controllo locale intraepatico e dalla sopravvivenza a 12 mesi che sono estremamente promettenti in base a questa nostra analisi preliminare

C057

RUOLO DEGLI SNPS DI ICAM1 E VCAM1 NELLA TOSSICITÀ DA RADIOTERAPIA NEL TUMORE DELLA MAMMELLA

A. Podgornii, P. Ciammella, M.P. Ruggieri, M. Galeandro, C. Grondelli, E. Farnetti, D. Nicoli, F. Torricelli, B. Casali, C. Iotti

SC Radioterapia Oncologica, Dipartimento Oncologico e Tecnologie Avanzate e SSD Laboratorio di Biologia Molecolare, ASMN-IRCCS, Reggio Emilia, Italia

Scopo: Il trattamento adiuvante radiante della mammella dopo intervento conservativo costituisce lo standard terapeutico ed è solitamente ben tollerato. Gli effetti collaterali acuti di tale trattamento sono solitamente di lieve entità e regrediscono rapidamente al termine del trattamento. In alcune pazienti si possono osservare effetti collaterali tardivi (perdita di volume mammario, fibrosi e retrazione tissutale). È noto che alcune condizioni cliniche predispongono ad un maggiore rischio di tossicità tardiva ma un ruolo fondamentale può essere giocato dalla predisposizione genetica. Nel danno a carico del tessuto cutaneo-sottocutaneo sono coinvolte numerose molecole di adesione come ICAM1 e VCAM1 che partecipano al danno attivando l'infiammazione. In questo studio è stata condotta una analisi di polimorfismi di ICAM1 e VCAM1 in una popolazione di pazienti affette da neoplasia mammaria trattate con radioterapia adiuvante ipofrazionata allo scopo di confermare l'associazione tra la presenza di questi polimorfismi funzionali e la tossicità acuta e tardiva

Materiali e Metodi: L'analisi di associazione genotipo-fenotipo è stata eseguita su 156 pazienti trattate con RT ipofrazionata con dose totale 40.05 Gy in 15 sedute consecutive e Boost addizionale di 9 Gy in 3 frazioni

consecutive in pazienti con fattori di rischio. In particolare è stata analizzata l'associazione tra i polimorfismi rs5498 del gene ICAM1 e rs1041163 del gene VCAM1 e la comparsa di tossicità acuta e/o tardiva.

Risultati: Attraverso lo studio del modello genetico è stata dimostrata un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di almeno un allele G del polimorfismo rs5498 di ICAM1 e la riduzione del rischio di sviluppare una tossicità cronica cutanea ($OR=0.35$, $p=0.010$) e la riduzione del rischio di tossicità cronica dei tessuti molli ($OR=0.47$, $p=0.041$). La presenza di almeno un allele C del polimorfismo rs1041163 di VCAM1 risulta associata soltanto alla riduzione della comparsa di tossicità cronica dei tessuti molli ($OR=0.43$, $p=0.026$).

Conclusioni: I risultati ottenuti da questo studio di associazione potrebbero porre le basi per un successivo studio prospettico nel quale le pazienti, stratificate secondo i polimorfismi rs5498 e rs1041163, potrebbero essere indirizzate a differenti schemi di frazionamento di dose radioterapica o con tecniche di irradiazione alternative per implementare approcci terapeutici personalizzati che assicurino la minore tossicità possibile.

C058

TRIAL RANDOMIZZATO SULLA RADIOTERAPIA PREOPERATORIA DELL'ADENOCARCINOMA DEL RETTO CT3-4: IMAGE GUIDED IMRT-SIB VS IGIMRT E CHEMIOTERAPIA

P. Gabriele¹, B. Engels², A. De Paoli³, E. Delmastro¹, F. Munoz⁴, S. Vagge⁵, D. Norkus⁶, H. Everaert², G. Tabaro³, E. Garibaldi¹, G. Cattari¹, U. Ricardi⁴, E. Borsatti³, A. Hoorens², G. Boz³, H. Versmissen², M.A. Mahé⁷, M. De Ridder²

¹Dipartimenti di Radioterapia Oncologica IRCCS-FPO Candiolo, Italia; ²UZ Brussel, Vrije Univ. Brussel, Belgium; ³CRO Aviano, Italia, ⁴Molinette-Univ. Torino, Italia; ⁵IRCCS San Martino-IST Genova, Italia; ⁶National Cancer Inst., Lithuania ed ⁷Inst. de Cancérologie de l'Ouest, Nantes, France

Scopo: La chemioradioterapia preoperatoria è lo standard di trattamento degli adenocarcinomi del retto T3-4. In un recente studio di fase II (De Ridder *et al.* 2013) con Image Guided-IMRT- SIB al posto della chemioradioterapia si è avuto un eccellente tasso di controllo di malattia con bassa tossicità. Questo studio multicentrico, approvato dai vari Comitati Etici locali ed iniziato nel 2011, compara due diverse strategie di trattamento (chemioradioterapia con IG- IMRT vs IG-IMRT-SIB senza chemioterapia).

Materiali e Metodi: Tutti i pazienti vengono stadiati mediante emocromo, enzimi epatici, CEA, ecografia transrettale, TC cmcd, MR, PET FDG total body e biopsia della lesione. 174 pazienti con carcinomi del retto cT3-4 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o una IG-IMRT-SIB (46Gy/23 frazioni con SIB e dose totale al tumore rettale di 55.2 Gy - braccio RTSIB) o una chemioradioterapia (46Gy/23 frazioni e capecitabina 825 mg/m² - braccio CRT). La riduzione dell'attività meta-

bolica, misurando la differenza di SUV max in due sequenziali PET-FDG, è l'endpoint primario mediante l'ottenimento di un Response Index (RI). Noi valutiamo se l'RTSIB non è inferiore alla CRT con un margine del -10% per il Response Index.

Risultati: 174 pazienti sono stati randomizzati nel braccio CRT (n=89) o nel braccio RTSIB (n=85). La tossicità acuta di grado 3 è stata del 6% e del 4% rispettivamente nel braccio CRT ed in quello RTSIB. Non vi sono state differenze significative nella preservazione degli sfinteri (75% vs 68%, p=0.29). La chirurgia viene praticata dopo 6-10 settimane dal termine della radioterapia. Il tasso di resezione R0 è stato del 98% nel braccio CRT e del 97% nel braccio RTSIB. Il tasso di ypRC è stato del 24% nel braccio CRT vs 14% nel braccio RTSIB (p=0.13). La differenza RI tra RTSIB e CRT è del -2.9% (95% CI, -10.1% to 4.3%, p=0.06)

Conclusioni: La IG-IMRT ha una tossicità acuta ridotta in entrambi i bracci di trattamento. Il tasso di pCR è superiore nel braccio CRT. La RTSIB non è inferiore alla CRT. Lo studio si concluderà alla fine del 2015 e nel 2017 saranno disponibili i risultati definitivi.

Ringraziamenti: gli autori ringraziano il Programma 5xMille, 2009, Ministero della Salute - FPRC onlus.

C059

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA IN PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMA A BASSO GRADO: ANALISI RETROSPETTIVA DELLA CASISTICA DELL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE

C. Muntoni, G.A. Carta, J. Topulli, D. Scarton, I. Giacomelli, G. Francolini, M. Loi, S. Scoccianti, D. Greto, B. Detti, L. Livì

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

Scopo: valutare retrospettivamente l'impatto della radioterapia post operatoria sull'outcome clinico (sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza complessiva: PFS e OS) in pazienti affetti da glioma di basso grado

Materiali e Metodi: Dal gennaio 1990 al dicembre 2013, 68 pazienti affetti da glioma di basso grado sono stati valutati presso la nostra U.O di Radioterapia Oncologica, AOU Careggi Firenze. L'età mediana alla diagnosi iniziale era pari a 44,8 anni. La diagnosi di malattia è stata effettuata tramite imaging radiologico (TC o RM) e successiva conferma istologica. 20 pazienti sono stati sottoposti a biopsia stereotassica, 21 pazienti ad exeresi radicale, 18 pazienti ad exeresi parziale e in 9 pazienti, a causa della sede anatomica di malattia, non è stato possibile ottenere conferma istologica. All'analisi istologica 19 pazienti (27,5%) risultavano affetti da neoplasia oligodendrogliale, 34 pazienti (49,3%) risultavano invece affetti da neoplasia di origine astrocitaria. La quasi totalità dei pazienti (78,2%) ha effettuato trattamento radioterapico alla prima diagnosi di malattia, solo nel 10.1% dei casi il trattamento è stato effettuato in seguito a recidiva. La dose mediana del

trattamento ad intento radicale è risultata pari a 58 Gy (range 50-66 Gy). La chemioterapia è stata somministrata nella maggior parte dei casi alla recidiva; in totale 26 pazienti sono stati sottoposti a trattamento chemioterapico: i regimi principalmente utilizzati sono stati lo schema con PCV in 3 pazienti, la fotemustina in 3 pazienti, il temozolomide in 20

Risultati: Ad un follow up medio di 8,1 anni 41 pazienti erano vivi (60,3%) mentre 27 (39,7%) risultavano deceduti per malattia. 29 pazienti (42,6%) risultavano liberi da recidiva, mentre 39 pazienti (57,4%) presentavano recidiva di malattia. Il tempo medio di comparsa di recidiva è stato pari a 5,9 anni. L'OS a 5 anni è risultata pari al 76,7%, la DFS pari al 65,2%. All'analisi di sopravvivenza l'età è risultata essere fattore statisticamente significativo (p=0,005) con prognosi peggiore in pazienti con età maggiore di 40 anni

Conclusioni: i gliomi di basso grado rappresentano un gruppo di neoplasie con caratteristiche cliniche e istologiche differenti tra di loro. Sebbene il nostro studio sia di natura retrospettiva, conferma il ruolo fondamentale della chirurgia e della radioterapia nell'ottenere un buon controllo di malattia in termini di OS e PFS

C060

ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE IN PAZIENTI ANZIANI CON TUMORE DEL CAVO ORALE AVVIATI A RADIOTERAPIA: COMPLIANCE E OUTCOMES

L. Belgioia¹, G. Blandino², L. Milanese², G. Schenone³, S. Vecchio⁴, S. Garofolo³, F. Incandela³, G. Lamanna², A. Bacigalupo², R. Corvò²

¹Università degli Studi di Genova, Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Genova; ²S.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova; ³S. C. Otorinolaringoiatria, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova; ⁴S.C. Oncologia Medica, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova, Italia

Scopo: Valutare la compliance al trattamento e gli outcomes di pz anziani di età ≥65aa con neoplasia del cavo orale.

Materiali e Metodi: Tra Marzo 2010 e Febbraio 2015 abbiamo analizzato retrospettivamente 21 pz di età >65aa. L'età mediana era 72aa (range:65-96).10 (48%)pz (tutti stadio IVa) sono stati sottoposti a trattamento adiuvante, 4 (19%)pz (stadio rpT4N0 in 2pz, rpT2N1 in 1pz e rpT2N0 in 1pz) si sono presentati con recidiva di malattia operata e successivamente irradiata, 7 (33%)pz (stadio III in 1pz, stadio IVa in 4pz, stadio IVb in 2pz) hanno eseguito un trattamento radicale, di cui uno presentava recidiva di malattia (rcT2N1) non operata. Tra i pz trattati in adiuvante 8 avevano indicazione ad associare CT che è stata eseguita in 2pz; tra i 7pz sottoposti a RT radicale, 2 hanno eseguito CDDP concomitante e 1 cetuximab. La dose mediana prescritta di RT è stata di 66Gy (range:60-66) e di 69.6Gy (range:66-70) rispettivamente per il gruppo di pz trattato in adiuvante e per quello radicale. La tecnica utilizzata è stata 3DCRT in 8pz e IMRT in 13pz. Abbiamo valutato la tossicità acuta (scala CTCAEv4), eventuali

pause in corso di trattamento, la necessità di ricoveri ospedalieri e/o supporto nutrizionale e l'outcome.

Risultati: Il follow-up mediano era 19 mesi (range:2-53), la tossicità acuta registrata è mostrata in tabella1. L'OTT mediano era di 44 gg (range:41-56). Il ricovero ospedaliero è stato riscontrato in 1 pz per polmonite 11 giorni dopo la fine della tp, successivamente deceduto. 7/21 (33%)pz hanno avuto necessità di supporto nutrizionale: in 3 è stata posizionata una PEG profilattica, in 1 SNG e 3 pz sono stati sottoposti a nutrizione parenterale (per rifiuto SNG). 8pz sono deceduti (6 PD, 1 MTS da secondo primitivo e 1 tossicità). 3pz, 2 dei quali recidive operate, appartenevano al gruppo trattato in adiuvante e 5 al gruppo con tp radicale. 2(29%) pz trattati con radioterapia esclusiva e 11 (79%) trattati con radioterapia adiuvante sono attualmente vivi e liberi da malattia.

Conclusioni: La nostra esperienza, seppur limitata, evidenzia che anche pazienti anziani possono essere trattati con intento curativo mantenendo una buona compliance ma un'attenta valutazione onco-geriatrica diventa fondamentale per associare un'eventuale tp sistemica. Inoltre i nostri dati confermano, come riportato in letteratura, il ruolo centrale della chirurgia nell'outcomes dei pz con tumore del cavo orale.

Tabella 1. Tossicità acuta registrata a fine RT.

	G1	G2	G3
Mucosite	3 (14.3%)	16 (76%)	1 (4.8%)
Eritema	5 (23.8%)	13 (61.9%)	3(14.3%)
Disgeusia	9 (42.3%)	5 (23.8%)	1 (4.8%)
Dolore	10 (47.6%)	8 (38%)	/
Disfagia	7 (33%)	10 (47.2%)	1 (4.8%)

C061

RUOLO DEI POLIMORFISMI DEL DNA MITOCONDRIALE NELLO SVILUPPO DELLA TOSSICITÀ SOTTOCUTANEA TARDIVA RADIOINDOTTA IN PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO RADIOTRATTATE DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

S. Terrazzino¹, L. Deantonio^{2,3}, S. Cargini¹, L. Donis³, C. Pisani³, L. Masini³, G. Gambaro³, I. Manfreda³, P.L. Canonico¹, A.A. Genazzani¹, M. Krengli^{2,3}

¹Dipartimento di Scienze del Farmaco e Centro di Ricerca Interdipartimentale di Farmacogenetica e Farmacogenomica (CRIF), Università del Piemonte Orientale, Novara; ²Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara; ³Radioterapia, A.O.U. "Maggiore della Carità", Novara, Italia

Scopo: Scopo di questo studio è stato valutare gli aplogruppi del DNA mitocondriale (mtDNA) come fattori predittivi nel rischio di sviluppo di fibrosi radioindotta in pazienti affette da carcinoma mammario sottoposte a radioterapia (RT) adiuvante dopo chirurgia conservati-

va.

Materiale e Metodi. È stato arruolato un gruppo di 286 pazienti affette da carcinoma della mammella, sottoposte a quadrantectomia e RT adiuvante (dose totale 50 Gy fr 2Gy/die +/- boost) tra il 1989 e il 2009. In corso di follow-up è stata valutata la presenza e il grado di fibrosi radioindotta secondo la scala LENT-SOMA. In collaborazione con il Dipartimento di Farmacogenomica è stata condotta l'analisi di 8 polimorfismi genetici del mtDNA (G4580A, C7028T, G9055A, A10398G, A12308G, G13368A, G13708A, G16391A) i quali determinano i 9 aplogruppi maggiormente presenti nella popolazione europea (H, I, J, K, T, U, V, W, X). L'analisi del mtDNA, ottenuto da un prelievo di sangue periferico delle pazienti, è stata effettuata mediante polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLPA)

Risultati: A un follow-up mediano di 117 mesi (range 47.5-374 meis), aggiornato tra novembre 2014 e gennaio 2015, 51/286 pazienti (17.8%) hanno sviluppato fibrosi di grado moderato-severo (G 2-3), mentre 235/286 (82.2%) hanno sviluppato fibrosi di grado lieve o nessuna tossicità tardiva (G 0-1). Dall'analisi con Kaplan-Meier, le pazienti portatrici dell'aplogruppo H hanno minor rischio di sviluppare fibrosi sottocutanea di grado maggiore o uguale a 2 (p=0.018). L'analisi multivariata di Cox corretta per i fattori clinici (BMI, diametro mammario, trattamenti adiuvanti, frazionamento, tipo di radiazioni utilizzato e grado di tossicità acuta) ha mostrato che l'aplogruppo H è un fattore protettivo per lo sviluppo di fibrosi moderata severa radio indotta (HR: 0.50, 95% CI0.27-0.91, p=0.026)

Conclusioni: I nostri risultati sembrano validare un ruolo protettivo dell'aplogruppo mitocondriale H nello sviluppo della fibrosi radioindotta in pazienti trattate per carcinoma mammario. Ulteriori studi prospettici comprendenti l'analisi di un maggior numero di pazienti e di popolazioni con diverse caratteristiche sono tuttavia necessari per confermare la possibile influenza di aplogruppi mitocondriali sulla radiosensibilità dei tessuti sani

C062

RADIOCHIRURGIA CON GAMMA KNIFE SUI GLIOMI A BASSO GRADO: RISULTATI E PARAMETRI PREDITTIVI IN UNA CASISTICA CONSECUTIVA DI 144 PAZIENTI

M. Longhi¹, E. Zivelonghi³, R. Foroni³, P.M. Polloniato³, M. Sedia¹, M. Babini¹, L. Rosta², E. Piovan², S. Dall'Oglio⁴, R. Mazzarotto⁴, C. Cavedon³, M. Meglio¹, A. Nicolato¹

¹USO di Radiochirurgia e Neurochirurgia Stereotassica, Neurochirurgia B - AOUI Verona; ²UOC Neuroradiologia - AOUI Verona; ³UOC Fisica Sanitaria - AOUI Verona; ⁴UOC Radioterapia- AOUI Verona, Italia

Introduzione. La radiochirurgia stereotassica con Gamma Knife (GKR) - in ambito oncologico - rappresenta ormai metodica di comprovata efficacia nel tratta-

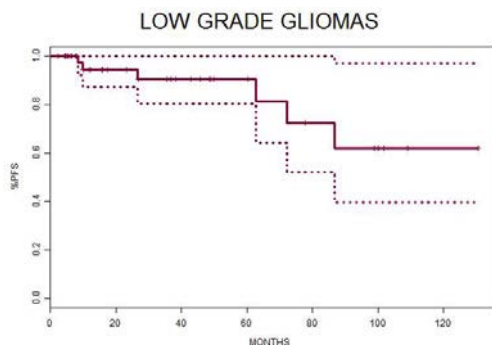
mento delle lesioni metastatiche encefaliche o di lesioni benigne endocraniche quali neurinomi, adenomi ipofisari, craniofaringiomi e meningiomi. Scopo di questo studio retrospettivo è invece di verificarne l'efficacia in Pazienti con diagnosi istologicamente verificata di glioma WHO I-II.

Materiali e Metodi: Dal Febbraio 1993 a Luglio 2015, 8941 pazienti sono stati sottoposti a radiocirurgia stereotassica con Gamma Knife presso l'AOUI di Verona, di questi, 144 presentavano diagnosi istologicamente verificata di glioma a basso grado (WHO I-II). M/F: 82/62. Età media: 32,3 anni (2-72). GKR come trattamento primario dopo biopsia/residui chirurgici 114/144 (79%). Volume lesionale medio: 4.2 cc (0.16–22.8). Prescription dose media; 16.4 Gy. Dal punto di vista istologico: 58 astrocitomi pilocitici (38%), 32 Astrocitomi GII (21%), 14 Pineocitomi (9%), 13 Plesso papillomi (8,5%), 11 Ependimomi (7%), 10 Neurocitomi centrali (6.5%), 5 Oligodendrogliomi (3%), 11 altre istologie (7%)

Risultati: La sopravvivenza media è stata di 48.5 mesi, con un tumor growth control del 90% ed una curva attuariale di progression free survival del 87.5% a 5 anni. Gli effetti collaterali sono stati inferiori al 5% (solitamente, classificabili come mild toxicity) ma si sono osservati un 23.5% di "PRIC" (modificazione dell'imaging neuroradiologico dopo trattamento radiocirurgico).

Conclusioni: In conclusione, la radiocirurgia stereotassica con Gamma Knife può essere considerata come una metodica efficace e sicura nel trattamento di casi selezionati nell'ambito dei gliomi di basso grado di malignità. Sia come trattamento combinato alla chirurgia che come "primo trattamento" dopo la biopsia. La metodica offre buoni risultati per quanto concerne l'outcome neurologico, una percentuale elevata di tumor growth control ed effetti collaterali molto rari. Inoltre, sempre in casi selezionati, può essere utilizzata per evitare, nei pazienti più giovani, gli effetti a lungo termine di un trattamento radiante conformazionale.

Figura 1.



C063

L'ADROTERAPIA NEI RITRATTAMENTI: L'ESPERIENZA IN CNAO, TOSSICITÀ E RISULTATI PRELIMINARI

E. Ciurli¹, M. Bonora¹, P. Fossati^{1,2,3}, V. Vitolo¹, A. Iannalfi¹, M.R. Fiore¹, B. Vischioni¹, A. Facchetti^{1,4}, A. Hasegawa^{1,4}, F. Valvo¹, R. Orecchia^{1,2,3}

¹Fondazione CNAO, Pavia, Italy; ²University of Milan, Milan, Italy; ³European Institute of Oncology, Milan, Italy; ⁴National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

Obiettivi. Grazie al risparmio di volumi di tessuti sani già precedentemente irradiati a dosi medio – basse, l'utilizzo delle particelle pesanti potrebbe essere in teoria lo strumento ideale per la reirradiazione. Riportiamo l'esperienza di CNAO nel ritrattamento mediante Protoni e ioni Carbonio di pazienti affetti da recidiva locale di neoplasia del distretto testa e collo, della base del cranio e della regione sacrale.

Materiali e Metodi: Da Febbraio 2013 ad Aprile 2015, 80 pazienti (M/F = 50/30) sono stati sottoposti a ritrattamento mediante adroterapia in CNAO. Cinquasette pazienti (pts) avevano una recidiva locale da neoplasia del distretto testa e collo, 5 pazienti della base del cranio, 5 pazienti dell'encefalo, 12 pazienti del sacro, 1 pz del torace. Le varianti istologiche erano: Carcinoma (31 pts), Carcinoma Adenoideo Cistico (19 pts), Cordoma e Condrosarcoma (10 pts), Sarcoma (7 pts), Adenocarcinoma (5 pts), Meningioma (4 pts), altro (4 pts). 72 pts sono stati trattati con ioni Carbonio, mentre 8 pazienti con Protoni. I dosaggi della precedente radioterapia erano compresi tra 54 e 76 Gy (con frazionamento standard) e tra 20 e 28 Gy (con ipofrazionamento). La dose di prescrizione media è stata di 53 Gy RBE (range compreso tra 12 – 74 Gy) con frazionamento compreso tra 2 ed 4.8 Gy RBE/fr. È stata valutata la tossicità acuta e tardiva, secondo la scala CTCAE v. 4.0. I pazienti sono inoltre stati valutati clinicamente e radiologicamente (mediante RM) ogni tre mesi.

Risultati: Non si verificato alcun evento G4. Al termine del trattamento, le tossicità sono state rispettivamente G0 in 32 pts, G1 in 29 pts, G2 in 18 pts, G3 in 3 pts; tale profilo di tossicità si è mantenuto a 3 e 6 mesi di follow up. Le tossicità G3 rilevate nei tre pazienti erano: fistola cutanea, osteoradionecrosi ed edema cerebrale. Con un FUP medio di 10 mesi (range 3 – 28 mesi), gli outcome clinici a 12 mesi sono stati: sopravvivenza 65%, sopravvivenza libera di progressione 40% e controllo locale 50%.

Conclusioni: L'adroterapia nella reirradiazione permette buone distribuzioni di dose e ottimo risparmio degli organi a rischio già irradiati. La bassa tossicità acuta registrata, permette di poter considerare l'adroterapia un trattamento ben tollerato. Tuttavia, sono necessari follow up più lunghi a conferma dell'efficacia e degli affetti collaterali tardivi.

C064**REIRRADIAZIONE NEI TUMORI DEL DISTRETTO TESTA COLLO**

L. Gutiérrez, L. De Ingunza Barón, M.C. Salas Buzón, S. Garduño Sánchez, E. Gonzalez Calvo, A. Ureña Llinares, E. Angulo Paín, V. Díaz Díaz, I. Villanego Beltrán, L. Díaz Gómez

Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz; Servicio de Radiofísica Hospitalaria, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Spain

Background: Il gold standard del trattamento per ricorrenza o secondo tumore del distretto testa collo, in aree previamente irradiate è la chirurgia, che non sempre risulta eseguibile. Il trattamento solo con chemioterapia ha dato scarsi Risultati: Il nostro obiettivo è di studiare gli outcomes di trattamento in tumori ricorrenti dell'area testa collo previamente irradiati

Materiali e Metodi: Abbiamo studiato 41 pazienti con patologia tumorale ricorrente, dal 2005 al 2013. 17 di laringe, 6 di nasofaringe, 9 di orofaringe, 6 di ipofaringe, 3 di cavità orale. La dose iniziale ricevuta: 50 e 70 Gy; 12\41 hanno ricevuto RT radicale, 14\41 chemioirradiazione radicale; gli altri RT adiuvante di cui 8\41 combinata con chemioterapia. In 14\41 ricorrenza linfonodale(N1-N2), ricorrenza locale in 13\41(T2-T4), in 5\41 ricorrenza locale+linfonodale, in 9\41 secondo tumore. La reirradiazione fu 3d esterna con tecnica conformalimrt e con dosi tra 50-70Gy. Periodo tra inizio del trattamento e ricorrenza: da 11 a 72 mesi.

Risultati: 29\41 casi di risposta completa, 5 / 41 di risposta parziale, 4\41 stabilità, 3\41 progressione. Tossicità tardia: xerostomia (G2: 19\41, G3: 4\41), fibrosi moderata (6\41, 1 caso di trisma), 2 osteoradionecrosi con fistola richiedente trattamento chirurgico. Controllo locale: 80% con sopravvivenza media di un anno e il 50% con 2 anni liberi da malattia; 2 morti con metastasi a distanza dopo 35 mesi dal secondo trattamento.

Conclusioni: L'utilizzo della IMRT, in pazienti con ricorrenza tumorale, trattati previamente con RT esterna, sembra non aumentare l'incidenza di tossicità cronica severa dei tessuti sani. Il trattamento aggressivo della malattia ricorrente permette l'aumento della sopravvivenza anche in casi di malattia localmente estesa dove assume un ruolo più palliativo.

C065**RE-IRRADIAZIONE PARZIALE DELLA MAMMELLA MEDIANTE BRACHITERAPIA INTERSTIZIALE PER LA RECIDIVA LOCALE DOPO PREGRESSA QUART: FATTIBILITÀ TECNICA E RISULTATI CLINICI PRELIMINARI IN 23 PAZIENTI**

R. Spoto^{1,4}, A. Vavassori¹, F. Gherardi¹, A. Morra¹, C. Fodor¹, S. Comi², F. Cattani², S.P. Colangione¹, M. Gerardi^{1,4}, M.C. Leonardi¹, R. Lazzari¹, O. Gentilini³, A. Luini³, B.A. Jereczek-Fossa^{1,4}, R. Orecchia^{1,4}

¹Divisione di Radioterapia, ²Fisica Sanitaria e ³Senologia dell'Istituto Europeo di Oncologia, Milano, ⁴Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità tecnica e la tossicità della brachiterapia interstiziale ad alto rateo di dose (HDR) come trattamento adiuvante dopo seconda chirurgia conservativa per recidiva di carcinoma mammario in pazienti precedentemente irradiate.

Materiali e Metodi: Nel periodo compreso tra Gennaio 2011 e ottobre 2013, 23 pazienti, di età mediana di 47.4 anni (range = 36.9 - 61.4) con recidiva di carcinoma mammario dopo precedente quadrantomia e radioterapia a fasci esterni sono state sottoposte, in seguito a discussione multidisciplinare, a seconda chirurgia conservativa ed a reirradiazione parziale mediante brachiterapia interstiziale. La dose totale somministrata è stata di 34 Gy in 10 frazioni, 2 frazioni al giorno, con un intervallo minimo di 6h.

Risultati: La procedura è stata ben tollerata in tutte le pazienti e non vi sono mai stati problemi tecnici tali da dover interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento. Non vi sono state complicanze periprocedurali quali ad esempio sanguinamento o infezione dell'area sottoposta a brachiterapia. Nessuna paziente ha riferito dolore marcato durante tutto il trattamento. La tossicità acuta massima a livello della cute e dei tessuti profondi è stata di grado 2 secondo la scala SOMA LENT. Nessuna paziente ha sviluppato tossicità cronica di grado 3 o superiore (dermatite, iperpigmentazione o teleangectasia). Sintomi quali dolore, prurito e bruciore sono stati indagati attraverso la scala NRS, con una sola paziente che ha riferito dolore >8 in un singolo controllo, regredito dopo adeguata terapia medica. Dopo un follow-up mediano di 37 mesi (range, 20 - 51 mesi), la sopravvivenza globale è stata del 100% e la sopravvivenza libera da malattia è stata del 91.3%: una paziente ha sviluppato recidiva locale che ha richiesto mastectomia di salvataggio, una paziente ha avviato chemioterapia per metastasi polmonari rispettivamente a 37 e 9 mesi dal termine della brachiterapia

Conclusioni: I nostri dati preliminari sono comparabili con quelli della letteratura e confermano che la brachiterapia interstiziale in modalità HDR è un trattamento fattibile per la reirradiazione mammaria, con un buon profilo di tossicità e risultati cosmetici incoraggianti. Una stretta collaborazione interdisciplinare è fondamentale per ottimizzare la gestione delle pazienti. È necessario un maggior numero di pazienti per definire il ruolo di questa modalità terapeutica nel trattamento conservativo della recidiva locale mammaria.

C066**PIANIFICAZIONE INVERSA E SCHEDULE IPOFRAZIONATE CON TECNICA SBRT ROBOTICA NELLA RE-IRRADIAZIONE DEI TUMORI. NOSTRA ESPERIENZA**

A. Pontoriero¹, G. Iati¹, A. Brogna², C. Siragusa², S. Pergolizzi¹

¹Dipartimento di Scienze Biomediche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, U.O.C. di Radioterapia - Università di Messina; ²U.O.C. di Fisica Medica, A.O.U. "G. Martino" Messina, Italia

Scopo: La re-irradiazione in aree precedentemente irradiate in pazienti che hanno ricevuto un ciclo completo di radioterapia è diventata una pratica comune e sempre maggiormente richiesta. L'utilizzo della re-irradiazione con intento curativo aumenta l'incidenza di effetti collaterali a carico dei tessuti sani (trisma, mielite, necrosi ossea e tissutale, rottura di grossi vasi, neuriti). Per ridurre al minimo le complicazioni da re-irradiazione è richiesta una pianificazione con la migliore tecnica conformale. In questo studio riportiamo la nostra esperienza con sistema Cyberknife per diversi tumori ricorrenti in diversi distretti

Pazienti e Metodi: Cento quarantasette pazienti (85 con patologia intracranica e 62 con patologia extracranica) con tumore recidivante sono stati trattati con sistema Cyberknife. Diversi schemi di frazionamento sono stati utilizzati (1-5 frazioni). La dose è stata prescritta cercando di non superare il limite di 100 Gy di BED2 per il cervello.

Risultati: In un periodo compreso tra gennaio 2008 e maggio 2015 dei 147 pazienti trattati i tumori primitivi sono stati: 50 GBM, 35 metastasi cerebrali, 29 testa e collo (linfonodi e primitivo), 16 neoplasie pelviche (prostata, cervice, linfonodi), 10 lesioni spinali, 5 polmoni e 3 lesioni benigne (adenoma, MAV e meningioma). Per i GBM, la dose mediana prescritta è stata di 18 Gy (range 15 - 25 Gy in 1-5 frazioni); per il cancro della testa e del collo è stata di 22, 5 Gy (range 20- 36 Gy in 3-6 frazioni); per le metastasi encefaliche 15,5 Gy (range 11-25 Gy in 1-5 frazioni). Le lesioni spinali sono state trattate con la dose mediana prescritta di 18 Gy (range 8- 22 Gy in 1-3 frazioni). Un numero mediano di 2,5 frazioni è stato utilizzato (range 1-6 frazioni). I vincoli di dose utilizzati sono stati di 8-11 Gy, rispettivamente, per una o 2-5 frazioni, per il tronco cerebrale, le vie ottiche e il midollo spinale. Nessun paziente ha avuto mielite o otticopatie. Un paziente ha sviluppato deficit motorio dopo WBRT e SRS; in un caso testa e collo è stata riscontrata rottura di grossi vasi (sospetta progressione di malattia), in un caso neurite radioindotta e 4 radionecrosi in pazienti con metastasi cerebrali dopo WBRT. Tutti i casi di radionecrosi sono stati controllati con terapia corticosteroidica

Conclusioni: La SRS o la FSRT nella re-irradiazione ha dimostrato una tossicità accettabile. L'ipofrazionamento in radioterapia stereotassica rappresenta una nuova opzione terapeutica potenzialmente curativa per la re-irradiazione dei tumori.

C067**RUOLO EMERGENTE DELLA STEREOTASSI NEL TRATTAMENTO DELLE OLIGORECIDIVE LINFONODALI DA ADENOCARCINOMA PROSTATICO**

G. Fanetti^{1,2}, B.A. Jereczek-Fossa^{1,2}, C.M. Francia^{1,2}, C. Fodor¹, D. Zerini¹, A. Surgo^{1,2}, M. Muto^{1,2}, S. Dicuonzo^{1,2}, M.A. Gerardi^{1,2}, R. Cambria⁵, F. Pansini⁵, A. Bazzani⁵, O. De Cobelli^{2,4}, R. Orecchia^{1,2,3}

¹Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ²Università degli Studi, Milano; ³Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia; ⁴Divisione di Urologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ⁵Servizio di Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia

Scopo: Valutare tossicità e efficacia della radioterapia stereotassica (SBRT) eseguita con tecnologia BrainLab Vero su oligorecidive linfonodali (LN) da adenocarcinoma prostatico (PC)

Materiali e Metodi: Da 1/2012 a 5/2015 abbiamo eseguito SBRT su 114 LN da PC in 74 pazienti (pz). L'età mediana al momento della SBRT era 70,1 (range 50.4-82.6) e il KPS 100 (70-100). Il PSA alla prima diagnosi (iPSA): 10 ng/ml (2.34-1116), il Gleason Score (GS): 7(6-9). In 52 casi la LN era la prima recidiva dopo trattamento curativo [in 2 pz radioterapia (RT) esclusiva, 5 chirurgia (CH) esclusiva, 13 CH+RT, 8 CH +- RT + ormonoterapia (HT)]. La LN dalla prima diagnosi avveniva tra i 9.9 e i 179 mesi (mediana 60.9 mesi). Il PSA al momento della SBRT: 9.11 ng/ml (0.02-137) e l'identificazione delle LN è avvenuta con PET colina in 110 casi. In 81 casi lo stadio era oligometastatico (≤ 5 lesioni). In 28 casi sono state trattate ≥ 2 LN contestualmente. 98 (86%) erano LN locoregionali e 16% metastatiche. 36 pz ricevevano HT. È stato somministrato uno schema SBRT di 24-30Gy/3 fr (dose/fr in base alla vicinanza a organi critici). Si è effettuata premedicazione steroidea prima di ogni seduta. Follow-up mediano (valutabile in 53 pz): 13,16 mesi (3.5 - 31). La tossicità è stata valutata con criteri RTOG/EORTC.

Risultati: In 104 (91%) casi non tossicità in acuto (TA). In 7(6%) si è verificata TA G1 urinaria (GU), in 2(1,8%) intestinale (GI), in 1(0,9%) cutanea G1. Nessun pz ha manifestato TA ≥ 2 . 49(92.5%) pz non hanno manifestato tossicità tardive (TT). In 2 (4%) pz si è verificata TT G1 GU. In 2 (4%) si è verificata TT G4 GU (ritenzione acuta di urine risolta con cateterismo vescicale e terapia medica). In 27 pz (36.5%) si è assistito a progressione di malattia dopo la mediana di 7.1 mesi (range 1.72-20.13) (in 10 casi, 19%, in campo di SBRT). Dei 52 pz alla prima LN, in 33 casi è stata praticata SBRT esclusiva: di questi 13 non hanno a tutt'oggi progressione di malattia

Conclusioni: La SBRT linfonodale è un valido approccio terapeutico, da solo o in associazione, per il trattamento del PC in fase avanzata: la tossicità è favorevole e i risultati in termini di controllo di malattia sono soddisfacenti (circa 70% dei pz liberi da progressione a 1 anno dalla SBRT). Ulteriori studi sono necessari per valutare il ruolo della SBRT esclusiva nel trat-

tamento della recidiva linfonodale nel paziente oligometastatico.

C068

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA BODY (SBRT) DI SALVATAGGIO DELLE METASTASI LINFONODALI NEL TRATTAMENTO DEL TUMORE DELLA PROSTATA OLIGOMETASTATICO

E. Ponti¹, G. Ingrosso¹, A. Carosi¹, F. Arcidiacono², L. Draghini², L. Di Murro¹, E. Maranzano², R. Santoni¹, A. Lancia¹, F. Trippa²

¹Radioterapia Policlinico Tor Vergata, Università degli Studi di Roma; ²Radioterapia Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni, Italia

Scopo: Valutare retrospettivamente l'impatto della SBRT di salvataggio nei pazienti affetti da tumore della prostata oligometastatico, trattati presso la Radioterapia del Policlinico di Tor Vergata e dell'Azienda Ospedaliera "S. Maria" di Terni

Materiali e Metodi: Da Settembre 2008 a Dicembre 2014 sono stati irradiati con tecnica stereotassica 40 pazienti per 47 metastasi linfonodali isolate da tumore della prostata. Sei pazienti hanno ricevuto 2 trattamenti stereotassici per lesioni metacrone, ed 1 paziente è stato irradiato simultaneamente su due metastasi sincrone. Le caratteristiche dei pazienti erano: età media 74 anni (range 58-83); classe di rischio alla diagnosi primaria: 5 pazienti a "basso rischio", 6 a "rischio intermedio" e 29 ad "alto rischio". I piani di cura sono stati elaborati previa immobilizzazione personalizzata di ogni paziente e registrazione di immagini tra la TC di centraggio e la TC/PET-colina diagnostica per la delimitazione del GTV. Il PTV è stato ottenuto mediante un'espansione isotropica da 5 a 8 mm. I valori medio e mediano dei GTV sono stati rispettivamente di 6.63 cc e 3 cc (range 0.4 - 52.3). I frazionamenti più utilizzati sono stati i seguenti: 7 Gy per 5 frazioni (per 23 lesioni) e 8 Gy per 5 frazioni (per 13 lesioni). Diciannove (47.5%) pazienti hanno effettuato in contemporanea terapia ormonale con LH-RH analogo. L'analisi statistica è stata effettuata con il metodo Kaplan-Meier per la valutazione della sopravvivenza, con il log-rank test per la correlazione tra sopravvivenza libera da recidiva biochimica (b-RFS) attuariale e i parametri clinici esaminati

Risultati: Tutti i pazienti hanno effettuato la SBRT senza alcuna interruzione, con un basso profilo di tossicità gastro-intestinale acuta (2.5%) e tardiva (2.5%) di grado ≥ 2 . Il follow-up medio è stato di 30.18 mesi (range 3.73 - 79.8), con una sopravvivenza globale (OS) del 95%, ed un controllo locale del 98%. La b-RFS a 2 anni è stata del 44%. Dei 21 (52.5%) pazienti non sottoposti a deprivazione androgenica, all'ultimo controllo 16 erano ancora liberi da terapia ormonale (follow-up medio pari a 26.18 mesi), mentre nei restanti 5 la SBRT ha permesso di differire l'inizio della terapia ormonale di un tempo medio di 11.51 mesi (range 1.16 - 37.13). All'analisi univariata il Gleason score >7 alla diagnosi è correlato negativamente con la b-RFS ($p=0.02$).

Conclusioni: la radioterapia stereotassica body di salvataggio delle metastasi linfonodali, nei pazienti affetti da tumore della prostata oligometastatico, consente di ottenere un elevato controllo locale di malattia con un basso profilo di tossicità. Va inoltre considerato il vantaggio sulla b-RFS, che permette di ritardare l'inizio della terapia ormonale

C069

RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO NEL CARCINOMA PROSTATICO: RISULTATI A 10 ANNI DI UNO STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO DEL "GRUPPO DI LAVORO 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: Pazienti (pz) che presentano una recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale (PR) possono ottenere il controllo biochimico attraverso una radioterapia di salvataggio (SART) sulla loggia prostatica (+/- irradiazione dei linfonodi pelvi). Il Gruppo di Lavoro AIRO Prostata ha condotto uno studio prospettico multicentrico in pz con un rialzo del PSA dopo PR per adenocarcinoma prostatico con l'obiettivo di valutare gli outcomes della SART in questo setting. Sono di seguito riportati i risultati dell'analisi a 10 anni.

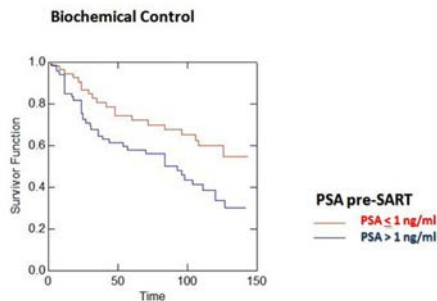
Materiali e Metodi: Dal gennaio 2002 al dicembre 2003, 17 centri italiani di radioterapia hanno arruolato 141 pz (età mediana: 68 anni, range 42-81) con recidiva biochimica dopo PR +/- linfettomia pelvica. I dati relativi a 127 pz sono disponibili per l'analisi a 10 anni (follow up mediano: 108 mesi, range 6-131). Tutti i pz sono stati sottoposti ad un trattamento radioterapico 3D-Conformazionale a fasci esterni sulla loggia prostatica (dose media=70Gy, range:66-76Gy). 15 pz (11.8%) hanno eseguito anche l'irradiazione dei linfonodi pelvici. Il 47.6% (60 pazienti) è stato trattato con terapia ormonosoppressiva (ADT). Dei 121 pz di cui è disponibile il PSA pre-SART, 30 pz (24.8%) presentava un PSA ≤ 0.5 ng/ml, 26 un PSA compreso fra 0.51-1 ng/ml, 11 pz (9.1%) PSA compreso fra 1.01-1.5 ng/ml, 54 pz un PSA ≥ 1.5 ng/ml. Il 61.5% mostrava un GS ≥ 7 , il 54.4% (56 pz) margini positivi (R1), il 54.6% uno stadio patologico $\geq pT3$, 36 pz (29.8%) un'infiltrazione delle vescichette seminali (VS+) e 8 pz (6.6%) un interessamento linfonodale. I risultati a 10 anni sono stati analizzati utilizzando il Kaplan-Meier log-rank test

Risultati: La sopravvivenza attuariale libera da recidiva biochimica a 10 anni è pari al 45.6% con un tasso crudo di recidive del 48% (61 pz). L'overall survival è del 73.9% (9 decessi cancro-relati, 17 per altra causa, 2 causa incerta). Nessuna differenza statisticamente significativa nel controllo locale a 10 anni (10y-BC) in funzione dell'interessamento dei margini (58.2% in pz R0 vs 43.2% in pz R1; $p=ns$), delle VS (37.8% se VS+ vs 51.3% se VS-) o linfonodale (47.8% nei pN0 vs

28.6% nei pN+), del GS (40.4% se $GS \geq 7$ vs 59.3% se $GS < 7$; $p=ns$), del pT (46.6% nei pT3-4 vs 47.1% nei pT1-2; $p=ns$). Il 10y-BC è stato del 49.1% nei pz sottoposti a ADT e del 42.2% nei pz che non hanno eseguito ADT ($p=ns$). Una differenza statisticamente significativa nel 10y-BC è stata rilevata in funzione del valore di PSA pre-SART: 33.5% nei pz con livelli di PSA > 1 ng/mL e 59.8% se $PSA \leq 1$ ng/mL ($p=0.017$)

Conclusioni: La SART è una risorsa terapeutica importante nella gestione dei pazienti con recidiva biochimica dopo PR. Questo studio prospettico multicentrico, in linea con i dati della letteratura, conferma, anche nell'analisi a 10 anni, risultati più favorevoli (con una differenza statisticamente significativa) nel caso di inizio della SART a livelli di PSA ≤ 1 ng/mL.

Figura 1.



Centri partecipanti Studio AIRO Prostate SART

1. Aviano (CRO) G. Bortolus.
2. Biella (Osp Infermi ASL 12) G. Moro
3. Bologna (Osp. Civile Bellaria) G. Frezza
4. Torino Candiolo (IRCC) E. Garibaldi
5. Torino (Osp. Mauriziano) G. Malinverni
6. Cremona (Ist. Ospitalieri) A. Bonetta
7. Genova (Ist. Naz. Tumori) S. Barra
8. Modena (ASL Policlinico) F. Bertoni
9. Monza (Osp. S. Gerardo) S. Meregalli
10. Monza (Policlinico) F. Mattana
11. Reggio Emilia (Osp. S. Maria Nuova) C. Iotti
12. Udine (Osp. S. Maria) M. Signor
13. Varese (Osp. Di Circolo) P. Antognoni
14. Lecco (Osp. A. Manzoni) A. Colombo
15. Milano (Clinica San Pio X) R. Valdagni
16. Pavia (IRCCS Policlinico S. Matteo) L. Squillace
17. Ravenna (Villa M. Cecilia-Cotignola) F. Mauro

C070

ABIRATERONE ACETATO POST DOCETAXEL NEI PAZIENTI MCRPC: ESPERIENZA DEL DIPARTIMENTO DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DELL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE

G. Francolini, C. Becherini, S. Cappelli, D. Scartoni, A. Turkaj, L. Di Brina, B. Detti, V. Baldazzi, L. Livi
Dipartimento di Radioterapia, AOU Careggi, Firenze, Italia

Scopo: Abiraterone Acetato (AA) è un inibitore selettivo ed irreversibile del CYP17, che prolunga significativamente l'overall survival dei pazienti con mCRPC sia in post docetaxel che nel setting pre-chemioterapia. Nel nostro abstract riportiamo i dati relativi ai pazienti trat-

tati con AA presso la Radioterapia della AOU Careggi, Firenze, focalizzandoci sull'identificazione dei fattori predittivi di risposta e sull'individuazione del sottogruppo di pazienti che potrebbe trarre maggiori benefici.

Materiali e Metodi: Da Settembre 2012 a Gennaio 2015, abbiamo trattato con AA, 40 pazienti con mCRPC dopo progressione con chemioterapia con docetaxel. AA è stato somministrato secondo schedula standard con prednisone 10 mg/die. 27 paz erano in terapia con analoghi LHRH e 13 pazienti con Degarelix. Abbiamo valutato come outcome primario la PFS, definita come il tempo intercorso tra l'inizio del trattamento con AA e la comparsa di progressione, biochimica o radiologica, e come outcome secondario la risposta del PSA. Sono stati inoltre valutati gli eventi avversi (AE), definiti come qualsiasi evento che ha richiesto sospensione o interruzione del trattamento con AA.

Risultati: Con un follow-up mediano di 12 mesi (range 0.7-29.5), 3 pazienti sono deceduti (7.5%) e 22 (55%) hanno avuto progressione di malattia (PD). Il tempo mediano alla PD è stato di 10.3 mesi. Sono emersi 4 parametri associati a migliore PFS: risposta al Docetaxel, PSA pre-AA, Hb pre-AA e riduzione del PSA $> 50\%$. L'analisi univariata ha confermato la significatività del PSA pre-AA ($p=0.027$), HB pre-AA ($p=0.016$) e della riduzione del PSA $> 50\%$ ($p=0.017$). All'analisi multivariata, solo l'HB iniziale > 10 g/dL ($p=0.038$) e riduzione del PSA > 10 ng/dl ($p=0.002$) sono rimaste significative. Nessuna differenza si è rilevata nei due sottogruppi analoghi LHRH vs antagonista LHRH. Il trattamento è stato ben tollerato, 5 pazienti (12,5%) hanno interrotto la terapia: 2 eventi cardiovascolari, 1 occlusione intestinale, 1 dermatite erpetica, 1 eritema atipico.

Conclusioni: La nostra serie conferma l'efficacia e l'ottima tolleranza del trattamento con AA. Bassi valori di Hb pre-AA sono associati a peggior PFS. Una riduzione del PSA > 10 ng/dl durante il trattamento ha un impatto statisticamente significativo sulla PFS. Questo può portare ad un approccio più aggressivo e ad uno switch precoce del trattamento chemioterapico nei pazienti in cui non si verifichi questa riduzione del PSA durante la somministrazione di AA.

C071

UTILIZZO DELLA PET COLINA PER L'IDENTIFICAZIONE DELLE LESIONI ED IL TRATTAMENTO STEREOTASSICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA PROSTATICA OLIGOMETASTATICA

P. Cocuzza¹, P. Ferrazza¹, F. Pasqualetti¹, M. Panichi¹, A. Sainato¹, F. Matteucci¹, P.A. Erba², M.G. Fabrini¹

¹Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero Univeritaria Pisana; ²Centro Regionale di Medicina Nucleare, Dipartimento di Ricerca Traslationale e Nuove Tecnologie in Medicina, Università di Pisa, Italia

Scopo: Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare quanto un trattamento radioterapico stereotassico

(SBRT) potesse controllare la malattia in pazienti carcinoma prostatico oligometastatico. L'obiettivo primario è stato quello di procrastinare il più possibile l'inizio della terapia sistemica.

Materiali e Metodi: Sono stati presi in esame 29 pazienti (età media 71.2 anni, range 50-79) con malattia oligometastatica, ovvero pazienti con meno di tre lesioni metastatiche metabolicamente attive, documentate con una PET- colina; sono state trattate un totale di 45 lesioni, di cui 25 linfonodali e 20 ossee. Il trattamento radioterapico stereotassico è stato effettuato con fotoni da 6-MV, erogato con sistema flattening filter-free. Il CTV è stato delineato sulla base di quanto veniva mostrato alla PET- Colina, per quanto riguarda il PTV è stata data una espansione isotropica di 3 mm. Sono stati utilizzati due schemi di frazionamento: - 24 Gy in frazione unica (23 lesioni); - 27 Gy in tre frazioni erogate in 2-3 frazioni settimanali, nel caso in cui con la singola frazione potessero essere rispettati i constraints (22 lesioni). In fase di planning sono stati utilizzati i constraints di Timmerman per ridurre la tossicità agli organi sani limitrofi. Prima di ogni trattamento veniva effettuata una cone-beam CT per garantire una corretta esecuzione della terapia.

Risultati: Con un follow-up mediano di 11.5 mesi (range 3-40), in 15 dei 29 pazienti trattati si è avuto un controllo biochimico della malattia con un singolo trattamento SBRT. Degli altri, in due casi si è verificata ripresa di malattia a livello della loggia prostatica, per cui sono stati sottoposti a trattamento radioterapico di salvataggio con successivo controllo del PSA. In due pazienti sono stati necessari 2 trattamenti SBRT, in un caso sono state effettuate 3 SBRT ed in un caso addirittura 5. Dei 29 pazienti, in 20 non hanno ancora effettuato alcuna terapia sistemica, nei rimanenti 9 è stato possibile procrastinarla di 36 mesi rispetto alla recidiva biochimica di malattia.

Conclusioni: I risultati preliminari del nostro studio mostrano come l'utilizzo della PET colina in pazienti con malattia oligometastatica, consenta di identificare con chiarezza le lesioni, per una corretta selezione dei pazienti ed una ottimale identificazione del target

C072

RAPIDPLAN: GENERAZIONE DI MODELLI 'KNOWLEDGE-BASED' CON PIANI DI TOMOTERAPIA

A. Botti¹, E. Cagni², R. Micera¹, M. Orlandi¹, L. Orsinger¹, C. Iotti², M. Iori¹

¹Servizio di Fisica Medica, Arcispedale S. Maria Nuova - IRCCS di Reggio Emilia; ²Servizio di Radioterapia Oncologica, Arcispedale S. Maria Nuova - IRCCS di Reggio Emilia, Italia

Scopo: La competenza e l'esperienza di un operatore che pianifica un trattamento di radioterapia è fondamentale nella produzione di un piano di cura. Questo rappresenta un elemento di criticità che può limitare la qualità di una terapia soprattutto quando si utilizzano tecniche ad intensità modulata (IMRT). L'automazione delle procedure di pianificazione con criteri 'knowled-

ge-based' (KB) si pone come una soluzione possibile per migliorare la consistenza dei piani. Tale tecnica usa tipicamente librerie di piani per creare dei modelli che, sulla base del sistema di terapia usato e dell'anatomia del paziente, sono in grado di predire gli istogrammi degli organi a rischio (OAR) e proporre obiettivi di ottimizzazione, evitando lunghe e molteplici ottimizzazioni interattive. Scopo del lavoro è valutare la fattibilità e l'efficacia, per le tecniche volumetriche rotazionali ad intensità modulata, di un modello KB basato su piani di Tomoterapia Elicoidale (HT)

Materiali e Metodi. 30 piani di trattamento HT (Hi-Art, Accuray, USA) per il tumore della prostata sono stati selezionati per creare un modello KB all'interno del modulo RapidPlan (Varian Medical Systems, USA). La distribuzione di dose di ciascun piano è stata caricata all'interno del sistema di pianificazione (Eclipse) ed associata ad un piano virtuale RapidArc (RA) composto da 2 archi (HD120) di 360° con energie di fascio da 6MV (TrueBeam STx). Per testare e validare l'efficacia del modello sono stati ripianificati in modalità RA sia una selezione dei piani utilizzati per la sua creazione, sia 6 piani di nuovi pazienti

Risultati: È stata verificata la fattibilità di utilizzo dei piani di tomoterapia per creare un modello KB in grado di generare constraints dose-volume idonei per attivare una pianificazione RA. Il modello prodotto si è rivelato consistente ed efficace, proponendo in fase di ottimizzazione obiettivi coerenti con i criteri impostabili da un operatore esperto. Si sono ottenuti piani di trattamento confrontabili con quelli previsti dal modello. La simulazione su nuovi pazienti ha generato risultati confrontabili con quelli pianificati su HT.

Conclusioni: Il sistema RapidPlan, comunemente utilizzato con modelli basati su pianificazioni IMRT sia di tipo statico che rotazionale (RA), è in grado di generare modelli KB che utilizzano distribuzioni di dose provenienti dalla HT. Lo studio è stato effettuato per il solo distretto della prostata.

C073

TRATTAMENTO DI INDUZIONE PRE-OPERATORIO CON FOLFOXIRI + BEVACIZUMAB (BV) SEGUITO DA CRT+ BV IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO (LARC): RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO TRUST

S. Montrone¹, C. Vivaldi², B. Manfredi¹, C. Laliscia¹, F. Pasqualetti¹, M. Cantarella¹, P. Cocuzza¹, G. Musettini², G. Masi², M. Franceschi³, P. Bucciatti³, A. Falcone², A. Sainato¹

¹Dipartimento di Radioterapia, Ospedale S. Chiara, Pisa; ²Dipartimento di Oncologia, Ospedale S. Chiara, Pisa; ³Dipartimento di Chirurgia Colonrettale, Ospedale Cisanello, Pisa, Italia

Scopo: In pazienti (pts) con LARC trattati con regimi di CRTT neoadiuvante convenzionali, la ripresa a distanza di malattia è frequente (25%-35%). Intensificare la CT preoperatoria, utilizzando regimi efficaci nella malattia metastatica, potrebbe ridurre il tasso di progressione a

distanza.

Materiali e Metodi: Criteri di inclusione: adenocarcinoma <12 cm dalla rima anale, cT3-4 o cT1-2 N+. CT induzione: FOLFOXIRI + BV (6 cicli q15). Fase concomitante: RT (5040 cGy/28FF) + Capecitabina (825 mg/mq bid gg1 7) + BV (q15). Chirurgia prevista dopo 7-9 settimane. Obiettivo primario: PFS a due anni; obiettivi secondari pCR, OS e fattibilità

Risultati: Dall'aprile 2012 all'aprile 2015 sono stati arruolati 35 pts, valutabili 33 (2 pts non hanno ancora completato CRT) [22M,11F; età media 56 anni (31-72); 10 cT4N+ e 23 cT3N+]; operati ad oggi 23/33 pts con esito istologico: pT1-3N0, pT2-3N+ e pT0N0 rispettivamente in 10, 5 ed 8 pts. TRG sec. Dworak: 1 in 3 pts, 2 in 4 pts, 3 in 5 pts, 4 in 8 pts e sconosciuto in 3 pts. Tossicità in fase induzione: 3 pts sono usciti dal protocollo (1 decesso per perforazione intestinale alla prima somministrazione di CT e 2 tossicità neurologiche G2-G3); neutropenia G3-4 in 13/33 pts (39.4%), diarrea G3-G4 in 5/33 pts (15.2%). Tossicità in fase concomitante: nei primi 11 pts si è manifestata tossicità locale G3-4 (proctite, proctalgia) e Smano-piede (SMP) G3 rispettivamente nel 54% (6/11) e nel 36% (4/11) dei casi. In 7/11 pts il trattamento è stato interrotto per oltre 7 gg consecutivi. Per i successivi pts, dopo un emendamento del protocollo, abbiamo ridotto la dose di capecitabina a 800 mg/mq bid gg1 5; la tossicità locale G3 è scesa al 9% (2/22 pts) e nessun paziente ha presentato SMP G3. Complicanze perioperatorie: si sono manifestate in 6/23 (26%) pts (tre deiscenze, 1 fistola retto-vaginale e 2 subocclusioni intestinali). Tossicità tardiva in 2 pts: 1 stenosi vaginale ed 1 incontinenza fecale. Dopo un follow-up medio di 26.8 mesi (11-39) non sono state registrate recidive locali e 4/23 pts (17.4%) hanno avuto metastasi a distanza (2 polmonari, 1 epatica ed 1 linfonodale pelvica).

Conclusioni: Per valutare il ruolo della CT preoperatoria intensificata associata a RT nei pts con LARC sarà necessario un più lungo periodo di osservazione. La percentuale di progressione a distanza è contenuta ed il numero di pCR molto promettente (34.8%), ma è necessaria un'attenta valutazione del dosaggio della CT per evitare tossicità acute rilevanti.

C074

ACCURATEZZA DELLE IMMAGINI RM ACQUISITE IN DIFFUSIONE NELLA VALUTAZIONE PRECOCE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO RADIO-CHEMIOTERAPICO IN PAZIENTI CON TUMORE DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO

S. Di Biase¹, S. Di Santo¹, C. Di Carlo¹, G. Esposito², M. Taraborrelli¹, M. Di Tommaso¹, D. Genovesi¹

¹U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Chieti; ²U.O. di Radiodiagnostica, Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Chieti, Italia

Obiettivo: Lo scopo dello studio è valutare l'imaging pesato in diffusione (DWI) come marker precoce nella valutazione della risposta al trattamento del carcinoma

del retto localmente avanzato (LARC) a 2 settimane dall'inizio del trattamento radio-chemioterapico (CRT)

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi nello studio un totale di 43 pazienti, tutti sottoposti a tre esami di RM, prima, dopo 2 settimane dall'inizio ed ad 8 settimane dalla fine del CRT con apparecchio a 3T (Achieva Philips). Sono state acquisite sequenze DWI e sono stati valutati quindi i valori del coefficiente di diffusione apparente (ADC). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di resezione anteriore, i referti istologici sono stati assunti come standard di riferimento. Tutti i dati sono stati correlati al grado di regressione tumorale isto patologico (TRG) secondo la classificazione di MANDARD che ci ha permesso di distinguere i pazienti complete-responders (TRG1) vs non complete-responders (TRG2-5). Le variazioni percentuali di ADC a due settimane dall'inizio della chemio-radioterapia e ad 8 settimane dalla fine del trattamento stesso sono state quindi confrontate con la risposta tumorale completa (CR, TRG1) e la risposta non completa del tumore (N-CR, TRG2-5).

Risultati: A due settimane dall'inizio del trattamento radio-chemioterapico la variazione percentuale di ADC dei CR è risultata significativamente più elevata Rispetto ai N-CR (33,9% vs 13,5%, p=0,024). Anche ad 8 settimane dal termine della chemio-radioterapia la variazione percentuale di ADC dei CR è risultata significativamente più elevata Rispetto ai N-CR (57% vs 2,2%, p=0,05). Abbiamo inoltre confrontato le variazioni percentuali di ADC tra la seconda RM (a due settimane dall'inizio del trattamento CRT) e la terza RM (8 settimane dal termine della CRT) ed anche in questo caso la variazione percentuale di ADC dei CR è risultata significativamente più elevata Rispetto ai N-CR (20,2% vs -5,8%, p=0,01). Abbiamo ottenuto una correlazione negativa tra la variazione percentuale di ADC a due settimane dall'inizio del CRT ed il TRG

Conclusioni: La variazione dei valori di ADC a due settimane durante la radio-chemioterapia rappresenta uno strumento precoce ed accurato per la valutazione della risposta al trattamento neoadiuvante nei pazienti affetti da carcinoma del retto localmente avanzato.

C075

ANALISI DEI PARAMETRI DI RISPOSTA PATOLOGICA AL TRATTAMENTO CT-RT NEOADIUVANTE NEL CARCINOMA DEL COLON RETTO

A. Nardone¹, R. Massafra², L. Rella³, A. Milella¹, A. Pascali¹, R. Necchia¹, S. Bonaduce¹, G. Scognamillo¹, P. Tamborra², M. Lioce¹

¹UO Radioterapia IRCCS Oncologico G.Paolo II Bari
²UO Fisica Sanitaria IRCCS Oncologico G.Paolo II Bari; ³DIM Sezione di diagnostica per immagini. Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Bari, Italia

Scopo: L'associazione chemio-radioterapia (CT-RT) neoadiuvante nei tumori del retto T3/T4 N0/N+ determina una riduzione del volume neoplastico e della compromissione linfonodale, modifica lo stadio iniziale del

tumore consentendo una chirurgia più conservativa con buoni risultati oncologici. Per studiare le modificazioni anatomopatologiche indotte sul tumore dal trattamento CT-RT abbiamo usato il parametro tumor regression grade (TRG). Scopo dello studio è valutare l'efficacia del trattamento CT-RT neoadiuvante attraverso il TRG

Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato i dati di 24 pazienti affetti da carcinoma del retto (T3/T4 N0/N+) sottoposti a RT-CT neoadiuvante seguita da chirurgia dopo 6-8 settimane presso il nostro Istituto. Lo schema per tutti i pazienti prevedeva radioterapia su retto, mesoretto, linfonodi iliaci interni, presacrali e otturatori (DT45Gy) con tecnica box conformazionale per 18 pazienti e con tecnica VMAT (Rapidarc) per 6 pazienti con un boost di 5,4 Gy sul tumore. In associazione i pazienti assumevano capecitabina per os equivalente all'infusione continua di 5-fluorouracile.

Risultati. Dopo il trattamento neoadiuvante la chirurgia per ogni paziente si è basata sulla rimozione totale di retto e del mesoretto. La valutazione su pezzo operatorio del TRG è stata fatta secondo la classificazione in 4 gradi di Mandard (gr.I: regressione completa, gr.V: assenza di regressione) e ha dato questi risultati: gr. I in 1 paziente, gr. II in 7 pazienti, gr. III in 11 pazienti, gr. IV in 3 pazienti, gr. V in 2 pazienti. Il TRG medio è stato di 2,9.

Conclusioni. Il TRG medio calcolato per i nostri pazienti è stato accettabile e quindi l'approccio integrato CT-RT si è rivelato una strategia utile per il debulking dei tumori del retto localmente avanzato, tale da consentire una chirurgia più conservativa ed allo stesso tempo sicura in termini di recidive locali. Uno studio anatomopatologico adeguato, che indichi oltre all'ypTNM, al CRM (circumferential margin) anche il TRG, è indicatore efficace di risposta al trattamento neoadiuvante.

C076

COMPLICANZE PERIOPERATORIE, TOSSICITÀ ACUTA E CRONICA IN UNA CASISTICA MONOISTITUZIONALE DI PAZIENTI TRATTATI CON RADIOTERAPIA PREOPERATORIA SHORT COURSE E CHIRURGIA NON IMMEDIATA

S. Borghesi¹, L. Lastrucci¹, V. Bini², P. Pernici¹, G. Buonfrate¹, S. Bertocci³, S. Nanni⁴, A. Rampini¹, P.G. Gennari¹, R. De Majo¹, C. Ceccarelli¹

¹UOC Radioterapia- Ospedale San Donato Arezzo; ²Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia; ³Radioterapia Oncologica, AOU Careggi Firenze; ⁴UOC Radioterapia -

AOUS Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Italia

Scopo: Valutare la tossicità acuta, cronica e la comorbidità perioperatoria del trattamento radioterapico preoperatorio effettuato con modalità "short course" seguito da intervento chirurgico non immediato

Materiali e Metodi: Sono stati valutati retrospettivamente 24 pazienti consecutivi (età mediana 76,5 anni, range 65-88 anni), trattati dal 2010 al 2013 presso la Radioterapia di Arezzo per adenocarcinoma del retto localmente avanzato (T2N1=1, T3N0=7, T3N1=10, T3N2=5). La neoplasia interessava il retto prossimale in 5 casi, il medio in 4 casi e il distale in 15 casi. Tutti i pazienti sono stati trattati con radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT) neoadiuvante per una dose totale di 25 Gy in 5 sedute da 5 Gy ciascuna, e sottoposti ad intervento chirurgico dopo un periodo medio di 14 giorni (range 7-67 giorni) dal termine del trattamento radiante stesso. Quindici pazienti sono stati operati di resezione anteriore del retto con escissione totale del mesoretto, 9 sono stati sottoposti a resezione addomino-perineale secondo Miles. La tossicità gastrointestinale (GI) e genito-urinaria (GU) acuta e cronica è stata riportata secondo la scala RTOG. Sono stati inoltre valutati l'impatto dell'età, della tossicità acuta, del tipo di chirurgia e della sede dell'intervento sulla morbidity perioperatoria.

Risultati: Ad un follow up mediano di 9,5 mesi, la sopravvivenza globale (OS) a 2 anni è stata del 50%, il controllo locale (LC) a 2 anni è stato del 81%. La tossicità acuta gastrointestinale (GI) si è verificata nel 37,5% dei casi, la tossicità acuta genitourinaria (GU) nel 21% dei casi, la tossicità cronica GI è stata registrata nel 16,6% dei casi; non abbiamo riscontrato in nessun paziente tossicità cronica GU. In nessun caso, inoltre, si è presentata tossicità GI/GU di grado >3. In 3 pazienti si sono presentate complicanze perioperatorie (ascesso in 2 pazienti, stenosi in 1 paziente, deiscenza dell'anastomosi in 1 paziente). Dai dati emersi il tipo di chirurgia risulta essere correlato alle complicanze perioperatorie con trend di significatività statistica (p=0.07). Esiste inoltre un'associazione significativa tra tossicità cronica e complicanze perioperatorie (p=0.007).

Conclusioni: Nella nostra esperienza, il trattamento neoadiuvante di tipo preoperatorio associato a chirurgia non immediata è gravato da una percentuale di tossicità acuta, cronica e complicanze perioperatorie in linea con quelle elaborate in letteratura.



Poster

P001

DISFAGIA E XEROSTOMIA DOPO TRATTAMENTO CONCOMITANTE CHEMIO-RADIOTERAPICO CON IMRT STEP-AND-SHOOT NEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE CERVICO-FACCIALI LOCALMENTE AVANZATE

R. Mazzola^{1,2}, G. Ferrera³, T. Cucchiara³, F. Sciumè³, F. Ricchetti¹, A. Fiorentino¹, S. Fersino¹, N. Giaj Levra¹, F. Alongi¹

¹Radiation Oncology, Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar-Verona; ²Radiation Oncology School, University of Palermo; ³Radiation Oncology, ARNAS Civico Hospital, Palermo, Italia

Scopo: Il trattamento radiante ad intensità modulata di dose rappresenta lo standard di riferimento nel trattamento delle neoplasie cervico-facciali. Pertanto, nell'ultima decade, diversi centri di Radioterapia hanno implementato questa tecnica nella pratica clinica. Nella presente analisi riportiamo la nostra esperienza nel trattamento delle neoplasie testa-collo con tecnica ad intensità modulata di tipo "Step-and-shoot".

Materiali e Metodi: 34 pazienti affetti da carcinoma squamoso di rinofaringe, orofaringe e laringe con Karnosky Performance status 90-100 sono stati selezionati e valutati retrospettivamente per l'analisi. Le dosi prescritte sono state: 54.45 Gy alle stazioni a basso rischio, 59.4 alle stazioni ad alto rischio, 70 Gy sulle sedi di malattia, in 35 frazioni. Il Cisplatino trisettimanale (100 mg/mq) è stato associato al trattamento radiante. Disfagia e xerostomia acuta e tardiva a 24 mesi sono state valutate con la scala di tossicità EORTC/RTOG.

Risultati: Il follow up mediano è stato di 60 mesi. La sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 70%, mentre

il controllo locale è stato del 94%. La disfagia e xerostomia di Grado 1 a 6-, 12-, 24-mesi è stata: 47% (n = 16), 30% (n = 10), 23 % (n = 8) e 47% (n = 16), 18% (n = 6), 12 % (n = 4), rispettivamente. Nessuna tossicità di grado superiore a 3 è stata registrata. La disfagia e xerostomia di Grado 2 a 6-, 12-, e 24-mesi è stata: 26 % (n = 9), 23 % (n = 8), 23 % (n = 8) e 21 % (n = 7), 12 % (n = 4), 12 % (n = 4), rispettivamente. Nessuna tossicità di grado superiore a 3 è stata registrata. All'analisi statistica, l'iposalivazione tardiva è risultato un fattore predittivo di disfagia tardiva di grado lieve-moderato.

Conclusioni: Il trattamento concomitante chemio-radioterapico con tecnica IMRT step-and-shoot nelle neoplasie cervico-facciali localmente avanzate è risultato un trattamento ben tollerato, con tassi di xerostomia e disfagia accettabili

P002

ANALISI DOSE-VOLUME CORRELATA A DISFAGIA NELLE NEOPLASIE CERVICO-FACCIALI DOPO TRATTAMENTO RADIANTE AD INTENSITÀ MODULATA DI DOSE: RISULTATI A 24 MESI

F. Ricchetti¹, N. Giajlevra¹, A. Fiorentino¹, S. Fersino¹, R. Mazzola^{1,2}, F. Alongi¹

¹Radiation Oncology, Sacro Cuore -Don Calabria Hospital, Negrar-Verona; ²Radiation Oncology School, University of Palermo, Italia

Scopo: La disfagia correlata al trattamento radiante rimane un effetto collaterale che influenza la qualità di vita dei pazienti (pz) affetti da neoplasie cervico-facciali. Nel presente studio abbiamo condotto un'analisi retrospettiva dose-volume dopo definizione dei muscoli costrittori del faringe e il cricofaringeo. Vengono riportati i dati su disfagia acuta e tardiva a 24 mesi in

pazienti affetti da neoplasie cervico-facciale sottoposti a trattamento radio +/- chemioterapico.

Materiali e Metodi: Da ottobre 2011 a marzo 2013 sono stati trattati 56 pz affetti da neoplasie del distretto cervico-facciale con sovradosaggio simultaneo, 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. Le dosi mediane prescritte sono state: 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 sulle sedi di malattia, in 33-35 frazioni. La disfagia è stata valutata con la scala EORTC/RTOG. I muscoli costrittori del faringe e il cricofaringeo sono stati delineati secondo le linee guida di Cristianen M.E. *et al.*

Risultati: Il follow up mediano è di 45 mesi. Sei pazienti (15%) hanno avuto disfagia acuta G1, 14 pz (35%) G2, 9 pz (22.5%) G3, 1 pz (2.5%) G4. A 12 mesi 10 pz (25%) riferivano tox G1, 3 pz (7.5%) G2. I dati di tossicità a 24 mesi confermano quelli a 12 mesi. Per la disfagia acuta, nessuna correlazione statisticamente significativa è stata trovata per il costrittore superiore ed inferiore, mentre la dose al costrittore medio è correlata alla disfagia acuta per i seguenti constraints di dose: Dmedia > 50 Gy, Dmax > 60 Gy, V50 > 70 (p 0.05). Per il muscolo cricofaringeo, solo Dmax > 60 Gy è correlata con la tossicità acuta. Per la disfagia tardiva la dose al muscolo costrittore superiore del faringe è statisticamente correlata per i seguenti constraints di dose: Dmean > 50 Gy, Dmax > 60 Gy, V50 > 70

Conclusioni: in accordo con le raccomandazioni di definizione dei muscoli costrittori e del muscolo cricofaringeo di Christianen M.E., i constraints di dose qui riportati possono essere utilizzati come fattori dosimetrici predittivi di disfagia acuta e tardiva.

P003

FATTORI PREDITTIVI DI MUCOSITE ORALE IN PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA DELL'OROFARINGE E CAVO ORALE TRATTATI CON RADIOTERAPIA VOLUMETRICA AD ARCHI MODULATI

R. Mazzola^{1,2}, F. Ricchetti¹, A. Fiorentino¹, S. Fersino¹, N. Giaj Levra¹, F. Alongi¹

¹Radiation Oncology, Sacro Cuore Don Calabria hospital, Negrar-Verona; ²Radiation Oncology School, University of Palermo, Italia

Scopo: In pazienti affetti da neoplasie dell'orofaringe e del cavo orale, sottoposti a trattamento radio +/- chemioterapico (ChT), la mucosite orale impatta sulla qualità di vita e aderenza ai trattamenti. Scopo dello studio è analizzare i fattori predittivi di mucosite orale in una serie di pazienti affetti da neoplasia dell'orofaringe e cavo orale trattati con radioterapia ad intensità modulata di tipo volumetrico (VMAT) +/- ChT (Cisplatino)

Materiali e Metodi: Sono stati selezionati 50 pazienti (25 affetti da carcinoma dell'orofaringe e 25 da carcinoma del cavo orale). La mucosa orale è stata delineata

dal palato duro alla cricoide. Le dosi mediane prescritte sono state: 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 sulle sedi di malattia, in 33-35 frazioni. L'analisi retrospettiva è stata condotta valutando i seguenti parametri, correlandoli con mucosite \geq G2 (EORTC/RTOG): dose ricevuta dalla Mucosa orale, dose ricevuta dalla Mucosa orale al di fuori dei volumi target, ChT.

Risultati: La somministrazione di ChT è risultata correlata alla mucosite \geq G2 (p .006, CI 95%: 0.1-1.2), senza differenze statisticamente significative tra somministrazione settimanale e trisettimanale (p .09). All'analisi dose-volume, mucosite \geq G2 è correlata ai seguenti vincoli di dose: a) Mucosa orale in toto Dmean \geq 50 Gy (p .02, CI 95%: 0.1-1.3) and Dmax \geq 65Gy (p .04, CI 95%: 0.1-1.3); b) Mucosa orale al di fuori dei volumi target V45Gy > 40 % (p .04, CI 95%: 0.9-2.3), V50Gy > 30 % (p .009, CI 95%: 0.6-1.4), V55 Gy > 20 % (p.003, CI 95%: 0.5-1.2). Un rapporto > 2.5 tra Mucosa orale in toto/ Mucosa orale al di fuori dei volumi target è risultata correlata alla mucosite G3 (p .03, CI 95%: 0.8-1.8).

Conclusioni: Nella presente analisi, in pazienti affetti da neoplasia dell'orofaringe e cavo orale trattati con radioterapia ad intensità modulata di tipo volumetrico, vengono riportati nuovi fattori predittivi di mucosite orale di grado moderato-severo. I risultati necessitano di valutazioni prospettiche

P004

VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ ACUTA IN UNA SERIE RETROSPETTIVA DI 8 PAZIENTI (PZ) TRATTATI CON CHIRURGIA ENDOSCOPICA ENDONASALE E RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA (PORT) CON TECNICA IG-IMRT VOLUMETRICA AD ARCHI MODULATI (RAPIDARC) PER INTESTINAL-TYPE ADENOCARCINOMA (ITAC) SINO-NASALE

S. Gottardo¹, M. Molteni¹, D.P. Doino¹, C. Mordacchini², L. Pozzi², P. Stucchi², P. Antognoni¹

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

Scopo: Valutazione della tossicità acuta in una serie retrospettiva di 8 pz trattati con chirurgia endoscopica endonasale e PORT con tecnica IG-IMRT RapidArc per ITAC sino-nasale.

Materiali e Metodi. Dal Settembre 2013 al Dicembre 2014, 8 pz, 7 uomini e 1 donna, età 42-80 anni (media: 66 anni), affetti da ITAC delle fosse nasali (4 pz), dell'etmoide (1 pz) e di entrambe le sedi (3 pz) hanno ricevuto chirurgia endoscopica endonasale e successiva PORT con tecnica IG-IMRT volumetrica ad archi modulati (RapidArc). TNM: pT1-pT4b, cN0, M0; R0 (6 pz), RX (1 pz), R1 (1 pz); Grading: G1 (1pz), G2 (3 pz), G3 (3 pz), GX (1 pz). Previo confezionamento di maschera termoplastica d'immobilizzazione personalizzata, i volumi clinici della PORT sono stati definiti su TC simulazione dopo image-fusion rigida con RM

preoperatoria. Frazionamento e dosi totali: 2 Gy-60 Gy (30 frazioni) sul letto chirurgico in 3 pz; gli altri 5 pz sono stati irradiati con tecnica IMRT-SIB in 30 frazioni: 1.8 Gy-54 Gy su vie di fuga locali + 2 Gy-60 Gy su letto chirurgico in 3 pz; 2 Gy-60 Gy su letto chirurgico + 2.2 Gy-66 Gy su sedi a maggior rischio di recidiva in 1 pz; 1.8 Gy-54 Gy su letto chirurgico + 2 Gy-60 Gy su vie di fuga + 2.2 Gy-66 Gy su sedi a maggior rischio in 1 pz. In tutti i pazienti è stato eseguito controllo del set-up con CBCT giornaliera

Risultati: Tutti i pazienti hanno completato la PORT con OTT mediano di 43 giorni (range: 41-50 giorni) senza sospensioni. Tutti i pz hanno presentato tossicità acute di grado ≤ 2 CTCAE v.4.0. Gradi massimi delle reazioni acute: mucosite G2 a livello di palato duro (6 pz), dorso linguale (2 pz), orofaringe (1 pz), gengiva superiore (1 pz) insorta a 24-66 Gy (media: 39.8 Gy); congiuntivite G1 (1 pz), G2 (5 pz) insorta a 32-46.8 Gy (media: 38.1 Gy); eritema frontale G1 (2 pz) insorto a 30.8-46 Gy (media: 38.4 Gy).

Conclusioni: I nostri dati preliminari, in un casistica esigua di 8 pz trattati con chirurgia endoscopica e PORT con tecnica IG-IMRT(SIB) volumetrica RapidArc per ITAC sino-nasale, mostrano un soddisfacente profilo di tossicità acuta ed incoraggiano la prosecuzione di questo approccio terapeutico in una casistica più ampia e con follow-up adeguato a valutare anche la tossicità tardiva.

P005

GESTIONE DELLA NUTRIZIONE NEI PAZIENTI CON TUMORI H&N: APPROCCIO PREVENTIVO VS APPROCCIO REATTIVO. RISULTATI DI UNA SURVEY ITALIANA RIVOLTA A RADIOTERAPISTI E OTORINOLARINGOIATRI

M. Di Biase, G. Caponigro, L.A. Ursini, M. Nuzzo, A. Di Pilla, M. Trignani, D. Genovesi

U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Chieti, Italia

Scopo: L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare mediante una survey l'opinione dei Radioterapisti Oncologi (RO) e degli Otorinolaringoiatri (OL) italiani in relazione al ruolo dei supplementi nutrizionali e del posizionamento preventivo della gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) e/o di altri presidi, nei pazienti con tumori H&N candidati a ricevere radioterapia o radio-chimioterapia

Materiali e Metodi: Sono stati intervistati 106 centri italiani di radioterapia e 100 centri di otorinolaringoiatria, proponendo un questionario creato sul sito SurveyMonkey. È stata condotta un'analisi statistica utilizzando il test t student per valutare in termini di significatività statistica le differenze tra le risposte dei due gruppi intervistati (RO e OL).

Risultati: Le percentuali di adesione al questionario sono state del 63% e 27% rispettivamente per i RO e gli OL. La maggior parte dei RO ha dichiarato di non utilizzare alcun supplemento nutrizionale in fase preventiva, mentre gli OL di avvalersi in maniera preferenziale

del sondino naso-gastrico (SN) o di altri presidi (quali integratori orali) ($p < 0.005$). La PEG viene posizionata in fase reattiva dal 73.1% dei RO e dall'88.9% degli OL. In effetti l'82.1% dei RO ed il 92.6% degli OL sostiene che il posizionamento preventivo della PEG non dovrebbe essere una procedura standard. La valutazione preliminare da parte di un medico nutrizionista non è eseguita di routine, ma l'88.1% e l'85.2% degli intervistati, rispettivamente RO e OL, ritiene che tale valutazione dovrebbe costituire una procedura standard

Conclusioni: È opinione comune, ma non chiaramente evidence-based, che un approccio reattivo dovrebbe essere preferito ad un approccio early. La survey ha evidenziato un buon consenso circa il timing e le indicazioni al posizionamento della PEG. Tuttavia il management nutrizionale dei pazienti con tumori H&N resta nel complesso molto eterogeneo e questo risente fortemente dell'assenza di linee guida condivise per la nutrizione e di chiare evidenze scientifiche a supporto dell'uno piuttosto che dell'altro approccio (preventive vs reactive, PEG vs SN)

P006

TUMORE A CELLULE DI MERKEL DEL TESTA COLLO: UN CASE REPORT

L. Marino, V. Umina, L. Bordonaro, G.R. Borzi, A.M. Di Grazia

(REM Radioterapia. Catania - Istituto Oncologico del Mediterraneo (IOM). Viagrande (CT), Italia

Scopo: Il tumore a cellule di Merkel è un carcinoma neuroendocrino raro che origina da una cellula, situata nella profondità dell'epidermide. In letteratura non sono riportati che casi sporadici, localizzati nelle sedi corporee maggiormente fotosposte (testa-collo ed estremità). I pazienti colpiti sono spesso anziani, tra la settima ed ottava decade di vita

Materiali e Metodi: Un paziente di anni 85 con tumore a cellule di Merkel dell'orecchio sinistro si è presentato alla nostra attenzione a maggio 2015. Il paziente era stato sottoposto a biopsia escissionale ad ottobre 2014. L'esame istologico confermava la diagnosi di carcinoma a cellule di Merkel, superficialmente ulcerato (positività immunohistochimica per cromogranina, sinaptofisina e CK20. Ki-67 pari al 60%). I margini di resezione risultavano infiltrati ma non era stata effettuata una riescisione per comorbidità e non le era stato proposto alcun trattamento adiuvante. Alla TC di maggio 2015 si rilevava, in sede periauricolare anteriore sinistra, la presenza di formazione nodulare, del diametro di 20 mm circa, mal dissociabile dall'osso temporale omolaterale, dal muscolo massetere e dalla parotide

Risultati: A maggio 2015 il paziente ha iniziato un trattamento radiante sulla regione periauricolare anteriore sinistra (dose erogata 50 Gy; 250 cGy/die). Alla terza settimana di RT è stata effettuata una TC di rivalutazione, che ha evidenziato una riduzione significativa della lesione (6 mm). Il trattamento è stato ben tollerato con eritema cutaneo G1

Conclusioni: In molti casi il tumore a cellule di

Merkel si presenta come malattia localizzata, gravata da alto tasso di recidiva locale o sistemica. In considerazione della prognosi, molto spesso infausta, l'approccio terapeutico deve essere multidisciplinare e occorre porre molta attenzione al raggiungimento del controllo locoregionale, soprattutto nei pazienti anziani, nei quali l'omissione di possibilità terapeutiche potrebbe avere conseguenze sulla qualità della vita

P007

UTILIZZO DEL MICONAZOLO SOMMINISTRATO CON COMPRESSE BUCCALI MUCOADESIVE NELLA PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE MUCOSITI NEI PAZIENTI CON TUMORI DEL TESTA-COLLO

V. Umina, L. Marino, L. Bordonaro, G.R. Borzi, A.M. Di Grazia

Rem radioterapia, Catania - Istituto Oncologico del Mediterraneo (IOM), Viagrande (CT), Italia

Scopo: L'irradiazione nei tumori del testa-collo è gravata da candidosi oro-faringea, che si manifesta in genere dalla terza settimana di trattamento. Il miconazolo mostra un'attività fungistatica dovuta all'inibizione della biosintesi dell'ergosterolo nella membrana cellulare del patogeno e un'attività fungicida per mezzo del cambio della funzione della barriera della membrana fungina. Con la somministrazione in compresse buccali muco adesive, le concentrazioni salivari di miconazolo superano la concentrazione minima inibente media di miconazolo per quasi l'intera giornata. Lo scopo di questo studio è quello di valutare la tollerabilità e la compliance alla terapia con miconazolo somministrato con compresse buccali mucoadesive e la sua efficacia nella prevenzione della candidosi oro-faringea.

Materiali e Metodi: Pazienti con tumore del testa-collo sono stati trattati con RT (dose media 72.4 Gy; 2 Gy/die) e chemioterapia concomitante, prevalentemente a base di platino. Tutti i pazienti applicavano una compressa die di miconazolo, a livello gengivale, dal primo giorno di radioterapia e per l'intera durata del trattamento. Al momento della diagnosi della mucosite è stato aggiunto un antimicotico sistemico per tutta la durata del trattamento. In tutti i pazienti la mucosite è stata valutata settimanalmente durante il trattamento secondo le scale RTOG-EORTC.

Risultati: Dal 27/01/14 al 24/07/14 sono stati arruolati 10 pazienti. L'età media era 61,5 (range 49-74). Tutti i pazienti hanno mostrato buona compliance al tipo di somministrazione. Il trattamento radiante è stato ben tollerato dalla maggior parte dei pazienti. Abbiamo registrato mucosite di grado 2 (G2) per 8 pazienti e solamente due casi di tossicità G3.

Conclusioni: La somministrazione di miconazolo nei pazienti con tumore del testa-collo, sottoposti a radioterapia, sembra essere fattibile ed efficace. Dati definitivi sono necessari per confermare questi risultati preliminari e per valutarne l'efficacia nella prevenzione e nel trattamento delle mucositi

P008

MONITORAGGIO E GESTIONE DELLA MALNUTRIZIONE NEI PAZIENTI H&N: MODELLO DI UN DIARIO ALIMENTARE ONCOLOGICO

G. Caponigro, M. Di Biase, C. Cefalogli, S. Sartori, A. Di Pilla, M. Trignani, D. Genovesi

U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Chieti, Italia

Scopo: I pazienti con tumore del distretto testa-collo (H&N) hanno un elevato rischio di malnutrizione, secondario sia alla neoplasia sia agli effetti collaterali dei trattamenti chirurgici e radio-chemioterapici. Poiché lo stato di malnutrizione può influenzare negativamente la qualità di vita e la sopravvivenza di questi pazienti, risulta fondamentale il monitoraggio nutrizionale in modo da modificare la dieta secondo necessità. Scopo del nostro studio è stato quello di elaborare un modello di Diario Alimentare Oncologico (DAO) su cui il paziente o il caregiver, possano annotare quotidianamente l'introito alimentare ed i sintomi manifestatisi, permettendo al radioterapista oncologo il monitoraggio del trattamento, degli effetti avversi e dello stato nutrizionale.

Materiali e Metodi: Coadiuvati da un team multidisciplinare (MDT) composto da un medico nutrizionista e un otorinolaringoiatra, abbiamo eseguito una revisione della letteratura in relazione alla formulazione e alla validità di scale di valutazione nutrizionali, finalizzata all'elaborazione di un modello di DAO da somministrare ai pazienti H&N trattati con radioterapia.

Diario Alimentare

Cognome, Nome

Data di consegna

Peso attuale

Come compilare il tuo diario.

Barrire con una X il numero che corrisponde alla situazione che meglio descrive il tuo pasto.

Esempio: A COLAZIONE HO MANGIATO?

	1	2	3	4
ho mangiato	nella norma	meno del solito	poco	molto poco

Sintomi segnalare eventuali bruciori, prurito, dolore che insorgono durante l'alimentazione o meno

esempio sento dolore quando mangio cibi caldi

cibi che non riesco a mangiare segnalare eventuali alimenti che non riesce più a mangiare

esempio non riesco a mangiare più il gelato

Peso controllare il proprio peso ogni domenica mattina e scriverlo nell'apposita casella

Figura 1.

Risultati: Abbiamo realizzato un DAO (Figura 1), che viene consegnato al paziente il 1° giorno di trattamento e che prevede un monitoraggio giornaliero per ogni settimana di terapia. Informati ed istruiti, il paziente e/o il proprio caregiver hanno potuto agevolmente annotare,

seguendo una scala numerica: la quantità di cibo introdotta quotidianamente nei tre pasti principali per ogni settimana di trattamento; la sintomatologia degli effetti collaterali subiti ed i conseguenti cambiamenti nell'alimentazione; il monitoraggio del peso corporeo e gli eventuali correttivi nutrizionali consigliati. Il DAO si è dimostrato uno strumento fruibile sui primi 4 pazienti H&N in trattamento testati. Pertanto è stato introdotto a regime nella routine clinica.

Conclusioni: Molti studi hanno valutato il rischio di malnutrizione e i suoi effetti nei pazienti H&N, ma ci sono poche esperienze sull'uso di DAO finalizzati a ridurre tale rischio. Dai primi risultati della nostra esperienza preliminare, il modello elaborato mostra una buona compliance da parte del paziente e dei familiari e sembra supportare il lavoro di monitoraggio clinico del MDT nel quantificare il grado di malnutrizione ed intervenire con correttivi nutrizionali. Il DAO, non sostituisce la visita clinica ma sembra costituire un valido aiuto nella gestione nutrizionale dei pazienti H&N in corso di radioterapia.

P009

MODULAZIONE DEL TRATTAMENTO RT/CT CONCOMITANTE NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE DEL DISTRETTO TESTA-COLLO

S. Parente², L. Ferella², P. Bonfili¹, M. Di Staso¹, P. Franzese¹, V. Ruggieri¹, M.E. La Verghetta², M. Cerasani², D. Di Genova², M.L. Calandrella², U. Moriconi², G.L. Gravina^{1,2}, E. Di Cesare^{1,2}

¹Divisione di Radioterapia, Ospedale S. Salvatore - L'Aquila; ²Divisione di Radioterapia e Radiobiologia Università degli Studi dell'Aquila, Italia

Scopo: Dalla nostra esperienza clinica, supportata dai dati della letteratura, lo schema RT/CT concomitante standard nel trattamento delle neoplasie del distretto testa-collo è gravato da un'incidenza di tossicità mucosa G3 determinando, forse, un' inaccettabile NTCP. Da qui la nostra proposta di considerare prioritario il ruolo radiosensibilizzante del CDDP, garantito anche da dosaggi inferiori a quelli necessari per il controllo sistemico di malattia, al fine di ridurre la tossicità, senza impatto sulla TCP.

Materiali e Metodi: Dal 1999 al 2015 abbiamo trattato 123 pazienti affetti da neoplasia del distretto testa-collo con RT con dosi tra i 66 e 70 Gy e CT concomitante CDDP based di cui 15 con CDDP 25 mg/mq a settimana e 108 con dosaggio 100 mg/mq q21 o similare dose-intensity confrontandone la tossicità

Risultati: Dei 108 pazienti trattati con dosi standard di radiosensibilizzante, 50 hanno sviluppato una mucosite di grado III RTOG e 20 sono stati costretti a sospendere il trattamento, con una durata media dello stesso di 8 settimane. Dei 15 pazienti trattati, invece, con dose ridotta di radiosensibilizzante, solo 2 hanno sviluppato mucosite G3 e nessuno ha interrotto il trattamento. Non abbiamo inoltre riscontrato variazioni nella risposta locale al trattamento.

Conclusioni: La scelta di ridurre la dose di CDDP

concomitante è confortata dalla conservazione della TCP, con riduzione della NTCP. Dato il numero esiguo di pazienti ad oggi trattati, sono necessari ulteriori studi, per poter correlare la riduzione di tossicità acuta ad un andamento positivo su LC e OS conseguente al mantenimento del tempo totale di trattamento

P010

TOSSICITÀ TARDIVA, MIGLIORAMENTO DELLE TECNICHE RADIOTERAPICHE E QUALITÀ DI VITA NELLA NEOPLASIA DEL RINOFARINGE

S. Bertocci¹, L. Lastrucci², V. Bini³, R. De Majo², A. Rampini², G. Buonfrate², S. Borghesi², P. Pernici², P.G. Gennari², C. Ceccarelli², S. Nanni⁴

¹Radioterapia Oncologica, AOU Careggi Firenze;

²U.O. Radioterapia, ospedale San Donato Arezzo;

³Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia; ⁴Radioterapia AOUS Le Scotte Siena, Italia

Scopo: La radiochemioterapia nel carcinoma del rinofaringe è correlata ad elevata tossicità e conseguente effetto detrimentalmente sulla qualità di vita (QoL). Scopo dello studio è analizzare la QoL e lo stato funzionale tra i lungo sopravvissuti trattati con radioterapia 2D-3D e IMRT con l'utilizzo di questionari validati

Materiali e Metodi: Analisi di 56 pazienti con neoplasia del rinofaringe trattati dal 1990 al 2014. Il follow-up mediano è di 85 mesi (range 13-304). 36 pazienti sono stati trattati con radio-chemioterapia, 20 con radioterapia esclusiva. 14 pazienti inoltre hanno ricevuto trattamento chemioterapico neoadiuvante. La dose media somministrata è stata di 70 Gy. In tutti i pazienti è stata valutata la tossicità tardiva; 25 pazienti hanno risposto a 6 differenti questionari sulla qualità di vita (FACT-G, FACT-NP, PSS-HN, XeQOLS, EQ-5D-3L, DLQI)

Risultati: Le più frequenti tossicità tardive di grado 1-2, sono risultate la xerostomia (50%) e l'ipoacusia (35%). Il sesso femminile presenta maggiori fibrosi sottocutanea rispetto al sesso maschile ($p < 0.01$). L'età < 50 anni è associata a più elevati valori (miglior QoL) di Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) and Performance Status Scale Head and Neck (PSS-HN) ($p = 0.03$). La tecnica IMRT mostra un trend positivo per il questionario PSS-HN. La xerostomia è risultata di grado minore nel gruppo trattato con IMRT ma nella analisi il questionario XeQOLS non risulta migliore con la tecnica IMRT. I più bassi valori di PSS-HN e i più alti di XeQOLS (peggiore QoL) sono correlati con la xerostomia tardiva di grado 1-2.

Conclusioni: Lo studio suggerisce che l'età < 50 anni e il sesso maschile sono associati a miglior qualità di vita. La IMRT migliora lo score dei questionari che riguardano l'area della funzionalità (dieta, articolazione della parola e mangiare in pubblico).

P011**RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA CON BOOST SIMULTANEO (IMRT-SIB) CONCOMITANTE A CHEMIOTERAPIA PER IL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE LOCALMENTE AVANZATE DEL DISTRETTO TESTA-COLLO: ANALISI MONOISTITUZIONALE DI TOSSICITÀ E RISULTATI**

A. Prisco¹, M. Polsinelli¹, A. Magli¹, C. Rossetto², E. Zanon⁴, M.G. Rugiu³, M.A. Signor¹

¹SOC Radioterapia, Azienda Ospedaliero Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine

²SOC Oncologia, Azienda Ospedaliero Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine

³SOC Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliero Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine

⁴SOC Oncologia, Ospedale "Sant'Antonio Abate", Tolmezzo, Italia

Scopo. Valutare tolleranza ed efficacia del trattamento radiante (RT) con IMRT-SIB concomitante a chemioterapia (CT) nelle neoplasie localmente avanzate del distretto testa-collo (HNSCC), a 5 anni dall'implementazione routinaria di tale tecnica nel nostro Istituto

Materiali e Metodi. Da Aprile 2010 a Dicembre 2014 abbiamo trattato 77 pazienti (pz), 59 maschi (77%) e 8 femmine (23%), età media 59 anni, affetti da HNSCC istotipo squamoso. Sedi: orofaringe 49pz, laringe 5pz, ipofaringe 20pz, rinofaringe 3pz. 21pz (27.2%) erano in stadio III, 55pz (71.5%) stadio IVA e 1pz (1.3%) stadio IVB. 31pz(40%) hanno ricevuto CT neoadiuvante (NCT): 9pz 2 cicli di Cisplatino(CDDP) e 5-Fluoruracile(5FU) e 22pz 2-3 cicli di TPF (docetaxel/CDDP/5FU). Dopo NCT: risposta parziale(RP)≥ 50% nel 26% sulla neoplasia(T) e linfonodi patologici(N+) e nel 13% su T. Tutti hanno ricevuto CT concomitante a RT: 73pz 2-3 cicli di CDDP 75-100 mg/m²/die,Q21-Q28 e 4pz Cetuximab settimanale. 26pz (34%) sono stati trattati con IMRT-SIB ipofrazionata in 30 frazioni(fz): 69Gy su Gross Tumor Volume(GTV) di T, 66Gy su Clinical Target Volume(CTV) di T e N+, 54Gy su aree linfonodali(N) a basso rischio. In 51pz (66%) è stata usata schedula standard erogata in 35 fz: 70Gy su CTV di T/N+, 63Gy su N ad alto rischio, 56Gy su N a basso rischio. Dose media alle parotidi: omolaterale a T 27.1Gy(4.1-34.8), controlaterale 21.9Gy(5.1-33.5). In corso di RT è stata eseguita terapia di supporto analgica e/o nutrizionale

Risultati. Il tempo totale medio di terapia è stato di 46 giorni(gg) (range 41-63). Tossicità acuta: mucosite G2(50.6%) e G3(33.7%), xerostomia G2(41.6%), dermatite G2-G3(62.3%). Calo ponderale medio:4 Kg. La RT è stata sospesa in 10 pz (13%) in media 3.1gg (range 1-10). Tossicità tardiva a 6 e 12 mesi: xerostomia G1-G2 21% e 9%, disgeusia 32% e 15. In un pz è stata posizionata PEG per disfagia assoluta da necrosi faringea. Risposta a terapia: completa in 70 pz(91%); parziale su N in 3pz(4%), su T in 2pz (2.5%) e su T/N in 2pz (2.5%). Follow up medio di 26 mesi (range 6-57): 47pz (61%) liberi da malattia,7pz (9%) vivi con malattia, 23pz deceduti (17 per malattia 22%).

Conclusioni. Nella nostra esperienza il trattamento

IMRT-SIB integrato a CT è fattibile, ben tollerato e permette un buon controllo di malattia.

P012**RISULTATI PRELIMINARI DELLA VALUTAZIONE DELLA DEGLUTIZIONE IN PAZIENTI CON NEOPLASIA DEL RINO-OROFARINGE TRATTATI CON IMRT**

P. Cocuzza¹, P. Ferrazza¹, F. Matteucci¹, L. Fatigante¹, T. Briganti², B. Fattori³, S. Ursino¹, M.G. Fabrini¹

¹Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, U.O. Radioterapia, Pisa; ²Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, U.O. Otorinolaringoiatria I, Pisa; ³Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, U.O. Otorinolaringoiatria, Audiologia - Foniatria, Pisa, Italia

Scopo: In questo studio sono stati presi in esame i risultati iniziali di uno studio prospettico che ha come obiettivo la valutazione strumentale della disfagia, in pazienti con neoplasie del distretto testa-collo, trattati con intensity-modulated radiotherapy (IMRT) associata o meno a terapia medica (CDDP o Cetuximab)

Materiali e Metodi: Dal Gennaio 2012 al Giugno 2013, stati presi in esame 20 pazienti (6 con etp del rinofaringe, 14 con etp dell'orofaringe), con stadio di malattia II-IV; in fase di planning sono stati identificati come organi a rischio i principali organi della deglutizione. È stata effettuata una valutazione basale, ad 1-6 e 12 mesi dall'ermine della radioterapia del grado di disfagia mediante tre esami strumentali: la FEES (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing), la Videofluoroscopia (VFS) e della scintigrafia deglutitoria (OPES - Oro-Pharyngeal-Esophageal Scintigraphy). In questi esami viene chiesto ai pazienti di deglutire boli di diversa consistenza (Liquida - L- e SemiLiquida -SL-) e viene registrato l'atto deglutitorio per valutarne la dinamica nel complesso. I parametri che abbiamo valutato sono stati il tempo di transito faringeo (PTT) e l'indice di ritenzione faringea (HPRI)

Risultati. Sia la FEES che la VFS hanno mostrato una variazione statisticamente significativa, tra la valutazione basale e quella ad un mese dal termine della radioterapia, per quanto riguarda HPRI, sia per quanto riguarda il bolo liquido che il semiliquido (FEES-L p=0,021 and SL p=0,02 and at VFS-L p=0,008 and SL p=0,005. Per quanto riguarda invece il tempo di transito faringeo, questo non risulta aver avuto delle modificazione statisticamente significative dopo la radioterapia. Per quanto riguarda la aspirazione post radioterapia, questa è stata documentata solo in un paziente con neoplasia del rinofaringe, ed è stata evidenziata sia alla OPES con bolo liquido che alla FEES con bolo semiliquido.

Conclusioni: I nostri risultati preliminari hanno mostrato che la radioterapia comporta un aumento della ritenzione ipofaringea (HPRI). Un follow up più lungo ci consentirà di valutare se questo dato comporta un incremento del rischio di aspirazione e quindi di polmoniti ad ingestis.

P013**LA TOMOTERAPIA ELICOIDALE NEL TRATTAMENTO INTEGRATO DELLE NEOPLASIE DEL DISTRETTO CERVICO-CEFALICO: ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE**

C. Caruso¹, F. Salerno², R. Barbara¹, S. Gomellini¹, S. Terenzi¹, A. Caccavari³, M. Di Michele⁴, A. Camaioni⁴, O. Martelli⁵, M. Minelli⁵, U. De Paula¹

¹UOC di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma; ²Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-Patologiche, Policlinico Umberto I, Università degli Studi la Sapienza, Roma; ³UOSD di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma; ⁴UOC di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma; ⁵UOC di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma, Italia

Scopo: Valutare retrospettivamente efficacia e tollerabilità del trattamento radiante (RT) con Tomoterapia Elicoidale (HT) in pazienti affetti da neoplasie del distretto cervico-cefalico

Materiali e Metodi: Dal 2011 al 2015, 29 pazienti (22 maschi e 7 femmine) con neoplasie del distretto cervico-cefalico (stadi I-IV) sono stati trattati con HT. L'età media era di 63 anni (range 38-83). L'orofaringe era il sito predominante (27.5%), seguito da laringe (20.6%), rinofaringe (17.6%), ghiandole salivari (17.2%), ipofaringe (10.3%) e seni paranasali (6.8%). Dei 29 pazienti trattati, 18 (62%) sono stati sottoposti ad un trattamento RT esclusivo e 11 (38%) ad un trattamento RT post-operatorio. Tutti i pazienti sono stati trattati con tecnica IMRT previo matching giornaliero delle immagini (IGRT). La RT esclusiva prevedeva l'impiego di dosi complessive comprese tra 70-72.9 Gy, quella adiuvante dosi di 54-66 Gy. La dose giornaliera era compresa tra 2.2-3 Gy su T o letto operatorio e tra 1.65-2 Gy a livello delle aree linfonodali. Nell'89% dei pazienti sottoposti al trattamento esclusivo e nel 63% di quelli sottoposti al trattamento adiuvante, una chemioterapia (Cht) con CDDP e 5-FU (i.c.) è stata associata alla RT.

Risultati: Gli effetti collaterali riportati sono stati: mucosite G2/3 in 21 pazienti (72%), eritema cutaneo G2 in 6 (20.6%), disfagia G2 in 10 (34.4%) e disgeusia in 2 pazienti (6.9%). Il trattamento RT-Cht integrato era gravato da una maggiore tossicità (mucosite G2/3 nel 91% vs 66% nel gruppo RT esclusiva). Non ci sono stati effetti collaterali di grado > 3. Nei pazienti sottoposti a RT esclusiva, una risposta completa è stata riportata in 10 pazienti (55%), una risposta parziale in 5 (28%) e una stabilità di malattia nei restanti 3 (17%). Al follow-up mediano di 14 mesi (range 1-48), 7 pazienti erano deceduti per progressione di malattia, 18 erano liberi da malattia, 3 avevano mostrato metastasi a distanza e 1 stabilità di malattia. La tossicità tardiva più frequentemente riportata era xerostomia G1/2 (14%)

Conclusioni: I dati mostrano che la tecnica IMRT con un regime moderatamente ipofrazionato non ha determinato un peggioramento del profilo di tossicità atteso, garantendo un soddisfacente controllo loco-regionale.

La nostra esperienza inoltre conferma che l'impiego della HT come terapia esclusiva o in associazione alla Cht rappresenta un'opzione praticabile e ben tollerata in pazienti con neoplasie del distretto cervico-cefalico.

P014**NUOVI FATTORI PREDITTIVI DI TOSSICITÀ NEI TUMORI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO TRATTATI CON CHEMIO-RADIOTERAPIA (CM-RT)**

A.A. Chirillo¹, M.A. Molinaro², M. Santoro², E. Mazzei², A. Destito², R. Molè², D. Pingitore², C. Bianco¹

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi Magna Graecia-Catanzaro; ²U.O. Radioterapia e Radiobiologia, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" Catanzaro, Italia

Scopo: I pazienti (pz) affetti da tumori del distretto testa-collo, grazie alle innovazioni in campo chemio-radioterapico, ottengono la guarigione nella maggior parte dei casi. Presupposto fondamentale è che il trattamento sia realizzato nei tempi, modalità e dosi prestabilite. È noto infatti come interruzioni, temporanee o definitive, pesino negativamente correlandosi con scarso controllo locale e ridotta sopravvivenza. Scopo di questo lavoro retrospettivo è la ricerca di parametri clinico-laboratoristici predittivi di tossicità, che permettano una precoce individuazione di pz a rischio

Materiali e Metodi: Da Gennaio '08 a Dicembre '13 sono stati selezionati 91 pz affetti per le cure all' U.O. di Radioterapia dell'Ospedale Ciaccio (CZ). Le sedi di malattia sono: Rinofaringe(32), Laringe(31), Ipofaringe(18), Orofaringe(10). L'età media è di 48 anni, con un follow-up medio di 14 mesi. Gli schemi prevalentemente adottati prevedevano platinoidi e/o Cetuximab, concomitanti o meno al trattamento RT, tecnica 3DCRT, a 180-200cGy/fraz, Dose media:60 cGy + Boost. La scala di tossicità di riferimento è la CTCAE ver.4.0. I pz selezionati non presentavano diabete né assumevano terapia cortisonica prima del trattamento. Tuttavia presentavano alterazioni dei livelli glicemici inquadabili nel gruppo dei pz affetti da IFG (Impaired Fasting Glucose) a rischio diabete

Risultati: Il 77% (n=70) ha presentato tossicità lieve-moderata, di questi il 20% (n=14) ha interrotto temporaneamente la terapia a causa di mucositi, esofagiti, inappetenza e perdita di peso. I pz inquadabili come IFG rappresentavano circa il 59% (n=53) di tutto il campione esaminato, ed il 65% (n=9) di quelli che avevano interrotto per tossicità

Conclusioni: I suddetti risultati indicano come le alterazioni glucidiche possano essere predittive di tossicità. È ormai confermato che i pz-IFG siano a rischio di sviluppare diabete se non sottoposti a misure dietetiche e/o farmacologiche. D'altronde le alterazioni metaboliche alla base del diabete, di natura micro e macro-angiopatica, evidenziano come su di un terreno già predisposto ad una sofferenza tissutale ed a deficit riparativi, l'azione irritativa di CM-RT possano indurre o accelerare processi degenerativo-infiammatori. Se confermato,

con numeri staticamente più importanti, questo lavoro potrebbe portare all'individuazione di un sottogruppo di pz la cui probabilità di sviluppare tossicità sia aumentata, pur non rientrando in una categoria a rischio

P015

MISURAZIONE SISTEMATICA DELLA QUALITÀ DI VITA NEL PAZIENTE AFFETTO DA NEOPLASIA DEL DISTRETTO CERVICO-CEFALICO SOTTOPOSTO A RADIOCHEMIOTERAPIA

F. De Renzi, A. Minissale, T. Iannone

UOC Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Martino", Belluno, Italia

Scopo: S'intende evidenziare l'importanza di un progetto di valutazione della tossicità acuta nei pazienti affetti da carcinoma cervico-cefalico in stadio avanzato sottoposti a radiochemioterapia, a uso dei diversi specialisti. È elemento di discussione la misurazione sistematica del livello di qualità di vita in questi pazienti

Materiali e Metodi: L'oncologo radioterapista che collabora all'interno di un gruppo multidisciplinare che si occupa di pazienti affetti da carcinoma cervico-cefalico sottoposti a radiochemioterapia, si deve poter affidare a una scala di valutazione dello stato del paziente nel suo complesso, che sia fruibile in ambulatorio nella fase di pre-terapia e durante terapia. Tale strumento deve poter essere a disposizione anche degli altri specialisti del gruppo multidisciplinare: oncologo medico, chirurgo otorinolaringoiatra, dietista, logopedista, terapeuta del dolore, odontoiatra. Eventi da valutare: la mucosite, la disfagia, la xerostomia, l'aspetto nutrizionale, il dolore, la tossicità ematologica, le complicanze infettive.

Risultati: Nella pratica clinica, va programmata la possibilità di servirsi di "score" diffusi e consolidati nella misurazione dei segni di tossicità acuta come CTCAEv4, ma anche di quelli del tipo "patient-reported outcome" come EORTC HN-35, FACT HN, UW-QOL, per una misurazione della qualità di vita del paziente. "Step" del processo sono la valutazione: 1) pre-terapia; 2) in prima settimana del ciclo di trattamento; 3) con cadenze settimanali durante il ciclo; 4) a fine terapia.

Conclusioni: Un consenso di esperti delle diverse società scientifiche sta lavorando per validare linee guida robuste per la migliore terapia di supporto ("best practices of supportive care", BPSC) nella tossicità da trattamento radiochemioterapico nei pazienti affetti da neoplasia avanzata del distretto cervico-cefalico (Bossi P, Russi E et al, 5th ICHNO, Radiother Oncol. 2015 Feb;114(Suppl 1):26-27). Al fine di migliorare la gestione multidisciplinare e implementare l'attività nelle singole UO di Radioterapia Oncologica, è d'altro canto importante la discussione sulla misurazione della qualità di vita in questi pazienti

P016

STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO RIGUARDO L'UTILIZZO DI OLIO DI HYPERICUM PERFORATUM E NEM PER LA GESTIONE DELLA TOSSICITÀ CUTANEA ACUTA NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE DEL DISTRETTO CERVICO-CEFALICO SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO

F. Arcadipane¹, J. Di Muzio¹, P. Franco¹, I. Potenza², M. Grosso², D. Taricco², P. Vallario², M. Rampino², U. Ricardi¹

¹Dipartimento di Oncologia, Radioterapia Oncologica - Università di Torino; ²Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radiologia, Radioterapia, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia

Scopo: Nei pazienti sottoposti a trattamenti radiochemioterapico (RT-CT) per neoplasie del distretto cervico-cefalico, l'insorgenza di radiodermiti è molto frequente. L'adeguatezza e la tempestività della gestione di tale tossicità ha un forte impatto sia sulla qualità della vita che sugli outcomes oncologici. In questo studio è stato valutato prospetticamente il ruolo dell'olio di hypericum perforatum e neem (Holoil®; RIMOS srl, Mirandola, Italy) nel trattamento della tossicità cutanea acuta per i pazienti sottoposti a RT-CT.

Tabella 1.

	Pts (%)
Time to G2 acute skin toxicity	
Week 2	1 (3.5)
Week 3	2 (7)
Week 4	8 (28.75)
Week 5	8 (28.75)
Week 6	4 (14.25)
Week 7	3 (10.75)
No G2 events	2 (7)
Time to G3 acute skin toxicity	
Week 4	1 (3.5)
Week 5	3 (10.75)
Week 6	3 (10.75)
No G3 events	21 (75)
Days	
Time spent with G2 acute skin tox (26 pts)	
Mean	17.5
Range	7-40
Time spent with G3 acute skin tox (7 pts)	
Mean	11
Range	7-14

Materiali e Metodi: 28 pazienti, affetti da neoplasie del distretto cervico-cefalico sottoposti a RT, sono stati arruolati in questo studio mono-istituzionale prospettico di tipo osservazionale a singolo braccio. Sono stati inclusi pazienti con indicazione a RT esclusiva e adiuvante, pazienti che hanno ricevuto sola RT e pazienti sottoposti a trattamenti combinati con la CT sia d'induzione che concomitante. L'uso dell'Holoil® è stato

intrapreso in ogni caso di eritema, edema moderato o epidermiolisi. Holoil® è stato utilizzato durante tutto il corso della RT e durante il follow-up fino a completa risoluzione del quadro di tossicità acuta.

Risultati: La maggiore tossicità acuta cutanea rilevata è stata di Grado 1 nel 7% dei pazienti, di Grado 2 nel 68% e di Grado 3 nel 25%. La tossicità al termine della RT è stata di Grado 0 nel 3,5%, Grado 1 nel 32%, Grado 2 nel 61%, Grado 3 nel 3,5%. Per i pazienti con tossicità cutanea acuta G2, l'utilizzo è iniziato nella 4-5 settimana; per coloro con tossicità G3 è iniziato nella 5-6 settimana. Il tempo mediano di persistenza di tossicità G2 o G3 è stato di 17,5 e 11 giorni rispettivamente. I pazienti con tossicità cutanea acuta G2 hanno avuto un peggioramento della dermatite nel 27% dei casi. Gli eventi G3 sono stati riconvertiti in G2 in tutti i pazienti. Il 23% di coloro che hanno sviluppato tossicità cutanea acuta G2 sono stati convertiti a G1. Il tempo intercorso tra la massima tossicità cutanea acuta e la completa guarigione dopo RT è stato di 27 giorni.

Conclusioni: Lo studio ha dimostrato che l'uso di Holoil® è sicuro e può essere un'ottima opzione nella gestione della tossicità cutanea acuta nel paziente affetto da neoplasia del distretto cervico-cefalico e sottoposto a RT o CT-RT. Potrebbe essere utile uno studio prospettico controllato per testare l'eventuale beneficio profilattico dell'olio di iperico e neem nella prevenzione dell'epidermiolisi acuta.

P017

TOSSICITÀ DEL TRATTAMENTO CON RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA (IMRT) NEI CARCINOMI DEL RINOFARINGE

N. Simoni¹, R. Micera¹, C. Grondelli¹, M. Galaverni¹, M. de Liguoro¹, F. Vigo¹, A. Podgornii¹, A. Botti², E. Cagni², D. Ramundo¹, P. Ciammella¹, M. Galeandro¹, T. Palmieri¹, C. Iotti¹

¹Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Oncologia e Tecnologie Avanzate; ²Fisica Medica, Dipartimento di Oncologia e Tecnologie Avanzate, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italia

Scopo: La radioterapia esterna, in associazione o meno a chemioterapia, rappresenta il cardine delle strategie terapeutiche ad intento curativo nelle neoplasie del rinofaringe. La IMRT consente, rispetto alle tecniche convenzionali, un maggiore risparmio degli organi a rischio senza compromissione della copertura dei volumi di malattia. Scopo dello studio è valutare la tossicità del trattamento con IMRT nelle neoplasie del rinofaringe.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati retrospettivamente 49 pazienti affetti da neoplasia del rinofaringe in stadio iniziale o localmente avanzato, trattati con finalità radicale presso il nostro Dipartimento tra il 2004 e il 2014. Il trattamento è stato eseguito con tecnica SIB-IMRT con 2 diverse modalità: dMLC-IMRT per 22 pazienti (44,9%) e Tomoterapia elicoidale per 27 pazienti (55,1%). 7 pazienti (14,3%) sono stati trattati

con radioterapia esclusiva mentre nei restanti 42 casi (85,7%) i pazienti hanno ricevuto un trattamento sistematico associato. La registrazione della tossicità acuta e tardiva è avvenuta durante le visite in corso di trattamento e nel successivo follow-up, e revisionata utilizzando la scala CTCAE 4.02.

Risultati: Con un follow up mediano di 60 mesi, la sopravvivenza globale è risultata pari a 95,7% e 81,8% a 2 e 5 anni, rispettivamente, mentre la sopravvivenza libera da recidiva loco-regionale è risultata del 91% a 2 anni e del 81,5% a 5 anni. La sopravvivenza libera da metastasi a distanza è stata stimata pari a 93,6% a 2 e 5 anni. La tossicità acuta, definita come insorta entro i 90 giorni dall'inizio della terapia radiante, è stata G1/2 in 36 pazienti (73,5%) e G3 in 12 casi (24,5%). Un paziente è deceduto per tossicità acuta correlata al trattamento (disfagia G5). Nessun paziente ha sperimentato una tossicità tardiva \geq G3, e tossicità G1 e G2 sono state riscontrate in totale in 39 pazienti (79,6%). Nove soggetti (18,4%) all'ultimo follow up non hanno riportato alcun tipo di disturbo, con tossicità tardiva classificabile pertanto come G0. Le tossicità più comunemente riscontrate sono risultate xerostomia (55,1% G1 e 12,2% G2) ed ipoacusia (8,1% G1 e 6,1% G2)

Conclusioni: La nostra esperienza nei trattamenti IMRT in pazienti affetti da neoplasie del rinofaringe ha mostrato ottimi profili di tossicità, con incidenza di complicanze tardive particolarmente modesta. Inoltre, la IMRT garantisce ottimi risultati in termini di sopravvivenza globale e probabilità di controllo locale di malattia.

P018

STUDIO PROSPETTICO SULL'UTILIZZO DI GEL ORALE A BASE DI ACIDO IALURONICO PER LA PREVENZIONE DELLE MUCOSITI ORALI NEL PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE DEL DISTRETTO CERVICO-CEFALICO SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO RADIO-CHEMIOTERAPICO

J. Di Muzio¹, F. Arcadipane¹, P. Franco¹, I. Potenza¹, M. Rampino², U. Ricardi¹

¹Dipartimento di Oncologia, Radioterapia Oncologica - Università di Torino; ²Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radiologia, Radioterapia, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia

Scopo: La maggior parte dei pazienti con neoplasie del distretto cervico-cefalico che ricevono un trattamento radioterapico associato o meno a chemioterapia sviluppano mucositi orali. Questo quadro di infiammazione e ulcerazione della mucosa orale può condurre allo sviluppo di sovrapposizioni batteriche e fungine. Il dolore provocato dalle mucositi può richiedere l'uso di analgesici oppiacei e causa difficoltà nell'alimentazione, nella deglutizione anche di liquidi e della produzione di saliva che si traducono in calo ponderale e disidratazione. La gestione della mucosite orale è spesso critica e può quindi portare ad interruzione della radioterapia e di conseguenza ad un impatto negativo sull'efficacia del trattamento. L'intento dello studio è investigare i bene-

fici e il potenziale effetto protettivo sullo sviluppo delle mucositi orali dell'utilizzo di un gel orale a base di glicerolofosfoinositolo e acido ialuronico (Aftoral®, Heilmann health care) nel corso di trattamenti radiochemioterapici.

Materiali e Metodi: ad oggi, sono stati inclusi nello studio 5 pazienti affetti da neoplasie del distretto cervico-cefalico sottoposti a trattamento radiochemioterapico concomitante. Lo studio prospettico mono-istituzionale di tipo osservazionale prevedeva la somministrazione di Aftoral® per 3 applicazioni quotidiane fin dal primo giorno di trattamento. I pazienti sono stati valutati settimanalmente con visita clinica e questionari che riguardavano la qualità di vita (FAC-H&N), il grado di distress dovuto alla mucosite (OMWQ-HN), il dolore (NRS scale) ed uno score quantitativo per la valutazione della mucosite del cavo orale (Sonis et al.)

Risultati: nei pazienti valutati lo score medio del OMWQ-HN variava dal 9 (week 0) a 30 (weeks 6-7); contestualmente lo score medio FACT-HN variava da 105 (week 0) a 89 (weeks 6-7). Lo score di Sonis medio è stato di 5.7 + 2.7 (3-11) per l'ulcerazione è di 5.2 + 4.7 (2-18) per l'eritema. Il cambiamento massimo rispetto al dato basale si è avuto tra la 6° e 7° settimana di terapia ($p < 0.001$).

Conclusioni: La somministrazione orale di Aftoral® a partire dall'inizio del trattamento radiochemioterapico può essere considerata per la prevenzione della mucosite del cavo orale in pazienti sottoposti a RT-CT per neoplasie del distretto cervico-cefalico. L'arruolamento è tuttora in corso per aumentare la significatività statistica

P019

TOSSICITÀ ACUTA, SUBACUTA E CRONICA IN PAZIENTI CON NEOPLASIA DEL RINOFARINGE ED OROFARINGE TRATTATI CON IMRT CON PRESERVAZIONE DEI PRINCIPALI MUSCOLI COINVOLTI NELLA DEGLUTIZIONE

P. Cocuzza¹, P. Ferrazza¹, S. Montrone¹, F. Matteucci¹, L. Fatigante¹, T. Briganti², V. Seccia², B. Fattori³, S. Ursino¹, M.G. Fabrini¹

¹Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, U.O. Radioterapia, Pisa; ²Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, U.O. Otorinolaringoiatria I, Pisa; ³Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, U.O. Otorinolaringoiatria - Audiologia - Foniatria, Pisa, Italia

Scopo: In questo studio abbiamo valutato la tossicità acuta, subacuta e cronica nei paziente con neoplasie del distretto cervico-cefalico trattate con radio-chemioterapia esclusiva.

Materiali e Metodi: Dal dicembre 2012 a maggio 2015 abbiamo valutato 30 pazienti con neoplasia del rinofaringe-orofaringe, trattati con IMRT concomitante a terapia medica con cisplatino o cetuximab. Durante il planning radioterapico sono stati delineati come organi a rischio secondari i muscoli costrittori del faringe (superiore medio ed inferiore), il muscolo cricofarin-

geo, l'esofago cervicale, la base della lingua, la laringe sovraglottica e glottica. Sono stati presi in esame i parametri relativi al calo ponderale e disfagia al termine del trattamento, ad 1, 6 e 12 mesi dal termine del trattamento, valutate secondo la scala CTCAE.

Risultati: Alla fine del trattamento il 56% dei pazienti aveva un calo ponderale G1 secondo CTCAE (perdita del 5-10% del peso iniziale), il 20% G2 (perdita del 10-20% del peso iniziale), il 20% non ha avuto alcun calo ponderale, ed in un caso (4%) si è registrato un calo ponderale di grado G3 (perdita di oltre il 20% con necessità di ricovero e posizionamento SNG). Per quanto riguarda invece la disfagia il 56% dei pazienti ha avuto tossicità G2 (necessità di effettuare dieta semiliquida), il 36% G1 (difficoltà nella deglutizione ma dieta libera), nel 8% dei casi, ovvero 2 pazienti, è stato necessario il posizionamento del SNG. Ad un mese dal termine della terapia il 36% aveva riacquisito il peso iniziale, il 53% presentava ancora un calo ponderale di entità G1, l'8% di entità G2, solo un paziente (4%) aveva ancora tossicità G3. La disfagia, ad un mese dal termine della RT, era presente nel 46% dei pazienti di entità G1, nel 23% dei casi G2. A sei mesi dal termine del trattamento il 60% dei pazienti aveva recuperato il peso iniziale ed il 77% non presentava più disfagia. I pazienti che presentavano un calo ponderale G1 ad un anno dal termine erano il 33%, il 7% invece aveva una tossicità G2 per quanto riguarda il calo ponderale. La disfagia era presente nel 13% dei casi di grado G1, e nel 10% dei casi G2. Ad un anno dal termine della radioterapia nessun paziente riferiva disfagia ed il 20 % presentava calo ponderale G1.

Conclusioni: I dati raccolti ci mostrano come la preservazione degli organi della deglutizione secondari comporti una netta riduzione della tossicità subacuta e soprattutto tardiva, per quanto riguarda i parametri di calo ponderale e disfagia

P020

TOSSICITÀ A CARICO DELLE GHIANDOLE SALIVARI NEI TRATTAMENTI IMRT (INTENSITY-MODULATED RADIATION THERAPY) DEI TUMORI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO: ANALISI DI UNA CASISTICA ORIGINALE

G. Vischi, P. Tini, V. Nardone, P. Pastina, G. Battaglia, L. Dragoni, T. Carfagno, L. Sebaste, L. Pirtoli

UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia

Scopo: Lo scopo di questo lavoro è analizzare la tossicità radioindotta sulle ghiandole parotidi in pazienti affetti da neoplasie del distretto testa-collo trattati con IMRT presso la U.O.C. di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese.

Materiali e Metodi: Lo studio prende in esame una casistica comprendente 65 pazienti trattati con radioterapia ad intensità modulata per neoplasie del distretto testa-collo, presso la U.O.C. di Radioterapia dell'Università di Siena, Policlinico Santa Maria alle Scotte, da Maggio 2010 fino a Gennaio 2014. Tramite

L'analisi dei DVH (Dose-Volume Histograms) sono stati valutati i seguenti organi a rischio: Parotidi (V30 e D-mean), Mandibola (D-max), Cavo orale (D-mean e D-max) e Midollo (D-max). I dati oggetto di questo studio sono stati ricavati dall'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche e dei piani di trattamento e completati con un questionario telefonico. L'analisi dei dati è stata effettuata con programma SPSS versione 15.0.

Risultati: A distanza di 6 mesi di follow-up, una xerostomia lieve-moderata era presente in 24 pazienti, mentre in 20 era completamente regredita. Dei restanti 21, 16 sono deceduti e 5 sono stati persi al follow-up. All'analisi dei DVH risultava che in 7 pazienti erano state rispettate le raccomandazioni di dose a livello delle parotidi, con D-mean < 25 Gy, mentre in 46 pazienti risultava una D-mean > 25 Gy per entrambe le parotidi, negli altri 12 pazienti una D-mean > 25 Gy solo in una parotide con risparmio della controlaterale (dei 25 pazienti con xerostomia a 6 mesi, 20 avevano avuto una dose media ad entrambe le parotidi > 25 Gy, mentre per i restanti 5 una parotide era stata preservata).

Conclusioni: Appare evidente come la gestione del paziente affetto da neoplasia del distretto testa-collo sia molto più complessa rispetto a quella di pazienti affetti da altre forme neoplastiche sia per la presenza di importanti comorbidità e stati di denutrizione, sia per la complessità anatomica del distretto da trattare; per questo motivo risulta importante una gestione multidisciplinare non solo in fase di diagnosi ma anche e soprattutto durante il trattamento. Dal punto di vista radioterapico sarebbe auspicabile un tentativo di riduzione delle dosi medie alle parotidi, sfruttando al meglio i più recenti sistemi di treatment planning, senza compromettere il controllo di malattia.

P021

RADIOTERAPIA E TUMORI DEL CAVO ORALE

D. Delishaj, S. Ursino, E. Lombardo, F. Matteucci, M. Cantarella, P. Cocuzza, P. Ferrazza, S. Montrone, A. Cristaudo, F. Orlandi, G. Coraggio, A. Gonnelli, D. Baldaccini, M.G. Fabrini

Azienda Ospedaliero - Universitaria Pisana, Pisa, Italia

Scopo: Valutare la tossicità acuta nei pazienti candidati a radioterapia (RT) o radiochemioterapia (RCT) esclusiva o postoperatoria nei pazienti con neoplasia del cavo orale.

Materiali e Metodi: La RT è stata effettuata con tecnica IMRT-SIB in associazione a CT solo nei pazienti non operati o operati con fattori di rischio maggiori (R1; ECE+). È stata rilevata la tossicità durante la RT mediante la scala CTCAE vs 3.0 (Common Terminology Criteria Adverse Events) settimanalmente focalizzandosi sugli effetti collaterali correlati alle capacità nutrizionali. Pertanto i parametri registrati sono stati relativi a: calo ponderale, disfagia, dolore, mucosite, xerostomia e necessità o meno di posizionamento di PEG. I risultati riportati sono relativi al grado di tossicità riscontrato al termine del trattamento.

Risultati: Dal Gennaio 2011 al Febbraio 2015 38

pazienti (25 maschi e 13 femmine), età media 59.6 anni (range 33-82), con diagnosi "de novo" di neoplasia del cavo orale sono stati trattati presso il nostro istituto.

Di questi 22 pazienti (57,8%) sono stati sottoposti a RT postoperatoria e 16 (42,2%) a RT esclusiva; 13 pazienti (34%) hanno eseguito RT in associazione a CDDP, 3 pazienti in associazione a Cetuximab (8%) ed i restanti 22 (58%) solo RT. 1 solo paziente ha necessitato del posizionamento di PEG tra l'intervento chirurgico e l'inizio della RT, per un importante calo ponderale (10 Kg). Nessun paziente ha sviluppato una tossicità acuta G4. Due pazienti (4%) hanno avuto un calo ponderale G3 (>20%) che ha necessitato di nutrizione parenterale totale mentre 16 (43%) G2 (10-20%) che ha richiesto un supporto nutrizionale. Disfagia G3 è stata riscontrata in 5 pazienti (13%) e G2 in 14 (36%). Odinofagia G3 in 7 (18%) e G2 in 13 (34%) mentre mucosite G3 in 4 (10%) e G2 in 24 (63%). Infine, 3 pazienti (8%) hanno sviluppato xerostomia G3 mentre 14 (36%) G2. I pazienti che hanno sviluppato una tossicità G3 di uno o più parametri (dal 4 al 18%) sono stati sottoposti a nutrizione parenterale totale mentre quelli che hanno avuto una tossicità G2 (34-63%) hanno richiesto un supporto nutrizionale.

Conclusioni: I risultati della nostra esperienza mostrano nel complesso tassi di tossicità importanti (G3) <20% che necessitano di una terapia di supporto per garantire il corretto proseguimento della terapia radiante. La selezione di pazienti a maggior rischio di sviluppare tossicità grave potrebbe contribuire ad una miglior gestione clinica di questo subset di pazienti.

P022

STUDIO RETROSPETTIVO SULLA TOSSICITÀ CARDIACA NEL TUMORE MAMMARIO HER2 POSITIVO DOPO RADIOTERAPIA ADIUVANTE, CHEMIO IMMUNO TERAPIA CON TRASTUZUMAB

E. Donn¹, M.A. Clemente¹, M. Troiano¹, S. Cossa¹, P. Corsa¹, G. Sanpaolo¹, T. Munafò¹, E. Piazzolla¹, M. El Jaouni¹, A. Raguso¹, M. Mangiantini², V.M. Valori³, E. Maiello³, R. De Caterina⁴, C. Natoli⁵, D. Genovesi⁶, M.G. Criconia⁷, A. Parisi⁸, A. Pastore⁹, A. Cecere¹⁰, G. Guglielmi¹⁰, S. Parisi¹

¹U.O.C. Radioterapia IRCSS Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo; ²U.O.S.D. Fisica Sanitaria IRCSS Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo; ³U.O.C. Oncologia Medica IRCSS Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo; ⁴Dipartimento di Cardiologia Università di Chieti G.D'Annunzio; ⁵Dipartimento di Oncologia Università di Chieti G.D'Annunzio; ⁶U.O.C. Radioterapia Università di Chieti G.D'Annunzio; ⁷Dipartimento di Cardiologia Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo; ⁸Università di Chieti G.D'Annunzio; ⁹Dipartimento di Gastroenterologia Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo; ¹⁰Dipartimento di Radiologia Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo, Italia

Scopo: Il ca mammario presenta un'iperpressione di

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) nel 15-30% dei casi, condizione associata a maggiore aggressività della malattia, minore disease-free survival (DFS) e overall survival (OS). L'identificazione di HER2 ha portato allo sviluppo di un Ab monoclonale, Trastuzumab, usato nella tp del ca mammario ad alto rischio, con chemioterapia (CT) e radioterapia (RT). Più studi hanno dimostrato maggiore incidenza di eventi cardiaci con Trastuzumab e CT tradizionale vs sola CT. Obiettivo principale del presente studio retrospettivo è valutare tossicità cardiaca in pz con ca mammario trattate con RT, CT e immunoterapia. Obiettivo secondario è valutare la DFS e l'OS. Materiali e Metodi: 95 pz con ca mammario HER2+, documentata con immunohistochimica e amplificazione genetica, sono state trattate da Aprile 2007 a Dicembre 2014 con RT, CT neo/adiuvante e Trastuzumab c/o l'Ospedale SS. Annunziata di Chieti e l'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo. Per ogni pz abbiamo preso in considerazione data di trattamento, stato recettoriale e fattori di rischio cardiovascolari. La RT adiuvante è stata effettuata con frazionamento standard: 2 Gy/fr/5gg a settimana. È stata utilizzata la tecnica dei fasci tangenziali (fotoni X da 4, 6 o 8 MV) tranne nei casi trattati in decubito laterale isocentrico o con irradiazione della parete toracica (in seguito a mastectomia) con elettroni (6-12 Mev) +/- boost di 10 Gy sul letto tumorale. 36 pazienti (17 a dx, 19 a sn) hanno ricevuto RT su linfonodi ascellari o sopraclavicolari. Abbiamo valutato la tossicità cardiaca da Trastuzumab considerando eventi cardiaci significativi: insufficienza cardiaca cronica sintomatica e riduzione della frazione di eiezione ventricolare sn(LVEF).

Risultati: Il trattamento correlato alla maggiore tossicità cardiaca è stato l'associazione tra CT neoadiuvante e Trastuzumab. Non c'è correlazione statisticamente significativa tra sviluppo di tossicità cardiaca, sede d'esordio del ca mammario e sedi RT trattate. Un follow up mediando di 60 mesi ha dimostrato una DFS e un OS rispettivamente del 97% e 81%. Conclusioni: Il trattamento multimodale con CT, RT e Trastuzumab ha mostrato risultati incoraggianti in termini di controllo locoregionale di malattia e di OS in pz con ca mammario. Sorveglianza prolungata e uso di marker di disfunzione cardiaca, come l'LVEF, sono necessari per valutare la tossicità cardiaca del Trastuzumab a lungo termine.

P023

APPROCCIO RT-FARMACI BIOLOGICI NEL MELANOMA METASTATICO: UN CASE REPORT

M.A. Clemente¹, E. Donno¹, E. Maiello², F. Morelli², M. Guida³, A. Raguso¹, S. Cossa¹, M. Troiano¹, M. Mangiantini⁴, S. Parisi¹

¹U.O.C. Radioterapia IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo; ²Dipartimento Oncologia Medica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo; ³Dipartimento Oncologia Medica Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari; ⁴U.O.S.D. Fisica Sanitaria IRCCS Casa

Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia

Scopo: L'incidenza del melanoma delle mucose (MMu) è < al 2% dei casi. Il trattamento del MMu metastatico segue quello del melanoma cutaneo: è indicata una prima valutazione dello status mutazionale dei geni BRAF e NRAS poiché è stata dimostrata una certa efficacia della immunoterapia con farmaci a bersaglio molecolare quali Ipilimumab e Pembrolizumab. Pembrolizumab è un Ab monoclonale in grado di bloccare il hPD-1 receptor, indicato nel melanoma non reseccabile o metastatico positivo per mutazione BRAF V600, in progressione (PD) dopo Ipilimumab. Con il presente case report riportiamo la storia di una pz di 60 anni con melanoma vulvare sottoposta a chirurgia che, alla PD dopo chemioterapia (CT) adiuvante e successivo trattamento con Ipilimumab, è stata sottoposta a tp di II linea con Pembrolizumab e radioterapia (RT). Obiettivo è valutare efficacia e tossicità del trattamento combinato RT con farmaci immunoterapici.

Materiali e Metodi: Nel febbraio 2015 giunge alla nostra osservazione una donna di 60 anni sottoposta a maggio 2014 a vulvectomia radicale anteriore con linfadenectomia inguinale e pelvica bilaterali per melanoma a cellule epitelioidei di diametro max di 4 cm (V livello di Clark, pT4 N3, BRAF WT) e CT adiuvante con Cisplatino e Deticene per 4 cicli. Per evidente PD locale e a distanza (comparsa di M+ a livello polmonare, epatico, renale) è stata sottoposta a 4 cicli di Ipilimumab. La TC post trattamento ha messo in evidenza PD nelle sedi note e comparsa di localizzazioni ripetitive cerebrali e adenomegalie inguinali bilaterali confluenti, con diametro max di 11 cm a dx e 4,5 a sn (con riferite algie soprattutto dx). Si decide pertanto di procedere con tp di II linea con Pembrolizumab (DT 140 mg) associata a RT conformazionale sull'encefalo e sull'inguine per una dose totale di 30 Gy in 10 frazioni. Il trattamento è stato pianificato con 2 campi coplanari L-L (8 MV) su encefalo e 3 campi coplanari (1 AP 6 MV, 1 PA 8 MV, 1 LDX 8 MV) su inguine dx.

Risultati: Il trattamento RT è stato ben tollerato con palliazione della sintomatologia e riduzione clinica della tumefazione inguinale dx. La pz, tuttavia, è deceduta dopo circa un mese dalla fine del trattamento (12 mesi dalla diagnosi) per PD sistemica con insufficienza respiratoria. Conclusioni: Non è possibile ad oggi dimostrare l'efficacia della combinazione RT-immunoterapia nel trattamento del MMu primitivo metastatico, pur avendo ottenuto un ottimo controllo locale di malattia.

P024

RADIOTERAPIA RADICALE SU RESIDUO DEL FONDO GASTRICO DI LNH A GRANDI CELLULE B: CASE REPORT DELL' OSPEDALE SAN PAOLO DI SAVONA

C. Arboscello, R. Chiarlone, F. Guerrisi, E. Pichi, C. Siccardi, F. Vallerga, C. Marziano
Osp. San Paolo Asl2 Savonese, Italia

Scopo: Valutazione fattibilità e tossicità acuta di terapia radicale radiante su residuo del fondo gastrico di LNH

A GRANDI CELLULE B.

Materiali e Metodi: Paziente di 67 anni in buono stato di salute, APR negativa per comorbidità, a febbraio 2014 comparsa di calo ponderale non giustificato ed inappetenza per i quali veniva sottoposto ad accertamenti strumentali e biotipici, con dg di LNH a grandi cellule B con localizzazioni mediastiniche, addominali ed fondo gastrico e anemia secondaria (Stadio IV). Eseguiti 6 cicli di R CHOP + 2 Rituximab, con sviluppo di neutropenia di grado 2 e trombosi venosa iliaca dx correlata a CV durante il decorso e risoltasi al termine della chemioterapia, programmata PET di ristadiazione, con riscontro di “lesione metabolicamente attiva a carico della superficie interna della parete del fondo gastrico, la cui estensione ed intensità di captazione risultano incrementate”, con quadro globale suggestivo per progressione di malattia. Successivamente pz veniva sottoposto ad ecoendoscopia che evidenziava “ispessimento ipocogeo circoscritto della tonaca sottomucosa delle dimensioni di 33,3x14,3 mm ben delimitato esternamente dalla tonaca muscolare esterna che appare modicamente ispessita in corrispondenza della lesione descritta; accanto ad essa ed in continuità con essa si osserva un secondo nodulo con caratteristiche simili delle dimensioni di 24,2x21,4 mm. Non evidenza di linfonodi patologici. Il pz in buone condizioni generali, senza linfadenopatie palpabili, né segni e/o sintomi della malattia gastrica, valori emocromocitometrici nella norma, veniva inviato presso RT per valutazione fattibilità terapia scopo radicale.

Risultati: In considerazione delle ottime condizioni fisiche e dello stato di PD, si programma trattamento radicale con dose superiore allo standard per la sede – 50Gy- con frazionamento convenzionale previa valutazione constraints di dose su stomaco, fegato e midollo: Dmax stomaco 51,62Gy e Dmedia stomaco 9,8Gy, Dmax fegato 46,33Gy e D media fegato 9,01Gy, Dmax al midollo 38,71Gy

Conclusioni: Il trattamento è stato nel complesso ben tollerato, tuttavia in seguito ad inappetenza ha sviluppato calo ponderale alla 19 seduta di 2kg, motivo per il quale abbiamo inviato il paziente a terapia di supporto ipercalorica e deciso di interrompere il trattamento radiante a 46Gy che comunque rappresenta una buona dose alla luce di linee guida, tolleranza, istologia e stato della malattia.

P025

APPLICAZIONE DELLE LINEE GUIDA ILROG 2015 PER IL TRATTAMENTO DEI LINFOMI EXTRANODALI ED IMPLICAZIONI SU CONTROLLO DI MALATTIA E SOPRAVVIVENZA DEI PAZIENTI

C. Furlan, M. Trovò, M. Spina, M. Michieli, M. Rupolo, A. Ermacora, R. Ciancia, U. Tirelli, G. Franchin

Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano; Oncologia Medica, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano Ematologia, Ospedale “S. Maria degli Angeli”, Pordenone, Italia

Scopo: L’ International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) ha pubblicato nel 2015 le linee guida per la radioterapia nei linfomi extranodali. Abbiamo analizzato i nostri piani di trattamento per valutarne la conformità alle linee guida e paragonato i risultati clinici ottenuti con quelli delle serie di riferimento dei trial IELSG.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti e modalità di trattamento.

Pazienti	61
Età (range)	65 anni (33-86 anni)
Sesso	36 pazienti (59%)
Maschi	25 pazienti (41%)
Femmine	33 pazienti (54%)
Istologia	5 pazienti (8%)
DLBCL	1 paziente (2%)
T anaplastico/grandi cellule	1 paziente (2%)
B linfoblastico	7 pazienti (11%)
T N/K	9 pazienti (15%)
MZL	5 pazienti (8%)
FL 46 pazienti (75%)	
MF 15 pazienti (25%)	
Stadio	47 pazienti (77%)
I-II 14 pazienti (23%)	
III-IV	21 pazienti (34%)
IPI 8 pazienti (13%)	
0-1 3 pazienti (5%)	
>1 5 pazienti (8%)	
Sede	5 pazienti (8%)
Cute	4 pazienti (7%)
Faringe	4 pazienti (7%)
Seni paranasali	3 pazienti (5%)
Testis	3 pazienti (5%)
Encefalo	2 pazienti (3%)
Osso	2 pazienti (3%)
Stomaco	1 paziente (2%)
Ghiandole salivari	43 pazienti (71%)
Mammella	18 pazienti (29%)
Orbita	57 pazienti (93%)
Parti molli	4 pazienti (7%)
Tiroide	34 pazienti (56%)
Indice di comorbidità (ACE27)	27 pazienti (44%)
1	9 pazienti (15%)
2-3 52 pazienti (85%)	
ECOG performance status	
0-1	43 pazienti (71%)
2	18 pazienti (29%)
Chemioterapia primaria	
Si 34 pazienti (56%)	
No 27 pazienti (44%)	
Chemioresistenza	
Si	9 pazienti (15%)
No 52 pazienti (85%)	

Materiali e Metodi: Dal 2011 al 2014, 61 pazienti con diagnosi di linfoma extranodale sono stati trattati con radioterapia definitiva. I pazienti sono stati suddivisi per sede e tipo istologico. Le caratteristiche dei pazienti sono riportate in Tabella 1. 18 pazienti (30%) hanno ricevuto un trattamento con IMRT, mentre 43 pazienti

sono stati trattati con tecnica convenzionale (3D-RT 20 casi, elettroni 23 casi), con una dose mediana di 30 Gy (range, 24-46 Gy). In 34 pazienti la radioterapia è stata preceduta da chemioterapia. Per ogni piano di cura è stata definita la conformità alle linee guida ILROG di dose e volume di trattamento. Le sopravvivenze libera da progressione (PFS) e globale (OS) sono state calcolate a 5 anni dalla diagnosi per ogni sede e tipo istologico e paragonate alle serie di riferimento degli studi IELSG.

Risultati: Il follow-up mediano è di 57 mesi (range, 2-106 mesi). La OS e la PFS a 5 anni sono risultate del 94% e 40%, e del 94% e 48%, rispettivamente, per i pazienti con linfoma aggressivo e indolente. Il pattern di ricaduta prevalente è risultato a distanza (15/18 ricadute). Il 30% (18/61) dei piani di trattamento è risultato non conforme alle indicazioni ILROG. Le maggiori limitazioni nell'applicazione delle linee guida ILROG si sono osservate nei pazienti con linfoma del faringe e dell'orbita. Negli 11 casi di linfoma faringeo è stato irradiato l'intero anello del Waldeyer (IFRT), e non la singola sottosede (ISRT), come definito dal ILROG; nei 2 casi di linfoma orbitario è stata irradiata una parte dell'orbita e non l'intera orbita. Per entrambe le sedi di trattamento la OS e PFS sono risultate simili alle serie di riferimento.

Conclusioni: I tassi di OS e PFS ottenuti attraverso una radioterapia conforme alle linee guida ILROG sono risultati soddisfacenti. La discordanza con le linee guida ILROG è risultata del 30%, e le maggiori difformità hanno riguardato il trattamento dei linfomi faringei e orbitari.

P026

RADIOTERAPIA A BASSE DOSI NELLA PALLIAZIONE DEI LINFOMI EXTRANODALI: RISULTATI CLINICI DI UNO STUDIO DI FASE II

C. Furlan, M. Trovò, M. Spina, M. Michieli, M. Rupolo, A. Ermacora, R. Ciancia, U. Tirelli, G. Franchin

Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano; Oncologia Medica A, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano; Ematologia, Ospedale "S. Maria degli Angeli", Pordenone, Italia

Scopo: Disponiamo di dati consistenti sull'efficacia di 4 Gy per il controllo dei sintomi nei linfomi indolenti, ma mancano studi specifici riguardanti le forme extranodali. Abbiamo voluto valutare la risposta alla radioterapia a basse dosi (LDRT) nei pazienti con linfoma extranodale a basso ed alto grado.

Materiali e Metodi: I pazienti con linfoma follicolare (FL), linfoma della zona marginale (MZL), micosi fungoide (MF), leucemia mieloide cronica (LLC), e linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) con indicazione a radioterapia palliativa sono stati arruolati in uno studio di fase II volto a stabilire l'efficacia della LDRT (4 Gy in 2 frazioni) limitata alle aree sintomatiche. La risposta clinica è stata valutata a 21 giorni dalla LDRT

ed è stata definita come riduzione >50% del diametro massimo della lesione irradiata. La tossicità è stata misurata usando la scala CTCAE v3.0. La qualità della vita è stata misurata col questionario EORTC QLQ-C30, che è stato somministrato ai pazienti prima e 21 giorni dopo il trattamento radiante. Abbiamo analizzato i dati di efficacia specifici per il sottogruppo di pazienti trattati su sedi extranodali.

Risultati: Dei 39 pazienti arruolati dal 2011, 21 sono risultati valutabili per la determinazione della risposta sulle sedi extranodali. I tipi istologici erano i seguenti: 11 DLBCL, 4 FL, 1MZL, 3 MF, e 2 LLC. Le sedi irradiate sono state le seguenti: 14 cute, 2 orbita, 2 osso/parti molli, 2 encefalo/base cranica, 1 surrene. Il tasso di risposta globale è stato del 76% (16/21 pazienti), con 12 risposte complete e 4 risposte parziali. Non si sono registrate tossicità. La durata mediana della risposta è risultata di 3 mesi (range, 1-33 mesi). La sopravvivenza mediana dei pazienti è risultata di 5 mesi (range, 1-33 mesi). 10 pazienti hanno risposto ai questionari QLQ-C30, e in 6 casi è stato documentato un miglioramento della qualità di vita globale.

Conclusioni: La LDRT è efficace per la palliazione delle sedi sintomatiche extranodali nei pazienti con linfoma ad alto e basso grado.

P027

IL TRATTAMENTO RADIANTE CON TECNICA IMRT-IGRT (TOMOTERAPIA) VERSUS 3DCRT PER IL LINFOMA DEL TESSUTO LINFOIDE ASSOCIATO ALLA MUCOSA (MALT) A LOCALIZZAZIONE GASTRICA

V. Figlia¹, N. Luca¹, M. Gueci¹, A. Palmeri¹, A. Lo Casto¹, G. Mortellaro², F. Sciumè², G. Ferrera²

¹Università Degli Studi di Palermo, Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²U.O.C. di Radioterapia Arnas Civico Palermo, Italia

Scopo: Valutazione di efficacia e tossicità del trattamento radiante (RT) per linfoma MALT gastrico: nostra esperienza.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato 6 pazienti (pz) affetti da linfoma MALT a localizzazione gastrica in I e II stadio trattati dal 2006 al 2014. I pz presentavano età media di 63,8 anni (range 59-68) ed erano stati sottoposti a biopsia gastrica con diagnosi istopatologica di linfoma MALT. Per 3 pz positivi per Helicobacter Pylori è stata instaurata terapia eradicante senza successo. Tutti i pz hanno ricevuto indicazione a RT sull'intero stomaco e sui linfonodi perigastrici. 3 pz sono stati trattati con tecnica 3DCRT mediante fotoni X 15 MV per una DT di 30-30.6 Gy (1.8-2 Gy die/fr); i restanti 3 pz sono stati trattati dopo l'introduzione nella nostra struttura del sistema di Tomoterapia (TE) con tecnica IMRT e verifica giornaliera mediante MVCT con DT di 30,6-36 Gy (1.8-2 Gy die/fr).

Risultati: La tossicità della RT è stata valutata settimanalmente durante la terapia e ai controlli periodici di follow up mediante scale di valutazione CTCAE v4.0. L'analisi ha evidenziato tossicità acuta di grado 1 con

dispepsia, nausea e epigastralgia in 2 pz, con scomparsa di tali sintomi al successivo controllo. L'outcome di tali pz è stato valutato attraverso gastroscopia ed esami ematochimici periodici a 3 e 6 mesi per 2 anni e successivamente annualmente. Tutti i pz hanno mostrato risposta completa confermata da biopsia endoscopica. Ad un follow up mediano di 50 mesi (range 12-108) dalla fine della RT, la sopravvivenza libera da recidiva è stata del 100%. Dall'analisi dosimetrica degli istogrammi dose-volume, si è evidenziato un maggiore risparmio degli organi a rischio (OARs) nei piani di trattamento elaborati con IMRT, soprattutto per i volumi di overlap tra il PTV e gli OARs vicini. Con TE sono state ottenute dosi massime e medie per reni (con media di Dmean 6.29 Gy per il rene destro e 6.97 Gy per il rene sinistro), fegato (media di Dmean 12.39 Gy) e intestino (media di Dmean 13.66 Gy) inferiori rispetto ai constraints raccomandati dal Quantec ed utilizzati per 3DCRT.

Conclusioni: la RT per il linfoma MALT gastrico in I e II stadio È risultato efficace e non associato a importanti tossicità, in particolar modo se eseguito con TE che consente un notevole risparmio degli OARs posti in prossimità del target con riduzione di possibili complicanze tardive

P028

IL TRATTAMENTO RADIANTE LOCALE DEI LINFOMI EXTRANODALI CUTANEI

N. Luca¹, V. Figlia¹, A. Spera¹, G. Caminiti¹, L. Pollara¹, F. Di Bassiano², G. Mortellaro³, F. Sciumè³, G. Ferrera³

¹Università Degli Studi di Palermo, Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²U.O.C. Oncoematologia Arnas Civico Palermo; ³U.O.C. Radioterapia Arnas Civico Palermo, Italia

Scopo: Valutazione di tossicità ed efficacia del trattamento radiante (RT) locale dei linfomi cutanei: la nostra esperienza.

Materiali e Metodi: Dal 2006 al 2014 abbiamo sottoposto a RT 13 pazienti (pz) affetti da linfoma primitivo cutaneo. L'età media dei pz era 61 anni (range 39-87) e tutti i pz sono stati sottoposti a biopsia della lesione con diagnosi istopatologica di linfoma cutaneo, con caratterizzazione di linfoma a cellule T in 2 pz, micosi fungoide in 3 pz, a grandi cellule B diffuso in 3 pz, follicolare in 3 pz, della zona marginale in 1 pz e a piccoli linfociti B in 1 pz. Il numero complessivo di lesioni cutanee trattate è pari a 19, di cui 12 agli arti, 4 al tronco e 3 al capo. 6 pz erano stati sottoposti a trattamento chemioterapico neoadiuvante con differenti regimi terapeutici, comprendenti Interferone, R-chop, R-Comp e Rituximab. La RT È stata eseguita in 10 pz mediante un fascio diretto di elettroni di 7 Mev e in 3 pz per la maggiore estensione profonda delle lesioni con tecnica 3DCRT. La dose totale erogata È stata di 36-40 Gy con frazionamento convenzionale (2 Gy/fr). La tossicità cutanea è stata valutata clinicamente con cadenza settimanale durante la terapia e al follow up (FU) periodico

mediante scale di valutazione RTOG e CTCAE v 4.0

Risultati: Durante la terapia, si è registrata tossicità di grado 1 (G1) in 4 pz per eritema lieve e tossicità G2 in 2 pz con eritema moderato-severo e desquamazione umida. Non è stata evidenziata tossicità >G2 né durante RT né durante FU con risoluzione del quadro clinico precedente ed evidenza di discromia cutanea in 2 pz. A 3 mesi dal trattamento 12 pz hanno mostrato risposta clinica completa e 2 pz risposta parziale al trattamento. Il FU mediano è stato di 28 mesi (range 8-96), con evidenza di 4 recidive, di cui 1 locale a 18 mesi, 1 cutanea "out field" a 4 mesi e 2 sistemiche (5 e 44 mesi) dalla fine della RT. A 2 anni si è registrata sopravvivenza globale pari a 84.6% e sopravvivenza libera da recidiva pari a 76.9%

Conclusioni: Sebbene i risultati siano limitati dal ristretto numero di pazienti trattati, la RT locale con elettroni veloci o fotoni X per i linfomi cutanei risulta efficace nel controllo locale di malattia e ben tollerata in quanto non associata ad importante tossicità cutanea

P029

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO IN PAZIENTI AFFETTI DA LINFOMA PRIMITIVO DELL'ENCEFALO: ESPERIENZA DELL'OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII DI BERGAMO

R. Muni¹, G. Gri², G. Gritti¹, L. Feltre¹, F.R. Filippone¹, A. Gambirasio³, E. Iannacone¹, M. Källi¹, L. Maffioletti¹, F. Piccoli¹, L.F. Cazzaniga¹

¹USC Radioterapia Oncologica, ²USC Ematologia, ³USC Fisica Sanitaria Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo-Piazzale OMS 1 Bergamo, Italia

Scopo. Abbiamo valutato risultati e tollerabilità della radioterapia panencefalica in pazienti affetti da linfoma cerebrale primitivo.

Materiali e Metodi: Da Aprile 2010 a Dicembre 2014, 16 pazienti con diagnosi di linfoma cerebrale primitivo sono stati sottoposti a radioterapia presso la nostra struttura. Due pazienti sono stati esclusi perché persi al follow-up. L'età mediana era 70 anni (range 30-77). Il KPS mediano era 60 (range 50-90). Due pazienti erano in recidiva dopo risposta completa alla chemioterapia. Gli altri erano stati sottoposti a chemioterapia con mancata risposta, oppure la chemioterapia era stata sospesa per tossicità o non erano suscettibili di trattamento chemioterapico. La dose totale mediana è stata 38,5 Gy (range 24-45), la dose per frazione mediana 2 (range 1,8-3 Gy) per 10-23 frazioni. Il trattamento è stato eseguito con tecnica 3DC. I dati sono stati valutati retrospettivamente. La sopravvivenza è stata calcolata dalla diagnosi alla morte o ultimo F-UP.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 17 mesi (range 6-59). Undici/14 pazienti (79%) hanno completato il trattamento senza interruzioni. Tre pazienti (21%) hanno sospeso la radioterapia; di questi uno è deceduto, uno ha sospeso per scadimento delle condizioni e uno per scarsa compliance. La sopravvivenza mediana è stata 8.5 mesi (range 1-70 mesi). Nei pazien-

ti di età > 60 anni la OS mediana è stata 12,5 mesi mentre nei pazienti di età < 60 anni di 4 mesi. La sopravvivenza a 1 anno è stata del 36%, a 2 anni del 14% e a 5 anni del 7%. Il 50% dei pazienti (7/14) ha avuto una progressione radiologica o clinica franca. Il 29% ha avuto una risposta radiologica completa e il 14% parziale. Quattro pazienti (29%) hanno presentato un miglioramento clinico precocemente durante la radioterapia.

Conclusioni: Il linfoma cerebrale dell'encefalo è una patologia rara a prognosi severa. La scelta terapeutica nei pazienti di età superiore a 60 anni, in cui l'incidenza è più alta e la prognosi peggiore, è critica perché non esiste uno standard e i trattamenti sono associati a maggior tossicità. In base alla nostra esperienza nei pazienti non rispondenti o non suscettibili di trattamento chemioterapico, la radioterapia rappresenta un'opzione fattibile, discretamente tollerata e con risultati discreti. Nella nostra casistica, seppur limitata, non abbiamo osservato peggiori risultati in termini di tolleranza o sopravvivenza nei pazienti più anziani

P030

EFFICACIA E TOSSICITÀ DEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO IN PAZIENTI AFFETTI DA LINFOMA ORBITARIO: STUDIO RETROSPETTIVO MONOISTITUZIONALE

A. Rese¹, E. D'Ippolito¹, R. Solla^{1,2}, M. Conson^{1,2}, A. Romano¹, E. Tosca¹, L. Faraci¹, P. Romanelli¹, R. Liuzzi^{1,2}, A. Farella¹, G. Salzano¹, L. Coppa¹, L. Ghidelli¹, L. Cella^{1,2}, R. Pacelli^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università "Federico II", Napoli; ²Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Napoli, Italia

Scopo: Il linfoma a localizzazione primitiva orbitaria è una infrequente presentazione del linfoma Non-Hodgkin extranodale. In questo studio analizziamo i dati dei pazienti trattati per questa patologia presso la Sezione di Radioterapia dell'Università "Federico II" di Napoli.

Pazienti e Metodi: Pazienti consecutivi con diagnosi di linfoma primitivo dell'orbita (oLNH) trattati con radioterapia tra l'aprile 1999 e il febbraio 2015 presso la nostra istituzione erano considerati per lo studio. Lo stadio e il grado del linfoma e le eventuali terapie associate erano registrati. Il trattamento radioterapico è stato erogato in modalità conformazionale con fotoni da 6MV dell'acceleratore lineare. Le dosi erogate, con frazionamento tra 1.5 e 2.0 Gy variavano tra i 20 e i 41.4 Gy con una mediana di dose di 36 Gy. Per la valutazione di efficacia abbiamo considerato il controllo locale e la sopravvivenza libera da malattia, per la tossicità venivano considerati sia gli effetti acuti che quelli tardivi.

Risultati: Nell'arco di tempo considerato 65 pazienti (38 donne e 27 uomini) con diagnosi di oLNH venivano trattati con RT. Tre di questi pazienti avevano una localizzazione bilaterale. Le caratteristiche dei pazienti sono riportate nella tabella allegata. Ad un follow up

medio di 33 mesi (2-124) il controllo locale è risultato 93.3% e la progressione libera da malattia stimata a 5 e 7 anni era rispettivamente del 83.4% e 74.2%. La tossicità acuta, generalmente G1-G2, è consistita principalmente in iperemia congiuntivale, edema/chemosi, dolore, lacrimazione e xeroftalmia e si è presentata in circa l'80% dei pazienti. La tossicità tardiva G1-2 si è manifestata sotto forma di cataratta in 7 pazienti (12%) con un tempo mediano di sviluppo di 2 anni (1-11), mentre in 1 caso (1.5%) ad 8 anni si è manifestata tossicità G3 in forma di retinopatia sclerotica.

Conclusioni: I dati del nostro studio supportano l'utilizzo della radioterapia nel trattamento dell'oLNH. La RT è risultata efficace e con un profilo di tossicità accettabile, anche in considerazione del fatto che le dosi attualmente consigliate per il trattamento dell'oLNH sono più basse di quelle da noi utilizzate in questo studio per la maggior parte dei pazienti.

Tabella 1.

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI	n.	%
Genere		
• Maschi	27	42
• Femmine	38	58
Età mediana (range)	58.7 (33-90)	
Localizzazione		
• Cavità orbitaria	42	65
• Sacco lacrimale	14	21
• Congiuntiva	9	14
Grado istologico		
• Basso	52	80
• Intermedio-alto	13	20
Stadio (classificazione Ann Arbor)		
• I 60	92	
• II4	6	
• III	0	0
• IV	1	2
Chemioterapia		
• Sì	11	17
• No	54	83

P031

LINFOMI PRIMITIVI DELL'OSSO E RADIOTERAPIA: CASISTICA DELL'U.O. DI RADIOTERAPIA DEL POLICLINICO S.ORSOLA-MALPIGHI DI BOLOGNA

A. Cortesi¹, I. Mascia¹, A. Milani¹, A. Arcelli¹, M. Pieri¹, R. Frakulli¹, I. Ammendolia¹, I. Marinelli², F. Bertini¹, G. Macchia³, F. Deodato³, P. Zinzani⁴, V. Valentini^{5,3}, A. Galuppi¹, F. Romani⁶, I. Djan⁷, M. Buwenge¹, A.G. Morganti¹, S. Cammelli¹

¹U.O. Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna, Italia; ²UOC Radioterapia Oncologica, Dipartimento di scienze radiologiche, oncologiche ed anatomo-patologiche –

Policlinico Umberto I, Sapienza- Università di Roma, Italia; ³*UO Radioterapia Oncologica, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso, Italia;* ⁴*UO Ematologia, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna, Italia;* ⁵*Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del sacro Cuore, Roma, Italia;* ⁶*UO Fisica Sanitaria, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia;* ⁷*Istituto di Oncologia Vojvodina, Sremska Kamenica, Facoltà di Medicina, Università di Novi Sad, Serbia*

Scopo: La radioterapia (RT) nei linfomi extranodali primitivi ossei (PBL) gioca un ruolo di primaria importanza, garantendo una buona risposta locale, ma spesso altre vie terapeutiche vengono preferite. Scopo del lavoro è valutare l'efficacia della RT, associata eventualmente a chemioterapia (CT).

Materiali e Metodi: Questo studio retrospettivo ha come end-point primario la valutazione della disease free survival (DFS) e della overall survival (OS). End-point secondario è la valutazione di eventuali fattori di rischio. I pazienti sono stati sottoposti a RT mediante campi multipli o contrapposti di Fotoni X da 6-18 MV con tecnica 3D conformazionale, per una dose complessiva di 30-44 Gy (dose mediana: 36 Gy). L'86.4% (19/22) dei pz è stato sottoposto a CT neoadiuvante e/o adiuvante. L'analisi statistica è stata condotta mediante T-test, chi-square, Kaplan-Meier, Cox e modelli parametrici.

Risultati: Dal 2005 al 2014 c/o l'UO di Radioterapia del Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna sono stati trattati 22 pazienti (12 maschi, 10 femmine), età mediana 54 anni (18-86), affetti da PBL ad alto rischio (63.64% LNH di derivazione da B-linfociti a grandi cellule) con sede unica di malattia all'esordio. Il follow-up mediano è stato di 53 mesi (4-117). Il controllo locale a 3 anni è risultato essere del 95.2% (solo un paziente ha recidivato a 3 mesi) e il 71.4% (15/22) non ha presentato diffusione a distanza di malattia durante il follow-up, con una DFS del 77.4% e una OS del 95.2% (solo un paziente - 4.76% - è deceduto) a 3 anni. Un fattore di rischio associato alla riduzione della MFS e della DFS è risultato essere l'età di esordio di malattia superiore alla mediana: < 54 anni vs > 54 anni (a 36 mesi MFS e DFS: 90% vs 58.3%; p 0.021). Inoltre è stato osservato un trend (p 0.082) per MFS e DFS in relazione alla dose di RTE (≤ 36 Gy vs > 36 Gy: 72.9% vs 77.8%)

Conclusioni. La DFS registrata nel nostro studio (77.4%) è risultata essere in linea con i dati di letteratura mentre l'OS (95.2%) risulta superiore a quella documentata in precedenti esperienze. Pertanto sono necessari studi prospettici e con arruolamento di una popolazione più ampia.

P032

NUOVI FATTORI PROGNOSTICO-PREDITTIVI DI TOSSICITÀ NEI LINFOMI NON-HODGKIN EXTRANODALI

A.A. Chirillo¹, M. Santoro², M.A. Molinaro², E. Mazzei², R. Molè², A. Destito², D. Pingitore², C. Bianco¹

¹*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi Magna Graecia-Catanzaro;* ²*U.O. Radioterapia e Radiobiologia, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" Catanzaro, Italia*

Scopo: I Linfomi Non-Hodgkin rappresentano il 3% di tutti i tumori maligni, di questi il 30% è rappresentato dalle forme extranodali. Perché si definisca l'extranodalità, è necessario che la sede primitiva coinvolga organi diversi da linfonodi, milza e midollo osseo. La letteratura su tali varianti è rappresentata da studi retrospettivi mono-istituzionali. Risultano quindi necessari studi randomizzati per meglio codificarne la gestione diagnostico-terapeutica. A tal fine si è proceduto alla ricerca di nuovi fattori prognostico-predittivi di tossicità e/o ripresa di malattia utili al miglioramento della pianificazione terapeutica e relativo follow-up.

Materiali e Metodi: Da Gennaio '06 a Gennaio '14 sono stati selezionati n.35 pazienti (pz) afferiti per le cure c/o U.O. di Radioterapia dell'Ospedale Ciaccio-Catanzaro. Le sedi coinvolgevano: Stomaco(11), Testicolo(8), Tonsilla(7), Rinofaringe(6), Parotide(3). L'età media dei pz è di 40 anni, con un follow-up medio di 18 mesi. Lo schema prevalentemente adottato è: R-CHOP, con una media di 6 cicli pre-radioterapia (RT). Il trattamento, 3DRT, è stato eseguito con frazionamento 180-200cGy/fraz. per un totale di 3000+600cGy. La scala di tossicità utilizzata è la CTCAE ver.4.0

Risultati: Il 60% (n=21) ha presentato tossicità di grado I-II nei rispettivi distretti di trattamento, con pronta risoluzione in seguito alla prescrizione di terapia medica. Di questi l'81% (n=17) aveva valori pretrattamento di LDH (270-2000), VES (38+ 15) e PCR (20-197) elevati, e di questi il 48% (n=8) ha recidivato entro l'anno e mezzo, con rialzo precoce dei suddetti indici infiammatori.

Conclusioni: Dall'analisi dei dati, tuttavia molto esigui e che richiederebbero studi prospettici con un maggior numero di pz, si evidenzia come l'analisi dei valori di PCR e VES sia pre che post-trattamento, contestualmente ai già convalidati markers bio-umorali come l'LDH, possano predire l'insorgenza di tossicità correlate alla terapia radiante. Potrebbe essere interessante indagare se, oltre alla predizione di tossicità, i suddetti parametri bio-umorali possano essere utilizzabili come predittori di eventuali recidive prima della positività degli esami strumentali (es. PET WB).

P033**RADIOSENSIBILITÀ E TECNICHE DI TRATTAMENTO RADIOTERAPICO**

I. Iamundo De Cumis¹, M.A. Deidda¹, R. Farigu¹, L. Caravatta¹, T. Ferrara¹, I. Solla², M. Dessì¹

¹Dipartimento di Radio-Oncologia, Ospedale Oncologico A. Businco Cagliari; ²Dipartimento di Fisica Medica, Ospedale Oncologico A. Businco Cagliari, Italia

Scopo: È nota la spiccata radiosensibilità dei linfomi non Hodgking (NHL) extranodali con importanti differenze tra forme indolenti e aggressive. L'insorgenza della malattia in particolari sedi anatomiche può richiedere l'impiego di tecniche radioterapiche più sofisticate (IMRT). Riportiamo 3 casi della nostra casistica di NHL extranodali esemplificativi della diversa complessità tecnica radioterapica utilizzata

Materiali e Metodi: 1° caso: diagnosi biptica di linfoma follicolare cutaneo della mammella sinistra regione areolare, stadio IA. Escissione con margini positivi. Segue RT sulla regione areolare sinistra alla DFT di 24Gy in 12fz. TC di simulazione in posizione supina con supporto breast-board, bolus 0.5cm. 2° caso: diagnosi biptica di NHL diffuso a grandi cellule B (DLBCL) a localizzazione vaginale, Stadio IA. Dopo chemioimmunoterapia (R-CHOP, 3 cicli) con risposta completa segue RT a livello vaginale per una DFT di 30Gy in 15fz. TC di simulazione in posizione supin. 3° caso: diagnosi biptica di NK-T-cell linfoma nasal/type della fossa nasale destra. Eseguita CHT (GELOX, 2 cicli) secondo schedula sandwich con RT. RT sulla fossa nasale destra e seno mascellare omolaterale per una DFT di 56Gy in 28fz. TC di simulazione in posizione supina con maschera termoplastica a 5punte, bolus 0.5cm sotto gli occhi. In tutti e 3 i casi sulla TC di simulazione sono stati contornati i volumi bersagli (CTV, PTV) e i relativi organi a rischio (OAR). La pianificazione è stata eseguita su stazione Pinnacle con tecnica field-in-field a 2campi contrapposti nel 1° caso, 3DCRT a 4campi (box) nel 2° caso e con tecnica IMRT fast a 9campi nel 3° caso. Il protocollo di verifica di set-up adottato è stato eNAL nel 1° e 2° caso, IGRT giornaliero con PV nel 3° caso.

Risultati: I dati dosimetrici dei 3 piani di cura sono riassunti nelle Tabelle. La tossicità acuta è stata di tipo cutaneo G1 nel 1° e 3° caso, mucoso G1 nel 2°, trattate con terapia sintomatica. Le indagini diagnostiche nel corso del follow-up hanno mostrato assenza di malattia nel 1° e 2° caso. In corso CHT nel LHN nasal/type

Conclusioni: La spiccata radiosensibilità dei NHL consente un eccellente controllo di malattia anche con dosi di radiazioni più basse rispetto a quelle utilizzate in passato. Casi complessi (es. massiccio facciale) e/o particolari istotipi hanno richiesto l'uso di una tecnica sofisticata come l'IMRT consentendo un ottima copertura dei target, risparmio degli OAR e un eccellente tollerabilità al trattamento.

Tabella 1. NKTCL nasal type fossa nasale destra.

Volumi	Dose media	Dose massima
CTV	55,95	59,18
PTV	55,42	59,18
PRV midollo	4,68	29,02
PRV tronco	22,89	35,66
PRV NO dx	16,51	51,21
PRV NO sn	32,99	48,69
PRV chiasma	33,3	45,16
occhio dx	12,13	37,86
occhio sn	2,23	31,08
PRV cristallino dx	5,15	7,05
PRV cristallino sn	4,89	6,05
parotide dx	3,95	24,08
parotide sn	7,77	26,82

Tabella 2. NHL follicolare areola mammaria sinistra.

Volumi	Dose media	Dose massima
CTV	24,74	25,76
PTV	24,43	25,76
Cuore	0,27	1,19
polmone sn	0,19	2,12

Tabella 3. DLBCL regione vaginale.

Volumi	Dose media	Dose massima
CTV	31	31,9
PTV	30,7	31,9
retto	26,8	31,1
testa femorale dx	8,2	15,5
testa femorale sn	8,1	15,4
vescica	18,6	27,5

P034**RADIOTERAPIA ESCLUSIVA NEI LINFOMI DELL'ORBITA: ESPERIENZA CLINICA SU 20 PAZIENTI**

G. Apicella¹, A. Caroli¹, F. Napoli¹, L. Deantonio¹, D. Beldi¹, P. Franzone², M.F. Krengli¹

¹Radioterapia, AOU "Maggiore della Carità", Novara; ²Radioterapia, Azienda Ospedaliera Nazionale "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italia

Scopo: I linfomi orbitari costituiscono l'1-2% dei Linfomi non-Hodgkin. Si sono revisionati i casi di linfoma orbitario trattati presso i centri di radioterapia (RT) dell'AOU di Novara e dell'AO di Alessandria.

Materiali e Metodi: Dal 1982, 20 pz (12 donne, 8 uomini, di età mediana 72 anni, range 49-98) affetti da linfoma orbitario sono stati trattati con RT a scopo curativo. Esclusi 3 pz con localizzazione orbitaria di linfomi in stadio IV i restanti 17 erano in stadio IE. Istologicamente 9 erano MALT, 5 linfoma a piccoli

linfociti, 1 linfoma follicolare, 1 linfoma maligno B diffuso a piccole cellule a bassa malignità, 1 LNH diffuso centrocitico a malignità intermedia. Tutti i pz hanno ricevuto RT esclusiva, con dose mediana 36 Gy (range 30-50 Gy) e frazioni 1.8-2 Gy/die. La terapia è stata erogata con cobalto-60 (Co-60) in 6 pz e con fotoni 6 MV nei restanti 11, con tecnica 2D con campo anteriore in 5 pz, 3D conformazionale in 7, tecnica ad archi in 1 e IMRT in 4. La tossicità (tox) acuta è stata valutata con scala RTOG e quella tardiva con scala CTCAE v.4.03.

Risultati: Il follow-up (fup) mediano è stato 47 mesi (range 2-192 mesi). Sopravvivenza globale a 5 anni e controllo locale di malattia sono stati del 100%. La risposta è stata completa nel 94% (16/17) e parziale (residuo del 50%) in una pz affetta da MALT a 21 mesi dal termine della terapia. La sopravvivenza libera da malattia è stata dell'82% (14/17 pazienti): un pz ha riportato recidiva nell'orbita controlaterale (trattata con chemioterapia), mentre due sono progrediti in altre sedi. La tox acuta è stata moderata: G0 in 3 pz, congiuntivite G1 in 9 pz, congiuntivite G2 in 4 pz e tox oculare G3 in 2 casi, uno con cheratite severa per cui è stata sospesa RT per 10 giorni e uno con ulcerazione corneale per cui è stata interrotta RT (pz trattati con campo anteriore di Co-60 a dosi di 45-46 Gy). La tox tardiva, nel corso dei fup su 16/17 pz, è stata: G0 in 10, G1 in 1 (xerofthalmia), cataratta (G2-3) in 3 e ulcerazione corneale (G2-3) in 2, di cui uno è stato sottoposto a exenteratio bulbi. I pz che hanno riportato tox tardiva di grado ≥ 2 erano stati trattati con tecnica 2D. I pz sottoposti a RT con tecnica IMRT non hanno riportato tox acuta né tardiva di grado $> G1$.

Conclusioni: La RT esclusiva nei linfomi orbitari offre alto controllo di malattia. Questa casistica conferma l'efficacia di tale terapia, con tossicità accettabile. Risulta consigliabile approccio con tecnica 3D conformazionale o IMRT e dosi di circa 30 Gy.

P035

STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO MULTICENTRICO SUI LINFOMI NEI PAZIENTI ADULTI NELLA REGIONE LAZIO (2013-2015)

V. De Sanctis¹, L. Nicosia¹, M.C. Cox², L. Grapulin¹, D. Musio¹, M. Balducci³, M.G. Petrongari⁴, O. Caspiani⁵, C. Chiostrini⁶, R. Santoni⁷, E. Ponti⁷, C. Greco⁸

¹Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza"; ²Ematologia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza"; ³Radioterapia, Policlinico Gemelli, Roma; ⁴Radioterapia Regina Elena, Roma; ⁵UOC di Radioterapia Osp. FBF - Isola Tiberina, Roma; ⁶Radioterapia, Osp S Camillo, Roma; ⁷Cattedra di Radioterapia, Università Tor Vergata, Roma; ⁸Radioterapia, Campus Biomedico, Roma, Italia

Obiettivo: Effettuare una indagine osservazionale, prospettica e multicentrica nella regione Lazio, in cui verranno arruolati tutti i pazienti con diagnosi di Linfoma e Malattia linfoproliferativa cronica effettuata dal

01/01/2013 al 31/12/2015 presso i diversi centri partecipanti, previo consenso del paziente, con particolare riguardo all'utilizzo della radioterapia come strategia terapeutica

Materiali e Metodi: Date la dimensione del campione e il coinvolgimento di diversi Centri di Ematologia e Radioterapia, i dati saranno inseriti su schede elettroniche, tramite programma database accessibile su server via Web. È prevista una scheda per la radioterapia, dove sono stati inseriti i campi riguardanti le specifiche del trattamento (dose per frazione, dose totale, estensione del campo, tecniche, localizzazione)

Risultati: Da Gennaio 2013 a Marzo 2015 sono stati inseriti 1363 pazienti. Al momento, il trattamento radioterapico è stato utilizzato in 32 pazienti con linfoma follicolare, 32 pazienti con linfoma B diffuso a grandi cellule, 8 pazienti con linfoma T-NK, in 80 pazienti con linfoma di Hodgkin. L'arruolamento dei pazienti e l'aggiornamento del database è in corso. Le analisi per le specifiche del trattamento radioterapico saranno eseguite a Novembre 2015.

Conclusioni: Non sono a disposizione dati epidemiologici recenti sul ruolo della radioterapia nel trattamento dei linfomi in Italia. Sebbene limitato alla regione Lazio, il dato epidemiologico potrebbe essere di spunto e interesse per successivi studi

P036

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEI LINFOMI NON-HODGKIN PRIMITIVI DELLA MAMMELLA

I. Benevento², L. Mistrulli², L. Grapulin², D. Musio², L. Bertaccini¹, V. De Sanctis¹, L. Nicosia¹, M. Luciani¹, P. Grimaldi¹, M. Carcaterra³, R. Barbara⁴, R. Maurizi Enrici¹, V. Tombolini²

¹Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza"; ²Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Odontoiatria, Università di Roma "Sapienza"; ³U.O.C. di Radioterapia, Ospedale Belcolle, Viterbo; ⁴U.O.C. Radioterapia, Ospedale San Giovanni Addolorata, Roma, Italia

Scopo: Il linfoma non-Hodgkin primitivo della mammella (PBL) è una rara forma di linfoma extranodale che può interessare una o entrambe le mammelle con o senza interessamento dei linfonodi regionali. L'istologia più frequente il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL). L'obiettivo del nostro studio è di valutare l'efficacia e la tolleranza della radioterapia nei linfomi non-Hodgkin della mammella sul controllo locale, la sopravvivenza libera da eventi (EFS) e la sopravvivenza globale (OS)

Materiali e Metodi: 19 pazienti affette da linfoma non-Hodgkin della mammella sono state incluse nel nostro studio: 12 pazienti erano in stadio I (sec. Ann Arbor), 7 pazienti in stadio II (sec. Ann Arbor). Sedici pazienti avevano un DLBCL, 1 paziente aveva un DLBCL Burkitt-type e 2 paziente un MALT. Diciassette pazienti (87.5%) hanno ricevuto chemioterapia prece-

dente alla radioterapia, 2 pazienti (25%) sono state sottoposte ad intervento chirurgico. La dose media prescritta di radioterapia è stata 33 Gy con frazionamento standard e piano di trattamento 3D. Il PTV era costituito dalla mammella affetta. La risposta è stata valutata con metodica PET-FDG

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 50 mesi (range 9-47). La sopravvivenza globale (OS) a 1 e 2 anni è stata del 100%. La tossicità acuta cutanea, G1 (sec. CTCAE v4.0) è stata del 50%. La tossicità tardiva, G1 (sec CTCAE v4.0) è stata del 12.5%

Conclusioni: La radioterapia di consolidamento nel linfoma non-Hodgkin primitivo della mammella presenta un ottimo tasso di controllo locale, con una tossicità acuta e tardiva limitata e di grado lieve. Ulteriori studi e un follow-up maggiore sono necessari per confermare questi dati

P037

RADIOTERAPIA ADIUVANTE "INVOLVED SITE" (RESIDUO MEDIASTINICO) DOPO IMMUNOCHEMIOTERAPIA NEI PAZIENTI CON LINFOMA PRIMITIVO DEL MEDIASTINO: RISULTATI PRELIMINARI

L. Nicosia¹, V. De Sanctis¹, M.F. Osti¹, F. Bellafiore¹, B. Campanella¹, C. Cox², E.A. Di Rocco², C. Proietti¹, C. Bolzan¹, M. Ansuinelli², M. Martelli², R. Maurizi Enrici¹

¹Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza"; ²Cattedra di Ematologia, Facoltà di Medicina e Odontoiatria, Università di Roma "Sapienza"

Scopo: L'obiettivo del nostro studio è di valutare l'efficacia della radioterapia adjuvante (RT) "involved site", dopo immunochimioterapia (ICHT), sul controllo locale, la EFS (sopravvivenza libera da eventi) e la OS (sopravvivenza globale) in pazienti con linfoma primitivo del mediastino (PMBCL)

Materiali e Metodi: Pazienti con diagnosi di PMBCL, trattati consecutivamente con ICHT e RT. Volumi di trattamento: alla ri-stadiazione dopo ICHT, i pazienti con residuo mediastinico > 2,5 cm (asse maggiore) il GTV è il residuo mediastinico 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 35 pazienti affetti da PMBCL, consecutivamente trattati dal Giugno 2006 ad Ottobre 2014. Tutti i pazienti hanno eseguito lo schema di ICHT (R-MACOP-B= 27 pazienti; R-CHOP=8 pazienti). Nove pazienti hanno eseguito intensificazione precoce con chemioterapia ad alte dosi e trapianto di cellule staminali. Tutti i pazienti sono stati avviati a radioterapia di consolidamento (con una dose

media di 30Gy (30-40Gy). Residuo mediastinico > 2,5 cm (asse maggiore) è stato riscontrato in 34/35 pazienti. Nessuna recidiva è stata osservata dopo un follow-up mediano di 30 mesi (range 5-109 mesi).

Conclusioni: Sebbene risultati preliminari e studio retrospettivo, il volume di trattamento radioterapico "involved site" del residuo mediastinico, non sembra comportare un decremento del controllo locale e della sopravvivenza in questo setting di pazienti, trattati con protocolli di immunochimioterapia.

P038

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEI LINFOMI NON-HODGKIN PRIMITIVI DEL TESTICOLO: LA NOSTRA ESPERIENZA

L. Bertaccini¹, V. De Sanctis¹, L. Nicosia¹, M.F. Osti¹, L. Grapulin², G. Scalabrino¹, G. Minniti¹, F. Mancuso¹, D. Mollo¹, D. Musio², I. Benevento², L. Mistrulli², M. Carcaterra³, R. Barbara⁴, V. Tombolini², R. Maurizi Enrici¹

¹Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza"; ²Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Odontoiatria, Università di Roma "Sapienza"; ³U.O.C. di Radioterapia, Ospedale Belcolle, Viterbo; ⁴ U.O.C. Radioterapia, Ospedale San Giovanni Addolorata, Roma, Italia

Scopo: Il linfoma non-Hodgkin primitivo del testicolo, descritto per la prima volta nel 1866, è una rara forma di linfoma extranodale dell'età avanzata che rappresenta il 5% dei tumori testicolari, il 2% dei linfomi extranodali e circa l'1% di tutti i linfomi non-Hodgkin. Il trattamento di questa neoplasia richiede un approccio multidisciplinare. L'obiettivo del nostro studio è di valutare l'efficacia e la tolleranza della radioterapia nei linfomi non-Hodgkin della mammella sul controllo locale, la sopravvivenza libera da eventi (EFS) e la sopravvivenza globale (OS)

Materiali e Metodi: 22 pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin a grandi cellule B (DLBCL) del testicolo sono stati inclusi nel nostro studio: 11 pazienti erano in stadio I (sec. Ann-Arbor), 11 pazienti in stadio II (sec. Ann-Arbor). Ventuno pazienti avevano un DLBCL, 1 paziente aveva un DLBCL Burkitt-type. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico e a chemioterapia con profilassi intratecale precedente alla radioterapia. La dose media prescritta di radioterapia è stata 30 Gy con frazionamento standard e piano di trattamento 3D o 2D. Il PTV era costituito dallo scroto. La risposta è stata valutata con metodica PET-FDG

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 59 mesi (range 9-47). La sopravvivenza globale (OS) a 1, 2 e 3 anni è stata del 100%. La tossicità acuta cutanea, G1-2 (sec. CTCAE v4.0) è stata del 35%. La tossicità tardiva, G1 (sec CTCAE v4.0) è stata del 12.5%

Conclusioni: La radioterapia profilattica scrotale nel linfoma non-Hodgkin primitivo del testicolo presenta un ottimo tasso di controllo locale, con una tossicità acuta e tardiva limitata e di grado lieve. Ulteriori studi

e un follow-up maggiore sono necessari per confermare questi dati.

P039

TRATTAMENTO RADIANTE IN PAZIENTI CON LINFOMA PRIMITIVO DELL'ORBITA, ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO SU 75 PAZIENTI

C. Boso, V. De Carolis, B. El Khouzai, D. Marino¹, S. Finotto¹, R. Parrozzani², E. Midena², F. Marino³, F. Vianello

U.O. Radioterapia, Iov - Irccs, Padova; ¹U.O. Onc Medica 1, Iov-Irccs, Padova; ²Dip. Oftalmologia, Università di Padova; ³Dip. Di Medicina Sez A.Pat-Az Osp. Padova, Italia

Introduzione: Scopo di questo studio è quello di analizzare il controllo di malattia, le complicanze legate al trattamento e la progressione sistemica e locale di malattia in pazienti affetti da LNH primitivo dell'orbita trattati con radioterapia

Materiali e Metodi: In 75 pazienti affetti da LNH dell'orbita, trattati dal 1986 al 2015, in stadio IE A(36/39.M/F), con età media di 62,6 aa (range 28,7-92) la malattia coinvolgeva l'orbita in 45 casi, la congiuntiva in 21 casi e le gh.lacrimali in 3 casi, in 6 casi sedi multiple. Secondo la W.F. il sottotipo istologico era: basso grado in 64 pazienti (85%), grado intermedio in 4 pazienti (5%) ed alto grado in 7 pazienti (10%). Il trattamento in 7 pazienti è stato erogato con un'unità di 60 CO, in 68 pz con acc.lineare (energia 6MV-10MV), con 2 c.angolati anteriori..In 2 pazienti è stato impiegato un c.d.anteriore di elettroni(6 MeV -10 MeV). In 21 pazienti è stato usato un bolus La dose erogata variava da 30 a 36 Gy (dose/frazione da 1,5 a 2 Gy).

Risultati: 72 pazienti hanno ottenuto una RC locale, 3 pz una RP. con un Follow-up medio di 7.9 mesi (da 0 a 22.7 mesi). 6 pz sono ricaduti (sistemica), tutti trattati con CT di cui 3 pz deceduti per senectus, 1pz ha sviluppato un ADK dello stomaco, deceduto, 1 pz vivente in RC, 1pz in RC deceduto a 4 anni dalla fine CT. 1 pz ha sviluppato un LNH gastrico a 4 anni dalla fine della RTE, trattato con CT in RC fino al decesso. 1 paziente ha sviluppato un LNH della base lingua a 92 mesi della fine delle cure, trattato con RTE, in RC a 72 mesi dopo la fine RT. Un pz ha avuto una recidiva all'orbita controlaterale dopo 36 mesi dalla fine della RT trattata con RT con RC libero da malattia. 1 pz ha avuto una ricaduta orbitaria locale bilaterale dopo 10 mesi, deceduta poi per progressione cerebrale. In 26 pazienti(34%) si è sviluppata una cataratta, 1 paziente ha avuto un distacco retinico, 1 paziente ha recuperato il visus totalmente, 6 paz (8%) riferiscono xeroftalmia. L'OS a 5 aa e 10 aa è rispettivamente l'83,4% e 68,7% La DFS su 72 pazienti a 5 e 10 aa è rispettivamente 86,5% e 80,1%

Conclusioni: I dati suggeriscono che i LNH primitivi dell'orbita possono essere curati con radioterapia con accettabili effetti collaterali.

P040

LA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEI LINFOMI NON-HODGKIN A LOCALIZZAZIONE CUTANEA

M. Santoro¹, M. Molinaro¹, R. Mirabelli¹, E. Greco², A. Chirillo¹, L.R. Fabiano¹, V. Margheriti¹, S. Molica¹, D. Pingitore¹

¹Dipartimento di Onco-Ematologia, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro, ²UO di Oncologia Medica, Ospedale di Lamezia Terme, Italia

Scopo: Abbiamo valutato retrospettivamente la nostra casistica nel trattamento dei linfomi Non-Hodgkin cutanei (NHLs) valutando i risultati in funzione della sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza senza recidiva (RFS) (locale e a distanza) ed estensione della recidiva in relazione alla radioterapia eseguita

Materiali e Metodi: Dal 2005 al 2014 sono stati trattati presso l'Unità Operativa di Radioterapia e Radiobiologia dell'Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, 13 pazienti, età media 63 anni, affetti da NHL a primitiva localizzazione cutanea. Di questi, 9 (69%) erano maschi e 4 (31%) femmine, con un follow-up mediano di 40 mesi (range 12- 78 mesi). Il numero delle lesioni trattate è stato di 30: tronco, 15, testa-collo, 8, arti, 7. Dal punto di vista istologico si trattava di linfomi cutanei a cellule B in 10 casi e di micosi fungoide in 3. Dei 13 pazienti, 9 sono stati sottoposti a radioterapia esclusiva, mentre 4 hanno ricevuto un trattamento associato radiochemioterapico, in considerazione dell'alto rischio di disseminazione e di recidiva. Tutti i pazienti sono stati trattati con elettroni, energia 6-9 MeV, in 8 casi è stato somministrato un boost con fotoni a bassa energia. La dose totale è stata di 3600-4000 cGy (+ boost di 800 cGy).

Risultati: 3 pazienti, tutti affetti da linfomi cutanei a cellule B, è stata evidenziata una ripresa di malattia, in due casi a livello cutaneo (in sedi non trattate) e in un caso a livello cutaneo e viscerale sono stati sottoposti a ritrattamento radio- o radiochemioterapico. Attualmente 8 pazienti sono viventi e liberi da malattia, 2 pazienti sono morti con malattia mentre i rimanenti tre casi sono vivi con malattia. La OS, a 2 anni, è dell'85%, mentre la RFS, a 2 anni, è del 77%.

Conclusioni: Il nostro studio, pur con le limitazioni legate alla disomogeneità della casistica, al breve periodo di follow-up e al piccolo numero dei pazienti sembra confermare il ruolo della radioterapia nel trattamento delle forme esclusivamente cutanee dei NHL.

P041

VALUTAZIONE DELL'OUTCOME E DEI FATTORI PROGNOSTICI IN PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMI DI GRADO III SOTTOPOSTI A DIVERSE MODALITÀ TERAPEUTICHE

A.M. Ascolese, P. Navarra, E. Villa, F. Pessina, E. Clerici, A. Tozzi, C.S. Iftode, F. De Rose, C. Franzese, G. D'Agostino, M. Simonelli, L. Bello, M. Scorsetti

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

Scopo: Il trattamento corrente dei gliomi di grado III include la chirurgia, la radioterapia (RT) e la chemioterapia. Ad oggi non c'è consenso sul trattamento ottimale. L'identificazione dei fattori prognostici potrebbe essere rilevante per identificare la scelta terapeutica più appropriata.

Materiali e Metodi: In questo studio abbiamo incluso pazienti affetti da gliomi anaplastici sottoposti a due tipi di trattamenti combinati: la chirurgia e la chemioterapia adiuvante oppure la chirurgia e la radio-chemioterapia concomitante e adiuvante in relazione all'assetto molecolare, al residuo tumorale e alla precedente chemioterapia ricevuta per il basso grado

Risultati: Dall'ottobre 2001 al maggio 2014, 124 pazienti consecutivi sono stati trattati. Cinquasette sono stati sottoposti a chirurgia e chemioterapia con TMZ e 67 a chirurgia e radio-chemioterapia concomitante e adiuvante. Con un follow-up mediano di 2.6 anni (range 0.4-17.4 years) 94 pazienti (75.8%) sono vivi e 30 (24.2%) morti. Per l'intera casistica la PFS mediana e a 1-2-3- e 5anni è stata del 5.6±1.4 anni (CI95:range 2.8-8.4 anni), 95.8±1.8%, 90.4±2.9%, 77.8±4.9% e 61.7±6.4% rispettivamente e la OS mediana e a 1-2-3- e 5anni è stata del 8.8±2.2 anni (CI95:4.4-13.2 anni), 96.7±1.6%, 90.8±2.8%, 80.4±4.3% e 66.8±5.7% rispettivamente. I fattori che hanno influenzato la sopravvivenza sono stati i sottotipi istologici, l'entità della resezione, la mutazione IDH1 e la codelezione 1p19q.

Conclusioni: Con questa analisi abbiamo identificato i fattori prognostici in base ai quali potrebbero essere determinati sia l'outcome dei pazienti che la migliore strategia terapeutica.

P042

ANALISI DI EFFICACIA DEL TRATTAMENTO RADIO-CHEMIO CONCOMITANTE NEGLI ASTROCI-TOMI ANAPLASTICI, L'ESPERIENZA DELL'ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO

U. Tebano¹, F. Berti¹, F. Busato¹, A. Pambuku², P. Fiduccia³, A. Della Puppa⁴, D. D'Avella⁴, V. Zagonel², L. Corti¹, G. Lombardi²

¹U.O. Radioterapia e Medicina Nucleare IOV Padova; ²U.O. Oncologia Medica I IOV Padova; ³S.S. Sperimentazioni Cliniche Biostatistica e Nucleo Ricerca Clinica IOV Padova; ⁴U.O. Neurochirurgia Padova, Italia

Scopo: Scopo di questo lavoro è la valutazione della sopravvivenza libera da recidiva e della sopravvivenza nei pazienti affetti da Astrocitoma Anaplastico, in accordo con i moderni indici prognostici, trattati nell'Istituto Oncologico Veneto

Materiali e Metodi: Abbiamo eseguito uno studio retrospettivo dei pazienti con astrocitoma anaplastico trattati presso il nostro istituto dal 2011 al 2014 con radioterapia conformazionale (60 Gy in 30 frazioni o 40

Gy in 15 frazioni) e temozolomide concomitante (75 mg/m²/die) seguito da temozolomide adiuvante (150-200 mg/m²/die per 5 giorni ogni 28gg). I criteri di inclusione erano: diagnosi istologica di astrocitoma anaplastico, nessun precedente trattamento chemio e radioterapico, ECOG PS 0-2. Una risonanza magnetica cerebrale è stata eseguita prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 3 mesi e se clinicamente indicata. Per le curve di sopravvivenza (OS) e di progressione (PFS) è stato utilizzato il metodo Kaplan-Meier.

Risultati: Sono stati analizzati 37 pazienti: l'età media è di 49 anni, 15 hanno subito un'asportazione radicale della malattia, 7 subtotale, 11 parziale e 4 biopsia della lesione. 28 hanno ricevuto una RT con 60 Gy e 9 RT con 40 Gy. ECOG PS di 2 in 8 pazienti e di 0-1 negli altri 29. 18 pazienti avevano MGMT metilato e 19 MGMT non metilato, 14 avevano IDH1 mutato e 23 IDH1 wild type. La PFS è risultata di 15.4 mesi e la OS di 29.6 mesi. All'analisi univariata, in termini di PFS, è risultato come fattore prognostico positivo: RT 60Gy (p=0.01), MGMT metilato (p=0.005), IDH1 mutato (0.002) e l'età più giovane (p0.03). In termini di OS, è risultato come fattore prognostico positivo la RT 60 Gy (p=0.002), MGMT metilato (p=0.007) e l'IDH1 mutato (p=0.006)

Conclusione: L'associazione della RT e temozolomide nel trattamento dell'astrocitoma anaplastico è risultata efficace, in particolare nei pazienti con MGMT metilato, IDH1 mutato. Non abbiamo rilevato un'importante tossicità ematologica legata alla somministrazione di temozolomide. L'utilizzo della RT 60Gy sembrerebbe più efficace rispetto alla RT 40Gy

P043

ASTROCI-TOMI ANAPLASTICI E GLIOBLASTOMA MULTIFORME: STESSA STRATEGIA TERAPEUTICA?

L. Ranalli, C. Cefalogli, M. Taraborrelli, L. A. Ursini, M. Trignani, D. Genovesi

U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Chieti, Italia

Scopo: Il ruolo della radioterapia (RT) adiuvante per i gliomi di alto grado (HGG) [WHO 3 e 4], è supportato da importanti trials randomizzati che includono entrambe le istologie gliali, ma non sono in grado di fornire risultati conclusivi in relazione all'outcome distinto per glioblastomi (GBM) e astrocitomi anaplastici (AA). Inoltre dal 2005 la temozolomide (TMZ) in associazione alla RT è divenuta il trattamento standard per il GBM, ma non per gli AA che spesso sono trattati alla stregua del GBM. Scopo di questo studio è stato quello di valutare la sopravvivenza globale (OS) dei pazienti affetti da HGG, trattati secondo schedula Stupp, sia globalmente che comparativamente (GBM vs AA).

Materiali e Metodi: Dal 2001 al 2014, abbiamo trattato 57 pazienti di cui 14 affetti da AA e 43 da GBM (tabella 1). Abbiamo utilizzato il metodo di Kaplan-Meier per valutare la OS ed il Cox regression model per le analisi uni e multivariata. Un valore di p<0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati: Abbiamo osservato una OS mediana globale di 17 mesi (Range Interquartile 8-34 mesi) e un tasso di OS a 1-anno del 65.0±6.5%, 77.1±11.7% e 61.0±7.6% rispettivamente per tutto il gruppo HGG, per gli AA e per i GBM, mentre a 2-anni i tassi di OS sono stati rispettivamente del 36.8±6.8%, 67.5±13.6% e 29.3±7.1%. Le variabili risultate significativamente correlate con la prognosi nel gruppo HGG (età, istologia, performance e chemioterapia), non si sono confermate altrettanto significative per gli AA (tabella 2)

Conclusioni: I risultati della nostra casistica si allineano a quelli riportati in letteratura sia in termini di OS che di fattori prognostici. In particolare analogamente a Speirs K. et al. (IJROBP 2014), nessuna variabile risulta caratterizzata da un significativo ruolo prognostico per gli AA presi a se stanti. Ad oggi non esiste un'associazione standard radiochemioterapica che si sia dimostrata significativamente superiore alle altre non esistendo una stratificazione degli AA basata su fattori prognostici e predittivi. Il nostro studio in un panorama così controverso conferma la necessità di attendere studi prospettici in corso il cui tasso di accrual è tuttora basso. Il nostro studio merita considerazione della ridotta incidenza di AA rispetto a GBM.

Variables	Overall (n=57)	WHO=3 (n=14)	WHO=4 (n=43)	P
Gender, n (%)				0.940
Male	28 (49.1)	7	22	
Female	29 (50.9)	7	21	
Age (year), n (%)				
Mean ± standard deviation	60.0±11.8	56.8±11.6	61.1±11.9	
<50	12 (21.1)	3	9	0.968
≥50	45 (78.9)	11	34	
<55	20 (35.1)	6	14	0.483
≥55	37 (64.9)	8	29	
Performance Status post surgery, n (%)				0.955
<2	37 (64.9)	9	28	
≥2	20 (35.1)	5	15	
Performance Status post radiotherapy, n (%)				0.684
<2	34	(59.6)	9	25
≥2	23	(40.4)	5	18
Cycles of temozolomide after chemotherapy, n (%)				0.666
No chemotherapy	21 (36.9)	6	15	
<6 cycles	8 (14.0)	1	7	
≥6 cycles	28 (49.1)	7	21	
Hemoglobin level (g/dl) , n (%)				0.663
Mean ± standard deviation	13.0±1.5	13.0±1.3	13.1±1.5	
≤ 12.0	19 (33.3)	4	15	
> 12.0	38 (66.7)	10	28	
MGMT status (%)				
Median (range)	21 (6-42)	10 (10-25)	21 (6-42)	0.994

Table 2. Estimated effect of prognostic factors on overall survival.

Variables	Hazard ratio (95% CI)	P
Gender		
Male	1	
Female	0.74 (0.41-1.34)	0.323
Age (yr)	1.03 (1.00-1.06)	0.039
<50	1	
≥50	1.44 (0.69-2.99)	0.330
<55	1	
≥55	1.29 (0.69-2.38)	0.417
Classification WHO		
3	1	
4	2.41 (1.08-5.43)	0.033
Surgery		
Gross total	1	
Subtotal	0.79 (0.43-1.46)	0.465
Performance Status post-surgery		
<2	1	
≥2	2.27 (1.17-4.40)	0.015
Performance Status post-radiotherapy		
<2	1	
≥2	2.51 (1.31-4.80)	0.006
Cycles of temozolomide after chemotherapy		
No chemotherapy	1	
<6 cycles	0.34 (0.13-0.87)	0.024
≥6 cycles	0.16 (0.07-0.35)	<0.001
Hemoglobin level (g/dl)		
≤ 12.0	1	
> 12.0	0.65 (0.35-1.19)	0.163
MGMT status (%)		
≤ 15%	1	
> 15%	0.97 (0.92-1.03)	0.330

^a log-rank test

P044

RADIOTERAPIA + TEMOZOLOMIDE VS. SOLA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DELL'ASTROCITOMA ANAPLASTICO (GRADO III WHO): LA NOSTRA ESPERIENZA

F. Cuccia¹, L. Pollara¹, N. Luca¹, A. Palmeri¹, V. Figlia¹, G. Ferrera², F. Sciumè², M. Bono²

¹Università degli Studi di Palermo, Scuola di specializzazione in Radioterapia; ²U.O.C. di Radioterapia - Arnas Civico Palermo, Italia

Scopo: Comparare in termini di Overall Survival (OS) e Progression Free Survival (PFS) l'impiego del trattamento radiante esclusivo nella terapia adiuvante dell'astrocitoma anaplastico (AA) di grado III WHO rispetto all'associazione di Radioterapia (RT) e Temozolomide (TMZ) concomitante.

Materiali e Metodi: Da Dicembre 2009 a Gennaio 2015 abbiamo arruolato 22 pazienti (pz) con esiti chirurgici per AA; il range di età oscilla tra 34 e 64 anni (mediana=46 anni), M:F=1:1,8. Il 68% dei pz alla diagnosi presentava singola lesione localizzata al lobo

frontale (n=15), il 22% singola lesione al lobo temporale (n=5), il 4,5% con lesione a localizzazione limbica (n=1) ed il restante 4,5% con lesione in sede parietale (n=1). Il Karnofsky Performance Status mediano era di 100. Tutti i pz si sono sottoposti a chirurgia, con maximal safe resection eseguita nel 72% dei casi (n=16), e asportazione parziale nel rimanente 28% (n=6). Il 41% dei pz (n=9) è stato sottoposto a RT adiuvante esclusiva, il 59% dei pz (n=13) ha eseguito RT associata a TMZ concomitante. Il trattamento radiante è stato eseguito con tecnica 3D-CRT (fotoni 6 MV), frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy/fr) e DT mediana di 60 Gy. L'intervallo di tempo mediano tra chirurgia e RT è di 2 mesi.

Risultati: I pz sono stati ripartiti secondo il Recursive Partitioning Analysis (RPA) nelle seguenti classi: RPA I= 54,5% (n=12), RPA IV= 41% (n=9), RPA V= 4,5% (n=1). Il follow-up mediano ha avuto una durata di 8 mesi. Nel 18% dei casi (n=4), equamente distribuiti tra RT adiuvante esclusiva e RT+TMZ concomitante, si è verificata progressione di malattia (PFS mediana=11 mesi). La OS mediana nei pz sottoposti a RT+TMZ concomitante è risultata di 11 mesi, mentre nei pz ai quali è stata somministrata sola RT adiuvante si è registrata una OS mediana di 10 mesi. Fattori prognosticamente correlati a tassi di OS migliori sono risultati l'appartenenza alla classe RPA I ed una chirurgia eseguita con intenti di radicalità.

Conclusioni: Sulla base dei dati ricavati dalla nostra esperienza, non si riscontrano differenze statisticamente rilevanti in termini di OS e PFS nel confronto tra RT+TMZ e RT adiuvante esclusiva, in linea con altri lavori presenti in letteratura. Studi in corso sull'integrazione della chemioterapia alla RT potranno fornire nuovi dati, utili al prolungamento dell'OS e del PFS, da integrare alla valutazione di biomarkers quali la mutazione del gene codificante per l'isocitrato deidrogenasi (IDH1).

P045

MANAGEMENT DEI GLIOMI DI BASSO GRADO

N. Costantino¹, V.M. Margheriti¹, E. Mazzei², M. Santoro², A. Destito², R. Molè², M.A. Molinaro², D. Pingitore², C. Bianco¹

¹U.O. Radioterapia Oncologica Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro; ²U.O. Radioterapia Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" di Catanzaro, Italia

Scopo: I gliomi di basso grado rappresentano il 15% dei tumori primitivi cerebrali con un picco di incidenza tra i 20 e i 50 anni ed includono un ampio spettro patologico con caratteristiche cliniche, istologiche e molecolari specifiche. Lo scopo di questo studio retrospettivo è valutare il controllo locale di malattia in un campione di pazienti affetti da tale patologia.

Materiali e Metodi: Dal 2008 al 2014 abbiamo valutato 8 casi di pazienti con diagnosi istologica di glioma a basso grado (grado II), 5 maschi e 3 femmine con una mediana d'età di 40 anni. I sintomi d'esordio include-

vano cefalea, vertigini, deficit motori, crisi comiziali, calo del visus e disturbi comportamentali e l'indice di Karnofsky alla diagnosi era compreso tra 80 e 90. In due casi i pazienti sono stati sottoposti a biopsia stereotassica TC guidata, 4 ad intervento chirurgico di asportazione totale della lesione e 2 ad asportazione subtotale; inoltre 4 pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a radioterapia conformazionale con una dose totale tra i 50 e i 60 Gy. La mediana di follow-up è stata di 24 mesi eseguito con RMN encefalo ogni 3 mesi. Il tasso oggettivo di risposta era in accordo con i criteri RECIST. Ogni 3 mesi, sono stati somministrati test self-reported (Mini Mental Test).

Risultati: La mediana di controllo locale di malattia è stata di 28.3 mesi. Nel 100% dei pazienti è stato riscontrato miglioramento dell'indice di Karnofsky (90), assenza di tossicità radio indotta e segni di declino neuro-cognitivo.

Conclusioni: I dati suggeriscono che il trattamento da effettuare in prima linea nei tumori accessibili sia la resezione totale. L'indicazione a chemioterapia o radioterapia adiuvante dovrebbe essere valutato caso per caso. Il regime chemioterapico ottimale, PCV o temozolomide, rimane sconosciuto sebbene quest'ultimo sia meglio tollerato dai pazienti. Inoltre il trattamento radioterapico con una dose totale tra 50 e i 60 Gy, si è dimostrato essere efficace senza riportare effetti collaterali. Nuovi markers molecolari (metilazione del gene MGMT, codelezione 1p/19q e mutazione IDH 1) sembrano abbiano un ruolo importante nella prognosi e nella sopravvivenza.

P046

ANALISI RETROSPETTIVA MONOISTITUZIONALE DI 41 PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMA A BASSO GRADO (LGG) TRATTATI CON RADIOTERAPIA RADICALE O ADIUVANTE.

D. Aloï¹, G. Lamanna¹, E. Configliacco¹, L. Milanese¹, F. Giannelli², M. Gusinu³, M.L. Garrè⁴, S. Barra⁵, R. Corvò^{1,2}

¹Università degli Studi di Genova, Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²U.O.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS San Martino – IST, Genova; ³S.C. Fisica Medica, IRCCS San Martino – IST, Genova; ⁴Dipartimento di Neuro-Oncologia, Istituto G. Gaslini, Genova; ⁵U.O.S. Radioterapia Infantile e Tecniche speciali, IRCCS San Martino – IST, Genova, Italia

Scopo: Valutazione degli esiti terapeutici in pazienti (pz) affetti da Gliomi a basso grado trattati con radioterapia (RT) 3D-CRT e ad intensità modulata (IMRT) in una singola istituzione.

Materiali e Metodi: Da ottobre 2005 a novembre 2014 sono stati avviati a RT 41pz con diagnosi (dg) di astrocitoma a basso grado, di età compresa tra 2 e 23 aa (età mediana pre-RT: 8aa), 17 maschi e 24 femmine. Le varianti istologiche erano: pilocistica in 30/41pz (73%), pilomixioide in 2/41 (4,8%), ganglioglioma in

3/41(7,3%), fibrillare in 1/41(2,4%), a cellule granulari in 1/41 (2,4%) mentre in 4/41(9,7%) il sottotipo istologico non era specificato. 2/41(4,8%) presentavano dg di NF1. 28/41pz(68,3%) sono stati trattati nell'ambito dei protocolli SIOP LGG 2004, 3/41(7,3%) secondo il SIOP LGG 1993, 1/41(2,4%) secondo il BABY SFOP e 9/41(22%) non erano inseriti in alcun protocollo. 22/41pz(53%) hanno eseguito chirurgia, di cui 21/22(95%) presentavano residuo macroscopico, 15/41(36,6%) hanno eseguito la sola biopsia e 4/41(12%) non hanno eseguito alcun intervento. Sono state trattate 47 sedi di malattia, nello specifico: 11/45(24%) tronco encefalico, 7/45(15,5%) vie ottiche, 6/45(13%) regione ipotalamica, 5/45(11%) midollo, 5/45(11%) fossa cranica posteriore, 11/45(24%) regione sopratentoriale. 3/41pz(7,3%) hanno eseguito RT cranio-spinale(CS) + boost su sedi di malattia macroscopica, per disseminazione leptomeningea alla dg. La RT è stata eseguita con tecnica 3D-CRT in 16/41pz (39%), 2/41(4,7%) sono stati irradiati con tecnica IMRT su LINAC e 21/41pz (51%) con Tomoterapia di cui 9/21(43%) con casco stereotassico. 30/41pz(73%) hanno ricevuto 54Gy in 27 frazioni, 8/41(19,5%) una dose media di 45Gy(range 44-60) e 3/41(7,3%) hanno eseguito RT-CS con dose di 36Gy+boost sequenziale fino a 54Gy.

Risultati: Al 30/5/2015, con un f-up mediano di 41 mesi(range 6-118 mesi), 37/41pz(90%) sono vivi, 2/41(4,8%) sono deceduti per altra causa e 2/41(4,8%) sono persi al f-up. 6/37pz(16,2%) sono andati incontro a progressione di malattia, 5/6(83,3%) hanno presentato una recidiva locale e 1/6(16,6%) una diffusione al midollo. 2/37(5,4%) hanno sviluppato 2 nuove lesioni ed entrambi sono stati sottoposti a nuova RT.

Conclusioni: La revisione retrospettiva della casistica di LGG trattati con radioterapia presso il nostro Istituto ha evidenziato un'ottima prognosi nei pazienti affetti con un elevato tasso di sopravvivenza globale a medio termine. Sono in corso le valutazioni del PFS, della tossicità tardiva e della qualità di vita

P047

IL TRATTAMENTO DEI GLIOMI DI TERZO GRADO (GG3): PUÒ L'IMMUNOISTOCHEMICA AIUTARE NELLA SCELTA TERAPEUTICA?

S. Pedretti¹, P. Ghirardelli¹, P.L. Poliani², L. Triggiani¹, P. Borghetti¹, S.A. Pandini¹, F. Foscarini¹, A. Baiguini¹, F. Frassinè¹, L. Costa¹, L. Pegurri¹, M. Urpis¹, R. Liserre³, P. Panciani⁴, S. Gipponi⁵, S.M. Magrini¹, M. Buglione¹
Gruppo Neuro-Oncologico Spedali Civili, Brescia, Italia

¹Radioterapia Oncologica, Università e Spedali Civili-Brescia; ²Anatomia Patologica, Università e Spedali Civili-Brescia; ³Neuroradiologia, Spedali Civili di Brescia; ⁴Neurochirurgia, Spedali Civili di Brescia; ⁵Neurologia, Spedali Civili di Brescia, Italia

Scopo: Definire con analisi immunoistochimiche e genomiche l'approccio terapeutico migliore per il trat-

tamento dei GG3.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati retrospettivamente i dati relativi a 131 pazienti (pz) con GG3, trattati con radioterapia associata o meno a chemioterapia con temozolomide (CHT) dal 1993 al 2013. L'incidenza della recidiva è stata correlata con il trattamento, l'istologia e i fattori prognostici noti (2-test)(SPSS v17; p<0,05). È stata analizzata la sopravvivenza globale (OS) e libera da malattia (DFS) con log-rank test. È in corso l'analisi immunoistochimica e genomica sui pezzi operatori dei pz operati presso il nostro Ospedale per identificare eventuali fattori prognostici e predittivi di risposta al trattamento

Risultati: 131 pz (29 oligodendrogliomi, 88 astrocitomi anaplastici e 14 oligoastrocitomi) sono stati sottoposti a chirurgia (53 radicale, 53 parziale e 24 biopsie) e radioterapia. Quindici pz hanno eseguito radioterapia palliativa (<50Gy) e sono stati esclusi dall'analisi. Sessantaquattro pz hanno ricevuto CHT: 18 solo concomitante alla radioterapia, 18 sequenziale (3 cicli mediani, range 2-8), 24 con protocollo Stupp (TMZ concomitante e almeno tre cicli sequenziale) e 4 alla recidiva. Dopo un follow-up mediano di 204 giorni (0-2634 giorni), la OS a 3 e 5 anni è pari al 43% e 33%, mentre la DFS rispettivamente del 35% e 28%. La chirurgia macroscopicamente radicale (p=0.001) e IK>80 (p=0.001) migliorano significativamente OS e DFS. I pz sottoposti a chirurgia non radicale (p=0,009), affetti da astrocitoma anaplastico (p=0,008) e non trattati con protocollo Stupp (p=0,05) hanno maggior incidenza di recidiva locale (Tabella 1). L'analisi del sottogruppo Stupp (24 pz) evidenzia che l'istologia oligodendroglioma e oligoastrocitoma hanno una minor incidenza di recidiva rispetto agli astrocitomi anaplastici (p=0,04). La correlazione del controllo locale e della modalità di trattamento con i dati immunoistochimici e genomici verrà effettuata una volta in possesso dei risultati dell'analisi attualmente in corso.

Conclusioni: L'utilizzo della CHT non sembra influire sulla sopravvivenza se l'analisi è eseguita sull'intera casistica. L'analisi delle recidive nel sottogruppo trattato con protocollo Stupp dimostra minor incidenza di recidiva in pz con istologia oligodendroglioma e oligoastrocitoma. I dati riportati dovranno saranno correlati al dato immunoistochimico e genomico in corso.

Tabella 1.

		Recidiva		p (χ ²)
		No	Si	
Chirurgia	Parziale/biopsia	15 (29%)	36 (71%)	0,009
	Radicale	27 (55%)	22 (45%)	
	Oligodendroglioma	13 (57%)	10 (43%)	
Istologia	Astrocitoma anaplastico	22 (33%)	45 (67%)	0,008
	Oligoastrocitoma	9 (75%)	3 (25%)	
Protocollo Stupp	No	30 (38%)	49 (62%)	0,05
	Si	14 (61%)	9 (39%)	

P048**RADIOTERAPIA NEI PAZIENTI CON GLIOMA A BASSO GRADO: TOSSICITÀ E CONTROLLO DI MALATTIA**

D. Galani¹, A. Fodor¹, A.M. Deli¹, L. Perna², I. Dell'Oca¹, P. Mangili², C. Gumina¹, S. Broggi², A. Chiara¹, S. Broggi², M. Pasetti¹, N. Slim¹, R. Calandrino², A. Bolognesi¹, N.G. Di Muzi¹

¹U.O Radioterapia, ²Fisica Medica, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Milano, Italia

Scopo: Valutare l'efficacia e la tossicità della radioterapia nei pazienti con gliomi a basso grado, trattati all'Ospedale San Raffaele, Milano

Materiali e Metodo: Dal 06/2006-04/2015 57 pz con gliomi a basso grado, con età mediana alla diagnosi di 41,1(14,1-85,0) anni, ed età mediana al trattamento radioterapico di 42,8(22,1-85) anni sono stati trattati con RT. Il KPS mediano era di 100(70-100). Trenta-tre pz sono stati trattati con chirurgia e radioterapia, 24 pz sono stati trattati con la sola radioterapia. Quaranta pz presentavano astrocitomi/oligoastrocitomi e 17 gliomi/oligodendrogliomi. In 6 pz la diagnosi è stata solo strumentale(RMN). Il grading era I in 2 pz e II in 55 pz. La localizzazione predominante: frontale in 28 pz, temporale in 8 pz, talamo in 4 pz, tronco in 2 pz ed in altre sedi in 16 pz. Con un intervallo mediano di 37(4-729) settimane dalla diagnosi la radioterapia è stata erogata fino ad una DT mediana di 50,4(45-60) Gy in una mediana di 28(25-30)fr. Trenta-tre pz sono stati trattati con IMRT-IGRT(dal 2010 in poi) e 24 con 3D CRT. Il desametasone è stato somministrato in 50 pz, per prevenire/trattare eventuali effetti collaterali.

Risultati: Con un follow-up mediano di 30(1- 103) mesi dalla fine della radioterapia, 9 pz sono deceduti con progressione di malattia, 14 pz hanno presentato PD, ma sono in vita, 3 pz RC, 2 pz RP e 29 SD. Tredici pz hanno presentato una recidiva nel campo di radioterapia. La sopravvivenza mediana dalla diagnosi è stata di 59(2-153) mesi. La più frequente tossicità acuta registrata è stata l'alopecia G1, in 28 pz, G2 in 3 pz. L'incidenza delle altre tossicità acute è stata contenuta, registrandosi solo tossicità G1: 9 pz cefalea, 3 pz vertigini, 5 pz nausea e vomito, 6 pz ipostenia, 1 pz ipoacusia, 4 pazienti disturbi visivi, 3 pz eritema, 3 pz parestesie. Un pz ha presentato leucoencefalopatia come tossicità tardiva. Le altre tossicità tardive registrate sono state solo G1: 1 pz con vertigini, 2 pz con disturbi visivi, 1 con deficit della memoria, 1 pz con nausea

Conclusioni: La radioterapia adiuvante nei gliomi a basso grado recidivati o non operati è un trattamento fattibile, che non aggiunge tossicità rilevanti.

P049**ANALISI RETROSPETTIVA DELLA RADIOTERAPIA DI FIRENZE NEL TRATTAMENTO DEGLI ASTROCI-TOMI ANAPLASTICI**

G.A. Carta, C. Muntoni, D. Scartoni, J. Topulli, S. Cappelli, G. Francolini, F. Meacci, M. Loi, S. Scoccianti, D. Greto, B. Detti, L. Livi

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

Scopo: Gli astrocitomi anaplastici rappresentano un gruppo di neoplasie cerebrali di alto grado per i quali il trattamento ottimale post chirurgico rimane ancora oggi controverso. L'obiettivo della nostra analisi è stato dunque valutare retrospettivamente il ruolo del trattamento associato radio-chemioterapico nei pazienti affetti da astrocitoma anaplastico.

Materiali e Metodi: Dal gennaio 1990 al dicembre 2014, 79 pazienti affetti da astrocitoma anaplastico, sottoposti ad exeresi chirurgica o biopsia, sono stati valutati presso la nostra U.O di Radioterapia Oncologica, AOU Careggi Firenze. L'età media alla diagnosi iniziale era pari a 53,2 anni. La diagnosi di malattia è stata effettuata tramite imaging radiologico (TC cranio o RM encefalo); 28 pazienti sono stati sottoposti a biopsia, 15 ad exeresi parziale e 34 pazienti ad exeresi radicale. Tutti i pazienti hanno eseguito trattamento radioterapico, la dose media è risultata pari a 56,1 Gy. 41 pazienti (51,7%) hanno inoltre effettuato trattamento associato con temozolomide e a seguire chemioterapia con temozolomide sequenziale in 30 pazienti (38%); 2 pazienti hanno effettuato chemioterapia secondo schema PCV. Il trattamento chemioterapico è stato globalmente ben tollerato.

Risultati: Ad un follow up medio di 36,8 mesi, 44 pazienti erano vivi (55,7%) mentre 35 pazienti (44,3%) risultavano deceduti per malattia. La sopravvivenza globale (OS) a 18 mesi è risultata pari al 67%, a 24 mesi al 61,2%, la sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 18 mesi è risultata pari al 75,4%, a 24 mesi del 66,8%

Conclusioni: Ad oggi non esiste uno standard di cura nel trattamento degli astrocitomi anaplastici. L'associazione radio-chemioterapica ha mostrato un buon profilo di tossicità e potrebbe rappresentare il trattamento di prima scelta. Sono comunque necessari ulteriori studi prospettici per poterne validare il ruolo

P050**GLIOMI A BASSO GRADO ED ASTROCI-TOMI ANAPLASTICI: STANDARD TERAPEUTICI DEL SAN FILIPPO NERI DI ROMA**

M.A. Mirri¹, M. Carnevale², A. Siniscalchi¹, F. Vidiri¹, T. Palloni¹, R. Consorti⁵, A. Saponiero³, S. Sherkat⁴, N. Trigila³, A. Ciabattoni¹

¹UOC Radioterapia ASL RME Presidio Ospedaliero San Filippo Neri; ²UOC Radioterapia Policlinico UMBERTO I, Università di Roma "La Sapienza"; ³UOSD Oncologia Presidio Cassia S. Andrea; ⁴UOC

Neurochirurgia ASL RME Presidio Ospedaliero San Filippo Neri; ⁵UOSD Fisica Sanitaria ASL RME Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Italia

Scopo: Attualmente esiste uno standard terapeutico per i glioblastomi mentre non c'è condivisione sul trattamento dei LGG e degli AA. Questo lavoro è un'analisi retrospettiva su 29 pazienti affetti da glioma di basso grado (LGG) o astrocitoma anaplastico (AA), trattati dal 2004 al 2015 presso l'Ospedale San Filippo Neri di Roma.

Materiali e Metodi: Tutti i pazienti sono stati valutati e seguiti in un ambulatorio integrato multidisciplinare dalla scelta terapeutica iniziale al follow up (FU). La radioterapia (RT) è stata preceduta da centraggio TC con mdc e maschera termoplastica; contornazione su immagini di fusione TC/RM con GTV comprendente il cavo operatorio/tumore visibile (T1 mdc per AA, T2/Flair per LGG); PTV ottenuto con espansione variabile al GTV di 0.8 cm nei LGG e di 1.5 cm negli AA. Risultati: sono stati analizzati i dati riguardanti 29 pazienti con età media di 42,8aa, 17 LGG e 12 AA, otto dopo resezione chirurgica completa, 14 dopo resezione sub-totale e 7 dopo biopsia. I LGG hanno ricevuto 54 Gy / 27 fx, gli AA 60 Gy / 30 fx con 3D-CRT, IMRT o Arcoterapia mediante un LINAC da 6/10 MV. Diciassette pazienti (12 AA e 5 LGG) hanno ricevuto chemioterapia (CT) concomitante e adiuvante con temozolomide (. È stata osservata una tossicità ematologica G1-G2 nel 15% dei pazienti, G3-G4 nel 5%, sotto forma di leuco-piastripenia; non è stata osservata alcuna tossicità neurologica acuta o tardiva. Nel gruppo dei LGG, con un FU mediano di 33 mesi (r. 2-120 ms), 5 pazienti sono deceduti, 3 hanno recidivato (tempo medio 56 mesi), sono stati rioperati e successivamente trattati 1 con SRS adiuvante e 2 con CT. Tra i 12 AA, con un FU mediano di 37 mesi (r. 5-120 ms), 4 pazienti sono deceduti, 5 hanno recidivato (tempo medio 27 mesi) di cui 2 hanno ricevuto solo terapia di supporto e 3 CT di seconda linea (2-6 cicli).

Conclusioni: Sebbene limitata dalla ristrettezza del campione legata alla rarità delle patologie esaminate, la nostra analisi retrospettiva ha mostrato che l'integrazione multidisciplinare è fondamentale nella scelta del trattamento iniziale e alla recidiva per assicurare a questi pazienti con una buona aspettativa di vita un trattamento efficace con tossicità limitata. Auspicabile l'esecuzione di studi multicentrici, correlando le dosi agli organi a rischio e l'entità della chirurgia alla OS, alla QOL e al mantenimento della funzione neurocognitiva.

P051

RADIOTERAPIA E TEMOZOLOMIDE CONCOMITANTE E ADIUVANTE NEI PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMA DI III GRADO. RISULTATI DI UNO STUDIO DI FASE II

S. Chiesa, A.R. Alitto, M. Ferro, G. Chiloiro, S. Luzi, C. Mazzarella, V. Frascino, E. Terracciano, V. Valentini, M. Balducci

Divisione di Radioterapia Oncologica, Gemelli-ART, Università Cattolica S.Cuore, Roma, Italia

Scopo: Questo studio di fase II ha valutato l'impatto di un trattamento con Temozolomide (TMZ) concomitante e sequenziale alla radioterapia (RT) su sopravvivenza libera da malattia (DFS) e globale (OS) di pazienti con diagnosi di Glioma di III Grado secondo la classificazione WHO (AO-Astrocitoma Anaplastico e OAA-Oligo-Astrocitoma Anaplastico)

Materiali e Metodi: Sono risultati eleggibili pazienti (>18aa) con diagnosi istologica di AO o OAA, parametri ematochimici nei limiti e consenso informato scritto. Dopo chirurgia, i pazienti sono stati sottoposti a trattamento radio-chemioterapico concomitante con TMZ 75mg/mq/die, somministrata dal lunedì a venerdì per tutta la durata della RT (dose totale di 59.4 Gy/1.8 Gy/die). Dopo 4 settimane di pausa, tutti i pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante con TMZ (150-200 mg/mq/die), secondo lo schema 1-5 q28, per almeno 6 cicli. La tossicità acuta è stata misurata secondo scala RTOG. Il numero minimo di pazienti necessario è stato definito mediante la "single proportion power analysis".

Risultati. Sono stati arruolati 59 pazienti (55.9% AA e 44.1% OAA) con età mediana di 41 aa (18-71aa). 35 pazienti (59.3%) sono stati sottoposti ad intervento di resezione completa mentre 23 (40.7%) hanno presentato residuo di malattia alla RM post-operatoria. 37 pazienti (63.1%) sono stati classificati come classe RPA 1-3 e 22 (36.9%) RPA 4. La tossicità è risultata: neurologica di grado G1-G2 nel 16.9% e G3 nel 6.8%; ematologica di grado G1-G2 nel 16.9% e G3 nel 10.1%

Ad un follow-up mediano di 55 mesi (3-123 mesi) 36 pazienti (61%) sono risultati vivi e di questi 26 liberi da malattia. È stata riscontrata: DFS mediana di 32 mesi mentre a 1 e 5 anni del 90.8% e 42.3%, rispettivamente; OS mediana di 45 mesi (29 mesi per AA e non raggiunta per OAA) mentre a 1 e 5 anni del 66.3% e 34.2%, rispettivamente (per AA 86.8% e 28.1%, rispettivamente; per OAA 95.7% e 56.5%, rispettivamente; HR 4.1; 95% CI: 1.59-8.4). Inoltre, si è riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza tra pazienti appartenenti alla classe RPA 1-3 (sopravvivenza a 1 e 5 aa del 96.9% e 70%, rispettivamente) e quelli di classe RPA 4 (sopravvivenza ad 1 e 5 aa del 79.9% e 7%, rispettivamente)

Conclusioni: La radio-chemioterapia concomitante seguita da chemioterapia adiuvante con TMZ rappresenta un trattamento ben tollerato: sarebbero necessari studi randomizzati per confermare un vantaggio in termini di sopravvivenza

P052

CONTRIBUTO DELL' IMAGING FUNZIONALE NELLA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO IN RADIOTERAPIA NEI TUMORI CEREBRALI A BASSO GRADO ED ASTROCITOMI ANAPLASTICI: ALLA RICERCA DEL BERSAGLIO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

M. Santoro, M. Molinaro, E. Pecora, E. Cervo, M. Levote, A. Pingitore, A. Chirillo, L.R. Fabiano, M. Lacaria, V. Margheriti, D. Pingitore

U.O.C. di Radioterapia Oncologica e Radiobiologia, Dipartimento di Onco-Ematologia, Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italia

Scopo: Allo stato attuale, non esiste uno standard terapeutico nel trattamento degli gliomi a basso grado ed astrocitomi anaplastici. La domanda che emerge è, se è possibile migliorare l'efficacia del trattamento radiante mediante l'integrazione delle nuove tecniche di imaging nella pianificazione radioterapica. Per il momento lo standard per il treatment planning è l'uso delle immagini di Tomografia Computerizzata (TC) e di Risonanza Magnetica (RM), anche se ad esempio la RM non è in grado di differenziare la presenza di malattia residua dalle modificazioni post-operative. Oltre ai reperti anatomici e morfologici disponibili con le metodiche di imaging convenzionale, al momento è possibile utilizzare metodiche avanzate di risonanza magnetica e medicina nucleare (NM), tecniche che possono fornire informazioni sul metabolismo delle cellule dei tumori cerebrali.

Materiali e Metodi: In questo studio abbiamo analizzato le seguenti metodiche di imaging funzionale: 123I-alfa-Metil-tirosina ad emissione di fotone singolo CT (IMT-SPECT), risonanza magnetica funzionale a spettroscopia (1H-MRS), functional MRI, diffusion tensor imaging (DTI), [tomografia a positroni F-18]-fluoro-deossiglucosio (18FDG-PET) e L-(metil-11C)-metionina o tomografia ad emissioni di positroni (MET-PET), allo scopo valutare la possibilità di integrarle nella definizione e nella delimitazione del volume bersaglio e di volumi bersaglio differenziati nell'intento di effettuare un trattamento personalizzato

Risultati: Nel confronto con la 1H-MRS, la 123I-IMT-SPECT mostra migliori risultati nella possibilità di distinguere tra tumore residuo da modificazioni post-operatorie e pertanto può essere utile per la definizione del volume bersaglio con maggiore precisione, in considerazione, inoltre, dell'alta specificità della captazione della IMT per il tessuto tumorale, l'utilizzo della IMT-SPECT può modificare in maniera significativa i volumi di trattamento nella pianificazione della radioterapia. Ciò contribuirà a focalizzare una maggiore dose di radiazione sull'area tumorale e di risparmiare del tessuto cerebrale normale "(Sundgren 2002). La 1H-MRS poiché mostra una elevata specificità e sensibilità nel distinguere fra gli effetti correlati alla terapia e la presenza di malattia pertanto trova indicazione elettiva nella valutazione della risposta. La 18FDG-PET può essere di grande utilità per definire le regioni per le quali programmare un trattamento tailored. Nel periodo post-operatorio l'utilizzo della MET-PET, metodica che mostra una maggiore specificità per il tessuto tumorale può contribuire a delimitare il GTV con grande precisione. Ognuna delle nuove tecniche di imaging mostra, però, sia potenzialità che limiti.

Conclusioni: In conclusione, l'uso delle nuove tecniche di imaging funzionale in associazione e complementarietà alle immagini convenzionali, TC e RM, saranno in grado in un prossimo futuro di migliorare i risultati nella cura dei gliomi a basso grado ed astrocitomi anaplastici e migliorare l'indice terapeutico tra efficacia e tossicità del trattamento.

P053

TUMORI DEL CAVO ORALE E DELL'OROFARINGE HPV CORRELATI: STESSA MALATTIA O ENTITÀ DISTINTE?

L. Ranalli, S. Di Biase, A. Di Pilla, A. Vinciguerra, M. Di Biase, M. Trignani, D. Genovesi

U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Chieti, Italia

Scopo: L'infezione da HPV rappresenta un fattore eziologico ben consolidato per i tumori dell'orofaringe, tuttavia il suo ruolo potenziale nelle altre sedi H&N è ancora oggetto di dibattito. In particolare è in discussione il ruolo di HPV nella genesi dei carcinomi del cavo orale, per i quali il virus sembrerebbe non giocare un così chiaro ruolo eziologico, pur essendo il cavo orale situato in stretta prossimità dell'orofaringe e condividendo con questa sede, evoluzione clinica, storia naturale, prognosi ed atteggiamenti terapeutici.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

	Cavo orale	Orofaringe
Età media	59	55,2
Sesso n(%)		
Maschi	4	3
Femmine	1	2
Istologia epidermoidale	5	5
Grading n(%)		
G1	1	0
G2	1	5
G3	3	1
Unknow	0	0
C/P Stage T n(%)		
T1	1	2
T2	3	0
T3	1	0
T4	0	1
C/P Stage N n(%)		
N1	1	0
N2	1	4
N3	3	0
Chirurgia n(%)		
Si	5	3
No	0	2
Chemioterapia n(%)		
Si	2	2
No	3	3
Radioterapia n(%)		
Si	5	5
No	0	0
HPV DNA		
Positivi	2	5
Negativi	3	0

Tabella 2. Sopravvivenza mediana

Sopravvivenza globale mediana in mesi dei pazienti con neoplasia del cavo orale	
HPV+	HPV-
14	28

Scopo del nostro studio è stato quello di confrontare

retrospettivamente l'outcome clinico di due popolazioni selezionate di pazienti affetti da tumori del cavo orale e dell'orofaringe testati per HPV e trattati con terapia multimodale (chirurgia e/o radioterapia+/- chemioterapia).

Materiali e Metodi: Tra il 2012 ed il 2014 abbiamo trattato un totale di 29 pazienti con neoplasia orofaringea e 10 del cavo orale, tutti sottoposti a ricerca virale per HPV in fase diagnostica iniziale. Da questa casistica sono stati estrapolati 5 pazienti con tumore del cavo orale e 5 con tumore dell'orofaringe, selezionati per omogeneità del trattamento ricevuto. Per ciascun gruppo e per le sottocategorie HPV+ vs HPV-, sono state calcolate la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da malattia (DFS).

Risultati: In Tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche dei due gruppi selezionati a confronto. Abbiamo rilevato una OS ed una DFS significativamente migliore nei pazienti con tumore dell'orofaringe rispetto ai pazienti con tumore del cavo orale (24 mesi vs 18 mesi). Non sono state osservate in corso di follow-up recidive locoregionali o a distanza (DFS=OS) in entrambi i gruppi. Confrontando i sottogruppi di Pazienti affetti da carcinoma del cavo orale rispettivamente HPV + ed HPV - (CO HPV+ VS CO HPV-) si evidenzia una differenza in OS di 14 mesi a favore del sottogruppo HPV negativo (Tabella 2)

Conclusioni: Nonostante l'esiguità del campione questo studio rivela che, in contrasto con i tumori dell'orofaringe, solo una piccola parte dei tumori del cavo orale è HPV correlato ed in riferimento a questa caratteristica, HPV sembrerebbe non rivestire un ruolo prognostico favorevole

P054

IMPLEMENTAZIONE DI UN SOFTWARE HOME-MADE PER LA VERIFICA DOSIMETRICA DI TRATTAMENTI IMRT TRAMITE PELLICOLE RADIOCROMICHE

F. Romani¹, V. Mesisca¹, A.L. Angelini¹, S. Pini¹, E. Lombardo¹, S. Cammelli², G. Frezza², A.G. Morganti², G. Compagnone¹

¹U.O. Fisica Sanitaria, ²U.O. Radioterapia, Policlinico S. Orsola Malpighi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italia

Scopo: I trattamenti radioterapici ad intensità modulata (IMRT) del cavo orale necessitano di verifiche dosimetriche accurate soprattutto in termini di distribuzione di dose ad elevata risoluzione spaziale. A questo scopo le pellicole radiocromiche (PR) presentano caratteristiche molto migliori di altri dosimetri, ma richiedono una attenta calibrazione degli scanner usati per digitalizzare le immagini acquisite. In questo lavoro si descrive un software home-made (SWHM) che corregge la deformazione dei profili di dose introdotta dallo scanner, confrontando i valori delle PR corrette con quelli misurati da un array 2D di camere a ionizzazione e con quelli calcolati da un sistema di piani di trattamento computerizzato (TPS) nel caso di campi IMRT.

Materiali e Metodi: Le distribuzioni di dose sono state ottenute all'interno di un fantoccio SolidSlab29672 PTW con fasci di fotoni da 6 MV all'isocentro di un linac Oncor Siemens, usando sia PR Gafchromic EBT ISP (poi digitalizzate con uno scanner Expression 1680ProCCD Seiko Epson) sia un dosimetro Seven29 PTW con matrice 2D di 27x27 camere a ionizzazione. Il SWHM è stato sviluppato tramite un programma elaborato in MatLab MathWorks ed il confronto dei dati è stato eseguito con il software Verisoft PTW utilizzando il metodo del gamma-index con 3mm-3% su 26 campi di IMRT usati nella pratica clinica in trattamenti di tumori testa-collo. Per il calcolo delle distribuzioni di dose è stato usato il TPS Pinnacle Philips.

Risultati: La correzione dei profili ottenuta con il SWHM ha ridotto la fluttuazione massima lungo l'asse dei CCD dal 12.3% al 2.0%. La variazione lungo la direzione perpendicolare ai CCD è risultata 1.2% e 2.7% per dosi di 0 e 400 cGy rispettivamente e quindi non è stato necessario correggerla. La differenza tra il Seven29 e le PR (corrette) è risultata inferiore al 2% in 20 sui 26 casi di trattamenti IMRT, e superiore nei rimanenti 6 casi (caratterizzati da campi altamente conformati con elevati gradienti di dose). Nei 2 casi con maggiore discordanza tra TPS e valori misurati (12%), Seven29 e PR (corrette) hanno evidenziato le stesse criticità con una differenza inferiore al 4%

Conclusioni: Il SWHM proposto per la correzione degli artefatti dovuti alla digitalizzazione delle immagini acquisite con PR ha permesso di raggiungere una buona uniformità di risposta: questa procedura migliora notevolmente l'accuratezza delle verifiche dosimetriche in fantoccio per trattamenti IMRT di tumori testa-collo.

P055

OUTCOMES CLINICI E TOSSICITÀ DI 150 PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL CAVO ORALE E TRATTATI CON CHIRURGIA+3D-RT, CHIRURGIA+3D-RT+CHEMIOTERAPIA, 3D-RT+CHEMIOTERAPIA, 3D-RT ESCLUSIVA

M. Lacaria¹, M. Santoro², M.A. Molinaro², E. Mazzei², A. Destito², R. Molè², D. Pingitore², C. Bianco¹

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro; ²U.O. Radioterapia, Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Italia

Scopo: Analizzare la tossicità e la sopravvivenza di 150 pazienti (pz) affetti da carcinoma del cavo orale trattati con 3D-RT, chirurgia (CH) e chemioterapia (CT)

Materiali e Metodi: Dal 2008 al 2014, presso la Radioterapia dell'A.O. "Pugliese-Ciaccio" di Catanzaro, 66 pz sono stati trattati con CH+3D-RT, 51 con CH+3D-RT+CT, 27 con 3D-RT+CT e 6 con 3D-RT esclusiva. Tutti i pazienti presentavano un ECOG status di 0-1. Tutti i pazienti sono stati seguiti in follow-up (FU) al fine di valutare le tossicità e gli outcomes clinici. La dose media erogata è stata pari a 60 Gy. Il 69%

(54 pz) sono stati trattati con CT secondo schema platino+5FU, mentre nel restante 31% (24 pz) sono stati utilizzati schemi differenti (TPF, Cetuximab, ecc.). Le tossicità sono state valutate secondo la scala RTOG/EORTC.

Risultati: Dopo un FU mediano di 18 mesi (range 5-30), 60 pz (40%) sono viventi, mentre i restanti 90 pz (60%) sono deceduti per progressione di malattia. I pz trattati con CH+3D-RT+CT hanno presentato una sopravvivenza globale di 13 mesi, i pz trattati con CH+3D-RT hanno presentato una sopravvivenza globale di 14 mesi, i pz trattati con 3D-RT+CT hanno presentato una sopravvivenza globale di 8 mesi ed i pz trattati con 3D-RT esclusiva hanno presentato una sopravvivenza globale di 4 mesi. Riguardo alle tossicità: il trattamento con CH+3D-RT+CT ha provocato mucosite G1-G3 e disfagia in 36 pz (70%), calo ponderale in 6 pz (12%), mucosite G4 in 6 pz (12%) e neutropenia in 3 pz (6%); il trattamento con 3D-RT+CT ha provocato mucosite G2 e disfagia in 18 pz (67%), mucosite G4 in 3 pz (11%), necrosi mandibolare in 3 pz (11%) e fistola mandibolare in 3 pz (11%); il trattamento con CH+3D-RT ha provocato mucosite G2-G3 e disfagia in 39 pz (59%), fistola cutanea 9 in pz (14%), il restante 27% (18 pz) non ha apportato alcun effetto collaterale; il trattamento con 3D-RT esclusiva ha provocato mucosite G2 in 6 pz (100%).

Conclusioni: I risultati ottenuti nel nostro lavoro mostrano che i trattamenti con CH+3D-RT e CH+3D-RT+CT determinano un aumento significativo di sopravvivenza globale rispetto ai trattamenti con 3D-RT+CT e 3D-RT esclusiva. In termini di tossicità acuta, questa aumenta significativamente con CH+3D-RT+CT rispetto agli altri tipi di trattamento, mentre, scarsa è stata la tossicità in una piccola percentuale di pazienti trattati con CH+3D-RT.

P056

TRATTAMENTO IMRT-IGRT (TOMOTERAPIA) NEL CARCINOMA DEL CAVO ORALE: NOSTRA ESPERIENZA

V. Figlia¹, M. Gueci¹, A. Grillo¹, R. Mazzola¹, M. Bono², G. Evangelista², A. Lo Casto¹

¹Università degli Studi di Palermo, ²Arnas, Civico-Palermo Unità di Radioterapia, Italia

Scopo: La tossicità del trattamento IMRT-IGRT (Tomoterapia) nel carcinoma del cavo orale.

Materiali e Metodi: Dal 2013 a Maggio 2015, 16 pz con carcinoma del cavo orale sono stati sottoposti a trattamento radiante (RT) curativo con Tomoterapia Elicoidale (HT) per malattia in stadio iniziale (2 pz) e per stadio localmente avanzato (14 pz). La RT era esclusiva (RTe) per 6 pz, post-operatoria (RTp) per 3 pz e post-operatoria concomitante a chemioterapia (CRT) per 7 pz. I volumi trattati comprendevano il tumore primitivo (PTV1), le stazioni linfonodali "high risk" (PTV2) e le stazioni linfonodali "low risk" (PTV3) in 6 pz, PTV1 + PTV2 in 7 pz, PTV1 in 3 pz. La dose di prescrizione per RTe è stata 66-70 Gy/DT sul PTV1

(2,12 Gy/fr), di 59,4 Gy/DT (1,8 Gy/fr) sul PTV2 e di 54 Gy (1,64 Gy/fr) sul PTV3, per RTp e CRT 60-66 Gy/DT (2 Gy/fr) sul PTV1 e 54 Gy/DT (1,8 Gy/fr) sul PTV2. La tossicità (disfagia, xerostomia e mucosite) è stata valutata settimanalmente durante RT e ogni 3 mesi al follow up con scala di valutazione RTOG

Risultati: Per 5 pz è stato necessario interrompere la RT: in 2 pz per fattori indipendenti alla RT e in 3 pz per dimagrimento importante, mancata corrispondenza del matching pre-RT e ripianificazione del trattamento alla III settimana. Durante la RT, disfagia di grado 1 (G1) è stata registrata in 12 pz (75%), G2 in 3 pz (18.8%), nessun grado >di G2. Xerostomia G1 è stata valutata in 7 pz (43.8%), G2 in 4 pz (25%), nessun caso >di G2. Si è rilevata mucosite G1 in 4 pz (25%), G2 in 8 pz (50%) e nessun grado >di G2. 4 pz hanno iniziato in profilassi terapia con betametasona e itraconazolo; per 8 pz la terapia è stata iniziata per comparsa di sintomi all'inizio della III settimana, in 4 pz tra la V e la VI settimana. Il follow up (FU) mediano è stato di 10 mesi, con disfagia G1 in 3 pz (18.8%) e G2 in 1 pz (6.3%), xerostomia G2 in 2 pz (12.5%) senza rilevare G1 o >di G2, mucosite G1 in 4 pz (25%), G2 in 1 pz (6.3%), un solo caso G3 (6.3%). Tutti i pz con tossicità tardiva ≥ G2 appartenevano al gruppo di pz sottoposti a CRT. La Relapse Free Survival era 90% in pazienti non CRT-trattati e 70% nel gruppo CRT. 2 pz sono deceduti a 1 e 12 mesi di FU per progressione sistemica di malattia.

Conclusioni: Il trattamento con HT è risultato ben tollerato e associato a tossicità acuta di grado moderato, con incidenza superiore nei soli pz sottoposti a trattamento CRT per xerostomia G2 (42.86% vs 9.09%), disfagia G2 (42.86% vs 0%), mucosite G2 (57.14% vs 36.36%).

P057

RADIOTERAPIA E TUMORI DEL CAVO ORALE: IMPATTO DEI VOLUMI DI TRATTAMENTO SULLA RECIDIVA LOCOREGIONALE

D. Delishaj, S. Ursino, E. Lombardo, P. Cocuzza, P. Ferrazza, M. Cantarella, S. Montrone, G. Coraggio, F. Matteucci, M.G. Fabrini

Azienda Ospedaliero- Universitaria Pisana, Pisa, Italia

Scopo: Analizzare l'impatto della radioterapia (RT) o radiochemioterapia (RCT) sul controllo locoregionale (LRC) nei pazienti affetti da neoplasia del cavo orale

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati nello studio tutti i pazienti sottoposti a RT o RCT esclusiva o postoperatoria. La RT è stata effettuata con tecnica IMRT-SIB in associazione a CT nei pazienti non operati o operati con fattori di rischio maggiori (R1; ECE+) mentre è stata effettuata da sola in presenza di fattori di rischio minori (N+; LVI; infiltrazione perineurale). I volumi sono stati definiti come segue: PTV alto rischio (obbligatorio): 66Gy (2.2Gy/ff) o 63Gy (2.1Gy/ff) rispettivamente per le forme non operate ed operate. PTV rischio intermedio (facoltativo): 60Gy (2.0Gy/ff). PTV basso rischio (obbligatorio): 54Gy (1.8Gy/ff). Le recidive sono state distinte in locali (su T), regionali (su N) e

locoregionali (su T ed N) e classificate, previa fusione dell'imaging radiologico con il planning radioterapico, in "in field" (all'interno del PTV ad alto rischio) ed "out field" (all'esterno del PTV ad alto rischio)

Risultati: Dal Gennaio 2011 al Febbraio 2015 38 pazienti, età media 59.6 anni (range 33-82), con diagnosi "de novo" di neoplasia del cavo orale sono stati trattati presso il nostro istituto. Di questi 22 pazienti (57,8%) sono stati sottoposti a trattamento postoperatorio mentre 16 (42,2%) a trattamento esclusivo; 13 pazienti (34%) hanno eseguito RT in associazione a CDDP, 3 pazienti in associazione a Cetuximab (8%) ed i restanti 22 (58%) solo RT. Dopo un follow-up medio di 18.46 mesi (range 3 - 52 mesi), 4 pazienti (10,5%) hanno sviluppato una recidiva locale "in field" mentre non è stata osservata alcuna ricaduta regionale né "out field". Tra i 4 pazienti recidivati, 2 (50%) sono stati sottoposti a chirurgia di salvataggio sul T e successiva chemioterapia mentre gli altri 2 (50%) sono stati indirizzati a chemioterapia secondo schema Extreme. Ad oggi dei 1/4 pazienti è deceduto mentre gli altri sono ancora viventi. Nel complesso 3/38 pazienti (8%) sono deceduti di cui 1 solo per cause cancro-correlate e due per patologie concomitanti.

Conclusioni: L'analisi della nostra esperienza sembra mostrare risultati in termini di LCR sovrapponibili a quelli riportati dalla letteratura. La ricaduta locale "in field" sembra essere la causa principale di fallimento terapeutico a prescindere o meno dall'esecuzione della chirurgia.

P058

STUDIO RETROSPETTIVO OSSERVAZIONALE DEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL CAVO ORALE, STADI III E IV, TRATTATI CON RT-CHT CON FINALITÀ ADIUVANTE, DAL 2007 AL 2014, PRESSO IL REPARTO DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DEL DIPARTIMENTO DI SCIENZE RADIOLOGICHE, ONCOLOGICHE ED ANATOMOPATOLOGICHE DELL'UNIVERSITÀ SAPIENZA DI ROMA

T. Ranalli, G. Abate, B. Siniscalchi, F. Maghella, I. Marinelli, L. Motisi, D. Musio, V. Tombolini

Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomopatologiche, Università Sapienza di Roma, Italia

Scopo: Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la DFS e l'OS dei pazienti affetti da neoplasia del cavo orale allo stadio III-IV.

Materiali e Metodi: Dal 2007 al 2014 sono stati trattati presso il nostro centro 33 pazienti affetti da neoplasia del cavo orale istologicamente carcinoma epidermoideale con RT-CHT adiuvante. In 30 pazienti la radioterapia è stata eseguita con tecnica 3D EBRT mentre in 3 pazienti è stata utilizzata la tecnica IMRT. La dose somministrata a scopo profilattico alle stazioni linfonodali è stata di 50 Gy mentre sul letto operatorio la dose raggiunta è stata di 66-70 Gy. 19 pazienti hanno effet-

tuato una CHT concomitante. Di questi 15 con cisplatino secondo protocollo 100mg/mq q1 21/43), mentre 4 con cisplatino 40 mg/mq settimanali

Risultati: Dal nostro follow up con una mediana di 44 mesi si è evidenziata una DSF mediana di 21 mesi (range 0,8-80) e un OS mediana di 26 mesi (range 3-85)

Conclusioni: Dalla nostra osservazione si è evidenziato che il trattamento chirurgico seguito dalla RT adiuvante aumenta l'OS dei pazienti affetti da carcinoma del cavo orale stadio III-IV.

P059

RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA NEI TUMORI DEL CAVO ORALE: ANALISI MULTICENTRICA DELLA TOSSICITÀ ACUTA E TARDIVA

F. Deodato¹, R. Frakulli², L. Ronchi², A. Veraldi³, M. Palombarini⁴, G. Macchia¹, S. Mignogna⁵, M. Balducci⁶, B. Corvari⁶, S. Cammelli², M. Perrone¹, G. Carissimi⁷, S. Cilla⁸, A.G. Morganti^{1,2}, G. Frezza⁹, V. Valentini^{1,6}

¹UO Radioterapia Oncologica, ⁵UO Oncologia Generale, ⁸UO Fisica Sanitaria, ²Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso UO Radioterapia Oncologica, ³UO Fisica Sanitaria, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna; ⁴UO Fisica Sanitaria, ⁹UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Bellaria, Bologna; ⁷UO Otorinolaringoiatria, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ^{1,6}Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo: Valutare il profilo di tossicità acuta e tardiva in pazienti con neoplasia del cavo orale dopo trattamento radioterapico ad intensità modulata.

Materiali e Metodi: Una coorte di pazienti con neoplasia del cavo orale osservati nel periodo dal febbraio 2005 al novembre 2013 in 3 diversi centri di Radioterapia (Ospedali S. Orsola e Bellaria, Bologna e Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso) sono stati sottoposti a trattamento radiante con tecnica IMRT e finalità adiuvante (70%) o esclusiva (30%). Nel 66% dei casi il trattamento IMRT è stato effettuato in concomitanza con la chemioterapia.

Risultati: 164 pazienti (M/F: 47/17, età mediana 61 anni, range 20-91, stadio III: 12, stadio IV: 52) sono stati trattati per neoplasia del cavo orale a livello di lingua mobile (27 pazienti, 42%), pavimento orale (19 pazienti, 30%), gengiva (8 pazienti, 13%), trigono retromolare (5 pazienti, 8%), labbra (3 pazienti, 4%) e palato (2 pazienti, 3%). La dose di radioterapia è stata di 67.5 Gy in 30 frazioni nel 36% dei casi, di 59.4 Gy in 27 frazioni nel 23% dei casi, di 60 Gy in 30 frazioni nel 22% dei casi, di 66 Gy in 30 frazioni nel 16% dei casi e di 70.5 Gy in 30 frazioni nel 3% dei casi. Le tossicità sono dettagliate in tabella. La mucosite G3 è stata registrata nel 34% dei pazienti, mentre la tossicità tardiva severa è stata modesta (9%). Con un follow-up mediano di 23 mesi (2-103) la sopravvivenza libera da tossicità tardiva medio-severa è stata del 68%.

Conclusioni: Un trattamento con tecnica IMRT effettuato in 3 diversi centri italiani si è dimostrato utile nella riduzione delle tossicità trattamento correlate

Tabella. Tossicità (RTOG/EORTC).

Tossicità acuta	G3	G4	Tossicità tardiva	G2	G3	G4
Mucosite (%)	22 (34)	0 (0)	Xerostomia (%)	9 (14)	0 (0)	0 (0)
Ematologica (%)	4 (6)	2 (3)	Disfagia (%)	2 (3)	2 (3)	0 (0)
Disfagia (%)	3 (5)	0 (0)	Fibrosi sottocutanea (%)	4 (6)	1 (2)	0 (0)
Epiteliolisi (%)	2 (3)	0 (0)	Edema laringeo (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
			Radionecrosi (%)	0 (0)	0 (0)	3 (5)

P060

RADIOTERAPIA (RT) NEL CARCINOMA DEL CAVO ORALE SOTTOPOSTO AD INTERVENTO CHIRURGICO E RICOSTRUZIONE CON LEMBO CUTANEO: TOSSICITÀ ACUTA E CRONICA

S. Carbone¹, A. Natuno¹, R. D'Agostino¹, A. Errico¹, G. Squeo¹, D. Di Cosmo¹, A.M. Cicoria², A. De Zio², C.M. Malcangi², A. Lamacchia³, R. Tortora², E. Paulicelli⁴, G. Lovino², S. Bambace¹

¹U.O.C Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari ³Borsista LILT c/o U.O.C. Radioterapia Barletta ⁴Fisica Sanitaria, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta, Italia

Scopo: Valutare la tossicità acuta e cronica dopo RT adiuvante in pazienti (pz) affetti da carcinoma (ca) del cavo orale localmente avanzato sottoposti a intervento chirurgico e ricostruzione con lembo cutaneo vascolarizzato.

Materiali e Metodi: Abbiamo selezionato 10 pz affetti da ca del cavo orale operato trattati dal 2009 al 2014 presso l'Ospedale "Dimiccoli" di Barletta. L'età mediana è di 56 anni (range 44-83). 6 pz su 10 (60%) hanno effettuato chemioterapia (CHT) concomitante a base di platino, gli altri 4 (40%) non hanno ricevuto CHT. Le dosi erogate con tecnica ad intensità modulata e boost integrato simultaneo (IMRT-SIB) sono state: 60 Gy a 2Gy/frazione (fr) sul letto operatorio e nelle aree linfonodali ad alto rischio di metastatizzazione e 54 Gy a 1,8Gy/fr nelle aree a minor rischio di disseminazione metastatica. Gli effetti collaterali sono stati valutati facendo riferimento alla scala del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), della quale abbiamo valutato la tossicità in termini di mucosite, disfagia, xerostomia, tossicità cutanea.

Risultati: Il follow up mediano è stato di 19 mesi (range 6-50); per quanto riguarda la mucosite (M) abbiamo ottenuto i seguenti Risultati: 2 pz(20%) hanno manifestato M di grado (G) 1; 5 pz (50%) M G2; 1 (10%) M G3 e 2 (20%) M G0; per la disfagia (D), 3 pz (30%) hanno presentato D G1; 4 pz (40%) D G2 e 3 pz (30%) D G0; per la tossicità cutanea, 5 pazienti su 10(50%) hanno presentato dermatite (D) G1 e 5 pazien-

ti (50%) D G2. Per nessun pz è stato necessario il posizionamento di un sondino naso- gastrico e nessuno ha sospeso il trattamento per più di 3 giorni. In termini di tossicità cronica, gli unici effetti collaterali che abbiamo riscontrato sono stati: xerostomia G1 in un paziente (10%), M G1 in 2 pz (20%), D G1 in 1 pz (10%) e G2 in un altro pz (10%), tutti gli altri non hanno avuto alcun tipo di tossicità cronica. Non è stato osservato nessun danno al lembo cutaneo.

Conclusioni: i risultati ottenuti dimostrano una buona tolleranza alla RT post-operatoria per i ca del cavo orale sottoposti a chirurgia radicale e ricostruzione con lembo cutaneo vascolarizzato. I dati relativi alla tossicità tardiva sono incoraggianti ma necessitano di un follow up più lungo per confermare i risultati ottenuti.

P061

RADIOCHEMIOTERAPIA ESCLUSIVA DEI CARCINOMI DEL CAVO ORALE

A. Errico¹, R. D'Agostino¹, A. De Zio², A. Natuno¹, G. Squeo¹, S. Carbone¹, D. Di Cosmo¹, A.M. Cicoria², C.M. Malcangi², A. Lamacchia³, A. Favia¹, S. Cornacchia⁴, G. Lovino², S. Bambace¹

¹U.O.C Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari; ³Borsista LILT c/o U.O.C. Radioterapia Barletta; ⁴Fisica Sanitaria, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta, Italia

Scopo: Valutare gli outcomes di pazienti affetti da carcinoma del cavo orale localmente avanzato sottoposti a radio-chemioterapia esclusiva.

Materiali e Metodi: Abbiamo selezionato 19 pazienti affetti da carcinoma del cavo orale in stadio II-IV trattati c/o l'Ospedale "Dimiccoli" di Barletta a scopo radicale dal 2009 al 2013, sottoposti a radio-chemioterapia esclusiva: di questi, 15 con cisplatino e 4 con Erbitux.. L'età mediana è stata di 59 anni (range 43-75). Tutti i pazienti sono stati trattati mediante tecnica ad intensità modulata e boost integrato simultaneo (IMRT-SIB), 7 (36,8%) con dosi di 66Gy, 60Gy e 54Gy in 30 frazioni, rispettivamente sul PTV piccolo, intermedio e grande; 12 (63,2%) con dosi di 69,9Gy, 59,4Gy e 54Gy in 33 frazioni sugli stessi volumi. Risultati: il follow up mediano è stato di 26 mesi (range 5- 62); i tassi a 2 anni di sopravvivenza globale e di controllo loco-regionale di malattia e a distanza sono stati, rispettivamente, di 88,3%, 77,6%, 85,7%. 3 pazienti (15,8%) hanno mostrato persistenza di malattia dopo il trattamento e sono stati avviati a chirurgia di salvataggio, 16 (84,2%) hanno avuto completa regressione di malattia dopo radio-chemioterapia, ma di questi, 3 pazienti (15,8%) hanno presentato ripresa di malattia, dopo un intervallo di tempo mediano di 12 mesi (range 6-36), 1 paziente (5,2%) a livello loco-regionale e 2 (10,5%) a distanza.

Conclusioni: la nostra esperienza è in linea con i dati di letteratura perché dimostra che la RT-CHT concomitante consente ottimi risultati in termini di controllo di malattia locale e a distanza e di sopravvivenza globale

in pazienti con carcinoma localmente avanzato. I dati necessitano di un follow up maggiore per confermare i risultati ottenuti

P062

L'IMPATTO DEL TRATTAMENTO MULTIDISCIPLINARE INTEGRATO CON IMRT IMAGE GUIDED DELLE NEOPLASIE DEL CAVO ORALE NELLA MOBILITÀ ATTIVA E PASSIVA DEL SERVIZIO DI RADIOTERAPIA AORMN DI PESARO

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

UOC Radioterapia – Az. Osp. Ospedali Riuniti Marche Nord (AORMN) di Pesaro, Italia

Scopo: La mobilità ospedaliera rappresenta, un fenomeno complesso, da molti punti di vista patologico, con significativi costi tangibili ed intangibili per il singolo e la collettività. Obiettivo di questo lavoro è l'analisi dei flussi migratori per radioterapia (RT) nell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord (AORMN).

Materiali e Metodi: Fonti statistiche regionali sono state confrontate con quelle AORMN per determinare la domanda e l'offerta di RT nell'anno 2013 nella provincia di Pesaro-Urbino (PU), naturale bacino di utenza della UOC di RT di Pesaro. I dati relativi a pazienti (pz) radiotrattati residenti nella provincia PU e residenti fuori regione radiotrattati presso AORMN sono stati utilizzati per individuare la domanda coperta ("x", quanta parte della richiesta RT proveniente dal territorio è evasa nello stesso) e l'offerta pertinente ("y", quota di RT erogata alla popolazione residente), analizzate e rappresentate graficamente attraverso il Nomogramma di Gandy, (NdG).¹

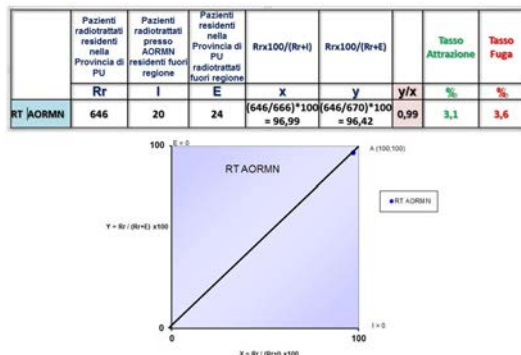


Figura 1.

Risultati: Nell'anno 2013, 646 pz residenti nella provincia di PU (definiti "Rr") e 20 pz non residenti nelle Marche ("I", mobilità attiva) sono stati sottoposti a RT presso l'AORMN. Nello stesso anno 24 pz residenti nel territorio PU hanno eseguito RT al di fuori delle Marche ("E", mobilità passiva). La domanda RT (Rr + E) nel 2013 è stata pari a 670 casi, l'offerta RT AORMN (Rr +

I) è stata pari a 666 casi. I due macroindicatori sono stati utilizzati nei rapporti $x = 100 \cdot Rr / (Rr + I)$ e $y = 100 \cdot Rr / (Rr + E)$ per costruire il sistema di rappresentazione grafica NdG della RT di Pesaro relativo alla mobilità attiva e passiva per trattamenti RT in regime ambulatoriale (Figura 1) che dimostra come la RT AORMN ha presentato nell'anno 2013 una situazione di sostanziale equilibrio con un tasso di attrazione del 3.1% e un tasso di fuga del 3.6% ($y/x=0,99$). Analizzando i dati di mobilità per tipologia di trattamenti eseguiti, è stato possibile osservare che il 50% della mobilità passiva ha coinvolto pz residenti nella Provincia PU che hanno eseguito una RT stereotassica (SRT) fuori regione mentre il 35% dei pz non residenti nelle Marche radiotrattati a Pesaro ha eseguito IMRT-Image Guided per neoplasie del cavo orale (45% complessivamente per tumori cervico-cefalici).

Conclusioni: Il NdG ha dimostrato il buon grado di autosufficienza della Radioterapia di Pesaro, l'utilità per il centro di implementazione della SRT, l'importanza di una tecnologia adeguata e di una multidisciplinarietà iniziata precocemente (fin dalla fase diagnostica) come elementi di attrazione (come nel caso delle neoplasie testa-collo).

Reference

- Gandy, R., Franci, A., Gurrieri, C., & McClelland, R. (2011). Demonstrating access to public services diagrammatically. *International Journal of Public Administration*, 34(8), 516–527

P063

IL MICROAMBIENTE INFIAMMATOrio QUALE FATTORE PROGNOSTICO-PREDITTIVO NEL CARCINOMA SCAMOCCELLULARE DEL CAVO ORALE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA CON FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE

E. Olmetto, F. Meacci, A. Mancuso, L. Trombetta, M. Di Perna, I. Furfaro, I. Giacomelli, D. Scartoni, L. Di Brina, P. Bonomo, F. Paiar, R. Santi, L. Livi

Unità di Radioterapia Oncologica e Unità di Anatomia Patologica, Università degli studi di Firenze, Italia

Scopo: In oncologia testa collo, la disponibilità di parametri prognostici e predittivi che consentano una reale stratificazione e personalizzazione delle terapie è molto limitata, ad eccezione del chiaro ruolo prognostico dimostrato dall'infezione HPV nelle forme orofaringee. Questo studio vuole evidenziare il ruolo della flogosi peritumorale e delle vie di segnale ad essa correlate nei confronti della prognosi e dei meccanismi di radioresistenza del carcinoma squamocellulare del cavo orale

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati i seguenti parametri: dimensioni del T, spessore tumorale, status dei margini, invasione linfovaskolare, infiltrazione perineurale, presenza/entità di infiltrato infiammatorio peritumorale, numero di linfonodi coinvolti ed estensione extracapsulare. Campioni rappresentativi delle lesioni tumorali sono stati utilizzati per costruire Tissue microarrays (TMAs) che hanno consentito di evidenzia-

re l'espressione immunohistochemica di marcatori immuno-correlati.

Risultati: Su 120 pazienti affetti da carcinoma squamocellulare della lingua mobile, trattati presso il nostro centro dal 2000 al 2010, 66 sono ad oggi valutabili, dei quali 35 maschi (54%) e 29 femmine (46%). Al momento della diagnosi l'età media è stata di 60 anni, il 43% dei pazienti (27) era T1, il 44% (28) T2, il 7% (5) T3, il 6% (4) T4. Il 55% dei pazienti (35) era N0 alla diagnosi, il 23% (15) N1, il 22% (14) N2. Il 50% dei pazienti (32) non ha effettuato un trattamento adiuvante post-chirurgico, mentre il 28% (18) è stato sottoposto a RT esclusiva e il 22% (14) a radio-chemioterapia concomitante. Ad un FUP mediano di 5 anni il 44% dei pazienti (28) ha presentato una recidiva locale: il 61% (17) a livello del T, il 25% (7) a livello del N e il 14% (4) sia a livello del T che del N. La Disease Free Survival mediana è stata di 48 mesi.

Conclusioni: L'allestimento di TMAs consente di studiare simultaneamente molti marcatori biologici su ampie casistiche di pazienti, come quella oggetto del presente studio, tuttora in corso. Dal confronto dei dati clinici con i risultati delle analisi morfologiche ed immunohistochemiche sono attese nuove acquisizioni riguardo il microambiente infiammatorio peritumorale e il suo ruolo nella prognosi e nei meccanismi di radio-resistenza del carcinoma squamocellulare del cavo orale.

P064

NEOPLASIA DEL CAVO ORALE: L'ESPERIENZA DELL'U.O.C DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DEL POLICLINICO UNIVERSITARIO DI MODENA

E. D'Angelo¹, B. Meduri¹, L. Rubino¹, P. Barbieri¹, E. Mazzeo¹, M. Bettini², A. Ghidini², C. D'Ambrosio³, G. Luppi³, F. Bertoni¹, L. Presutti²

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena; ²U.O.C di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena; ³Divisione di Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena, Italia

Scopo: Valutare l'efficacia e la tossicità di un trattamento radioterapico con tecnica IMRT in pazienti con neoplasia del cavo orale localmente avanzata.

Materiali e Metodi: Presso il Policlinico Universitario di Modena, dal gennaio 2011 al dicembre 2014 sono stati valutati 171 pazienti affetti da neoplasia del cavo orale in stadio localmente avanzato. L'analisi è stata condotta su 61 pazienti (80% in stadio III e IV, eccetto lo stadio IVc) che sono stati sottoposti a trattamento radioterapico, suddivisi come segue: 31 a radio-terapia (RT) post-operatoria, 27 a radiochemioterapia (RT-CT) post-operatoria, 3 a sola RT-CT. La dose mediana prescritta è stata di 60 Gy erogata con tecnica VMAT o Tomotherapy. Sono state rilevate le tossicità acute e tardive secondo la scala RTOG (cute, mucosa, faringea) e CTCAE-4 (ematologica, disgeusia, trisma, necrosi mandibolare). La sopravvivenza globale (OS),

la sopravvivenza libera da malattia (DFS) sono state stimate con il metodo di Kaplan-Meier. È stato rilevato il pattern di recidiva

Risultati: Il FUP mediano è stato di 18 mesi (1-48 mesi). Quattro pazienti non hanno completato la RT e 4 il trattamento chemioterapico. OS e la DFS a due anni risultavano rispettivamente pari al 72% e 66% dei pazienti sottoposti a chirurgia e successiva RT-CT ed al 68% e 62% dei pazienti sottoposti a sola RT post-operatoria. Cinque pazienti hanno manifestato progressione sistemica, 4 recidiva locale, 2 regionale, 3 sia locale che regionale. Tutti i pazienti, tranne due, hanno presentato una recidiva in-field. La presenza di estensione extracapsulare linfonodale (ECE) correleva strettamente con la recidiva. Le tossicità acute G_{≥2} sono state: cute 51%; mucosa 63%; faringea 39%. Le tossicità tardive di grado severo sono state: trisma nel 15%; osteoradionecrosi nel 5%.

Conclusioni: L'analisi condotta in questa serie di pazienti dimostra risultati in termini di efficacia e tolleranza sovrapponibili a quelli presenti in letteratura. Successivi studi sono necessari per migliorare il risultato dei pazienti con caratteristiche di rischio elevato, in particolare quelli con ECE.

P065

BOOST SIMULTANEO INTEGRATO NELLE NEOPLASIE DEL TESTA COLLO-LOCALMENTE AVANZATA TRATTATE CON CT DI INDUZIONE E SUCCESSIVA RT-CT CONCOMITANTE: PUO' UNA FASE DI INDUZIONE PIÙ BREVE ESSERE UN' OPZIONE MIGLIORE?

P. Franco¹, I. Potenza¹, M. Schena², G. Riva³, P. Garzino Demo⁴, J. Di Muzio¹, M. Melano¹, F. Arcadipane¹, M. Airoidi⁵, R. Ragona¹, M. Rampino¹, U. Ricardi¹

¹Dipartimento di Oncologia, Radioterapia Oncologica - Università di Torino; ²Oncologia Medica 1, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; ³Dipartimento di Scienze Chirurgiche, ORL I, Università di Torino, Torino; ⁴Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Chirurgia Maxillo-faciale, Università di Torino; ⁵Oncologia Medica 2, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia

Scopo: valutare i risultati clinici di una coorte di pazienti affetta da neoplasie del distretto cervico-cefalico e trattata con CT di induzione e successiva RT-CT concomitante, utilizzando un approccio di boost simultaneo integrato in un contesto di IMRT.

Materiali e Metodi: 71 pazienti sono stati sottoposti a trattamento mediante CT di induzione con schema TPF (docetaxel, cisplatino, 5-fluorouracile) e successiva RT-CT concomitante con cisplatino (30 mg/m²) o carboplatino (AUC 2) settimanali. Il trattamento radiante, erogato con tecnica VMAT, ha comportato la prescrizione di 70 Gy alla malattia macroscopica, 63 Gy ai volumi profilattici a rischio intermedio e 54.25 Gy ai volumi profilattici a basso rischio (in 35 frazioni).

Risultati: con un follow up medio di 24 mesi (range

6-50) i dati attuariali di sopravvivenza globale, cancro specifica, libera da malattia, libera da metastasi e di controllo locali sono stati 55.3% (95%CI:39.3-68.6), 58.6% (95%CI:41.9-72), 60.5% (95%CI:47.3-71.4), 87.3% (95%CI:76.2-93.5) and 74.7% (95%CI:61.5-83.9), rispettivamente. All'analisi multivariata il numero di cicli nella fase di induzione (3 vs 2 cicli) (HR:22.31;95%CI:2.68-185.66; p=0.004) e le interruzioni > 4 giorni durante la RT(HR:1.28;95%CI:1.06-1.55; p=0.01) hanno condizionato negativamente la sopravvivenza cancro-specifica. I pazienti con una fase di induzione più lunga hanno avuto un tempo mediano di interruzioni più lungo (5.9 + 1.8 vs 3 + 0.36; p=0.02) ed un tasso di disfagia (54.5% vs 29.7%) e mucosite (33.3% vs 20.9%) più alto.

Conclusioni: Una fase di induzione più intensa può avere ripercussioni negative sulla tolleranza dei pazienti durante la successiva fase di RT-CT concomitante, aumentando il profilo di tossicità acuta e le interruzioni non programmate, con conseguente correlato clinico detrimentalmente. Una fase di induzione più breve potrebbe rappresentare una opzione terapeutica più sicura ed opportuna in questo contesto clinico.

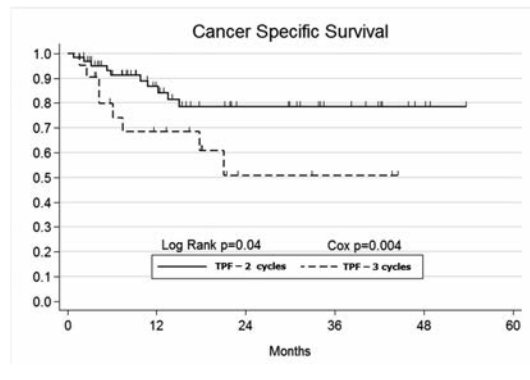


Figura 1.

P066

DEFINIZIONE DEI VOLUMI CLINICI RADIOTERAPIA IN PAZIENTI CON CANCRO TIROIDEO INDIFFERENZIATO: UNO STUDIO RETROSPETTIVO OSSERVAZIONALE

E. Farina¹, S. Cammelli¹, R. Mazzarotto², S. Fanti³, A.G. Morganti¹, G. Zanirato¹, M. Pieri¹, A. Cortesi¹, A. Arcelli¹, E. Shukulli¹, G. Macchia⁴, F. Deodato⁴, G. Compagnone⁵, F. Romani⁵, I. Calabrese¹, T. Salah⁶, V. Valentini⁷, G. Frezza⁸, F. Monari¹

¹Centro di Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Italia; ²U.O. Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Ospedale Civile Maggiore, Verona, Italia; ³U.O. Medicina Nucleare, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia; ⁴Unità

di Radioterapia, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso, Italia; ⁵Fisica Sanitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia; ⁶Facoltà di medicina, Università di Assiut, Assiut, Egitto; ⁷Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; ⁸Unità di Radioterapia Oncologica, Ospedale Bellaria, Bologna, Italia

Scopo: Il ruolo della radioterapia esterna (RTE) post-operatoria nei tumori tiroidei differenziati è tuttora discusso considerata la bassa aggressività clinica e la possibilità di eseguire un'ablazione con Iodio-131. Esistono tuttavia tumori che nel tempo perdono la capacità di captare Iodio, sdifferenziandosi. Scopo di questo studio è valutare l'utilità della (18)F-FDG PET/TC nel definire i volumi clinici e il tasso di risposte dalla RTE in questo tipo di pazienti (pz).

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi nello studio retrospettivo osservazionale pz con recidiva localmente avanzata da tumore tiroideo trattati con RTE radicale da Ottobre 2011 a Marzo 2015 dopo tiroidectomia totale e radioterapia metabolica (RAI). Al momento della RTE non vi era indicazione chirurgica, la tireoglobulina (HTG) era dosabile e la scintigrafia post-RAI (WBS) negativa. Tutti i pz hanno eseguito una (18)F-FDG PET/TC di centratura che è risultata positiva: 3 in loggia, 3 in loggia e linfonodi, 9 nei linfonodi, 1 nei linfonodi e polmone. La RTE è stata erogata con tecnica IMRT-SIB: una dose di 66 Gy (2.2 Gy/fr) alle sedi con aumentato FDG-uptake, 60 Gy (2 Gy/fr) ai linfonodi omolaterali e 54 Gy (1.8 Gy/fr) a quelli controlaterali, in 30 frazioni, 1 fr/die. Durante il follow-up (range: 5-43 mesi) è stata eseguita una (18)F-FDG PET/TC di rivalutazione e dosaggio di HTG. La tossicità acuta e tardiva sono state valutate rispettivamente con la scala CTCAE v. 4.03 e EORTC-RTOG, la risposta metabolica, clinica e strumentale con i criteri PERCIST e RECIST. Il controllo locale (LC) e la sopravvivenza globale (OS) sono stati analizzati con il metodo di Kaplan-Meier

Risultati: Sono stati consecutivamente trattati e analizzati 16 pz [M/F: 8/8; età mediana: 71 anni; range: 36-81; istologia: 15 ca papillari e 1 ca follicolare; stadio UICC III-IV]. La (18)F-FDG PET/TC post-RTE ha mostrato CR in 7 (43.8%), PR in 5 (31.2%), SD in 4 (25.0%) pz. In 2 pz (12.5%) ha mostrato metastasi polmonari prima non note. La HTG è diminuita in accordo con i risultati PET/TC. 4 pz (25%) hanno presentato tossicità acuta cutanea G3, nessuno tossicità tardiva G_≥4. All'ultimo controllo (F-UP mediano: 12.3 mesi) i tassi di LC e OS erano del 100%.

Conclusioni: La (18)F-FDG PET/TC è utile per delineare i volumi clinici per la pianificazione della RTE individuando sedi di malattia prognosticamente determinanti non rilevate alla (131)I WBS. I risultati in termini di risposta e LC incoraggiano futuri studi prospettici.

P067**TRATTAMENTO PROFILATTICO E CURATIVO DELL'ERITEMA CUTANEO NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA PER NEOPLASIE DEL TESTA-COLLO. SINOSI DI UNO STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO**

P. Delia¹, G. Sansotta¹, P. Frosina², B. Andidero², M. Mattace Raso², A. Santacaterina³, A. Platania³, S. Pergolizzi¹

¹U.O.C. Radioterapia A.O.U. Messina, ²U.O.C. Radioterapia, P.O. S. Vincenzo Taormina, ³Servizio Di Radioterapia, A.O. Papardo Messina, Italia

Razionale: Gli effetti collaterali della radioterapia sulla cute sono frequenti, e possono provocare una sospensione del trattamento. Non esiste una strategia terapeutica consolidata per la prevenzione della tossicità cutanea, anche sel'uso di determinati farmaci, la cui efficacia antinfiammatoria è ormai dimostrata, aiuta a diminuire l'insorgenza di tale problematica, e conseguentemente i problemi che ciò comporta. Tra questi farmaci rientra la nicotinamide, la quale inibisce la produzione di citokine infiammatorie

Obiettivi dello Studio: Obiettivo Primario: valutare l'efficacia della nicotinamide, utilizzata a scopo profilattico e nel trattamento della tossicità cutanea. La tossicità cutanea sarà valutata secondo la classificazione RTOG, e corredata da documentazione fotografica. Obiettivi Secondari: includono il miglioramento della RISR, nonostante la diversa disomogeneità di dose che generalmente si tende ad osservare, visto la differenza di volume trattato; la riduzione di eventi avversi (infezione cutanea), ed il relativo impatto sulla qualità della vita.

Disegno dello studio: Saranno arruolati tutti i pazienti affetti da neoplasie del testa-collo. A tutti i pazienti sarà prescritto la "NICOTINAMIDE reDERMA crema", una applicazione per due volte die. La prima applicazione di tale farmaco, sarà fatta già dal giorno di esecuzione dell' imaging di centratura, utile all'elaborazione del piano di cura radioterapico, e quindi continuata per tutta la durata del trattamento

Criteri di esclusione: Pazienti con patologia psichiatrica nota e/o con deficit cognitivi. Pazienti con ipersensibilità alla sostanza attiva o ad uno qualsiasi degli eccipienti del farmaco.

Durata dello studio: I pazienti reclutati saranno osservati per tutta la durata della terapia radiante, ed anche per il mese successivo alla fine del trattamento.

Carità", Novara; ²Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Scopo: Valutare la variabilità inter-osservatore e la variabilità tra differenti metodiche di imaging nella delineazione del gross tumor volume (GTV) in tumori del rinofaringe candidati a radiochemioterapia esclusiva (RT-CT). Le modalità di imaging confrontate sono state: RM nelle sequenze T1-pesate con mezzo di contrasto (RM-T1) e F-18 FDG-PET/TC (PET/TC).

Materiali e Metodi: Dieci pazienti affetti da carcinoma del rinofaringe e candidati a RT-CT sono stati simulati, previa immobilizzazione con maschera termoplastica, con TC senza mdc. Sono state quindi acquisite immagini PET/TC in posizione di trattamento e sequenze RM-T1. Sono state fuse le immagini della TC di simulazione con le immagini PET/TC e con le sequenze di RM. Il GTV del tumori primitivo è stato contornato sulle immagini di fusione TC simulazione/RM (GTV-RM) e sulle immagini di fusione TC simulazione/PET (GTV-PET/TC). Tre medici radioterapisti con diverso grado di "expertise" nelle neoplasie del distretto cervico-facciale (senior, junior e specializzando) hanno quindi contornato sulle due fusioni. La variabilità nella delineazione del GTV inter-osservatore e tra le metodiche è stata analizzata nel seguente modo: volume medio, volume totale e rapporto di sovrapposizione di volumi (volume overlap ratio VOR = volume intersezione).

Risultati: L'analisi dei contorni ha rilevato un volume medio per il GTV-RM di 40 cc e per il GTV-PET/TC di 31 cc. Nel 82% dei casi il GTV-RM è risultato maggiore del GTV-PET/TC. La maggior concordanza nella definizione del GTV si è ottenuta utilizzando le immagini PET/TC, con un valore di VOR di 0.85 (85%). I contorni RM hanno mostrato una minor sovrapposizione di volumi tra i tre operatori con un valore di VOR di 0.76. Il volume medio del GTV generato dall'unione dei GTV-RM e GTV-PET/TC è risultato di 43 cc, con un livello di concordanza dell'87%. Le differenze di volumi non risultano stasticamente significative ($p > 0.05$)

Conclusioni: Il GTV-RM è risultato mediamente più ampio del GTV-PET/TC nel 82% dei casi esaminati. La maggior concordanza nella definizione del target volume è stata ottenuta dall'unione tra GTV-RM e GTV-PET/TC. Il contributo dato dall'imaging morfologico e funzionale conferma l'utilità dell'integrazione di RM e PET/TC per una migliore identificazione del target nell'epoca dell' "image guided radiotherapy"

P068**VARIABILITÀ INTEROSSERVATORE IN RELAZIONE A DIFFERENTI MODALITÀ DI IMAGING (RM, FDG-PET/TC) NELLA DELINEAZIONE DEL GTV PER TUMORI DEL RINOFARINGE**

L. Masini¹, L. Deantonio^{1,2}, M. Paolini¹, M. Guffi¹, G. Apicella¹, G. Loi³, M. Krenghi^{1,2}

¹Radioterapia, ³Fisica Medica, AOU "Maggiore della

P069**RIDUZIONE DELLA DISFAGIA NEI TRATTAMENTI RADIOTERAPICI CON TECNICA VMAT E BOOST INTEGRATO SIMULTANEO (SIB) NEI TUMORI DEL TESTA-COLLO: UNO STUDIO DOSIMETRICO.**

S. Cilla¹, F. Grifa², A.G. Morganti^{2,3}, G. Macchia², A. Ianiro¹, V. Picardi², C. Digesù², M. Ferro², F. Labropoulos², G. Torre², M. Nuzzo², S. Cammelli³,

G. Siepe³, C. Cristofaro², L. Di Lullo⁴, P. Viola¹,
A. Pierro⁵, N. Dinapoli⁶, V. Valentini^{2,6}, F. Deodato²

¹UO Fisica Sanitaria, ²UO Radioterapia Oncologica,
³UO Radiologia, Fondazione Giovanni Paolo II,
Campobasso; ⁴UO Radioterapia Oncologica,
Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e
Sperimentale – DIMES, Università di Bologna; ⁵UO
Oncologia Medica, Ospedale Veneziale, Isernia;
⁶Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S.
Cuore, Roma, Italia

Scopo: La disfagia è una delle complicanze più invalidanti associate alla intensificazione dei trattamenti chemio-radioterapici nei tumori del testa-collo (TTC). In questo studio abbiamo valutato la potenzialità della tecnica VMAT nel ridurre il rischio di disfagia dopo trattamento chemio-radioterapico con finalità esclusiva.

Materiali e Metodi: 20 pazienti sottoposti a chemio-radioterapia per TTC sono stati inclusi nell'analisi. La radioterapia è stata eseguita mediante tecnica VMAT-SIB; il CTV1 (tumore primario) ha ricevuto 67.5-70.5 Gy, il CTV2 (stazioni linfonodali ad alto rischio) 60 Gy e il CTV3 (stazioni linfonodali a basso rischio) 55.5 Gy in 30 frazioni giornaliere. Piani clinici in modalità VMAT "dual-arc" (ST-VMAT) sono stati creati con il TPS Masterplan Oncentra. Per ogni paziente un nuovo piano (SW-VMAT) è stato ri-ottimizzato sulla base del piano già approvato ST-VMAT. I Muscoli Costrittori del Faringe (MCF) e i Laringei Sopra-glottici (MLSG) sono stati considerati gli OARs correlati alla disfunzione deglutitoria (D OARs). I MCF superiori (sMCF), medi (mMCF) ed inferiori (iMCF) sono stati contornati separatamente. La riduzione delle dosi medie ai sMCF, mMCF, iMCF e MLSG è stata imposta come nuovo obiettivo primario nella ottimizzazione dei piani SW-VMAT. La NTCP per la disfunzione deglutitoria è stata calcolata utilizzando il modello predittivo di Christianen et al. Il test di Wilcoxon signed-rank è stato utilizzato per confrontare i risultati delle due tecniche di ottimizzazione

Risultati. I piani SW-VMAT hanno mostrato la stessa copertura dei PTVs. Non sono state riscontrate differenze significative rispetto al risparmio delle parotidi e di tutti gli altri OARs. Per i MCF e i MLSG, le dosi medie, la V60 e la V65 sono risultate significativamente più basse con piani SW-VMAT. La dose media del sMCF è stata ridotta di 3.7 Gy e quella del MLSG di 4.6 Gy; la V60 è diminuita dall'82% al 65% per il sMCF e dal 63% al 46% per il MLSG. La riduzione media dei valori di NTCP per la tossicità RTOG G2 4 della disfunzione deglutitoria è stata del 9.2% (range: 4.4-16.9%). La riduzione della dose registrata con i piani SW-VMAT è risultata correlata alla localizzazione del tumore primitivo, alle sue dimensioni e al volume di sovrapposizione con i D OARs

Conclusioni: Il risparmio delle strutture deglutitorie ottenuta è fattibile usando la tecnica SW-VMAT, con significativa riduzione della NTCP per la disfagia rispetto alla tradizionale tecnica ST-VMAT.

P070

LA RADIOTERAPIA NEL SARCOMA PARAMENINGEO DELL'ETÀ PEDIATRICA: ANALISI DELLO STUDIO EPSSG 2005

G. Scarzello, A. Cameron¹, V. Bernier², T. Boterberg³,
G. Janssens, H. Mandeville⁵, M. Ramos⁶

UOC di Radioterapia, IOV-IRCCS, Padova; ¹Radiation Therapy Dpt., University Hospital of Bristol, UK; ²Radiation Therapy Dpt. Centre A. Vautrin, Nancy, France; ³Radiation Therapy Dpt., University Hospital of Gent, Belgium; ⁴Radiation Therapy Dpt., University Hospital of Utrecht, The Netherlands; ⁵Radiation Therapy Dpt., The Royal Marsden Cancer Center, Sutton, UK; ⁶Radiation Therapy Dpt., Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Al 15 aprile 2015 risultano registrati 348 pazienti portatori di rhabdomyosarcoma parameningeo, arruolati in 14 nazioni: 203 maschi e 145 femmine, 8 con età inferiore a 1 anno, 96 compresa fra 2 e 3 anni, 144 fra 4 e 9, 89 fra 10 e 17 e 11 superiore a 18. Dopo revisione istologica centralizzata, si contano 78 RMS alveolari, 11 botroidi, 244 embrionali, 2 misti embrionali-alveolari, 5 RMS non altrimenti specificati, 6 alveolari solidi e 2 leiomiomatosi. Dopo stadiazione, 49 risultano T1, 297 T2 e 2 TX; 123 con lesione inferiore a 5 cm, 213 superiore e 12 con dimensioni non note; 261 N0, 80 N1 e 7 NX. In accordo al protocollo, 71 vengono stratificati nel gruppo "standard risk", 244 nell'"high risk" e 33 nel "very high risk". Sono disponibili i dati della RT per 296 pazienti: 42 su 53 di età inferiore a 3 anni hanno ricevuto RT; come 238 su 243 di età superiore, 5 bambini non sono stati trattati, 4 per progressione in corso di CT ed 1 per decisione del centro dopo remissione istologicamente dimostrata alla seconda chirurgia. La RT è stata erogata a 48 bambini in remissione completa, a 191 in remissione parziale e a 8 con malattia stabile; per 16 pazienti il dato è non valutabile o non noto. 188 sono stati irradiati con fotoni, 9 con elettroni, 7 con cobalto 60, 2 con brachiterapia, 62 con protoni, 2 con fotoni ed elettroni e per 2 il dato non è disponibile. 211 sono stati trattati sul tumore primitivo, 59 sul primitivo e i linfonodi loco regionali, 1 sul primitivo e la parotide e 1 sul rinofaringe e la base cranica. Il target comprende il volume tumorale alla diagnosi per 193 bambini e il volume residuo post CT per 4; per 75 il dato non è noto. Al momento della RT, 48 pazienti erano in remissione completa, 199 in remissione parziale e per 16 il dato non è noto. La dose varia da 36 a 59.4 Gy, in rapporto al gruppo di rischio. Ad un follow-up mediano di 43 mesi, sono disponibili i dati di outcome di 311 su 348 bambini: si registrano 119 recidive, 40 locali, 4 linfonodali, 4 locali più linfonodi, 3 locali più metastasi, 2 locali più linfonodi più metastasi, 27 metastasi, 30 progressioni di malattia e 2 progressioni più metastasi. Al momento attuale, 106 pazienti sono deceduti, 20 sono vivi in remissione dopo CT, 12 sono vivi con sospetto di malattia residua, 166 sono vivi in prima remissione completa e 7 in seconda remissione. Visti i risultati non soddisfacenti si propone un'escalation di dose su volume PET correlato per lo studio EpSSG 2016.

P071**PET/TC E VOLUMI CLINICI NELLA RADIOTERAPIA DEI TUMORI TESTA COLLO**

L. Perrone¹, A. Destito², R. Molè², E. Mazze²,
M. Santoro², M.A. Molinaro², D. Pingitore²,
C. Bianco¹

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro;
²U.O. Radioterapia Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" di Catanzaro, Italia

Scopi: Valutare il contributo della tomografia ad emissione di positroni (PET/TC) nella definizione del Gross Tumor Volume (GTV) e del Clinical Target Volume del tumore primitivo e dei linfonodi locoregionali nei tumori testa-collo.

Materiali e Metodi: Da Gennaio a Dicembre 2013 sono stati presi in esame 22 pazienti con tumore testa-collo, sottoposti a TC di simulazione con apparecchio Toshiba Aquilion. È stata eseguita una prima definizione dei volumi di trattamento con l'ausilio delle immagini TC ed una seconda definizione degli stessi con l'ausilio di immagini PET/TC diagnostiche. Si sono poi valutate la sovrapponibilità, con test di significatività statistica, dei rispettivi GTV e CTV ottenuti con ognuna delle due metodiche, nonché l'utilità delle immagini PET/TC nel prevenire errori topografici per una più accurata delimitazione del target, con conseguente risparmio dei tessuti sani peritumorali e minore tossicità agli organi a rischio (OAR). Inoltre si è valutata l'influenza delle due diverse tecniche di imaging nella stadiazione TNM, aspetto importante per la pianificazione del trattamento

Risultati: In 14 pazienti su 22 la stadiazione TNM ottenuta con le immagini PET/TC è risultata sovrapponibile a quella effettuata con le immagini TC, ma nel 36% dei casi il GTV del tumore primitivo definito con l'ausilio della PET/TC era significativamente più piccolo e circoscritto di quello definito con la TC ($p < 0,018$) e ciò ne permetteva una migliore definizione rispetto agli OAR che potevano così essere meglio preservati; in 5 pazienti la più accurata definizione dei margini tumorali resa possibile dalle immagini PET/TC ha prodotto un T diverso da quello valutato con la TC; in 3 pazienti la metodica PET/TC ha permesso di individuare metastasi ai linfonodi locoregionali non valutabili con le immagini TC. Non si è osservata variazione significativa dei volumi linfonodali

Conclusioni: La PET/TC aiuta il radioterapista nella pianificazione ed individuazione di aree trattabili per presenza di malattia non evidenziate alle immagini TC, permette la realizzazione di target più precisi e volumi clinici di trattamento meglio definiti, in alcuni casi con migliore preservazione degli OAR e minore tossicità. È dunque raccomandato eseguire una PET/TC prima della pianificazione radioterapica al fine di ottenere una più adeguata pianificazione del trattamento nei tumori testa-collo.

P072**SEGMENTAZIONE AUTOMATICA DI GLIOMI CEREBRALI PER LA PREPARAZIONE DEI PIANI DI TRATTAMENTO RADIOTERAPICI**

M. Vannini¹, G. De Nunzio², B. Tafuri², M. Donativi²,
L. Pirtoli³, A. Castellano⁴, L. Mazzone⁵, G. Rubino¹

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese; ²Dipartimento di Matematica e Fisica, Università del Salento (Lecce), Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sezione di Lecce; ³Unità di Radioterapia, Dip. di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; ⁴UOC di Neuroradiologia, Istituto Scientifico San Raffaele e Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ⁵Unità Operativa Complessa di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Italia

Scopo: I gliomi maligni sono tumori aggressivi del SNC. Il gold standard di trattamento prevede un iniziale tempo chirurgico seguito da trattamento concomitante radio/chemioterapico e da una chemioterapia sequenziale con temozolomide. Il contouring radioterapico consiste nell'individuazione di due volumi da trattare con dosi diverse: il tumore macroscopicamente evidente e una regione (edema) di verosimile infiltrazione. Per rendere più affidabile il contouring il radioterapista si avvale delle immagini TC di centraggio e di immagini RM diagnostiche. In questo lavoro un software CAD (Computer-Assisted Detection) è impiegato per la delineazione dei volumi di trattamento in pazienti affetti da glioblastoma, per ottenere un contouring rapido e operator independent. Sono analizzati i risultati della segmentazione rispetto al contouring manuale, e il post-processing atto a rendere i volumi contornati conformi alle necessità radioterapiche.

Materiali e Metodi: Il dataset consta delle immagini di 21 pazienti trattati per glioblastoma presso la UOC di Radioterapia di Siena. Per ogni paziente si dispone di immagini TC di centraggio (spirale), e RM diagnostiche ad esse coregistrate. Le immagini RM (16 sequenze T1 mdc, 6 T2 Flair, 13 Flair Fat Sat) sono state impiegate per meglio identificare le regioni di tumore macroscopico ancora in sede (GTV) e l'edema circostante (CTV). Le immagini, comprendenti volumi di trattamento e strutture a rischio, sono state utilizzate per il training di GliCAD, un sistema CAD per il contouring e il calcolo della volumetria dei gliomi cerebrali in RM convenzionale e DTI.

Risultati: La segmentazione è stata effettuata in Leave One Patient Out (LOPO): il CAD è stato applicato a turno a ciascuna immagine, previo allenamento sulle restanti. In tutte le immagini, il CAD ha delineato la struttura del tumore con buona accuratezza. Una fase di post-processing è stata necessaria per eliminare saltuari falsi positivi e per rendere i volumi individuati conformi alle esigenze del trattamento radioterapico. Parte del post-processing è automatico, con alcuni interventi manuali di verifica e raffinamento.

Conclusioni: Il metodo proposto, sebbene sia in fase di messa a punto e non totalmente automatico, è promettente. insieme all'uso di sistemi automatici per l'in-

dividuaione delle strutture a rischio, la procedura può risultare di utilità per ottimizzare la preparazione dei piani di trattamento radioterapico in pazienti con gliomi cerebrali

P073

VALUTAZIONE DELLE MODALITÀ DI RECIDIVA ED OUTCOME CLINICO IN UNA SELEZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE DEL TESTA-COLLO SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA TRATTATI SU CTV-HD POST-CHEMIOTERAPIA D'INDUZIONE.

P. Tini, V. Nardone, P. Pastina, G. Battaglia, G. Rubino, T. Carfagno, L. Sebaste, L. Pirtoli

UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia

Scopo: Lo scopo di questo lavoro è analizzare l'outcome clinico e le modalità di recidiva in pazienti affetti da neoplasie del distretto testa-collo trattati con IMRT su volumi residui post-chemioterapia di induzione.

Materiali e Metodi: Lo studio prende in esame una casistica comprendente 18 pazienti trattati con chemioterapia di induzione (TPF) e successivamente con radioterapia ad intensità modulata con boost simultaneo concomitante (IMRT-SIB) presso la U.O.C. di Radioterapia dell'Università di Siena, Policlinico Santa Maria alle Scotte, da Maggio 2010 fino a Gennaio 2015. I volumi di trattamento comprendevano la definizione di un CTV-IR, CTV-HR e CTV-HD (GTV-T e GTV-N +0,5 cm). Il CTV-HD era stato definito sul come il residuo di malattia (T e N) post-induzione mentre i CTV-IR e CTV-HR non venivano modificati dopo la CHT di induzione. La dose prescritta prevedeva per il PTV-HD una dose variabile compresa tra i 70 e i 66 G. Abbiamo valutato le modalità di recidiva (in field, loco-regionali o a distanza) e l'outcome clinico in termini di Overall Survival (OS) e Progression Disease Free-Survival (DFS) tra i pazienti selezionati ed una popolazione di confronto di pazienti affetti da neoplasie del testa-collo trattati senza chemioterapia di induzione.

Risultati: Il pattern di recidiva per la popolazione selezionata non mostrava una differenza statisticamente significativa rispetto alla popolazione di confronto non sottoposta a chemioterapia di induzione ($p=0,92$). In particolare, veniva registrata una sola persistenza di malattia nella regione in-field tra i 18 pazienti con trattamento su volume residuo. I tassi di OS a 12 mesi era del 83% nei pazienti selezionati e 80% nella popolazione di confronto ($p=0,98$) mentre per la DFS erano rispettivamente del 80% e 83% ($p=0,97$). La mediana di OS e DFS non erano raggiunte in nessuna delle due popolazioni.

Conclusioni: Nonostante le attuali raccomandazioni di definire i volumi di trattamento pre-chemioterapia di induzione, i nostri dati, seppur estrapolati da una casistica di numero esiguo, sembrano mostrare che una riduzione del solo CTV-HD (sia sul T che sull'N) non sembra compromettere l'outcome clinico dei pazienti né modificare i pattern di recidiva della malattia.

P074

VALUTAZIONE DOSIMETRICA COMPARATA FRA RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA CON BOOST INTEGRATO SIMULTANEO (IMRT-SIB) E TERAPIA VOLUMETRICA MODULATA A DOPPIO ARCO (VMAT) NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DEL CAVO ORALE (CRCO) LOCALMENTE AVANZATO

R. D'Agostino¹, D. Sabatino⁴, A. Errico¹, A. Natuno¹, G. Squeo¹, S. Carbone¹, D. Di Cosmo¹, A.M. Cicoria², A. De Zio², C.M. Malcangi², A. Lamacchia³, G. Lovino², S. Bambace¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari; ³Borsista LILT c/o U.O.C. Radioterapia Barletta; ⁴Fisica sanitaria, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta, Italia

Scopo: Confrontare le 2 tecniche in termini di copertura di dose al target mediante l'indice di conformità (CI) e di omogeneità (HI) e di risparmio di dose agli organi a rischio (OAR) attraverso i constraints del QUANTEC

Materiali e Metodi: Abbiamo reclutato 9 pazienti (pz) affetti da CRCO (stadio II-IV) trattati con piani di cura IMRT-SIB presso l'ospedale Dimiccoli di Barletta e confrontati con piani eseguiti con tecnica VMAT. L'età mediana (M) è 58 anni, range (r)45-78. Tutti hanno effettuato chemioterapia (CHT) concomitante a base di platino. Gli OAR contornati sono stati quelli di routine ma la nostra attenzione si è focalizzata sulle parotidi (P). I volumi clinici sono: PTV 54 (aree a basso rischio di metastatizzazione); PTV 59,4 (aree ad alto rischio); PTV 66/69,9 (malattia macroscopica). Risultati: la M del CI per il PTV 54 è 1,73 (r 1,35-2,13) nella IMRT-SIB e 1,64 (1,27-2,25) nella VMAT; per il PTV 59,4 1,5 nella IMRT-SIB (r 1,29- 2,36) e 1,4 (r 1,17-2,07) nella VMAT; per il PTV 66/69,9 1,23 (r 1,11-1,58) nella IMRT-SIB e 1,1 (r 0,99-1,5) nella VMAT. Per l'HI la M per il PTV54 è 0,72 (r 0,44-1,07) nella IMRT-SIB e 0,6 (r 0,32- 0,75) nella VMAT; per il PTV59,4 0,65 (r 0,36-0,99) nella IMRT-SIB e 0,5 (r 0,27-0,66) nella VMAT; per il PTV66/69,9 0,39 (r 0,14-1,35) nella IMRT-SIB e 0,31 (r 0,1-0,45) nella VMAT. La M della dose media alle P è 28Gy (r 25,4-40,7) nella IMRT-SIB e 26,2Gy (r 22,9- 36,2) nella VMAT. La M delle Unità Monitors (UM) nella IMRT-SIB è 1724 (r 1186-2290), nella VMAT è 634 (r 520-801).

Conclusioni: La VMAT evidenzia maggiore omogeneità e conformità di dose, rispetto alla IMRT-SIB, senza differenze statisticamente significative. Gli OAR ricevono dose inferiore nella VMAT, soprattutto le parotidi, con minore compromissione quali-quantitativa della saliva e di vita del pz. A favore della VMAT c'è il risparmio di UM e di durata del trattamento, differenza statisticamente significativa rispetto alla IMRT-SIB. I dati presentati, in linea con quelli di letteratura, confermano che, sebbene l'IMRT-SIB sia adeguata nel trattamento del CRCO, la VMAT permette di ottimizzare gli indici terapeutici e razionalizzare le risorse tecnologiche.

P075**RUOLO POTENZIALE DELLA TC CON MDC DEL DISTRETTO ORL CON STUDIO DELLA PERFUSIONE NELLA DEFINIZIONE DEI VOLUMI CLINICI NELLA RADIOTERAPIA DEL DISTRETTO TESTA-COLLO**

P. Ferrazza¹, P. Cocuzza¹, F. Pancrazi², L. Faggioni², N.L.V. Cernusco³, F. Matteucci¹, L. Fatigante¹, S. Ursino¹, M.G. Fabrini¹

¹UO Radioterapia Univ. Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; ²UO Radiodiagnostica 1 Univ. Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; ³U Radioterapia, Centro Oncologico Fiorentino, Italia

Obiettivo: L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare le variazioni dei valori dei parametri perfusionali tumorali tra il pre e post-trattamento nei pazienti affetti da HNC localmente avanzato sottoposti a radiochemioterapia concomitante esclusiva con intento curativo e di correlarle con la risposta PET/CT post-trattamento.

Materiali e Metodi: Tutti i pazienti sono stati sottoposti a stadiazione pre-trattamento mediante una panendoscopia del distretto ORL con biopsia, TC con m.d.c. del distretto ORL con studio della perfusione e FDG-PET/CT total body. Il follow-up ha previsto una valutazione precoce a 3 settimane con TC perfusionale e successivamente a 3 mesi dal termine della RT con TC perfusionale e FDG-PET/CT. Il trattamento RT/CTRT è stato eseguito con tecnica VMAT-SIB con fotoni X di energia 6 MV, previa individuazione alla TC di centraggio di 2 o 3 volumi in base allo stadio clinico di malattia (CTV high dose, CTV high risk, CTV low risk)

Risultati: Dal Luglio 2012 al Luglio 2014 sono stati arruolati 25 pazienti affetti da neoplasia non operata del distretto testa-collo, candidati a trattamento radioterapico esclusivo ad intento radicale, associato o meno a chemioterapia o Cetuximab concomitante. All'analisi statistica la variazione dei singoli parametri perfusionali (BV, BF, MTT, PS) tra il baseline ed il post-trattamento è risultata significativa ($p < 0.05$) per tutti i parametri sia a 3 settimane che a 3 mesi ad eccezione dell'MTT a 3 settimane ($p = 0,241$). L'analisi statistica ha mostrato inoltre una correlazione ai limiti della significatività per il BV e il PS (rispettivamente $p = 0.078$ e $p = 0.084$), ovvero i pazienti che hanno un elevato valore di questi parametri (e quindi maggiore perfusione ematica con maggiore ossigenazione e diffusione degli agenti chemioterapici) alla TC baseline sembrano avere una maggior probabilità di andare incontro ad una risposta metabolica completa valutata mediante PET/CT.

Conclusioni: La CTP è una metodica relativamente recente e non ancora validata nell'utilizzo nella pratica clinica quotidiana. La valutazione della perfusione tumorale e l'individuazione delle aree ipossiche mediante questa metodica potrebbe essere impiegata nella definizione dei volumi radioterapici per selezionare neoplasie che possano beneficiare ad esempio di un sovradosaggio concomitante maggiore rispetto a quello attualmente impiegato. A questo scopo è comunque necessario un follow-up più lungo e una maggiore numerosità del campione.

P076**UTILIZZO DELL'IMAGING MORFOLOGICO E FUNZIONALE NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA DELLA TESTA E DEL COLLO PER DETERMINARE IL TARGET OTTIMALE**

M. Santoro, M. Molinaro, E. Pecora, E. Cervo, M. Levote, A. Pingitore, A. Chirillo, L.R. Fabiano, M. Lacaria, V. Margheriti, D. Pingitore

U.O.C. di Radioterapia Oncologica e Radiobiologia, Dipartimento di Onco-Ematologia, Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italia

Scopo. Le moderne tecniche di radioterapia richiedono una ri-valutazione delle metodiche di delineazione del target volume. La fluoro 18 fluorodeossiglucosio (FDG) tomografia ad emissione di positroni (PET) è spesso utilizzata nella pianificazione radioterapica per determinare l'entità del tumore. Le informazioni funzionali aumentano l'accuratezza nella delineazione del target e quindi nel trattamento del tumore e l'estensione di malattia riducendo la dose a tessuti sani circostanti. Al fine di determinare il Gross Tumor Volume (GTV) ottimale e la relazione tra i volumi determinati sulla base della Tomografia Computerizzata (CT), 18F-FDG e la Risonanza Magnetica (MRI) sono state studiate le tre metodiche di imaging morfologico e funzionale nella pianificazione del target dei tumori del distretto testa-collo

Materiali e Metodi: Sono stati valutati dodici pazienti con neoplasia della testa e del collo (HNC). Tutti i pazienti erano stati sottoposti a TC, Risonanza Magnetica e 18F-FDG-PET prima del trattamento radioterapico. La TC, RM, PET sono state effettuate con i pazienti immobilizzati in una maschera termoplastica personalizzata, e le immagini sono state co-registrate e i GTVs ottenuti con le tre modalità sono stati confrontati

Risultati: Non è stata nessuna differenza significativa tra i GTVs, definiti alla TC o alla RM, mentre GTVs ottenuti mediante PET sono risultati più piccoli

Conclusioni: CT, MRI e PET FDG forniscono informazioni indipendenti sul tumore e forniscono informazioni sulle caratteristiche del tumore. La PET può essere complementare ai dati anatomici della Tomografia Computerizzata o Risonanza Magnetica. Inoltre, il ruolo potenziale di PET per il monitoraggio della risposta precoce, della modifica il trattamento, e della selezione dei pazienti su cui effettuare un boost radioterapico deve rimanere in un ambito di ricerca clinica.

P077**RADIOTERAPIA (RT) ADIUVANTE DELLA PARETE TORACICA DOPO MASTECTOMIA E RICOSTRUZIONE: VALUTAZIONE DI ADEGUATEZZA DEL PIANO DI CURA ED OUTCOME DI TOSSICITÀ**

S. Giudici, M.R. Lucido, M. Bertocchi, F. Maggio, Z. Coccorullo¹, M. Porzio², E. Zucch², M. Orsatti

ASL1 Imperiese-S.C.Radioterapia; ¹ASL1 Imperiese-S.C.Oncologia; ²ASL1 Imperiese-S.S.D.Fisica Sanitaria, Italia

Scopo: Vari autori riportano dati sull'effetto detrimentalmente di espansore o protesi definitiva sulla qualità dei piani di cura per il trattamento adjuvante della parete toracica (PT). Inoltre elevate sono le percentuali di complicanze tardive (20-70%), di estrusione della protesi (17-35%) e di impatto negativo sul risultato cosmetico. L'analisi della nostra casistica si è proposta di valutare gli aspetti fisico-dosimetrici di adeguatezza dei piani di cura e l'outcome clinico

Materiali e Metodi: Dal 2011 al 2014 26 pazienti (pts) sottoposte a mastectomia, dissezione ascellare e posizionamento di espansore (23) o protesi definitiva (3) hanno ricevuto RT 3D conformazionale adjuvante della PT e della regione sovraclaveare (svc) omolaterale, mediante l'impiego di fotoni ad alta energia (6, 10,18 MV), con dose totale di 48.3 Gy/21 frazioni su PT e 46 Gy/20 frazioni su regione svc (ipofrazionamento moderato). Le caratteristiche delle pts sono riportate nella Tabella1. Sono state pertanto analizzate la D90 e D95 al target, la V25, V30, V40 e V50 del cuore, la V20 del polmone omolaterale e la tossicità (tox).

Risultati: La D90 media sulla PT è stata del 92.3%; la D95 media sul regione svc 94.9%. A fronte di una Dmax media al cuore di 29.7Gy in tutte le pts e di 47.2Gy nelle pts trattate a sinistra, per tutte si sono potute ottenere V25<10%, V30<20cm³, la V40<10cm³ e la V50<2cm³. La V20 media al polmone omolaterale è risultata di 15.3Gy. Relativamente alla tossicità: eritema G1 10, G2 14, G3 0; disfagia G1 10, G2 14, G3 1. Solo una paziente ha interrotto la RT alla dose di 27.6Gy per deiscenza della ferita imputabile complicanza postchirurgica e ha sviluppato recidiva locale a 26 mesi. 7 pts hanno sviluppato metastasi scheletriche e per questo non sono state avviate a ricostruzione definitiva. Delle 18 attualmente NED: 3 avevano protesi definitiva ab inizio e non hanno presentato alcuna tox tardiva; 5 hanno completato la sostituzione dell'espansore con protesi; 9 sono in attesa di realizzarla. In nessun caso si è sviluppata fibrosi severa.

Conclusioni: I dati emersi dalla nostra casistica evidenziano che la pianificazione di RT con tecnica 3D conformazionale della parete toracica dopo ricostruzione consente di ottenere piani di cura adeguati per copertura del target e rispetto dei constraints di dose a cuore e polmoni. La tox acuta è risultata di entità accettabile e nessuna tox tardiva ha reso necessaria la rimozione della protesi.

Tabella. Caratteristiche Dei Pazienti

PARAMETRI	%
ISTOLOGIA	
DUTTALE	58
LOBULARE	19
MISTO	
GRADING	
G1	12
G2	50
G3	38
STADIO T	
T0	8
T1	42
T2	38
T3	12
STADIO N	
N0	23
N1	12
N2	46
N3	19
CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE (ANTRACICLINE+TAXANI)	
SI	50
NO	50
CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE	
SI	42
NO	58
ETA' ALLA DIAGNOSI	
MEDIA	47 aa.
RANGE	23-71 aa.

P078**USO DI CREMA ANTIINFIAMMATORIA + CREMA IDRATANTE NEL TRATTAMENTO PROFILATTICO E CURATIVO DELL'ERITEMA CUTANEO NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA PER NEOPLASIA MAMMARIA. SINOSI DI UNO STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO.**

P. Delia¹, G. Sansotta¹, P. Frosina², B. Andidero², M. Mattace Raso², A. Santacaterina³, A. Platania³, S. Pergolizzi¹

¹U.O.C Radioterapia A.O.U. Messina, ²U.O.C. Radioterapia, P.O. S. Vincenzo Taormina, ³Servizio Di Radioterapia, A.O. Papardo Messina, Italia

Razionale: Gli effetti collaterali della radioterapia sulla cute sono frequenti, e possono provocare una sospensione del trattamento. Non esiste una strategia terapeutica consolidata per la prevenzione della tossicità cutanea, anche se l'uso di determinati farmaci, la cui efficacia antinfiammatoria è ormai dimostrata, aiuta a diminuire l'insorgenza di tale problematica, e conseguentemente i problemi che ciò comporta. Tra questi farmaci rientra la nicotinamide, la quale inibisce la produzione di citokine infiammatorie.

Obiettivo dello studio: Obiettivo primario. Valutare l'efficacia della nicotinamide, utilizzata a scopo profi-

lattico e nel trattamento della tossicità cutanea. La tossicità cutanea sarà valutata secondo la classificazione RTOG, e corredata da documentazione fotografica. Obiettivi secondari: includono il miglioramento della RISR, nonostante la diversa disomogeneità di dose che generalmente si tende ad osservare, visto la differenza di volume trattato; la riduzione di eventi avversi (infezione cutanea), ed il relativo impatto sulla qualità della vita.

Disegno dello studio: Saranno arruolati tutti i pazienti affetti da neoplasia della mammella. A tutti i pazienti sarà prescritto la "NICOTINAMIDE reDERMA crema" + "REPARANCE crema", entrambi da applicare per due volte die, sulla zona trattata. La prima applicazione, sarà fatta già dal giorno di esecuzione dell' imaging di centratura, utile all'elaborazione del piano di cura radioterapico, e quindi continuata per tutta la durata del trattamento.

Criteri di esclusione: Pazienti con patologia psichiatrica nota e/o con deficit cognitivi. Pazienti con ipersensibilità alla sostanza attiva o ad uno qualsiasi degli eccipienti del farmaco.

Durata dello studio: I pazienti reclutati saranno osservati per tutta la durata della terapia radiante, ed anche per il mese successivo alla fine del trattamento.

P079

CLINICAL OUTCOME IN PAZIENTI (PZ) CON IMPIANTO PROTESICO PERMANENTE O ESPANSORE TEMPORANEO POST-MASTECTOMIA SOTTOPOSTE A RADIOTERAPIA (RT)

L. Pollara¹, F. Cuccia¹, V. Gruppuso¹, A. Spera¹, E. Greco², D. Cespuoglio², F. Sciumè²

¹Università degli Studi di Palermo, Scuola di specializzazione in Radioterapia; ²U.O.C. di Radioterapia - Arnas Civico Palermo, Italia

Obiettivo: Valutare gli eventi avversi acuti post-RT in pz sottoposte a mastectomia e successivo impianto di protesi permanente o espansore temporaneo

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2013 a Gennaio 2015 abbiamo arruolato 34 pz con carcinoma della mammella localmente avanzato trattate con chemioterapia neoadiuvante e successiva mastectomia totale con linfadenectomia omolaterale. In 20 pz era stato posizionato un espansore temporaneo e nelle restanti 14 una protesi definitiva. L'età media delle pz era 45 anni. In tutti i casi la radioterapia è stata effettuata con tecnica 3D conformazionale e con fotoni di energia 6 MV. La dose totale prescritta è stata di 50 Gy sul Clinical Target Volume (CTV), delineato comprendendo l'impianto mammario, e di 48 Gy sulle stazioni linfonodali sovraclaveari, con frazionamento convenzionale di 2 Gy/fr. Il polmone omolaterale è stato contornato usando l'outline tool, il cuore e il CTV sono stati contornati manualmente in accordo con le linee guida del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Il Planned Target Volume (PTV) è stato definito aggiungendo un margine di 5 mm attorno al CTV.

Discussione: La presenza di materiale ad alta densità

all'interno dell'espansore mammario è responsabile di un'alta disomogeneità nella distribuzione di dose rispetto al materiale omogeneo delle protesi permanenti. La disomogeneità di dose si attesta in un range del 10-15 % attorno alla regione della valvola, come descritto in letteratura. Ciò detto, abbiamo focalizzato il presente studio sulla ricerca di eventuali differenze, in termini di tossicità cutanea, rilevate durante e dopo trattamento radiante. Le pz sono state clinicamente valutate utilizzando la scala di tossicità cutanea RTOG. Nell'80% delle pz abbiamo riscontrato un valore di tossicità G1 e nel restante 20% un valore G2. Non si è registrato alcun caso di tossicità G3 o G4. A 1 e 3 mesi di follow-up tutte le pz presentavano ipercromia cutanea (G1). Non si sono rilevate significative differenze in relazione ai 2 diversi impianti protesici (permanente o espansore temporaneo).

Conclusioni: Allo stato attuale, i dati pubblicati in letteratura sull'outcome estetico in pz con ricostruzione mammaria sottoposte a trattamento RT sono inconclusivi e contraddittori. Nel nostro studio non abbiamo rilevato significative differenze in termini di tossicità cutanea tra pz con impianto permanente e pz con espansore temporaneo e l'outcome estetico è risultato paragonabile nei 2 gruppi trattati.

P080

RADIOTERAPIA POST-MASTECTOMIA NEL CANCRO DELLA MAMMELLA: RICOSTRUZIONE MAMMARIA IMMEDIATA E OUTCOME CLINICO

I. De Francesco, G. Pomponi, M. Aconstantinesei, A. Pieroni, F. De Felice, R. Caiazzo, N. Bulzonetti, D. Musio, V. Tombolini.

Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomopatologiche - Policlinico Umberto I - Sapienza Università di Roma, Italia

Scopo: Valutare la tossicità tardiva e l'eventuale presenza di recidiva locale, metastasi linfonodale o a distanza, in pazienti affette da neoplasia mammaria e sottoposte a mastectomia con posizionamento di protesi o espansore e successiva RT

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato 300 pazienti affette da neoplasia mammaria e sottoposte a mastectomia, trattate presso il nostro centro tra il 2009 e il 2012. Di queste, 10 hanno effettuato ricostruzione immediata con espansore (5 pazienti) o protesi definitiva (5 pazienti), prima di effettuare RT, ricevendo una dose di 50 Gy con tecnica a fasci esterni, a livello della parete toracica e dei linfonodi sovraclaveari. Tutte le pazienti hanno effettuato un follow up minimo di 2 anni.

Risultati: Nel gruppo di pazienti con espansore, due hanno sviluppato, nei mesi successivi alla RT, indurimento della cute e del tessuto sottocutaneo, per cui hanno effettuato lipofilling prima di posizionare la protesi definitiva. Le pazienti erano state trattate nel 2010 e nel 2012 e attualmente non presentano complicanze tardive. Altre 3 pazienti non hanno avuto effetti collaterali. Nel gruppo di pazienti in cui è stata posizionata protesi definitiva, 1 paziente ha avuto tossicità acuta G3

a livello della piega sottomammaria, risoltasi poche settimane dopo il termine della RT. Tuttavia a distanza di 3 anni ha sviluppato raccolte fluide sottocutanee nella stessa sede, recidivanti nonostante terapia medica e chirurgica (drenaggio). 2 pazienti non hanno avuto complicanze post trattamento. 1 paziente in seguito a RT ha sviluppato indurimento e retrazione del tessuto cutaneo e sottocutaneo, per cui ha dovuto effettuare intervento di lipofilling. 1 paziente ha sviluppato versamento periprotetico con leggero indurimento della protesi subito dopo RT. Il versamento si è risolto spontaneamente nei mesi successivi senza ulteriori complicanze eccetto un senso di tensione in corrispondenza della protesi. In entrambi i gruppi non ci sono stati casi di recidiva loco-regionale o metastasi a distanza

Conclusioni: la ricostruzione mammaria prima della RT è associata ad una maggiore incidenza di complicanze tardive e contrattura capsulare. Nel nostro gruppo di pazienti 2/5 con espansore hanno dovuto effettuare intervento di lipofilling, mentre 3/5 con protesi hanno presentato tossicità acuta e tardiva ed in una le raccolte fluide sottocutanee sono recidivanti. Il numero non elevato di pazienti non consente un confronto tra le due metodiche.

P081

ESITO COSMETICO E TOSSICITÀ DA RADIOTERAPIA NELLE PAZIENTI SOTTOPOSTE A MASTECTOMIA E RICOSTRUZIONE PLASTICA IMMEDIATA: ANALISI SU 40 PAZIENTI

M. Gatti¹, A. Salatino¹, G. Belli¹, A. Maggio², A. Rivolin⁴, R. Ponzone³, A. Di Dia², A. Miranti², P. Gabriele¹

¹Direzione di Radioterapia, ²Direzione di Fisica Sanitaria, ³Direzione di Chirurgia Ginecologica, ⁴Direzione di Chirurgia Plastica, Istituto di Candiolo-Fondazione del Piemonte per l'Oncologia, IRCCS, Italia

Introduzione: I progressi nel campo della chirurgia plastica ed oncologica consentono oggi ad un numero elevato di pazienti di usufruire, dopo mastectomia (Mst), di una ricostruzione mammaria immediata, con un impatto positivo in termini economici e psicologici. Tuttavia è necessario valutare l'interferenza del trattamento radiante con la ricostruzione plastica eseguita e l'impatto sulle possibili sequele e quindi qualità della vita della paziente

Materiali e Metodi: Da maggio 2010 a giugno 2015 abbiamo analizzato la tossicità acuta, la tossicità cronica e l'esito cosmetico di 40 pazienti con età media di 52 ± 10 anni sottoposte a Mst seguita da ricostruzione immediata con protesi (88%) o con tessuto autologo (13%) e successiva radioterapia adiuvante. 27 pazienti sono state sottoposte a Mst con conservazione del complesso areola-capezzolo (Nac-Sparing Mastectomy) delle quali 6 con pessi periareolare. 12 pazienti sono state sottoposte a Skin reducing Mastectomy (30%) e 1 paziente è stata sottoposta a Skin Sparing Mastectomy. La scelta della dose radioterapica è stata di 50 Gy

sulla parete toracica e sui linfonodi sovraclaveari omolaterali somministrata mediante utilizzo di raggi X da 6MV erogati dal Linac (32pz), o mediante Tomotherapy (8pz)

Risultati: Con un follow-up medio di 27±16 mesi e utilizzando la scala di tossicità acuta e cronica dell'RTOG abbiamo osservato una tossicità acuta di grado I nel 79% dei pazienti e di grado 2 nel 3%, mentre non è stata osservata alcuna tossicità nel 18% dei pazienti. La tossicità tardiva è stata assente nel 78% dei casi e di grado I nel 22% dei casi. Nel 61% dei pazienti non sono state osservate complicanze post-operatorie, nel 18% dei casi è stata osservata retrazione capsulare mentre nel 21% dei casi è stata necessaria la rimozione della protesi. In nessun caso sono state osservate ulcere post-operatorie. L'esito cosmetico è stato analizzato secondo i criteri di Harvard ed è stato considerato ottimo nell'8% dei casi, buono nel 42% dei casi, discreto nel 13% dei casi e scarso nel 37% dei casi

Conclusioni: La nostra esperienza benché analizzata al momento su un numero limitato di casi ci conferma così come osservato dai dati della letteratura che la ricostruzione mammaria immediata, qualunque sia la modalità utilizzata, non costituisce una controindicazione al trattamento radiante. Tuttavia la paziente deve essere adeguatamente informata sui vantaggi dell'impiego della RT e sulle possibili sequele tardive

P082

ISTOGRAMMA DOSE-SUPERFICIE E PREDIZIONE DELLA TOSSICITÀ CUTANEA ACUTA IN PAZIENTI IRRADIATE DOPO TERAPIA CHIRURGICA CONSERVATIVA PER CANCRO DELLA MAMMELLA

F. Pastore¹, M. Conson^{1,2}, V. D'Avino², G. Palma², R. Liuzzi¹, R. Solla^{1,2}, A. Farella¹, F. Pini¹, F. Piccolo¹, L. Cella^{1,2}, R. Pacelli^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università "Federico II", Napoli; ²Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Napoli, Italia

Scopo: La tossicità cutanea acuta di grado severo dopo irradiazione della mammella è un effetto collaterale che peggiora la qualità di vita delle pazienti e che, in caso di chirurgie ricostruttive, può influire negativamente sull'operato del chirurgo plastico. Lo scopo del nostro studio è lo sviluppo di modelli predittivi (NTCP) della la tossicità cutanea acuta radioindotta di grado severo in pazienti affette da cancro della mammella.

Pazienti e Metodi: Sono state considerate 140 pazienti consecutive candidate a radioterapia (RT) conformazionale dopo trattamento chirurgico conservativo per cancro mammario. La tossicità cutanea acuta radioindotta (RIST) era valutata prospetticamente. La RIST era classificata secondo il sistema del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Istogrammi dose superficie (DSHs) della struttura corporea nella regione mammaria erano estratti e utilizzati come rappresentativi della dose alla cute. Le caratteristiche del paziente (incluso il fototipo ed eventuali preesistenti condizioni patologiche)

che della cute), della neoplasia e del trattamento erano analizzate insieme ai DSHs. La modellizzazione dell'NTCP veniva effettuata secondo i modelli di Lyman-Kutcher-Burman (LKB) e di regressione logistica multivariata con tecniche di ricampionamento "bootstrap". La valutazione dei modelli era effettuata mediante il coefficiente di Spearman e l'area della curva ROC.

Risultati: Al completamento della RT, 139 (99%) pazienti avevano sviluppato RIST di qualsiasi grado. RIST G3 era stata sviluppata da 11 su 140 (8%) pazienti. RIST G1-G2 risultava presente a 40 giorni dalla fine del trattamento radioterapico in 6 (4%) pazienti. Utilizzando i DSHs per la modellizzazione LKB della RIST di grado severo (RTOG G3 vs. G0-2), la stima dei parametri risultava essere $TD50=39$ Gy, $n=0.38$ ed $m=0.14$ [$Rs=0.25$, area sotto la curva (AUC)= 0.77, $p=0.003$]. Con l'analisi multivariata, il modello più predittivo per la RIST di grado severo includeva 2 variabili, la superficie che riceveva una dose uguale o maggiore di 30 Gy (S30) e la psoriasi [$Rs=0.32$, AUC= 0.84, $p<0.001$].

Conclusioni: Utilizzando i DSHs come rappresentativi della dose alla cute, il parametro n del modello LKB risultava compatibile con un effetto di superficie per la cute. Una buona predizione di tossicità si otteneva utilizzando un modello "data driven" che includeva un parametro dosimetrico quale l'S30 e una condizione patologica della cute preesistente quale la psoriasi come fattore clinico.

P083

VALUTAZIONE DELLA DOSE SU PARETE TORACICA IN PRESENZA DI ESPANSORE CON VALVOLA METALLICA: CONFRONTO TRA DUE METODI

R. Massafra¹, A. Nardone², A. Milella², L. Rella³, R. Necchia², M. Lioce², P. Tamborra¹

¹UO Fisica Sanitaria IRCCS Oncologico G.Paolo II Bari; ²UO Radioterapia IRCCS Oncologico G.Paolo II Bari; ³DIM Sezione di diagnostica per immagini. Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Bari, Italia

Scopo: Nelle pazienti (pz) mastectomizzate la ricostruzione è effettuata con l'uso di espansori (TE) e protesi. Maggiori complicanze si osservano dopo irradiazione di un TE rispetto ad una protesi. La radioterapia (RT) su parete con TE presenta notevoli difficoltà per lo studio dosimetrico: la presenza della valvola metallica causa artefatti sulle immagini TC con alterazione della distribuzione di dose ed una diminuzione dell'accuratezza del calcolo con gli algoritmi normalmente utilizzati. La presenza di tale valvola determina un sovradosaggio non clinicamente significativo nelle zone adiacenti alla valvola (5-10 mm) ed un sottodosaggio del 10-15% per campi tangenziali nel cono d'ombra intercettato dalla stessa rispetto al fascio di radiazioni. Lo studio ha analizzato e confrontato le distribuzioni di dose di 6 pz con TE sottoposte a RT.

Materiali e Metodi: Per tutte le pz sono stati calcola-

ti 3 piani differenti sulla base dello studio di Chatzigiannis, eseguito con calcolo di Monte Carlo, che valuta la caduta di dose nel cono d'ombra proiettato dalla valvola del TE Magna-Site in un range tra il 7% e il 13% per fotoni di 6 MeV e dello studio di Chen che propone di variare lo Z della valvola, in modo da rendere l'algoritmo AAA in grado di calcolare correttamente la dose. Nel primo piano il calcolo è stato eseguito correggendo gli artefatti della TC, senza alterare lo Z della valvola; nel secondo è stato eseguito ponendo le HU della valvola pari a quelle della soluzione salina del TE. Inoltre si sono calcolate le unità monitor per un boost di dose del 10% nella zona d'ombra intercettata dalla valvola. Nel terzo piano la distribuzione di dose è stata calcolata impostando lo Z della valvola al valore trovato da Chen. Si è proseguito ad un confronto tra i 3 DVH.

Risultati: In 1 caso su 6 la differenza tra le dosi medie calcolate tra il 2° ed il 3° piano è stata superiore al 3%; nei restanti casi è stata comparabile. La differenza è stata per tutte le pz superiore al 3% quando si è confrontato il primo piano di cura con il secondo ed il terzo.

Conclusioni: A causa degli effetti dosimetrici della valvola è preferibile trattare pz con protesi; è ragionevole irradiare un TE solo se il volume interessato dall'attenuazione della valvola risulta piccolo (Thompson-Damast). Non è possibile seguire uno standard per il calcolo dosimetrico poiché le dimensioni del TE ed il volume del tessuto sottodosato variano per ciascuna pz.

P084

RADIOTERAPIA POST-MASTECTOMIA E CONTRATTURA DELLA CAPSULA PERI-PROTESICA: ANALISI CLINICA E ANATOMO-PATOLOGICA

C. Digesù¹, C. Lagreca², M.G. Fiorino², G. Macchia¹, S. Cilla³, M. Nuzzo¹, M. Ferro¹, V. Picardi¹, A. Di Stefano⁴, F. Palumbo², M. De Ninno⁵, S. Cammelli⁶, I. Ammendolia⁶, M. Pieri⁶, R. Di Cerce⁴, L. Di Lullo⁷, F. Pacelli², D. Smaniotto⁸, V. Valentini^{1,8}, F. Deodato¹

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Chirurgia Oncologica, ³UO Fisica Sanitaria, ⁴UO Ginecologia Oncologica, ⁵UO Anatomia Patologica, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁶UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna, Bologna; ⁸Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma; ⁷UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, Campobasso, Italia

Scopo: Individuare possibili meccanismi patogenetici responsabili della contrattura capsulare periprotetica (CCPP) nelle pazienti con carcinoma mammario sottoposte a ricostruzione mammaria con materiale eterologo post-mastectomia, in relazione o meno al trattamento radiante (RT)

Materiali e Metodi. Lo studio è stato condotto su pazienti che hanno sviluppato la CCPP dopo essere state sottoposte a ricostruzione mammaria (immediata o differita) più o meno RT. La CCPP è stata valutata sia

dal punto di vista clinico tramite lo score di Baker per quantificare dolore, rigidità, fermezza e dislocazione dell'impianto, sia dal punto di vista anatomopatologico dopo capsulectomia sub-totale con rimozione della porzione anteriore della capsula peri-protetica. Le pazienti sono state inoltre suddivise in 2 gruppi non randomizzati: A) pazienti irradiate (50/2 Gy sulla parete toracica, tecnica tangenziale field-in-field); B) pazienti non irradiate. Lo score di Baker e le osservazioni microscopiche (reazione simil-sinoviale, ialinosi, reazione vascolare e cellule giganti) sono state confrontate tra i 2 gruppi tramite analisi univariata e multivariata.

Risultati: L'analisi è stata condotta su 26 pazienti con CCPP (29 capsulectomie, poiché 3 bilaterali) osservate nel periodo tra Aprile 2012 e Febbraio 2015 (34 mesi). Ogni paziente ha sviluppato la CCPP entro l'anno dalla prima procedura ricostruttiva. Le caratteristiche dei 2 gruppi sono riportate nella Tabella. L'analisi univariata ha dimostrato un'associazione positiva tra score di Baker e RT (OR: 1.65), e tra ialinosi e RT (OR: 1.2). L'analisi multivariata ha confermato l'associazione tra grado di CCPP ed RT (OR: 17.9); la somministrazione di chemioterapia (OR: 4.3) e di ormonoterapia (OR: 48.44) sono risultate positivamente correlate con la CCPP in termini di grado di contrattura e reazione simil-sinoviale, rispettivamente.

Conclusioni: La radioterapia post-mastectomia è stata capace di influenzare significativamente l'insorgenza e la gravità della CCPP. Inoltre, tale complicanza, in relazione alla sua ben nota multifattorialità, è risultata essere influenzata anche da altre variabili. A tal proposito, è emerso il ruolo svolto anche dalla chemioterapia e dall'ormonoterapia nell'indurre modificazioni dell'intera architettura capsulare.

Tabella 1.

	GRUPPO 1	GRUPPO 2
N° (%)	12	14
Età mediana (range)	47.5 (37-63)	48 (40-60)
BMI mediano (range)	22.7 (16.5-33.6)	26.3 (22.10-46.5)
Istotipi tumorali		
Carcinoma duttale infiltrante (g1.g2.g3)	5	6
Carcinoma lobulare infiltrante (g1.g2.g3.)	4	5
Carcinoma invasivo misto	3	3
Tipologia procedure ricostruttive		
procedure ricostruttive immediate (monolaterali)	1	3
procedure ricostruttive immediate (bilaterali)	0	2
procedure ricostruttive in due tempi (monolaterali)	11	8
procedure ricostruttive in due tempi (bilaterali)	0	1
Terapie sistemiche		
Chemioterapia	3	3
Ormonoterapia	0	6
Chemioterapia + ormonoterapia	8	1
Nessuna terapia	1	4

P085

IMPLICAZIONI RADIOTERICHE NELLA RICOSTRUZIONE MAMMARIA: IL RUOLO PROTETTIVO DEL LIPOFILLING

V.M. Margheriti¹, N. Costantino¹, M. Santoro², E. Mazzei², M.A. Molinaro², R. Molè², A. Destito², D. Pingitore², C. Bianco¹

¹U.O. Radioterapia Oncologica Università Degli Studi "Magna Graecia" Di Catanzaro; ²U.O. Radioterapia Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" Di Catanzaro, Italia

Scopo: Molti autori suggeriscono di realizzare una ricostruzione totale di mammella irradiata con tessuto autologo, qualora la paziente sia idonea, scoraggiando il posizionamento protesico per l'alto tasso di complicanze post-radioterapiche osservate. Lo scopo di questo studio è la valutazione degli outcomes radioindotti nelle donne con cancro della mammella sottoposte a radioterapia dopo ricostruzione.

Materiali e Metodi: Tra Gennaio 2011 e Marzo 2013 abbiamo selezionato 17 pazienti con una mediana di età di 46 anni, 15 delle quali sottoposte a mastectomia radicale e 2 ad intervento di quadrantectomia. Nel corso dell'intervento chirurgico di mastectomia, 7 pazienti sono state sottoposte a protesizzazione immediata, 9 a ricostruzione con lipofilling mediante espansore mammario classico e protesizzazione successiva ed 1 a quadrantectomia con rimodellamento mammario con lipofilling. Tutte le pazienti hanno ricevuto chemioterapia adiuvante e/o ormonoterapia, radioterapia conformazionale su parete toracica o mammella residua alla dose totale di 50 Gy e terapia topica profilattica per minimizzare gli effetti collaterali radioindotti. Tutte le pazienti sono state sottoposte a follow-up clinico-strumentali con una mediana di 12 mesi ed a valutazione della tossicità cutanea secondo scala SOMA-LENT.

Risultati: In 2 casi è stata osservata la contrattura capsulare della protesi di grado elevato che ha richiesto ulteriori interventi di riposizionamento con comparsa di ulcera cutanea (grado 2) in 1 paziente; nei restanti casi di ricostruzione protesica sono stati riscontrati eritema ed edema (grado 2). Lieve eritema è stato osservato nelle pazienti con espansore e trattamento simultaneo con lipofilling senza comparsa di fibrosi tardiva. Nessuna complicanza si è verificata nella paziente sottoposta a rimodellamento con lipofilling successivo a quadrantectomia, con conservazione della forma e della simmetria mammaria.

Conclusioni: Gli innesti di grasso autologo, ricchi di cellule staminali, rappresentano una tecnica alternativa di ricostruzione mammaria che consente un completo recupero funzionale dei tessuti, migliorando l'ambiente tissutale e quindi la capacità di guarigione dei tessuti irradiati. L'utilizzo del lipofilling sta assumendo una valenza sempre più importante nel coadiuvare il completamento della ricostruzione mammaria e proteggere dalle complicanze radioindotte, con notevoli benefici psicofisici e miglioramento della qualità della vita.

P086**ESPERIENZA A LUNGO TERMINE DI RICOSTRUZIONE PROTETICA DOPO MASTECTOMIA DI SALVATAGGIO IN PAZIENTI PRECEDENTEMENTE SOTTOPOSTE A QUART**

A. Di Donato¹, B. Cagli², E. Ippolito¹, A. Sicilia¹, E. Molfese¹, P. Trecca¹, A. Cogliandro², M. Barone², P. Persichetti², S. Ramella¹, L. Trodella¹

¹Radioterapia Oncologica, Università Campus Bio-Medico, Roma; ²Chirurgia Plastica, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia

Scopo: Valutare il tasso di complicanze e l'outcome estetico in pazienti precedentemente irradiate, sottoposte a mastectomia di salvataggio e successiva ricostruzione protesica in 2 tempi.

Metodi: È stata eseguita un'analisi retrospettiva di 83 pazienti sottoposte da Gennaio 2003 a Giugno 2012 presso la nostra istituzione, a ricostruzione immediata in 2 tempi dopo mastectomia. Le pazienti sono state suddivise in due gruppi: il Gruppo A (gruppo di studio) che includeva 30 pazienti precedentemente sottoposte a quadrantectomia e radioterapia e successivamente a mastectomia di salvataggio per recidiva locale; il Gruppo B (di controllo) che includeva 53 pazienti sottoposte a mastectomia radicale primaria.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 36 mesi (range= 2-144). Non vi erano differenze significative in termini di età, indice di massa corporea, comorbidità, stadio patologico e trattamento tra i 2 gruppi (A di studio, B di controllo), (p=NS). Nel Gruppo A il tempo mediano intercorso tra la radioterapia e la ricostruzione è stato di 24 mesi (range= 9-192 mesi). Il tasso globale di complicanze non è stato differente tra i due gruppi (66.6% vs 58.5%; p=NS). Tuttavia nel gruppo irradiato è stato osservato un tasso di complicanze maggiori più elevato, mostrando un trend di significatività statistica (53,3% versus 32,0%; p=0,07). In particolare, le pazienti del Gruppo A hanno mostrato un rischio significativamente più alto di sviluppare una contrattura capsulare di grado III-IV (rischio relativo 3.75, p=0.02) e di dover ricorrere ad una ricostruzione autologa di salvataggio (rischio relativo 10,4, p=0,02). Tale rischio non è risultato influenzato dal tempo intercorso tra RT e ricostruzione (p=NS)

Conclusioni: I risultati di questo studio mostrano che la ricostruzione protesica immediata in 2 tempi dopo mastectomia in pazienti precedentemente irradiate è fattibile seppur associata ad un più alto tasso di complicanze maggiori.

P087**RADIOTERAPIA DOPO RICOSTRUZIONE MAMMARIA: ESITI, COMPLICANZE E RISULTATO ESTETICO**

A. Ciabattoni¹, A. Spera², V. Ciccone¹, T. Palloni¹, A. Siniscalchi¹, F. Vidiri¹, M. Carnevale³, A. Petrucci⁴, M.A. Mirri¹

¹U.O.C. Radioterapia, Ospedale San Filippo Neri, Roma; ²Università degli Studi di Palermo, Scuola di

Specializzazione di Radioterapia, Arnas-Civico, Palermo; ³U.O.C. Radioterapia, Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma; ⁴U.O.S.D. Fisica Sanitaria, Ospedale San Filippo Neri, Roma, Italia

Scopo: Scopo di questo lavoro è la valutazione della fattibilità, tolleranza e risultato estetico del trattamento con radioterapia adiuvante in pazienti affette da neoplasia mammaria localmente avanzata, già sottoposte a mastectomia radicale e ricostruzione mammaria.

Materiali e Metodi: Le pazienti sono state sottoposte a trattamento radioterapico sulla parete toracica +/- i drenaggi linfatici con tecnica conformazionale 3D e dose totale di 50 Gy/25 fr in fotoni, seguita da sovradossaggio con elettroni di 10-15 Gy/4-6 fr. sulla sede di malattia se indicato clinicamente. Le pazienti sono state rivalutate dopo un mese dal termine del trattamento radiante, dopo 3 mesi e poi semestralmente. La tossicità acuta e tardiva è stata valutata secondo la scala CTCAE v3.0. Il risultato estetico è stato valutato mediante lo score di Van Limbergen.

Risultati: Tra gennaio 2012 e dicembre 2014, 34 pazienti sono state trattate secondo lo standard previsto. L'età mediana era 52,4 anni (range 37-77); 13 di esse presentavano ricostruzione provvisoria con espansore, le altre erano già state sottoposte a ricostruzione definitiva con protesi. In 22 casi era prevista l'irradiazione delle stazioni linfonodali ed in 21 è stato eseguito un boost. 18 delle pazienti trattate erano state sottoposte a chemioterapia neo-adiuvante con regimi a base di epirubicina e taxani (8) o solo taxani (10). Il follow-up mediano è stato di 19 mesi (range 5-36). La valutazione della tossicità acuta ha documentato eritema cutaneo di grado (G) 1-2 in tutte le pazienti e G3 in 15 di esse. Nessuna ha presentato tossicità cutanea G4. In tutti i casi è stato rilevato un aumento di consistenza della protesi dopo 3-6 mesi dalla fine della radioterapia ed in 5 di esse (14,7%) si è verificata una vera e propria contrattura che ha richiesto un intervento di correzione estetica con lipofilling (3 casi) o la sostituzione. Le pazienti con espansore state sottoposte a sostituzione con protesi definitiva dopo un intervallo variabile tra 8 e 13 mesi. Nessuna di esse ha presentato complicanze maggiori correlate alla chirurgia. La valutazione estetica ha documentato un risultato buono/soddisfacente in 26 pazienti (76,4%).

Conclusioni: La radioterapia dopo ricostruzione mammaria è risultata un trattamento sicuro associato a una bassa incidenza di complicanze e acute e tardive. Sono necessari ulteriori studi per definire meglio la sequenza ottimale di trattamento tra chemioterapia, chirurgia ricostruttiva e radioterapia

P088**VALUTAZIONE RM DELLE PROTESI MAMMARIE IRRADIATE: ANALISI DELLE COMPLICANZE A BREVE TERMINE**

L. Rella, M. Telegrafo, A. Nardone, A. Milella, A.A. Stabile Ianora, M. Lioce, A. Angelelli, M. Moschetta

UO Radioterapia IRCCS Oncologico G.Paolo II Bari; DIM Sezione di diagnostica per immagini. Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Bari, Italia

Scopo: Il carcinoma mammario localmente avanzato e la variante precoce N+ richiedono un trattamento integrato: mastectomia, chemioterapia adiuvante e radioterapia(RT)a seconda dello staging e delle caratteristiche del tumore. La ricostruzione mammaria con protesi (P) può essere effettuata con l'uso di espansori tessutali e successivo posizionamento di P o con procedure one-stage con impianto immediato di P definitive. Lo scopo del nostro studio è valutare gli effetti della RT sulle P mammarie con l'uso della RM per individuare eventuali complicanze precoci.

Materiali e Metodi. 140 pazienti (in tutto 144 protesi) sono state sottoposte a RM mammaria entro 6-8 mesi dalla ricostruzione, 80 pz (gruppo 1) sono state sottoposte a radioterapia (RT)50 Gy su parete toracica, le rimanenti 60 (gruppo 2)avevano subito mastectomia con posizionamento di protesi senza RT. Due radiologi hanno valutato le immagini RM allo scopo di individuare segni di rottura, di contrattura capsulare, sieromi sub capsulari, edema dei tessuti molli, raccolte di fluido periprotetische. Le rotture capsulari sono state valutate come complicanze severe; i sieromi e le contratture capsulari come complicanze moderate; edema dei tessuti molli e raccolte fluide come complicanze lievi. La prevalenza dei vari reperti RM nei 2 gruppi è stata calcolata e confrontata con il t-test. La statistica K di Cohen è stata usata per la concordanza interosservatore

Risultati: 69 impianti su 144 (48%) mostravano reperti patologici con tassi di complicanze del 47,5% e del 48,4% per il gruppo 1 e 2 rispettivamente. 2(5%) complicanze severe, 10(26%) complicanze moderate; e 26 (69%) complicanze lievi si sono verificate nel gruppo 1e un intervento chirurgico è stato necessario in 10 casi per complicanze. 2 (6%) complicanze gravi, 7 (23%) complicanze moderate e 22 (71%) complicanze lievi si sono riscontrate nel gruppo 2, il trattamento chirurgico è stato necessario in 8 casi. Non sono state trovate differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi (p<0,1). Tra i 2 radiologi si è rilevata una concordanza nello studio delle immagini RM quasi perfetta (k=0,86).

Conclusioni: Il nostro studio seppur numericamente limitato dimostra che la RT non causa effetti significativi precoci sulle protesi. Sono comunque necessari ulteriori studi per la definizione della tempistica ideale della ricostruzione con protesi e per la valutazione dell'outcome estetico dopo irradiazione.

P089**RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA SU PARETE TORACICA DOPO RICOSTRUZIONE IMMEDIATA: RISULTATI DOSIMETRICI E DI TOSSICITÀ CON RIEMPIIMENTO CONTROLLATO DELL'ESPANSORE**

S. Campoccia¹, F. Salis², F. Cabras³, L. Caravatta⁴, A. Carai¹, E. Orefici¹, S. Marogna¹, S. Mossa¹, G. Piredda³, N. Spissu¹, A. Scapati¹

¹U.O. Radioterapia Oncologica- P.O. S. Francesco Nuoro; ²U.O. Chirurgia Plastica e Ricostruttiva- P.O. S. Francesco Nuoro; ³U.O. Fisica Sanitaria - P.O. S. Francesco Nuoro; ⁴U.O. Radioterapia Sperimentale P.O. Businco Cagliari, Italia

Scopo: Nelle pazienti (pts) sottoposte a mastectomia è sempre più frequentemente eseguita una ricostruzione mammaria con impianto di espansori/protesi, con conseguenze radioterapiche di natura dosimetrica e possibili incremento di tossicità. Scopo di questo studio è valutare se il riempimento controllato con volume minimo dell'espansore possa migliorare l'aderenza ai riferimenti ICRU circa la copertura del PTV (Planning Target Volume) e il rispetto dei dose-constraints, senza problemi chirurgico-plastici. Obiettivo secondario era la valutazione della tossicità cutanea acuta e tardiva

Materiali e Metodi: Abbiamo disegnato uno studio di fattibilità su 20 pts sottoposte a mastectomia radicale e ricostruzione immediata con espansore. Il volume dell'espansore era progressivamente aumentato fino al massimo per essere riportato al minimo il giorno della TC di centraggio e mantenuto tale fino alla fine della radioterapia. Venivano erogati 50 Gy con fotoni da 6 MV su parete ± regione sovraclaveare con tecnica fIMRT.

Tabella 1. Risultati dosimetrici.

	PTV parete %	CTV CTV parete %	Polmone %	Cuore
V95 mediana (range)	88 (77-96)	95.7 (87-99)		
V105	3 (1-9.7)			
Dmax mediana (range)	107 (106-110)			
V20 mediana (range)			20 (8-33)	
D-mean mediana (range)				2,9 Gy (2.3-5.2)
V25 mediana (range)				3% (1-6.7)

Risultati: Sono state valutate 20 pts, età mediana 55 anni (range 31-68) consecutivamente afferenti al nostro centro da maggio 2011 a febbraio 2015, sottoposte a ricostruzione con protesi-espansore di Becker in 18 casi e con espansore in 2 casi. È stata eseguita chemioterapia neoadiuvante o adiuvante con taxani e antracicline in 18 pts, in 3 delle quali con Herceptin. È stato erogato un boost di 10 Gy sulla cicatrice della mastectomia in 2 casi. Sono stati usati un n° mediano di 6 fasci (range 4-8) sulla parete toracica e di 2 fasci (range 2-4) sulla regione sovraclaveare. La copertura del target era <90% in 2 pts, V105 >5% in 4 pts. La V20 al polmone omolaterale era >30% in 1 pt, per il cuore la d-mean >5 Gy

in 2 (vedi tabella). Abbiamo osservato eritema G1-2 in 17 pts e G3 in 1 pt. Dopo un fup mediano di 20 mesi (range 3-42) abbiamo osservato fibrosi sottocutanea G2 in 2 pts (10%). Non abbiamo osservato problemi nella successiva riespansione e nelle 2 pts sottoposte a sostituzione dell'espansore con la protesi. Nel gruppo Becker abbiamo osservato 2 rotture protesiche, 2 contratture capsulari GII-III e difficoltà nella cicatrizzazione dopo ricostruzione del complesso areola-capezzolo in 1 pt.

Conclusioni: I risultati preliminari mostrano che la radioterapia con tecnica fIMRT previa riduzione del volume dell'espansore risulta fattibile e non interferisce con il programma ricostruttivo o aumenta le complicanze maggiori attese.

P090

VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI DELLA RADIOTERAPIA SU PROTESI MAMMARIE IN SILICONE

C.G. Stucchi¹, L. Lozza³, E. Pignoli¹, V. Milesi²,
C. De Santis³, V. Mongioi¹, C. Chiruzzi³,
S. Farè,² M. Nava²

¹S.S.D. Fisica Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; ²Facoltà di Ingegneria, Dipartimento di Bioingegneria, Politecnico di Milano; ³S.C. Radioterapia Oncologica 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; ⁴S.C. Chirurgia plastica e ricostruttiva, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Italia

Scopo: Sequele tardive e cosmesi insoddisfacente dopo radioterapia (RT) sono osservate anche su protesi mammarie di ultima generazione (superficie testurizzata con guscio esterno in silicone ed interno composto da gel silicico, con differente grado di reticolazione e diversa coesività del riempimento). Scopo di questo lavoro è l'analisi degli effetti della RT su protesi, valutando le variazioni morfologiche, meccaniche con prove di trazione del guscio esterno e per il gel di riempimento con prove reologiche

Materiali e Metodi: Nel 2014 sono state analizzate protesi, di quattro case produttrici, differenti per forma, dimensione, volume e coesività del gel di riempimento. Ciascuna casa produttrice ha fornito tre protesi tra loro identiche: due sono state irradiate, una utilizzata di controllo. Il protocollo sperimentale si è così sviluppato: 1) posizionamento di 5 marker radiopachi sulla superficie delle tre protesi in corrispondenza di punti geometrici definiti; 2) prima TAC delle tre le protesi per l'acquisizione misurazioni dimensionali, volumetriche e ponderali; 3) RT (TCT 50 Gy) di due protesi; 4) seconda TAC delle tre protesi a 60 gg, per la valutazione dei medesimi parametri; 5) caratterizzazione meccanica dei componenti costitutivi delle tre protesi con prove meccaniche uniassiali a trazione per il guscio esterno e prove reologiche per il gel riempitivo. Sono stati osservati il comportamento elastico (fino ad un deformazione del 10%) il rapporto fra sforzo/deformazione per deformazione del 100%, 200% e 300% , lo sforzo e la deforma-

zione a rottura. Per il gel di ogni protesi, sono state condotte tre differenti prove reologiche. Nella prima sono state analizzate le variazioni di viscosità e di sforzo in funzione del tempo; nella seconda è stato applicato al campione un moto oscillatorio con frequenza angolare da 0-16 Hz e analizzato l'andamento dei parametri visco-elastici di storage modulus (energia assorbita e poi elasticamente restituita) e loss modulus (energia dissipata durante lo scorrimento viscoso); nella terza è stata impostata una rampa di shear rate (dv/ds , v velocità di taglio, s spessore fra due strati) da 1 a 1000 s⁻¹ e sono stati analizzati gli andamenti di sforzo e viscosità in funzione dello shear rate

Risultati: Dall'analisi delle immagini TC si è evidenziato che solo un modello di protesi non ha risentito del trattamento di RT. Gli altri modelli hanno presentato variazioni significative di dimensione e volume rispetto al controllo. Dalle prove a trazione uniassiali significativa è stata la variazione del modulo elastico ($>+/-50%$) almeno per un campione irradiato per modello. Le prove reologiche sui i campioni di controllo di due modelli hanno mostrato che essi possiedono viscosità paragonabile, mentre altri due sono composti da gel con diversi valori di viscosità: per essi state osservate le variazioni più rilevanti nel comportamento reologico del gel dopo RT, in particolare un aumento della viscosità. Per gli altri due modelli non si sono osservati cambiamenti dopo RT

Conclusioni: In tutte le protesi irradiate si è dimostrato irrigidimento del guscio esterno. L'aumento della viscosità del loro gel di riempimento che si evince dalle prove reologiche post-RT per due modelli da un punto di vista clinico è responsabile di un irrigidimento complessivo della protesi percepibile dalla paziente.

P091

RISULTATI TERAPEUTICI, COMPLICANZE E SODDISFAZIONE DELLE PAZIENTI SOTTOPOSTE A RADIOTERAPIA ADIUVANTE DOPO MASTECTOMIA E RICOSTRUZIONE MAMMARIA CON LEMBO AUTOLOGO: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

A. Greco, B. Campanella, P. Bonome, G. Scalabrino, L. Nicosia, C. Scaringi, L. Tronolone, E. Galvagno, F. Saporetti, A. Carnevale, I. Russo, R. Maurizi Enrici
Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza", Italia

Scopo: Valutare complicazioni, tossicità, impatto estetico, risultati terapeutici e soddisfazione delle pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato che sono state sottoposte a radioterapia adiuvante dopo mastectomia e ricostruzione mammaria con lembo autologo.

Materiali e Metodi: Tra ottobre 2007 e Febbraio 2015, 122 pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato sono state sottoposte a radioterapia adiuvante dopo mastectomia e ricostruzione mammaria con lembo autologo. 60 pazienti sono state sottoposte a ricostruzione con lembo gran dorsale e 62 pazienti sono

state sottoposte a ricostruzione con lembo DIEP. La radioterapia postoperatoria è stata eseguita con frazionamento di 2 Gy/die in 25 frazioni e dose totale di 50 Gy sulla parete toracica.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 21 mesi (3 – 62 mesi). Eritema cutaneo di grado G1 è stato osservato nel 96% delle pazienti, eritema G2 nel 4%. Complicanze maggiori (risultati cosmetici infausti o necessità di revisione chirurgica) sono state rilevate in 11 pazienti (9%). L'85% delle pazienti ha ritenuto soddisfacente il risultato cosmetico ottenuto.

Conclusioni: la radioterapia adiuvante può essere eseguita in sicurezza dopo ricostruzione mammaria con lembo autologo, senza alterare il risultato estetico. Sono in corso di valutazione i fattori (terapia ormonale, chemioterapia adiuvante o neoadiuvante, età, fumo di tabacco, infezioni o raccolte post-operatorie) che potrebbero essere correlati con complicanze maggiori ed effetti negativi sul risultato cosmetico.

P092

TRATTAMENTO RADIANTE DOPO MASTECTOMIA CON RICOSTRUZIONE MAMMARIA PROTESICA: VALUTAZIONE TOSSICITÀ CUTANEA NELL'ESPERIENZA UCSC ROMA

D. Smaniotto¹, V. Masiello¹, F. Beghella Bartoli¹, G.C. Mattiucci¹, F. Marazzi¹, D. Marchesano¹, S. Manfrida¹, A. Di Leone², G. Franceschini², R. Masetti², V. Valentini¹

¹Divisione di Radioterapia Oncologica Gemelli-ART, Università Cattolica Sacro Cuore di Roma; ²Unità Operativa Complessa Chirurgia Senologica, Università Cattolica Sacro Cuore di Roma, Italia

Scopo. Il lavoro analizza la tossicità acuta e tardiva e la cosmesi in pazienti affette da neoplasia mammaria localmente avanzata sottoposte a mastectomia con ricostruzione protesica immediata e successivo trattamento radiante (RT).

Materiali e Metodi: Dal Gennaio 2012 all'Aprile 2015, 170 pazienti sono state sottoposte a mastectomia monolaterale e ricostruzione con protesi o espansore presso UOC Chirurgia Senologica UCSC; di queste 64 pazienti ad alto rischio hanno effettuato trattamento RT adiuvante. L'età media delle pazienti osservate è di 37,8 anni (28-56 anni). La RT prevedeva un trattamento con tecnica tangenziale 3D conformata ad una dose di 50 Gy e frazionamento convenzionale. Nel caso fosse prevista anche RT su stazioni linfonodali, la dose prescritta era di 50 Gy con frazionamento convenzionale. I linfonodi ascellari sono stati compresi nel volume del trattamento tangenziale, mentre quelli sovraclavari sono stati trattati con campi obliqui 3D conformazionali. La distribuzione di dose al PTV prevedeva che il 95% della dose prescritta coprisse il 95% del volume ed il 105% non superasse il 5% del volume. Il follow-up clinico diagnostico è stato effettuato ogni 4 mesi per i primi due anni, poi, ogni 6 mesi. In tutte le pazienti la tossicità acuta è stata rilevata secondo la scala RTOG/EORTC e la tardiva secondo la scala CTCAE

v4.0.

Risultati: Tutte le pazienti hanno completato il trattamento prescritto. Il periodo di FUP mediano è stato 26,3 mesi (range 3-40 mesi). Il 38% delle pazienti ha presentato tossicità cutanea acuta G0, il 40% G1, il 12% G2, 9,8% G3. La tossicità cutanea tardiva rilevata è stata di grado 1 (28%), 2 (42%), 3 (10%). A 12 mesi di FUP il 19% presentava cute normale, il 70% un lieve indurimento cutaneo e l'11% un indurimento moderato. A 24 mesi il 66% delle pz presentava una fibrosi moderata periprotetica, il 18% una fibrosi semplice e un 16% una fibrosi retraente. Delle 12 pz con FUP superiore a 36 mesi la fibrosi era del 52%. L'11.3% delle pazienti è stata sottoposta a lipofilling dopo RT, l'8% a reintervento per DIEP e l'1.6% è incorsa in infezione periprotetica risolta con terapia medica causale. Tutte le pazienti sono vive e libere da malattia, 1 pz è deceduta per neoplasia ovarica metacrona.

Conclusioni: In questa analisi preliminare, il trattamento RT dopo mastectomia con ricostruzione mammaria protesica risulta ben tollerato dalle pz, tuttavia un periodo più lungo di osservazione è necessario per consolidare i risultati

P093

VANTAGGIO DEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO CON TECNICA BREATH HOLD IN INSPIRIO PROFONDO (DIBH) IN PAZIENTI SOTTOPOSTE A MASTECTOMIA E RICOSTRUZIONE PER NEOPLASIA DELLA MAMMELLA SINISTRA: ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE DELLA RADIOTERAPIA DI AREZZO

S. Borghesi¹, L. Lastrucci¹, C. Gasperi², G. Buonfrate¹, A. Rampini¹, S. Bertocci³, S. Nanni⁴, P.G. Gennari¹, P. Pernici¹, R. De Majo¹, C. Ceccarelli¹

¹UOC Radioterapia Oncologica- Ospedale San Donato Arezzo; ²UOC Fisica Sanitaria- Ospedale San Donato Arezzo; ³Radioterapia Oncologica, AOU Careggi Firenze; ⁴UOC Radioterapia AOUS Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Italia

Scopo: Confrontare in termini dosimetrici i piani di trattamento per radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT) elaborati su TC di centraggio acquisita a respiro libero (FB) e in inspirio profondo (DIBH) in 9 pazienti operate per neoplasia della mammella sinistra loco-regionalmente avanzata

Materiali e Metodi: sono state analizzate retrospettivamente 9 pazienti consecutive (età mediana 47,5 anni, range 34-55 anni), afferite dal 2013 al 2015 alla Radioterapia di Arezzo, tutte sottoposte ad intervento chirurgico di mastectomia semplice con ricostruzione e linfadenectomia ascellare per tumore della mammella (pT1cN1a=2, pT2N1a=2, pT2N2a=2, pT3N2a=1, pT3N3a=1 e pT4N2a=1). Per ogni paziente sono state acquisite due TC di centraggio, una FB e una in DIBH con il dispositivo Medspira®. Per ogni TC sono stati contornati secondo atlante RTOG, i drenaggi linfonodali sovra ed infraclavari, la parete toracica sinistra, i polmoni, il cuore, la mammella controlaterale, e l'arte-

ria coronarica discendente anteriore sinistra (LADCA). Ogni piano di trattamento è stato elaborato con il TPS Xio versione 5.00 e calcolato con l'algoritmo Collapse Cone. La dose di prescrizione è stata 50 Gy in 25 sedute. Sono stati estratti dal DVH, oltre ai volumi in cc, anche i parametri dosimetrici relativi a PTV, cuore, LADCA, polmoni, mammella controlaterale. Sono stati inoltre confrontati i piani in termini di indice di omogeneità (HI) e conformità (CI).

Risultati: I dati sono stati confrontati con il T-test di Student. Si è avuta una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,05$) con il DIBH relativamente alle dosi al cuore (Dmedia, V40, V20, V25, V10, D5, Dmax e D0.1cc), alla LADCA (Dmax, Dmedia e V20) e al polmone sinistro (Dmedia, V20). Non è emersa una differenza significativa in termini di CI e HI.

Conclusioni: In pazienti operate di mastectomia sinistra e ricostruzione per neoplasia della mammella sinistra loco-regionalmente avanzata, la RT effettuata con tecnica DIBH consente di ottenere un maggior risparmio degli organi a rischio quali cuore, LADCA e polmone omolaterale e quindi diminuire il rischio di tossicità cronica.

P094

RICOSTRUZIONE IMMEDIATA NELLA RADIOTERAPIA POST-MASTECTOMIA TRA IL 2007-2012 NELLA NOSTRA AREA D'ASSISTENZA SANITARIA

V. Díaz Díaz, L. De Ingunza Barón, S. Garduño Sánchez, E. González Calvo, I. Villanego Beltrán, L. Díaz Gómez, L. Gutiérrez Bayard, M.C. Salas Buzón, J. Jaén Olasolo

Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario de Puerta del Mar, Cádiz, Spain

Inroduzione: La radioterapia post-mastectomia (PMRT) riveste un ruolo importante in termini di sopravvivenza e di qualità di vita nel cancro della mammella. Ha dimostrato un controllo loco regionale superiore. Le donne che hanno richiesto PMRT hanno mostrato un grande cambio ricostruttivo. L'ottima gestione delle donne sottoposte a PMRT e ricostruzione a causa del cancro del seno richiede un approccio multimodale. La ricostruzione può essere operata immediatamente o di forma differita. La corretta decisione si basa sul minimizzare le complicanze e ottimizzare gli outcomes. Nonostante i pazienti che necessitano di irradiazione sono più candidabili a ricostruzione differita, in questo studio analizziamo una serie di pazienti trattati con RT nel nostro centro sottoposti a ricostruzione immediata.

Materiali e Metodi: Abbiamo studiato 20 pazienti trattati con PMRT sottoposti a ricostruzione immediata e venti pazienti senza ricostruzione, dal 2007 al 2012. Dose prescritta: di 50 Gy in 25 frazioni, per coloro che hanno ricevuto anche boost: 16 Gy in 8 frazioni. Impianto utilizzato: espansore di tessuti meno un caso che riceve una protesi. Lo stadio più frequente: III; tipo di procedura: mastectomia radicale modificata meno 1 caso di mastectomia semplice.

Risultati: Tossicità acuta (1 mese): dermatite di grado

I e assenza di tossicità ai 6 mesi nel gruppo della ricostruzione immediata, e dermatite di grado 1e2 nella PMRT senza ricostruzione, basato sui criteri del Radiation oncology therapy group. Assenza di infiammazione e di rottura dell'impianto. In un caso si sviluppò contrazione capsulare che richiese sostituzione dell'espansore con una protesi dopo l'irradiazione (5%). L'espansione dei tessuti fu attuata prima del trattamento in tutti i casi. L'irradiazione polmonare fu inferiore nel gruppo con ricostruzione secondo le dosi polmonari V20. Il risultato estetico è simile nei due gruppi ma l'impatto psicologico e la qualità di vita furono superiori nel gruppo della ricostruzione immediata.

Conclusioni: La ricostruzione immediata si è dimostrata essere sicura ed ha dei vantaggi rispetto alla ricostruzione differita in pazienti con PMRT, avendo simili tassi di complicanze e di soddisfazione che i controlli, ma aumenta la qualità di vita e la soddisfazione in termini estetici.

P095

VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ DA TRATTAMENTO RADIANTE SU PARETE TORACICA PER CARCINOMA MAMMARIO IN PORTATRICE SANA DI FIBROSI CISTICA (FC)

A. Grillo¹, V. Figlia¹, M. Gueci¹, F. Cuccia¹, G. Caminiti¹, A. Lo Casto¹, E. Greco², G. Evangelista², G. Ferrera², F. Sciumè², D. Cespuglio²

¹Università degli Studi di Palermo, ²U.O Radioterapia Oncologica Arnas Civico di Palermo, Italia

Scopo: Valutare la tossicità del trattamento radiante nel carcinoma mammario su una paziente (pz) portatrice sana di FC. Può la radioterapia avere maggiore tossicità per un portatore sano di FC?

Materiali e Metodi: A novembre 2013, una pz di 46 anni affetta da carcinoma duttulo-lobulare della mammella destra (dx) stadio pT4 pN2a (4/18) G3 secondo AJCC, veniva sottoposta a valutazione multidisciplinare da parte della nostra Breast Unit. La pz veniva poi trattata con chemioterapia neoadiuvante e successiva mastectomia con dissezione linfonodale. All'anamnesi, la pz riferiva di essere portatrice sana di FC, con evidenza di mutazione eterozigote F508 nel gene regolatore transmembrana della FC (CFTR). Il gene CFTR è sul locus q31.2 del cromosoma 7 e il suo prodotto è un canale di ione cloruro importante nella produzione di sudore, succhi gastrici ed espettorato, determinando nei pz affetti un quadro patologico polmonare ostruttivo che imponeva alla nostra équipe la discussione del caso e il coinvolgimento diretto dello pneumologo cui venivano richieste la consulenza e la valutazione spirometrica e solo successivamente veniva posta indicazione al trattamento radiante adiuvante con tecnica conformazionale sulla parete toracica dx e sulla regione sovraclaveare omolaterale. Il frazionamento adoperato è stato 2Gy/fz in 25 fz ad una dose totale di 50 Gy sulla parete toracica con campi tangenziali e 48 Gy (2 Gy/fz in 24 fz) nella regione sovraclaveare nel rispetto dei constraints di dose agli organi a rischio

Risultati: Durante il trattamento la pz è stata sottoposta a controlli settimanali per valutare l'eventuale tossicità acuta. Alla terza settimana si riscontrava un eritema cutaneo di grado 1 secondo CTCAE/RTOG scale; mentre non veniva rilevato alcun peggioramento della funzionalità polmonare valutata clinicamente e mediante spirometria eseguita al I mese dal trattamento e al follow up trimestrale successivo con risultati entrambi sovrapponibili al test basale pretrattamento. Al follow up di 18 mesi, la pz non presenta tossicità tardiva da trattamento radiante, né ripresa locoregionale di malattia.

Conclusioni: Alla luce della nostra esperienza, il trattamento radiante per carcinoma della mammella in pz portatori sani di fibrosi cistica è sicuro e non gravato maggiormente da tossicità acuta rispetto alla popolazione "sana". Tuttavia riteniamo corretta un'attenta valutazione d'equipe pre-trattamento e opportuno seguire la pz a cadenza regolare per la valutazione e la gestione di eventuali tossicità tardive

P096

MUTAZIONE DE NOVO DEL GENE BRCA1 IN UNA PAZIENTE CON CARCINOMA MAMMARIO PRECOCE: SETTIMO CASO AL MONDO

C. Cefalogli¹, L. Ranalli¹, L. A. Ursini¹, A. Augurio¹, M. Di Tommaso¹, F. Perrotti¹, I. Antonucci², L. Stuppia², D. Genovesi¹

I.U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Chieti; ²*Dipartimento di Salute Orale e Scienze Biotechnologiche, Università "G. D'Annunzio", Chieti, Italia*

Scopo: Le mutazioni germinali nei geni BRCA1/2 conferiscono un elevato rischio per tumore mammario e ovarico. Negli anni sono state identificate un vasto numero di mutazioni e varianti dei geni BRCA1/2 ma ad oggi in letteratura sono stati descritti pochi casi di mutazioni de novo di tali geni. Scopo del nostro studio è stato quello di verificare la presenza di mutazioni del gene BRCA1/2 in una paziente con carcinoma mammario precoce, nonostante la non eleggibilità al test genetico per anamnesi familiare negativa per patologia neoplastica mammaria e/o ovarica

Materiali e Metodi: Una donna di 32 anni con diagnosi clinica di carcinoma duttale infiltrante della mammella destra (pT2 pN3a M0) e familiarità negativa per tale patologia è stata sottoposta a consulenza genetica per storia personale di early onset breast cancer. La valutazione del rischio genetico è stata calcolata con il modello BRCApro e successivamente la paziente ed i genitori sono stati sottoposti ad analisi molecolare.

Risultati: La paziente è stata sottoposta a mastectomia monolaterale e radioterapia adiuvante su parete toracica e regione sovraclaveare per una dose di 50 Gy. Per la giovane età, è stata inviata a counseling genetico e dalla valutazione del BRCApro test è risultata non eleggibile per il test genetico a causa dell'anamnesi familiare negativa per tumore mammario. Nonostante ciò, la paziente è stata sottoposta all'analisi molecolare

del BRCA1/2 che ha rilevato una mutazione patogena (c.5095C>T) dovuta al cambiamento, nel codone 1699, dall'arginina al triptofano. Successivamente, il padre e la madre della paziente sono stati sottoposti alla valutazione genetica ed entrambi sono risultati negativi per la mutazione identificata nella figlia. L'assenza della mutazione germinale del c.5095C>T del BRCA1 in entrambi i genitori ha indicato che tale alterazione potrebbe essere avvenuta durante la gametogenesi germinale del padre e della madre

Conclusioni: La mutazione de novo del gene BRCA1/2 identificata nel nostro studio rappresenta il settimo caso al mondo. Le pazienti affette da carcinoma mammario precoce e con storia familiare negativa potrebbero essere portatrici di mutazioni de novo. Questo supporta la campagna di screening dei BRCA1/2 sia nelle giovani donne affette da carcinoma mammario precoce in assenza di storia familiare che nei familiari con eredità per tumore della mammella risultati negativi per altre variazioni genetiche

P097

POLIMORFISMI DEI GENI DEL RIPARO DEL DANNO E TOSSICITÀ CRONICA DA RADIOTERAPIA NEL CANCRO DELLA MAMMELLA: CASO CLINICO

G. Della Vittoria Scarpati¹, G. Lazzari¹, A. Nikolaou¹, R. Marchese¹, I. Natalicchio², G. Silvano¹

¹*SC Radioterapia Oncologica – Ospedale S G Moscati - Taranto;* ²*Anatomia Patologica (Laboratorio Biologia Molecolare) Ospedali Riuniti, Foggia, Italia*

Scopo: Riportiamo il caso di una tossicità cutanea tardiva in una paziente trattata con radioterapia adiuvante per carcinoma della mammella. I polimorfismi dei geni implicati nei meccanismi di riparo del danno radioindotto condizionano la tossicità tessutale tardiva.

Materiali e Metodi: Una paziente di anni 62, sottoposta nel novembre 2011 a chirurgia conservativa sul QSE della mammella sinistra per CDI G2 pT2 N0sn M0 ER + PgR+ ed in terapia con Letrozolo, nel febbraio 2012 effettuava radioterapia (RT) adiuvante sulla mammella residua sinistra con tecnica 3D a 2 campi tangenziali, fotoni 6 MV, 2/50 Gy con boost di elettroni sul quadrante operato (2.5 /10 Gy per DT 60 Gy). Come tossicità acuta si registrava solo un eritema G2 al solco sottomammario. Al controllo a 9 mesi dalla fine della RT, la paziente presentava in corrispondenza dei quadranti inferiori della mammella sinistra un'area morulare violacea sormontata da flitteni confluenti a contenuto sieroso-ematico ed a diffusione centrifuga, con edema tissutale periferico. Nelle settimane successive la lesione evolveva in modo centrifugo mantenendo sempre un alone emorragico periferico circondato da una corona di teleangectasie ed un edema pallido centrale con fasi alterne di riduzione e di avanzamento. Il tetto della bolla si esfoliava con emissione di pigmento ematico. Il restante parenchima appariva man mano ricoperta da cute ispessita, anelastica aderente ai piani sottostanti ed avascolare. Tali fenomeni non miglioravano con la tera-

pia topica ed ossigeno per cui si procedeva ad un patch cutaneo. La biopsia evidenziava una flogosi cronica riacutizzata del derma tipo Lichen sclerosus ulcerato. Nei mesi successivi si assisteva alla retrazione fibrotica di tale area con cute pallida a buccia d'arancia avascolare e cercine periferico puntellato da spots di telangectasie. Attualmente la zona interessata presenta ancora fasi alterne di riacutizzazione emorragica e di avanzamento della fibrosi con cute a buccia d'arancia, pallida con telangectasie puntiformi. In assenza di aree di sovra-dosaggio all'analisi del planning, si ipotizzava un danno su base genetica. Si richiedeva pertanto uno studio su sangue periferico dei seguenti polimorfismi genici: GSTP1 A313G, XRCC1 G28152A, XRCC3 A4541G, XRCC3 C18067T, RAD51 G135C.

Risultati: L'analisi molecolare delle varianti genetiche dei polimorfismi predittivi di tossicità alla radioterapia evidenziava una mutazione omozigote per GSTP1 A313G (G/G); eterozigosi per XRCC1 G28152A e XRCC3 C18067T, omozigosi WT per XRCC3 A4541G e RAD51 G135C

Conclusioni: l'omozigosi inattivante la GSTP1 A313G (G/G), enzima mitocondriale attivo nei processi riparativi degli stress ossidativi cellulari, e l'eterozigosi dei geni XRCC potrebbero essere la spiegazione della tossicità tessutale tardiva del tessuto irradiato in assenza di fattori causali correlati al trattamento radiante (hot spots, frazionamenti alterati).

P098

TERAPIA CONSERVATIVA NELLE PAZIENTI BRCA1/2 MUTATE AFFETTE DA CARCINOMA DELLA MAMMELLA: UN POTENZIALE GOLD STANDARD?

V. Ceni¹, S. Terrevazzi¹, R.M. Niespolo¹, R. Petrucci¹, E. Sala², M. Azizi¹, G. Gardani¹

¹S.C. Radioterapia Ospedale San Gerardo, Monza;

²S.S. Genetica Medica Ospedale San Gerardo, Monza, Italia

Scopo: Valutare la risposta alla terapia conservativa in pazienti con carcinoma mammario e mutazione BRCA1/2.

Materiali e Metodi: Dal 2009 al 2013 sono state trattate 13 pazienti affette da neoplasia mammaria con mutazione BRCA1 (9/13) e BRCA2 (4/13). In tre pazienti si è riscontrata neoplasia mammaria bilaterale (in un caso sincrona, in due casi successiva). In due pazienti si è riscontrata neoplasia ovarica (in un caso precedente, in un caso successiva). 10 pazienti sono state sottoposte a quadrantectomia (in un caso bilaterale). 3 pazienti sono state sottoposte a mastectomia (in un caso bilaterale profilattica). In tutti i casi l'intervento chirurgico è risultato istologicamente radicale. Tutte le pazienti sottoposte a chirurgia conservativa hanno effettuato 3D-CRT (50 Gy più boost 10 Gy). 12 pazienti hanno fatto chemioterapia adiuvante, delle quali 4 in parziale concomitanza alla radioterapia. Le pazienti con espressione recettoriale positiva (ER, PgR) hanno assunto ormonoterapia.

Risultati: Tutti i casi sono stati classificati come T1/T2, M0. Stato linfonodale: 7/13 N0, 1/13 N1, 3/13 N2, 2/13 N3. In 8/13 il grading era G3, 7 pazienti erano ER e PgR negative, in 8 pazienti si è osservato Ki-67 > 20%. La tossicità non è stata superiore ad un eritema di grado G1 7/13, anche in presenza di chemioterapia concomitante. Con un follow up mediano di 49 mesi non abbiamo osservato recidive nella mammella irradiata; 2/13 pazienti hanno sviluppato seconda neoplasia controlaterale, una paziente ha sviluppato neoplasia ovarica. 6 pazienti si sono sottoposte a chirurgia profilattica: 5 a isteroannessiectomia, 1 a mastectomia bilaterale. Una paziente è deceduta per carcinoma ovarico.

Conclusioni: La chirurgia conservativa associata a radiochemioterapia adiuvante è ben tollerata, senza rischio di recidive ipsilaterali e si conferma lo standard per queste pazienti con tumori ad alta aggressività biologica. La chirurgia profilattica rimane una scelta della paziente: l'isteroannessiectomia permette la prevenzione di primitivi ovarici, a prognosi peggiore, e l'ormonosoppressione; mentre la mastectomia profilattica rimane oggetto di dibattito.

P099

VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ DURANTE E DOPO TRATTAMENTO RADIANTE, IN PAZIENTI PORTATRICI DI MUTAZIONE BRCA1/BRCA2.

S. Terrevazzi¹, V. Ceni¹, R.M. Niespolo¹, R. Petrucci¹, I. Zacheo¹, E. Sala², S. Meregalli¹, G. Gardani¹

¹SC Radioterapia Ospedale San Gerardo Monza; ²SS Genetica Medica Ospedale San Gerardo Monza, Italia

Scopo: La presenza del gene BCRA mutato e la conseguente bassa espressione delle proteine, che intervengono nel controllo del ciclo cellulare, sembra essere associata a una maggiore sensibilità delle cellule alle radiazioni ionizzanti. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se, conseguente a questa caratteristica, si verifica un incremento di tossicità, durante e dopo terapia radiante, in pazienti con mutazione del gene BRCA1/2.

Materiali e Metodi: Dal Settembre 2009 al Giugno 2013, sono state trattate 13 pazienti, affette da carcinoma mammario, portatrici di mutazione del gene BRCA1/2 con trattamento radiante adiuvante, dopo chirurgia conservativa in 12 casi e in un caso dopo mastectomia (dose totale 60-60.4 Gy in 30/33 frazioni, trattamento standard 3D, campi tangenziali)

Risultati: La tossicità acuta cutanea è risultata G1 in 7 pazienti (53.8%), G0 in 5 (38,5%), G2 in un caso (7.7%), insorta a 46.8 Gy, che non ha condizionato interruzione del trattamento, e ha richiesto medicazioni semplici, con risoluzione del quadro. Durante la terapia non si è presentato altro tipo di tossicità. Le pazienti hanno poi eseguito controlli regolari presso la nostra unità operativa. Il FUP mediano è stato di 49 mesi (range 12-82). La valutazione della tossicità tardiva ha evidenziato fibrosi G1 (fibrosi sottocicatriziale) in 3 casi (23%) e nessun caso di fibrosi severa. Una paziente ha presentato discromia cutanea lieve. In nessun caso

si è verificata retrazione della cute, alterazioni del profilo mammario, teleangectasie. Non si sono registrati eventi quali: fratture costali, fibrosi polmonari, necrosi dei tessuti, eventi cardiologici. Si è registrata una bassa tossicità anche nelle pazienti che hanno eseguito il trattamento concomitante a chemioterapia (4 casi)

Conclusioni: Rispetto all'attesa, basata sull'esperienza storica, non si è osservato un incremento della tossicità nelle pazienti portatrici della mutazione, né acuta né tardiva, e tutti i trattamenti sono stati complessivamente ben tollerati, con conservazione di una buona cosmesi in tutti i casi

P100

CARATTERISTICHE DELLA FATIGUE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI. STUDIO OSSERVAZIONALE DEL SERVIZIO DI RADIOTERAPIA DELLA FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI DI PAVIA

C. Bocci, I. Meaglia, P. Porcu, G.B. Ivaldi

Servizio di Radioterapia, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Italia

Scopo: Vista la numerosità degli ammalati di cancro e del sempre maggior numero dei lungo sopravvissuti, per questi pazienti (pz) la qualità di vita (QoL) è divenuta uno degli aspetti clinici di maggiore rilevanza. La fatigue cancro correlata da molti studi risulta essere uno dei sintomi più frequenti con una prevalenza intorno al 76-78% nei pazienti trattati con chemio +/- radioterapia

Materiali e Metodi: La popolazione dello studio è composta da pz che hanno avuto accesso al Servizio di Radioterapia (per sottoporsi a prima visita, visita di controllo, Tc simulazione e trattamento) nel periodo compreso tra gennaio e aprile 2015. La raccolta dati è avvenuta con cadenza mensile (un giorno al mese per 4 mesi) utilizzando il Brief Fatigue Inventory (BFI) e un questionario di rilevazione dello stato di salute generale. I pz sono stati intervistati una sola volta per i suddetti questionari.

Risultati: Nello studio sono stati arruolati 86 pz (42% M e 58% F). Tra questi, coloro che hanno manifestato il sintomo fatigue sono stati 33 (38,3%) di cui 27 F (81,8%) e 6 M (18,2%); 23 (69,7%) pz erano affetti da tumore della mammella (CM); solo due pz in fase metastatica; 28pz (84,8%) sono stati sottoposti a chirurgia; 22 pz (66,7%) a chemioterapia. La maggior parte dei pz con fatigue non seguiva un corretto stile di vita (nutrizionale e di attività fisica) e non era in trattamento per la fatigue; 4 pz avevano dolore, 6 pz ansia, 4 pz depressione e 18 pz soffrivano di insonnia. Non abbiamo trovato associazione con anemia, turbe elettrolitiche, scompenso cardiaco, insufficienza renale ed epatica o deficit neurologici. Dalla scheda del BFI si evince che il valore mediano dell'ITEM 1 è 5, dell'ITEM 2 è 5, dell'ITEM 3 è 8, dell'ITEM 4A è 5, dell'ITEM 4B è 3, dell'ITEM 4C è 1, dell'ITEM 4D è 5, dell'ITEM 4E è 1, dell'ITEM 4F è 3.

Conclusioni: I dati confermano che la fatigue colpisce una parte dei pazienti oncologici sottoposti a trattamento radiante e prevalentemente le pz femmine. La

BFI si è rivelata un ottimo e rapido metodo di analisi di questo sintomo e riteniamo che la rilevazione della fatigue debba essere parte integrante delle schede di valutazione del pz oncologico. Sugeriamo anche la necessità di avviare studi clinici di valutazione di efficacia di trattamenti per la fatigue

P101

ONCOLOGIA INTEGRATA E SALUTOGENESI ALLA BREAST UNIT DELLA FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI (FSM) DI PAVIA

C. Bocci¹, M. Gualea², C. Sampiero³, I. Meaglia¹, P. Porcu¹, G.B. Ivaldi¹

¹Servizio di Radioterapia, IRCCS-Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia; ²Centro Interdipartimentale di Biologia e Medicina dello Sport. Università di Pavia, IRCCS-Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia; ³Dipartimento Chirurgia Generale, IRCCS-Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Italia

Scopo: Come raccomandato da EUSOMA, per promuovere un dialogo, individuare i bisogni, le speranze e migliorare la qualità di vita delle pazienti (pz) con carcinoma mammario (CM), nel 2012 abbiamo introdotto l'uso di Medicine Complementari Integrate (CIM), quali Omeopatia, Fitoterapia, Medicina dello Sport e Terapia nutrizionale, nella nostra Breast Unit (BU)

Materiali e Metodi: Sono state effettuate 460 visite (I visite o di controllo) di Omeopatia e Fitoterapia (età media 57 aa.), 70 I visite di medicina dello sport (età media 54 aa.) e 140 I visite con dietista (età media 55 aa.). Le pz firmano un consenso informato per le CIM e viene somministrato un questionario sulla qualità di vita per valutare l'efficacia del trattamento. Nella visita specialistica di medicina dello sport le pz vengono sottoposte ad esame obiettivo, spirometria, bioimpedenziometria e test per la valutazione del massimo consumo di ossigeno (VO2 max). Si prescrive un programma di allenamento personalizzato, con almeno 3 sedute settimanali di attività fisica di tipo aerobico e si somministra un questionario di sintomi specifici (MUS). La consulenza dietistica indaga gli eventuali disagi insorti in seguito alle terapie (disgusto, vomito, inappetenza, voracità, predilezioni). Si valutano le conoscenze in campo alimentare, la presa di coscienza del ruolo dell'alimentazione nella salute e nella malattia e la disponibilità delle pz a modificare in modo più o meno importante il proprio modello alimentare, secondo linee guida nutrizionali

Risultati: Le CIM vengono richieste principalmente per la terapia della sindrome vasomotoria, tossicità cutanea da radioterapia, Cancer Related Fatigue, astenia radioindotta, ansia, insonnia, disturbi gastrointestinali e in generale per migliorare la qualità di vita. Le pz che hanno aderito al programma di allenamento hanno avuto un miglioramento del massimo consumo di ossigeno (VO2 max), della ventilazione (VE), dei parametri respiratori (FVC, Fev1, Indice di Tiffenau) e una diminuzione del BMI.

Conclusioni: Nella nostra esperienza il trattamento

degli effetti collaterali dei trattamenti oncologici con le CIM è risultato sicuro, ben accetto e in grado di rispondere alle necessità non soddisfatte delle pazienti con CM. Auspichiamo che le BU certificate EUSOMA possano presto inserire le CIM nel loro approccio multidisciplinare, secondo le linee guida di questa Società Scientifica

P102

CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE/CLINICO-PATOLOGICHE ED APPROCCIO TERAPEUTICO IN PAZIENTI AFFETTE DA NEOPLASIA MAMMARIA PORTATRICI DI MUTAZIONE BRCA: ESPERIENZA DELLA RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DELL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE

M. Loi, L. Di Brina, M. Baki, I. Desideri, M. Di Perna, L. Candita, V. Scotti, C. De Luca Cardillo, L. Orzalesi, D. Casella, M. Bernini, L. Sanchez, J. Nori, S. Bianchi, I. Meattini, L. Livi

SOD Radioterapia Oncologica, Università di Firenze, Firenze; SOD Genetica Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; SOD Chirurgia Breast Unit, Università di Firenze, Firenze; SOD Radiologia Senologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; SOD Anatomia Patologica, Università di Firenze, Firenze, Italia

Scopo: In pazienti portatrici di mutazioni BRCA il rischio di sviluppare una neoplasia mammaria varia largamente tra gli studi riportati in letteratura. Si attesta tra 40-87% in pazienti BRCA1 mutate e 18-88% in pazienti BRCA2 mutate. Per quanto riguarda la neoplasia ovarica, il rischio è stimato in un range di 22-65% per BRCA1 e 10-35% per BRCA2. Elevato il rischio di sviluppare una neoplasia controlaterale (27% per BRCA1 e 19% per BRCA2 a 10 anni). Sono stati pertanto sviluppati numerosi modelli di predizione del rischio, in modo da poter procedere ad un trattamento individualizzato per il paziente. Scopo dell'analisi è stato individuare le maggiori caratteristiche epidemiologiche e clinico-patologiche delle pazienti e la loro correlazione con l'approccio terapeutico intrapreso

Materiali e Metodi: È stata eseguita un'analisi retrospettiva di 86 pazienti affette da neoplasia mammaria sottoposte a test per la ricerca di mutazioni BRCA presso l'Università degli Studi di Firenze tra il 1992 e il 2014.

Risultati: Venti pazienti hanno presentato una seconda neoplasia mammaria. 50 pazienti sono risultati positivi all'indagine mutazionale di BRCA (58.1%). Lo stato linfonodale ascellare è risultato negativo in 70 pazienti (66%), positivo 1-3 nel 24.5% e positivo >3 linfonodi nel 4.3% dei casi. Il 77.3% delle lesioni era inferiore ai 2 cm (pT1). La maggior parte dei tumori era di grado nucleare 3 (51%); il 51.8% dei tumori presentava stato ormonale positivo. Il 76.4% dei tumori era negativo per il recettore HER2, 13.2% gli HER2 positivi accertati. 64/106 pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia primaria o adiuvante. All'analisi univariata è stata riscontrata una correlazione significativa tra lo

presenza della mutazione BRCA e la dimensione del pT (p=0.033), il grado nucleare elevato (G2-3) (p=0.0094), lo stato recettoriale estrogenico (p=0.0049) e progesteronico (p=0.018) negativo, lo stato linfonodale ascellare positivo (p=0.012), l'utilizzo della chemioterapia (p=0.000044). Alla regressione multivariata lo stato linfonodale ascellare positivo e lo stato ormonale negativo sono i parametri che permangono statisticamente significativi (p=0.0093 e p=0.0092, rispettivamente).

Conclusioni: La nostra esperienza conferma le note caratteristiche epidemiologiche e cliniche della neoplasia mammaria in pazienti BRCA mutati, con profilo aggressivo quale una stadiazione alla diagnosi più avanzata (T,N), grado nucleare elevato e negatività dello stato ormonale.

P103

LA RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA CON TECNICA VMAT NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI ANZIANI CON NEOPLASIE POLMONARI LOCALMENTE AVANZATE: ANALISI PRELIMINARE DI EFFICACIA E TOSSICITÀ

F. De Rose, D. Franceschini, A.M. Ascolese, P. Navarria, E. Clerici, T. Comito, A. Tozzi, E. Villa, C. Iftode, C. Franzese, G.R. D'Agostino, G. Reggiori, M. Scorsetti

U.O. Radioterapia e radiochirurgia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (Mi), Italia

Scopo: Il trattamento ottimale delle neoplasie polmonari in stadio localmente avanzato è argomento tuttora dibattuto. Studi recenti hanno indagato la validità dell'ipofrazionamento come opzione terapeutica potenzialmente più efficace della radioterapia a frazionamento convenzionale. Scopo del nostro studio è valutare i risultati in termini di efficacia e sicurezza del trattamento radioterapico ipofrazionato in pazienti anziani con neoplasia polmonare localmente avanzata.

Materiali e Metodi: Da dicembre 2012 a febbraio 2015, presso il nostro centro, sono stati trattati con radioterapia ipofrazionata a scopo radicale pazienti anziani (età >70 anni) con neoplasia polmonare in III stadio. Tutti i pazienti sono stati discussi in ambito multidisciplinare e giudicati non candidabili a terapia standard (trattamento chirurgico o radiochemioterapico concomitante) per età e comorbidità e pertanto sottoposti a CT-RT sequenziale o RT esclusiva in presenza di comorbidità severe che controindicassero l'impiego di una terapia sistemica. Le dosi erogate sono state 56 Gy/20 frazioni, 55 Gy/22 frazioni o 50 Gy/20 frazioni, in relazione ad estensione di malattia e rispetto dei limiti di dose agli OaR. La risposta alla terapia è stata valutata radiologicamente secondo i criteri RECIST 1.1. La tossicità acuta e tardiva è stata rilevata in accordo con la scala CTCAE v. 4.0.

Risultati: Nell'analisi sono stati inclusi 41 pazienti. L'età media alla diagnosi è risultata essere 78 anni (range 70-86). Non abbiamo rilevato tossicità acuta o tardiva G3/4. La tossicità acuta più comune è stata l'esofagite. Le tossicità tardive riscontrate sono state pol-

monite e dispnea. Con un follow up medio di 6 mesi (range 4-26 mesi), due pazienti erano liberi da malattia, 23 vivi con malattia locale, 15 con malattia metastatica e 1 paziente risultava morto per progressione di malattia. Il tempo medio alla progressione locale è stato 9.7 mesi (range 4.9-17.9 mesi), mentre il tempo medio alla progressione a distanza è stato di 7 mesi (range 0.4-17.9 mesi).

Conclusioni: La radioterapia ipofrazionata nel trattamento dei pazienti anziani con neoplasia polmonare localmente avanzata è un trattamento efficace e ben tollerato. I risultati preliminari in termini di controllo locale sono promettenti e la tossicità acuta è contenuta. L'efficacia e la sicurezza del trattamento ipofrazionato andranno confermati con un più lungo follow up e mediante l'inclusione in trials prospettici randomizzati

P104

EFFICACIA DELLA RADIOTERAPIA ADIUVANTE NEL CONTROLLO LOCALE IN PAZIENTI AFFETTI DA NSCLC PN2: ESPERIENZA DI TARANTO

R. Marchese, G. Della Vittoria Scarpati, A. Nikolaou, M.P. Ciliberti, A.R. Marsella, G. Porrazzo, G. Lazzari, A.M. Crastolla, M. Monis, S. Devicienti, M. Soloperto, G. Silvano

S.C. Radioterapia Oncologica, Ospedale Moscati Taranto, Italia

Scopo: la chirurgia rappresenta la prima opzione terapeutica nei pazienti affetti da NSCLC in I-II stadio e in alcuni selezionati casi in III stadio. Tuttavia la prognosi della neoplasia polmonare rimane infausta, con un tasso di recidiva locoregionale pari al 20% nel I stadio che raggiunge il 50% nel III stadio. Il ruolo della radioterapia post-operatoria (PORT) rimane controverso poiché a fronte di un vantaggio in termini di controllo locale, non vi sarebbero vantaggi in termini di sopravvivenza. In particolare, si è dimostrata un'efficacia della radioterapia nel controllo loco-regionale in pazienti con malattia N2, casi in cui il trattamento radiante viene sempre più spesso raccomandato. Scopo di questo studio è stato quello di analizzare l'efficacia della radioterapia post-operatoria sul controllo locale, in pazienti affetti da NSCLC con malattia N2.

Materiali e Metodi: sono stati trattati presso ala S.C. di radioterapia di Taranto 35 pazienti affetti da NSCLC in stadio patologico N2. Tutti erano stati precedentemente stadiati con una TC preoperatoria e in alcuni casi anche con PET/TC e poi sottoposti ad intervento chirurgico, che nella maggior parte dei casi prevedeva una lobectomia con linfadenectomia o una resezione atipica. Lo stadio clinico e patologico si valutava secondo la 7° edizione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) e tutti i pazienti inclusi in questa analisi retrospettiva, ricevevano una conferma istologica post-operatoria di N2. La PORT veniva erogata con tecnica 3D, previa esecuzione di una TC di centratura con mezzo di contrasto e con un target che includeva il letto operatorio del T primario e le stazioni linfonodali coinvolte, a seconda dell'estensione di malattia e della positività

linfonodale. La dose media erogata era di 54.2 Gy (range 50-66 Gy). La maggior parte dei pazienti veniva sottoposta a CT adiuvante, prima o durante la radioterapia mentre solo tre pazienti non ricevevano chemioterapia adiuvante per comorbidità. Gli schemi più utilizzati per la CT adiuvante erano Cisplatino e Vinorelbina (nel 40% dei pazienti) o Cisplatino e Gemcitabina (nel 45.7% dei pazienti), mentre nei restanti casi veniva utilizzato Carboplatino in combinazione con altri farmaci. Il numero di cicli di CT adiuvante era compreso tra 1 e 4. I pazienti venivano seguiti per i follow-up ogni tre mesi per i primi due anni e poi ogni sei mesi, con esame clinico, esami ematochimici e strumentali. Le curve di sopravvivenza globale venivano calcolate mediante il metodo statistico di Kaplan-Meier.

Risultati: Il follow-up mediano era di 24 mesi. L'età media dei pazienti era di 65.3 anni (range tra 47 e 83 anni). Lo stadio patologico era per tutti i pazienti N2 M0, mentre il T primitivo era T1 per 7 pazienti (20%), T2 per 19 pazienti (54.3%), T3 per 5 pazienti (14.3%), T4 per 4 pazienti (11.4%). Il 34.3% dei pazienti era affetto da istologia squamosa ed il restante 65.7% da adenocarcinoma. Il 25.7% dei pazienti presentava una progressione sistemica (prevalentemente localizzazioni all'encefalo e fegato) e in un paziente veniva diagnosticato un secondo tumore primitivo al colon. Un solo paziente ha presentato un recidiva locale sulla sede del letto operatorio dopo due anni e veniva trattato con radioterapia stereotassica body e un paziente ha presentato una ripresa loco-regionale linfonodale. Il controllo locale era del 94.3%. La sopravvivenza globale media era di 49 mesi (range da 3 a 84 mesi) e la mediana di sopravvivenza era di 45 mesi.

Conclusioni: Sebbene la prognosi dei pazienti affetti da NSCLC rimanga infausta, la radioterapia adiuvante rimane una valida opzione ai fini di migliorare il controllo locale, soprattutto in pazienti valutati come pN2 e dunque, anche a fronte di un dubbio vantaggio in termini di sopravvivenza, possiamo consigliare la radioterapia post-operatoria in questa categoria di pazienti.

P105

TRATTAMENTO COMBINATO NEL TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE LOCALMENTE AVANZATO: RISULTATI DELLA NOSTRA ESPERIENZA

B. Resuli, A. Galdieri, S. Takanen, F. Rea, A.L. Magnante, G. Pomponi, N. Bulzonetti, D. Musio, R. Lisi, V. Tombolini

Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche, Anatomo-patologiche, Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Italia

Scopo: Il trattamento dei tumori del polmone non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzati rappresenta una vera e propria sfida terapeutica. Molti studi sono stati condotti per dimostrare la superiorità in termini di sopravvivenza globale (OS) dei trattamenti combinati rispetto al trattamento con singola terapia (chemioterapia (CT), radioterapia(RT), chirurgia).^{1,2} La RT in com-

binazione con la CHT gioca un ruolo importante nel trattamento dei NSCLC localmente avanzati non reseccabili. (3, 4) Studi recenti dimostrano un'incremento dell'OS aggiungendo CHT alla RT e/o chirurgia. (5, 6) Questo studio riporta l'efficacia e la fattibilità del trattamento combinato nei pazienti NSCLC localmente avanzati trattati nel nostro Dipartimento.

Materiali e Metodi: 68 pazienti con NSCLC localmente avanzato sono stati arruolati in uno studio retrospettivo presso il Dipartimento di Radioterapia, Policlinico Umberto I nel periodo da Gennaio 2005 a Gennaio 2014. 54 pazienti erano maschi (82%) e 14 femmine (18%). L'età media era di 67 anni (range 29-86). L'esame istologico confermava per 30 (38%) pazienti un carcinoma squamoso, mentre per i restanti 48 (62%) adenocarcinoma; 55 (70%) dei pazienti in stadio IIIA e 23 (30%) in stadio IIIB. 42 (75%) dei pazienti con tumore allo stadio IIIA reseccabile sono stati sottoposti ad intervento chirurgico: 10 hanno ricevuto CHT neo-adiuvante e successiva RT adiuvante, 32 hanno ricevuto RT adiuvante con o senza CHT adiuvante. 13 pazienti classificati come stadio IIIA non reseccabile sono stati sottoposti a trattamento RT-CHT sequenziale. I pazienti allo stadio IIIB hanno ricevuto un trattamento RT-CHT concomitante. La RT è stata somministrata mediante acceleratore lineare con fotoni di energia 6 MV con tecnica 3D conformazionale. È stata erogata una dose totale nel range di 50-70 Gy con frazionamento giornaliero di 180-200 cGy.

Risultati: Il follow-up medio è stato di 30 mesi (range 11-80 mesi). 14 pazienti (20%) hanno avuto una risposta completa, 26 (38%) parziale, 16 (24%) stabilità di malattia e 12 (18%) sono andati in progressione. Abbiamo osservato dispnea e tosse (grado G2 sec. RTOG), disfagia (G2-G3), febbre lieve-moderata, anemia e leucopenia (G2 e G3). Nessun paziente ha interrotto il trattamento radioterapico.

Conclusioni: Dalla nostra esperienza abbiamo osservato che il trattamento combinato determina una migliore risposta ed è ben tollerato dai pazienti.

P106

CONFRONTO TRA 3D-RT+ CHEMIOTERAPIA NEO-ADIUVANTE, CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE SEGUITA DA 3D-RT E 3D-RT ESCLUSIVA NEI PAZIENTI AFFETTI DA NSCLC IN STADIO IIIA E MALATTIA N2 NON RESECCABILE

M. Lacaria¹, M.A. Molinaro², M. Santoro², E. Mazzei², A. Destito², R. Molè², D. Pingitore², C. Bianco¹

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi "Magna Graecia di Catanzaro"; ²U.O. Radioterapia, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Italia

Scopo: Valutare la sopravvivenza globale ed il tempo libero da malattia nei pazienti (pz) con tumore polmonare non a piccole cellule in stadio IIIa e malattia N2 non reseccabile.

Materiali e Metodi: Presso l'U.O. di Radioterapia

dell'A.O. "Pugliese-Ciaccio" di Catanzaro, sono stati valutati 200 pz affetti da NSCLC in stadio IIIa, trattati dal 2007 al 2014. Il 46% dei pz (92) è stato sottoposto a trattamento 3D-RT+CT neo-adiuvante (N), il 30% (60 pz) è stato sottoposto a trattamento 3D-RT e CT adiuvante (A) ed il 24% (48 pz) è stato sottoposto a trattamento 3D-RT esclusivo. La dose media erogata nel trattamento neo-adiuvante è stata pari a 50 Gy, la dose media erogata nel trattamento adiuvante è stata pari a 60 Gy, la dose media erogata nel trattamento esclusivo è stata pari a 62 Gy

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 42 mesi (range 2-70). I pz trattati con 3D-RT+CT N hanno presentato una sopravvivenza globale di 15 mesi, i pz trattati con 3D-RT e CT A hanno presentato una sopravvivenza globale di 27 mesi, i pz trattati con 3D-RT esclusiva hanno presentato una sopravvivenza globale di 22 mesi. Per quanto riguarda il tempo libero da malattia: nei pz trattati con 3D-RT+CT N il 70% dei pz (64) ha presentato progressione di malattia (PD) a 2 mesi (range 1-5), il 22% dei pz (20) ha presentato PD a 8 mesi (range 6-10), e l'8% dei pz (8) ha presentato PD superiore a 10 mesi; nei pz trattati con 3D-RT e CT A il 40% dei pz (24) ha presentato PD a 2 mesi (range 1-5), il 40% dei pz (24) ha presentato PD a 8 mesi (range 6-10), ed il 20% dei pz (12) ha presentato PD superiore a 10 mesi; nei pz trattati con 3D-RT esclusiva il 46% dei pz (22) ha presentato PD a 3 mesi (range 1-5), il 21% dei pz (10) ha presentato PD a 8 mesi (range 6-10) ed il 33% dei pz (16) ha presentato PD superiore a 10 mesi. In tutte le modalità di trattamento si è avuta una maggiore PD a livello loco-regionale (58%) rispetto alla PD a distanza (42%).

Conclusioni: I risultati da noi ottenuti, in termini di sopravvivenza globale, nei pz affetti da NSCLC in stadio IIIa e malattia N2 non reseccabile, sembrano essere a favore dei pz sottoposti a 3D-RT e CT A. Il tempo libero da malattia è, invece, risultato migliore nei pz sottoposti a 3D-RT esclusiva

P107

RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA CON FINALITÀ CURATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA DI TUMORE AL POLMONE DOPO PNEUMONECTOMIA

M. Franceschini¹, C. Sangalli¹, V. Mongioj², C. Chiruzzi¹, B. Padovano³, S. Frasca¹, E. Pignoli², R. Valdagni¹

¹SC Radioterapia Oncologica 1, ²Fisica Medica, ³Unità di Medicina Nucleare; Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia

Scopo: Un numero consistente di pazienti (pz) affetti da NSCLC sviluppa recidiva locale dopo i trattamenti iniziali per questa patologia. Negli oligometastatici la radioterapia a dosi ablative rappresenta una valida opzione di trattamento. In questo studio abbiamo retrospettivamente valutato ruolo e fattibilità della radioterapia ipofrazionata (RT) per il trattamento delle metastasi al polmone controlaterale dopo pneumonectomia (EPP)

Materiali e Metodi: Dal 11/2011 al 9/2013, 6 pz con NSCLC sono stati trattati con radioterapia curativa per recidiva al polmone controlaterale. In 2 pz il primitivo era un ADK nei restanti un SCC. Tutti sono stati valutati prima della RT con TC, PET, visita pneumologica e prove di funzionalità respiratoria (PFR). Il GTV è stato contornato su immagini TC acquisita con passo di 3 mm e co-registrata con PET. Il PTV è stato definito come GTV con margine di 5 mm. Tutti sono stati trattati con una dose di 50 Gy/5 frazioni, a giorni alterni. I trattamenti sono stati erogati mediante 3DCRT (6 MV). Solo un pz è stato trattato con archi dinamici. La verifica del set-up è stata eseguita mediante CBCT. Ogni tre mesi dalla fine della RT i pz venivano rivalutati con TC, PET, visita pneumologica e PFR. La tossicità è stata valutata secondo la scala CTCAE v4.0. Il follow-up mediano è di 18,5 mesi (5-26 mesi).

Risultati: Il diametro medio e SUV mediano erano di 22mm (9-3mm) e 7,1 (4,6-9,6). Il volume medio del PTV era di 27,3cc (12,2-44,4cc). La media MLD, V5Gy, V10Gy, V20Gy and V30Gy del polmone erano: 9Gy (6,2-13Gy), 34,5% (18-45%), 30,5% (17-42%), 18% (10-30%) e 13% (7-18%). Nessuna tossicità G3/4 è stata riportata e nessun peggioramento della funzionalità respiratoria basale rilevato. Solo un pz ha presentato stabilità di malattia loco-regionale alla CT e PET di rivalutazione a tre mesi dalla fine, ma progressione locale a 6 mesi. Gli altri hanno avuto RP alla TC e alla PET a 3 mesi e SD di malattia loco-regionale alla CT con RC metabolica alla PET a 6 mesi. In 1 pz ha sviluppato metastasi a distanza a 6 mesi. Un pz, ad un anno dalla fine, ha avuto una lesione in un altro lobo ed è stato sottoposto altrove a reirradiazione che ha comportato l'insorgenza di severe complicanze polmonari. Degli altri cinque pazienti, uno è vivo in RC e libero da malattia; gli altri sono deceduti per progressione sistemica, avendo comunque mantenuto un controllo sulla malattia irradiata.

Conclusioni: La RT a dosi ablative è fattibile e sicura nei pz con unico polmone dopo EPP per NSCLC permettendo di ottenere un buon controllo locale e locoregionale

P108

LA VMAT IPOFRAZIONATA COME TRATTAMENTO NEOADIUVANTE NEL NSCLC CENTRALE

C. Menichelli¹, F. Casamassima¹, G. Coraggio³, A. Grandinetti⁴, I. Petrini⁴, A. Fanelli¹, S. Grespi¹, M. Panichi³, G. Pastore², C. Arrichiello², A. Tagliagambe⁴, M.G. Fabrini³

¹Department of Radiation Oncology, Research Institute "ECOMEDICA", Empoli; ²Department of Radiation Physics, Research Institute "ECOMEDICA", Empoli; ³Department of Radiation Oncology, University of Pisa; ⁴Department of Radiation Oncology, Carrara; ⁵Department of Medical Oncology, University of Pisa, Italy; ⁶Department of Thoracic Surgery, University of Pisa, Italy

Scopo: In letteratura esistono poche esperienze dell'uti-

lizzo di VMAT per NSCLC in stadio localmente avanzato. Questo studio multicentrico ha lo scopo di valutare l'impiego per tumori in stadio avanzato anche come RT neoadiuvante, in termini di Controllo Locale, tossicità e progressione

Materiali e Metodi: Dal Giugno 2011 al Settembre 2014, sono stati trattati 46 pz con neoplasie polmonari con RT ipofrazionata. L'età media è 66.7 anni, PS > 80 Istologia: ca a cellule squamose 21 pz, Adenocarcinoma in 19, Carcinosarcoma in 2, e ignoto in 4 pz. 14 pz erano metastatici in sede extratoracica, 9 pz erano stati sottoposti a chirurgia su T periferico. La maggior parte delle neoplasie avevano una localizzazione centrale (n=33 72%), 29 pz sono stati precedentemente trattati con chemioterapia. Il trattamento è stato erogato con 6MV Linac (4 mm MLC), utilizzando archi VMAT coplanari in 27 pz, mentre in 19 pz 6MV Linac con 2.5 mm MLC e FFF. Volume mediano GTV è 49 cc (21-139 cc). La dose prescritta è stata 40 Gy/5fr all'isodose dell'80% (BED 10=100 Gy) in 27 casi e all'isocentro in 19 (BED 10=72Gy). Sono stati rispettati i seguenti Constraints: polmone singolo V10 < 20%, Dmax Bronco 38 Gy, Dmax esofago 35 Gy. Il Set-up e la posizione dell'isocentro sono stati verificati tramite Cone Beam CT. La risposta è stata valutata dopo 60 gg dalla fine RT con TC mdc e Pet Tc, e dopo ogni 3 mesi, anche in termini di downstaging per finalità chirurgiche. La tossicità è stata valutata secondo CTCAE

Risultati. Follow-up mediano di 6 mesi (range 2.5-33), la sopravvivenza mediana è 10.78 mesi, 39(97.5%) pz vivi al tempo dell'analisi statistica. Il CL è pari a 87% . CL a 12 mesi 89% e 63% a 18 mesi. L'OS è 84% a 12 mesi e 70% a 18 mesi. 6 pz (15%) hanno avuto recidiva in prossimità della sede irradiata. Un paziente ha avuto ripresa di malattia sia "in field" che "margin field". 20 pz hanno avuto progressione a distanza. 2 pz hanno presentato polmonite grado 2, 2 pz hanno avuto fistola bronco-esofagea, che si è comunque verificata in vicinanza di recidiva in field

Conclusioni: Nella nostra esperienza l'uso di RT ipofrazionata con VMAT, per dosi con BED 10 compreso tra 72-100 Gy è un trattamento efficace con bassa tossicità, anche se non ha permesso di ricondurre alla reseccabilità i pz. Per un utilizzo routinario di tale modalità come trattamento radicale è opportuno per ridurre l'incidenza delle recidive marginali una migliore definizione dei margini e dell'espansione del GTV.

P109

RADIOTERAPIA ADIUVANTE NEL CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE: MIGLIOR CONTROLLO LOCALE DI MALATTIA, MA A QUALE PREZZO?

E. Molfese, P. Matteucci, A. Di Donato, A. Sicilia, P. Trecca, B. Floreno, E. Ippolito, S. Silipigni, S. Ramella, L. Trodella

Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma, Italia

Scopo: Valutare il controllo locale di malattia e gli effet-

ti collaterali nei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule operati e sottoposti a trattamento radiante adiuvante.

Materiali e Metodi: Presso il nostro Istituto 36 pazienti sono stati sottoposti a radioterapia o radio-chemioterapia concomitante adiuvante (in base ai fattori di rischio quali stadio patologico di malattia, linfadenectomia inadeguata e/o margini close/positivi). In corso di trattamento sono state eseguite visite di controllo e TC di centratura settimanali a partire dalla seconda settimana di terapia, al fine di monitorare l'eventuale insorgenza di tossicità acuta polmonare. Al termine del trattamento, tutti i pazienti sono stati seguiti secondo protocollo di follow-up.

Risultati: Dal 2009 al 2015, 36 pazienti [22 maschi e 14 femmine; età mediana 63,5 anni (range 46-76); istologicamente 31 adenocarcinoma (86%), 5 carcinoma squamoso (14%)] sono stati sottoposti a trattamento adiuvante di radioterapia/radio-chemioterapia nel 78% e 22% dei casi, rispettivamente. L'83% dei pazienti era stato sottoposto ad intervento di lobectomia, il 14% a pneumonectomia ed un solo paziente a resezione atipica. Il 58% dei pazienti apparteneva allo stadio III di malattia, mentre il 42% allo stadio I/II (con fattori di rischio). In 34 pazienti (94%) la dose totale somministrata è stata di 50,4 Gy, in 1 paziente (con margini positivi all'esame istologico) di 54 Gy ed in un altro paziente la terapia è stata interrotta alla dose di 46,8 Gy per insorgenza di tossicità polmonare. In particolare, la polmonite G2 è stata riportata nel 6% dei pazienti (2 casi), per cui è stata necessaria in un paziente una sospensione di 5 giorni (dose 30,6 Gy) e nell'altro la chiusura del trattamento; in altri 2 pazienti si sono osservate solo alterazioni polmonari radiologiche (G1). In 8 pazienti (22%) è stata riscontrata disfagia G1 ed in 6 pazienti (17%) disfagia G2, che non ha necessitato sospensione dalla radioterapia. Con un follow-up mediano di 20 mesi, 4 pazienti (11%) hanno presentato recidiva locale di malattia (3 recidive "in-field" ed una "out-field"), insorte dopo un tempo medio di 24 mesi.

Conclusione: Come testimoniato dai dati di letteratura più recenti, la nostra esperienza conferma che il trattamento radiante adiuvante, in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio III e/o con fattori di rischio, garantisce un buon controllo locale di malattia a fronte di un profilo di tossicità largamente accettabile

P110

NSCLC STADIO IIIA (N2): ANALISI RETROSPETTIVA DI 137 PAZIENTI TRATTATI PRESSO L'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE

F. Terziani, V. Scotti, G. Simontacchi, A. Turkaj, C. Ciabatti, C. Delli Paoli, C. DeLuca Cardillo, B. Agresti, L. Livi

SOD Radioterapia Oncologica, Università di Firenze, Firenze, Italia

Scopo: Valutare sopravvivenza globale (OS), profilo di controllo locale e sopravvivenza libera da malattia

(PFS) in pazienti affetti da NSCLC in Stadio IIIA (N2) sottoposti a trattamento associato radio-chemioterapico (RCT).

Materiali e Metodi: Dal 1995 al 2013, 137 pazienti [età media 63,9 anni (range 24-83 anni)] di cui 108 di sesso maschile e 29 di sesso femminile, 76 con performance status (PS) 0, 49 con PS 1 e 12 con PS 2, sono stati sottoposti ai seguenti trattamenti: - 8 pazienti a RCT neoadiuvante (1); - 53 pazienti a RCT adiuvante (2); - 76 pazienti a RCT con intento radicale (3). Per tutti i pazienti trattati la dose mediana è stata di 60 Gy (42-70 Gy). Nel sottogruppo dei pazienti sottoposti a RCT con intento radicale la dose mediana è stata di 64 Gy (44-70 Gy), invece considerando i pazienti sottoposti a trattamento RCT neoadiuvante e adiuvante la dose mediana è stata di 50 Gy (42-66 Gy). Allo scopo di identificare differenti «pattern of care» sono stati distinti due periodi di trattamento: 1995-2004 (82 pazienti) e 2005-2013 (55 pazienti).

Risultati: Dall'analisi dell'intera coorte sono emerse 88 recidive (64,2%). La PFS attuariale a 1 anno è stata del 64,2%, a due anni del 41%. Si sono verificate 90 morti per malattia e 47 decessi per altra causa. La DSS attuariale a 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente di 86,6%, 61,6% e 44,5%. L'OS attuariale a 1, 2 e 3 anni è stata del: 86%, 59,9% e 41,8%. Miglior outcome in termini di PFS si è ottenuto nei pazienti operati; in particolare (2)>(1)>(3)(p=0,003). Dalla sottoanalisi di 76 pazienti sottoposti a RCT radicale (3) miglior PFS è stata nei pazienti sottoposti a RCT sequenziale rispetto a quelli sottoposti a RCT concomitante (p=0,01). Analizzando la casistica in relazione al periodo di trattamento abbiamo osservato che: -fino al 2004 non sono stati effettuati trattamenti neoadiuvanti, la frequenza invece dei trattamenti RCT radicali ed adiuvanti è risultata simile nei due periodi; -valutando i pazienti trattati con RCT radicale si è osservata una maggior frequenza di trattamento concomitanti nei pazienti trattati più recentemente (48,4% vs 33,3%) rispetto ai trattamenti sequenziali; -Non si sono invece osservate differenze in termini di PFS, DSS ed OS confrontando i pazienti trattati in differenti periodi.

Conclusioni: Il trattamento di NSCLC IIIA per interessamento N2 è multimodale; centrale appare il ruolo della possibilità chirurgica; le integrazioni RT-CHT appaiono sicure e ben tollerate.

P111

IL RUOLO DELLA TC PET NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEL NSCLC

F. Oro, I. Iamundo de Cumis, T. Ferrara, R. Farigu, L. Caravatta, M.A. Deidda, M. Dessì

Dipartimento di Radio-Oncologia, Ospedale Oncologico Cagliari, Italia

Scopo: La 18F-FDG TC PET è un esame di grande ausilio in radioterapia (RT) nella definizione di indicazioni, dosi e volumi. Il suo ruolo nel post operatorio non è stato definito chiaramente. Il nostro studio si propone di valutare in modo retrospettivo la sua utilità nel set-

ting RT adiuvante.

Materiali e Metodi: Dal 2008 al 2015 nel nostro centro sono stati sottoposti a TC PET post chirurgica (chir) 11 pazienti (pz), 8 in stadio IIIA, 1 in IIB, 1 in IIA, 1 in IA. Il trattamento chir è stato lobectomia in 8 pz, pneumonectomia in 2, resezione atipica in 1, linfadenectomia in 7, sampling linfonodale in 4. Tutti hanno effettuato TC PET e TC TB pre e post chir. Il timing medio tra chir e TC PET è stato 123 giorni (range 25-198), in 3 casi <90 giorni. 10 pz sono stati trattati con chemioterapia (cht) a base di platino, 1 in neoadiuvante, 9 in adiuvante. Il tempo medio tra fine cht e TC PET è stato 45 giorni. La TC PET è stata definita positiva in base ad un sistema semiautomatico di rilevazione di gradiente, con evidenza di lesioni toraciche ipermetaboliche da noi considerate target (MTV), $SUV \geq 2.5$. Volumi e dosi RT sono stati definiti e prescritti in base a TC PET pre-chir in tutti i casi (MTV1) ed in base alla TC PET post chir (boost=MTV2).

Risultati: La TC post chir era negativa in 2 casi, sospetta in 2 e positiva in 7 (residuo/recidiva linfonodale di malattia). La TC PET è risultata positiva nei 2 casi sospetti ed in 2 casi TC negativi, negli altri è stata evidenziata relazione tra i 2 studi. Non si sono evidenziati casi di positività PET (PET+) nelle aree di rimaneggiamento chirurgico, indipendentemente dallo spazio temporale trascorso tra intervento e TC PET. È stato effettuato boost sulle stazioni linfonodali PET+ in 7 pazienti (40% sul livello 5, 25% sul 4, 25% sul 7 e 12% sul 10), ed anche sul letto chir nel paziente sottoposto a resezione atipica, (TC negativa, TC PET+). La dose RT prescritta è stata per tutti i casi PET negativi 50.4Gy (1.8Gy/die), in 2 dei 7 casi con PET+ post chir è stato necessario ridurre a 45Gy la dose su MTV1 per constraints, ed inserire MTV2 nelle stazioni linfonodali PET+ di 18Gy. I restanti pz sono stati trattati con MTV1 50.4Gy e MTV2 medio 12.6Gy (range 10.8-16.2Gy). La TC PET post chirurgica ha influenzato la prescrizione radioterapica nel 63.6% dei casi

Conclusioni: La TC PET si è rivelata fondamentale nei casi dubbi alla TC post operatoria e nei casi di dubbia radicalità chir, indipendentemente dal tempo trascorso

P112

TRATTAMENTO ADIUVANTE DEL NSCLC NEL PAZIENTE ANZIANO

F. Oro, I. Iamundo de Cumis, T. Ferrara, R. Farigu, L. Caravatta, I. Solla¹, M.A. Deidda, M. Dessì

Dipartimento di Radio-Oncologia, Ospedale Oncologico Cagliari; ¹*Dipartimento di Fisica Sanitaria, Ospedale Oncologico Cagliari, Italia*

Scopo: L'incremento dell'età media rende necessario definire fattibilità e tolleranza alla radioterapia (RT) nel paziente (pz) anziano. Spesso pz over 65, affetti da NSCLC non sono fit per chirurgia (chir) radicale e RT postoperatoria (PORT). La valutazione pre RT è complessa per prognosi quoad vitam, comorbidità, stato sociale e compliance

Materiali e Metodi: Dall'analisi retrospettiva su 17 pz proposti per PORT, dal 2008 al 2015, over65, 10 sono risultati candidabili. Il campione è caratterizzato da età mediana 70 anni (range 67-79), $KPS \geq 80$, 90% sesso maschile, 100% ex fumatori, 80% con comorbidità cardio-vascolare, 30% respiratoria. Gli interventi effettuati: 7 lobectomie, 2 pneumonectomie, 1 resezione atipica tra cui 7 linfadenectomie, 3 sampling linfonodali, con 2 casi R+. Lo stadio patologico era IIIA in 8 pz, IIA in 1 e IIB in 1. 7 pz sono stati trattati con chemioterapia (cht) platino-basata (6 adiuvanti, 1 neoadiuvante). Nel post chir i pz sono stati ristadiati con TC torace, e in caso di cht con TC TB e TC PET. In pre RT i pz sono stati rivalutati con prove di funzionalità respiratoria, visita cardiologica ed esami ematochimici. I requisiti pro RT erano $FEV1 \geq 40\%$; $DLCO > 45\%$; $PaO2 \geq 49$ mmHg, buon compenso emodinamico e riserva midollare. La definizione dei volumi è stata effettuata sullo staging patologico e sul dato TC PET

Risultati: Il timing medio chir-RT è stato 124 giorni per i pz non sottoposti a cht adiuvante, 158 per gli altri. I volumi di trattamento sono stati trancia bronchiale e livello (liv) 10-11 in tutti, liv 5-6 in 2 pz, liv 4 in 3, liv 7 in 2. In 4/7 pz sottoposti a TC PET post chir è stata evidenziata captazione linfonodale mediastinica e somministrato un boost. Le dosi prescritte sono state 50.4Gy (1.8Gy/die) su T ed N, 1 paziente per motivi di constraints è stato approvato con dose di 45Gy, 4 pazienti hanno ricevuto boost sulle stazioni PET+ post chir, ed 1 su trancia bronchiale per R+ (3 paz 12.6Gy, 2 pz 10.8Gy). La tecnica utilizzata è stata la 3D-CRT, con verifica sec protocollo eNAL mediante EPID 0-90° fino al 2013, dal 2014 con MV-Cone Beam. 5 pz hanno presentato in acuto disfagia G2, 3 tosse (2 G2, 1 G1), 1 un evento cardiaco G2 (sec CTCAE 4). Nel follow up medio di 17 mesi (range 3-33) sono emerse 2 fibrosi polmonari, non dose-related, in pz con enfisema. 6 pz sono in remissione completa, 3 in progressione, 1 stabile.

Conclusioni: Previa accurata selezione del paziente, la PORT nel paziente over 65 è fattibile e sicura.

P113

ADAPTIVE RADIOTHERAPY: INCIDENZA DEI FALLIMENTI IN FIELD E MARGINALI DOPO REPLANING NEI TRATTAMENTI COMBINATI DEL NSCLC, STUDIO DI FASE II

S. Silipigni, E. Ippolito, P. Matteucci, R.M. D'Angelillo, B. Floreno, E. Molfese, A. Sicilia, A. Di Donato, P. Trecca, D. Gaudino, G. Stimato, S. Ramella, L. Trodella

Radioterapia Oncologica, Campus Biomedico, Roma, Italia

Scopo: Movimento e cambiamenti anatomici della lesione durante la radioterapia (RT) sono la maggiore causa di target missing e/o irradiazione di tessuto polmonare sano. Un problema irrisolto è se l'adattamento del volume target (VT) in corso di RT comporti un'augmentata incidenza di fallimenti nell'area di riduzione del VT. L'obiettivo dello studio è valutare in quanti

pazienti si osserva la riduzione del VT, quantificarla ed analizzare il pattern di fallimento

Materiali e Metodi: Dal 2010 pazienti affetti da NSCLC trattati con radiochemioterapia (RTCT) sono stati sottoposti ad una TC torace di simulazione settimanale. In caso di riduzione, il VT è stato ricontornato e impostato un nuovo piano di cura (replanning). Alla fine della RTCT i pazienti sono stati avviati a follow-up. I patterns di fallimento sono stati classificati in: in-field (persistenza/recidiva all'interno del VT post-replanning), marginale (recidiva nella parte di VT iniziale esclusa dal VT post-replanning), out-field (recidiva linfonodale al di fuori del VT iniziale) ed a distanza

Risultati: Dei 217 pazienti trattati, in 50 casi si è osservata una riduzione volumetrica per cui è stato eseguito un replanning. Caratteristiche della popolazione: età media 69.6 anni (range 38-92), istologia squamoso 56%, adenocarcinoma 32%, NOS/non dirimente 12%, stadio IIIA 58% e IIIB 42%. La dose totale mediana è stata di 65.7 Gy, con frazionamento standard. La mediana del CTV alla TC di simulazione e al replanning è stata di 125.2cc e 74.7cc, rispettivamente, con una mediana di riduzione del 43.1%. Il replanning è stato eseguito ad una dose mediana di 45 Gy. Alla TC con mdc eseguita a 45 giorni dalla RTCT, su 48 pazienti valutabili non sono state riportate PD, ma 2 CR (4.1%), 33 PR (68.8%) e 13 SD (27.1%). Le tossicità sono state: esofagea acuta G3 nel 4% dei casi, polmonare G3 nel 6% (acuta 1 caso e cronica 2). Ad un follow-up mediano di 20.5 mesi, sono stati registrati 15 fallimenti locali (31%) e 22 a distanza. I fallimenti locali osservati, con un tempo mediano di 8.5 mesi, sono stati: in-field 20.8% dei casi, marginale 6.1% e out-field 4.1%.

Conclusioni: I risultati mostrano che il replanning durante RTCT ha un tasso di fallimento locale comparabile alla letteratura; inoltre, dati la bassa incidenza di fallimenti marginali e il vantaggio in termini di riduzione delle tossicità, la metodica è largamente giustificata, aprendo ad uno scenario di dose escalation volto alla riduzione dei fallimenti in-field.

P114

RISULTATI PRELIMINARI DI TOSSICITÀ ED EFFICACIA DELLA RADIOTERAPIA ESCLUSIVA NEI PAZIENTI ANZIANI CON CARCINOMA VESCICALE

P. Bonome, M. Valeriani, V. De Sanctis, M.F. Osti, F. Bellafiore, G. Scalabrino, I. Russo, A. Greco, G. Lagana, R. Maurizi Enrici

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

Scopo: L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare la tossicità e, preliminarmente, i risultati della radioterapia esclusiva nel trattamento dei pazienti anziani (età > 80 anni) con diagnosi di carcinoma vescicale.

Materiali e Metodi: Tra maggio 2011 ed marzo 2015, 19 pazienti con età mediana 81 anni (range 80-87 anni) affetti da carcinoma vescicale stadio II-IV, precedentemente sottoposti a resezione trans uretrale (TURB)

hanno effettuato un trattamento esclusivo. Tutti i pazienti hanno ricevuto 45 Gy in 25 frazioni sulla pelvi con sovradosaggio di 22 Gy in 11 frazioni sulla vescica e sulle linfoadenopatie per una dose totale di 67 Gy.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 8 mesi (range 3-44). La tossicità acuta GU è stata osservata nel 76,3% dei pazienti: tredici pazienti (68,4%) presentavano tossicità di grado G1/G2, un paziente (5,2%) tossicità di grado G3 RTOG. Il 26,3 % dei pazienti ha manifestato tossicità acuta GI di grado G1 RTOG. La tossicità tardiva GU è stata osservata nel 42,1% dei pazienti: sei pazienti (31,5%) hanno presentato tossicità G1, due pazienti (10,5%) tossicità di grado G2 RTOG. Nessun paziente ha manifestato tossicità tardiva \geq G3. La tossicità tardiva GI grado G1-2 è stata osservata nel 10,5% dei pazienti. La sopravvivenza globale (OS) a 2 anni è stata del 100%. La sopravvivenza libera da malattia (DFS) attuariale mediana è stata di 11 mesi (i.c. 3.4-18.5). La DFS a 1 e 2 anni è stata del 58.7% e 32.6%, rispettivamente.

Conclusioni: La radioterapia esclusiva nei pazienti anziani con neoplasia vescicale dopo TURB rappresenta una valida opzione terapeutica con una tossicità accettabile.

P115

TRATTAMENTO CONSERVATIVO MULTIMODALE DEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE DELLA VESCICA

M. Santoro, M. Molinaro, E. Pecora, E. Cervo, M. Levote, A. Pingitore, A. Chirillo, L.R. Fabiano, M. Lacaria, V. Margheriti, D. Pingitore

U.O.C. di Radioterapia Oncologica e Radiobiologia, Dipartimento di Onco-Ematologia, Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italia

Scopo: Il trattamento ottimale del tumore vescicale è tuttora oggetto controversie. In Nord America, così come in Europa, la cistectomia radicale rimane il gold standard nel trattamento del cancro della vescica invasivo. Diversi gruppi hanno riportato il valore della combinazione di chirurgia conservativa e radiochemioterapia o radioterapia esclusiva nei pazienti affetti da cancro alla vescica. In questo studio abbiamo analizzato retrospettivamente i fattori prognostici che influenzano la sopravvivenza e la sopravvivenza libera da recidiva dopo resezione transuretrale (TURB) e radioterapia o radico chemioterapia nel trattamento multimodale del tumore della vescica.

Materiali e Metodi: Tra maggio 2005 e il dicembre 2014, 43 pazienti con carcinoma della vescica sono stati trattati presso il Reparto di Radioterapia Oncologica dell'Ospedale Pugliese-Ciaccio di Catanzaro. Di questi, 31 pazienti sono stati trattati con sola radioterapia (RT) e 12 con radioterapia + chemioterapia a base di platino (RCT), dopo TURB. La sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da recidiva (RFS) sono stati analizzati con il metodo di Kaplan e Meyer. L'analisi univariata è stata effettuata per età, grado, stato dei mar-

gini (R-state) dopo TURB iniziale, e categoria del T in rapporto agli endpoint di risposta iniziale, sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia e preservazione d'organo. Tutti i pazienti sono stati trattati con Radioterapia Conformazionale (3D-CRT), con dosi variabili fra 5040 cGy a 6000 cGy

RISULTATI - L'età media è stata di 77 anni (range 66-90 anni), mentre il follow-up mediano di 86 mesi (range 5-99 mesi). Dopo RT e TURB, il 57% dei pazienti ha ottenuto la remissione completa mentre la tossicità è stata accettabile. Per tutti i pazienti la sopravvivenza è stata del 31% a 2 anni e il 25% a 4 anni, mentre i tassi di sopravvivenza libera da recidiva sono stati del 19% e del 15% a 2 e 4 anni rispettivamente. Nell'analisi multivariata l'unico fattore significativo per la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da recidiva e la preservazione d'organo è risultato lo stato dei margini dopo TURB.

Conclusioni: In conclusione, il trattamento del cancro della vescica con TURB e successiva RT esclusiva è un'alternativa alla cistectomia primaria, ma la TURB deve essere la più radicale possibile

P116

ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE DEL RUOLO DELLA BRACHITERAPIA VAGINALE NEL CARCINOMA ENDOMETRIALE: RISULTATI A LUNGO TERMINE

F. Vallergera, C. Arboscello, R. Chiarlone

S.S. Brachiterapia Ospedale San Paolo Asl2 Savonese, Italia

Scopo: Dopo chirurgia per carcinoma endometriale a rischio basso-intermedio, la cupola vaginale è il più frequente sito di ricaduta. Scopo di questo lavoro retrospettivo è valutare l'efficacia della brachiterapia vaginale (BT) adjuvante esclusiva oppure associata a radioterapia esterna (EBRT) nella prevenzione di ricadute vaginale con bassa tossicità genito-urinaria (GU) e gastro-intestinale (GI).

Materiali e Metodi: 292 pazienti (pt) da aprile 1997 a luglio 2014, con diagnosi di carcinoma endometriale sottoposte a chirurgia radicale (isterectomia con/senza linfadenectomia) hanno ricevuto BT fondo vaginale, esclusivamente in 119 pt (40,8%) con dose totale 30-35 Gy in 5-6 frazioni, mentre 173 pt (59,2%) BT post-EBRT (18-21 Gy in 3 frazioni), prescritto a 0.5cm dalla sorgente utilizzando HDR Microselectron Ir-192 remote afterloading device. 45-50Gy. Dose EBRT PELVI (180 cGy/200cGy per frazione). Stadiazione FIGO IA 1.5% (6 pt), IB 56.5% (165 pt), IC 22.9 % (67 pt), IIA 7.2 % (21 pt) , IIB 4.4% (13 pt), IIIA 3.8% (11 pt) ed isolati casi IIIB 1.7% (5 pt), IIIC 1.4% (4 pt) e IVB 0.6% (2 pt). Grading: G1 (29.8%), G2 (58.9%) G3 (11.3%). Età mediana 69 ys (range 41-89). KPS rispettivamente 40% in Ipt, 60% 5pt, 70% 15 pt, 80% 62 pt, 90% 14 pt and 100% 195 pt. Inoltre 22 pt hanno ricevuto chemioterapia adjuvante.

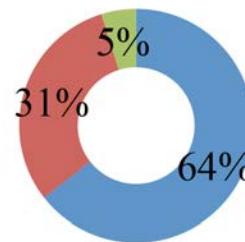
Risultati. Follow-up mediano 106 months (range 6-215 mesi). Hanno presentato recidiva a livello della

cupola vaginale 5 pt, mentre 12 pt ai linfonodi loco-regionali, inoltre 16 pt hanno sviluppato metastasi a distanza (polmone, fegato, osso, encefalo). Overall survival and disease-free survival a 5 anni sono stati rispettivamente 88.7% e 84.2%. GI e GU, in accordo con RTOG scoring scale, sono elencati nella tabella allegata.

Conclusioni: L'utilizzo della BT vaginale a scopo adjuvante in pt con carcinoma endometriale, ha dimostrato eccellenti risultati in termini di DFS e OS con tossicità minima sia genito-urinaria che gastro-intestinale.

TOX GENITO-URINARIA

■ G0 ■ G1 ■ G2



TOX GASTRO-INTESTINALE

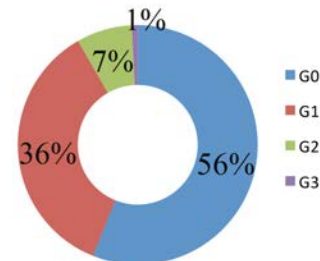


Figura 1.

P117

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA DELL'ADENOCARCINOMA ENDOMETRIALE: CASISTICA MONOCENTRICA

G. Moro

SOC di Radioterapia ASL BI, Biella, Italia

Scopo: Valutazione retrospettiva di una casistica monocentrica di Neoplasie endometriali trattate con radioterapia (RT) adjuvante postoperatoria. **Materiali e Metodi:** La casistica comprende 243 pazienti (pz) trattate fra il 1984 e il 2014 con età media di 67 anni (range 33-88 anni), tutte sottoposte ad isteroannessiectomia per Adenocarcinoma endometriale (31 G1, 125 G2, 72 G3 e i restanti casi non definiti) allo stadio I in 114 casi, II in 27 e III in 33. Il trattamento radiante postoperatorio

rio è stato erogato con RT esterna (RTE) mediante Telecobaltoterapia in 65 casi e LINAC in 121; in 39 casi è stata utilizzata sola Brachiterapia con sorgenti di ^{137}Cs e in 18 Brachiterapia associata a RTE. Le dosi medie di RTE e di Brachiterapia sono state rispettivamente di 45 e 60 Gy. In 7 pz è stata associata chemioterapia. Risultati: Non sono state segnalate tossicità acute e/o tardive superiori al grado 2; abbiamo registrato 85 decessi (32 per tumore, 22 per altra causa, 31 per causa ignota) non correlabili alla stadiazione e/o al grading istologico della neoplasia. Conclusioni: Nella nostra esperienza il trattamento radiante postoperatorio delle neoplasie endometriali ha confermato un accettabile tasso di tossicità acuta e tardiva con dati di sopravvivenza correlati alla patologia sovrapponibili ad analoghe casistiche.

P118

ANALISI DI UNA CASISTICA MONOISTITUZIONALE DI RADIOTERAPIA ADIUVANTE DEL TUMORE DELL'ENDOMETRIO

P. Franzone, L. Berretta, A. Orecchia, G. Pozzi, L. Todisco

Radioterapia A.S.O. S. S. Antonio e Biagio, Alessandria, Italia

Introduzione. In base agli studi GOG 99 e PORTEC 1 e utilizzando la classificazione FIGO 2009, la malattia Early (Stadio I e II) può essere suddivisa in 3 classi di rischio, alto, intermedio e basso. Una meta-analisi di 5 studi randomizzati ha evidenziato che la radioterapia pelvica adiuvante determina un leggero vantaggio di sopravvivenza nelle pazienti ad alto rischio e che l'indicazione alla brachiterapia endovaginale e/o alla radioterapia pelvica dipende dalle caratteristiche istopatologiche della neoplasia.

Metodi. Dal 2010 applichiamo un protocollo di RT adiuvante che tiene conto delle più recenti indicazioni, ma con una certa cautela nell'abbandono della RT pelvica a favore della brachiterapia. RT pelvica viene mantenuta in tutte le classi ad alto rischio e nelle classi a rischio intermedio IA G3 e in quelle classi a rischio intermedio (IB G1-G2) che non hanno eseguito linfadenectomia (negli stadi II alla RT pelvica segue anche il boost sul fondo vaginale). Per gli altri casi a rischio intermedio (IB G1-G2) e per pazienti sotto i 60 anni, senza interessamento linfovaskolare, in stadio IA G3, tutte sottoposte a linfadenectomia, si propone solo brachiterapia del fondo vaginale o RT esterna con tecniche di IMRT o 3D ipofrazionate.

Risultati. Abbiamo rivisto la nostra casistica dal 2006 al 2013 di neoplasie endometriali: fra i 244 casi di neoplasie del corpo uterino, abbiamo selezionato i trattamenti postoperatori nelle forme ghiandolari. Si tratta di 138 casi, 116 (84%) di età superiore ai 60 anni; linfadenectomia era stata effettuata in 66 casi (48%), con 16 casi (24%) risultati p N+. Secondo il TNM, 79 erano i pT1, 38 i pT2 e 21 i pT3-T4. Con classificazione FIGO 2009 108 erano stadi I o II e 30 Stadi III. Tutte erano ADK (26 con aspetti squamocellulari), ad eccezione di

2 ca a cellule chiare, 2 siero-papillari e un ca neuroendocrino. 94 casi erano G1-2 e 44 G3. 132 pazienti ebbero RT pelvica, (50 Gy/25 fr), 52 (39%) con boost di RT esterna o Brachiterapia., 6 RT della cupola vaginale, CT adiuvante è stata somministrata in 23 pazienti (17.5%). Applicando la suddivisione per classi di rischio, 2 casi erano early basso rischio, 56 early rischio intermedio, 50 early alto rischio e 30 avevano malattia avanzata.

Conclusioni: Abbiamo rivisto le scelte eseguite su tutti i casi trattati anche negli anni precedenti alla pubblicazione degli studi randomizzati. Esaminando quelli fra il 2006 ed il 2010, 13 con malattia a rischio intermedio e 2 con malattia a basso rischio (19%), in base ai fattori prognostici indicati dagli studi randomizzati, avrebbero potuto evitare l'irradiazione pelvica a favore dell'irradiazione della sola cupola vaginale. Dal 2011 al 2013, in presenza di un codificato protocollo di terapia adiuvante, l'irradiazione della pelvi, quando sarebbe stata più indicata l'irradiazione del fondo vaginale, si è verificata solo in 4 casi su 60 (6%), evidenziando una quasi totale aderenza al protocollo.

P119

RADIOTERAPIA ADIUVANTE NELLA NEOPLASIA ENDOMETRIALE: 3DCRT VS VMAT

C.S. Iftode, A. Tozzi, G.R. D'Agostino, T. Comito, C. Franzese, E. Clerici, A.M. Ascolese, F. De Rose, P. Navarra, E. Villa, G. Reggiori, A. Gaudino, M. Scorsetti

U.O. Radioterapia e Radiochirurgia, Humanitas Clinical and Research Center, Italia

Scopo: Valutare tossicità acuta / tardiva e controllo di malattia in pazienti con neoplasia endometriale trattate con radioterapia adiuvante a fasci esterni : 3DCRT Vs VMAT.

Materiali e Metodi: Da Dicembre 2009 a Gennaio 2015, 48 pazienti con carcinoma uterino sottoposte ad isteroannessiectomia e linfadenectomia sono state trattate con RT pelvica adiuvante (EBRT) +/- chemioterapia +/- BRT a seconda dello stadio di malattia. 24 pazienti sono state sottoposte a 3DRT ed 24 a VMAT dopo l'implementazione della tecnica nel nostro Istituto. I due gruppi avevano caratteristiche generali e di patologia omogenee. La dose di EBRT è stata di 45/50.4 Gy in 25/28 frazioni in tutto il campione esaminato. La dose di BRT è stata 10 Gy in 2 frazioni. La tecnica 3D-CRT prevedeva 4 campi "a box" utilizzando cunei dinamici e fasci di energia di 6MV o 18MV; quella VMAT, invece, utilizzava 2 archi completi con fasci da 6MV.

Risultati: La pianificazione VMAT ha permesso un maggiore risparmio degli organi critici (intestino ed apparato genito-urinario), mantenendo una copertura del target paragonabile a quella con tecnica 3DCRT. Nei 2 gruppi non si sono evidenziate tossicità acute \geq G3. Le tossicità acute G2 sono così ripartite: Gruppo 3DCRT: GU 29.2% (7/24); GE 54.2% (13/24); PROCT 25% (6/24); Cutanea 25% (6/24). Gruppo VMAT: GU 12.5% (3/24); GE 25% (6/24); PROCT 4.16% (1/24)

; CUTANEA 16.6 % (4/24). Ad esclusione di un solo caso di tossicità GE G3 nel gruppo 3DCRT (4.2%), non vi sono state differenze statisticamente significative in termini di tossicità cronica negli entrambi i gruppi di pazienti. Con FU mediano di 8 mesi (range 2.1-51.4) e 42.9 mesi (range 14.5-64.5) rispettivamente per il gruppo VMAT e 3DCRT, abbiamo riscontrato nel gruppo VMAT 3 pazienti sia con recidiva linfonodale pelvica che a distanza; nel gruppo 3DCRT 2 casi di ripresa di malattia sia loco-regionale che a distanza ed ulteriori 3 pazienti con progressione sistemica di malattia.

Conclusioni: La tecnica VMAT si è dimostrata vantaggiosa in termini di tossicità acuta. Seppur con il limite di un minor follow-up nel gruppo VMAT, la tossicità tardiva ed il controllo di malattia, non hanno mostrato differenze statisticamente significative. Vista la minore tossicità della VMAT, potrebbero delinearsi studi di ipofrazionamento / dose escalation al fine di contrarre i tempi e valutare un impatto sul controllo di malattia.

P120

NOSTRA ESPERIENZA SULL'USO DI ACIDO IALURONICO E VITAMINE NEI PAZIENTI CON NEOPLASIA DELLACERVICE SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

P. Delia, G. Sansotta, S. De Salvo, S. Pergolizzi

Unità Operativa Complessa di Radioterapia Oncologica, Azienda Policlinico Universitario Messina, Italia

Scopo: Nei pazienti con carcinoma della cervice, sottoposti a trattamento radioterapico, è di comune riscontro la comparsa di alcuni effetti collaterali. Tra questi, i più comuni sono, la secchezza ed atrofia vaginale, che determinano la comparsa di infiammazione della mucosa vaginale, edema, prurito, bruciore, dispareunia, che influenzano la qualità di vita, potendo interferire negativamente ed in alcuni casi, determinando l'interruzione del trattamento radioterapico. Scopo del nostro studio, è quello, utilizzando un prodotto contenente iacido ialuronico e vitamine A ed E (Santes ovuli vaginali 2 gr), di ridurre la comparsa di incidenza dell'atrofia vaginale, migliorando così la qualità di vita del paziente e diminuendo drasticamente il rischio di interruzione delle sedute radioterapiche.

Materiali e Metodi: Dal Gennaio 2014 al Aprile 2015 sono stati arruolati 50 pazienti con Ca della cervice uterina in stadio I B- II A. I pazienti presentavano un'età mediana di 50 anni con un range di 35-70 anni; P.S.(ECOG) di 0-2.; neoplasia accertata istologicamente ed operata radicalmente. I pazienti sono stati suddivisi in due bracci: Braccio A = 25 pz da sottoporre a sola Radioterapia; Braccio B = 25 pz a cui in associazione alla RT veniva somministrato Santes ovuli vaginali, 1 ovulo la sera, sin dal primo giorno del trattamento radioterapico. Tutti i pazienti sono stati irradiati con Linac X-10 dotato di multileaf collimator, con tecnica isocentrica multi portale, e dose totale erogata è stata compresa tra 45 – 54 Gy, con frazionamento giornaliero di 200 cGy.

Risultati: La tossicità, è stata valutata in base alle risposte ad un questionario, fornito settimanalmente dal personale tecnico alle pazienti. Nei pz del gruppo A, sono stati valutati 24 su 25 (96 %) pazienti, in quanto 1 ha dovuto interrompere il trattamento per insorgenza di enterite acuta refrattaria ai comuni trattamenti farmacologici. Nei restanti 24 pz, si è riscontrata la comparsa dei sintomi legati all'atrofia vaginale con intensità variabile. Nei pz del gruppo B, sono stati valutati 25 su 25 pazienti (100%). In questi pz, la tossicità è stata valutata solo in 23 pz su 25 (92%) in quanto due hanno interrotto il trattamento con gli ovuli, per scelta. Tutte le altre, invece sono alla ventesima seduta radioterapica, hanno accusato bruciore, prurito, ed edema vaginale. A seguito del trattamento con Santes, quindi le pazienti hanno mostrato netto miglioramento della sintomatologia legata al trattamento radioterapico sulla regione pelvica con un miglioramento della qualità di vita

Conclusioni: Anche se i numeri del nostro studio sono piuttosto limitati, possiamo affermare, che nelle pazienti con ca della cervice, sottoposte a trattamento radioterapico, l'uso del Santes, ha determinato un miglioramento della sintomatologia infiammatoria, e quindi riduzione dei sintomi ad essa correlati, con notevole miglioramento della qualità di vita

P121

IMPATTO DEI TRATTAMENTI ADIUVANTI SULLA QUALITÀ DI VITA DELLE PAZIENTI AFFETTE DA NEOPLASIE DELL'ENDOMETRIO: RISULTATI PRELIMINARI DI UN QUESTIONARIO ISTITUZIONALE PER LA VALUTAZIONE DELLA QOL

C. Di Carlo, S. Di Biase, A. Augurio, C. Rosa, S. Sartori, L. Ranalli, M. Trignani, D. Genovesi

U.O. Di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Chieti, Italia

Scopo: Il trattamento delle neoplasie dell'endometrio prevede diverse opzioni terapeutiche quali chirurgia ed eventualmente radioterapia e/o chemioterapia adiuvanti a seconda del quadro di presentazione della malattia. L'irradiazione pelvica è correlata allo sviluppo di tossicità acute e croniche, che possono influenzare la qualità della vita (QOL) delle pazienti. Scopo del nostro lavoro è quello di valutare l'impatto della tossicità tardiva sulla QOL.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato 20 pazienti, affette da neoplasia dell'endometrio, trattate dal 2010 al 2014, con dose totale compresa tra 50 Gy e 54 Gy (1.8-2 Gy/die). Sei pazienti hanno effettuato anche un boost con brachiterapia per una dose totale di 10Gy. Il criterio di inclusione delle pazienti è stato l'età \leq a 65 anni. Alle pazienti è stato somministrato nel corso della visita di follow-up il questionario EORTC QLQ EN24 editato in una versione tradotta in italiano. Il questionario è composto da 24 domande, 18 sulla qualità di vita generale e 6 sulla qualità di vita nell'ambito della sfera sessuale (Figura 1). Il questionario è stato compilato dalle pazienti in maniera autonoma ed anonima sempre in presenza del medico di riferimento. Inoltre è stato chie-

sto alle pazienti di esprimere un parere sull'utilità del questionario e sulla sua fattibilità oggettiva.

Risultati: 15/20 pazienti hanno risposto al questionario con un'adesione del 75%, 3 sono risultate perse al follow-up, mentre 2 si sono rifiutate. Dati significativi hanno riguardato la bassa o totale assenza di irritazione o indolenzimento vulvare o vaginale (93%), l'assenza di sanguinamento vaginale (100%) e la presenza di incontinenza urinaria nel 40% delle pazienti. La totalità delle pazienti ha espresso parere positivo sia sulla semplicità della compilazione del questionario sia sulla sua utilità.

Conclusioni: Nonostante la mancanza di una valutazione al tempo zero il questionario EORTC QLQ EN24 si è dimostrato un valido strumento per valutare la QOL delle pazienti a distanza di almeno tre mesi dal trattamento radioterapico. I dati sull'incontinenza urinaria sono in linea con le percentuali di letteratura.

P122

RADIOTERAPIA ADIUVANTE NEL CARCINOMA ENDOMETRIALE CON BOOST DI FOTONI SU CUPOLA VAGINALE CON TECNICA RAPIDARC: CASE REPORT

S. Berardone, R. Necchia, N. Perna, S. Bonaduce, A. Milella, A. Pascali, G. Scognamiglio, S. D'Agostino, A. Nardone, R. Caponio, R. Massafra, P. Tamborra, M. Lioce

IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità, da un punto di vista dosimetrico e clinico, di un trattamento con fotoni per boostare la cupola vaginale.

Materiali e Metodi: R.O. è una donna di 62 anni, affetta da emiparesi sinistra ed ipostenia dell'emisoma destro da rottura di aneurisma dell'arteria cerebrale media destra trattata chirurgicamente. Per metrorraggia la paziente esegue RMN addome-pelvi (02/2014): a livello del fondo - corpo uterino presenza di lesione eterologa che dall'endometrio si estende ed infiltra tutti gli strati parietali fino alla sottosierosa (coinvolgimento di oltre il 50% del miometrio); a destra si associa fine ispessimento del tessuto adiposo peritoneale periuterino come da probabile infiltrazione. Viene sottoposta ad intervento chirurgico di isteroannessiectomia bilaterale + washing peritoneale (02/2014). EI: adenocarcinoma endometrioide G3 dell'endometrio con massivi fenomeni flogistico-necrotici, infiltrante il miometrio a tutto spessore e focalmente il frammento fibro-adiposo adeso al fondo uterino. Liquido peritoneale negativo. Tc tb (05/2014): negativa. Escluso trattamento chemioterapico per le comorbidità, è stata posta indicazione a radioterapia adjuvante; inoltre, per insormontabili difficoltà logistiche, la paziente non ha potuto eseguire BRT su cupola vaginale, per cui si è deciso di effettuare un SIB con fotoni. Sulla tc di simulazione sono stati contornati il CTV1 (pelvi) + CTV2 (cupola vaginale) e ottenuti i rispettivi PTV, gli OAR (retto, intestino, vescica, teste femorali). La dose di prescrizione è stata 45 Gy su pelvi e 52.5 Gy sul fondo vaginale, con DF 2.2 Gy. Il piano è

stato generato con tecnica RapidArc.

Risultati: La copertura del target è risultata adeguata con una dose agli OAR accettabile, con D98 PTV1: 43.9 Gy, D98 PTV2: 51.9 Gy, D2 PTV1: 52.7 Gy, D2 PTV2: 53 Gy, V95 PTV1: 98%, V95 PTV2: 100%, V103 PTV 1: 0%, V103 PTV2: 0%. OAR: V50Gy retto: 19 %, V50Gy vescica: 10.2%. La paziente è stata sottoposta a terapia radiante ad agosto 2014, senza necessità di interruzioni, con ottima tolleranza al trattamento. Prima di ogni seduta sono state eseguite verifiche portali; gli shifts sono stati sempre applicati. Ad oggi i controlli non dimostrano ripresa di malattia

Conclusioni: Questa nostra esperienza suggerisce che l'utilizzo di un boost con fotoni con l'ausilio della IGRT può rivelarsi una valida alternativa per quelle pazienti che non possono effettuare, per svariati motivi, il boost brachiterapico sul fondo vaginale.

P123

ANALISI RETROSPETTIVA SU 121 PAZIENTI (PZ) AFFETTE DA NEOPLASIA GINECOLOGICA (NG) SOTTOPOSTE A RADIOTERAPIA ADIUVANTE PELVICA (A-RT): ANALISI DI OUTCOME CLINICI E TOSSICITÀ (TOX) ACUTE E TARDIVE

C. Tata¹, G. De Marco¹, S. Gaito¹, S. Scicolone¹, B. Meduri¹, B. Lanfranchi¹, I. Di Monte², R. Sabbatini³, A. Bruni¹, S. Pratisoli¹, P. Giacobazzi¹, P. Antognoni⁴, F. Bertoni¹

¹Unità Operativa Complessa di Radioterapia Oncologica, AOU Policlinico, Modena; ²Dipartimento di Ginecologia, Università di Modena e Reggio Emilia, AOU Policlinico, Modena; ³Dipartimento Integrato di Oncologia ed Ematologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Policlinico, Modena; ⁴S.C. Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italia

Scopo: Analisi retrospettiva di pz con NG sottoposte a chirurgia radicale e A-RT sulla pelvi +/- chemioterapia (CHT) adjuvante presso la UOC di Radioterapia Oncologica di Modena. Valutazione di outcome clinici e tossicità acute/tardive.

Materiali e Metodi: Dal 2007 al 2014, 121 pz con NG hanno eseguito A-RT sulla pelvi. L'età media era 71 anni. 89 pz presentavano neoplasia dell'endometrio, 32 pz della cervice uterina. 81 pz (66%) presentavano una malattia allo stadio I, 29 pz (23%) allo stadio II, 11 (9%) pz allo stadio III. Dopo la diagnosi 96pz sono state sottoposte a isteroannessiectomia bilaterale+linfadenectomia pelvica e 25 a isteroannessiectomia bilaterale+linfadenectomia pelvica e lomboarctica. Dopo l'intervento 30pz hanno ricevuto CHT adjuvante (15 sequenziale e 15 concomitante a RT). La A-RT è stata eseguita con soli fasci esterni (RTE) in 19pz (16%), mentre in 102 (84%) è stata seguita da boost brachiterapico (B-BRT) sulla cupola vaginale. La dose totale mediana della RTE era pari a 50,4Gy, quella del B-BRT a 10 Gy in 2 frazioni (fx) e quella del boost con RTE di 10 Gy in 5 fx. La maggior parte delle pz (113/121) sono state

trattate con Tecnica 3D Conformazionale, 6pz trattate con intensità modulata (IMRT) e 2pz con IMRT volumetrica (VMAT). Dopo la A-RT le pz sono state seguite con regolare follow up (FUP) per valutare outcome clinici e tossicità acute/tardive.

Risultati: Al FUP medio di 36 mesi(range 12-72) 100pz sono viventi, mentre 21 sono decedute: 4 per recidiva locoregionale, 11 per metastasi e 6 per altra causa. La sopravvivenza globale(OS) e la progressione libera da malattia (PFS) a 3 e 5 anni sono state rispettivamente pari a 89,2%(±SE 0,33%) e 79,2%(±SE 0,53%) e a 78,4% (±SE 0,47%) e 73,9%(±0,54%). All'analisi univariata sede di insorgenza,interessamento linfonodale, grading e angioinvasione sono risultati fattori prognostici statisticamente significativi per OS e PFS.All'analisi multivariata la positività linfonodale ($p<0,001$) e il Grading ($p<0,04$) si sono confermati fattori prognostici indipendenti. Dall'analisi delle tossicità (TOX) è emerso che 3pz(2%) hanno presentato TOX acuta intestinale $\geq G3$ secondo CTCAE4.0(Criteri per eventi avversi) con sospensione definitiva dell' A-RT.3 pz hanno presentato TOX intestinale tardiva $\geq G3$. Nessun paziente ha avuto tossicità vescicale acuta e/o tardiva $\geq G3$.

Conclusioni: La RT adiuvante è risultata un trattamento efficace e ben tollerato con tossicità acute e tardive in linea con i dati riportati dalla letteratura scientifica.

P124

RADIOTERAPIA ADIUVANTE NEI CARCINOMI ENDOMETRIALI IN STADIO AVANZATO

B. Grilli Leonulli, F. Rossi, R. Barca, P. Alpi, S. Fondelli, L. Paoletti, P. Bastiani

SOC Radioterapia, Ospedale Santa Maria Annunziata, Azienda Sanitaria Firenze, Italia

Scopo: Definire in maniera ottimale i volumi di trattamento nel setting adiuvante nei casi di carcinoma endometriale in stadio avanzato.

Materiali e Metodi: Abbiamo esaminato 26 pazienti di età media 61 anni (range: 40-85), operate di isteroannessiectomia bilaterale e linfadenectomia pelvica ± lomboaoartica (LA) per carcinoma endometriale in III stadio (FIGO 2009), trattate presso il nostro centro dal 2009 al 2014 con radioterapia (RT) e chemioterapia (CHT) adiuvante.

Risultati: Delle 26 pazienti, ventitre presentavano un'istologia di adenocarcinoma endometriale di tipo endometrioidale (tipo I), una di carcinoma a cellule chiare e due di carcinoma sieroso (tipo II). Diciassette casi si presentavano con metastasi linfonodali pelviche. In tre casi alla diagnosi era presente coinvolgimento dei linfonodi LA: in queste pazienti il volume di trattamento RT ha compreso le stazioni linfonodali pelviche e LA; negli altri casi la RT è stata effettuata sulla sola pelvi. Ventidue pazienti sono state sottoposte a CHT adiuvante con schemi contenenti platino, quattro sono state sottoposte a sola RT (due per co-morbidità e due per rifiuto della CHT). Ad un follow-up mediano di 30

mesi, due pazienti hanno presentato ripresa di malattia a livello linfonodale LA: una di esse come unica sede di ripresa ed è stata sottoposta a ulteriore RT-CHT. Entrambe le pazienti avevano ricevuto RT solo sullo scavo pelvico e presentavano istotipo sieroso. A distanza di un anno, la paziente trattata sulla recidiva LA ha presentato la comparsa di metastasi unica polmonare e ulteriore recidiva linfonodale pelvica. Altre tre pazienti hanno mostrato progressione a distanza.

Conclusioni: L'irradiazione delle stazioni linfonodali LA nel setting adiuvante del carcinoma endometriale in stadio avanzato è indicata nei casi di positività linfonodale a tale livello (stadio IIIC2). Sono necessari ulteriori studi per stabilire l'eventuale utilità di un'estensione dei volumi di trattamento alla barra LA negli istotipi a maggiore aggressività (tipo II) in stadio IIIA-C1.

P125

RADIOTERAPIA, INVASIONE LINFO-VASCOLARE, GRADING, INFILTRAZIONE MIOMETRIALE E RECIDIVA DI MALATTIA: I RISULTATI DELL'ANALISI RETROSPETTIVA MONOISTITUZIONALE SU 315 PAZIENTI AFFETTE DA NEOPLASIA DELL'ENDOMETRIO

L. Lastrucci¹, S. Bertocci², V. Bini³, S. Borghesi¹, S. Nanni⁴, G. Buonfrate¹, R. De Majo¹, A. Rampini¹, P. Pernici¹, P.G. Gennari¹, C. Ceccarelli¹

¹U.O. Radioterapia, Ospedale San Donato Arezzo;

²Radioterapia Oncologica, AOU Careggi Firenze;

³Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia; ⁴Radioterapia AOUS Le Scotte Siena, Italia

Scopo: Valutare il ruolo del trattamento radioterapico adiuvante, dell'interessamento linfo-vascolare, dell'infiltrazione miometriale e del grading della neoplasia nella ripresa di malattia da carcinoma dell'endometrio

Materiali e Metodi: 315 pazienti, valutate dal 1983 al 2014 presso l'Ospedale San Donato di Arezzo, sono state sottoposte ad intervento chirurgico di isteroannessiectomia. In 108 pazienti è stata effettuata anche la linfadenectomia pelvica. 85 pazienti avevano un'età >70 anni. 40 pazienti sono state classificate in stadio I-II e 275 in stadio III-IV. Il tipo istologico più frequente era l'adenocarcinoma endometriale (280 casi), seguito dal sieroso papillare (25) e dal carcinosarcoma (10), con grado di differenziazione sconosciuto in 18 pazienti, G1-G2 in 226 pazienti e G3-G4 in 71 pazienti. In 191 casi era presente infiltrazione miometriale > del 50%. L'interessamento degli spazi linfo-vascolari è stata documentata in 62 pazienti, mentre il dato è risultato negativo in 85 e non disponibile in 168. 237 pazienti (75.2%) hanno effettuato trattamento radioterapico post-operatorio seguito in 51 casi da boost endocavitario. 78 pazienti non sono state sottoposte a trattamento adiuvante. Nella gran parte della casistica (76.8%) la dose di radioterapia è stata > di 46 Gy.

Risultati: La sopravvivenza globale e quella libera da malattia a 5 anni sono state dell' 82% e 90.7% rispettivamente. L'età > di 70 anni è risultata essere un fattore

prognostico negativo su DFS, DSS, sopravvivenza libera da recidiva locale e a distanza. Il grading elevato, l'infiltrazione miometriale e l'invasione linfo-vascolare correlano significativamente con la DFS, la DSS e la sopravvivenza libera da metastasi. Questi fattori non influenzano il controllo locale di malattia, che risulta invece correlato esclusivamente al trattamento radiante ($p=0.005$). La DFS non è influenzata dall'aggiunta o meno della linfadenectomia all'isteroannessiectomia. La chirurgia con linfadenectomia è correlata a miglior controllo locale.

Conclusioni: L'età, l'interessamento degli spazi linfo-vascolari, l'infiltrazione miometriale e l'elevato grading sono fattori prognostici negativi per la DFS, DSS e la sopravvivenza libera da metastasi. Le scelte terapeutiche dovrebbero quindi tener conto di questi fattori. La radioterapia conferma il suo ruolo fondamentale nel controllo locale di malattia in presenza di fattori prognostici negativi.

P126

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DI VITA NELLE PAZIENTI RADIOTRATTATE PER NEOPLASIE DELL'ENDOMETRIO E CORRELAZIONE CON PARAMETRI DOSIMETRICI

C. Pisani¹, L. Masini¹, M. Paolini¹, E. Ferrara¹, M. Brambilla², M. Krengli¹

¹Radioterapia, ²Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria "Maggiore della Carità", Novara, Italia

Scopo: La Qualità di Vita (QoL) in pazienti (pz) radiotrattate è un ambito di discussione. Studi recenti hanno sottolineato come in patologie trattate in maniera multimodale sia importante correlare i singoli trattamenti con l'eventuale peggioramento di QoL. Scopo del nostro lavoro è valutare la QoL in pz in follow-up per neoplasie dell'endometrio mediante questionari dell'EORTC e correlare i parametri dosimetrici agli organi a rischio (OAR) con la sintomatologia urinaria (GU), gastroenterica (GI) e sessuale riferita dalle pz

Materiali e Metodi: Da Marzo 2011, a 100 pz in follow-up per carcinoma dell'endometrio è stato consegnato il questionario dell'EORTC per la valutazione della QoL (QLQ30 e EN24). Sono stati analizzati gli items relativi alla QoL, ai sintomi GU, GI, dolore addominale e funzione sessuale. Questi elementi sono stati correlati con parametri dosimetrici degli OAR (vescica, trigono, retto, vagina, plesso lombosacrale-LSP). L'analisi statistica è stata effettuata con regressione lineare multipla e con il coefficiente di determinazione corretto (r^2) si è valutato il peso della singola variabile dosimetrica

Risultati: L'età media delle pz è 71,1 anni (range 46-86). Tutte le pz hanno risposto alle domande sulla QoL, sulla funzione GU e GI; la compliance alle domande sulla funzione sessuale è stata del 77%. In tab.1 sono riportati i valori dosimetrici e le risposte ai diversi items. Tutte le paziente hanno eseguito radioterapia con tecnica 3D-conformazionale o IMRT. La dose somministrata è stata di 45 Gy sulla pelvi. L'82% delle

pz ha completato il trattamento con boost di brachiterapia (5.4-10.8 Gy con PDR/LDR).

Tabella 1. Valori dosimetrici degli organi a rischio e risposte agli items.

PARAMETRI DOSIMETRICI AGLI OAR	
RETTO	
volume	50.6 cc
dose max/media	47.4/40.3 Gy
V40	59.7%
V50	1.3%
VESCICA	
volume	159.8 cc
dose max/media	47.5/39.2 Gy
V35	63.8%
V40	57.8%
PLESSO LOMBO SACRALE	
volume	131.5 cc
dose max/media	46.3/37.6 Gy
V40	57.8%
TRIGONO VESCICALE	
volume	3.4 cc
dose max/media	44.4/42.1 Gy
VAGINA	
volume	45.3 cc
dose max/media	46.0/41.1 Gy
RISPOSTE AI QUESTIONARI	
QoL (su una scala 1 → 7)	
Ottima QoL (6-7)	55.4%
QoL soddisfacente (3-5)	40.8%
Scarsa QoL (1-2)	3.8%
Disturbi GU (su una scala 1 → 4)	
Nessun sintomo (1)	74.6%
Alcuni sintomi (2-3)	14.6%
Sintomi invalidanti (4)	10.8%
Disturbi GI (su una scala 1 → 4)	
Nessun sintomo (1)	88.4%
Alcuni sintomi (2-3)	11.6%
Sintomi invalidanti (4)	0%
Dolore addominale (su una scala 1 → 4)	
Nessun sintomo (1)	80%
Alcuni sintomi (2-3)	20%
Sintomi invalidanti (4)	0%
Attività sessuale (su una scala 1 → 4)	
Nessun sintomo (1)	54.1%
Alcuni sintomi (2-3)	45.9%
Sintomi invalidanti (4)	0%
Disturbi GI (su una scala 1 → 4)	
Nessun sintomo (1)	88.4%
Alcuni sintomi (2-3)	11.6%
Sintomi invalidanti (4)	0%
Dolore addominale (su una scala 1 → 4)	
Nessun sintomo (1)	80%
Alcuni sintomi (2-3)	20%
Sintomi invalidanti (4)	0%
Attività sessuale (su una scala 1 → 4)	
Nessun sintomo (1)	54.1%
Alcuni sintomi (2-3)	45.9%
Sintomi invalidanti (4)	0%

Dall'analisi statistica sono emerse correlazioni fra: V40 vescica e disturbi GU ($p<0.01$, $r^2=24%$), dose media vagina e disturbi GU ($p<0.01$, $r^2=17%$), dolore addominale "generalizzato" e LSP ($p<0.01$, $r^2=7%$). Per quanto riguarda i disturbi sessuali, abbiamo osservato

una correlazione con la V40 vescica ($p=0.04$, $r^2=4\%$) e nessuna correlazione con dosi a vagina. La QoL percepita è risultata associata alla V40 vescica ($p<0.01$, $r^2=17\%$).

Conclusioni: Emergono correlazioni fra dosi a vescica, LSP e QoL percepita. In particolare il 17% del peggioramento di QoL andrebbe ricercato nei disturbi GU insorti a causa della radioterapia e il 24% dei disturbi GU sarebbe correlato alla V40. In futuro andrà posta attenzione a questi fattori nell'ottica di offrire trattamenti con minor compromissione della QoL delle pz.

P127

RISULTATI A LUNGO TERMINE DI UN TRATTAMENTO IMRT SHORT COURSE SULLA CUPOLA VAGINALE NEL SETTING POSTOPERATORIO DEL TUMORE ENDOMETRIALE A BASSO RISCHIO DI RECIDIVA

G. Macchia¹, S. Cilla², S. Cima³, M. Nuzzo¹, G. Perrella¹, A. Di Stefano⁴, C. Digesù¹, M. Marucci¹, F. Labropoulos¹, G. Torre¹, F. Legge⁴, A. Galuppi³, S. Cammelli³, D. Catani¹, L. Caravatta^{1,5}, V. Chiantera⁴, M.A. Gambacorta⁶, V. Valentini^{1,6}, G. Sallustio⁷, F. Deodato¹

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Fisica Sanitaria, ⁴UO Ginecologia Oncologica, ⁷UO Radiologia, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ³UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale - DIMES, Università di Bologna, Bologna; ⁵Radioterapia sperimentale, Centro di Radioterapia e Medicina Nucleare, P.O. Businco, Cagliari; ⁶Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma; UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, UO Oncologia Medica, Ospedale Veneziale, Isernia

Scopo: Riferire sui risultati clinici a lungo termine di un trattamento di radioterapia ad intensità modulata (IMRT) sulla cupola vaginale in pazienti sottoposte a chirurgia per neoplasia endometriale a basso rischio di recidiva

Materiali e Metodi: Le pazienti di due trials clinici sequenziali (giugno 2006-ottobre 2014) sono state analizzate. Un applicatore vaginale radiopaco di metacrilato è stato posizionato in vagina con paziente supina, immobilizzata tramite vac-lok e istruita a seguire un protocollo di riempimento vescicale controllato e svuotamento rettale. Tre markers radiopachi di 1 mm di diametro fissati sull'applicatore hanno permesso l'immobilizzazione della vagina e la visualizzazione tramite portal imaging. La radioterapia è stata erogata ai due terzi superiori della vagina residua (CTV) identificata giornalmente con l'ausilio dei markers. Un margine isotropico di 5 mm è stato aggiunto al CTV per definire il PTV che è stato poi irradiato con una tecnica IMRT step and shoot a 7 fasci (Plato Sunrise e Ergo++). Le dosi erogate al PTV sono state di 25 Gy/5Gy nel primo trial e di 30 Gy/6 Gy nel trial successivo. La tossicità è stata misurata con la scala CTC-AE v.3.0.

Risultati: 23 pazienti (età mediana 63 anni, range 49-

88; stadio patologico IA: 69.6%, IB: 21.7%, II: 8.7%; grading G1: 3, G2: 17, G3: 3) sono state incluse nello studio. Sette pazienti hanno ricevuto 25 Gy/5 Gy, mentre 16 pazienti hanno ricevuto 30 Gy/6 Gy per frazione. Le più comuni tossicità acute sono state proctite e disuria. 12 pazienti (52.2%) hanno sviluppato tossicità tardiva lieve (2 G2: un sanguinamento rettale e una atrofia cutanea con lesioni a placche). La tossicità tardiva più frequente sono state le teleangectasie vulvari (26%), mentre solo 3 pazienti (13%) hanno presentato stenosi vaginale di grado 1 (Tabella). Con un follow-up medio di 52 mesi (range 4-103) non sono state registrate recidive vaginali (controllo locale-5 anni: 100%), mentre 4 pazienti hanno presentato recidiva pelvica o a distanza (sopravvivenza libera da malattia-5 anni: 86.4%). La sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 100%

Conclusioni: Gli studi di BRT endovaginale hanno riportato uno 0-5.2% di tossicità tardiva severa, per lo più stenosi vaginali e uretrali o fistole retto vaginali che nel nostro studio non si sono verificate. In conclusione, un trattamento IMRT postoperatorio sulla cupola vaginale ha dimostrato eccellenti risultati clinici a lungo termine nei range di dose studiati.

Tabella 1. Tossicità (Scala CTC-AE v. 3.0)

Tossicità acuta	N° di pazienti (%)			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Reazioni cutanee	5 (21.7)	2 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Proctite	11 (47.8)	3 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disuria	8 (34.7)	4 (17.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infiammazione mucosa	2 (8.6)	2 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tossicità tardiva	N° di pazienti (%)			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Reazioni cutanee	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sanguinamento rettale/proctite	2 (8.6)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urgenza urinaria/sanguinamento	3 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Atrofia delle mucose	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Teleangectasie vulvari	6 (26.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stenosi vaginale	3 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

P128

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA CON TECNICA SIB-VMAT NEL TUMORE DELL'ENDOMETRIO: RISULTATI DI UN STUDIO DI FASE I-II (ADA 2-3)

G. Macchia¹, S. Cilla², S. Cima³, M. Nuzzo¹, G. Perrella¹, A. Di Stefano⁴, C. Digesù¹, M. Marucci¹, T. Conte¹, G. Torre¹, F. Legge⁴, A. Galuppi³, D. Catani¹, S. Cammelli³, G. Restaino⁵, L. Di Lullo⁶, M. Campitelli⁷, V. Chiantera⁴, V. Valentini^{1,7}, F. Deodato¹

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Fisica Sanitaria, ⁴UO Ginecologia Oncologica, ⁵UO Radiologia, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ³UO

Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna; ⁶UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁷Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo: definire la dose di radioterapia (RT) raccomandata nel setting postoperatorio del tumore dell'endometrio a rischio di recidiva intermedio-alto irradiato con tecnica volumetrica ad arco e boost simultaneo integrato (SIB-VMAT).

Materiali e Metodi: È stato effettuato uno studio di fase I-II in cui la RT è stata erogata in 25 frazioni durante 5 settimane con tecnica SIB-VMAT. Il CTV2 è stato delineato identificando i linfonodi pelvici di drenaggio; il CTV1 è stato definito come i due terzi superiori della vagina. I rispettivi PTV sono stati ottenuti aggiungendo un margine isotropico di 8 mm ai CTV. Il disegno dello studio prevedeva una escalation di dose con tecnica SIB solo sul PTV1 dopo l'osservazione per almeno un anno delle prime 15 pazienti irradiate. La tossicità è stata misurata con la scala CTC-AE v.3.0.

Tabella 1. Caratteristiche delle pazienti e tossicità (CTC v.3.0).

		Gruppo A	Gruppo B	p
N° Pazienti (%)		38 (57.5)	28 (42.5)	ns
Età, anni (mediana; range)		64; 45-84	64; 47-82	ns
BMI (media + DS)		31.5 + 7.7	29.3 + 5.1	ns
Stadio FIGO				
	IA	6 (15.5)	8 (28.5)	ns
	IB	13 (34.2)	6 (21.5)	
	II	11 (28.7)	6 (21.5)	
	III-IV	8 (21.6)	8 (28.5)	
Grading				
	1	3 (7.9)	2 (7.1)	ns
	2	21 (55.2)	12 (42.8)	
	3	14 (36.9)	14 (50.0)	
CT adiuvante prima della RT				
	si	15 (39.5)	14 (50.0)	ns
	no	23 (60.5)	14 (50.0)	
Tossicità Cutanea	Grado			
	0	11 (28.9)	14 (50.0)	ns
	1	21 (55.3)	10 (35.8)	
	2	6 (15.8)	4 (14.2)	
	3	0 (0)	0 (0)	
	4	0 (0)	0 (0)	
	0 (0)			
Tossicità Gastrointestinale	grado			
	0	11 (28.9)	3 (10.8)	ns
	1	18 (47.4)	18 (64.2)	
	2	9 (23.7)	6 (21.5)	
	3	0 (0)	1 (3.5)	
	4	0 (0)	0 (0)	
Tossicità Genitourinaria	grado			
	0	14 (36.8)	10 (35.8)	ns
	1	20 (52.6)	8 (28.5)	
	2	4 (10.5)	9 (32.2)	
	3	0 (0)	1 (3.5)	
	4	0 (0)	0 (0)	

BMI=Body Mass Index; CT=chemioterapia; RT=radioterapia.

Risultati: 66 pazienti con neoplasia endometriale operata e rischio di recidiva intermedio-alto sono state arruolate. Un primo gruppo (A) di 38 pazienti ha ricevuto 45 Gy (1.8 Gy per frazione) sul PTV2 e 55 Gy (2.2 Gy per frazione) sul PTV1. La coorte seguente (B) di 28 pazienti ha ricevuto 45 Gy (1.8 Gy per frazione) sul PTV2 e 60 Gy (2.4 Gy per frazione) sul PTV1. Le caratteristiche clinico-patologiche delle pazienti nei due gruppi e i dettagli inerenti le tossicità sono riportati nella Tabella. Il follow-up mediano è stato di 20 mesi (3-48 mesi). Non si sono riscontrate differenze significative fra i due gruppi, con tossicità cutanea, gastrointestinale e genitourinaria tollerabile e trattabile. Tutte le pazienti hanno completato il trattamento radiante e nessuna paziente ha evidenziato tossicità dose limitante per entrambi i livelli di dose, pertanto il secondo livello di dose è stato considerato come la dose raccomandata. Tre recidive vaginali sono state documentate rispettivamente a 8, 14 e 19 mesi dall'RT nella coorte A. Il controllo locale attuariale a 2 anni è stato del 90.4% (A) versus 100% (B), mentre la sopravvivenza libera da malattia è stata dell'85.6% (A) versus 93.3% (B) e la sopravvivenza globale del 96.2% (A) versus 100% (B), rispettivamente.

Conclusioni: Sulla base dei risultati clinici di questo studio di fase I-II, la radioterapia con tecnica SIB-VMAT (45 Gy/1.8 Gy al drenaggio linfatico pelvico e 60 Gy/2.4 Gy ai 2/3 superiori della vagina) rappresenta attualmente il nostro standard interno di trattamento nel setting adiuvante del carcinoma endometriale a rischio di recidiva intermedio-alto.

P129

BRACHITERAPIA ENDOVAGINALE NELLE PAZIENTI CON CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO A RISCHIO INTERMEDIO DI RIPRESA DI MALATTIA

A. Spera¹, V. Figlia¹, G. Caminiti¹, L. Pollara¹, M. Bono², G. Ferrera², F. Sciumè², G. Evangelista²

¹Università degli Studi di Palermo, Scuola di Specializzazione di Radioterapia, Arnas-Civico, Palermo; ²U.O. Radioterapia, Arnas-Civico, Palermo, Italia

Scopo: Le donne isterectomizzate per carcinoma dell'endometrio endometrioidale in stadio IA e Grading (G) G-3 e IB G-1/G-2, vengono comunemente considerate a rischio intermedio di ripresa di malattia; in questo setting di pazienti la terapia adiuvante più comunemente suggerita è la Vaginal Brachytherapy (VBT). In questo abstract sono stati riportati i nostri risultati in termini di tossicità e controllo vaginale ottenuti con VBT in donne con neoplasia dell'endometrio con un profilo di rischio intermedio.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati i dati di 43 donne (età media 66 anni) sottoposte, presso la nostra unità operativa, a VBT adiuvante per adenocarcinoma dell'endometrio di tipo endometrioidale in stadio IA G-3 e IB G-1/G-2. Il protocollo di trattamento prevede, in prima istanza, la TAC di simulazione con scansioni con un "passo" di 2,5 mm. Le immagini acquisite sono state

inviata al Treatment Planning System; sono stati successivamente contornati gli organi a rischio e il target, ossia i 3-5 cm più craniali del canale vaginale. In tutti i casi le pazienti sono state trattate con una dose totale di 30 Gy, 6 Gy/fr, in cinque sedute, solitamente consecutive, con prescrizione a 0.5 cm dall'applicatore. La tossicità Genitourinaria (GU) e Gastroenterica (GE) è stata raccolta e retrospettivamente valutata mediante le scale RTOG. Nessuna delle pazienti in esame è stata sottoposta a Chemioterapia (CT) adiuvante

Risultati: Tutte le pazienti hanno effettuato le frazioni prescritte regolarmente e hanno ricevuto la dose pianificata senza interruzione. In nessun caso è stata registrata una tossicità GU o GE acuta o tardiva di Grado 3-4; su 43 donne 16 avevano effettuato una linfadenectomia. Con un follow up medio di 41 mesi (12-91), nessuna donna ha manifestato una recidiva di neoplasia a livello della cupola vaginale. In 3 casi si è osservata una progressione della malattia con diffusione a livello toracico (polmonare e/o mediastinico)

Conclusioni: Nella nostra esperienza la VBT è in grado di determinare un buon controllo della patologia a livello vaginale; appare chiaro come in alcune circostanze, in relazione a fattori di rischio specifici, l'utilizzo della CT, anche nei pazienti con questo profilo di rischio, possa risultare fondamentale allo scopo di ridurre la probabilità di diffusione a distanza dei foci neoplastici

P130

RADIOTERAPIA (RT) PELVICA ADIUVANTE NEI TUMORI DELL'ENDOMETRIO: TOSSICITÀ ACUTA E TARDIVA

F. Mascioni¹, C. Giorgetti¹, M.P. Pace¹, M. Camarda², P. D'Avenia², L. Montani², M. Giannini¹

¹U.O. Radioterapia Ospedale S. Lucia Macerata;

²U.O. Fisica Medica Ospedale S. Lucia Macerata, Italia

Scopo: Valutare la tossicità acuta e tardiva dopo RT pelvica adiuvante nei tumori dell'endometrio e i fattori di rischio correlati.

Materiali e Metodi: Da gennaio 2003 a dicembre 2014 133 pazienti (pz), età media 66 anni (range 36-85), hanno effettuato nel nostro centro RT adiuvante per tumore endometriale. Tutte le pz sono state sottoposte a isteroannessiectomia ± linfadenectomia e successiva RT sulla regione pelvica ± lombo-aortica alla dose di 45-59.4 Gy/frazioni 1.8-2 Gy ± brachiterapia (51.9%) ± chemioterapia (CT) adiuvante (24.8%). Istologia: carcinoma endometriale (82%), altre istologie (18%). Stadio FIGO di malattia: I, II e III rispettivamente nel 66%, 18% e 16% dei casi. La tossicità acuta, valutata con visite settimanali in corso di terapia, è stata analizzata per tutto il gruppo. Le pazienti vive, senza recidiva di malattia al momento dell'analisi, sono state sottoposte a un questionario riguardante la tossicità cronica intestinale e urinaria. Sono stati analizzati i fattori di rischio per la tossicità.

Risultati: La RT è stata ben tollerata: il 66.2% delle pz ha presentato una tossicità acuta intestinale e/o retta-

le e/o urinaria di grado 1-2; solo 2 pz (1.5%) hanno interrotto la RT per diarrea severa e dolori addominali (grado 3-4). La tossicità tardiva è stata valutata in 84 pz (follow-up medio 60 mesi: range 5-147). Trentasette pz (44%) hanno sviluppato una tossicità tardiva intestinale di grado 1-2-3 (CTCAE) rispettivamente nel 14.3%, 27.3% e 2.4% dei casi (diarrea 8, stipsi 15, alternanza stipsi/diarrea 3 pz, rettorragia 7, muco nelle feci 1, meteorismo 11, dolori addominali 7, incontinenza fecale 2, proctite 5, dispepsia 3, occlusione 2). Quindici pz (17.8%) hanno sviluppato una tossicità tardiva urinaria di grado 1-2 rispettivamente nel 13% e 4.8% dei casi (pollachiuria 4 pz, disuria 2 pz, incontinenza urinaria 11 pz). Il numero delle precedenti chirurgie addominali è risultato significativo per l'insorgenza di tossicità intestinale cronica. La CT è associata a un rischio significativo di maggiore tossicità intestinale acuta e cronica

Conclusioni: la RT pelvica nei tumori dell'endometrio è ben tollerata, il rischio di tossicità cronica di grado severo è basso anche se l'incidenza di disturbi intestinali e urinari tardivi di grado I-II non è trascurabile. Particolarmente a rischio sono le pz con precedenti interventi chirurgici addominali o sottoposte a CT, nelle quali potrebbe essere maggiormente utile l'utilizzo di tecniche speciali.

P131

BRACHITERAPIA VAGINALE AD ALTO DOSE RATE IN PAZIENTI OPERATE PER CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO: RISULTATI A LUNGO TERMINE

G. Vidano¹, F. Giannelli², S. Vagge¹, A. Pastorino³, S. Garelli⁴, S. Barra², R. Corvò^{1,3}

¹U.O.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova; ²U.O.S. Radioterapia Infantile e Tecniche speciali, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, ³Università degli Studi di Genova, Dipartimento delle Scienze della Salute (DISSAL); ⁴S.C. Fisica Medica e Sanitaria, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italia

Scopo: Valutazione della tossicità e dell'outcome della brachiterapia vaginale ad alto dose rate a scopo adiuvante.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente 77 pz di età mediana 66 aa (range 47-86) operate per ca dell'endometrio a basso-intermedio rischio trattate dal febbraio 2005 al dicembre 2013; le caratteristiche delle pz sono riportate in tab.1. Tutte le pz sono state sottoposte a isteroannessiectomia bilaterale senza linfadenectomia (31 pz, 40%) o con linfadenectomia pelvica (46 pz, 60%), seguita da brachiterapia vaginale HDR (Microselectron con 192Ir- Elekta) a dosi di 36 Gy (15 pz, 19%) e 30 Gy (62 pz, 81%) in 2 frazioni settimanali. In 6 pz (8%) la BRT è stata preceduta da CT con CBDCA AUC5 + Taxolo 175 mg/mq q21 per 4-6 cicli. La brachiterapia è stata somministrata in tutte le

pazienti entro 3 mesi dall'intervento chirurgico ed entro 6 mesi in quelle sottoposte a CT adiuvante

Risultati: Con un follow up mediano di 56 mesi (range 13-124), gli effetti tossici acuti sono stati osservati in 39 pz (51%): rettili G1 16 pz (21%), G2 1 pz (1%); vescicali G1 11 pz (14%), G2 2 pz (3%); vaginali G1 8 pz (10%), G2 1 pz (2%). La tossicità tardiva è stata riscontrata in 35 pz (45%): rettale G1 6 pz (8%), G2 1 pz (1%); vescicale G1 10 pz (13%), G2 2 pz (3%); vaginale G1 13 pz (10%), G2 3 pz (4%). Non è stata riportata alcuna tossicità di grado 3-4. I tassi di LC, DFS e OS a 5 e 10 anni sono stati 95% e 87%, 90% e 83%, 91% e 87%, rispettivamente. Le ricadute locali (5 pz, 6%) sono state tutte a livello vaginale e delle 5 pz (6%) decedute, 3 (4%) per progressione di malattia a distanza e 2 (3%) per cause non cancro correlate.

Conclusioni: I risultati della nostra analisi dimostrano come la brachiterapia vaginale con finalità adiuvante sia molto efficace nell'assicurare un buon controllo locale e un alto tasso di sopravvivenza, con un livello minimo di tossicità acuta e tardiva. I dati sull'outcome sono in linea con quelli disponibili in letteratura e sovrapponibili a quelli con radioterapia a fasci esterni, ma con un profilo di tossicità migliore

P132

LA RADIOTERAPIA ADIUVANTE NEI TUMORI DELL'ENDOMETRIO EARLY-STAGE: DIFFERENZE DI PROGRESSION FREE SURVIVAL (PFS) NELL'ISTOTIPO ENDOMETROIDE E NON ENDOMETROIDE

R.L. Fabiano¹, M. Santoro², M. Molinaro², E. Mazzei², A. Destito², R. Molè², D. Pingitore², C. Bianco¹

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi Magna Grecia di Catanzaro; ²U.O. Radioterapia Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio di Catanzaro, Italia

Scopo: Il carcinoma dell'endometrio rappresenta la quarta forma più comune di cancro nel sesso femminile. Gli istotipi più frequenti sono il carcinoma endometroide, estrogeno-dipendente, e i carcinomi sierosopapillifero(SP) e a cellule chiare(CC), non estrogeno correlati. Le istologie CC e SP hanno outcomes peggiori rispetto al Ca endometroide. Lo scopo del nostro studio retrospettivo è quello di comparare la Progression Free Survival (PFS) dopo trattamento RT nel Carcinoma endometroide e non endometroide e valutare se esistono, per l'istotipo endometroide, differenze nei sottogruppi G2 e G3

Materiali e Metodi: Nel periodo compreso tra Gennaio 2007 e Dicembre 2012, presso il reparto di Radioterapia del l'Ospedale Pugliese Ciaccio di Catanzaro, 112 pazienti affette da Ca endometriale early-stage trattate con isterosalpingovarietomiabilaterale hanno ricevuto RT adiuvante su pelvi (5000 cGy con tecnica conformazionale 3D). Di queste, 20 erano Carcinomi CC, 22 Carcinomi SP e 70 carcinomi endometroidi. In particolare, dei 70 Carcinomi di tipo endometroide, 45 presentavano una malattia G2 (IB o IA con adverse risk factors) e 25 malattia G3.

Risultati: Dopo un follow-up medio di 28 mesi, 24 pazienti (28%) hanno avuto una recidiva di malattia. Di questi, 6 (30%) erano carcinomi CC, 8 (37%) SP, 7 (28%) endometroidi G3 e 3 (7%) endometroidi G2. I diversi istotipi differivano per il tipo di recidiva: gli istotipi CC e SP presentavano sia recidive locali che metastasi a distanza (polmonari, linfonodali, intra addominale), mentre l'istotipo endometroide presentava solo recidive locoregionali

Conclusioni: Sulla base dei risultati del nostro studio è possibile affermare che non esistono differenze significative in termini di Progression free survival tra carcinoma endometriale CC, SP ed endometroide G3. Ciò dimostra che le donne affette da Ca endometroide di alto grado hanno un controllo locale di malattia sovrapponibile a quello degli istotipi CC e SP. Considerando solo l'istotipo endometroide invece, esistono differenze statisticamente significative tra i sottogruppi G2 (numero 3 recidive, pari al 7%) e G3 (numero 7 recidive pari al 28%).

P133

LA LINFADENECTOMIA PELVICA COME ALTERNATIVA ALLA RADIOTERAPIA ADIUVANTE NEL CARCINOMA ENDOMETRIALE EARLY STAGE AD ALTO RISCHIO

R.L. Fabiano¹, M. Molinaro², M. Santoro², E. Mazzei², R. Molè², A. Destito², D. Pingitore², C. Bianco¹

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi Magna Grecia di Catanzaro; ²U.O. Radioterapia Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio di Catanzaro, Italia

Scopo: In Italia l'incidenza del Carcinoma dell'endometrio è del 5%, con circa 4000 nuovi casi/anno. La prognosi dipende dall'età, dal grading, dall'istotipo, dalla profondità di invasione miometriale e dalla presenza di infiltrazione linfonodale. Studi recenti hanno dimostrato il beneficio terapeutico della dissezione dei linfonodi pelvici al fine di determinare l'estensione della malattia e indirizzare le terapie adiuvanti. Tuttavia, il ruolo della dissezione linfonodale e della RT adiuvante nel Ca endometriale early stage ad alto rischio non è chiaramente definito. Lo scopo di questo studio retrospettivo è quello di valutare la validità di entrambe le opzioni terapeutiche e determinare quale delle due determina migliori risultati in termini di Recurrence Free Survival (RFS)

Materiali e Metodi: Presso l'U.O. di Radioterapia dell'A.O. Pugliese-Ciaccio di Catanzaro, sono state valutate 85 pazienti con adenocarcinoma endometriale tra Gennaio 2007 e Gennaio 2012 con followup di 36 mesi. Di queste, 47 erano pazienti a basso rischio (G1 con infiltrazione del miometrio inferiore al 50% o G2 con infiltrazione inferiore ad 1/3) trattate con isterosalpingovarietomia bilaterale, e 38 erano pazienti ad alto rischio (G1 con più del 50% di invasione miometriale, G2 con più di 1/3 di infiltrazione e G3) trattate con linfadenectomia(n.22 pz) o RT postoperatoria (n.16 pz).

Risultati: La percentuale di recidiva è stata rispettiva-

mente del 4% (n.2 pz) tra i pazienti a basso rischio con una RFS del 96%, e del 19% (n.11 pz) tra i pazienti ad alto rischio con una RFS dell'81%. Considerando il gruppo ad alto rischio, il 45% delle recidive (n.5) si sono verificate tra le pazienti trattate con RT postoperatoria e il 55% (n.6) tra quelle che avevano ricevuto linfadenectomia. Si è potuto constatare, inoltre, che l'alto grading, l'infiltrazione miometriale e le dimensioni della neoplasia maggiore di 3 cm erano correlate significativamente con la percentuale di recidiva e con la RFS.

Conclusioni: Il nostro lavoro dimostra che nel Carcinoma endometriale early stage di alto grado non c'è differenza significativa in termini di RFS tra le pazienti che avevano ricevuto linfadenectomia pelvica e quelle che invece erano state trattate con RT adiuvante. Inoltre i nostri dati dimostrano che l'elevato grading, l'infiltrazione del miometrio maggiore del 50% e le dimensioni della neoplasia maggiori di 3 cm correlano negativamente con la RFS.

P134

RADIOTERAPIA ADIUVANTE NELLE PAZIENTI CON NEOPLASIA DELL'ENDOMETRIO AD ALTO RISCHIO

L. Mazzuoli, M.S. D'Ambrosio, M.E. Rosetto, G. Fiorentino, M. Carcaterra, M. Loffreda, L. Pompei
Uoc Radioterapia - Ospedale Belcolle Di Viterbo, Italia

Scopo: Valutare le recidive locali e locoregionali dopo terapia adiuvante nelle neoplasie dell'endometrio localmente avanzate.

Materiali e Metodi: Dal 01/01/05 al 31/12/14 un totale di 97 pazienti affette da neoplasia dell'endometrio sono state sottoposte a trattamento radiante postoperatorio. Tutte le pazienti erano considerate ad alto rischio in base ai seguenti fattori: età, invasione linfovascolare, profondità di invasione miometriale, tipo istologico, grading e stato dei linfonodi. La presenza di almeno due fattori di rischio faceva porre indicazione a radioterapia della pelvi, seguita da boost con brachiterapia prevalentemente nei casi pT2 e a chemioterapia (che di solito precedeva la radioterapia) a seconda dell'istotipo e/o dello stadio. Le pazienti considerate a basso rischio erano escluse da un programma di terapia adiuvante, quelle a rischio intermedio (1 solo fattore di rischio) erano avviate a sola brachiterapia. L'età media delle pazienti alla diagnosi era di 64 anni (range 31-84). L'istologia era: adenocarcinoma endometrioidale in 81 pz, sieroso papillare in 3 pz, sieroso in 3 pz, sarcoma in 3 pz, carcinosarcoma in 2 pz, misto endometrioidale + sarcoma in 2 pz, polipoide in 1 pz, squamoso in 1 pz, tubulo papillare in 1 pz. L'invasione linfovascolare era presente in 19 pz. Il grading risultava: G1 in 6 pazienti, G2 in 47 e G3 in 44. Lo stadio secondo TNM 2010 era così ripartito: IA in 13 pz, IB in 38, II in 26, IIIA in 11, IIIB in 2, IIIC in 7. La linfadenectomia era stata eseguita in 53 pz: in 16 di queste erano stati asportati <10 linfonodi e in 17 pz tra 10 e 40 linfonodi. La radioterapia è stata eseguita in tutte le pazienti con tecnica

3DCRT con dose compresa tra 45 e 50 Gy. La brachiterapia è stata eseguita in 27 pz di cui 19 allo stadio II, 2 allo stadio IB, 4 allo stadio IIIA, 1 allo stadio IIIB e 1 allo stadio IIIC. La dose del boost brachiterapico è stata di 10 Gy in 26 pz, di 25 Gy in 1 pz. La chemioterapia è stata eseguita in 12 pazienti.

Risultati: Con un follow up medio di 49 mesi e mediano di 47 mesi (range 4-116) non ci sono state recidive vaginali, 3 pz hanno presentato metastasi ai linfonodi lombo-aortici, 8 pz metastasi ematogene a distanza, 21 pz sono state perse al FUP.

Conclusioni: I nostri dati, seppur con un limitato numero di pazienti, confermano i dati della letteratura che dimostrano che nelle pazienti operate per neoplasia dell'endometrio ad alto rischio la radioterapia adiuvante riduce il rischio di recidiva locale.

P135

ANALISI DEGLI ERRORI DI SET-UP NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE PELVICO DEL TUMORE ENDOMETRIALE COMPENSATI CON UTILIZZO DI LETTINO 6 D (HEXAPOD)

G. Cadei, C. Collo, E. Federico, L. Berretta, E. Cazzulo¹, M.P. Barbero¹, L. Ferri¹, A. Orecchia, G. Pozzi, L. Todisco, P. Franzone

Radioterapia, A.S.O. S.S. Antonio e Biagio, Alessandria
¹*Fisica Sanitaria, A.S.O. S.S. Antonio e Biagio, Alessandria, Italia*

Scopo: Da giugno 2014 nel nostro centro è stato installato un acceleratore lineare Synergy dotato di Cone Beam CT (CBCT). L'apparecchio è dotato di un lettino di trattamento motorizzato (Hexapod) di tipo 6D con sei gradi di libertà, tre traslazioni e tre rotazioni, queste ultime con un range di tolleranza fino a massimo 2,9 gradi. In considerazione del fatto che al momento risultano pochi dati su attrezzature 6D abbiamo ritenuto opportuno focalizzare la nostra attenzione soprattutto sugli errori di rotazione in un set di pazienti irradiate sulla pelvi.

Materiali e Metodi: Sono stati esaminati i dati di 9 pazienti affette da tumore endometriale operato ed irradiate in adiuvante. Di queste, 3 sono state trattate con tecnica 3DCRT, 6 con tecnica IMRT (di cui 2 con V-MAT), tutte in posizione supina con sistema di immobilizzazione ginocchia-caviglie. In caso di IMRT abbiamo eseguito CBCT giornalieri, in caso di 3DCRT la CBCT è stata eseguita, dopo le prime cinque sedute, settimanalmente. L'espansione CTV - PTV è stata di 1 cm in tutte le direzioni e di 0.5 cm verso il retto. I dati raccolti si riferiscono ad un totale di 146 XVI (acquisizione CBCT) con correzione degli scostamenti tramite HEXAPOD nei tre assi di rotazione X, Y e Z.

Risultati: Per ogni paziente abbiamo calcolato gli errori sistematici (media degli spostamenti osservati) e random (deviazione standard degli spostamenti osservati), l'errore sistematico per il gruppo (deviazione standard degli errori sistematici) e l'errore random per il gruppo (deviazione standard degli errori random). La media delle medie ha il significato di errore sistematico

della metodica. L'errore complessivo è la somma quadratica dell'errore sistematico e random per il gruppo di pazienti. (Tabella 1). Analizzando l'errore sistematico, random e complessivo e la media delle medie, si nota che la rotazione più significativa è stata sull'asse x, mentre sugli altri due assi la variazione è nettamente minore. Per l'errore sistematico e random della rotazione sull'asse x si osserva una variazione quasi sempre superiore ad 1 grado. Inoltre, sempre su questo asse, le singole rotazioni per lo stesso paziente coincidono sempre nel segno, indipendentemente dal loro valore. Lungo l'asse x, l'errore complessivo è stato di 2.7 gradi e quindi all'interno del range di correzione del lettino

Conclusioni: Questi dati, su un numero ancora limitato di pazienti, ci hanno permesso di valutare l'errore di set-up in termini di rotazione e non solo di traslazione grazie all'utilizzo di Hexapod. Si tratta di scostamenti accettabili, probabilmente grazie ad un buon sistema di immobilizzazione, anche se migliorabili. Stiamo continuando ad analizzare i dati degli scostamenti per definire un miglior protocollo temporale dell'esecuzione delle CBCT e per valutare la ricaduta di questi scostamenti sul DVH di retto e vescica.

Tabella 1

CASO	ERRORE SISTEMATICO (gradi)			ERRORE RANDOM (°)		
	MEDIA ROTX	MEDIA ROTY	MEDIA ROTZ	DEV STD X	DEV STD Y	DEV STD Z
1	-1,40	0,94	0,01	0,90	0,35	0,49
2	-1,16	-0,54	-0,47	2,31	0,53	0,33
3	-2,03	0,79	2,69	2,47	0,57	0,42
4	0,07	0,23	-1,14	1,11	0,46	0,71
5	1,28	-1,59	0,41	0,94	0,70	0,50
6	-2,68	0,25	0,18	1,68	0,62	0,34
7	-3,00	0,66	0,17	2,77	0,30	0,29
8	0,55	0,69	-0,54	1,08	1,36	1,03
9	3,00	0,90	0,94	1,25	0,69	0,57
				ROTX (°)	ROTY (°)	ROTZ (°)
MEDIA DELLE MEDIE				-0,60	0,26	0,25
ERRORE SISTEMATICO POPOLAZIONE				1,98	0,83	0,25
ERRORE RANDOM POPOLAZIONE				1,77	0,69	0,57
ERRORE COMPLESSIVO				2,65	1,08	1,23

P136

RADIOTERAPIA ADIUVANTE, IMRT-IGRT, NELLE PAZIENTI CON TUMORE DELL'ENDOMETRIO: DATI PRELIMINARI DI TOSSICITÀ E CONTROLLO DI MALATTIA

B. Noris Chiorda¹, A. Fodor¹, C.L. Deantoni¹, P. Mangili², I. Dell'Oca¹, L. Perna², A. Chiara¹, S. Broggi², M. Pasetti¹, N. Slim¹, D. Galani¹, R. Calandrino², N.G. Di Muzio¹

¹U.O Radioterapia, ²Fisica Medica, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Milano, Italia

Scopo: Valutare la tossicità acuta, tardiva ed il controllo di malattia nelle pazienti (pz) con tumori endometria-

li trattate con radioterapia adiuvante, con IMRT e IGRT, all'Ospedale San Raffaele, Milano.

Materiali e Metodo: Dal 03/2010-04/2015 44 pz con tumori endometriali, con età mediana alla diagnosi di 68,1(42,3-84,0) anni, sono state trattate con IMRT adiuvante. Quaranta pz son state trattate con IMRT volumetrico o elicoidale+ IGRT, 4 pz con IMRT "step and shoot". L'istologia: 36 pz con adenocarcinoma endometrioidale, 2 con adenocarcinoma misto, 1 con carcinoma sieroso, 4 con tumore mulleriano misto maligno e 1 con carcinoma indifferenziato a piccole cellule. Il grading era 1 in 10 pz, 2 in 15 pz, 3 in 18 pz e 4 in 1 pz. Lo stadio: IA in 4 pz, IB in 19 pz, II in 15 pz, IIIA in 1 pz e IIIC in 5 pz. Le pazienti sono state irradiate sulla loggia uterina e le aree linfonodali pelviche fino alla DT mediana di 50,4(42-52,2) Gy in un numero mediano di 28(21-29) fr. La PET/CT di centratura è stata eseguita in 13 pz ed in 4 pz in cui è risultata positiva è stato erogato un boost integrato simultaneo(SIB) di 9,6-12,1 Gy sui linfonodi PET positivi. La chemioterapia neoadiuvante e adiuvante con Carboplatino+Taxolo è stata erogata in 3 e rispettivamente 11 pz e 2 pz hanno eseguito una chemio-radioterapia concomitante con Cisplatino. Un boost di brachiterapia di 7-12 Gy in 1-2 fr è stato erogato in 4 pazienti

Risultati: Con un follow-up mediano di 28,7(1,2-64,2) mesi dall'inizio della radioterapia, 3 pz hanno presentato una recidiva locale dopo un intervallo mediano di 9,9(4,6-14,5)mesi ed 11 pz una recidiva a distanza, dopo un intervallo mediano di 9(0,2-27,1) mesi. La sopravvivenza mediana dalla diagnosi è stata di 33,2(2,8-66,7) mesi, 6 pz sono decedute, 5 con progressione di malattia. L'incidenza della tossicità acuta GE: G0 18,2%, G1 61,4%, G2 20,4%; rettale: G0 84,1%, G1 15,9%; GU: G0 54,5%, G1 36,4%, G2 9,1%, ematologica: G0 77,3%, G1 13,6%, G2 9,1%; genitale: G1(11,4%), G2 (2,3%); eritema G1(11,4%), G2(2,3%); stanchezza G1 2,3%. L'incidenza della tossicità tardiva in 41 pz (3 con follow up inferiore a 6 mesi) è stata: GE: G0 82,9%, G1 17,1%; retto: G0 97,6% G2 2,4%; GU: G0 92,7%, G1 4,9% e G2 2,4%(episodio di ematuria); ematologica: G0 90,2%, G1 4,9%, G2 4,9%; ginecologica G0 92,7%, G1 7,3%

Conclusioni: Il trattamento adiuvante IMRT-IGRT dei tumori endometriali da buoni risultati di controllo locale con tossicità acuta e tardiva non superiore a G2

P137

TRATTAMENTO ADIUVANTE CON TOMOTERAPIA ELICOIDALE E BRACHITERAPIA HDR DEL CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO IN SETTING ADIUVANTE: CONSIDERAZIONI DOSIMETRICHE ED OUT-COME

G. Cattari, E. Delmastro, E. Garibaldi, S. Bresciani¹, A. Miranti¹, P. Gabriele

Radioterapia IRCCS-FPO Candiolo (Torino), ¹Fisica Medica IRCCS-FPO Candiolo (Torino), Italia

Scopo: Questo lavoro vuole valutare outcome, tossicità e parametri dosimetrici delle pazienti (pz) affette da

carcinoma dell'endometrio trattate in setting adiuvante con tecnica volumetrica ad intensità modulata ed image guidance (IMRT-IGRT) mediante Tomoterapia nel nostro Istituto.

Materiali e Metodi: Da ottobre 2011 a dicembre 2014 sono stata trattate 16 mediante Tomoterapia ± brachiterapia HDR. L'età media era di 60 anni (range 44-62). L'istologia era: adenocarcinoma (15 pz), carcinoma indifferenziato con aspetti neuroendocrini (1pz). In 4 casi si associavano aspetti indifferenziati (1 pz), a cellule chiare (2 pz) e squamosi (1 pz). Il grading era: G1 in 4 pz, G2 in 6 pz, G3 in 6 pz. I margini erano negativi nel 100% delle pz. Lo stadio FIGO era: IA in 2 pz, IB in 2 pz, II in 4 pz, IIIA in 3pz, IIIC in 4 pz, IV A in 1 pz. 12 pz ricevettero anche un trattamento HDR. La dose totale (DFT) sulla pelvi e sulla regione lombo-aortica era di 50.4-54 Gy/28-30 frazioni (fr). 1 paziente ha ricevuto un boost simultaneo (SIB) sui linfonodi positivi alla PETdi restaging (PTV N+) ed 1 sul residuo pelvico (PTV boost) per una DFT di 60 e 66 Gy/30 fr con moderato ipofrazionamento. La dose di HDR sulla neoplasia è stata di 10 Gy/2 fr. La tossicità è stata valutata secondo la scala RTOG-EORTC (Tabella 1).

Risultati: Nessuna paziente ha interrotto il trattamento. Il follow up medio è stato di 22.6 mesi (range 4-44). Non ci sono state tossicità ≥ G3. Si è avuto un caso di tossicità acuta G2 gastrointestinale ed 1 caso di tossicità tardiva G2 genitourinaria. Vi sono state 3 recidive: 1 pelvica, 1 lombo-aortica ed una sottocutanea. Il tempo medio di trattamento è stato di 8.4 min (range 4,3-10,7). Il PTV pelvi aveva una D95% media di 49 Gy (range 48.9-53) e una D2% media di 52.1 Gy (range 49.2-59.7). La D95% media al PTV LA è stata di 49.1 Gy. La dose massima e media dose (Dmax, Dmean) alla vescica erano di 51.8 e 41.4 Gy. La Dmean al retto era di 37.8 Gy. Le teste femorali hanno ricevuto una Dmean di 39.8 e 24.94 Gy. La cavità intestinale ha ricevuto una Dmax di 50.3 Gy, una Dmean di 20.7 Gy ed una V45 di 173 cc. Le Dmax e Dmean dell'ano sono state di 37.8 e 16.4 Gy. Il sigma ha ricevuto una Dmean di 40.2 Gy

Conclusioni: La nostra esigua esperienza con la Tomoterapia è risultata fattibile, efficace e sicura, senza significative tossicità né recidive. La copertura dei target e il profilo di dose agli organi a rischio sono state più favorevoli rispetto alle tecniche convenzionali (3DCRT).

P138

ANALISI PRELIMINARE DEL PROFILO DI TOSSICITÀ ACUTA E SUB-ACUTA DELLA TECNICA IG-IMRT VOLUMETRICA CON ARCHI MODULATI RAPIDARC± BOOST HDR NELL'IRRADIAZIONE POST-OPERATORIA DEI TUMORI DELL'ENDOMETRIO

D.P. Doio¹, L. Cerizza¹, S. Gottardo¹, C. Bianchi², F. Tanzi², R. Novario², P. Antognoni¹

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

Scopo: Valutare le tossicità acute e subacute, correlata

ai parametri dosimetrici (DVHs), nel trattamento adiuvante postoperatorio del carcinoma dell'endometrio effettuato con radioterapia esterna (EBRT) con tecnica RapidArc ± boost brachiterapico vaginale HDR (VBT)

Materiali e Metodi: Dal luglio 2013 al dicembre 2014, 32 pz con età mediana 66 aa (26-85), BMI mediano 27,3 (18,2-39,6) affette da diabete (21,9%), ipertensione arteriosa (56,3%), obesità (25%), in esiti di isteroannessiectomia bilaterale Piver III +linfoadenectomia pelvica+washing peritoneale laparoscopica (72%) e laparotomica (28%) e con diagnosi di adenocarcinoma endometriode FIGO IB (72%)-IIB (28%), sono state trattate con EBRT(100%pz) dose totale 50.4 Gy (1.8 Gy/fr)±CDDP settimanale (25%pz) e VBT(75%pz) con dose totale mediana 14 Gy (7-21) e dose/fr media 6,9 Gy (6-7). La durata totale del trattamento EBRT±VBT media è stata di 66,3 gg (46-97) con BED10 totale medio di 63,2Gy ± 4,9% (52,3 – 69,7). Protocollo di set-up EBRT: preparazione rettale, vescicale e sistema d'immobilizzazione. Protocollo di preparazione VBT: preparazione rettale, cateterizzazione e riempimento vescicale (150 cc NaCl); posizionamento applicatore vaginale cilindrico HDR (diam.2,5-3 cm); acquisizione immagini TC (3 mm) e coregistrazione rigida EBRT-VBT. Studio Pdt (Eclipse-Masterplan), contornamento OARs (retto-vescica-teste femorali-bowel bag-osso) e VOIs (linf pelvici-T), quindi definizione PTV (range 1229-2318 cc – media 1724cc±15%); protocollo di verifica del set-up EBRT con CBCT (media per trattamento= 13)

Risultati: Tutte le pz hanno terminato il trattamento combinato senza interruzioni significative e con buona compliance. La tossicità acuta e subacute è stata valutata secondo RTOG e CTCAE con riscontro di G3 cute =3%, ematologica =3%; non si sono rilevate altre tossicità di grado >2. La funzionalità sessuale è stata valutata prima del trattamento combinato con questionari QoL ed è stato prescritto l'utilizzo di un dilatatore vaginale nel 54% delle pz.. Dall'analisi dei DVH relativi agli OARs non risultano correlazioni significative con le tossicità rilevate.

Conclusioni: Il soddisfacente profilo di tossicità acuta rilevato in questa serie di 32 pz incoraggia la conferma di questi dati preliminari in una casistica più numerosa nella quale possa essere adeguatamente valutato anche l'impatto predittivo dei DVHs sulla tossicità acuta e tardiva.

P139

SARCOMI UTERINI E SEDI DI RICADUTA DI MALATTIA

F. Rossi¹, V. Scotti², P. Alpi¹, P. Bastiani¹, R. Barca¹, C. Delli Paoli², S. Fondelli¹, A. Galardi², B. Grilli¹, L. Livi², L. Paoletti¹

¹S. C. Radioterapia Azienda Sanitaria, Firenze Osp S.Maria Annunziata; ²S.C. Radioterapia Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italia

Scopo: Esiste uno spazio per la RADIOTERAPIA adiuvante nei sarcomi uterini in stadio operabile (I-III°)?

Materiali e Metodi: Abbiamo esaminato 30 pazienti affette da sarcoma uterino in stadio (FIGO 2009) I-III, età media 52 anni (range 24-82), sottoposte a chirurgia limitata (isteroannessiectomia bilaterale o isterectomia) 19 casi, ed a chirurgia estesa (isteroannessiectomia bilaterale con linfadenectomia pelvica ± lombo aortica) 11 casi. Tutte le pazienti, afferite ai centri di Radioterapia di Firenze (OSMA e AUOC) dal 2000 al 2014, sono state sottoposte a trattamenti adiuvanti in 17 casi e solo a controlli clinici in 13.

Risultati: Delle 30 pazienti valutate, 18 presentavano un'istologia di Leiomiomasarcoma (LMS), 9 di Sarcoma Stromale Endometriale (ESS) e 3 di Sarcoma Endometriale Indifferenziato (UES); sono stati ESCLUSI i Carcinosarcomi ormai considerati tumori epiteliali. Le pazienti sono state sottoposte a RT adiuvante pelvica 13casi (43%), chemioterapia adiuvante 6casi (20%) oppure nessun trattamento adiuvante 13casi (43%). Dopo un FU mediano di 41 mesi, sono state osservate 7 ricadute locoregionali intraaddominali (25%) (prevalentemente pelviche e vaginali ma in 1 caso lombo-aortiche) di cui 1 associata a metastasi polmonari, 4 ricadute a distanza (13%) e solo 19 pazienti (61%) erano libere da malattia all'ultimo controllo. In questa casistica, le ricadute di malattia sono state prevalentemente locoregionali piuttosto che a distanza (25% vs 13%), prevalentemente nelle pazienti non sottoposte a Radioterapia (24% LRR vs 13% LRR) ed essenzialmente nel sottogruppo istologico dei LMS (70%).

Conclusioni: I sarcomi dell'utero si confermano forme molto eterogenee, aggressive, con elevata tendenza a recidivare sia localmente che a distanza; richiedono trattamenti sia sistemici che locoregionali molto diversi ma purtroppo ancora con scarsi livelli di evidenza; infatti, sia l'OT per i ESS che la CT (GEM e TXT) per i LMS, sono basati solo su studi non controllati. L'unico studio controllato con scarso potere statistico e molti bias riguarda la RT; l'esito dello studio ha portato ad una forte contrazione delle indicazioni alla RT adiuvante. Sebbene la RT non migliori l'OS, il ricorso a tale trattamento deve essere attentamente valutato in presenza di fattori di rischio visto l'elevata incidenza di recidive locoregionali, i limitati spazi terapeutici alla recidiva, ed il peggioramento, alla recidiva, della qualità di vita della paziente

P140

BRACHITERAPIA ADIUVANTE ESCLUSIVA NEL TRATTAMENTO DEL TUMORE DELL'ENDOMETRIO "EARLY-STAGE": IMPATTO SULLA QUALITÀ DELLA VITA E SULLE FUNZIONI SESSUALI

D. Caivano¹, V. De Sanctis¹, B. Mossa², A. Montalto¹, C. Scaringi¹, B. Campanella¹, S. Bracci¹, F. Mancuso¹, P. Bonome¹, R. Montagnoli¹, S. Narici¹, D. Caserta², R. Maurizi Enrici¹

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

Scopo: La brachiterapia consente di erogare una elevata dose di radiazioni al target, con rapido "fall-off" intorno alla sorgente e riduzione di dose agli OR. Obiettivo del nostro studio è una valutazione prospettica dell'impatto della brachiterapia (HDR) adiuvante esclusiva nei tumori dell'endometrio sulla qualità della vita e sulle funzioni sessuali

Materiali e Metodi: Dal 2008 al 2013, sono state arruolate 39 pazienti con tumore dell'endometrio (tipo endometroide; stadio I sec FIGO), età media 64 anni (range 28-79anni). Tutte le pazienti sono state sottoposte precedentemente ad intervento chirurgico in laparoscopia. La sorgente utilizzata è l'Iridio-192. Il target è il fondo vaginale. La dose erogata è di 21 Gy (7Gy/fr, 3 volte a settimana). Le pazienti sono state sottoposte a questionari quali: QLQ-C30, QLQ-CX24, QLQ-OV-28 e FACT-An. Le pazienti hanno compilato i questionari prima dell'esecuzione della I frazione di BRT, 4 settimane dopo il termine del trattamento, ed ogni 3 mesi nei primi anni e ogni 6 mesi negli anni successivi

Risultati: La mediana di follow-up è stata di 23 mesi (range 9-68). Al momento dell'analisi statistica tutte le pazienti erano vive. Due (5%) pazienti presentavano metastasi a distanza. 39 questionari sono stati completati in fase iniziale, con un decremento fino a 35 (89,7%) e 25 (64%) a 6 e 12 mesi dall'inizio della BRT. La fatigue e lo stato generale di salute registrati al baseline erano alterati rispettivamente del 95% e 92%, senza modificazioni dopo l'esecuzione della BRT e nelle registrazioni successive. L'"emotional functioning" era compromessa nel 10% al baseline, con peggioramento dopo un mese dalla BRT del 11%, in assenza di ulteriori peggioramenti successivi nel tempo. "Symptoms experience" era alterata nel 18% al baseline e ha presentato ulteriore peggioramento a 1 mese, a 3 e 6 mesi dalla brachiterapia del 16%, 19% e 22% rispettivamente. I disturbi erano soprattutto a carattere genito-urinario e ginecologici (vaginali). "Sexual worry" presentava un deterioramento al baseline del 10% con peggioramento a 1 e 3 mesi del 66%, e con successivo miglioramento sino al 60% a 6 e 12 mesi dopo BRT

Conclusioni: Le pazienti al baseline, dopo chirurgia, mostrano un decremento del HRQOL, senza ulteriori modifiche sostanziali dopo BRT.

P141

IL RUOLO DELLA BRACHITERAPIA HDR ASSOCIATA O MENO ALLA RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI NELLE PAZIENTI CON CARCINOMA ENDOMETRIALE: RISULTATI CLINICI E TOSSICITÀ

P. Bonome¹, V. De Sanctis¹, M. Valeriani¹, M.F. Osti¹, L. Agolli¹, B. Mossa², D. Caivano¹, A. Montalto¹, G. Scalabrino¹, D. Piermattei¹, D. Caserta², R. Maurizi Enrici¹

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

Scopo: L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare il controllo locale, la sopravvivenza globale

(OS), e le tossicità nelle pazienti con diagnosi di carcinoma endometriale sottoposte a radioterapia post-operatoria a fasci esterni e/o brachiterapia vaginale ad alto rateo di dose.

Materiali e Metodi: Tra settembre 2007 e febbraio 2014, 63 pazienti affette da carcinoma endometriale, stadio IA-IIIc, sono state sottoposte a trattamento radiante adiuvante (45 Gy o 50.4 Gy) e/o brachiterapia HDR (15 Gy o 21 Gy). La radioterapia è stata intrapresa 6-8 settimane dopo l'intervento chirurgico. A due-tre settimane dalla fine della radioterapia le pazienti sono state sottoposte a trattamento brachiterapico. 54 pazienti (85,7%) hanno eseguito RT a fasci esterni e BRT; 9 pazienti (14,3%) hanno effettuato solo BRT.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 27 mesi (range 13 - 92). La sopravvivenza globale mediana è stata di 30 mesi (range 12 - 96). L'OS a 24 mesi è stata del 100%. Le tossicità acute sono state osservate nel 40% delle pazienti e quelle tardive nel 37%. Non è stata osservata alcuna tossicità di grado ≥ 3 . Nessuna paziente presentava recidiva locale. Quattro pazienti (6,34%) hanno manifestato diagnosi a distanza (3 pazienti: metastasi polmonari, 1 paziente linfonodi epatici metastatici).

Conclusioni: La radioterapia a fasci esterni e la brachiterapia HDR adiuvante rappresentano trattamenti ben tollerati che permettono di ottenere un buon controllo locale di malattia con accettabile tossicità.

P142

IMPATTO DEL TIMING SUL CONTROLLO LOCALE DELLE PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

A. Natuno¹, G. Squeo¹, A. Errico¹, S. Carbone¹, D. Di Cosmo¹, A.M. Cicoria², A. De Zio², C.M. Malcangi², A. Lamacchia³, R. D'Agostino¹, G. Lovino², S. Bambace¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari; ³Borsista LILT c/o U.O.C. Radioterapia Barletta

Scopo: Analizzare se il tempo di attesa dell'avvio del trattamento radiante postoperatorio nei tumori dell'endometrio influisce sul controllo locale della malattia.

Materiali e Metodi: Da Agosto 2008 a Ottobre 2012, nella nostra Unità Operativa di Radioterapia dell'Ospedale di Barletta, sono state trattate 53 pazienti con radioterapia esterna e brachiterapia dopo l'intervento chirurgico. Tutte le pazienti sono state seguite tramite esami clinico radiologici ogni 3 mesi. È stato calcolato l'intervallo di tempo tra l'isterectomia e l'inizio del trattamento radiante, comprendente radioterapia esterna (45-50.4 Gy, 1.8 Gy per 5 giorni a settimana) seguita da brachiterapia (15 Gy in 3 frazioni, 1 a settimana). Le pazienti sono state divise in 2 gruppi: a) 43 (81.13%) hanno ricevuto trattamento entro 9 settimane dall'intervento; b) 10 (18.87%) dopo 9 settimane.

Risultati: L'età e il follow up mediano sono stati 45 anni (range 31-61) e 24 mesi (range 36-12), rispettiva-

mente. L'istologia è risultata essere adenocarcinoma in 40 (75.47%) e carcinoma squamoso in 13 (24.53%). Lo stadio secondo la classificazione FIGO è risultato essere per il gruppo a): I in 22 pazienti (51,16%) e II in 21 (48,84%); mentre per il gruppo b): I in 4 (40%) e II in 6 (60%). Si sono verificate un totale di 3 (5.6%) recidive nel gruppo che ha iniziato il trattamento dopo 9 settimane: 2 (66.6%) a livello vaginale e 1 (33.4%) a livello dei linfonodi lombo aortici, mentre nessuna nel gruppo che ha iniziato il trattamento entro le 9 settimane. Tutte e tre le pazienti che hanno sviluppato recidiva erano in stadio II

Conclusioni: I nostri dati suggeriscono che un più breve timing tra intervento chirurgico ed inizio della radioterapia è di beneficio in termini di controllo locale

P143

VALUTAZIONE DELL'INSORGENZA DI RECIDIVA NEL CARCINOMA ENDOMETRIOIDE PRIMI STADI DOPO RADIOTERAPIA ESTERNA ADIUVANTE IN COMBINAZIONE CON BRACHITERAPIA VAGINALE ENDOCAVITARIA HDR.

A. Ennadir¹, M. Lekaj¹, M. Basso¹, D. Agrillo², M. Rizzato¹, L. Corti¹

¹U.O. Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova; ²Facoltà Medicina e Chirurgia Università Padova, Italia

Valutare l'eventuale diversa efficacia sul controllo locale di malattia di due schemi terapeutici di irradiazione pelvica esterna e brachiterapia ad alto dose rate della cupola vaginale nel carcinoma endometrioide a rischio intermedio, ad un follow-up minimo di 5 anni. Sono state retrospettivamente valutate 142 pazienti trattate presso il nostro istituto dal 1 gennaio 2004 al 31 dicembre 2010, tutte sono state sottoposte ad isterectomia totale più annessiectomia bilaterale e 104 di esse (72%) hanno avuto linfadenectomia pelvica. Tutte le pazienti rientravano nei criteri del rischio intermedio. Successivamente 69 (48.6%) sono state irradiate sulla pelvi, con tecnica 3DCRT fino a una dose totale di 50.4 Gy in 28 frazioni, cui è seguito boost con brachiterapia per ulteriori 10 Gy, riferiti a 0.5 cm, in 2 frazioni, con un intervallo di 2 giorni fra una e l'altra, e 73 (51.4%) sono state irradiate sulla pelvi fino alla dose totale di 45 Gy in 25 frazioni e boost con stessa tecnica fino a 15 Gy in 3 frazioni. La RT esterna è stata erogata con acceleratori lineari ONCORTM o PRIMUSTM (Siemens® Medical Solutions, USA), con energie da 6 a 12 MV in rapporto alla conformazione anatomica di ciascuna paziente. La brachiterapia endocavitaria è stata realizzata con Ir-192, per mezzo dell'apparecchio Nucletron Microselectron V3 Afterloader (Elekta). Ad un follow-up mediano di 8 anni (range 5.5-11.5) si registrano 3 (4.3%) recidive linfonodali lombo-aortiche, una delle quali accompagnata da metastasi polmonari, nel gruppo delle 69 pazienti irradiate fino a 50.4 Gy/28 più BTHDR vaginale 10 Gy/2 e 6 (8.2%) recidive linfonodali lombo-aortiche, una delle quali accompagnata da metastasi polmonari, nelle 73 pazienti irradiate fino a

45 Gy/25 più BTHDR vaginale 15 Gy/3. Nessuna paziente ha presentato recidiva alla cupola vaginale. È stata eseguita un'analisi non parametrica sulla frequenza delle recidive tra i due gruppi e la differenza non si è dimostrata statisticamente significativa (chi quadro=0.896, P=0.344). Anche se la frequenza di recidive non differisce statisticamente, l'analisi descrittiva sembra suggerire che la EBRT fino 50.4 Gy/28 sia associata ad un minor numero di recidive linfonodali e che la brachiterapia in 2 sedute, per un totale di 10 Gy sia sufficiente al controllo di malattia sulla cupola. L'analisi delle pazienti arruolate dal 2010 ad oggi potrebbe permettere di ottenere un numero di pazienti e di eventi sufficienti a raggiungere la significatività.

P144

STUDIO QUANTITATIVO DELL'IMPATTO DOSIMETRICO DELL'ORGAN MOTION DURANTE IL TRATTAMENTO POSTOPERATORIO IMRT A LIVELLO DELLA PELVI FEMMINILE

M. Caputo^{1,4}, S. Lalondrelle², R. Lazzari¹, R. Cambria⁴, S. Nill³, D. McQuaid³, A. Dunlop³, B.A. Jereczek-Fossa^{1,5}, R. Orecchia^{1,5,6,7}

¹Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano; ²Department of Radiotherapy, Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; ³Joint Department of Physics at The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; ⁴Dipartimento di Fisica Medica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ⁵Università degli Studi di Milano, Milano; ⁶Direttore Scientifico, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ⁷Direttore Scientifico, Fondazione CNAO Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Pavia, Italia

Scopo: Valutare l'impatto delle variazioni volumetriche degli OAR sullo spostamento del target, la cupola vaginale, e le eventuali conseguenze sulla sua copertura dosimetrica.

Materiali e Metodi: Lo studio è stato effettuato valutando il piano di cura iniziale e 146 CBCT relative al trattamento di 16 pazienti irradiate con tecnica IMRT a livello pelvico dopo isterectomia totale per carcinoma dell'endometrio (tutti gli stadi di malattia, FIGO-2009) tra il 01/2011 e il 01/2013 presso il Royal Marsden Hospital, nel branch di Sutton (Londra). Tutte le pazienti effettuavano un trattamento radiante adiuvante +/- chemioterapia secondo schemi standard. Per quanto riguarda il volume vescicale, la variazione in corso di trattamento è stata valutata per classi di volume (valutato sulla TC di simulazione): volumi grandi, medi piccoli. Per quanto riguarda il volume rettale non è stata effettuata nessuna suddivisione. Per la valutazione della copertura del target sulle CBCT si è fatto uso del software RayStation vs.4.4.100 (©RaySearch Laboratories AB, Stockholm, S). Sono stati calcolati per i CTV le V90%, V95%, V99% e per il PTV, ottenuto dal CTV con espansioni di 1cm in AP e LL e di 1.5cm in CC, la D95%

Risultati: Vescica: i volumi mediati per gruppi di fra-

zioni, 1-10fz; 11-20fz; 21-30fz risultano rispettivamente di V1medio(cm3)=209±83.4(SD); V2medio(cm3)=137±73.5(SD); V3medio(cm3)=124±55.8(SD). La diminuzione di volume fra le frazioni 1-10fz e quelle 11-20 è risultata statisticamente significativa (p=0.0015). Retto: non è stata riscontrata nessuna variabilità significativa. Per quanto riguarda la copertura del CTV è stato riscontrato che la copertura del target è stata adeguata durante tutto il trattamento. Stesso discorso vale per il PTV. Inoltre i dati ottenuti non sono correlati ad una tossicità GU e GI importante.

Conclusioni: Il trattamento IMRT-IGRT è il miglior approccio usato per garantire una completa copertura del target nonostante le variazioni di volume di retto e vescica.

Table 1. Patient and tumour characteristics

Characteristics	Number of patients		
	≤50	51-60	≥60
Age(y)	2	2	12
Primary diagnosis			
Endometrioid adenocarcinoma	11		
Carcinosarcoma	1		
Serous papillary carcinoma	1		
Others of different origin (adenocarcinoma of unknown primary, endometrial stromal sarcoma, leiomyosarcoma, mucinous adenocarcinoma)	4		
Overall treatment time (d)			
Range 12-60; Average: 49.5			
Prescription dose (Gy)			

P145

ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEL CARCINOMA ENDOMETRIALE CON BRACHITERAPIA E/O RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI

M.E. La Verghetta¹, S. Parente¹, M. Cerasani¹, L. Ferella¹, D. Di Genova¹, M.L. Calandrella¹, U. Moriconi¹, M. Di Staso², P. Franzese², V. Ruggieri², G.L. Gravina^{1,2}, P. Bonfili², E. Di Cesare^{1,2}

¹Divisione di Radioterapia e Radiobiologia, Università dell'Aquila; ²Divisione di Radioterapia, Ospedale San Salvatore L'Aquila, Italia

Scopo: Obiettivo dello studio è stato quello di valutare il controllo locale in pazienti con neoplasia endometriale sottoposte a brachiterapia adiuvante sulla cupola vaginale +/- radioterapia a fasci esterni, con particolare attenzione all'analisi della tossicità manifestata

Materiali e Metodi: Da novembre 2011 a marzo 2015 sono state analizzate retrospettivamente 140 pazienti con neoplasia endometriale afferite presso l'unità operativa di radioterapia dell'ospedale San Salvatore dell'Aquila. Le pazienti sono state sottoposte a isteroannessiectomia bilaterale, associata (in 80 pazienti) o meno (in 60 pazienti) a linfadenectomia pelvica. La suddivisione delle pazienti per stadi (TNM

AJCC 7^o ed) è stata la seguente: 7 IA, 47 IB, 32 IC, 17 IIA, 28 IIB, 7 IIIA e 2 IIIC. Sono stati seguiti i criteri di indicazione alla brachiterapia stabiliti dal National Comprehensive Cancer Network, anche in relazione alla presenza o meno dei seguenti fattori di rischio: età, dimensioni del T, presenza di invasione linfovaskolare, eventuale estensione al segmento uterino inferiore o alla superficie ghiandolare cervicale. Ottantaquattro pazienti sono state sottoposte a trattamento a fasci esterni seguiti da brachiterapia e cinquantasei sono state sottoposte a brachiterapia esclusiva. La brachiterapia è stata somministrata con modalità HDR e iridio 192. La tossicità acuta e tardiva è stata valutata secondo scala RTOG. Il controllo di malattia è stato monitorato con follow-up clinico e radiologico.

Risultati: La mediana del follow-up è stata di 26 mesi. Il controllo locale a due anni è stato del 97,9%, con fallimento nel 2,1% dei casi. È stata rilevata presenza di tossicità acuta al massimo di grado II seguita al trattamento a fasci esterni nel 53,2% delle pazienti, mentre non è stata riscontrata evidenza di tossicità di grado III-IV. Dopo trattamento brachiterapico le pazienti hanno mostrato, nel 7% dei casi, tossicità acuta di grado mai superiore al II.

Conclusioni: la radioterapia adiuvante a fasci esterni +/- brachiterapia nella neoplasia endometriale ha dimostrato buoni risultati in termini di controllo locale, con un profilo accettabile di tossicità.

P146

RUOLO DEL BOOST SEQUENZIALE NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DEL RETTO CT3N0-1

R. Mazzola^{1,2}, G. Ferrera³, T. Cucchiara³, F. Sciumè³, V. Figlia², M. Gueci², S. Fersino¹, A. Fiorentino¹, N. Gajj Levra¹, F. Ricchetti¹, F. Alongi¹

¹Radiation Oncology, Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar-Verona; ²Radiation Oncology School, University of Palermo; ³Radiation Oncology, ARNAS Civico Hospital, Palermo, Italia

Scopo: Il ruolo del boost sequenziale nel trattamento neoadiuvante del carcinoma rettale è una questione ancora aperta. Nella presente analisi abbiamo condotto una valutazione di tipo retrospettiva in due bracci di pazienti cT3N0-1 sottoposti a trattamento chemioradioterapico (CT-RT) di tipo neoadiuvante con o senza boost sequenziale.

Materiali e Metodi: 155 pazienti, con adenocarcinoma del retto istologicamente provato cT3N0-1, sono stati sottoposti a trattamento neoadiuvante preoperatorio CT-RT da Maggio 2002 e Settembre 2012. Per lo scopo dello studio sono stati selezionati 116 pazienti divisi in due bracci di trattamento: dose totale di 45 Gy (gruppo senza boost) o 50.4 Gy (gruppo con boost). Fluoro-folati sono stati somministrati in concomitanza al trattamento RT. Il grado di regressione tumorale (TRG) è stato valutato con la scala di Dworak.

Risultati: Ad un follow up mediano di 62 mesi (range, 12-138 mesi) i tassi di sopravvivenza globale e controllo locale sono stati del 72% e 93%, rispettivamente.

Cinquantacinque pazienti (47%) sono stati trattati con boost sequenziale, 61 (53%) senza boost sequenziale. Ottanta pazienti (72%) hanno presentato malattia in stadio cT3N0, trentadue (28%), malattia in stadio cT3N1. La capecitabina concomitante è stata somministrata in 92 casi (79%), il 5-fluorouracile infusionale in 24 pazienti (21%). La conservazione dello sfintere è stata eseguita nel 82% del braccio con boost, nel 66% del braccio senza boost. Un maggior tasso di TRG è risultato legato ad un intervallo maggiore tra trattamento neoadiuvante e chirurgia (p <0.001). La probabilità di TRG ≥ 2 è stata di 2,5 volte superiore nel gruppo con boost, con un guadagno in controllo locale del 4% durante i primi 3 anni dopo CT-RT.

Conclusioni: I risultati a lungo termine della nostra esperienza sembrano dimostrare un ruolo del boost sequenziale nel trattamento del cancro del retto cT3N0-1 in termini di vantaggio in controllo locale, riduzione dimensionale della neoplasia pre-operatoriamente e conservazione dello sfintere

P147

FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA PATOLOGICA COMPLETA DOPO TRATTAMENTO CHEMIORADIOTERAPICO NEOADIUVANTE INTENSIFICATO NEL TUMORE DEL RETTO

F. De Felice, D. Musio, A.L. Magnate, S. Allegretta, T. Ranalli, F. Salerno, V. Tombolini

Dipartimento di Radioterapia, "Sapienza" Università di Roma, Italia

Scopo: La risposta patologica completa (pCR) nei pazienti con adenocarcinoma del retto (CCR), sottoposti a chemioradioterapia (CRT) neoadiuvante seguita da chirurgia, correla ad aumento del controllo locale, riduzione di metastasi a distanza e miglioramento di sopravvivenza, quando confrontata con non-pCR. Scopo dello studio è identificare fattori clinici e tumorali predittivi di pCR in pazienti sottoposti a CRT neoadiuvante intensificata

Materiali e Metodi: Analisi retrospettiva in pazienti affetti da CCR istologicamente documentato e localizzato non oltre i 12 cm dal margine anale. I pazienti sono stati sottoposti a CRT neoadiuvante intensificata. Il trattamento radioterapico è stato eseguito con tecnica 3D-conformazionale, a campi multipli, a dosaggio totale di 45 Gy (1,8/frazione) sull'intera pelvi, con sovradosaggio di 5,4-9 Gy (1,8 Gy/frazione) sul volume tumorale. Il trattamento chemioterapico comprendeva l'oxaliplatino (50 mg/m² al giorno 1, da ripetere ogni settimana) associato al 5-FU (200 mg/m² in infusione continua ai giorni 1-5, da ripetere ogni settimana). La scelta del tipo di intervento chirurgico è stata affidata al chirurgo. I pazienti sono stati stratificati in due gruppi, sulla base del riscontro di pCR o non-pCR all'esame istologico definitivo. Caratteristiche del paziente (età, sesso, BMI, comorbidità, valore Hb), del tumore (diametro T, distanza dal margine anale, cT, cN, cStadio) e del trattamento (cicli CHT, sospensione CHT e/o RT, tempo intercorso tra fine CRT e chirurgia) sono state conside-

rate come variabili esplicative nel modello di regressione logistica semplice e multipla.

Risultati: Sono stati trattati 99 pazienti; pCR è stata riscontrata in 23 casi (23.2%). Non sono state registrate differenze significative in età, sesso, BMI, stadiazione clinica, distanza dal margine anale, numero cicli CHT e tempo alla chirurgia tra pCR e non-pCR. La dimensione della lesione (diametro > 5 cm) è risultato statisticamente significativo nello schema di analisi multivariata (p 0.0497). Si evidenzia un "sintomo" statistico che potrà essere interessante considerare con informazioni incrementate: un trend positivo del fattore cN (OR=3.489, p 0.0566).

Conclusioni: La dimensione della lesione alla diagnosi è un fattore predittivo di pCR dopo trattamento CRT neoadiuvante intensificato. Studi prospettici sono raccomandati per una valutazione più rigorosa

P148

BIOMARKERS MOLECOLARI NEI TUMORI DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATI IN TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO NEOADIUVANTE: STUDIO PROSPETTICO MONOISTITUZIONALE PER LA PREDIZIONE DELLA RISPOSTA

C. Rosa¹, F. Perrotti¹, D. Pieragostino², P. Del Boccio², S. Di Santo¹, M. Taraborrelli¹, M. Di Tommaso¹, D. Genovesi¹

¹U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinizzato "SS Annunziata", Chieti; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali e Unità di Biochimica Analitica e Proteomica Ce.Si., Università "G. D'Annunzio", Chieti, Italia

Scopo: Individuazione di biomarcatori molecolari attraverso indagini di lipidomica e proteomica su siero di pazienti sottoposti a CRT neoadiuvante, mediante confronto tra responders (RS= TRG1,2 sec. Mandard) non-responders (NON-RS=TRG3,4)

Materiali e Metodi: Da Marzo 2013 a Settembre 2014 sono stati inclusi 18 pazienti affetti da neoplasia rettale localmente avanzata, tutti sottoposti a CRT neoadiuvante "whole pelvis" con dose di 45 Gy (1.8 Gy/die 5 giorni a settimana) e boost, secondo due modalità: "concomitant boost" di 10 Gy (1 Gy/2 volte a settimana) o "boost sequenziale" di 5,4 Gy (1.8 Gy/die). La chemioterapia concomitante ha previsto Capecitabina o Capecitabina + Oxaliplatino. Il siero, prelevato al tempo 0, al giorno 14 e 30 di CRT ed alla 6° settimana dal termine della CRT, è stato sottoposto ad analisi lipidomica (estrazione in fase organica del pool lipidico, cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem) e proteomica (estrazione di peptidi circolanti con microSPE C18, analisi con strumento MALDI-TOF-MS nel range di m/z tra 700 e 10000 Da). Sono state eseguite analisi multi e uni-variata per individuare pattern molecolari caratteristici di risposta a CRT.

Risultati: I risultati preliminari ottenuti mediante analisi del profilo lipidico di pazienti RS vs NON-RS a CRT neoadiuvante hanno messo in luce un pattern lipi-

dico tipico per ogni gruppo analizzato. In particolare specifiche fosfatidilcoline sieriche risultano maggiormente espresse nei pazienti RS; inoltre si è evidenziato che la differenza di espressione tra RS e NON-RS è significativamente conservata ad ogni tempo di prelievo (0 - 14gg - 28gg - 6 settimane post-CRT). L'analisi di protein-profiling ha evidenziato un segnale peptidico a m/z=4190 Da in pazienti RS

Conclusioni: le analisi di lipidomica hanno evidenziato alterazioni molecolari sieriche, mostrando pattern differenziali tra pazienti RS e NON-RS, conservati ad ogni tempo in modo significativo. Tali evidenze preliminari sono in corso di validazione, mediante analisi di conferma indipendenti su ulteriori casi. I risultati potrebbero fornire una migliore comprensione delle basi molecolari coinvolte nella risposta alla CRT neoadiuvante su neoplasia rettale individuando al tempo 0 (TRG) i pazienti RS vs NON RS e modulando il regime terapeutico neoadiuvante

P149

FATTORI MOLECOLARI PREDITTIVI DELLA RISPOSTA IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL RETTO: RISULTATI PRELIMINARI

M. Benassi¹, B. Tolu¹, E.A. Giudice¹, D. di Cristino¹, S. Pucci², F. Mastrangeli², R. Santoni¹

¹Reparto di Radioterapia, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Imaging Molecolare, Radiologia Interventistica e Radioterapia, Policlinico Tor Vergata, Roma; ²Servizio di Genetica Molecolare, Area Funzionale Omogenea di Anatomia ed Istologia Patologica, Policlinico di Tor Vergata, Roma, Italia

Scopo: Ricercare una correlazione tra parametri molecolari quali Clusterina, Ku70 e Ku80, implicati nei processi di riparazione del danno al DNA e nell'apoptosi, e la risposta al trattamento neoadiuvante

Materiali e Metodi: 21 pazienti sono stati analizzati retrospettivamente. Sono stati esaminati i frammenti bioptici preoperatori per l'espressione delle proteine Clusterina, Ku70 e Ku80 nelle cellule tumorali. I dati ottenuti dalla valutazione molecolare dei campioni sono stati messi in correlazione con le risposte patologiche al trattamento neoadiuvante

Risultati: 3 pazienti identificati come "responders" hanno mostrato Ku70 espressa nel 100% dei casi con una positività variabile da (+) a (+++) e localizzazione nucleare. La proteina Ku80 è espressa nel 100 % delle cellule (da + a ++). La Clusterina è espressa nel citoplasma ed è risultata aumentata rispetto al tessuto sano. Nei 9 pazienti classificati come "partial responders" si è osservata un'espressione di Ku70 di intensità leggermente inferiore ai pazienti resistenti (+/++) con localizzazione citoplasmatica e segnale assente nel nucleo; Ku80 è risultata ridotta nel nucleo (+/-) ed assente nel citoplasma. Clusterina ha mostrato un'espressione aumentata (+/+++) con localizzazione citoplasmatica. 7 pazienti resistenti e 2 pazienti in progressione hanno presentato: Ku70 nel 100% delle cellule neoplastiche

con una positività (+++) e localizzazione esclusivamente citoplasmatica. Ku80 è assente nel 90% delle cellule osservate e Clusterina si è mostrata iperespressa nel citoplasma.

Conclusioni: I risultati confermano che la Clusterina nucleare, responsabile dell'evento apoptotico, è inibita nei tumori. L'assenza nucleare di Ku80 inibisce il riparo del DNA e favorisce l'accumulo di mutazioni. Lo shifting della localizzazione di Ku70 dal nucleo al citoplasma indica l'incapacità della cellula a riparare il danno. La presenza di Ku70 nel citoplasma e l'iperespressione dell'isoforma di Clusterina citoplasmatica permettono l'interazione con Bax che è impossibilitato ad innescare la cascata apoptotica. Il profilo d'espressione e la localizzazione delle proteine Ku70, Ku80 e Clusterina possono essere rilevanti nel processo di resistenza. Queste molecole potrebbero essere considerate nuovi marcatori predittivi di risposta.

P150

RADIOCHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE NEL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE DEL CARCINOMA DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO: IMPATTO DELLA DOSE TOTALE DI RADIOTERAPIA SULLA RISPOSTA PATOLOGICA COMPLETA

L. Caravatta¹, A. Restivo², M.A. Deidda¹, I. Solla¹, S. Zucca³, R. Farigu¹, T. Ferrara¹, I. Iamundo de Cumis¹, F. Oro¹, V. Pusceddu⁴, B. Frau⁴, M. Dettori⁵, A.M. Lanzillo⁵, L. Zorcolo², M. Dessi¹

¹Dipartimento di RadioOncologia, U.O. Radioterapia sperimentale, Ospedale "A. Businco", Cagliari;

²Dipartimento di Chirurgia, Centro di Chirurgia colon retta, Università di Cagliari; ³Dipartimento di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari;

⁴Dipartimento di Oncologia, Università di Cagliari;

⁵Dipartimento di Oncologia, Ospedale "A. Businco", Cagliari, Italia

Scopo: Valutare l'impatto della dose totale di radioterapia tra i fattori predittivi di risposta patologica completa (pCR) nel trattamento radiochemioterapico (RTCT) neoadiuvante del carcinoma del retto localmente avanzato.

Materiali e Metodi: Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva da Luglio 2008 a Marzo 2015. Sono state utilizzate due schedule di dose. La prima (A, dose totale =54Gy) prevedeva una dose di 45Gy in 25 frazioni su i linfonodi pelvici e una intensificazione con boost sequenziale di 9Gy in 5 frazioni su sede di malattia e mesoretto corrispondente. Nei pazienti in cui le dimensioni di malattia e/o la presenza di anse intestinali non consentivano l'erogazione del boost, nel rispetto dei dose-constraints, 50.4Gy in 28 frazioni venivano erogati su linfonodi pelvici, sede di malattia e mesoretto (B). Una tecnica conformazionale 3D è stata utilizzata per entrambe le schedule. In entrambi i casi è stata somministrata una chemioterapia concomitante a base di fluoropirimidine. I due gruppi di trattamento sono stati confrontati per differenze nei parametri clinici generali, caratteristiche del tumore e parametri di trattamento.

L'obiettivo principale era valutare se i due trattamenti risultavano in tassi di differenti pCR.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti, del tumore e del trattamento eseguito.

	Totale	50.4 Gy	54 Gy
Pazienti		153 (100%)	98(64%)
55(36%)			
Maschi	94(61.4%)	62(63.3%)	31(56%)
Femmine	59(38.6%)	36(37.7%)	24(44%)
Età (anni)			
Media	62.7	62.7	62.7
Range	35-84	35-82	42-84
Localizzazione del tumore			
Terzo superiore	7(4.5%)	6(6%)	1(2%)
Terzo medio	71(46.5%)	51(52%)	20(36%)
Terzo inferiore	69(45%)	36(37%)	33(60%)
Non descritto	6(4%)	5(5%)	1(2%)
Massimo diametro tumorale (mm)			
Media	4.7	4.7	4.7
Range	20-95	20-95	20-65
Stadio clinico alla diagnosi			
T2N1M0	8(4%)	5(5%)	3(5%)
T2N2M0	0(0%)	0(0%)	0(0%)
T3N0M0	60(40%)	35(36.3%)	25(45%)
T3N1M0	67(44%)	46(48%)	21(38%)
T3N2M0	9(6%)	6(6%)	3(5%)
T4N0M0	5(3.3%)	2(2%)	3(5%)
T4N1M0	3(2%)	2(2%)	1(2%)
T4N2M0	1(0.7%)	1(0.7%)	0(0%)
Chemioterapia concomitante			
5FU i.c.	9(6%)	6(6%)	3(5%)
Capecitabina	137(89.5%)	89(91%)	48(87%)
Non somministrata	7(4.5%)	3(3%)	4(8%)

Risultati: Le caratteristiche dei 153 pazienti (pz) e dei trattamenti eseguiti sono descritte in dettaglio nella Tabella 1. Il trattamento è stato ben tollerato con entrambe le schedule di dose. Tossicità acuta di grado 3 è stata registrata in soli 2 pz (epiteliolisi in 1 pz e diarrea in 1 pz). I due gruppi di trattamento sono risultati omogenei riguardo parametri clinici quali età, sesso e stadio iniziale di malattia. L'analisi di correlazione con il tasso di pCR è stato eseguito in 137 pz. Il tasso totale di pCR è stato del 25,5% (35/137). Una tendenza non statisticamente significativa è stata rilevata in correlazione con il tasso di pCR a vantaggio della dose totale di 54Gy, pCR=30% (15/50, CI 95% 19%-44%), rispetto ai 50Gy, pCR=23% (20/87, CI 95% 15%-33%), (p=0.418). L'intervallo medio alla chirurgia totale è stato di 8,5 settimane (0-20): A(8,5; 0-18), B(8,4; 0-20), ma non sono state osservate differenze significative nei due gruppi

Conclusioni: Lo studio ha mostrato una tendenza, seppur non statisticamente significativa, dell'incremento di dose a favore di una correlazione con un maggior tasso di pCR. I risultati favorevoli ottenuti in termini di tasso di pCR necessitano di ulteriori conferme su una popolazione più ampia.

P151

FATTORI PREDITTIVI DI OUTCOMES IN PAZIENTI CON TUMORE DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO TRATTATI CON 2 SCHEDULE DI TRATTAMENTO RADIO-CHEMIOTERAPICO PREOPERATORIO. RISULTATI A LUNGO TERMINE DELLO STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO: PLAFUR VERSUS TOMOX-RT

M.A. Gambacorta¹, M. Colangione¹, M. Lupattelli⁶, V. Lancellotta⁶, D. Genovesi⁴, M. Cosimelli⁷, V. Picardi², M.F. Osti⁸, R. Maurizi-Enrici⁸, M. Portaluri⁵, F. Tramacere⁵, F. Cellini³, E. Maranzano¹⁰, G. Mantello⁹, V. Valentini¹

¹Dipartimento di Radioterapia - Gemelli ART, Università Cattolica del Sacro Cuore-Policlinico A. Gemelli; ²Dipartimento di Radioterapia, Centro Alta Tecnologia, Campobasso; ³Dipartimento di Radioterapia, Campus Biomedico, Roma; ⁴Dipartimento di Radioterapia, Università Gabriele D'Annunzio, Chieti; ⁵Dipartimento di Radioterapia, Ospedale Civile, Brindisi; ⁶Dipartimento di Radioterapia, Università degli Studi, Perugia; ⁷Dipartimento di Chirurgia, Istituto Regina Elena, Roma; ⁸Dipartimento di Radioterapia, Università La Sapienza-Ospedale S.Andrea, Roma; ⁹Dipartimento di Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ¹⁰Dipartimento di Radioterapia, Ospedale Civile, Terni, Italia

Scopo: Valutare i long term outcomes, a 10 anni di FUP, in pazienti (pz) con tumore del retto trattati con 2 schedule di radiochemioterapia (RTCT)preoperatoria, in uno studio multicentrico randomizzato ed identificare i fattori predittivi di outcomes.

Materiali e Metodi: Pz con adenoca del retto, stadio cT3N0-N2, 'fit' per RTCT preoperatoria. Pz randomizzati in 2 bracci: 1) PLAFUR (standard): RT: 50.4 Gy; CT concomitante CDDP 60 mg/m² (giorno 1-29) + 5FU ic in 96 h (giorni 1-4 e 29-32); 2) TOMOX-RT (sperimentale): RT 50.4 Gy; CT concomitante Tomudex 3 mg/m² + oxaliplatino 130 mg/m² (giorni 1, 19 e 38). Rivalutazione a 6-8 settimane dalla RTCT e successiva chirurgia. CT adiuvante raccomandata nei pz ypN1-2. Sono stati calcolati il controllo locale (LC), la metastases-free survival (MFS), la disease-free survival (DFS) e la sopravvivenza globale (OS) (Kaplan-Meier method). È stata valutata la tossicità tardiva utilizzando la CTCAE_v04. È stata testata la predittività sugli outcomes di fattori legati al pz (età, sesso), terapia (RTCT, CT adiuvante, tipo chirurgia, colostomia) e malattia (cT, ypT, cN, ycN, TRG, sede T), in analisi univariata (Kaplan-Meier method e Long-Rank Test for categorical variables) e multivariata (Cox proportional hazards model, Fisher test e Chi-square test for trend).

Risultati: Dal 2002 ed il 2005, 164 pz arruolati (M:F = 104:60) e randomizzati 83 nel PLAFUR e 81 nel TOMOX-RT, con caratteristiche ben bilanciate. Nel TOMOX-RT si è verificato un tasso significativamente maggiore di T downstaging (p=0.035); la ypCR a livello del T, benché non statisticamente significativa, è stata

maggiore nel TOMOX-RT: TRG1/ypT0: TOMOX 35.8% PLAFUR 24.1% p=0.102. A 10 anni di FUP, tutti i 164 sono stati analizzati. FUP mediano 120.2 mesi (5.8-152.5). In tutti i pz, LC, MFS, DFS e OS sono stati rispettivamente: 92.7%, 81.7%, 78% e 67.1%. LC è stato, con un trend di significatività, a favore del TOMOX-RT: PLAFUR 89.2%, TOMOX-RT 96.3%, p=0.0757. Gli altri outcomes non sono risultati diversi nei 2 bracci. I fattori predittivi di outcome sono stati: - LC: ypT, ypN e TRG all'univariata e il TRG alla multivariata (p=0.0126); - MFS: età ypT, ypN e TRG all'univariata e il TRG alla multivariata (p=0.0255); - DFS: età ypT, ypN e TRG all'univariata e il TRG alla multivariata (p=0.0224); - OS: età ypT, ypN e TRG all'univariata e nessuno alla multivariata. Le tossicità più frequenti sono state quella intestinale e sessuale (G3+: 16/164 GI, 11/164 sex). Non ci sono differenze fra i 2 bracci, eccetto per la tossicità neurologica maggiore nel TOMOX-RT (p=0.0216), effetto probabilmente legato all'oxaliplatino

Conclusioni: Il braccio sperimentale, che ha previsto l'associazione dell'oxaliplatino, sembra aggiungere un vantaggio seppur ai limiti della significatività sul LC. Fra i fattori predittivi, il TRG si è mostrato come variabile indipendente nell'influenzare LC, MFS e DFS

P152

RADIO-CHEMIOTERAPIA A DOSI INTENSIFICATE NEL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE DEL CARCINOMA DEL RETTO: ESPERIENZA MONO-ISTITUZIONALE DEL POLICLINICO DI CATANIA

R. Bevilacqua, A. Tocco, A.G. Torcitto, G.G. Saita, R.L.E. Liardo, A. Pagana, V. Salamone, L. Raffaele, C. Spatola, G. Privitera

Azienda Ospedaliera, Università "Policlinico-Vittorio Emanuele" Catania U.O. Radiodiagnostica E Radioterapia Oncologica, Italia

Scopo: Lo scopo del nostro studio è di dimostrare che il trattamento neoadiuvante chemio-radioterapico intensificato (CRT) nel Ca del retto localmente avanzato (LARC), finalizzato ad incrementare ulteriormente il tasso di risposta patologica completa ed il controllo locale di malattia, sia fattibile e ben tollerato

Materiali e Metodi: Tra settembre 2008 e gennaio 2015 sono stati arruolati presso la nostra unità operativa 45 pazienti (donne 16, uomini 29, età media di 65, range 41-84) con LARC (cT2-3 cN0-2). La stadiazione è stata effettuata con TC body e RM pelvi. Tutti i pazienti hanno eseguito un trattamento CRT neoadiuvante intensificato, secondo il seguente schema: chemioterapia di induzione con protocollo FOLFOX4 per 2 cicli, radioterapia 3D-CRT whole pelvis con dose di 45 Gy con frazionamento di 1,8 Gy/die e concomitant boost di 9 Gy sul primitivo con frazionamento di 1.5 Gy/die, associato a Capecitabina 800 mg/m²/bid. La dose totale sul T è stata di 54 Gy. Tutti i pazienti hanno eseguito dopo 6-8 settimane la rivalutazione strumentale mediante TC body e RM pelvi, cui è seguito l'intervento chirurgico.

Risultati: L'aderenza al protocollo CRT intensificato è stata dell' 89%. La proctite di grado 1-2 secondo RTOG è stata del 43% con diarrea di grado 3 nel 9%, La tossicità genito-urinaria G1-2 si è avuta nel 42% e quella ematologica G1 nel 7%. Otto pazienti (18%) hanno avuto una risposta patologica completa (pRC), 29 pazienti una risposta parziale. Trentasei pazienti (81%) hanno eseguito resezione anteriore del retto con colostomia transitoria di protezione. Il 19% dei pazienti ha eseguito resezione addomino-perineale secondo Miles. Dopo un follow-up mediano di 36 mesi il controllo locale è stato del 100%. Sei pazienti hanno sviluppato metastasi a distanza (4 epatiche, 2 polmonari ed epatiche).

Conclusioni: Questo studio ha dimostrato che l'intensificazione della terapia sistemica preoperatoria, associata ad intensificazione del trattamento radiante, ha ottenuto tassi più elevati di controllo locale della malattia (100%), un discreto incremento del tasso di pRC, ed è stato inoltre ben tollerato anche in pazienti di età > 70 anni

P153

RADIOCHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE CON RALTITREXED E OXALIPLATINO E BOOST CONCOMITANTE IN CARCINOMI RETTALI AVANZATI (T4, RECIDIVE): UNO STUDIO DI FASE II

V. Picardi¹, G. Macchia¹, M. Di Bartolomeo¹, M. Giordano¹, M. Nuzzo¹, A. Guido², L. Giaccherini², L. Fuccio³, S. Cammelli², R. Frakulli², L. Caravatta⁴, F. Marazzi⁵, M.A. Gambacorta⁵, F. Carrozza⁶, C. Cristofaro¹, L. Di Lullo⁶, A.G. Morganti^{1,2}, G. Frezza⁷, T. Wondemagegnhu⁸, V. Valentini^{1,5}, F. Deodato¹

¹UO Radioterapia Oncologica, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ²UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES; ³Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche – DIMEC, Università di Bologna, Bologna; ⁴Radioterapia sperimentale, Centro di Radioterapia e Medicina Nucleare, P.O. Businco, Cagliari; ⁵Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma; ⁶UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁷UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Bellaria, Bologna; ⁸Dipartimento di Radioterapia, Black Lion Hospital, Addis-Abeba, Etiopia

Scopo: Scopo di questo studio clinico è valutare l'efficacia in termini di operabilità e risposta patologica di un regime preoperatorio basato su chemioterapia concomitante con 2 diversi farmaci chemioterapici e radioterapia (RT) con boost concomitante

Materiali e Metodi: È stato disegnato un trial clinico basato sul disegno a due fasi di Simon. Il disegno prevede una prima fase con arruolamento di 9 pazienti. In caso di 0/9 pazienti con risposta patologica completa (pCR) è stata prevista la chiusura dello studio. In caso di > 1/9 pazienti con pCR è stato previsto l'arruolamento di ulteriori 8 pazienti. La radioterapia è stata eseguita

con tecnica 3D-conformazionale. La dose al mesoretto ed ai linfonodi pelvici è stata di 45 Gy (1,8 Gy/frazione). Sulle sedi macroscopiche di malattia è stato eseguito un boost concomitante con dose totale di 55 Gy (2,2 Gy/frazione). È stata utilizzata la seguente chemioterapia concomitante: raltitrexed (3 mg/mq) e oxaliplatino (130 mg/mq) nei giorni 1, 17, 35 della RT. La tossicità acuta e tardiva è stata valutata secondo i criteri CTC v. 3.0.

Risultati: Tutti i primi 9 pazienti arruolati sono stati sottoposti a resezione chirurgica radicale, con 4/9 pCR. Sono stati quindi arruolati ulteriori 9 pazienti per un numero complessivo di 18 pazienti (F: 8, M: 10; età mediana: 64,5, range: 45-80; stadio clinico: 2 recidive locali, 16 cT4, 6 cN0, 4 cN1, 7 cN2, 1 cN3). 17 pazienti sono stati sottoposti a resezione chirurgica (7 resezioni anteriori e 9 amputazioni addomino-perineali) mentre 2 pazienti non sono stati operati per progressione metastatica precoce (1) o rifiuto dell'intervento (1). In tutti i pazienti operati è stata ottenuta una resezione R0. Complessivamente, 5 pazienti hanno presentato una pCR e 2 pazienti un residuo solo microscopico (pT0-Tmic: 7/17 = 41,2%). La tossicità acuta di grado > 3 è stata: 1 leucopenia-neutropenia, 1 tossicità epatica, 5 tossicità intestinali, con un'incidenza complessiva di 7/19 pazienti (36,8%). Dall'analisi attuariale sono risultati i seguenti tassi a 2 anni: controllo locale: 100%, sopravvivenza libera da metastasi: 93,7%, sopravvivenza globale: 92,3%.

Conclusioni: Il regime impiegato in questo studio ha consentito di ottenere un tasso di risposte complete e quasi-complete maggiore del 40%, nonostante lo stadio molto avanzato di malattia. Tuttavia è stata registrata una tossicità acuta severa in oltre un terzo dei pazienti.

P154

RADIOCHEMIOTERAPIA PREOPERATORIA CONCOMITANTE CON CAPECITABINA E OXALIPLATINO MEDIANTE VMAT-SIB NEL CARCINOMA RETTALE: UNO STUDIO DI FASE II (GRACE-RETTO-1)

V. Picardi¹, G. Macchia¹, S. Cilla², M. Di Bartolomeo¹, M. Giordano¹, F. Rotondi³, G. Fabrizio⁴, G. Cecere⁵, S. Mignogna⁶, A. Guido⁷, L. Giaccherini⁷, L. Fuccio⁸, S. Cammelli⁷, A. Arcelli⁷, L. Caravatta^{1,9}, M.A. Gambacorta¹⁰, A.G. Morganti^{1,7}, G. Frezza¹¹, A.A. Woldemariam¹², V. Valentini^{1,10}, F. Deodato¹

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Fisica Sanitaria, ³UO Chirurgia Oncologica, ⁴UO Oncologia Generale, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁵UO Chirurgia Generale, Termoli, Campobasso; ⁶UO Chirurgia Generale, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁷UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, ⁸Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche – DIMEC, Università di Bologna, Bologna; ⁹Radioterapia sperimentale, Centro di Radioterapia e Medicina Nucleare, P.O. Businco, Cagliari; ¹⁰Cattedra di Radioterapia, Università

Cattolica del S. Cuore, Roma; ¹¹UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Bellaria, Bologna; ¹²Dipartimento di Radioterapia, Black Lion Hospital, Adalis Abeba, Etiopia

Scopo: Scopo dell'analisi è la descrizione dei risultati di uno studio di fase II basato sull'uso della VMAT nel trattamento preoperatorio combinato delle neoplasie localmente avanzate del retto

Materiali e Metodi: È stato disegnato un trial clinico basato sul disegno a due fasi di Simon. Il disegno prevede una prima fase con arruolamento di 9 pazienti. In caso di 0/9 pazienti con risposta patologica completa (pCR) è stata prevista la chiusura dello studio. In caso di > 1/9 pazienti con pCR è stato previsto l'arruolamento di ulteriori 8 pazienti. La radioterapia è stata eseguita con tecnica VMAT-SIB. La dose al mesoretto ed ai linfonodi pelvici è stata di 45 Gy (1,8 Gy/frazione). Sulle sedi macroscopiche di malattia è stato eseguito un boost concomitante con dose totale di 57,5 Gy (2,3 Gy/frazione). Chemioterapia concomitante utilizzata: capecitabina (825 mg/mq BID, 5 giorni/settimana) e oxaliplatino (130 mg/mq, giorni 1, 17, 35). La tossicità acuta e tardiva è stata valutata secondo i criteri CTC v. 3.0.

Risultati: Tutti i primi 9 pazienti arruolati sono stati sottoposti a resezione chirurgica radicale, con 4/9 pCR. Sono stati quindi arruolati ulteriori 9 pazienti per un numero complessivo di 18 pazienti (F: 7, M: 11; età mediana: 62, range: 39-79; stadio clinico: 4 recidive locali, 6 cT4, 5 cT3, 3 cT2, 2 cN0, 7 cN1, 9 cN2). 16 pazienti sono stati sottoposti a resezione chirurgica (9 resezioni anteriori, 6 amputazioni addomino-perineali e 1 resezione transanale) mentre 2 pazienti non sono stati operati per progressione metastatica precoce (1) o decesso per EPA prima della chirurgia (1). In tutti i pazienti operati è stata ottenuta una resezione R0. Complessivamente, 4 pazienti hanno presentato una pCR e 7 pazienti un residuo solo microscopico (pT0-Tmic: 11/18 = 61,1%). La tossicità acuta G > 3 è stata: 1 leucopenia-neutropenia, 1 tossicità cutanea, 1 tossicità genitourinaria e 5 tossicità intestinali, con un'incidenza complessiva (considerando anche il paziente deceduto dopo radiochemioterapia) di 7/18 pazienti (38,9%). Dall'analisi attuariale sono risultati i seguenti tassi a 2 anni: controllo locale: 80%, sopravvivenza libera da metastasi: 93,7%, sopravvivenza globale: 88,9%.

Conclusioni: Il regime impiegato in questo studio ha fatto registrare un eccellente risultato in termini di risposte patologiche (pT0-Tmic: 61,1%). Tuttavia, nonostante l'impiego della tecnica VMAT, oltre un terzo dei pazienti ha presentato tossicità acuta severa.

P155

CONTROVERSE EVIDENZE SUL RUOLO PREDITTIVO DEL PARAMETRO CRM (MARGINE DI RESEZIONE CIRCONFERENZIALE) ALLA RM SUL GRADO DI RISPOSTA PATOLOGICA POST-CHIRURGIA

G. Blandino¹, A. Bacigalupo¹, I. Chiola², S. Vagge¹, L. Belgioia², G. Cittadini³, L. Milanese¹, L. Mastracci³, F. Grillo³, G. Lamanna¹, R. Corvò^{1,2}

¹S.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova; ²Università degli Studi di Genova; ³Dipartimento di Diagnosi, Patologia e trattamento, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova

Scopo: Fra le indagini diagnostiche di stadiazione delle neoplasie del retto la RM è in grado di definire la sede della malattia, l'estensione longitudinale, la distanza ed i rapporti con l'apparato sfinteriale, i rapporti con gli organi vicini, la sede ed il numero dei linfonodi sospetti, inoltre identifica la fascia mesorettale e in particolare il CRM. Secondo lo studio MERCURY, la RM ha una accuratezza del 91% nel predire un CRM libero da malattia, tale dato risulta essere un fattore prognostico favorevole. Scopo della nostra indagine è stato valutare nella nostra casistica il ruolo predittivo del CRM valutato alla RM preoperatoria di stadiazione.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente i pazienti affetti da neoplasia del retto localmente avanzato avviati ad un trattamento preoperatorio CRTT presso la nostra Struttura. Tutti i casi erano stati stadiati con indagini strumentali quali: TC torace-addome, ECT addome, RMN pelvi, ecoendoscopia, pancolonscopia, rettosigmoidoscopia e/o TCPET con FDG

Risultati: Dal 2006 al 2012 sono stati trattati con terapia preoperatoria 132 pazienti. 12 pz sono stati esclusi per mancanza dei dati sulla chirurgia e/o persi al FU. L'analisi ha riguardato 120 pazienti con stadio di malattia II e III. Nella stadiazione preoperatoria la RMN pelvica è stata effettuata in 85/120 (71%) pazienti, in 41/85 (48%) pz era noto il CRM. 28/41 (68%) presentavano un CRM positivo (gruppo A) e 13/41 (32%) un CRM negativo (gruppo B). Nel gruppo A abbiamo osservato un numero maggiore di risposte patologiche complete: 4 vs 1 ma un più alto numero di ricadute 7 vs 1. È stata calcolata in entrambi i gruppi la sopravvivenza libera da malattia a 5 aa che è risultata rispettivamente di 71.7% vs 92.3% (gruppo A vs gruppo B). La sopravvivenza globale a 5aa è risultata rispettivamente 80% vs 100%. Tale differenza pur non raggiungendo la significatività statistica dimostra anche nella nostra casistica un trend a favore dei pz con CRM negativo. Su 85 pz che avevano effettuato la RM solo in 41 è stato riportato il dato del CRM, questo potrebbe in parte essere dovuto al valore piuttosto recente di questa informazione.

Conclusioni: Anche nella nostra casistica, nonostante un numero limitato di casi, sembra emergere il ruolo predittivo del CRM alla RM preoperatoria. Tale fattore potrebbe individuare 2 gruppi di pazienti con prognosi diversa e quindi contribuire a personalizzarne meglio il trattamento.

P156**VALUTAZIONE DEL FDG-PET SUV COME FATTORE PREDITTIVO E PROGNOSTICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL RETTO TRATTATI CON RADIO-CHEMIOTERAPIA A SCOPO NEOADIUVANTE**

L. Turri¹, F. Apicella¹, A. Caroli¹, F. Napoli¹, R. Grasso¹, S. Torrente¹, E. Puta², D. Ferrante^{4,5}, G.M. Sacchetti², M. Brambilla³, M. Krengli¹

¹Radioterapia; ²Medicina Nucleare; ³Fisica Medica, ⁴Biostatistica ed Epidemiologia Clinica, AOU "Maggiore della Carità", Novara; ⁵Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del "Piemonte Orientale", Novara, Italia

Scopo: Analizzare il ruolo del 18F-FDG-PET SUV massimo (SUVmax) e SUV medio (SUVmean) come fattori predittivi e prognostici nei pazienti (pz) affetti da carcinoma del retto (RCa), sottoposti a radio-chemioterapia (RT-CT) a scopo neoadiuvante

Materiali e Metodi: Nel presente studio sono stati arruolati 56 pazienti (pz) affetti da RCa candidati a RT-CT neoadiuvante e sottoposti a PET-TC in fase di simulazione. La casistica comprende 37 maschi e 19 femmine di età mediana di 67 anni (range 44-79). I pz sono stati stadiati con endoscopia, TC torace-addome e RM pelvi. In 21 pz (37.5%) la neoplasia è risultata stadio II, in 35 pz (62.5%) stadio III. La RT è stata effettuata con dose di 45-50.4 Gy con frazionamento di 1.8 Gy/die. La CT concomitante è stata condotta con capecitabina per os in 39 pz e 5-fluorouracile in 16 pz. A distanza di 6-8 settimane dal termine della RT-CT, 44 pz (78,6%) sono stati sottoposti a resezione anteriore e 12 pz (21,4%) a resezione addomino perineale (Miles). All'esame istologico è stato valutata la stadiazione post-chirurgica e il Tumour Regression Grade (TRG). I valori di SUVmax e SUVmean della PET-TC sono stati correlati con il grado di risposta al trattamento (TRG1 vs. TRG2-5) mediante test T-Student. È in corso l'analisi multivariata.

Risultati: Sono stati osservati 10/56 (17,9%) casi di regressioni totali (TRG1) vs. 46/56 (82,1%) regressioni parziali o non regressioni (TRG2-5). I valori medi minori di SUVmax sono risultati correlati al TRG1 (p=0.0499) e allo stadio T3 (p=0.0507) con differenti livelli di significatività. I valori medi del SUVmean hanno mostrato livelli di significatività inferiori, rispetto al SUVmax, nella correlazione con il TRG (p=0.1853) e con il T (p=0.0739).

Conclusioni: I valori di SUVmax risultano significativamente correlati al grado di regressione tumorale dopo terapia neoadiuvante, osservando un trend di correlazione con la stadiazione T pre-trattamento. Anche il SUVmean mostra un trend di correlazione con la stadiazione T pre-trattamento. In corso di studio l'attendibilità come fattore prognostico.

P157**INTENSIFICAZIONE NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DEL CANCRO DEL RETTO "SHORT COURSE": ESPERIENZE**

D. Barzaghi, O.A. Cristiano, C. Iervolino, R. di Benedetto, A. Daniele, M. Elmo, C. Guida

U.O.C. Radioterapia A.O.R.N. "S.G.Moscati", Avellino, Italia

Scopo: La radioterapia (RT) "short course" (5 Gy in 5 fx + chirurgia a 7gg) nel trattamento dell'ac del retto È una alternativa consolidata alla CT-RT preoperatoria convenzionale, in 25/28 fx, per riduzione delle recidive locali, ma verosimilmente meno efficace per risposta completa patologica (yCR). Però studi radiobiologici suggeriscono che la rt "short course" con boost simultaneo (SIB), chemioterapia (CT) e chirurgia a 6 settimane, ottengano yCR e "downstaging", comparabili alla RT convenzionale. In questo studio sono stati valutati i pazienti (p) sottoposti a RT short course con o senza intensificazione di dose nella nostra UO.

Materiali e Metodi: Dal gennaio 2012 al dicembre 2014 sono stati sottoposti a RT-IMRT "short course" 23 p, di cui 12 in neoadiuvante (st III, ecog ≤2, retto basso <5 cm, margine circonfrenziale, N+) con intensificazione di dose con SIB e 11 in rt esclusiva (età ≥70 anni-n8-, ECOG2/3-n9-, M-n3-,). Il GTVt è stato delineato sulla tc di simulazione, in posizione prona e belly-board, previa fusione deformabile con RMN della pelvi (±mdc) e/o PET/CT. Il piano di cura, con dosi di 5,5 Gy/fx al CTVt (GTVt+GTVn+mesoretto) e 5Gy fx al CTVn (N iliaci int-presacrali), elaborato con Xio, È stato attuato mediante LINAC Siemens Oncor impression plus e fotoni 18 e 6 MV. La RT È stata erogata in 7 gg (5 fx / w). In 4 p. (ecog 0-1) e retto basso, la RT È stata seguita da 2 cicli di CT (capecitabina 1650 mg /mq). Il trattamento chirurgico è stato eseguito in 12 dei 23 p dopo intervallo di 32-45 gg

Risultati: Tutti i p sono stati valutati con follow up medio di almeno 9 mesi. tutti i p hanno conseguito la remissione di sintomi. In 11 p sottoposti a trattamento esclusivo è stata osservata RP clinica e strumentale (eol, RMN) nei 6-12 mesi successivi. Nei 12 p resecati, il reperto operatorio ha dimostrato ypT0/II con TRG 1-3 nei 5p trattati con SIB, TRG 1-2 nei 4p con SIB+cht, TRG 2-3 nei restanti 3. La tossicità acuta gastroenterica (CTVAE IV) ≥ 3 (diarrea proctite) è stata rilevata in 2p (1sib, 1sib+cht), non sono state osservate tossicità GU, ematologiche o cutanee di gr ≥2. Tutti pazienti trattati con rt esclusiva e SIB sono risultati in remissione clinica (colonscopia-rmn) al follow up medio di 18 mesi (mesi 6 - 28)

Conclusioni: La RT short course del retto con intensificazione di dose, associata o meno alla cht, può ottenere risultati su yCR e "downstaging". Nei pazienti sottoposti a chirurgia questi sono comparabili al trattamento convenzionale.

P158**RUOLO PREDITTIVO DEI POLIMORFISMI DI RAD51, XRCC1, XRCC3 E GSTP1 DELLA RISPOSTA PATOLOGICA COMPLETA NEI PAZIENTI AFFETTI DA CANCRO DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO TRATTATI CON RADIOCHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE**

L. Nicosia¹, M.F. Osti¹, M. Valeriani¹,
B. Campanella¹, A. Montalto¹, 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 Santi’Andrea, Roma, Italia

Scopo: Analizzare l’associazione tra i polimorfismi di geni implicati nei meccanismi di riparazione del danno al DNA con la risposta patologica completa in pazienti affetti da cancro del retto localmente avanzato, trattati con radio chemioterapia 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 risposta patologica completa è stata valutata sul pezzo operatorio utilizzando lo score di Mandard. Per l’analisi statistica abbiamo utilizzato un modello uni e multivariato per determinare la correlazione tra singoli polimorfismi genici o pattern di polimorfismi e la risposta patologica completa.

Risultati: È stato osservato un trend verso la significatività tra la presenza di mutazione, in omo- e in eterozigosi del polimorfismo XRCC1 (G28152A) (p 0.06), tale risultato potrebbe essere imputato alla scarsa numerosità della popolazione omozigote mutata, che riflette la bassa incidenza nella popolazione globale dell’omozigosi. Non sono state osservate correlazioni statisticamente significative con gli altri polimorfismi genici.

Conclusioni: Il nostro studio non è stato in grado di dimostrare il possibile ruolo predittivo dei polimorfismi, XRCC1 (G28152A), XRCC3 (A4541G), XRCC3 (C18067T), GSTP1 e RAD51(G315C) nella predire una risposta patologica completa. L’analisi combinata dei polimorfismi genici e l’analisi multivariata sono in corso.

P159**RADIOTERAPIA ADATTIVA PREOPERATORIA CON TOMOTERAPIA CONCOMITANTE A CHEMIOTERAPIA NELL’ADENOCARCINOMA DEL RETTO**

C. Gumina¹, N. Slim¹, P. Passoni¹, C. Fiorino²,
M. Ronzoni³, S. Di Palo⁴, P. De Nardi⁴,
A. Tamburini⁴, F. De Cobelli⁵, A.M. Deli¹, D. Galani¹,
S. Broggi², R. Rosati⁴, L. Gianni³, R. Calandrino²,
N. Di Muzio¹

¹U.O. Radioterapia, ²Fisica Medica, ³Oncologia Medica, ⁴Chirurgia, ⁵Radiodiagnostica, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Milano, Italia

Scopo: Riportare i risultati di cinque anni di esperienza nel trattamento neoadiuvante del carcinoma rettale con radioterapia adattiva (ART) erogando un boost concomitante durante le ultime sei frazioni sul tumore residuo evidenziato alla RM.

Materiali e Metodi: Pazienti (pts) con adenocarcinoma rettale T3/T4N0 o N + erano candidabili per il presente studio osservazionale. La chemioterapia concomitante consisteva in Oxaliplatino 100 mg/m² al giorno -14, 0, 14 e 5-FU 200 mg/m²/die dal giorno -14 alla fine della RT (giorno 0: inizio della RT). La dose di RT, erogata con Tomoterapia, era 41.4Gy in 18 frazioni (fr) (2,3 Gy/fr) al tumore e ai linfonodi regionali (PTV) definiti su TC/RM iniziale. Dopo 9 fr TC e RM venivano ripetute per la pianificazione della fase adattiva. Il PTVadapt corrispondeva al residuo di malattia visibile nella seconda RM con l’aggiunta di 5 mm e riceveva nelle ultime 6 fr un boost di 3 Gy/fr (dose totale: 45,6 Gy) mentre il PTV continuava con 2,3 Gy / fr.

Risultati: da Settembre 2009 ad Aprile 2014 50 pts sono stati arruolati . Due pts hanno interrotto la RT dopo 7 e 13 frs rispettivamente, i restanti pts (96%) hanno completato il trattamento. La durata media della RT era di 25 giorni (22-36 giorni). 43/50 pts (86%) e 40/50 punti (80%) hanno ricevuto l’intera dose di oxaliplatino e 5FU rispettivamente; il 14% dei pazienti dosi ridotte (60% -90%) e solo due pts (4 %) hanno ricevuto meno del 60% della dose. Nessuna tossicità G4 si è verificata; la tossicità G3 è stata soltanto gastrointestinale: diarrea in 9/50 pts (18%) e proctite in 2/50 (4%). La diarrea si è sempre verificata prima della fase adattiva. Due pts hanno avuto una risposta clinica completa (cCR) e hanno rifiutato l’intervento chirurgico (1 pt è tuttora libera da malattia dopo 54 mesi , l’altro pt ha avuto recidiva locale ed è stato sottoposto a resezione transanale 1 anno dopo il trattamento); un pt è stato perso; un pt ha avuto una progressione precoce. Quarantasei pts sono stati operati (43 R0, 3 R1): tredici pts (28%) hanno avuto pCR; 22/46 (47%) erano TRG3, 13/46 (28%) e 6/46 (13%) avevano ≤5% e 6-10% di cellule vitali residue rispettivamente.

Conclusioni: una RT adattiva ipofrazionata è fattibile con una tossicità G3 accettabile e un buon tasso di risposta. I risultati di tossicità suggerirebbero esservi ancora spazio per ulteriore dose-escalation sul tumore residuo con l’obiettivo di aumentare la pCR e/ o cCR

P160**INTENSIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO CONCOMITANTE NEOADIUVANTE SU VOLUMI RIDOTTI NEL CARCINOMA DEL RETTO; STUDIO DI FASE I/II**

C. Greco, S. Ramella, A. Iurato, L.E. Trodella,
P. Trecca, A. Sicilia, E. Molfese, A. Di Donato,
E. Riviello, M. Fiore, P. Matteucci, A. Carnevale,
C.G. Rinaldi, R.M. D’Angelillo, L. Trodella

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

Scopo: Valutare l'efficacia e la tossicità del trattamento radiante neoadiuvante associato a chemioterapia concomitante a base di fluoropirimidine e platinoidi, in pazienti affetti da carcinoma del retto, evitando l'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici

Materiali e Metodi: In uno studio di fase II sono stati valutati pazienti con diagnosi istologica di adenocarcinoma del retto localmente avanzato, in buone condizioni generali (ECOG 0-1). In tutti i casi la stadiazione è stata eseguita mediante TC e/o RM e successiva integrazione metabolica con 18F-FDG PET/TC. Nei pazienti con stadio cT3N0-1 M0, è stato definito come target il tumore primitivo ed il mesoretto corrispondente, con inclusione dei linfonodi locoregionali soltanto in caso di positività. La dose totale al PTV (CTV+1 cm) è stata di 50.4 Gy (frazionamento 1.8 Gy/die). In 14 pz è stata somministrata chemioterapia concomitante a base di Oxaliplatino 100 mg/mq/giorni 1,19,38, in 32 pz con Cisplatino 30 mg/mq associato a 5FU (225 mg/mq/die) o Capecitabina (1300 mg/mq die). È stata valutata la compliance al trattamento e la risposta patologica

Risultati: Dal giugno 2008 al Dicembre 2014, sono stati arruolati 46 pazienti. La compliance al trattamento è stata buona. L'incidenza di tossicità gastrointestinale G3, per la quale è stato necessario rimodulare le dosi di chemioterapia, è stata del 26% (12/46 pz). Di questi, in 7 casi (15%) è stato necessario sospendere temporaneamente anche la radioterapia, con una media di 2 giorni di sospensione (range 1-7 gg). In ogni caso tutti i pazienti hanno completato il trattamento radioterapico previsto. Il 42% dei pazienti operati ha presentato una risposta patologica completa (TRG 1). Con un follow-up mediano di 30 mesi, nessun paziente ha presentato ad oggi recidive locali. In un caso (2,1%) si è verificata progressione a distanza di malattia

Conclusione: L'intensificazione chemioterapica con aggiunta di derivati del Platino, associata a radioterapia con concomitante riduzione dei volumi di trattamento ed omissione dell'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici, consente di ottenere un'alta percentuale di risposte patologiche, senza incrementare significativamente il profilo di tossicità e con una buona compliance del paziente al trattamento integrato.

P161

RUOLO PREDITTIVO DELLA VOLUMETRIA Tumorale MISURATA SU SEQUENZE RM IN DIFFUSIONE (RM-DWI) IN PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA RETTALE TRATTATI CON CHEMIO-RADIOTERAPIA NEOADIUVANTE

P. Pastina¹, P. Tini¹, V. Nardone¹, G. Battagli¹, S.F. Carbone², T. Carfagno¹, L. Sebaste¹, L. Pirtoli¹

¹UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; ²UOC Radiodiagnostica per Immagini, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia

Scopo: Valutare il ruolo del volume tumorale misurato

su sequenze RM in diffusione (RM-DWI) in pazienti affetti da neoplasia rettale trattati con RT/CHT neoadiuvante.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati 40 pazienti affetti da adenocarcinoma rettale trattati con radio-chemioterapia (RT/CHT) neoadiuvante presso la Nostra Istituzione da Ottobre 2005 a Dicembre 2014. Tutti i pazienti erano stati studiati con RM Addome inferiore/Scavo pelvico che includevano sequenze DWI. La RM era stata eseguita prima e dopo il trattamento RT/CHT concomitante. Le immagini di RM pesate in diffusione (RM-DWI) sono state acquisite con b-value di 800 s/mm, il volume tumorale (V-DWI) è stato calcolato mediante la segmentazione semiautomatica dell'ipertintensità tumorale. Abbiamo valutato il valore predittivo del V-DWI, pre- e post-RT/CHT, correlandolo con il grado di regressione del tumore (TRG), valutato all'esame istologico del pezzo operatorio, e con l'outcome clinico dei pazienti (sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza totale).

Risultati: La stadiazione patologica ha mostrato 16 pazienti con TRG 1-2 (optimal responders) e 24 pazienti con TRG 3-5 (non optimal responders). Il V-DWI post-RT/CHT correlava significativamente con la risposta al trattamento ($\rho=0,847$; $p=0,0001$) (TRG). Inoltre, una riduzione volumetrica maggiore post-RT/CHT e il TRG (1-2; optimal responders) sembravano correlarsi con una migliore sopravvivenza libera da malattia ($p=0,02$) nella nostra casistica.

Conclusioni: La RM DWI sembra essere uno strumento promettente per la valutazione della risposta a RT/CHT. Il V-DWI post-CHT potrebbe essere un utile strumento, non solo per predire una più precisa risposta patologica, ma selezionare un gruppo di pazienti con ridotta risposta al trattamento neoadiuvante candidabili ad una intensificazione del trattamento.

P162

INTENSIFICAZIONE DELLA DOSE DI RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO PREOPERATORIO DEL CARCINOMA DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO

M. Lupattelli¹, V. Picardi², R. Innocente³, N. Gambacorta⁴, M. Osti⁵, E. Palazzari¹, A.M. Podlesko¹, G. Macchia², L. Nicosia⁵, A. Re⁴, A. De Paoli³

¹Radioterapia Oncologica Azienda Ospedaliera e ²Università di Perugia, Radioterapia Oncologica UCSC Campobasso, ³Radioterapia Oncologica CRO Aviano, ⁴Radioterapia Oncologica UCSC Roma, ⁵Radioterapia Oncologica Ospedale Sant'Andrea Roma, Italia

Scopo: la radioterapia (RT) preoperatoria associata o meno alla chemioterapia (CT) rappresenta il trattamento standard del carcinoma del retto localmente avanzato (CRLA). Esiste una correlazione tra dose erogata di RT e risposta ottenuta e il grado di regressione patologica di malattia è fattore prognostico indipendente. Pertanto ci proponiamo di analizzare il ruolo dell'intensificazione della dose di RT nel trattamento preoperatorio

rio del CRLA in termini di fattibilità, tossicità e grado di regressione patologica di malattia

Materiale e Metodi: Sono stati analizzati retrospettivamente i dati relativi a 39 pazienti (pz) con diagnosi istologica di CRLA (stadio II-III) trattati in cinque centri di Radioterapia Oncologica. Programma terapeutico: radioterapia ad intensità modulata (IMRT) su mesoretto in toto e drenaggi pelvici linfonodali con sovradosaggio simultaneo integrato (SIB) su sede di neoplasia e mesoretto corrispondente. Chemioterapia concomitante a base di fluoropirimidine. La tossicità acuta è stata valutata secondo la scala CTCAE 4.0.

Risultati: Caratteristiche dei pz: età mediana 64 anni (range 29-78), distanza neoplasia-OAI mediana 30mm (range 0-100), stadio IIA 1 pz – III 38 pz. 38/39 (97%) pz hanno completato la RT ricevendo 45 Gy su mesoretto in toto e drenaggi linfonodali con SIB alla dose mediana di 55Gy (range 52.5-57.5). 29 (74%) pz hanno ricevuto CT concomitante con capecitabina e 10 (26%) una combinazione di capecitabina e oxaliplatino. Complessivamente 6/39 (15%) pz non hanno completato CT per tossicità ematologica (4) e altre cause (2). 8/39 (20%), 19/39 (49%) e 14/39 (36%) pz hanno sviluppato rispettivamente tossicità ematologica, gastrointestinale e genitourinaria di grado(G)1-2. 2/39 (5%) pz hanno presentato tossicità ematologica $G \geq 3$ e 5/39 (13%) tossicità gastroenterica G3. Trenta pz sono già stati sottoposti ad intervento chirurgico (RAR 19, AAP 9, escissione locale 2 pz) mentre 9 sono in attesa di chirurgia. La retrostadiazione di malattia è stata documentata in 23/30 (77%) pz. Il 17% (5/30) dei casi operati ha ottenuto remissione completa di malattia.

Conclusioni: Nonostante i limiti correlati all'eterogeneità del trattamento erogato (dose SIB e CT concomitante), l'intensificazione della dose di RT nel trattamento preoperatorio del CRLA sembra fattibile, ben tollerata ed efficace in termini di retrostadiazione/regressione patologica di malattia. Tali risultati devono essere confermati in una casistica più numerosa

P163

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA DOPO PROSTATECTOMIA: ACIDO IALURONICO A BASSO PESO MOLECOLARE PER LA PREVENZIONE DELLE CISTITI ATTINICHE

F. Piro, A. Martilotta, A. Massenzo, E. Cervo, D. Cosentino, P. Indrieri, L. Ziccarelli, P. Ziccarelli, R. Siciliano¹, F. Castrovillari¹, F.A. Iannace, D. D'amico, L. Marafioti

U.O. Radioterapia Cosenza; ¹U.O. Fisica Sanitaria Cosenza, Italia

Introduzione: L'utilità della radioterapia (RT) postoperatoria nei pazienti sottoposti a prostatectomia è un argomento largamente dibattuto ed è ormai invalso l'uso della RT nei pazienti con margini di exeresi positivi e/o malattia avanzata. Tali trattamenti comportano tossicità genito-urinaria acuta con percentuali dal 29 al 39,6% e cronica (7-15,4%) di grado I-III con notevole compromissione della qualità di vita. L'acido ialuroni-

co è attualmente l'unico presidio terapeutico disponibile per il ripristino del normale trofismo della mucosa vescicale e solitamente viene somministrato per instillazione vescicale.

Materiale e Metodi: Lo studio prevedeva per tutti i pazienti da sottoporre a RT, la somministrazione di due compresse al giorno di acido ialuronico a basso peso molecolare per almeno un mese prima dell'effettuazione della RT e durante tutta la sua durata, somministrando il farmaco anche nei giorni di riposo dal trattamento (2Gy fino 70 Gy totali). Durante la RT i pazienti sono stati controllati quotidianamente per la rilevazione di disturbi genito-urinari. Era previsto un gruppo di controllo.

Risultati: I pazienti valutati da agosto 2014 a maggio 2015 nel gruppo terapeutico sono stati 23 e 19 nel gruppo di controllo, età media 75 anni, range 71-87, la rilevazione effettuata ha mostrato riduzione di circa l'85% della sintomatologia urinaria acuta, rispetto al gruppo di controllo, senza precludere la possibilità di continuare il trattamento in corso, mentre per la tossicità tardiva (al momento incompleta perché non tutti i pazienti hanno almeno 6 mesi di follow up) non si rilevano pazienti con disturbi di rilievo e non è difficile prevedere che non verrà registrato alcun dato visto l'abbattimento della tossicità acuta.

Conclusioni: La somministrazione di un farmaco in previsione di una possibile tossicità è pratica non standard che necessita di forti motivazioni razionali e considerazioni farmaco-economiche. Ma attualmente i dati pubblicati sulla RT postoperatoria sono predittivi che la tossicità urinaria acuta si verifichi in percentuali dal 30 al 40% dei pazienti. L'approccio sistemico per os in categorie di pazienti selezionate rispetto all'instillazione vescicale costituisce un risparmio economico per la possibile incidenza di effetti collaterali.

P164

IMPATTO DI IALURIL SOFT GEL® NELLA RIDUZIONE DELLA TOSSICITÀ URINARIA DURANTE LA RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA SULLA PROSTATA AD INTENTO RADICALE: ESPERIENZA PRELIMINARE

S. Fersino¹, N. Gaj Levra¹, F. Ricchetti¹, A. Fiorentino¹, R. Mazzola¹, S. Cavalleri², F. Alongi¹

¹Radiation Oncology Department, Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar Verona; ²Urology, Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar Verona, Italia

Scopo: Nel trattamento radioterapico ipofrazionato per il carcinoma prostatico, la tossicità acuta genito-urinaria (GU) può svilupparsi entro 60 giorni ed è spesso legata a cistiti e uretriti post-attiniche, soprattutto a causa dell'edema e desquamazione della mucosa uroteliale. Scopo di questo studio è quello di valutare l'impatto della somministrazione di Ialuril soft gel® nel ridurre la tossicità GU nei pazienti affetti da cancro alla prostata sottoposti a RT definitiva.

Materiali e Metodi: Venti pazienti, candidati a RT radicale per carcinoma prostatico, sono stati prospetti-

camente reclutati e valutati retrospettivamente durante e dopo la fine del trattamento. Dieci su 20 sono stati trattati con ipofrazionamento di tipo moderato in 28 frazioni. Gli altri 10 sono stati trattati con ipofrazionamento estremo in 5 frazioni. Tutti i pazienti hanno ricevuto RT mediante tecnica VMAT e Image Guided (IGRT). Ogni paziente è stato sottoposto al questionario International Prostate Symptom Score (IPSS) prima del trattamento e alla fine. La tossicità GU è stata valutata secondo CTCAE v4. Ialuril soft gel® è stato somministrato (1 capsula/die) dal giorno della procedura di simulazione per la pianificazione del trattamento a 2 settimane dopo la fine della RT.

Risultati: Tutti i 20 pazienti hanno completato RT e hanno raggiunto 30 giorni di follow-up minimo dopo il trattamento. Non sono stati riportati interruzioni della RT. La mediana del punteggio IPSS è stata: 5 pre-RT (range: 1-13), 6 alla fine di RT (range 1-22) e 6 a 60 giorni (range 1-13). La tossicità GU è stata registrata come segue: G0 in 11/20 (55%), G1 in 7/20 (35%) e G2 2/20 (10%). Nessuna tossicità maggiore di G2 è stata riscontrata. I 2 eventi G2 sono stati casi di disuria / frequenza urinaria necessitanti di intervento medico e sono stati un caso nel gruppo di ipofrazionamento moderato e l'altro nel gruppo di ipofrazionamento estremo.

Conclusioni: Rispetto alle serie storiche pubblicate di RT definitiva per il cancro della prostata in cui la tossicità acuta GU di tipo G2 è stata riportata in un range tra 20 e 40%, nel nostro piccolo gruppo di studio preliminare, tenendo conto l'adozione di schedule di ipofrazionamento moderato ed estremo, l'uso di Ialuril soft gel® sembra avere un impatto sulla tollerabilità GU (10% di G2 GU). Ulteriori studi sono necessari per confermare questi primi risultati incoraggianti

P165

TOSSICITÀ GENITOURINARIA NELL'IPOFRAZIONAMENTO MODERATO DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA AD INTENTO RADICALE CON TECNICA VOLUMETRICA AD INTENSITÀ MODULATA

S. Fersino¹, R. Mazzola¹, F. Ricchetti¹, N. Giaj Levrà¹, A. Fiorentino¹, S. Naccarato¹, G. Sicignano¹, R. Ruggieri¹, S. Cavalleri², F. Alongi¹

¹Radiation Oncology Department, Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar Verona; ²Urology, Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar Verona, Italia

Scopo: valutare i fattori predittivi di tossicità genitourinaria nell'ipofrazionamento moderato del carcinoma della prostata ad intento radicale con tecnica volumetrica ad intensità modulata.

Materiali e Metodi: 60 pazienti sono stati selezionati per l'analisi. La popolazione in studio è stata stratificata in tre gruppi secondo la categoria di rischio: basso rischio 42% (25/60), rischio intermedio 27% (16/60) ed alto rischio 31% (19/60). I volumi target, espansi in PTV, sono stati: prostata (CTV1); CTV1 + vescicole seminali (CTV2); CTV2 + linfonodi pelvici (CTV3). I pazienti del gruppo basso rischio hanno ricevuto una dose totale di 73.5 Gy to PTV1; nella categoria di

rischio intermedia 73.5 Gy al PTV1 e 66 Gy al PTV2; nel gruppo ad alto rischio 73.5 Gy al PTV1, 66 Gy al PTV2 e 54Gy al PTV3. I trattamenti sono stati effettuati in 30 frazioni, con sovradosaggio simultaneo integrato. La tossicità acuta e tardiva genitourinaria è stata registrata prospetticamente in accordo alla scala CTCAE v4.0.

Risultati: Il follow up mediano è stato 30 mesi (range, 18-42 mesi). La tossicità acuta genitourinaria registrata è stata: G0 in 26% (16/60), G1 in 32% (19/60), G2 in 42% (25/60). La settimana mediana di insorgenza in corso di trattamento è stata la 3^a (range 2^a - 5^a). La tossicità tardiva genitourinaria registrata è stata: G0 in 33% (20/60), G1 in 50% (30/60), G2 in 17% (10/60). All'analisi, una correlazione statisticamente significativa è stata riscontrata tra tossicità G2 e i seguenti vincoli di dose alla vescica: V50 Gy > 45% (p 0.03) and V60 Gy > 35% (p 0.001).

Conclusioni: la presente schedula di ipofrazionamento moderato ad intento radicale nel carcinoma prostatico si è mostrata sicura e ben tollerata senza eventi avversi di grado severo. Un più lungo follow up è necessario per validare i risultati.

P166

FATTORI PREDITTIVI DI TOSSICITÀ RETTALE NELL'IPOFRAZIONAMENTO MODERATO DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA AD INTENTO RADICALE CON TECNICA VOLUMETRICA AD INTENSITÀ MODULATA

N. Giaj Levrà¹, S. Fersino¹, F. Ricchetti¹, R. Mazzola¹, A. Fiorentino¹, S. Naccarato¹, G. Sicignano¹, R. Ruggieri¹, S. Cavalleri², F. Alongi¹

¹Radiation Oncology Department, Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar Verona; ²Urology, Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar Verona, Italia

Scopo: valutare i fattori predittivi di tossicità rettale nell'ipofrazionamento moderato del carcinoma della prostata ad intento radicale con tecnica volumetrica ad intensità modulata.

Materiali e Metodi: 60 pazienti sono stati selezionati per l'analisi. La popolazione in studio è stata stratificata in tre gruppi secondo la categoria di rischio: basso rischio 42% (25/60), rischio intermedio 27% (16/60) ed alto rischio 31% (19/60). I volumi target, espansi in PTV, sono stati: prostata (CTV1); CTV1 + vescicole seminali (CTV2); CTV2 + linfonodi pelvici (CTV3). I pazienti del gruppo basso rischio hanno ricevuto una dose totale di 73.5 Gy to PTV1; nella categoria di rischio intermedia 73.5 Gy al PTV1 e 66 Gy al PTV2; nel gruppo ad alto rischio 73.5 Gy al PTV1, 66 Gy al PTV2 e 54Gy al PTV3. I trattamenti sono stati effettuati in 30 frazioni, con sovradosaggio integrato. Le tossicità (acuta e tardiva) sono state registrate prospetticamente in accordo alla scala CTCAE v4.0.

Risultati: Il follow up mediano è stato 30 mesi (range, 18-42 mesi). La tossicità acuta rettale registrata è stata: G0 in 42% (25/60), G1 in 47% (28/60), G2 in 11% (7/60). Il tempo mediano di insorgenza, in corso di trat-

tamento, è stata la terza settimana (range, 2 - 5). La tossicità tardiva rettale registrata è stata: G0 in 63% (38/60), G1 in 24% (14/60), G2 in 13% (8/60). All'analisi statistica una correlazione statisticamente significativa è stata trovata tra tossicità di tipo G2 e i seguenti vincoli di dose al retto: V50 Gy > 45% (p 0.03) e V60 Gy > 35% (p 0.001).

Conclusioni: la presente analisi con più di 2 anni di follow up conferma i già noti dati di tollerabilità dei regimi di ipofrazionamento moderato con tecnica ad intensità modulata di dose a scopo radicale nel carcinoma prostatico

P167

IPOFRAZIONAMENTO MODERATO NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA A SCOPO RADICALE CON TECNICA VOLUMETRICA AD INTENSITÀ MODULATA: VOLUME PROSTATICO COME FATTORE PREDITTIVO DELLA SINTOMATOLOGIA OSTRUTTIVA URETRALE

A. Fiorentino¹, S. Fersino¹, N. Giaj Levra¹, F. Ricchetti¹, R. Mazzola^{1,2}, G. Sicignano¹, S. Naccarato¹, G. Di Paola³, R. Ruggieri¹, F. Alongi¹

¹Radiation Oncology, Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar-Verona; ²Radiation Oncology School, ³Statistic Sciences Faculty, University of Palermo, Italia

Scopo: Valutare i fattori predittivi di tossicità uretrale in una coorte di pazienti affetti da carcinoma della prostata trattati con ipofrazionamento moderato ad intento radicale con tecnica volumetrica ad intensità modulata

Materiali e Metodi: Da gennaio 2012 a marzo 2014, 104 pazienti con carcinoma della prostata localizzato (PC) sono stati reclutati in un protocollo interno di ipofrazionamento moderato con sovradosaggio integrato di dose e tecnica VMAT (Varian RapidArc®, Palo Alto, California) per il trattamento definitivo. Per lo scopo della presente analisi, sono stati selezionati 60 pazienti su 104. I criteri di selezione sono stati: adenocarcinoma della prostata istologicamente confermato, stadio T1-T3aN0-1M0, età <85 anni, non TURP negli ultimi 12 mesi, nessun sintomo urinario alla valutazione di base secondo CTCAE v4.0; performance status 0-1 secondo ECOG. I pazienti sono stati stratificati in: basso rischio (43%), intermedio (30%) e ad alto rischio (27%). I volumi target, espansi in PTV, sono stati: prostata (CTV1); CTV1 + vescicole seminali (CTV2); CTV2 + linfonodi pelvici (CTV3). I pazienti del gruppo basso rischio hanno ricevuto una dose totale di 73.5 Gy al PTV1; nella categoria di rischio intermedio 73.5 Gy al PTV1 e 66 Gy al PTV2; nel gruppo ad alto rischio 73.5 Gy al PTV1, 66 Gy al PTV2 e 54Gy al PTV3. I trattamenti sono stati effettuati in 30 frazioni, con sovradosaggio integrato. La tossicità uretrale è stata valutata in base a CTCAE v 4.0.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 30 mesi (range, 16-42 mesi). La tossicità acuta uretrale è stata registrata come segue: G0 = 16/60 (27%), G1 = 18/60 (30%); G2 = 26/60 (43%); nessun caso di tossicità ≥ G3 è stato registrata. La tossicità tardiva è stata registrata

come segue: G0 = 20/60 (34%); G1 = 29/60 (48%); G2 = 11/56 (19%); nessun caso di tossicità ≥ G3 è stato registrata. La tossicità rettale tardiva è stata registrata come segue: G0 = 39/60 (65%); G1 = 12/60 (20%); G2 = 9/60 (15%); nessun caso di tossicità ≥ G3. Il rischio di tossicità acuta uretrale G2 è stato valutato di circa 3 volte superiore in caso di volume della prostata ≥ 80 cc (p-value 0,004; IC 95%: 1,05-9,5), con probabilità di sviluppare tossicità di grado 2 di circa il 60% a parità di volume (p-value 0,001; IC 95%: 0,13-0,46).

Conclusioni: Nell'ipofrazionamento moderato a scopo radicale per il carcinoma della prostata il volume della prostata (80 cc) è predittivo di tossicità acuta uretrale di grado 2.

P168

TOSSICITÀ ED EFFICACIA DELLA TOMOTERAPIA DI SALVATAGGIO GUIDATA DALLA PET COLINA NEI PAZIENTI CON RECIDIVA LINFONODALE DA CARCINOMA PROSTATICO

A. Fodor¹, G. Berardi¹, C. Fiorino², M. Picchio³, E. Busnardo³, M. Kirienko⁴, E. Incerti³, C. Cozzarini¹, I. Dell'Oca¹, P. Mangili², M. Pasetti¹, R. Calandrino², L. Gianolli³, N.G. Di Muzio¹

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

Scopo: Valutare i risultati di tossicità e controllo di malattia, con un follow up di 36 mesi, in un gruppo di pazienti(pz) con Carcinoma della prostata (CaP) recidivato a livello linfonodale (LN) trattati con tomoterapia di salvataggio guidata dalla PET colina.

Materiali e Metodi: Da 01/2005 al 03/2013 81 pz con recidiva LN rilevata dalla PET colina, dopo chirurgia ± radioterapia adiuvante/di salvataggio o radicale, sono stati trattati con tomoterapia. Settantadue/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 GTV-PET. 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. In 36 pazienti non precedentemente irradiati è stata trattata anche la loggia prostatica. In 58/ 81 pazienti è stata prescritta una terapia sistemica (OT/Ketoconzolo/ Estramustina), 22 di loro erano già ormonoresistenti. Si sono valutati la tossicità tardiva ed i risultati di sopravvivenza globale(OS), controllo locale(LRFS) e clinico(CRFS).

Risultati: Con un follow-up mediano di 36(9-116) mesi l'incidenza della tossicità tardiva GI e GU ≥ G2 è stata di 7.6% e 22.8%; la tossicità G3 1.3% e 10.1% e la tossicità G4 0% e 1.3%(1 paziente) rispettivamente. La presenza di linfedemi ≥ G2 è stata registrata in 7.3% dei pazienti (1 paziente G4 che ha necessitato chirurgia ricostruttiva-derivativa). L'OS a 3 anni è stata di 80%, LRFS 89.8% ed il CRFS 61.8%.

Conclusioni: Il trattamento di salvataggio delle recidive linfonodali nei pazienti con carcinoma della prostata eseguito con la tomoterapia guidata dalla PET

colina da buoni risultati in termini di controllo locale e di sopravvivenza. Considerato che nella nostra esperienza relativa al trattamento adiuvante la tossicità GU ha dimostrato una forte correlazione con l'ipofrazioneamento, confermata anche in questa casistica, il protocollo è stato modificato escludendo l'ipofrazioneamento in tutti i casi che necessitano l'irradiazione della loggia prostatica.

P169

TOMOTERAPIA IPOFRAZIONATA CON BOOST SIMULTANEO INTEGRATO NEL TRATTAMENTO RADICALE DEL CARCINOMA PROSTATICO: FATTORI PREDITTIVI DI TOSSICITÀ TARDIVA. ESPERIENZA DELL'OSPEDALE SAN RAFFAELE

A. Fodor¹, C. Fiorino², B. Noris Chiorda¹, S. Broggi², P. Mangili², R. Valdagni³, I. Dell'Oca¹, M. Pasetti¹, C.L. Deantoni¹, A. Chiara¹, G. Berardi¹, A. Briganti⁴, R. Calandrino², C. Cozzarini¹, N. Di Muzio¹

¹U.O. Radioterapia, ²Fisica Medica, Ospedale San Raffaele IRCCS, Milano, ³S.C. Radioterapia 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁴Dipartimento di Urologia, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Milano, Italia

Scopo: Valutare la tossicità tardiva e il controllo di malattia a 5 anni ed identificare i fattori predittivi della tossicità nei pazienti (pz) con carcinoma della prostata (CaP) trattati con tomoterapia ipofrazionata con boost simultaneo integrato (HTT) in uno studio di fase I-II c/o Radioterapia dell'Ospedale San Raffaele di Milano.

Materiali e Metodi: Da 11/2005 al 05/2011 sono stati trattati con HTT 211 pz con CaP di cui 78 low-risk [LR], 53 intermediate-risk [IR] e 80 high-risk [HR]. I pz IR e HR sono stati irradiati fino alla DT= 51.8Gy/28 fr sui linfonodi pelvici (LN) e SIB sulla prostata fino a 74.2Gy, mentre i pz LR sono stati irradiati solo sulla prostata fino alla DT=71.4Gy/28 fr. È stato effettuato il controllo del posizionamento giornaliero mediante MVCT (IGRT). L'ormonoterapia (OT) è stata prescritta per una mediana di 6 mesi per i pz LR (per la riduzione del volume), 12 mesi per IR e 36 mesi per HR. Sono state valutate la sopravvivenza libera da recidiva biochimica (bRFS), la sopravvivenza cancro specifica (CSS), la sopravvivenza globale (OS), le tossicità tardive gastrointestinale (GI) e genitourinarie (GU) (score CTCAE.v3). L'impatto di alcune variabili cliniche nella tossicità è stato definito sulla base dell'analisi uni- e multivariata usando la regressione di Cox.

Risultati: Con un follow-up mediano di 5 anni l'incidenza delle tossicità tardive è risultata: GU \geq 2: 20.2%; GU \geq G3: 5.9%; GI \geq 2: 17%; GI \geq 3: 6.3%, con una prevalenza più bassa all'ultima visita di controllo (\geq G3: GU: 1.9%; GI: 1.9%). Il fattore predittivo più importante della tossicità tardiva GU \geq G3 è la tossicità acuta GU \geq 1 (Hazard ratio [HR]:4.9) e della GI \geq G3 è la pregressa chirurgia addominale (HR:3.4). Il bRFS a 5 anni è stato di 93.7%(LR: 94.6%; IR: 96.2%; HR: 91.1%), l'OS ed il CSS sono state 88.6%(LR:90.5%; IR: 87.4%;

87%) e 97.5% (LR: 98.7%;IR:95%;HR: 94.3%), rispettivamente. Le classi di rischio e l'OT non hanno un impatto su bRFS, OS, o CSS.

Conclusioni: La combinazione IGRT-IMRT, la dose elevata(EQD2) erogata alla prostata e l'irradiazione LN profilattica da buoni risultati di controllo di malattia a 5 anni, con un profilo di tossicità limitato. La tossicità GU acuta e la pregressa chirurgia addominale sono i fattori predittivi della tossicità tardiva più significativi, mentre l'ipofrazioneamento, diversamente dalla casistica dei pazienti trattati con RT adiuvante, non si è dimostrata un fattore predittivo di tossicità

P170

FATTORI PREDITTIVI DI TOSSICITÀ ACUTA/TARDIVA IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO RADIANTE IPOFRAZIONATO PER CARCINOMA PROSTATICO

G.Caminiti¹, G. Mortellaro², V. Figlia¹, M. Gueci¹, A. Grillo¹, A. Spera¹, F. Sciumè², A. Lo Casto¹, G. Ferrera²

¹Università degli Studi di Palermo, Scuola di Specializzazione di Radioterapia; ²U.O. Radioterapia, ARNAS-Civico, Palermo, Italia

Scopo: Valutare eventuali fattori predittivi di tossicità acuta e tardiva in 52 pazienti sottoposti a trattamento radioterapico ipofrazionato moderato in 28 frazioni (fr.) con tomoterapia elicoidale.

Materiali e Metodi: Dal dicembre 2012 al dicembre 2014, 52 pazienti con diagnosi di adenocarcinoma prostatico sono stati sottoposti a trattamento radiante con Tomoterapia. Complessivamente 12 pz. (29%) hanno ricevuto RT sulla sola ghiandola prostatica (70 Gy/2.5 Gy-fr), 17 pz. (40%) su vescichette seminali(61.6 Gy/2.2 Gy-fr) e 13(31%) anche sui linfonodi pelvici (50.4 Gy/1.8 Gy-fr). La tossicità acuta e tardiva è stata valutata secondo la scala RTOG/EORTC. È stata effettuata un'accurata anamnesi pre-trattamento, 6 pz. sono risultati affetti da patologia diabetica, 12 pz. da ipertensione, 7 pz. effetti da patologie infiammatorie intestinali e 13 pz. hanno riferito pregressi interventi di chirurgia addominale. Sono stati successivamente raccolti i dati dosimetrici riguardanti i principali organi a rischio. Infine è stata condotta un'analisi statistica, mettendo in relazione la tossicità acuta / tardiva rilevata vs. comorbidità e dati dosimetrici dei pz.

Risultati: Ad un follow up mediano di 16 mesi, abbiamo rilevato la seguente tossicità acuta genitourinaria (GU): 17 pz. (32.7%) tossicità G0, 33 pz. (63.5%) G1 e 2 pz. (3.8%) G2, nessuna tossicità G3 è stata rilevata, la tossicità acuta gastrointestinale (GI) è stata: 38 pz. (73.1%) G0, 10 pz. (19.2%) G1, 3 pz. (5.8%) G2 e 1 pz. (1.9%) G3. La tossicità GU. tardiva rilevata di grado G0, G1 e G2, è stata 43(82.7%), 8(15.4%), 1(1.9%) pz. rispettivamente. Abbiamo riscontrato tossicità GI. tardiva di grado G0, G1,G2 e G3 in 47(90.4%), 1(1.9%), 1(1.9%) e 3(5.8%) pazienti rispettivamente. L'analisi statistica effettuata ha messo in evidenza una maggiore tossicità GI. acuta in pz. con pregressa chirurgia addo-

minale (Odds Ratio 5.333 - $p=0,016$), maggiore tossicità GI. tardiva in pz. con patologie infiammatorie intestinali (O.R.1.708 - $p=0,656$), maggiore tossicità tardiva GI. in pz. con pregressa tossicità acuta Gi. (O.R. 1.875 - $p=0,467$) e nessuna correlazione tra tossicità acuta/tardiva e dati dosimetrici.

Conclusione: Anche se i risultati da noi ottenuti necessitano ulteriori studi e conferme, le correlazioni tra tossicità GI acuta e tardiva e soprattutto la correlazione con fattori clinici piuttosto che dosimetrici, suggeriscono una attenta selezione dei pazienti da destinare a schemi di ipofrazionamento

P171

TOMOTERAPIA PELVICA CON IPOFRAZIONAMENTO MODERATO IN PAZIENTI OPERATI PER CARCINOMA DELLA PROSTATA: RISPOSTA AL TRATTAMENTO E TOSSICITÀ IN RELAZIONE AL COINVOLGIMENTO LINFONODALE.

M. Gucci¹, A. Palmeri¹, V. Figlia¹, G. Caminiti¹, F. Sciumè², G. Mortellaro², G. Ferrera², A. Lo Casto¹

¹Università degli Studi di Palermo; ²ARNAS-Civico, Unità di Radioterapia, Palermo, Italia

Scopo: Valutare l'irradiazione dei linfonodi pelvici con tecnica IMRT/IGRT mediante Tomoterapia Elicoidale (TE) come fattore predittivo di tossicità nei pazienti (pz) sottoposti a radioterapia adiuvante o di salvataggio per carcinoma della prostata

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati dati relativi a 36 pz sottoposti a prostatectomia radicale per carcinoma prostatico e trattati, da Giugno 2013 a Marzo 2015, con radioterapia (RT) adiuvante o di salvataggio con TE su loggia prostatica in 19 pz (LP) e su loggia prostatica più linfonodi pelvici in 17 pz (LP+P). L'indicazione all'irradiazione dei linfonodi è stata posta in caso di riscontro patologico di coinvolgimento linfonodale (pN+) o nei casi ad elevato rischio stimato (pT3b, pT4, pNx). È stato effettuato un ipofrazionamento moderato con dosi totali di 63,8 Gy alla loggia prostatica e 49,3 Gy ai linfonodi pelvici in 29 frazioni. In 2 pz sottoposti a RT di salvataggio è stato erogato un boost simultaneo (SIB) sui linfonodi PET positivi con una dose totale di 66,7 Gy. Le tossicità gastrointestinale e genitourinaria sono state valutate secondo la scala RTOG

Risultati: Nel gruppo LP la tossicità GU e GI G1 si è verificata in 5 e 4 pz rispettivamente; nessuna tossicità \geq G2. Nel gruppo LP+ P la tossicità GU e GI G1 si è verificata in 2 e 4 pz rispettivamente, un solo caso di tossicità GU G2. Non vi è stata differenza statisticamente significativa di tossicità acuta nei pz irradiati alla sola loggia rispetto ai pz sottoposti anche ad irradiazione pelvica. Con un follow up medio di 12 mesi (3-20) non è stata riportata alcuna tossicità GI tardiva; solo in 2 pz LP+P si è registrata una tossicità GU G1

Conclusioni: I risultati preliminari dello studio in termini di tossicità acuta e tardiva sono incoraggianti e confermano come, nei pz sottoposti a prostatectomia per carcinoma della prostata, l'ipofrazionamento moderato con IGRT/SIB esteso anche ai linfonodi pelvici non determina un significativo aumento della tossicità stessa.

P172

FATTORI PREDITTIVI DI TOSSICITÀ ACUTA E TARDIVA IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA PROSTATICO AD ALTO ED INTERMEDIO RISCHIO TRATTATI CON RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE 3D

G. Caponigro¹, C. Rosa¹, C. Di Carlo¹, A. Vinciguerra¹, A. Augurio¹, M. Trignani¹, P. Bagalà², D. Genovesi¹

¹U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, Chieti; ²U.O. di Fisica Sanitaria, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, Chieti, Italia

Scopo: Analisi retrospettiva di pazienti affetti da carcinoma prostatico trattati con radioterapia conformazionale 3D e valutazione dell'outcome clinico di tossicità.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

	Numero pazienti (tot 216)
Età	
≤65	30
>65	186
Classe di rischio	
intermedio	133
alto	83
T	
cT1	11
cT2	183
cT3	17
cT4	2
unknown	3
N	
cN0	168
cN1	13
unknown	35
PSA	
<10	102
≥10	111
unknown	3
Gleason	
≤6	102
7	79
>7	30
unknown	5
Ormonoterapia	
Si	187
No	29
Tecnica RT	
<6 Fasci	110
≥6 Fasci	106
Dose RT	
≤74	106
76	104
unknown	6

Materiali e Metodi: Dal 2004 al 2013 abbiamo trattato 216 pazienti affetti da tumore prostatico a rischio alto e intermedio. Le tossicità gastrointestinale (GI) e geni-

tourinaria (GU) acute e tardive sono state valutate in accordo ai criteri RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). È stata condotta un'analisi statistica per stabilire l'esistenza di correlazioni tra variabili selezionate (età, tecnica radioterapica, dose totale) e tossicità. Sono state calcolate le mediane di sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da malattia (DFS) e sopravvivenza libera da metastasi (MFS). La MFS è stata valutata in funzione di classe di rischio, età, PSA all'esordio e dose totale. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati il Test di Spearman e il Chi Square Test, ritenuti significativi con un p-value ≤ 0.1 .

Tabella 2. Risultati tossicità

Tossicità	Pazienti
Gastrointestinale acuta	
G0	122
G1	68
G2	24
G3	0
Gastrointestinale tardiva	
G0	159
G1	21
G2	22
G3	1
Genitourinaria acuta	
G0	89
G1	113
G2	7
G3	5
Genitourinaria tardiva	
G0	157
G1	31
G2	13
G3	2

Risultati: Le caratteristiche dei pazienti analizzati e le rispettive tossicità GI e GU acute e tardive sono riportate nelle Tabelle 1 e 2. È stata osservata una correlazione statisticamente significativa tra età (≤ 65 vs >65) e tossicità GI tardiva ($Rho = -0.15$, $p < 0.03$) e tossicità GU, sia acuta che tardiva ($Rho = -0.15$, $p = 0.027$; $Rho = -0.2$, $p = 0.07$). Le tossicità GI acute e tardive, così come la tossicità GU tardiva, sono risultate significativamente correlate con la tecnica utilizzata (< 6 fasci vs ≥ 6 fasci). È stata rilevata una correlazione significativa tra dose somministrata (≤ 74 Gy) e tossicità acuta GI (Chi 0.001, $p < 0.05$). Infine, la tossicità acuta e l'insorgenza di tossicità tardiva sono risultate significativamente correlate tra loro, sia per la tossicità GI che per la GU. Sono state registrate una OS, DFS e MFS mediane rispettivamente di 37, 36 e 36.5 mesi, con un follow-up mediano di 47 mesi (range 7-134); per la MFS è stata registrata una correlazione con età e dose totale somministrata, ma non con classe di rischio e PSA all'esordio.

Conclusioni: I risultati della nostra analisi hanno evidenziato un maggior rischio di tossicità in pazienti giovani (≤ 65) e per dosi più basse (≤ 74 Gy); quest'ultimo risultato è da considerarsi in relazione ad una minore

conformazione del trattamento determinata da un numero di fasci < 6 e pertanto con minor risparmio degli organi sani. Età (≤ 65) e dose (≤ 74 Gy) risultano inoltre parametri determinanti in senso negativo per il controllo a distanza della malattia.

P173

FATTORI PREDITTIVI DI TOSSICITÀ ACUTA GENITOURINARIA E GASTROINTESTINALE NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO RADICALE DELLA NEOPLASIA PROSTATICA CON TECNICA AD INTENSITÀ MODULATA VOLUMETRICA (VMAT)

F. Maggio, M. Bertocchi, S. Giudici, M.R. Lucido, M. Porzio¹, E. Zucchi¹, M. Orsatti

S.C. Radioterapia – ASL 1 Imperiese; ¹S.S.D Fisica Sanitaria-Asl 1 Imperiese, Sanremo, Italia

Scopo: Valutare i fattori di rischio clinici ed i parametri dosimetrici utilizzati come predittivi dell'insorgenza di tossicità genitourinaria (GU) e gastrointestinale (GI) acuta dopo trattamento radioterapico radicale per neoplasia prostatica eseguito con tecnica ad intensità modulata volumetrica (VMAT).

Materiali e Metodi: Sono stati valutati 98 pazienti affetti da neoplasia prostatica in stadio cT1-T3N0M0 trattati con tecnica VMAT con dose totale di 74-76 Gy/37-38 frazioni dal 2012 al 2015. Per la tossicità acuta GU e GI è stata utilizzata la scala RTOG. Nelle tabelle 1 e 2 vengono riportate le caratteristiche dei pazienti e i parametri clinici e dosimetrici considerati mentre la loro correlazione con la tossicità acuta è stata studiata mediante una regressione logistica ordinale (Odds Ratio) univariata e multivariata

Tabella 1.

CARATTERISTICHE PAZIENTI		
tipo	sottogruppo	N pts - (%)
Gleason	< 6	23 (23%)
	7	54 (55%)
	8-10	21 (22%)
PSA pre-RT	< 10 ng/ml	67 (68%)
	10-20 ng/ml	23 (23%)
	> 20 ng/ml	8 (9%)
T	T1	65 (66%)
	T2	20 (22%)
	T3	13 (12%)
OT	Si	24 (23%)
	No	76 (77%)
TURP	Si	14
	No	84
IPSS	0-7	16 (16%)
	8-19	57 (58%)
	20-35	25 (26%)
Chirurgia addominale	Si	45 (46%)
	no	53 (54%)
Diverticoli	Si	12 (12%)
	No	86 (88%)

Risultati: La tossicità acuta, valutata in corso di radioterapia e fino a 3 mesi dalla fine, è stata di Grado 0,1 e 2 a livello GI rispettivamente nel 74%, 16% e 10% dei pazienti. Analogamente il 60% dei pazienti ha manifestato una tox GU di grado 0, il 32% di grado 1, il 7% di grado 2 e l'1% di grado 3. Nessun paziente ha manifestato tossicità acuta GU e GI di grado 4. All'analisi multivariata il valore di International Prostate Symptom Score (IPSS) alla diagnosi (OR = 1.16; 95% CI: 1.07-1.25; $p < 0.001$) e la dose massima alla vescica (OR=1.28; 95% CI:1.01-1.62; $p=0.041$) sono stati i fattori predisponenti alla tossicità acuta GU ≥ 2 , mentre per la tossicità GI ≥ 2 solo la chirurgia addominale pregressa sembra mostrare un trend per l'aumento della probabilità di tossicità (OR = 2.55; 95% CI: 0.97-6.7; $p=0.058$).

Tabella 2.

	Parametri dosimetrici				
	Volume (cc)	Volume (%)	Dose max (Gy)	Dose media (Gy)	Dose minima (Gy)
PTV prostata	124 (45-376)				
retto	81 (37-215)		77 (68-82)	33 (23-44)	4 (1-15)
V40		34 (18-50)			
V65		10 (1-24)			
V70		6 (0-13)			
Vescica	103 (26-400)		76 (69-84)	35 (7-55)	6 (1-28)
V40		41 (14-65)			
V65		16 (1-34)			
V70		10 (0-20)			

Conclusioni: L'ottima tolleranza dei pazienti al trattamento RT con intento radicale sulla prostata eseguito con tecnica VMAT è stata dimostrata dalla bassa incidenza di tossicità acuta GI e GU di grado elevato. Il follow up mediano breve (15,4 mesi) non ci consente ad oggi di valutare la tossicità tardiva. Per quanto concerne la tossicità acuta GU è emersa una importante correlazione significativa con il valore di IPSS > 7 e la dose massima alla vescica, mentre non sono emersi fattori predittivi statisticamente significativi per quanto concerne la tossicità GI.

P174

REGIME IPOFRAZIONATO NEI PAZIENTI CON CANCRO DELLA PROSTATA. UNO STUDIO MULTICENTRICO

L. Marino¹, A. Santacaterina², S. Pergolizzi³, G.R. Borzi¹, V. Umina¹, L. Bordonaro¹, A.M. Di Grazia¹

¹REM Radioterapia. Catania - Istituto Oncologico del Mediterraneo (IOM). Viagrande (CT); ²Radioterapia A. O. Papardo Piemonte, Messina; ³Dipartimento di Scienze Radiologiche. A.O.U. G. Martino, Messina, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità e la tossicità di un regime ipofrazionato nel trattamento del carcinoma prostatico

con tecnica IMRT (Radioterapia ad Intensità Modulata)

Materiali e Metodi: Pazienti con carcinoma prostatico sono stati trattati con radioterapia ipofrazionata con un frazionamento di 2.7 Gray die con una dose totale di 67.5-70,2 Gray sulla prostata. Le vescichette seminali erano escluse dal campo di irradiazione alla dose totale di 45,9 Gray. Constraints di dose erano: retto: V50 $< 33\%$; teste femorali: V36 $< 50\%$; vescica V59 $< 50\%$. In tutti i pazienti la tossicità era valutata settimanalmente durante il trattamento.

Risultati: 69 pazienti sono stati trattati dal 22.04.10 al 23.12.2014. L'età mediana era di 77 anni (range 61-86). Tutti avevano un adenocarcinoma con un Gleason Score mediano di 6 (3+3) (range 5-9). Il valore mediano del PSA alla diagnosi era di 11,25 (range 4,4- 28,20). 23 pazienti sono stati sottoposti a blocco androgenico totale. La tossicità tardiva genitourinaria è stata: G0 (55 pazienti: 79.7%), G1 (14 pazienti: 20.3%). 8 pazienti (11.6%) hanno avuto una tossicità rettale G1 e due pazienti (2.9%) hanno avuto tossicità rettale G2.

Conclusioni: Il regime ipofrazionato utilizzato in questo studio sembra essere fattibile con un basso profilo di tossicità. È necessario un più lungo follow-up per valutare i risultati a lungo termine

P175

TOSSICITÀ EMATOLOGICA ACUTA E SUB ACUTA NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA CON DIFFERENTE TECNICA DI IMRT

E. Configliacco¹, D. Aloï¹, E. Bonzano¹, M.L. Milanese¹, S. Barra^{2,3}, R. Corvò^{1,2}

¹Università degli Studi di Genova, Scuola di Specializzazione in Radioterapia; ²U.O.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS San Martino-IST, Genova; ³U.O.S. Radioterapia Infantile e Tecniche specialai, IRCCS San Martino-IST, Genova, Italia

Scopo: Valutare la tossicità ematologica in pazienti(pts) affetti da Carcinoma della prostata trattati con radioterapia(RT) ad intensità modulata (IMRT) step and shoot e dinamica con Tomotherapy (TTP).

Materiali e Metodi: Abbiamo studiato 10 pts affetti da carcinoma della prostata ad alto rischio, con malattia linfonodale pelvica, età mediana 71 anni(60-75) e Gleason Score 8-9/10. 10/10 pts sono stati avviati a terapia ormonale e RT su prostata, vescichette seminali e linfonodi pelvici. Sono state eseguite TC di centraggio da L3 alle teste femorali, con spessore 5 mm. Sono stati contornati come volumi bersaglio la prostata, le vescichette seminali e il linfonodi presacrali, otturatori, iliaci comuni, esterni ed interni; come organi a rischio la vescica, il retto, l'intestino le ossa del bacino e della colonna lombare. 5/10 pts sono stati irradiati con tecnica IMRT step and shoot e 5/10 con IMRT dinamici in TTP .La prescrizione di dose ai linfonodi pelvici è stata 50 Gy/2 in 25 frazioni con fasci di fotoni da 15 MV e 6 MV . Tutti i pts sono stati sottoposti a controlli ematologici basali, settimanali e 1 e 3 mesi dal termine della RT.

Risultati: Al termine del trattamento l'HT è stata gra-

duata usando la scala RTOG. Nei pts trattati con tecnica IMRT step and shoot abbiamo registrato in 1/5 (20%) pt tossicità G1, per valori di Emoglobina compresi tra 11.5 a 9.5 e g/dL e 1/5 (20%) pt di leucopenia G1 (da 4.0 a 3.0 x10³/uL). In TTP si sono osservati 2/5(40%) di tossicità G1 per Hb e 2/5(40%) di tossicità G1 per leucopenia. In 10/10 pts si è riscontrato una diminuzione dei valori ematologici e il nadir si è verificato in IMRT step and shoot al cinquantasettesimo giorno (56-68) e in TTP al quarantaduesimo (42-46). Il controllo a 1 e a 3 mesi dalla fine del trattamento radiante non abbiamo riscontrato un aumento significativo dei valori di emoglobina e leucociti in entrambi i gruppi in esame. In TTP la V10 del bacino era 99,6%, la V15 88%, V20 74,4%, V30 41,6%; la V10 della colonna lombare era 95%, V15 88%, V20 65,5%, V30 50,4%. Nell'IMRT statica la V10 bacino era 92,2%, V15 88%, V20 77,9%, V30 62,3%; V10 colonna lombare 70%, V15 88%, V20 79%, V30 53,7%

Conclusioni: In questo studio abbiamo riscontrato una tossicità ematologica temporanea maggiore, se pur di basso grado, per i pts avviati a TTP. La diffusione delle basse dosi (V10 99,6% vs V10 92,2% al bacino e V10 95% vs 70% alla colonna lombare) sembrano influire in maniera significativa in clinica

P176

SISTEMA DI RILEVAMENTO AD IMPIANTO TEMPORANEO NELLA RADIOTERAPIA ESCLUSIVA IPOFRAZIONATA PER CARCINOMA PROSTATICO: UN'ESPERIENZA MONO-ISTITUZIONALE

E. Della Bosca, M. Motta, A. Ravasio, F. Locatelli, A. Pierelli, A. Vai, V. Manazzale, P. Salmoiraghi, V. Vavassori

Radioterapia Humanitas Gavazzeni, Bergamo, Italia

Scopo: Valutare sicurezza e utilità di un sistema di rilevamento elettromagnetico impiantato temporaneamente nella prostata durante RT blandamente ipofrazionata.

Materiali e Metodi: Nove pazienti (pts), con adenocarcinoma prostatico a rischio basso o intermedio NCCN, di età tra 65 e 80 anni, sono stati trattati con IMRT-IGRT, tutti con un punteggio IPSS<12 all'inizio del trattamento, somministrato mediante tecnica Rapid Arc®. A ciascun paziente sono stati impiantati nella ghiandola prostatica un trasmettitore elettromagnetico (Raypilot Sistem®, Micropos, AB) e due semi d'oro. Il sistema di rilevazione fornisce in modalità real-time la posizione del trasmettitore, surrogato del movimento della prostata. Giornalmente la localizzazione del target è avvenuta utilizzando inizialmente il sistema elettromagnetico e posizionandosi poi sui markers intraprostatici con l'acquisizione di immagini portali KV. Il movimento del target è stato monitorato durante ogni frazione. Gli spostamenti dovuti al movimento intra-frazione sono stati registrati in modalità real-time.

Risultati: Valutando gli spostamenti durante il trattamento, un paziente registrava uno spostamento > 11 mm in cranio-caudale; 3 pazienti registravano uno spostamento > 4 mm in cranio-caudale e antero-posteriore

mentre uno spostamento < 4 mm avveniva in tutti gli altri casi. I margini tra CTV e PTV sono stati determinati usando la formula di Van Herk. La tossicità acuta CTAE 4.0 rilevata è stata: frequenza/urgenza G1 in 6 pts G2 in 1 pt; disuria G1 in 4 pts, disuria G2 in 1 caso; nicturia G1 in 5 pazienti e G2 in 3 pts. Inoltre, emorroidi G1 in 2 pts, tenesmo rettale G1 in 2 pts, diarrea G1 in 1 solo pt. Nessuna tossicità tardiva GU; in 2 pts :sanguinamento rettale tardivo G2.

Conclusioni: L'impianto è ben tollerato e sicuro. Il movimento interfrazione è prevalente in direzione cranio-caudale (variazione di riempimento di retto e vescica), il movimento intrafrazione è maggiore in antero-posteriore (movimenti addominali). I picchi durante il trattamento sono probabilmente dovuti al passaggio di aria nel retto. Dall'analisi della formula di Van Herk non abbiamo ritenuto di modificare il valore dei margini CTV-PTV in uso (margini anisotropici di 8-10 mm). Anche l'impatto del movimento intrafrazione sui margini non è trascurabile, e andrebbe considerato in modo particolare nel caso di ipofrazionamento. Il tracking è essenziale per poter ridurre i margini in pazienti adeguatamente selezionati.

P177

TOSSICITÀ TARDIVA RETTALE IN 597 PAZIENTI CON CA PROSTATICO SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA ESTERNA: ANALISI DEI FATTORI PREDITIVI

M. Nuzzo¹, G. Macchia¹, S. Cilla², M. Di Bartolomeo¹, M. Ingrosso³, C. Digesu¹, L. Schips⁴, A. Di Lallo⁵, E. Ippolito⁶, F. Palermo⁷, S. Cammelli⁷, L. Fuccio⁸, G. Mantini⁹, M. Ntreta⁷, G. Siepe⁷, E. Farina⁷, G. Frezza¹⁰, D. Dawotola¹¹, A.G. Morganti^{1,7}, V. Valentini^{1,9}, F. Deodato¹

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Fisica Sanitaria, ³UO Endoscopia Digestiva, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁴UO Urologia, Ospedale "S. Pio da Pietrelcina", Vasto, Chieti; ⁵UO Urologia, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁶UO Radioterapia Oncologica, Università Campus Biomedico, Roma; ⁷UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale - DIMES, ⁸Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - DIMEC, Università di Bologna, Bologna; ⁹Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma; ¹⁰UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Bellaria, Bologna; ¹¹Dipartimento di Radioterapia, Abuth, Zaria, Nigeria

Scopo: La tossicità tardiva rettale (TTR) rappresenta uno dei principali limiti della radioterapia (RT) esterna del carcinoma prostatico (CAP). Scopo di questa analisi è la valutazione dell'impatto di una serie di parametri sulla TTR in un'ampia coorte di pazienti sottoposti a RT radicale o adiuvante nell'ambito di una serie di trials clinici.

Materiali e Metodi: Sono stati selezionati 597 pazienti (età mediana: 70 anni, range: 43-88; classe di rischio NCCN: 59 basso, 199 intermedio, 339 alto) sottoposti a

RT per CAP. È stato analizzato l'impatto sulla TTR di grado > 2 (RTOG) di una serie di parametri: precedente prostatectomia radicale, tecnica RT, tipo e durata dell'eventuale ormonoterapia adiuvante, dose e frazionamento della RT, tossicità acuta rettale. Le curve di sopravvivenza libera da TTR sono state calcolate con il metodo di Kaplan Meier. L'analisi univariata è stata eseguita con il test log-rank. L'analisi multivariata è stata eseguita mediante "Cox's Proportional Hazard Method".

Risultati: I risultati dell'analisi sono presentati nella **Tabella 1**. Complessivamente, la sopravvivenza libera da TTR di grado > 2 è stata rispettivamente del 89,5% e del 84,9% a 2 e 5 anni. All'analisi univariata solo la tossicità acuta rettale è risultata significativamente correlata alla TTR ($p < 0.001$) mentre è stato osservato un trend negativo nei pazienti sottoposti a ormonoterapia adiuvante, specialmente se basata su analoghi LH-RH. All'analisi multivariata è stata confermata solo la correlazione tra tossicità acuta rettale e TTR ($p: 0.006$).

Conclusioni: I risultati di questa analisi non hanno mostrato una correlazione tra parametri legati al trattamento e TTR. Questo risultato inatteso è probabilmente da mettere in relazione all'impiego di tecniche di RT modulata nella maggior parte dei pazienti ed alla distribuzione dei parametri analizzati. Ad esempio, i pazienti precedentemente sottoposti a prostatectomia radicale o trattati con regime ipofrazionato hanno in genere ricevuto una dose totale inferiore. La stretta correlazione tra tossicità acuta e tardiva sembra invece confermare l'esistenza di una "consequential late toxicity" nell'ambito del danno radio-indotto a livello del retto. Questo dato sembra suggerire l'utilità di uno stretto monitoraggio rettoscopico nel follow-up dei pazienti che manifestano una tossicità acuta rettale severa

P178

FATTORI PREDITTIVI DI TOSSICITÀ NELLA RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA PROSTATICO.

A. Saccomanno¹, M. Santoro², E. Mazzei², R. Molè², A. Destito², M.A. Molinaro², D. Pingitore², C. Bianco¹

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e clinica Università degli studi "Magna Graecia" di Catanzaro
²U.O. Radioterapia Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Italia

Scopo: Valutazione della tossicità genito-urinaria nei pazienti affetti da carcinoma prostatico sottoposti a trattamento radioterapico esclusivo o adiuvante

Materiali e Metodi: Nel periodo che va dal 2007 al 2011, 125 pazienti affetti da carcinoma della prostata sono stati trattati con radioterapia conformazionale 3D(RT) c/o l'Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio di Catanzaro. In particolare, 60 pazienti affetti da malattia con grading istologico G3 hanno effettuato prostatectomia e successivamente RT adiuvante (dose media su letto operatorio >70Gy, 1,8 Gy/frazione, energia dei fotoni 18MEV, acceleratore lineare tecnica box); 35 pazienti affetti da malattia G3 invece hanno effettuato RT esclusiva, ricevendo una dose media di RT > 70 GY;

infine 30 pazienti affetti da malattia G2 hanno effettuato RT esclusiva, con una dose di radioterapia > di 70 GY

Risultati: Dopo un follow-up medio di 42 mesi, 45 pazienti sottoposti a RT adiuvante hanno manifestato tossicità grave (grado 3 secondo i criteri di tossicità della RTOG/EORT Late Radiation Morbidity Scoring). Di questi 45 pazienti, 28 (46,6 %) hanno avuto tossicità acuta (grado 3 RTOG), a distanza di quattro settimane dalla fine del trattamento, risoltasi con terapia farmacologica e successivamente hanno presentato sequele a distanza di 6 mesi e risoltasi con terapia farmacologica; 10 pazienti G3 (28,6 %) trattati con RT esclusiva, e dose > 70 GY, hanno avuto tossicità acuta di grado 2 secondo i criteri di tossicità della RTOG (disuria, stranguria, perdita di sangue nelle urine) a distanza di cinque settimane dal trattamento radiante, risoltasi con farmaci e senza lasciare sequele e 7 pazienti (2,1%) G2 trattati con RT esclusiva e dose media > di 70 GY hanno avuto tossicità lieve grado 1 (secondo i criteri di tossicità della RTOG a distanza di sei settimane dal trattamento radiante e senza lasciare sequele nei mesi successivi).

Conclusioni: I pazienti affetti da Carcinoma prostatico G3 sottoposti a RT adiuvante con dose media >70 GY, hanno sviluppato maggiore tossicità genitourinaria con sequele a lungo termine rispetto ai pazienti G3-G2 trattati con RT esclusiva. La nostra esperienza ha dimostrato che il trattamento radioterapico adiuvante causa maggiore tossicità genitourinaria se confrontato alla radioterapia e alla chirurgia esclusiva. Si rende pertanto necessario il ricorso alle nuove tecnologie al fine di limitare la tossicità nel trattamento del carcinoma della prostata

P179

VOLUME DEL PTV E TOSSICITÀ GASTROINTESTINALE E GENITOURINARIA DA RADIOTERAPIA: CORRELAZIONE IN 156 PAZIENTI TRATTATI PER TUMORE DELLA PROSTATA AD ALTO RISCHIO PRESSO LA RADIOTERAPIA DI AREZZO

S. Borghesi¹, L. Lastrucci¹, V. Bini², S. Bertocci³, S. Nanni⁴, A. Rampini¹, P.G. Gennari¹, P. Pernici¹, G. Buonfrate¹, R. De Majo¹, C. Ceccarelli¹

¹UOC Radioterapia- Ospedale San Donato Arezzo;
²Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia;
³Radioterapia Oncologica, AOU Careggi Firenze;
⁴UOC Radioterapia AOUS Azienda Ospedaliera-Universitaria Senese, Italia

Scopo: Valutare i fattori predittivi di tossicità acuta e cronica in pazienti ad alto rischio sottoposti a radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT) a fine radicale su prostata e vescicole seminali in associazione ad ormonoterapia a lungo termine (LCADT)

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati retrospettivamente 156 pazienti consecutivi (età mediana 75 anni, range 59-83), trattati dal 2002 al 2013 presso la Radioterapia di Arezzo per adenocarcinoma prostatico ad alto rischio. I pazienti hanno ricevuto una dose tota-

le media 76 Gy (range 70-80 Gy), con frazionamento convenzionale associata ad ADT neoadiuvante, concomitante e adiuvante. La valutazione della tossicità gastrointestinale (GI) e genito-urinaria (GU) acuta e cronica è stata effettuata secondo la scala RTOG. È stato valutato l'impatto di parametri clinici (età, utilizzo di antiaggreganti) e dosimetrici (tecnica di RT, dose totale, V40 della vescica, V40 del retto, volume del retto, volume della vescica, volume del PTV) sulla tossicità sia acuta che tardiva.

Risultati: Ad un follow-up mediano di 23,5 mesi (range 1-152), la sopravvivenza libera da progressione a 5 anni è stata 95%, la sopravvivenza globale 83%. Complessivamente, la tossicità acuta GU è stata descritta nel 71,8% dei casi, quella GI nel 30,1%; per quanto riguarda la tossicità cronica GU è stata riportata nel 43% dei casi e quella GI nell'11,5%. Abbiamo infine rilevato tossicità acuta di grado G3 solo nel 2,6 % dei casi (solo di tipo GI) e cronica di grado G3 nel 3,2% dei pazienti. Il volume del PTV è risultato associato con significatività statistica alla tossicità cronica GU e GI ($p=0.024$); mostra inoltre un trend di significatività statistica il V40 del retto ($p=0.09$) rispetto alla tossicità cronica GI.

Conclusioni: I nostri dati, seppur su una casistica limitata e retrospettiva, suggeriscono la correlazione fra il volume del PTV e la tossicità cronica GU e GI.

P180

ASSOCIAZIONE TRA VOLUME RESIDUO POST-MINZIONALE E RITENZIONE URINARIA ACUTA IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE PROSTATICO TRATTATI CON IMPIANTO BRACHITERAPICO

I. Iamundo De Cumis¹, M. Elia³, M. Dessi¹, S. Orrù¹, B. Carau¹, M. Usai², M. Kollmeier³, S. McBride³, X. Pei³, M.J. Zelefsky³

¹Dipartimento di Radio-Oncologia, Ospedale Oncologico A. Businco Cagliari, Italia; ²Dipartimento di Urologia, Ospedale Brotzu Cagliari, Italia; ³Dipartimento di Radio-Oncologia, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

Scopo: Ruolo del volume residuo post-minzionale (PVR) come sostituto dell'International Prostate Symptoms Score (IPSS) nell'identificazione dei pazienti a rischio di sviluppo di ritenzione urinaria acuta (AUR) e necessità di cateterizzazione dopo impianto brachiterapico (BRT) temporaneo o permanente

Materiali e Metodi: Novembre 2013-Agosto 2014, 82 pazienti trattati per tumore prostatico presso la Radioterapia del Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 41 pazienti a rischio basso e intermedio-favorevole hanno ricevuto una BRT a bassa dose (LDR) esclusiva (144Gy Iodio-125 (125I); 125Gy Palladio-103 (103Pd)); 41 pazienti a rischio intermedio-sfavorevole e alto hanno ricevuto una BRT LDR (110Gy 125I; 100Gy 103Pd) o ad alta dose (HDR) (19Gy Iridium-192) seguita da Radioterapia esterna su prostata e vescicole seminali (45Gy-25Gy). Il volume prostatico basale

(PV) è stato calcolato su immagini di Risonanza: la terapia androgenica è stata somministrata in caso di PV >50cc. Tutti i pazienti hanno compilato il questionario IPSS e sono stati sottoposti a valutazione ecografica del PVR. Non è stato definito un valore limite di PVR basale per considerare il paziente non candidato alla BRT. Il catetere era rimosso di routine dopo la BRT e i pazienti erano dimessi solo dopo aver passato il "voiding trial" (volume urinato >100 mL e PVR <500 mL). La AUR era definita come qualunque necessità di cateterizzazione dopo la BRT.

Risultati: Media del PVR, IPSS e PV rispettivamente di 62.60 mL (± 59.35 DS), 7.7 (± 5.93 DS) and 39.6cc (± 20.62 DS). Il 30% dei pazienti è stato cateterizzato dopo BRT. PVR e IPSS al basale non erano significativamente correlati ($p=0.35$). IPSS al basale non era significativamente correlato con il rischio di AUR dopo BRT ($p=0.152$). Nessuna correlazione tra PVR e AUR sia quando i pazienti richiedenti cateterizzazione erano considerati nello stesso gruppo dei pazienti con AUR non-cateterizzati ($p=0.96$) sia quando erano considerati come gruppo distinto ($p=0.70$). Il PV era significativamente correlato con l'insorgenza di AUR ($p=0.043$)

Conclusioni: I nostri dati suggeriscono che l'IPSS non predice il rischio di AUR dopo BRT e che il PVR non può essere considerato un predittore significativo. A causa delle dimensioni ridotte del campione non si può totalmente escludere che elevati valori di PVR possano correlare con un rischio di AUR. I nostri dati non supportano che elevati valori di PVR basale siano un criterio d'esclusione per sottoporre i pazienti a BRT.

P181

OTTIMIZZAZIONE DI LINEE GUIDA DI CONTORNAMENTO PER PAZIENTI CON TUMORE DELLA PROSTATA CANDIDATI AD UN TRATTAMENTO RADIANTE COMBINATO CON IONI CARBONIO E FOTONI. STUDIO IN SILICO NELL'AMBITO DEL PROGETTO AIRC (GRANT N-14300)

T. Giandini^{1,2}, M. Carrara¹, E. Pignoli¹, N. Bedini¹, S. Morlino¹, D. Bosetti¹, B. Avuzzi¹, S. Villa¹, T. Roncati¹, R. Valdagni¹, A. Hasegawa^{2,3,4}, S. Russo³, B. Vischioni³, M. Ciocca³, F. Valvo³, B.A. Jereczek-Fossa^{2,5}, D. Ciardo², D. Zerini², S.P. Colangione², C. Fodor², F. Cattani², R. Orecchia^{2,3,5}

¹Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ²Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ³Fondazione CNAO, Pavia; ⁴NIRS, National Institute for Radiological Sciences, Chiba, Giappone; ⁵Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: Nel contesto del progetto di ricerca "Carbon ions boost followed by pelvic photon intensity modulated radiotherapy for high risk prostate cancer", che coinvolge 3 centri di radioterapia (IEO, INT-Milano, CNAO), sono state definite linee guida di contornamento (LGC) per i target e per gli organi a rischio (OAR). Mediante un dummy-run si è quindi valutata la variabilità residua inter-e intra-centro tra i contornatori per

uniformare la pianificazione dei pazienti (pz) afferenti al protocollo.

Materiali e Metodi: I 3 centri hanno sviluppato e condiviso LGC, basate su riferimenti nazionali ed internazionali e sull'esperienza locale. Per procedere con la validazione delle LGC, TC e RM di 5 pz sono state selezionate e sottoposte agli oncologi radioterapisti (OR) coinvolti nel progetto nei 3 centri. Ogni OR ha delineato indipendentemente dagli altri i target (GTVprostate (GTV-P), vescicole seminali (CTV-VS), linfonodi pelvici) e gli OAR (retto, vescica, femori, intestino, bulbo (B), canale anale (CA)). In particolare, GTV-P e B sono stati contornati sfruttando la registrazione con le immagini RM. I contorni ottenuti sono stati confrontati tra loro determinando i valori del coefficiente di DICE. Per ogni struttura è stato ricavato il DICE globale (DCg) come media su tutti i contornatori e i pz e confrontato quindi con il valore del DICE dei singoli contornatori.

Risultati: I DCg ottenuti sono riportati in tabella. Dall'osservazione dei contorni sulle immagini TC è emerso che i valori subottimali di DCg per CTV-VS e CA sono dovuti a una non omogenea interpretazione delle LGC da parte degli OR di centri diversi e al ridotto volume di queste strutture, mentre per le altre strutture i risultati sono riconducibili a variazioni casuali nel contornamento. In generale, la variabilità inter-centro è risultata superiore rispetto a quella intra-centro per tutte le strutture.

Conclusioni: Una diversa interpretazione delle LGC da parte degli OR può influire sul contornamento delle strutture introducendo deviazioni sistematiche che, a livello di pianificazione di trattamenti combinati ioni carbonio/fotoni, potrebbero avere un significativo impatto dosimetrico, sia in termini di copertura dei target che di tossicità degli OAR. La discussione collegiale dei risultati del dummy-run ha costituito un passaggio fondamentale per l'ottimizzazione e la corretta applicazione delle LGC condivise che verranno utilizzate nella fase clinica del progetto.

Il lavoro è stato parzialmente finanziato dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro AIRC (grant N-14300)

Tabella 1.

Strutture	DICE globale
GTVprostate	0,87 ± 0,02
Vescicole seminali	0,49 ± 0,06
Linfonodi pelvici	0,75 ± 0,01
Retto	0,80 ± 0,02
Vescica	0,959 ± 0,003
Femori	0,936 ± 0,005
Intestino	0,78 ± 0,10
Bulbo	0,71 ± 0,02
Canale anale	0,52 ± 0,06

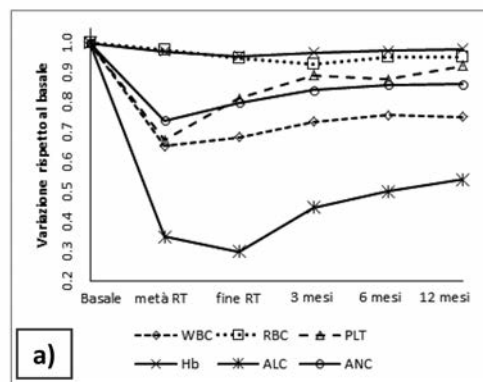
P182

FATTORI PREDITTIVI DI LEUCOPENIA E LINFOPENIA ACUTA E TARDIVA IN PAZIENTI CON CARCINOMA PROSTATICO TRATTATI CON DIFFERENTI TECNICHE IMRT

C. Sini¹, B. Noris Chiorda², C. Fiorino¹, C. Deantoni², M. Pasetti², V. Sacco², N. Slim², L. Perna¹, C. Gigliotti¹, N. Di Muzio², C. Cozzarini²

¹Fisica Sanitaria, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ²Radioterapia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia

Scopo: Valutare incidenza, severità e fattori predittivi di tossicità ematologica (TE) acuta e tardiva da irradiazione profilattica dell'area LN pelvica (WPRT) per carcinoma prostatico (CaP), in pazienti (pz) chemo-naive.



	Basale	Metà RT	Fine RT	3 mesi	6 mesi	12 mesi
WBC	1.0	0.65	0.68	0.74	0.76	0.75
RBC	1.0	0.97	0.95	0.93	0.95	0.95
PLT	1.0	0.67	0.81	0.89	0.88	0.92
Hb	1.0	0.97	0.96	0.97	0.97	0.98
ALC	1.0	0.35	0.30	0.45	0.50	0.54
ANC	1.0	0.74	0.80	0.84	0.86	0.86

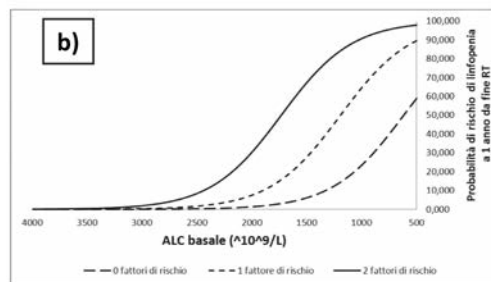


Figura 1.

Materiali e Metodi: Da Ottobre 2012 è attivo uno studio prospettico osservazionale, teso a valutare le tossicità intestinale, ematologica ed urinaria da RT per CaP includente WPRT. Per TE viene ottenuto un emocromo pre-RT, a metà e fine RT, a 3-6-12 mesi e ogni 6 mesi da fine RT. Vengono qui analizzati 125 pz trattati con

WPRT postoperatoria adiuvante (n=73) o di salvataggio (n=52), con frazionamento convenzionale (CF, 1.80 Gy/fr, n=39) o ipofrazionato (IPO, mediana 2.35 Gy/fr, n=86), con tecnica IMRT (n=19), (VMAT, n=61) o Tomoterapia (TT, n=45). Per le coorti FC e IPO, la dose alla loggia prostatica variava tra 72-75.6 Gy e tra 65.8-72.8 Gy, quella alla pelvi tra 50.4 e 51.8 Gy nei gruppi FC e IPO, rispettivamente. Le dosi erogate sono state convertite in dosi 2Gy-equivalenti (EQD2), assumendo un valore di $a/b=3$. Per ogni pz sono stati raccolti dati clinici e dosimetrici relativi alle strutture ossee pelviche, contornate e suddivise in regione iliaca, lombosacrale e pelvi inferiore. La TE è stata valutata secondo il CTCAE v 4.3 e come variazione % rispetto al basale per WBC, neutrofili, linfociti, RBC, Hb e PLT

Risultati: Si è registrato un significativo e perdurante declino dei WBC totali e, ancor più marcato, dei linfociti, mentre la riduzione di neutrofili, RBC, Hb e PLT è risultata meno severa (Figura 1a). Tutti i pz hanno sviluppato linfopenia acuta G1+, di cui 89% G2+ e 37% G3+ ma, sorprendentemente, senza alcuna infezione rilevante. La linfopenia acuta G3 G2 è stata 31%, 45% e 33%, quella tardiva G2 a 1 anno 8%, 23% e 19% per i pz che hanno ricevuto TT, VMAT e IMRT, rispettivamente. Dalle analisi multivariate sono stati sviluppati due modelli predittivi robusti di linfopenia e relativi constraint dosimetrici applicabili in fase di ottimizzazione del piano IMRT. Le variabili predittive sono risultate essere: linfociti basali e V40 all'intera pelvi per linfopenia acuta G3 (AUC=0.73), linfociti basali, fumo e V40 all'ileo per linfopenia tardiva G2 (AUC= 0.90, 95%CI: 0.83-0.96) (Figura 1b).

Conclusioni: leucopenia e linfopenia successive a WPRT possono essere severe e prolungate, ma possono essere contenute limitando V40 alla pelvi e all'ileo

Questo studio è patrocinato da AIRC - Investigator Grant # 14603.

P183

SANGUINAMENTO RETTALE IN PAZIENTI IN TERAPIA ANTICOAGULANTE E ANTIAGGREGANTE AFFETTI DA ADENOCARCINOMA DELLA PROSTATA TRATTATI CON RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI

M.T. Martinetti, B. Shima, F. De Felice, D. Musio, R. Lisi, A. Palumbo, M. Venezia, V. Tombolini

Dipartimento di Scienze radiologiche oncologiche e anatomo-patologiche, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, Italia

Scopo: Lo scopo del nostro studio è valutare se l'utilizzo di farmaci anticoagulanti e antiaggreganti da parte di pazienti sottoposti a radioterapia per adenocarcinoma della prostata aumenti il tasso di incidenza di sanguinamento rettale

Materiali e Metodi: Nel Dipartimento di Scienze Radiologiche Oncologiche e Anatomo-Pathologiche dal 2009 al 2010 sono stati analizzati 115 pazienti di età compresa tra 50 e 82 anni affetti da adenocarcinoma della prostata sottoposti a radioterapia curativa con tec-

nica IMRT. Tutti i pazienti hanno ricevuto un dosaggio di 76 Gy a livello della prostata e delle vescicole seminali. La dose cumulativa al retto è stata valutata in modo conforme a ICRU 50-62-83. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: 40 (35%) hanno assunto terapia anticoagulante ed antiaggregante vs 75 (65%) che non hanno assunto tale terapia. È stato valutato il grado di sanguinamento rettale mediante l'utilizzo della scala di tossicità CTCAE.

Risultati: Dei pazienti in terapia anticoagulante ed antiaggregante 10 su 40 hanno presentato sanguinamento rettale; mentre nel gruppo di pazienti non in terapia anticoagulante ed antiaggregante questo evento si è verificato in 6 casi su 75 (p 0.043). Dei 10 pazienti in terapia anticoagulante ed antiaggregante che hanno presentato sanguinamento rettale, 2 hanno sviluppato una tossicità G1, 7 pazienti hanno presentato una tossicità G2 e 1 paziente ha presentato una tossicità G3. Dei 6 pazienti non sottoposti a terapia anticoagulante ed antiaggregante che hanno presentato sanguinamento rettale, 2 pazienti hanno presentato tossicità G1, 3 pazienti hanno presentato tossicità G2 e 1 paziente ha presentato tossicità G3

Conclusioni: I risultati del nostro studio hanno rilevato che pazienti in terapia anticoagulante ed antiaggregante sottoposti a Radioterapia curativa per adenocarcinoma della prostata hanno un rischio maggiore di sviluppare un sanguinamento rettale.

P184

PEGGIORAMENTO SEVERO DEI SINTOMI URINARI ALLA FINE DELLA RADIOTERAPIA PER IL CARCINOMA PROSTATICO: RISULTATI FINALI DELLO STUDIO DUE01

F. Palorini¹, T. Rancati², C. Cozzarini³, I. Improta¹, V. Carillo^{1a}, B. Avuzzi⁴, V. Casanova Borca⁵, A. Botti⁶, C. Degli Esposti⁷, P. Franco⁸, E. Garibaldi⁹, G. Girelli¹⁰, C. Iotti¹¹, A. Maggio¹², M. Palombarini¹³, A. Pierelli¹⁴, E. Pignoli¹⁵, V. Vavassori¹⁶, R. Valdagni^{2,4}, C. Fiorino¹

¹Fisica Sanitaria, Ospedale San Raffaele, Milano; ²Prostate Cancer Program, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ³Radioterapia, Ospedale San Raffaele, Milano; ⁴Radioterapia I, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ⁵Fisica Sanitaria, Ospedale ASL9, Ivrea; ⁶Fisica Sanitaria, Arcispedale S.M. Nuova - IRCCS, Reggio Emilia; ⁷Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna; ⁸Radioterapia, Ospedale Regionale U.Parini-AUSL Valle d'Aosta, Aosta; ⁹Radioterapia, Istituto di Candiolo- Fondazione del Piemonte per l'Oncologia IRCCS, Candiolo; ¹⁰Radioterapia, Ospedale ASL9, Ivrea; ¹¹Radioterapia, Arcispedale S. M. Nuova - IRCCS, Reggio Emilia; ¹²Fisica Sanitaria, Istituto di Candiolo- Fondazione del Piemonte per l'Oncologia IRCCS, Candiolo; ¹³Fisica Sanitaria, Ospedale Bellaria, Bologna; ¹⁴Fisica Sanitaria, Cliniche Gavazzeni-Humanitas, Bergamo; ¹⁵Fisica Sanitaria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori,

Milano, ¹Fisica Sanitaria, Cliniche Gavazzeni-Humanitas, Bergamo, Italia ^aAttualmente presso Radioterapia, Centro AKTIS Diagnostica e Terapia SpA, Marano di Napoli

Scopo: Le tossicità urinarie costituiscono un importante effetto collaterale nei pazienti (pz) trattati con radioterapia (RT) per carcinoma prostatico. Questo lavoro, svolto sul campione finale dello studio prospettico e multicentrico DUE01, evidenzia i principali fattori clinici e dosimetrici che predicono il peggioramento dei sintomi urinari alla fine della RT radicale a fasci esterni.

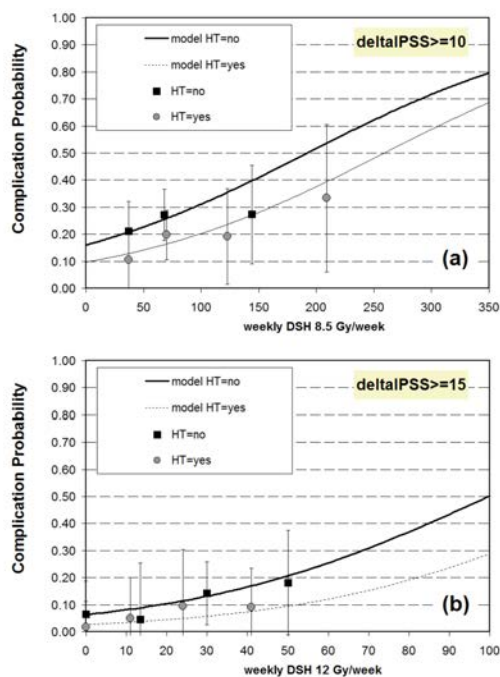


Fig. (a) Δ IPSS \geq 10 e (b) Δ IPSS \geq 15: quadrati e cerchi corrispondono agli eventi osservati per i due endpoint, le curve rappresentano le probabilità di tossicità estrapolate con regressione logistica, in funzione della presenza di terapia ormonale neoadiuvante e del parametro dosimetrico (istogramma dose-superficie settimanale, DSHw).

Questo studio è supportato da AIRC IG #13090

Figura 1.

Materiali e Metodi: Sono stati raccolti i dati clinici e di simulazione del trattamento di 542 pz trattati con RT convenzionale (74-80Gy a 1.8-2Gy/fr) o moderatamente ipofrazionata (IPO, 65-75.2Gy a 2.2-2.7Gy/fr). Gli istogrammi settimanali dose-superficie (DSHw) sono stati scelti come descrittori dosimetrici, in accordo con studi recenti, mentre i sintomi urinari sono stati riportati da ogni pz, prima e alla fine della RT, attraverso il questionario International Prostate Symptom Score (IPSS). Il peggioramento dei sintomi è stato valutato con due endpoint: 1) IPSS \geq 10, corrispondente a un incremento \geq 10 punti dell'IPSS alla fine della RT e 2) IPSS \geq 15, espressione di tossicità più severa. I predittori di tossicità più robusti sono stati determinati attraverso una simulazione numerica avanzata, che include una

selezione delle variabili (backward) con minimizzazione dei residui eseguita su 1000 ricampionamenti bootstrap del dataset iniziale. È stata quindi effettuata una regressione logistica multivariata sui fattori principali e ne sono stati calcolati i relativi odds ratio (OR).

Risultati. Dati completi a inizio e fine terapia erano disponibili per 380 pz: 77/380 (20%) e 28/380 (7%) con IPSS \geq 10 e IPSS \geq 15, rispettivamente. La terapia ormonale neoadiuvante è emersa come la più robusta variabile clinica con OR=0.50 e OR=0.40 per gli endpoint 1) e 2), rispettivamente. DSHw a 8.5 e 12 Gy/sett sono risultati fattori di rischio per entrambi gli endpoint. Vedi Figura 1. Nella coorte IPO (n=209), l'utilizzo di farmaci cardiovascolari per 1) (OR=2.25) e anti-ipercolesterolemia per 2) (OR=2.80) sono risultati i principali fattori di rischio insieme al DSHw (10 e 12.5 Gy/sett, rispettivamente).

Conclusioni: Questo studio evidenzia un effetto dose-superficie nel peggioramento della funzionalità urinaria in acuto; diversi fattori clinici predirebbero il danno urinario, in particolare l'ormonoterapia neoadiuvante (protettiva) e, in generale, le variabili correlate con le vasculopatie, probabilmente per una minore capacità di riparo del danno radioindotto dovuta a una ridotta ossigenazione.

P185

PREDITTORI DI IMPOTENZA 1 ANNO DOPO LA RADIOTERAPIA PER CARCINOMA PROSTATICO

C. Cozzarini¹, T. Rancati², F. Badenchini¹, F. Palorini³, B. Avuzzi⁴, C. Degli Esposti⁵, G. Girelli⁶, I. Improta³, V. Vavassori⁷, R. Valdagni^{2,4}, C. Fiorino³

¹Radioterapia, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; ²Programma Cancro Prostate, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ³Fisica Medica, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; ⁴Radioterapia Oncologica 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ⁵Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna; ⁶Radioterapia, Ospedale ASL9, Ivrea; ⁷Radioterapia, Clinica Gavazzeni-Humanitas, Bergamo, Italia

Scopo: Valutare i principali predittori di impotenza 1 anno dopo la radioterapia (RT) per il trattamento del carcinoma prostatico (CaP)

Materiali e Metodi: Le analisi sono state condotte nell'ambito di uno studio prospettico multi-centrico (DUE01) mirato a sviluppare modelli predittivi di tossicità e disfunzione urinaria erettile (DE), dopo RT ad alte dosi per CaP. Il grado di DE è stato valutato con il questionario IIEF (Indice Internazionale della Disfunzione Erettile) compilato dai pazienti (pz) all'inizio e alla fine della RT, a 3 mesi ed ogni 6 mesi fino a 5 anni dalla RT. Le analisi sono state focalizzate su un gruppo di 91 pz potenti prima della RT (IIEF1-5 > 11) e non sottoposti a terapia ormonale neo/adiuvante; un anno dopo la RT le informazioni sulla potenza erano disponibili per 50/91 pz (34 trattati con ipofrazionamento: 2,35-2,65Gy/fr, 70-74,2Gy; 16 con frazionamento convenzionale: 74-78Gy). Per ogni pz sono stati prospettivamente raccolti i dati clinici e dosimetrici, inclu-

se Dmax / Dmean al bulbo penieno (BP) e i corrispondenti valori 2Gy equivalenti (EQD2_max / EQD2_mean). I predittori di impotenza ad 1 anno sono stati valutati attraverso un'analisi logistica uni- e multi - variata ed i best cutoff, discriminanti tra i pz potenti ed impotenti, sono stati derivati dall'analisi delle curve ROC. Il potere discriminante dei modelli e la bontà del fit sono stati misurati dalla AUC e dal test di Hosmer e Lemeshow (H & L).

Risultati: A un anno di follow-up, 24/50 pz (48%) hanno riportato un grado di impotenza moderata/severa (IIEF1-5 ≤ 11). Le analisi univariate hanno mostrato che le uniche variabili associate con l'insorgenza di impotenza erano IIEF1-5 basale (best cutoff IIEF1-5 ≥ 20), Dmax $\geq 74,7$ Gy e EQD2_max $\geq 74,2$ Gy; nessuna correlazione è stata trovata invece con Dmean ed EQD2_mean. L'analisi multivariata ha mostrato come il rischio di impotenza a 1 anno può essere predetto da un modello a 2 variabili (Figura 1), IIEF1-5 basale (OR:0,76, p=0,002) ed EQD2_max $\geq 74,2$ Gy (OR:6,7, p=0,012), con un'AUC di 0.83 (95% CI : 0,70-0,92, p=0,0001, H&L: p=0,76)

Conclusioni: Il rischio di impotenza 1 anno dopo alte dosi di RT per il CaP, in uomini potenti e non sottoposti a terapia ormonale, dipende dalla dose al BP e dal valore basale IIEF1-5. La relazione con EQD2_max suggerisce che evitare/ridurre al minimo la sovrapposizione tra PTV e BP potrebbe migliorare notevolmente la conservazione della potenza.

Questo studio è supportato da AIRC IG13090.

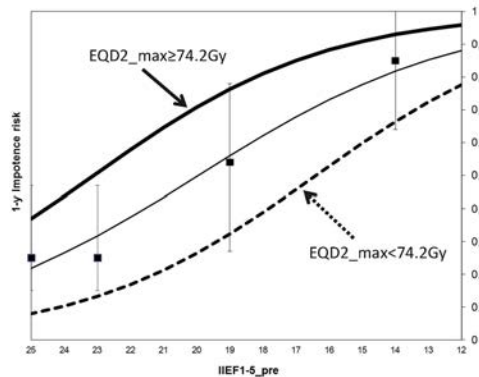


Figura 1. Modello a due variabili, IIEF1-5 basale ed EQD2_max (\geq vs $<$ 74.2Gy), che predice il rischio di impotenza ad 1 anno dalla RT.

P186

TOSSICITÀ RETTALE TARDIVA RICHIEDENTE ARGON PLASMA COAGULATION (APC) IN PAZIENTI AFFETTI DA ADENOCARCINOMA DELLA PROSTATA TRATTATI CON TECNICA IMRT: ANALISI RETROSPETTIVA DI PARAMETRI DOSIMETRICO-CLINICI

E. Orefici¹, F. Cabras², A. Carai¹, D. Deiana³, S. Mossa¹, S. Marogna¹, G. Mastinu³, G. Piredda², A.M. Scapati¹, E. Usula³, S. Campoccia¹

¹U.O. Radioterapia Oncologica, Ospedale S.

Francesco, Nuoro; ²Fisica sanitaria, Ospedale S. Francesco, Nuoro; ³U.O. Endoscopia Chirurgica, Ospedale S. Francesco, Nuoro, Italia

Scopo: Analizzare il ruolo di fattori di rischio per tossicità rettale tardiva, quali terapia con anticoagulanti (TAO) o antiaggreganti, dose totale, V50 retto, V60 retto, età, sviluppo di tossicità acuta \geq G2, in pazienti affetti da adenocarcinoma della prostata non metastatico sottoposti a trattamento radiante lievemente ipofrazionato con tecnica IMRT.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato retrospettivamente 44 pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico afferiti nel nostro Centro nel periodo compreso tra Marzo 2011 ed Ottobre 2013. I pazienti, di età mediana 72 anni (range 51-80), PS 0-1, sono stati sottoposti a trattamento radioterapico lievemente ipofrazionato (2.3 Gy/frazione) con dosi totali comprese tra 69 e 71.3 Gy (EQD2 con alfa/beta=1.5: 74,92-77,42 Gy; EQD2 con alfa/beta=3: 73,04-75,58 Gy) con finalità radicale e tecnica IMRT. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a verifiche portali con cadenza pari o superiore ad 1 verifica ogni 2 sedute. L'analisi statistica ha preso in considerazione la dose totale, V50 retto, V60 retto, età, sviluppo di tossicità acuta \geq G2, terapia con antiaggreganti e TAO. Abbiamo applicato il test corretto di Fisher a tutti i potenziali fattori di rischio considerati.

Risultati: Dopo un follow-up mediano di 22 mesi (range 7-43 mesi), abbiamo osservato 6 casi di rettorragia (13,6%) per cui i pazienti sono stati sottoposti ad APC, con tempo di insorgenza mediano di 11 mesi (range 9-32). L'analisi statistica di tutti i parametri studiati non ha dimostrato una significatività statistica. Il miglior parametro predittore di tossicità rettale tardiva tra quelli esaminati è risultato essere la TAO in atto, con una p (0.059) ai limiti della significatività statistica.

Conclusioni: L'analisi preliminare non ha evidenziato nella nostra casistica significativi fattori predittivi clinici o dosimetrici di tossicità rettale tardiva. Può essere utile eseguire un ulteriore approfondimento del ruolo che può giocare l'associazione con la TAO, dato già segnalato in letteratura.

P187

L'IRRADIAZIONE PROFILATTICA DELL'AREA LN PELVICA DOPO PROSTATECTOMIA NON INCREMENTA IL RISCHIO DI SECONDE NEOPLASIE: ANALISI DI UNA CASISTICA MONOISTITUZIONALE DI 1109 PAZIENTI CON FOLLOW-UP DI 10 ANNI.

C. Sini¹, C. Cozzarini², C. Fiorino¹, C. Deantoni², B. Noris Chiorda², A. Fodor², A. Chiara², L. Perna¹, R. Calandrino¹, N. Di Muzio²

¹Fisica Sanitaria, IRCCS Ospedale San Raffele, Milano; ²Radioterapia, IRCCS Ospedale San Raffele, Milano, Italia

Scopo: Valutare un possibile ruolo dell'irradiazione profilattica dell'area LN pelvica (WPRT) nel setting post-operatorio per carcinoma prostatico (CaP) nell'au-

mentare il rischio di seconde neoplasie (2ndNPL) radioindotte per tecniche IMRT e non.

Materiali e Metodi: Dal 1993 al 2011, 1109 pazienti (pz) (età media 65 anni) sono trattati con RT postoperatoria adiuvante (n=739) o di salvataggio (n=370) con tecnica RT non conformazionale (n=169), 3DCRT (n=670) o IMRT (n=57) con frazionamento convenzionale (CF, 1.80 Gy/fr, dose media=70.2Gy), o ipofrazionato (mediana 2.35 Gy/fr) con Tomotherapy (n=213) per una dose 2 Gy equivalente (EQD2, alfa/beta=3) di 70 Gy. 336 pz hanno ricevuto WPRT con dose media erogata di 50 Gy. 510 pz hanno ricevuto ormonoterapia adiuvante alla RT per una mediana di 21 mesi. Il follow-up medio (FU) è di 124 mesi.

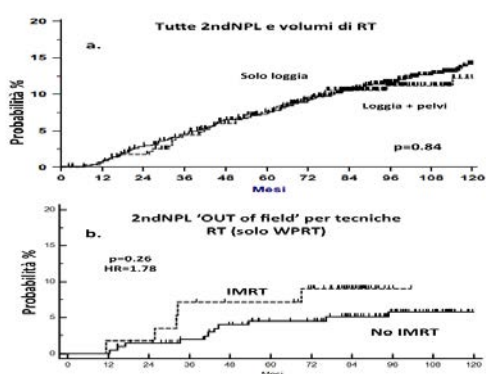


Figura 1.

Risultati: 139 pz hanno sviluppato 2ndNPL (ALL), di cui 73 'in field' (IN) e 66 'out field' (OUT), dopo una mediana di 65, 80 e 56 mesi rispettivamente. All'analisi univariata, non si è osservata nessuna differenza in termini di rischio di ALL/IN/OUT sia per pz trattati su loggia prostatica (PB) o PB+WPRT (Figura 1a), né in funzione delle diverse tecniche RT o di EQD2. Un ruolo predittivo borderline circa il rischio di ALL è emerso per le tossicità GU/GE G2+ acute e/o tardive (p=0.12), mentre le tox GE2+ e GU2+ mostravano una correlazione borderline con il rischio di IN (p=0.21) e OUT (p=0.12), rispettivamente. Solamente l'età ha mostrato una correlazione statisticamente significativa con il rischio di 2ndNPL (p<0.05). Da rilevare invece, come nei soli pazienti trattati con WPRT, sia emersa una blanda correlazione tra tecniche IMRT e aumentato rischio di OUT (p=0.26, HR= 1.78), Figura 1b. All'analisi multivariata, includendo tutte le variabili con p<0.3 alle univariate, solo l'età è emersa indipendentemente predittiva del rischio di 2ndNPL, con 'most informative cut-off' superiore a 65 anni per ALL/IN/OUT.

Conclusioni: Sebbene preliminare, questa analisi non indicherebbe alcun rischio derivante dall'utilizzo della WPRT profilattica nel setting post-operatorio per PCA, per quanto nei pz trattati con WPRT una sfumata correlazione, assolutamente da confermarsi, sia emersa tra tecniche IMRT e rischio di OUT. In questa casistica, il rischio di 2ndNPL è appeso fondamentalmente funzione del-

l'invecchiamento. Un'analisi focalizzata sui soli tumori insorti almeno 5 anni dopo RT è stata preclusa dal basso numero di eventi (n= 47, 4%).

P188

MODDICOM: UNO STRUMENTO UTILE PER IL MODELLING RADIOBIOLOGICO?

N. Dinapoli, R. Gatta, A.R. Alitto, A. Damiani, G. Mantini, V. Valentini

Divisione di Radioterapia Oncologica, Gemelli-ART, Università Cattolica S.Cuore, Roma, Italia

Scopo: Obiettivo di ogni trattamento radioterapico è massimizzare la dose al target e minimizzare quella agli organi a rischio. I moderni modelli radiobiologici cercano di prevedere, tramite Tumor Control Probability (TCP) e Normal Tissue Complication Probability (NTCP), gli effetti delle radiazioni su tumore e organi sani. Lo sviluppo di sempre più raffinati modelli matematici ha permesso di catturare complesse interazioni tra fattori dose-correlati, ma è sentita la mancanza di strumenti per una facile validazione dei modelli proposti con i propri dati clinici. Scopo di questo lavoro è presentare un pacchetto software, integrato in un più complesso progetto chiamato MODDICOM (Modelling from DICOM resources) e rilasciato in licenza free ed open source, per supportare l'elaborazione di modelli predittivi TCP/NTCP in ogni singolo centro.

Materiali e Metodi: Sviluppato in ambiente R, il pacchetto Moddicom può acquisire studi DICOM direttamente da: Treatment Planning Systems e Picture Archiving & Communication Systems. I dati vengono processati dal modulo per la radiobiologia, in grado di generare modelli predittivi, consentendo l'identificazione di parametri dosimetrici correlati con una data tossicità. Il modulo viene fornito già in grado di far il tuning di 6 noti modelli radiobiologici, quali Lyman, Niemerko. Per testare applicabilità e efficacia di questo modulo, si è utilizzato un campione di 123 pazienti con neoplasia prostatica trattati con radioterapia a scopo radicale, con relativi dati di tossicità Genito-Urinaria e Gastrointestinale (scale RTOG/CTCAE v.4) e istogrammi dose-volume (DVH).

Risultati: Tramite Moddicom si è identificata una correlazione tra probabilità di tossicità tardiva rettale G1 (LGIG1): $V_{dose}=59.5Gy$ (Mann-Whitney Test p=0,054, Logistic Model p=0.00692, Cox Model p=0.0198) e $D_{volume}=16.44cc$ (Mann-Whitney Test p=0.019, Logistic Model p=0.029, Cox Model p=0.045); risultati in accordo con la revisione QUANTEC e che suggeriscono un nuovo possibile constraint.

Inoltre, si è elaborato un modello predittivo per LGIG1, tramite il modello di Lyman (Maximum Likelihood Estimation). I pazienti si sono distribuiti lungo una sigmoide che mostra: per una EUD di 66.5 Gy si ha una probabilità del 50% di sviluppare LGIG1.

Conclusioni: Moddicom incorpora un sistema di tuning di modelli radiobiologici che, testato su questo campione, ha mostrato una buona adattabilità e veridi-

cità. Lo sviluppo di questo progetto potrà esser utile per elaborare modelli predittivi a supporto delle decisioni cliniche.

P189

REQUIRE: VALIDAZIONE DI MODELLI PREDITTIVI E DI BIOMARCATORI DI TOSSICITÀ RADIOINDOTTA

M.C. De Santis¹, M. Franceschini¹, B. Avuzzi¹, L. Lozza¹, T. Rancati², A. Appanvel³, A. Botma³, A. Webb, C. Talbot⁴, D. Azria⁵, A. Brookes⁴, T. Burr⁶, J. Chang-Claude³, S. Davidson⁷, D. De Ruyscher⁸, A. Dunning⁹, R. Elliott¹⁰, S. Gutiérrez Enriquez¹¹, P. Lambin¹², B. Rosenstein¹³, R.P. Symonds⁴, H. Thierens¹⁴, A. Vega¹⁵, F. Wenz³, M. Yuille¹⁰, R. Valdagni^{1,2}, C. West¹⁰

¹Radioterapia Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ²Programma Prostata, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ³German Cancer Research Centre (DKFZ), Heidelberg; ⁴University of Leicester, Leicester; ⁵University of Montpellier, Montpellier; ⁶Source Bioscience, Manchester; ⁷The Christie NHS Foundation Trust, Manchester; ⁸University Hospitals Leuven/KU Leuven, Leuven; ⁹University of Cambridge, Cambridge; ¹⁰University of Manchester, Manchester; ¹¹Vall d'Hebron Institute of Oncology-VHIO, Barcelona; ¹²Stichting Maastricht Radiation Oncology (Maastricht), Maastricht; ¹³Mount Sinai School of Medicine, New York; ¹⁴Universiteit Gent, Gent; ¹⁵Fundación Pública Galega Medicina Xenómica, Santiago de Compostela

Scopo: Presentare REQUIRE "Validating Predictive Models and Biomarkers of Radiotherapy (RT) toxicity to reduce side-effects and improve quality-of-life in cancer survivors" e i primi risultati sulla tossicità acuta

Materiali e Metodi: REQUIRE è uno studio prospettico osservazionale multicentrico: si propone di raccogliere in modo standardizzato campioni di sangue, dati epidemiologici e di trattamento e dati longitudinali di tossicità e qualità di vita in una popolazione di 5300 pazienti con tumore della prostata, della mammella e del polmone trattati con radioterapia. Allo studio partecipano diversi centri europei e negli USA. Scopo principale dello studio è la validazione dei modelli clinici esistenti per la predizione di tossicità radioindotta, la validazione dei marcatori genetici di radiosensibilità e la valutazione del contributo dei marcatori genetici nel migliorare le performance dei modelli predittivi. Gli endpoint primari sono sanguinamento rettale tardivo nel caso di RT per tumore della prostata, dispnea ad un anno per RT del polmone e cambiamento nell'aspetto del seno per il tumore della mammella

Risultati: Sono stati sviluppati form di raccolta dati epidemiologici e di tossicità standardizzati, sono stati messi a punto questionari "patient-reported-outcome" per la rilevazione degli effetti collaterali della RT, questi questionari sono stati tradotti e validati in tutte le lingue della collaborazione. È stato sviluppato un database centralizzato per la raccolta dei dati, che comprende anche la raccolta delle informazioni dosimetriche complete in forma di DICOM RT. L'arruolamento prospet-

tico è iniziato ad aprile 2014 e terminerà ad aprile 2015. Nel primo anno sono stati arruolati 720 pazienti con tumore della mammella, 697 con tumore della prostata e 129 con tumore del polmone. Al momento sono disponibili i dati di tossicità, grading CTCAE 4.03, a fine trattamento di 885 pazienti: 365 pazienti prostata, 474 pazienti mammella e di 46 pazienti a 3 mesi dall'inizio della RT per il polmone. La distribuzione delle tossicità è mostrata in [Figura 1](#).

Conclusioni: REQUIRE sta dimostrando la fattibilità di una raccolta prospettica standardizzata di dati epidemiologici, dosimetrici, di tossicità e di campioni biologici per la validazione di modelli di tossicità. Si sta creando allo stesso tempo un ampio database di valore anche per future proposte di ricerca nell'ambito degli effetti collaterali della RT.

P190

MODELLI PREDITTIVI E TOSSICITÀ: UNA SFIDA PERSEGUIBILE IN RADIOTERAPIA?

A.R. Alitto, N. Dinapoli, R. Gatta, B. Fionda, F. Catucci, M. Vernaleone, F. Beghella Bartoli, V. Frascino, L. Tagliaferri, B. Corvari, A. Lugini, S. Luzi, G.C. Mattiucci, V. Valentini, G. Mantini

Divisione di Radioterapia Oncologica, Gemelli-ART, Università Cattolica S.Cuore, Roma, Italia

Scopo: Elaborare modelli predittivi per un trattamento personalizzato rappresenta una delle sfide della medicina contemporanea. In uno scenario di scelte terapeutiche e comorbidità sempre più complesso, variabili che possano aiutare a predire la tossicità di un trattamento radioterapico potrebbero significativamente supportare la decisione clinica. Scopo del nostro studio è stato analizzare alcuni parametri dosimetrici capaci di predire una possibile tossicità ed elaborare un modello predittivo, in pazienti con carcinoma della prostata.

Materiali e Metodi: È stato eseguito uno studio prospettico su pazienti con neoplasia della prostata, trattati con radioterapia con tecnica volumetrica, tramite Boost Simultaneo Integrato e con metodiche di Image Guided Radiotherapy. Clinical Target Volume (CTV) comprendeva: ghiandola prostatica (CTV1, 80 Gy) e vescichette seminali (CTV2, 72 Gy) nella maggior parte del campione. Sono stati raccolti dati di tossicità acuta e tardiva gastrointestinale (GI) e genito-urinaria (GU), tramite le scale RTOG e CTCAE 4, ed esportati istogrammi cumulativi dose-volume (DVH) di ogni paziente. L'analisi dei dati è stata eseguita tramite un pacchetto software, scritto in R e sviluppato nella nostra divisione, chiamato MODDICOM: in primis cercando l'impatto di VDose e DVolume sulla tossicità; in seguito, calcolando la EUD, basata su Normal Tissue Complication Probability (NTCP), secondo il modello di Niemerko. È stata, poi, utilizzata la formula di Lyman.

Resultati: Arruolando 123 pazienti, si è trovata una correlazione tra probabilità di tossicità tardiva di grado I (in termini di proctite e sanguinamento rettale): una VDose di 59.5 Gy, confermando i dati di letteratura (Mann-Whitney Test $p=0.054$, Logistic

Model $p=0.00692$, Cox Model $p=0.0198$, e un Dvolume di 16 cc (Mann-Whitney Test $p=0.019$, Logistic Model $p=0.029$, Cox Model $p=0.045$). Sembravano correlare anche la tossicità e l'EUD rettale ($p=0.06827$). Tramite un metodo di analisi dei DVH, si è ricavato come i pazienti fossero distribuiti lungo una curva sigmoide, per cui per una EUD di 66.5 Gy si ha una probabilità del 50% di sviluppare LGIG1.

Conclusioni: Lo sviluppo di modelli predittivi, per la tossicità e trattamenti sempre più personalizzati, è un obiettivo auspicabile e perseguibile. I nostri risultati preliminari confermano da un lato i dati di letteratura e dall'altro potrebbero aiutare ad ottimizzare le procedure di treatment planning. È necessario, comunque, un più ampio campione per confermare questi risultati.

P191

FATTORI PREDITTIVI DI DISFUNZIONE ERETTILE IN PAZIENTI CON CARCINOMA PROSTATICO A RISCHIO BASSO/INTERMEDIO TRATTATI CON RADIOTERAPIA STEREOTASSICA IPOFRAZIONATA CON SISTEMA CYBERKNIFE

R. Di Franco¹, V. Borzillo¹, S. Falivene¹, V. Ravo¹, G. Quarto², S. Perdonà², M. Del Giudice³, P. Muto¹

¹UOC Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Fondazione "Giovanni Pascale" IRCCS - Napoli; ²SC Chirurgia Urologica - Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" - IRCCS - Napoli; ³SS Dipartimentale Day Surgery - Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" - IRCCS - Napoli, Italia

Scopo: La disfunzione erettile ha un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti lungo-sopravvissuti dopo un trattamento radiante curativo per cancro prostatico. Obiettivo del nostro lavoro è stato quello di valutare se la dose erogata ad OARs come bulbo penieno (PB) e fascio vascolo-nervoso (NVB), fosse predittiva dell'insorgenza di disfunzione erettile (DE), in associazione ad altri fattori come età e terapia ormonale (OT). Materiali e Metodi: Da Gennaio 2013 ad Aprile 2015 abbiamo arruolato 62 pazienti con cancro prostatico a rischio basso-intermedio per radioterapia stereotassica con Cyberknife®, 8 pazienti con Gleason score 4-5, 43 pazienti con Gleason score 6, 11 pazienti con Gleason score 7. I pazienti avevano: età mediana di 71 anni, pT1-2, classe di rischio basso nel 45%, intermedio nel 53%. Il 64.5% non effettuava OT, il 22.5% aveva effettuato OT per 3 o più di 3 mesi, il 13% aveva effettuato OT per meno di 3 mesi; la OT è stata sospesa dopo l'arruolamento. Abbiamo utilizzato i questionari IIEF5 per valutare la DE e calcolato il total score per individuare DE Severa (score 1-7), Moderata (8-11), Moderata-Lieve (12-16); Lieve (17-21); Assente (22-25). Abbiamo inoltre valutato la correlazione tra DE, dose agli OARs (PB e NVB), età e OT. Risultati: Il 56% dei pazienti aveva una DE moderata/severa. In tutti c'è stato il rispetto del constraint al PB ($V30 < 3cc$); in 44 pazienti (sottoposti a RM) abbiamo valutato la dose al

NVB: solo 18 pazienti avevano una $V38 > 50\%$. In questi pazienti abbiamo considerato la coesistenza o meno di più fattori predittivi di DE (vedi Tabella); 9 pazienti avevano nel post-RT una DE severa, 4 una DE moderata, 5 una DE lieve. Dal confronto dello score IIEF-5 pre e post-RT solo 4 pazienti avevano una riduzione dello score, con peggioramento della DE, in 3 da moderata a severa, in 1 da lieve a moderata. Tutti e 4 oltre la radioterapia avevano altre possibili concause come l'età > 70 aa in 3 pazienti, e l'OT in 2 pazienti. Nei restanti 14 pazienti, nonostante ci fossero uno o più fattori predittivi, non abbiamo registrato cambiamenti nello score dopo la RT. Conclusioni: La DE sembrerebbe correlata con la dose al fascio vascolo-nervoso, terapia ormonale ed età. È necessario l'arruolamento di un numero maggiore di pazienti per definire l'impatto delle nuove tecnologie e dei nuovi frazionamenti non solo sul controllo di malattia, ma anche su effetti collaterali come la DE

Tabella 1.

	n.pazienti	DE pre-RT	DE post-RT	V38>50%	Età>70aa	OT
	4	severa	severa			
	1	severa	severa			
	1	severa	severa			
X	1	moderata	severa			
X	2	moderata	severa			
	1	moderata	moderata			
	1	moderata	moderata			
	1	moderata	moderata			
	1	lieve	moderata			
	3	lieve	lieve			
	1	lieve	lieve			
	1	lieve	lieve			

P192

SELEZIONE DI PAZIENTI RADIOSENSIBILI/RADIORESISTENTI PER ANALISI GENETICHE

D. Bosetti¹, A. Cicchetti², T. Rancati², F. Palorini³, C. Cozzarini⁴, I. Improta³, V. Carillo^{3a}, B. Avuzzi¹, V. Casanova Borca⁵, A. Bott⁶, C. Degli Esposti⁷, P. Franco⁸, E. Garibaldi⁹, G. Girelli¹⁰, C. Iotti¹¹, A. Maggio¹², M. Palombarini¹³, A. Pierelli¹⁴, E. Pignoli¹⁵, V. Vavassori¹⁶, C. Fiorino³, R. Valdagni^{1,2}

¹Radioterapia Oncologica 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ²Programma Prostate, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ³Fisica Sanitaria, Ospedale San Raffaele, Milano; ⁴Radioterapia, Ospedale San Raffaele, Milano; ⁵Fisica Sanitaria, Ospedale ASL9, Ivrea; ⁶Fisica Sanitaria, Arcispedale S. M. Nuova - IRCCS, Reggio Emilia; ⁷Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna; ⁸Radioterapia, Ospedale Regionale U. Parini-AUSL Valle d'Aosta, Aosta; ⁹Radioterapia, Istituto di Candiolo - Fondazione del Piemonte per l'Oncologia IRCCS, Candiolo; ¹⁰Radioterapia, Ospedale ASL9, Ivrea; ¹¹Radioterapia, Arcispedale S. M. Nuova - IRCCS, Reggio Emilia; ¹²Fisica Sanitaria, Istituto di Candiolo - Fondazione del Piemonte per l'Oncologia IRCCS, Candiolo; ¹³Fisica Sanitaria, Ospedale

Bellaria, Bologna; ¹⁴Fisica Sanitaria, Cliniche Gavazzeni-Humanitas, Bergamo; ¹⁵Fisica Sanitaria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ¹⁶Fisica Sanitaria, Cliniche Gavazzeni-Humanitas, Bergamo. ^(a) attualmente presso Radioterapia, Centro AKTIS Diagnostica e Terapia SpA, Marano di Napoli, Italia

Scopo: Utilizzare un modello predittivo di tossicità (tox) urinaria acuta conseguente radioterapia (RT) radicale per tumore della prostata per selezionare pazienti radiosensibili/radioresistenti da candidare ad analisi genetica.

Materiali e Metodi: Sono stati considerati 542 pazienti trattati con RT radicale convenzionale (1.8-2Gy/fr) o moderatamente ipofrazionata (2.2-2.7Gy/fr) e arruolati nello studio osservazionale prospettico DUE01. Su questa popolazione è stato sviluppato un modello predittivo di tox urinaria acuta (nomogramma in figura) che considera come endpoint l'incremento di 10 punti dell'International Prostate Symptom Score (IPSS) tra la fine della RT e il punteggio baseline (Δ IPSS \geq 10). Il modello è stato applicato alla popolazione del DUE01, sono state determinate l'AUC, la curva ROC, la calibrazione e la distribuzione dei residui del modello. La distribuzione dei residui è stata utilizzata per individuare il sottogruppo di pazienti radiosensibili (alti residui, pazienti per i quali il modello predice bassa probabilità di tox urinaria, ma che hanno invece manifestato tox) e radioresistenti (bassi residui, pazienti per i quali il modello predice alta probabilità di tox urinaria, ma che invece non hanno manifestato tox)

Risultati: Il modello include: età, BMI, ipertensione, uso di inibitori della 5-alfa-reduttasi, fumo, uso di ormonoterapia neoadiuvante, volume del PTV e superficie di vescica che riceve più di 8.5Gy/settimana. La calibrazione è molto buona e il potere discriminativo discreto (AUC=0.68). La distribuzione dei residui è mostrata in [Figura 1](#): 47 pazienti con residuo $>$ 0.7 (radiosensibili) e 25 pazienti radioresistenti. Per questi pazienti è prevista una analisi dei profili di espressione genica e dei profili di microRNA per verificare se l'introduzione di queste variabili genetiche all'interno del modello predittivo di tox urinaria migliora la performance del modello su questa popolazione di pazienti per la quale le probabilità predette si discostano notevolmente dal dato clinico di tox acuta.

Conclusioni: L'applicazione di un modello predittivo di tox urinaria acuta, unita al calcolo dei residui, ha permesso la selezione di candidati per analisi di tipo genetico, cioè di candidati per i quali la scarsa predittività del modello fa ipotizzare l'esistenza di variabili "nascoste" e fino ad oggi non incluse nei modelli come appunto quelle genetiche

Questo studio è stato finanziato da AIRC: IG13090 e IG16087.

P193

ANALISI DELLA TOSSICITÀ ACUTA E TARDIVA E DEL CONTROLLO BIOCHIMICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA PROSTATICO TRATTATI CON RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE E TERAPIA ORMONALE NEOADIUVANTE

M. Santoro, M. Molinaro, A. Chirillo, L. Fabiano, V. Margheriti, A. Pingitore, A. Destito, E. Mazzei, R. Molè, D. Pingitore

U.O.C. Radioterapia Oncologica e Radiobiologia, Dipartimento di Onco-Ematologia, Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italia

Scopo: Abbiamo valutato retrospettivamente la tossicità acuta e tardiva oltre che la sopravvivenza biochimica nei pazienti affetti da cancro alla prostata trattati con 3D-CRT e terapia ormonale.

Materiali e Metodi: Tra il febbraio 2003 e dicembre 2014, 680 pazienti con un'età media di 68,5 anni (range 50-82 anni) sono stati trattati presso il Reparto di Radioterapia Oncologica dell'Ospedale Pugliese-Ciaccio di Catanzaro. A dicembre 2014, solo 503 pazienti che hanno ricevuto terapia ormonale sono stati analizzati. Sulla base della presentazione di malattia i pazienti erano così suddivisi: stadio I, 13 pazienti (2,5%), stadio II, 360 pazienti (71,5%), stadio III, 103 pazienti (20,5%) e stadio IV, 27 pazienti (5,4%). I pazienti presentavano un PSA = 10 ng/ml, nel 41% dei casi, PSA 10-20 ng/ml in 34% dei casi, mentre il 25% dei pazienti un PSA > 20 ng/ml. Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla terapia ormonale per una mediana di 8,9 mesi, di questi il 85% ha effettuato un trattamento farmacologico con totale androgeni blocco (BAT). La dose totale somministrata di 3D-CRT è stata compresa tra i 7000 -7600 cGy. La tossicità del trattamento è stato valutato secondo la scala RTOG

Risultati: Con una mediana di follow-up di 106 mesi, la sopravvivenza biochimica dei pazienti è stata del 91%, mentre il 4,5% dei pazienti hanno presentato una recidiva biochimica e il rimanente 4,5% una recidiva locale. Il 98,5% dei pazienti ha manifestato una tossicità acuta rettale di G2 e il 1,5% una tossicità G3, mentre nel 1% è stata evidenziata una tossicità acuta vescicale di G3-4. Abbiamo osservato, inoltre, tre casi di tossicità tardiva rettale G3-G4

Conclusioni: La Radioterapia Conformazionale permette di somministrare e al target dosaggi più alti, riducendo l'esposizione degli organi a rischio. L'associazione della terapia ormonale in neoadiuvante non aumenta la tossicità acuta, mentre per quanto riguarda la tossicità tardiva non è possibile effettuare conclusioni definitive a causa del breve periodo di follow-up. Inoltre, la terapia ormonale in associazione al 3D-CRT mostra buone percentuali di controllo biochimico.

P194**BRACHITERAPIA LDR DI SALVATAGGIO IN RECIDIVA LOCALE DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE**

R. Chiarlone¹, C. Arboscello¹, F. Vallerga¹,
N. Ciscognetti², E. Gastaldi³

¹S.C. Radioterapia, ²S.C. Fisica Sanitaria, ³S.C. Urologia Asl2 Savonese, Ospedale S. Paolo Savona, Italia

Scopo: Chirurgia e radioterapia (EBRT, Brachiterapia: BT-LDR e HDR) rappresentano le alternative nella terapia radicale del carcinoma prostatico (PC) intracapsulare. Ricadute locali (LR) localizzate di PC a meno di 10 anni dal primo intervento sono trattate nel 10% con chirurgia, 30% EBRT, BT 7%. Scopo del ns studio è l'utilizzo di BT-LDR (semi Iodio-125) di salvataggio, per pazienti (pts) selezionati con LR organo-confinata, confermata da CT addome, RMN pelvi, sx ossea, Pet-colina e TRUS.

Materiali e Metodi: Dal 2010 al 2013, 7 pts con diagnosi LR di PC, sono stati trattati con BT-LDR. Nessun pts aveva beneficiato di ormonoterapia né EBRT adiuvante post-RP (prostatectomia radicale). Caratteristiche dei pts in Tabella 1. CT pre-planning associata a fusione con PET-colina, ha permesso di identificare e definire GTV, OAR (uretra, parete rettale anteriore e anastomosi uretro-vescicale). Ad un mese da BT-LDR i pts sono stati sottoposti a CT post planning con valutazione dosimetrica. Dose erogata a LR determinata con analisi DVH e definita dose al 90% del target (D90), in accordo con American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 4. Follow-up ogni 3 mesi, durante il primo anno e successivamente ogni 6 mesi. Valutazione post-operatoria in accordo con American Brachytherapy Society guidelines include storia, esame clinico, PSA e questionario International Prostate Symptom Score (IPSS).

Risultati: Sottoposti a BT-LDR di salvataggio 7 pts con LR a distanza di 9 anni in media (range 5-15) da RP. Ai pts, in posizione litotomica e anestesia epidurale, s'impiantano aghi sotto guida ecografica trans-rettale con sonda biplanare, e s'inseriscono semi legati (BARD quick-link system), planning real-time intraoperatorio (Variseed 8.1 Varian Medical System, Palo alto CA, USA). Range target-volume da 5.40 a 18 cm³, inseriti 10-27 semi attraverso 3-7 aghi, dose totale 120-160 Gy. Tossicità contenuta, un solo pt lieve incremento IPSS, nessun caso incontinenza ed ematuria. Follow up mediano di 30 mesi (range 16-40), 2 pts hanno presentato recidiva biochimica, rispettivamente a 24 e 10 mesi dopo PSA nadir post-BT LDR (Tabella 2).

Conclusioni: BT-LDR è un'opzione terapeutica potenzialmente curativa dopo fallimento RP o EBRT, con limitati rischi d'incontinenza urinaria e tossicità rettale. Un numero maggiore di pts, con implementazione del follow-up sono necessari per definire ruolo oncologico di questa procedura.

P195**RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO NELLE RECIDIVE LOCALI DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE: TRATTAMENTO IMRT/ IGRT MODERATAMENTE IPOFRAZIONATO**

A. Palmeri¹, M. Gueci¹, N. Luca¹, M. Bono²,
F. Sciumè², G. Mortellaro², G. Ferrera², A. Lo Casto¹

¹Università degli Studi di Palermo; ²ARNAS Civico, Unità di Radioterapia, Palermo, Italia

Scopo: valutare l'efficacia del trattamento radiante con finalità di salvataggio effettuata con Tomoterapia elicoidale e ipofrazione moderata in pazienti con recidiva locale dopo prostatectomia radicale.

Materiali e Metodi: Da Aprile 2013 a Marzo 2015, presso la nostra struttura, 18 pazienti (pz) con età media di 70 anni, sono stati sottoposti a RT ipofrazionata con finalità di salvataggio e modalità IMRT/IGRT mediante Tomoterapia. Sono stati definiti differenti planning target volume: PTV1 loggia prostatica, PTV2 linfonodi regionali e PTV3 linfonodi PET positivi. In particolare 4 pz sono stati irradiati anche nel PTV2 e 2 pz sono stati irradiati anche sul PTV3. È stata erogata una dose di 63,8 Gy al PTV1, 49,3 Gy/dt al PTV2, al PTV3 70 Gy/dt in 29 frazioni. La tossicità è stata valutata secondo le scale RTOG.

Risultati: La valutazione della tossicità acuta genitourinaria (GU) è stata G0 in 12 pz, G1 in 5 pz, solo 1 pz ha presentato una tossicità G2, nessuna tossicità >di G2. In 12 pazienti è stata rilevata una tossicità acuta gastrointestinale (GI) G0, in 5 pz G1, nessuna tossicità G2, soltanto 1 pz ha manifestato tossicità G3, nessuna tossicità > G3. Con un follow up medio di 11 mesi (3-19) si è verificata tossicità GU G1 in un solo pz che accusava urgenza minzionale e una tossicità GU G2 per stranguria e incontinenza. Non è stata registrata alcuna tossicità GI.

Conclusioni: L'ipofrazione con Tomoterapia è stato ben tollerato, i pz hanno effettuato il trattamento con finalità di salvataggio senza alcuna interruzione e con un basso tasso di tossicità

P196**RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA: ANALISI DI UNA CASISTICA DI 140 PAZIENTI.**

S. Cozzi¹, D. Beldi¹, E. Ferrara¹, L. Donis¹,
S. Tunesi^{2,3}, C. Magnani^{2,3}, S. Berretta¹, G. Gambaro¹,
M. Krengli^{1,2}

¹Radioterapia, ³Biostatistica ed Epidemiologia Clinica, AOU "Maggiore della Carità", Novara, Italia; ²Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del "Piemonte Orientale", Novara, Italia

Scopo: Dopo prostatectomia radicale un aumento del PSA con valori consecutivi maggiori di 0.2 ng/mL possono identificare una ripresa di malattia, evento che si presenta nel 15-40% dei pazienti operati. In questi casi la radioterapia di salvataggio permette di migliorare la

sopravvivenza e il controllo loco-regionale di malattia

Lo scopo di questo studio è valutare sopravvivenza globale e libera da malattia, tossicità genitourinaria (GU) e gastroenterica (GE) acuta e tardiva in pazienti sottoposti a radioterapia di salvataggio

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi in questo studio retrospettivo 140 pazienti affetti da recidiva biochimica di carcinoma della prostata trattati con radioterapia di salvataggio dal 2004 al 2014. Il 72% dei pazienti ha ricevuto trattamento con tecnica 3D conformazionale, il 28% con tecnica IMRT, con dosi comprese fra 60 e 66 Gy (2 Gy/die) fino al 2009 e da 70 a 76 Gy (2 Gy/die) nei successivi anni. Abbiamo valutato sopravvivenza globale (Kaplan-Mayer), tossicità acuta e tardiva GE e GU (secondo le scale RTOG). È in corso di valutazione la sopravvivenza libera da ricaduta biochimica.

Risultati: Dopo follow-up mediano di 42 mesi (range 2.5-139 mesi) la sopravvivenza globale è stata del 97% a 3 anni e del 94% a 5 anni; 13/140 pazienti sono deceduti, 6 dei quali per cause cancro-specifiche. Risposta biochimica è stata osservata in 96 pazienti (69%), con valori di PSA all'ultimo follow-up inferiori al 0.2 ng/ml. Il 31% dei pazienti ha manifestato una progressione biochimica, di cui: 1 recidiva locale, 5 progressione linfonodale e 17 progressione sistemica. La tossicità GU acuta G1e G2 è stata del 23% e 10%, 1 solo paziente ha avuto tossicità G3, mentre la tossicità tardiva G1 e G2 è stata del 21% e 10%; nessun caso G3. In 21 pazienti il trattamento radiante ha determinato un peggioramento dell'incontinenza urinaria (aumento dell'utilizzo di pads/die) rispetto al dato postoperatorio. La tossicità GE acuta G1e G2 è stata del 24% e 2%; 2 pazienti hanno manifestato tossicità G3, la tossicità tardiva G1 e G2 è stata rispettivamente del 7% e 3%; 1 tossicità G3.

Conclusioni: La radioterapia di salvataggio, nella nostra casistica, così come in letteratura, ha dimostrato ottima efficacia nel trattamento delle recidive biochimiche dopo prostatectomia radicale. Dopo follow up mediano di 42 mesi il controllo biochimico è stato del 69%. La sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 94%. La tolleranza è stata soddisfacente

P197

IMPATTO DELLA PET/TC CON 11C-COLINA NEL PLANNING RADIOTERAPICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA PROSTATICO

E. Villa¹, G.R. D'Agostino¹, C. Franzese¹, E. Lopci², T. Comito¹, C. Iftode¹, E. Clerici¹, A. Tozzi¹, F. De Rose¹, D. Franceschini¹, A.M. Ascolese¹, P. Navarra¹, S. Tomatis¹, A. Chiti², M. Scorsetti¹

¹Istituto Clinico Humanitas, U.O. Radioterapia e Radiochirurgia; ²Istituto Clinico Humanitas, U.O. Medicina Nucleare, Italia

Scopo: Nell'era della radioterapia guidata dalle immagini, la PET ha acquisito un ruolo importante nella definizione dei volumi per il planning radioterapico di numerose neoplasie. Attualmente sono ancora limitate le evidenze riguardanti l'utilizzo della PET/TC con

11C-Colina (c-PET) in pazienti affetti da carcinoma prostatico. Scopo di questo studio è quello di verificare l'impatto dell'impiego di questa metodica nel planning di trattamento dei pazienti candidabili a radioterapia (RT).

Materiali e Metodi: Sono stati valutati retrospettivamente 37 pazienti (pz) di età mediana 70 anni (range 53-85) candidati a radioterapia nel nostro istituto. Quindici pazienti erano candidati a trattamento radiante di salvataggio, 15 pz al fine di un ritrattamento e 7 pz ad un trattamento radicale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a simulazione mediante TC pelvi e c-PET. I volumi di trattamento e gli organi critici sono stati definiti sulle immagini TC di simulazione mediante software Eclipse Medical System Varian, mentre il BTV è stato definito come area di captazione patologica e delineato mediante software dedicato Advantage GE workstation.

Risultati: Dei 15 pazienti candidati a RT di salvataggio, 4 (26%) avevano c-PET negativa e sono stati irradiati sulla loggia prostatica, degli 11 pz (73%) con c-PET positiva 1 pz (9%) è stato irradiato solo sulla loggia prostatica, come programmato, 7 pz (64%) hanno ricevuto una sovra dose sui linfonodi ipercaptanti, mentre in 3 pz (27%) sono state riscontrate metastasi a distanza per cui sono stati sottoposti a terapia sistemica. Dei 15 pazienti candidati a re-irradiazione in 9 pz (60%) è stata confermata l'indicazione al trattamento, negli altri 6 pz è stata esclusa una nuova RT: in 5 casi (33%) per riscontro di c-PET negativa e in un caso (7%) per evidenza di secondarismi polmonari. Infine, dei 7 pz valutati con c-PET prima del trattamento radicale, in 2 (28%) è stata osservata una captazione linfonodale che pertanto è stata trattata con una sovradosa concomitante di RT. I restanti 5 pz sono stati sottoposti al trattamento programmato.

Conclusioni: Nella nostra casistica la PET/TC con 11C-Colina ha avuto un impatto significativo nel planning del trattamento radiante dei pazienti affetti da carcinoma prostatico, modificando l'indicazione terapeutica nel 48% dei pazienti considerati. L'impatto maggiore è stato osservato nei pazienti candidati ad un trattamento di salvataggio dopo prostatectomia o radioterapia radicale.

P198

RISULTATI DI UNO STUDIO DI FASE I SULLA RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA ACCELERATA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE DA CARCINOMA PROSTATICO

G. Torre^{1,2}, G. Macchia¹, S. Mignogna², J. Capuccini³, M. Nuzzo¹, F. Dalla Torre¹, V. Picardi¹, C. Digesù¹, F. Labropoulos¹, D. Cuscunà⁴, G.F. Giglio⁵, S. Cammelli³, R. Fiammelli¹, L. Di Lullo⁵, A. Di Lallo⁴, L. Caravatta⁶, S. Manfrida⁷, V. Valentini^{1,7}, S. Cilla⁸, F. Deodato¹

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Fisica Sanitaria 8, UO Oncologia Generale, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ³UO Radioterapia Oncologica,

Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna; ⁴UO Urologia, ⁵UO Oncologia Medica, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁶Radioterapia sperimentale, Centro di Radioterapia e Medicina Nucleare, P.O. Businco, Cagliari; ⁷Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo: Valutare la dose massima tollerata (DMT) di un trattamento radioterapico Middle Half Body (MHB) con tecnica 3D conformazionale e doppio frazionamento quotidiano nelle lesioni ossee secondarie a carcinoma prostatico (CP).

Pazienti e Metodi. È stato disegnato uno studio clinico di fase I con 2 livelli di dose: 13 Gy (3.25 Gy per frazione) e 15 Gy (3.75 Gy per frazione). I criteri di eleggibilità comprendevano: neoplasia prostatica istologicamente accertata, metastasi ossee multiple sintomatiche e/o a rischio di frattura, ECOG performance status 0-4, sopravvivenza attesa > 3 mesi e sufficiente funzionalità midollare. È stato somministrato un trattamento radioterapico con tecnica conformazionale 3D in due frazioni al giorno, in due giorni consecutivi, con almeno 8 ore di intervallo. I pazienti sono stati trattati in coorti da 6-12 pazienti per definire la DMT (ogni tossicità acuta > grado 3 secondo la scala RTOG). Il dolore e la qualità della vita sono stati registrati con scale analogico-visive (VAS e CLAS). Il CTV è stato definito come il bacino+1/3 prossimale dei femori +/- il rachide lombare coinvolto. Non è stata data una espansione per il PTV

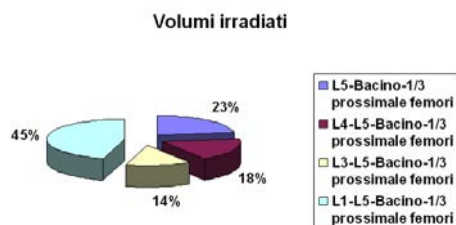


Figura 1.

Risultati: Dal giugno 2010 al novembre 2014 sono stati arruolati 22 pazienti con un'età mediana di 73 anni (range 58-86) affetti da CP con metastasi ossee. Nel grafico sono riportati i volumi di trattamento irradiati. Il sintomo più frequente prima del trattamento è stato il dolore (100%). Sono state registrate tossicità acute cutanee o gastrointestinali solo di grado 1-2. La remissione clinica (completa più parziale) del sintomo è stata registrata nel 95% dei pazienti. Sei pazienti (27.3%) hanno avuto risposta completa sul dolore, 15 (68.2%) un parziale controllo del sintomo, mentre un solo paziente ha avuto un peggioramento del dolore dopo il trattamento. È stata registrata una riduzione del dolore statisticamente significativa (VAS medio pre-RT vs post-RT: 4.6 vs 3.0; $p=0,034$; pain score medio pre-RT vs post-RT: 3.1 vs 1.9; $p=0,069$; drug score medio pre-RT vs post-RT: 3.9 vs 2.5; $p=0,088$). Nessun paziente è stato ritrattato. Con un follow-up mediano di 6 mesi (range 1-26) non sono state osservate tossicità tardive

Conclusioni: Un trattamento radioterapico accelerato MHB con doppio frazionamento quotidiano nelle lesioni ossee secondarie a CP è stato ben tollerato fino a dosi di 15 Gy. Uno studio di fase II è in atto per confermare l'efficacia sul controllo dei sintomi e sulla qualità di vita.

P199

RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO NEL TUMORE PROSTATICO

F. Tramacere, M.R. Pepe Milizia, R. Castagna, C. De Luca, C. De Tommaso, M.C. Francavilla, M. Vinella, M. Portaluri

S.C. Radioterapia Ospedale "A. Perrino" ASL Brindisi, Italia

Scopo: Valutare la sopravvivenza, la ripresa di malattia e la tossicità cronica della 3DCRT in pazienti (pz) con recidiva biochimica (BR) o macroscopica (RecMacro) del tumore della prostata (CaP) dopo intervento chirurgico di prostatectomia radicale (PR).

Materiali e Metodi: Dal 2001 al 2010 sono stati trattati 36 pz. 35 pz su loggia prostatica (loggia) ed 1 pz su pelvi+loggia. 26/36 pz con dose totale DT \geq a 70 Gy; 8/36 DT 80 Gy. 8/36 erano RecMacro. Il tempo medio intercorso dalla PR alla RT è stato di 3,4 anni (aa), mediano 3 anni (range 1-10,5 aa). L'età mediana alla prima diagnosi è stata di 63,4 aa (range 50-76). Il PSA mediano pre-PR di 13 ng/ml. 11/36 (30%) in stato prognostico favorevole, 12/36 (34%) intermedio, 13/36 (36%) sfavorevole. 12/36 margini positivi. 1 solo pz aveva linfonodi pelvici positivi. 2 pz sono dispersi. Il follow-up (f-up): medio 7,8 aa, mediano 7,3 aa, (range 4,9-13,1 aa). L'ormonoterapia (OT) è stata prescritta nel 70,5% dei pz.

Risultati: Si sono avute 9/34 (26,4%) BR, di queste 5 con metastasi ossee sistemiche di cui 2 pz deceduti x la malattia. Lo stato in vita è stato: vivo senza malattia (NED) 70,5%, vivo con malattia (AWD) 17,6%, morto per la malattia (DOC) 5,8%, morto per altre cause (DOC) 5,8%. Il PSA mediano all'ultimo f-up è stato di 0,5 ng/mL (range 0,04-304). I secondi tumori sono stati 4: 2 polmone, 1 retto, 1 pancreas. La tossicità cronica RTOG-EORTC - LENT/SOMA genitourinaria (GU) di grado \geq 2 è stata del 26,4% di cui l'8,8% stenosi uretrali, la tossicità gastrointestinale (GI) \geq 2 è stata del 2,9%. L'incontinenza pre RT è stata del 26,4%, peggiorata al 47,1% dopo RT, migliorata nel tempo sino all'8,8% all'ultimo f-up. L'impotenza pre RT è stata del 47%, quella post RT del 61,7%.

Conclusioni: Il trattamento di salvataggio ha reso NED a 8 anni di f-up il 70,5% dei pz nonostante la ripresa di malattia del 22% RecMacro. La tossicità cronica GI è bassa mentre quella GU negli aa tende a ridursi. L'incontinenza appare essere il problema più grave pur mostrando un notevole recupero negli anni.

P200**STADIO T E GLEASON SCORE COME FATTORI PREDITTIVI DI TERAPIA DI SALVATAGGIO NEI PAZIENTI CON ADENOCARCINOMA DELLA PROSTATA LOCALIZZATO O LOCALMENTE AVANZATO**

L. Perrone¹, A. Destito², R. Molè², E. Mazzei²,
M. Santoro², M.A. Molinaro², D. Pingitore²,
C. Bianco¹

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro;
²U.O. Radioterapia Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" di Catanzaro, Italia

Scopo: Valutare lo stadio $\geq T2c$ e il Gleason Score (GS) ≥ 7 come fattori predittivi di progressione con conseguente necessità ad effettuare terapia di salvataggio, locale o sistemica, in pz con carcinoma della prostata localizzato o localmente avanzato

Materiali e Metodi: Sono state revisionate retrospettivamente le cartelle cliniche, da Gennaio 2008 a Dicembre 2012, di 256 pazienti affetti da adenocarcinoma della prostata localizzato o localmente avanzato: 98 pazienti, di cui 56 con stadio $\geq T2$ e 61 con GS ≥ 7 , avevano inizialmente effettuato prostatectomia radicale (RP); 106 pazienti, di cui 67 con stadio $\geq T2$ e 59 con GS ≥ 7 , radioterapia curativa esclusiva (RT) con dose media alla loggia prostatica di 70 Gy (dose/frazione 1,8 - 2 Gy/die); 52 pazienti, di cui 31 con stadio $\geq T2$ e 23 con GS ≥ 7 , prostatectomia radicale seguita da radioterapia adiuvante con dose media alla loggia prostatica di 66 Gy, dose/frazione 2 Gy/die e dose media alla pelvi di 50 Gy, dose/frazione 2 Gy/die (RP + RT). Tutti hanno in seguito effettuato terapia di salvataggio (locale o sistemica, in base al trattamento inizialmente effettuato) per recidiva clinico-strumentale o recidiva biochimica, definita quest'ultima da due determinazioni consecutive di PSA $>0,2$ ng/ml ed in incremento in caso di RP o RP + RT e da progressione del PSA di 2 ng/ml rispetto al nadir in caso di RT.

Risultati: di tutti i pazienti che hanno ricevuto terapia di salvataggio, locale o sistemica, per recidiva locale clinico-strumentale o per recidiva biochimica di malattia, 177 pazienti (69%) presentavano uno stadio di malattia $\geq T2c$ e di questi in precedenza 83 pazienti (47%) avevano effettuato RP, 71 pazienti (40%) RT e 23 pazienti (13%) PR + RT, mentre 187 pazienti (73%) presentavano un GS ≥ 7 , e di questi in precedenza 80 pazienti (43%) avevano effettuato RP, 92 pazienti (49%) RT e 15 pazienti (8%) PR + RT. Inoltre 119 pazienti (46,5 %) presentavano uno stadio di malattia $\geq T2c$ ed un GS ≥ 7 .

Conclusioni: i pazienti con stadio di malattia $\geq T2c$ e/o GS ≥ 7 hanno un più elevato tasso di recidiva locale o biochimica di malattia che rende necessario il ricorso alla terapia di salvataggio, locale o sistemica. Tale analisi retrospettiva conferma dunque l'importanza dello stadio di malattia e del Gleason Score come fattori predittivi di terapia di salvataggio, locale o sistemica.

P201**RADIOTERAPIA PER LA RECIDIVA LOCALE MACROSCOPICA DI TUMORE PROSTATICO POST CHIRURGIA: ANALISI RETROSPETTIVA DI 124 PAZIENTI TRATTATI PRESSO L'ISTITUTO DEL RADIO DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA**

L. Pegurri¹, F. Foscarini², A. Baiguini², D. Tomasini²,
S. Ciccarelli², R. Cavagnini², L. Baushi², D. Greco²,
L. Bardoscia², P. Vitali¹, N. Pasinetti¹, F. Barbera¹,
P. Borghetti¹, M. Buglione², S.M. Magrini²

¹Spedali Civili di Brescia; ²Università degli Studi di Brescia, Italia

Scopo: Valutare la sopravvivenza globale (OS) e libera da recidiva biochimica (bRFS) e la tossicità tardiva (TT) in pazienti (pz) trattati con radioterapia per recidiva locale macroscopica di tumore prostatico sottoposto in prima istanza a chirurgia.

TABELLA 1. ANALISI DESCRITTIVA

PSA INIZIALE	
<10	24% (147)
10-20	18% (123)
>20	46% (171)
IGNOTO	42% (157)
CHIRURGIA	
Radiocale tradizionale	98% (177)
Laparoscopica	2% (7)
LINFOADENECTOMIA	
Si	80% (99)
No	20% (25)
ISTOLOGIA	
R0	22% (27)
R1	33% (41)
Rx	45% (56)
STADIAZIONE T	
T1-2	51% (64)
T3a	46% (57)
T3b-4	3% (4)
STADIAZIONE N	
N0	91% (114)
N1	7% (9)
GS	
<7	71% (88)
8	18% (22)
>8	5% (7)
ORMONOTERAPIA ALLA CHIRURGIA	
S	70% (87)
NO	30% (37)
DIAGNOSI RECIDIVA	
Ecografia	40% (50)
TC	22% (27)
RMN	1,5% (2)
PSA col na	1,5% (2)
RMN + PSA col na	9% (11)
TECNICA RADIOTERAPIA	
ICR1	1,5% (2)
3D	84% (103)
IGRT	
Si	11% (13)
No	89% (111)
VOLUMI RADIOTERAPIA	
Loggia prostatica	77% (96)
Pelvi - Loggia prostatica	7% (9)
Loggia prostatica - recidiva	19% (23)
Recidiva	2% (3)
DOSE RADIOTERAPIA	
<66 Gy	2% (3)
66-70 Gy	79% (98)
>70 Gy	14% (17)
TOSSICITA' TARDIVA RETTALE	
G1	12% (15)
G2	2% (3)
G3	2% (3)
G4	0% (0)
G5	16% (19)
IGNOTA	5% (6)
TOSSICITA' TARDIVA VESCICALE	
G1	18% (22)
G2	8% (10)
G3	0% (0)
G4	0% (0)
G5	62% (76)
IGNOTA	9% (11)

Materiali e Metodi: 124 pz sono stati trattati tra il 1999 ed il 2013; follow up mediano di 41.9 mesi. Le curve di OS e bRFS sono state elaborate con il metodo di Kaplan-Meier; il confronto delle singole variabili è stato eseguito con Log-Rank test; l'analisi multivariata dell'impatto delle singole variabili cliniche e terapeutiche sulla sopravvivenza è stata eseguita con la regressione di Cox. La tossicità rettale e vescicale tardiva è stata valutata utilizzando la scala RTOG. Per il confronto della distribuzione delle tossicità è stato eseguito test del Chi-quadrato.

Risultati: L'età mediana è di 65 anni (range 52-79); La chirurgia iniziale è stata laparotomica nel 98% ed associata a linfadenectomia nell'80% dei casi totali. Lo stadio patologico di malattia all'esordio è stato T1-2, T3a e T3b-T4 rispettivamente nel 51%, 46% e 3% dei casi (Tabella 1). Il 30% dei pz ha ricevuto ormonoterapia adiuvante: di questi il 13.5 % con Gleason Score > 8 e il 62.1 % con T3-4 (p 0.02 e 0.041 rispettivamente rispetto ad altri GS e T). La dose di radioterapia era compresa tra 66 e 70 Gy nel 79% dei casi, il 77 % dei pz veniva trattato sulla sola loggia prostatica. La OS a 5 e 10 anni è pari all' 88% e 76 % rispettivamente; bRFS a 5 e 10 è pari al 71% e 54% rispettivamente. GS e stadio T elevati e l'associazione con ormonoterapia adiuvante correlano all'analisi univariata con una peggiore OS (p=0.000, 0.007 e 0.049); il PSA iniziale >20 ng/ml peggiora significativamente la bRFS (0.034). L'analisi multivariata conferma che il GS > 8 e lo stadio T3b-T4 sono significativamente correlati a peggiore OS (p 0.002 e 0.024, rispettivamente). In termini di TT rettale e vescicale, rispettivamente il 76% ed il 69% ha manifestato tossicità di grado G0, il 10% ed il 18% di grado G1. Non è emersa nessuna correlazione con le dosi e i volumi di trattamento.

Conclusioni: Il trattamento radioterapico di salvataggio per recidiva locale macroscopica si rivela essere un trattamento a basso profilo di tossicità e con ottimi risultati in termini di controllo biochimico e prognosi. I fattori clinico-patologici come lo stadio T, il PSA iniziale e il GS mantengono un ruolo nel predire l'efficacia del trattamento radioterapico di salvataggio.

P202

IL TRATTAMENTO DEL TUMORE DELLA PROSTATA METASTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE STA CAMBIANDO? LA RISPOSTA DALL'ANALISI DELL'ESPERIENZA DELL'ISTITUTO DEL RADIO

L. Triggiani², L. Bardoscia², F. Frassine², S. Pandini², R. Cavagnini², S. Pedretti¹, M. Urpis¹, M. Bonù², P. Vitali¹, B. Caraffini¹, P. Borghetti¹, M. Buglione², S.M. Magrini²

¹Spedali Civili di Brescia; ²Università degli Studi di Brescia, Italia

Scopo: valutare l'evoluzione nella gestione terapeutica del paziente affetto da tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC). Negli ultimi anni le opzioni terapeutiche si sono radicalmente modificate: dalla chemioterapia con Docetaxel (DTX), alle nuove

terapie ormonali (Abiraterone, Enzalutamide) e alle nuove chemioterapie (Cabazitaxel). Anche le nuove strategie terapeutiche di stereotassi (SBRT) ossea e linfonodale stanno progressivamente consolidandosi come opzione terapeutica efficace

Materiali e Metodi: 48 pazienti afferiti al nostro Istituto per eseguire trattamento radioterapico a titolo radicale e post-operatorio, hanno proseguito il follow-up presso il nostro centro e dal 2007 al 2015 sono stati trattati per mCRPC. Sono state analizzate le caratteristiche cliniche e l'iter terapeutico.

FINALITA' RADIOTERAPIA (RT)	n.	%
RT radicale	21	43.7
RT adiuvante	15	31.3
RT di salvataggio	4	8.0
RT sintomatica palliativa	8	17
Totale	48	100
TERAPIA ORMONALE	n.	%
Adiuvante	4	8.5
Alla recidiva	6	12.5
Entrambi	38	79.0
Totale	48	100
MANIPOLAZIONI ORMONALI	n.	%
n. manipolazioni ≤3	25	52.1
n. manipolazioni >3	23	47.9
Totale	48	100
PRESENTAZIONE CLINICA	n.	%
Locoregionale	23	47.9
Metastasi ossee	9	18.7
Locoregionale e ossea	11	22.9
Viscerale	5	10.5
Totale	48	100
ESTENSIONE DI MALATTIA	n.	%
Oligometastatica	28	58.3
Plurimetastatica	20	41.7
Totale	48	100

Figura 1. Tabella riassuntiva delle caratteristiche della popolazione.

Risultati: Dal 2007 al 2015 sono stati eseguiti complessivamente 72 trattamenti: 6 DTX settimanale, 30 DTX trisettimanale, 4 Cabazitaxel, 15 Abiraterone, 3 Enzalutamide, 14 SBRT (12 linfonodali, 2 ossee). Trenta pazienti hanno avviato almeno una seconda linea terapeutica dopo DTX. L'età mediana alla diagnosi di tumore della prostata è 66 anni (range 50-78 anni), la durata mediana di risposta alla castrazione di 35.1 mesi; l'età mediana alla diagnosi di mCRPC di 71 anni (range 57-84 anni). Le caratteristiche della casistica sono riassunte in Figura 1. Dal 2012 la strategia terapeutica per il mCRPC presso il nostro centro si è modificata. È aumentato il numero complessivo di trattamenti: 28/36 DTX e 64/72 trattamenti totali sono stati eseguiti dopo il 2012 per la commercializzazione di nuovi farmaci e conseguente recupero di uno standard di trattamento sistemico. Anche il ricorso a SBRT è progressivamente aumentato dal 2011.

Conclusioni: Dal 2012 la disponibilità di terapie ormonali di seconda generazione al fallimento del DTX

ha verosimilmente giustificato un incremento dell'impiego del DTX. Più recentemente invece, la possibilità di prescrivere Abiraterone pre-DTX spiegherebbe l'inversione del trend nel primo semestre del 2015. Il profilo di tossicità e l'efficacia del farmaco avrebbe portato infatti a preferire l'uso di questo farmaco in prima linea rispetto a DTX. La SBRT è una opzione terapeutica sicura ed efficace che si inserisce frequentemente all'interno delle diverse terapie sistemiche disponibili anche per ritardare il ricorso a terapia medica comunque costosa.

P203

RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO IN PAZIENTI AFFETTI DA RECIDIVA DA CARCINOMA PROSTATICO SELEZIONATI MEDIANTE PET-TC 11C-COLINA: ANALISI RETROSPETTIVA

G. Siepe¹, M. Ntreta¹, F. Ceci², M. Pieri¹, A. Arcelli¹, A. Cortesi¹, E. Shukull¹, F. Bertini¹, I. Djan³, P. Castellucci², A. Guido¹, A. Galuppi¹, G. Macchia⁴, F. Deodato⁴, M. Nuzzo⁴, F. Romani⁵, G. Compagnone⁵, S. Cilla⁶, S. Fanti², V. Valentini^{7,4}, G. Frezza⁸, R. Schiavina⁹, G. Martorana⁹, A.G. Morganti¹, S. Cammelli¹

¹U.O. Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale-DIMES, Università di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Italia; ²U.O. Medicina Nucleare, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale-DIMES, Università di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi, Italia; ³Istituto di Oncologia Vojvodina, Sremska Kamenica, Facoltà di Medicina di Novi Sad, Serbia; ⁴U.O Radioterapia Oncologica, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso, Italia; ⁵Fisica Sanitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia; ⁶U.O Fisica Medica, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁷Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; ⁸U.O. Radioterapia Oncologica, Ospedale Bellaria, Bologna, Italia; ⁹Dipartimento di Urologia, Università di Bologna, Policlinico S.Orsola Malpighi, Italia

Scopo: La radioterapia di salvataggio RTS) è un'opzione terapeutica nei pazienti (pz) già sottoposti a prostatectomia radicale (PR) con ripresa biochimica di malattia e recidiva loco regionale radio-metabolicamente provata. Scopo di questa analisi è quello di eseguire una valutazione retrospettiva dell'outcome clinico dopo RTS.

Materiali e Metodi: Da giugno 2004 a giugno 2014 39 pz con valore mediano del PSA pre - trattamento di 2.14 ng/ml (range: 0.30-11) sono stati trattati con RTS. I criteri di inclusione sono stati: paziente già sottoposto a PR con o senza linfadenectomia regionale, PSA alla recidiva > 0.2 ng/mL, esclusione di malattia sistemica accertata tramite PET-TC 11C-Colina, iperfissazione del radiotracciante a livello della loggia prostatica (LP) e/o linfonodi regionali (LNR). La dose media erogata è stata di 66 Gy con frazionamento da 2.2 Gy in 30 sedu-

te a livello della LP e di 54 Gy con frazionamento da 1.8 Gy sui LNR in caso di trattamento in tale sede. In 25 pz, al momento della diagnosi di recidiva loco regionale di malattia, è stata impostata terapia ormonale (TO) per la durata di due anni. Il follow up mediano è stato di 32 mesi (range: 12-119).

Risultati: Dei 39 pz reclutati, 28 pz (71.8%) sono tuttora liberi da malattia; 6 pz (15.4%) hanno evidenziato progressione di malattia per la quale è stata impostata TO con blocco androgenico totale; 5 pz (12.8%) sono deceduti

Conclusioni: Nonostante il limitato follow up e numero di pz, i nostri risultati, in accordo con quelli presenti in letteratura, dimostrano che la RTS può essere considerata un'opzione terapeutica valida nei pz con recidiva loco-regionale di neoplasia prostatica. La nostra esperienza giustifica il disegno di studi prospettici per valutare l'impatto sull'outcome di una selezione dei pazienti basata sulla PET-TC 11C-Colina.

P204

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA NEL CANCRO PROSTATICO: SOPRAVVIVENZE, TOSSICITÀ E IMPIEGO DI UN SOFTWARE INTERNO PER L'ANALISI DEI DVH (PRODVH)

P. Borghetti¹, M. Buglione², R. Cavagnini², A. Alghisi², L. Baushi², M. Maddalo¹, S. Ciccarelli², C. Cozzaglio³, A. Polonini³, B. Caraffini¹, R. Moretti³, L. Spiazzi³, S.M. Magrini²

¹Radioterapia Spedali Civili di Brescia; ²Radioterapia Università degli Studi di Brescia; ³Fisica Sanitaria Spedali Civili di Brescia, Italia

Scopo: Valutare sopravvivenza globale (OS), libera da recidiva biochimica (bRFS) e tossicità tardiva in pazienti (pz) trattati con radioterapia adiuvante (ART) o di salvataggio (SRT) per tumore prostatico.

Materiali e Metodi: Dal 1999 al 2013, 258 pz sono stati trattati con radioterapia post-operatoria. Follow-up mediano è di 50,7 mesi. bRFS e OS sono state correlate con le variabili cliniche e terapeutiche inclusa la finalità del trattamento (ASTRO): adiuvante (ART) vs salvataggio (SRT). Proctite e cistite tardive sono state valutate secondo CTCAE4. OS e bRFS sono state eseguite con curve di Kaplan-Meyer; il confronto tra singole variabili è stato eseguito con Log-Rank test e la multivariata con regressione di Cox. La distribuzione della tossicità è stata valutata con Chi-Quadrato. I DVH sono stati importati in un software (PRODVH) in grado di elaborare medie e confronti tra gruppi clinicamente identificati. Per l'eterogeneità del numero di frazioni (fr) nei diversi trattamenti è stato creato per ogni pz un DVH equivalente a quello di una prescrizione di 70 Gy in 35 fr (BioDVH); per gli OAR sono stati utilizzati diversi / : 4 per la prostata, 3 per il retto e 4 per la vescica.

Risultati: Caratteristiche della casistica totale e per sottogruppi in base alla terapia ormonale (ADT) ed alla finalità del trattamento sono in Tabella 1. OS e bRFS mediane sono pari a 95% e 79% a 5 anni e a 86% e 64%

a 10 anni. La multivariata mostra che l'associazione con ADT e la SRT correlano con bRFS peggiore (p 0.001 e 0.02) e che Gleason Score 8-10 e SRT si associano ad OS peggiore (p 0.047 e p 0.039). Tra i 62 pz con proctite tardiva G2-G3, 59 sono stati sottoposti a 3DCRT e 3 a VMAT (p= 0.006), mentre tra i 23 con analoga tossicità vescicale 1 pz è stato trattato con VMAT (p 0.041). Il BioDVH medio per retto e vescica è peggiore per pz con tossicità G2-G3 vs G0 o G1. Nei gruppi 3D vs VMAT-IGRT il BioDVH medio di retto e vescica risultava peggiore nel gruppo trattato con radioterapia 3D.

Conclusioni: L'analisi conferma che ART è migliore rispetto alla SRT in termini di bRFS e OS, in particolare nelle forme più aggressive. La tossicità è bassa e condizionata dalla tecnica, con proctite e cistite inferiori con VMAT vs 3D. PRODVH ha dimostrato di essere uno strumento utile e semplice, usabile in analisi retrospettive e prospettive. Obiettivo futuro è integrare PRODVH e RTPacs per valutare la tossicità sulla base del DVH reale costruito sulle immagini giornaliere.

P205

RADIOTERAPIA IMAGE-GUIDED CONFORMAZIONALE DEL LETTO PROSTATICO CON COLLIMATORE MICRO-MULTILAMELLARE: ANALISI DELLA TOSSICITÀ GASTRO-INTESTINALE E GENITOURINARIA

D. di Cristino, G. Ingrosso, A. Carosi, A. Murgia, C. Bruni, E. Salah, R. Milazzotto, F. Pietrasanta, E. Ponti, A. Lancia, R. Santoni

Radioterapia Policlinico Tor Vergata, Università degli Studi di Roma, Italia

Scopo: Valutazione retrospettiva della tossicità genitourinaria (GU) e gastrointestinale inferiore (GI) nei pazienti sottoposti a radioterapia conformazionale (3DRT) con collimatore micro-multilamellare (m-MLC) a livello del letto prostatico

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2007 a Dicembre 2014, 107 pazienti sono stati sottoposti a 3DCRT sulla loggia prostatica con tecnica IGRT, utilizzando una cone-beam-CT (CBCT) per la verifica on-line del set-up. Le caratteristiche dei pazienti sono le seguenti: età media 67 anni (range 51-79), Gleason score medio 7 (range 5-9), PSA medio pre-radioterapia 0,16 ng/ml (range 0-19,7). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una TC di centraggio, 39 hanno inoltre effettuato una RM contestualmente, rispettando le medesime condizioni di riempimento vescicale (modicamente piena) e rettale (vuoto). È stata prescritta una dose totale media di 67.95 Gy (range 66 - 76). In 43 pazienti è stata effettuata una terapia ormonale concomitante. Le tossicità acute e tardive GU e GI sono state classificate secondo la scala RTOG/EORTC. L'analisi statistica è stata effettuata con il metodo Kaplan-Meier per la valutazione della sopravvivenza, con il log-rank test per la correlazione tra la tossicità e i parametri clinici (variabili di categoria) esaminati, e con il Wilcoxon test per la correlazione tra tossicità e parametri dosimetrici (variabili

continue)

Risultati: Il follow-up medio è stato di 47.17 mesi con una sopravvivenza libera da recidiva biochimica del 84%. La tossicità GU acuta e tardiva di grado ≥ 2 è stata rispettivamente del 6.5% e del 3.7%; la tossicità GI acuta e tardiva di grado ≥ 2 è stata rispettivamente del 1.8% e del 3.7%. L'analisi della correlazione tra tossicità GU (acuta e tardiva) di grado ≥ 2 e i parametri clinici (fumo di sigaretta, ipertensione, diabete, sintomi urinari pre-radioterapia, terapia ormonale concomitante, terapia cronica con anti-coagulanti) non ha messo in evidenza alcuna significatività. La tossicità GI tardiva di grado ≥ 2 è statisticamente correlata alla terapia cronica con anti-coagulanti (p=0.02)

Conclusioni: L'utilizzo della 3DCRT con m-MLC permette una maggiore conformazione della dose intorno al volume bersaglio, e la verifica tramite CBCT consente la correzione on-line del set-up e la valutazione del volume e della posizione degli organi a rischio. Questo permette l'irradiazione selettiva del letto prostatico, con un profilo di tossicità acuta e tardiva molto basso.

P206

TERAPIA DI SALVATAGGIO LOCALE CON ULTRASUONI FOCALIZZATI AD ELEVATA INTENSITÀ SOTTO GUIDA RM IN UN CASO DI RECIDIVA DI CARCINOMA PROSTATICO TRATTATO CON RADIOTERAPIA

F.L. Rubini, M. Giusti, A. Di Mino, M. Carnevale, P. D'Urso, F. De Felice, D. Musio, V. Tombolini

Dipartimento di scienze radiologiche, oncologiche e anatomopatologiche, Università Sapienza, Roma, Italia

Scopo: Riferire l'esperienza del nostro Centro per quanto riguarda il caso di un paziente trattato con ultrasuoni focalizzati ad elevata intensità (HIFU) sotto guida RM come terapia di salvataggio locale dopo radioterapia per carcinoma prostatico.

Materiali e Metodi: A ottobre 2013 si effettuava presso il nostro Nosocomio trattamento con ultrasuoni focalizzati ad elevata intensità (HIFU) (ExAblate 2100, InSightech) sotto guida RM in un paziente di 75 anni per recidiva locale di adenocarcinoma prostatico, già trattato presso il nostro Centro con radioterapia nel 2004 e sottoposto a terapia ormonale, interrotta per tossicità. Si è valutata l'insorgenza di effetti collaterali e la risposta al trattamento HIFU RM-guidato come sopravvivenza libera da progressione biochimica e radiologica

Risultati: Ad un follow-up di 18 mesi il trattamento con ultrasuoni focalizzati è risultato ben tollerato, senza insorgenza di significativi effetti collaterali. Dopo un intervallo libero da progressione di 8 mesi, a giugno 2014 si evidenziava progressivo incremento dei valori di PSA. Il paziente ha quindi eseguito una RM che deponeva per sospetta recidiva in sede prostatica ed una PET/TC negativa per malattia a distanza.

Conclusioni: Il trattamento con HIFU sotto guida RM ha permesso di ottenere un buon controllo locale di malattia mantenendo un soddisfacente livello di qualità

di vita. Potrebbe essere una valida opzione terapeutica in particolare in pazienti in cui età, condizioni cliniche o precedenti trattamenti controindichino altre terapie. In considerazione della recente introduzione della metodica, ancora non diffusa nell'uso clinico, è necessario disporre di ulteriori e più ampi studi clinici per una valutazione maggiormente accurata.

P207

RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE: ANALISI DI 104 PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA PROSTATA.

C. Becherini, G. Francolini, L. Poggesi, D. Scartoni, C. Muntoni, A. Turkaj, M. Loi, B. Detti, V. Baldazzi, L. Livi

Dipartimento di Radioterapia, AOU Careggi, Italia

Scopo: Nei pazienti che sviluppano una recidiva dopo prostatectomia radicale, il timing esatto per effettuare il trattamento radioterapico rimane tutt'oggi un punto di discussione. Nel nostro studio retrospettivo abbiamo analizzato gli outcomes della radioterapia di salvataggio (SART) nei soggetti precedentemente sottoposti a prostatectomia radicale, in termini di efficacia, fattori prognostici e profilo di tossicità.

Materiali e Metodi: Tra Gennaio 1995 e Novembre 2013, 104 pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale, sono stati sottoposti a radioterapia di salvataggio (SART), presso la Radioterapia della AOU Careggi, Firenze. La DTF media è stata di 66.8 Gy (range 60-74). Secondo scala RTOG è stata valutata la tossicità acuta e quella tardiva secondo scala NCICTC v2, il follow up mediano è stato di 4.5 anni (range 1.6-11.3).

Risultati: Nella nostra serie, 33 pazienti (31.7%) hanno sviluppato recidiva biochimica, con un tempo mediano alla progressione biochimica di 2 anni; 16 pazienti sono deceduti a causa della patologia prostatica. All'analisi della sopravvivenza alcuni parametri sono risultati statisticamente significativi: terapia ormonale postoperatoria ($p=0.009$), RT conformazionale ($p=0.039$) e livelli di PSA pre-RT >1.0 ng/ml ($p=0.002$). All'analisi multivariata solo il livello di PSA pre-RT >10 ng/mL è emerso come fattore predittivo di mortalità (HR=6.64, CI= 1.89-23.33, $p=0.003$). All'analisi del DFS 2 parametri si sono mostrati statisticamente significativi: Gleason Score ($p=0.01$) e PSA pre-RT ($p=0.0006$); alla seguente analisi multivariata è stata evidenziata la persistenza di tali parametri come significativi ed indipendenti fattori predittivi. Il trattamento è stato ben tollerato, solamente un paziente ha sviluppato tossicità acuta G3 sia urinaria che rettale; durante il trattamento 20 pazienti hanno mostrato cistite G1-G2, mentre 8 proctite G1-G2.

Conclusioni: La nostra serie conferma la sicurezza e l'efficacia della RT di salvataggio, in linea con i risultati presenti in letteratura. Nei nostri dati emerge come il trattamento debba essere iniziato precocemente qualora avvenga una recidiva biochimica, soprattutto quando il PSA doubling time è inferiore a 6 mesi. Gli studi randomizzati in corso (GETUG 17, RAVES, RADICALS) chiariranno il ruolo ed ottimale timing della SART.

P208

RIPRESA DI MALATTIA LINFONODALE LIMITATA DA CANCRO PROSTATICO: RUOLO DELLA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA

S. Grespi, C. Menichelli, A. Fanelli, G. Pastore, C. Arrichiello, F. Casamassima

Istituto di Ricerche Cliniche Ecomedica, Centro di Radioterapia, Empoli (FI), Italia

Scopo: In questa analisi retrospettiva abbiamo valutato come, utilizzando la radioterapia stereotassica (SBRT) nel trattamento delle metastasi linfonodali isolate da carcinoma prostatico, si possano avere benefici in termini di Controllo Locale (LC), Sopravvivenza Globale (OS) e Sopravvivenza Libera da Malattia (DFS)

Materiali e Metodi: 103 pazienti con ripresa biochimica di malattia sono stati esaminati mediante PET-TC-Colina per selezionare le riprese di malattia linfonodale isolate. Un totale di 40 pazienti sono stati trattati con SBRT. Precedentemente 7/40 erano stati sottoposti ad exeresi chirurgica, 11/40 a radioterapia e 22/40 ad entrambi i trattamenti. L'età mediana era di 65 anni (range 46-85). Il trattamento SBRT era erogato con LINAC 6 MeV (Elekta Synergy-S) con tecnica IGRT-VMAT. La dose totale erogata è stata di 30-36 Gy in 3 frazioni consecutive. Tutti i pazienti furono studiati con PET-TC Colina, con TC Total Body e dosaggio del PSA dopo 60 giorni dalla fine del trattamento e successivamente ogni 4 mesi.

Risultati: Con una mediana di follow-up di 57 mesi (range 3-127), 25/40 (62.5%) pazienti sono viventi, 13/40 (32.5%) deceduti per progressione di malattia e 2/40 (5%) persi al follow-up. PSA mediano dopo SBRT 1.04 ng/ml (range 0.1-77.6) nei pazienti con PET-TC Colina negativa e 5.65 ng/mL (range 0.37-181.6) nei pazienti con PET-TC Colina positiva ($p<0.05$). All'ultimo follow-up 15/40 pazienti non presentavano nessuna evidenza di malattia (NED) mentre 25/40 presentavano una ripresa di malattia al di fuori dal campo di trattamento: 17 a livello osseo e 8 a livello linfonodale lontano dall'area irradiata. Il tasso di DFS, OS e LC era del 50%, 92% e 90% a 2 anni e del 17%, 56% e 90% a 5 anni. Non si sono registrate tossicità GI e/o GU acute o croniche di alto grado (\geq G3) ma solamente una tossicità GI acuta di basso grado (G1) nel 15% dei pazienti.

Conclusioni: La SBRT nella malattia linfonodale isolata da cancro prostatico si conferma essere un trattamento ben tollerato con un'alto tasso di LC. La SBRT può essere considerata una valida alternativa terapeutica per preservare o rimandare l'utilizzo di terapie chemioterapiche sistemiche o terapie di deprivazione androgenica nei pazienti con ripresa di malattia isolata. La PET-TC Colina può essere considerata una valida opzione diagnostica per determinare quando la progressione di malattia interessa elettivamente le strutture linfonodali e per valutare i risultati della SBRT.

P209**RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO AD ALTA DOSE CON POSIZIONAMENTO DI MARKERS FIDUCIALI INTRALESIONALI PER RECIDIVA IN SEDE PERIANASTOMOTICA DI ADENOCARCINOMA DELLA PROSTATA: CASO CLINICO**

S. Allis¹, A. Reali¹, S. Anglesio¹, R. Verna¹,
E. Trevisiol¹, M. Cossu², S. De Luca²,
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 quale surrogato della posizione della prostata rappresenta un valido ed affidabile strumento per il controllo giornaliero nel trattamento radioterapico del carcinoma prostatico. Sulla base della nostra casistica di Image-Guided Radiotherapy (IGRT) con MF in pazienti sottoposti a trattamento con intento radicale, scopo di questa esperienza preliminare è l'utilizzo dei MF per una "dose-escalation" nel trattamento radioterapico di salvataggio.

Materiali e Metodi. Presso la nostra Struttura, un paziente affetto da recidiva a carico dell'anastomosi vescico-uretrale dopo prostatectomia radicale, evidenziata con esame RM, è stato sottoposto da gennaio a marzo 2015 a IGRT, previo posizionamento di 3 MF intralesionali per via transrettale sotto guida ecografica, in associazione a terapia con LHRH analogo. Sulle immagini TC di pianificazione sono state delineate la loggia prostatica e la recidiva perianastomotica, quali Clinical Target Volume (CTV). Il Planning Target Volume (PTV) è stato generato apponendo un margine anisotropico di 7 mm in tutte le direzioni eccetto posteriormente ove il margine è stato di 5 mm. La tecnica di irradiazione utilizzata prevedeva una radioterapia ad intensità modulata con 7 campi, nel completo rispetto dei constraints di dose a carico degli organi a rischio. La dose totale somministrata è stata di 70 Gy a livello della loggia prostatica con boost fino a 76 Gy a livello della recidiva, mediante frazionamento convenzionale.

Risultati. Il paziente ha completato il trattamento con tossicità acuta gastro-intestinale G2 e genito-urinaria G1, secondo RTOG. Alla visita urologica di controllo, a 3 mesi dal termine del trattamento, l'esplorazione rettale ha dimostrato una pressoché completa regressione della nodularità precedentemente apprezzabile a livello della loggia prostatica. Il controllo con RM pelvica è programmato a 9 mesi dal termine del trattamento.

Conclusioni. Poiché dai dati di letteratura emerge un miglioramento della sopravvivenza libera da recidiva biochimica con dosi superiori a 70 Gy e fino a 76 Gy, l'utilizzo dei MF è risultata essere una metodica affidabile ed accurata per una dose-escalation nel trattamento radioterapico di salvataggio, nei Centri non dotati di On-Board Imaging Device. È attualmente in corso l'arruolamento di pazienti con le medesime caratteristiche di malattia, suscettibili di trattamento IGRT di salvataggio ad alta dose, previo posizionamento di MF

P210**IMPATTO DELLA DOSE ESCALATION NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DI SALVATAGGIO NELLE RECIDIVE DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE**

G. Battaglia¹, P. Tini¹, P. Pastina¹, V. Nardone¹,
L. Semeraro¹, S.F. Carbone², T. Carfagno¹,
L. Sebaste¹, L. Pirtoli¹

¹UOC Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; ²UOC Radiodiagnostica per Immagini, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia

Scopo. Valutare l'effetto di differenti regimi di dose nel trattamento radioterapico di salvataggio nelle recidive locali dopo prostatectomia radicale.

Materiali e Metodi. 127 Pazienti trattati con radioterapia di salvataggio dopo prostatectomia radicale da Giugno 2000 a Ottobre 2014 presso il Nostro Istituto sono stati analizzati. È stata eseguita una suddivisione per classi di dose totale erogata: 1) 66-70 Gy 2) 70,2-75Gy 3) 75,2 -80Gy. Tutti i trattamenti radioterapici sono stati eseguiti con frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy/die) con tecnica 3D-CRT o IMRT. La dose totale erogata era stata prescritta a discrezione del medico radioterapista a secondo delle valutazioni cliniche. Abbiamo quindi valutato l'outcome clinico dopo RT in termini biochemical Disease-Free Survival (b-DFS) confrontando i 3 diversi gruppi di pazienti trattati.

Risultati. La mediana di follow-up era di 70 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 univariata ha evidenziato come principali fattori prognostici in termini di b-DFS: il PSA pre-RT, lo status delle vescichette seminali e la dose totale prescritta. La b-DFS mediana non era raggiunta nel sottogruppo 75-80 Gy, con una percentuale di pazienti senza evidenza di ripresa di malattia a 24 mesi dell'90%, contro i 60 mesi del gruppo 70,2-75Gy e 32 mesi nel gruppo 66-70 Gy con un controllo di malattia del 55% a 12 mesi (p=0.04). Fattori prognostici in analisi multivariata erano il PSA pre-RT (valore di cut-off: 0,5 ng/mL) e lo stadio T3b e la dose > 75 Gy

Conclusioni: I nostri dati, seppur limitati da un follow-up breve e da una casistica poco numerosa per quello che riguarda il gruppo con dose di prescrizione >75 Gy, suggeriscono che l'incremento di dose sembrerebbe produrre un miglioramento del controllo della recidiva locale di malattia indipendentemente dallo stadio iniziale e dal PSA pre-RT

P211**RUOLO DELLA RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO NEI PAZIENTI AFFETTI DA RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO CHIRURGIA RADICALE. ESPERIENZA DELL'U.O.C. DI RADIOTERAPIA DEL P.O. "DIMICCOLI" DI BARLETTA**

A.M. Cicoria², C.M. Malcangi², S. Carbone¹,
A. Lamacchia³, A. Errico¹, A. Natuno¹, G. Squeo¹,
D. Di Cosmo¹, A. De Zio², R. D'Agostino¹,
G. Lovino², S. Bambace¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari; ³Borsista LILT c/o U.O.C. Radioterapia Barletta, Italia

Premessa e Scopo: La radioterapia di salvataggio (RTS) dopo prostatectomia radicale (PR) è indicata nei pazienti (pz) affetti da carcinoma prostatico, che presentano un incremento dei valori del PSA (ricidiva biochimica, RB) e in quelli che sviluppano una ricidiva macroscopica clinicamente evidente (RC). Obiettivo di questo studio retrospettivo è valutare l'outcome dei pz sottoposti a RTS per RB dopo PR, in termini di biochemical disease-free survival (bDFS) ed overall survival (OS)

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato 23 pz con età mediana alla diagnosi di 63 anni (range: 51-71) sottoposti a PR retropubica e linfadenectomia pelvica (13 pz a rischio intermedio, 9 pz a rischio alto e 1 pz a rischio basso), che hanno sviluppato RB (PSA \geq 0,2) in un intervallo di tempo mediano dalla chirurgia di 21 mesi (range: 3-92). Dal 2009 al 2012 i pz sono stati trattati presso il nostro Centro con 3DCRT o IMRT mediante LINAC 6-15 MV su loggia prostatica, con una dose mediana di 76 Gy (range 74-78). I pz sono stati preventivamente sottoposti a restaging per escludere la presenza di RC e/o di metastasi a distanza. Il valore mediano di PSA prima del trattamento RT è stato di 0,39 ng/ml (range: 0,2-4,95). 11 pz su 23 hanno eseguito terapia ormonale concomitante ad RT per un periodo mediano di 10 mesi (range: 5-36)

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 57 mesi (range: 26-72). La bDFS a 5 anni è stata del 70%; l'OS a 5 anni è stata del 100%. Il miglior tasso di controllo biochimico è stato ottenuto nei pz con un valore di PSA pre-EBRT \leq 0,5 ng/ml. In particolare, nel gruppo di pz (13) che presentavano un valore di PSA pre-RT \leq 0,5 ng/ml abbiamo osservato una percentuale di controllo biochimico di malattia dell'85%, contro un valore del 50% nel gruppo di pz (10) con un valore di PSA pre-RT $>$ di 0,5 ng/ml. Due pz (8,7%) hanno presentato una tossicità genitourinaria tardiva di grado 2 e 1 di grado 3 (4,3%); solo un pz (4,3%) ha presentato tossicità gastrointestinale cronica di grado G2.

Conclusioni: I nostri risultati, seppur su una casistica limitata, confermano i dati di letteratura sul ruolo della RTS per la RB, soprattutto se trattati con PSA pre-EBRT \leq 0,5 ng/mL, con buona tolleranza in termini di tossicità tardiva.

P212**RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO CON SOVRADOSSAGGIO SUL BTV IN PAZIENTI CON PROGRESSIONE BIOCHIMICA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE. UTILIZZO DELLA PET/TC CON 18F-COLINA PER L'IDENTIFICAZIONE DELLA RECIDIVA LOCALE: STUDIO DI FATTIBILITÀ IN 134 PAZIENTI**

L.E. Trodella, R.M. D'Angelillo, M. Fiore,
C.G. Rinaldi, B. Floreno, A. Di Donato, E. Molfese,
A. Sicilia, P. Trecca, S. Ramella, L. Trodella

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

Scopo: La ricidiva biochimica dopo prostatectomia radicale è una evenienza che può presentarsi nei pazienti sottoposti alla chirurgia (15-50%). Il trattamento standard per questi pazienti è generalmente una radioterapia di salvataggio con 60-66 Gy a livello della loggia prostatica che risulta essere il sito dove più frequentemente si localizza la ricidiva che generalmente rimane sconosciuta. La PET/CT con 18F-Colina avvalendosi anche di sequenze dinamiche può, in alcuni pazienti, identificare il sito di ricidiva, permettendo una sovradosaggio a livello del volume metabolicamente attivo (BTV).

Metodi e Materiali: Da gennaio 2009 a dicembre 2014 sono stati esaminati i dati 134 pazienti con progressione biochimica dopo prostatectomia radicale. Il valore mediano del PSA prima della radioterapia è stato di 0,61 ng/mL. Tutti i pazienti dopo conferma di ricidiva biochimica hanno eseguito PET/CT con 18F-Colina, che ha confermato una ricidiva locale in tutti i pazienti. 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: 123 pazienti (91,8%) hanno completato il trattamento radiante senza alcuna interruzione. La tossicità acuta gastro-intestinale (GI) di grado 2 è stata registrata in 13 pazienti (9,7%), mentre solo un paziente ha presentato una tossicità acuta genito-urinario (GU) di grado 2. Non sono stati registrati gradi di tossicità acuta di grado 3 o maggiore. Due pazienti (1,49%) e 1 paziente (0,74%) rispettivamente hanno manifestato un grado 2 di tossicità tardiva GI e GU. Con un follow-up medio di 36 mesi, 103/134 (76,8 %) pazienti erano liberi da malattia.

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

P213**RUOLO DELLA RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO NEI PAZIENTI AFFETTI DA RECIDIVA MACROSCOPICAMENTE EVIDENTE DOPO CHIRURGIA RADICALE: ESPERIENZA DELL'U.O.C. DI RADIOTERAPIA DEL P.O. "DIMICCOLI" DI BARLETTA**

A. Lamacchia³, C.M. Malcangi², A.M. Cicoria², A. Errico¹, A. Natuno¹, G. Squeo¹, S. Carbone¹, D. Di Cosmo¹, A. De Zio², R. D'Agostino¹, G. Lovino², S. Bambace¹

¹U.O.C. Radioterapia Oncologica, Ospedale "R. Dimiccoli", Barletta; ²Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Bari; ³Borsista LILT c/o U.O.C. Radioterapia Barletta, Italia

Premessa e Scopo: La radioterapia di salvataggio (RTS) dopo prostatectomia radicale (PR) è indicata nei pazienti (pz) affetti da carcinoma prostatico in recidiva biochimica o in recidiva clinicamente evidente (RC). L'obiettivo di questo studio retrospettivo è quello di valutare l'outcome dei pz sottoposti RTS per RC in loggia prostatica, dopo PR, in termini di biochemical disease-free survival (bDFS), local control (LC), freedom from distant metastases (FFDM) e overall survival (OS). Inoltre abbiamo analizzato la tossicità tardiva genitourinaria (GU) e gastrointestinale (GI).

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato 10 pz con età mediana di 63,5 anni (range 57-73) nei quali è stata riscontrata RC in loggia prostatica confermata mediante RMN con bobina endorettale ed esame biptico mirato, in assenza di metastasi a distanza. Il valore mediano di PSA pre-RT era di 2,39 ng/mL (range: 0,89-5,5), la diagnosi di RC è stata effettuata in un intervallo di tempo mediano dalla chirurgia di 39 mesi (range: 8-160). Dal 2008 al 2010 i pz sono stati trattati presso il nostro Centro con 3DCRT o IMRT mediante LINAC 6-15 MV su loggia prostatica con dose totale mediana di 66 Gy (range 60-70) e boost su recidiva macroscopica fino alla dose di 78-80 Gy; 7 pz hanno effettuato trattamento ormonale concomitante

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 60,5 mesi (range: 23-80). Tutti i pz hanno presentato una risoluzione clinica della recidiva macroscopica entro un anno dalla fine della RT. I valori a 5 anni di bDFS, LC, FFDM e OS sono stati rispettivamente del 35%, 92%, 80% e del 80%. In termini di tossicità tardiva un solo pz (10%) ha presentato tossicità GU di grado G2, ed un altro pz (10%) ha presentato tossicità GI di grado G3

Conclusioni: I nostri dati, seppur su una casistica limitata, hanno evidenziato che la RTS per RC dopo RP fornisce un efficace controllo locale di malattia seppur con un modesto controllo biochimico nel tempo. La tossicità è stata nel complesso ben tollerata sia in corso di terapia che a distanza.

P214**VALUTAZIONE MEDIANTE SURVEY DELL'APPROCCIO AI TRATTAMENTI PALLIATIVI NELLA PRATICA CLINICA IN AMBITO NAZIONALE. PROPOSTA DEL GRUPPO DI STUDIO AIRO "CURE PALLIATIVE E TERAPIE DI SUPPORTO".**

F. Cellini¹, L. Caravatta², C. De Luca³, L. Draghini⁴, I. Fazio⁵, S. Manfrida⁶, S.S. Parisi⁷, F. Tortoreto⁸, A. Santacaterina⁹, E. Maranzano⁴, S. Pergolizzi¹⁰

¹Radioterapia Oncologica, Campus Bio-Medico, Roma; ²Ospedale A. Businco, Radioterapia Sperimentale, Cagliari; ³Servizio di Radioterapia Ospedale Dell'Angelo, Mestre; ⁴S.C. Radioterapia Oncologica; Azienda Ospedaliera S. Maria Terni; ⁵U.F. di Radioterapia, Casa di Cura Macchiarella, Palermo; ⁶Radioterapia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico A. Gemelli, Roma; ⁷U.O.C. di Radioterapia Oncologica, Casa Sollievo della Sofferenza, Opera Padre Pio, San Giovanni Rotondo; ⁸U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma; ⁹U.O. di Radioterapia Oncologica, A.O.R. Papardo-Piemonte, Messina; ¹⁰U.O.C. di Radioterapia, Azienda Policlinico Universitario E.G. Martino Messina, Italia

Scopo: Valutare l'incidenza dei trattamenti palliativi nella pratica clinica quotidiana; la diffusione delle tecniche e la complessità di erogazione dei trattamenti impiegati. Valutare l'integrazione con altre discipline e la modalità di gestione delle terapie di supporto.

Materiali e Metodi: Durante un incontro del Gruppo di Studio Cure Palliative e Terapie di Supporto tenutosi a Roma, è stato elaborato un questionario di 29 domande volto ad esplorare gli aspetti cruciali della pratica clinica in diversi ambiti della palliazione, e precisamente: metastasi ossee, polmonari, cerebrali, epatiche, linfonodali ed urgenze/emergenze cliniche in radioterapia. In particolare 20 domande richiedono il rilevamento di dati consuntivi dell'attività del singolo Centro di Radioterapia. Altre 9 domande esplorano con valutazione a risposta multipla aspetti generali che riguardano la gestione clinico-organizzativa. Per tutte le valutazioni è stato identificato il periodo di osservazione Gennaio - Dicembre 2014. Il questionario verrà somministrato dai referenti del Gruppo di Studio "Cure Palliative e Terapie di Supporto" ai Responsabili dei Centri di Radioterapia Italiani

Risultati: Tenuto conto della complessità del questionario proposto e l'importanza del tema, è atteso un feedback minimo del 40%

Conclusioni: I dati rilevati permetteranno di valutare la complessità degli scenari di pratica clinica quotidiana nel panorama Nazionale, al fine di orientare le attività future del Gruppo di Studio

P215**LA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DELLA PROSTATA ORMONOREFRATTARIO**

P. Ziccarelli¹, E. Cervo¹, D. Cosentino¹, D. D'Amico¹, F.A. Iannace¹, P. Indrieri¹, M. A. Martilotta¹, D. Migliazza¹, F. Piro¹, F. Ranuio¹, R. Siciliano², L. Spillino¹, L. Ziccarelli¹, L. Marafioti¹

¹U.O.C. Radioterapia A.O. Cosenza, ²U.O.S.D. Fisica Sanitaria A.O. Cosenza

Scopo: La radioterapia ricopre un ruolo fondamentale nel trattamento delle metastasi ossee. Presso la nostra istituzione, da circa 1 anno abbiamo effettuato un frazionamento di 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 in pazienti affetti da metastasi ossee da k prostata ormonorefrattario. In questa esperienza vogliamo valutare la fattibilità e l'efficacia del trattamento radiante in associazione con i nuovi composti usati in terapia medica

Materiali e Metodi. Dal luglio 2014 maggio 2015 sono stati trattati 12 pazienti affetti da metastasi ossee da k prostata ormonorefrattario. L'età mediana dei pazienti valutati è risultata di 72 anni con localizzazioni ossee multiple rispettivamente al rachide dorso-lombare nel 55% dei casi, femori bilaterali nel 25 % dei casi e bacino nel restante 20%. La dose di radioterapia che è stata somministrata in un'unica seduta e per singola sede di trattamento è stata di 8 Gy. Contemporaneamente i pazienti hanno assunto abiraterone acetato 1 g/die e continuato regolarmente il trattamento con analogo LHRH ogni tre mesi

Risultati: Tutti i pazienti sono stati rivalutati dopo un mese dalla terapia. In nessun caso sono stati registrati eventuali tossicità. Il 75% dei pazienti ha avuto beneficio dal trattamento con riduzione del dolore per almeno un altro mese e con riduzione della terapia farmacologica analgesica del 50% che era loro somministrata

Conclusioni: Nella nostra esperienza, il trattamento radiante somministrato in un'unica seduta di 8 Gy in concomitanza all'abiraterone è stato ben tollerato ed ha avuto un buon risultato in termini di controllo del dolore e miglioramento della qualità di vita

P216**IPOFRAZIONAMENTO NEL TRATTAMENTO RADIANTE DELLE METASTASI OSSEE IN PAZIENTI CON NEOPLASIA PROSTATICA: 8GY IN SINGOLA SEDUTA QUALI RISULTATI**

L. La Paglia, L. Testa, A. Mazzone, L. Falautano, I. Fazio

Palermo, Italia

Obiettivo dello studio: Nei pazienti oncologici con secondarismi ossei il dolore è un sintomo frequente e si rende fondamentale un approccio mirato a ridurlo il più velocemente possibile. Obiettivo dello studio è valutare

efficacia antalgica, eventi avversi e fattibilità del trattamento radiante ipofrazionato 8Gy in singola seduta nel paziente con secondarismi ossei da ca prostatico

Materiali e Metodi: Sessantacinque pazienti di età media 66 anni sono stati trattati nel nostro centro con intento antalgico per la presenza di dolore per metastasi ossee da neoplasia prostatica nel periodo che va dal giugno 2013 a marzo 2015. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a terapia analgesica a base di FANS e/o oppiacei con scarso risultato. Il trattamento radiante è stato effettuato dopo inefficacia della terapia medica nel controllo del dolore, o al fine di evitare complicanze quali compressione midollare, deficit dell'emopoiesi per infiltrazione del midollo osseo e/o fratture patologiche. Le sedi trattate sono state rachide dorso-lombare (48%), ossa del bacino (32%), arco costale (4%), rachide cervicale (6%), ossa lunghe (10%). Il trattamento è stato eseguito con LINAC 6MV in singola dose da 8Gy e la tecnica prevalentemente utilizzata è stata la 3D CRT, in 8 casi è stata utilizzata VMAT ad arco dinamico. La VMAT è stata utilizzata quando tale tecnica si dimostrava migliore rispetto alla 3DCRT in termini di risparmio dei tessuti sani circostanti alla lesione. Non è stato posto limite alle dimensioni del target o alla sede della lesione da trattare. Diciotto pazienti sono stati trattati su due sedi nella stessa giornata o dopo una pausa di 3-5 giorni dalla prima seduta

Risultati: Alla fine del trattamento radiante i pazienti sono stati rivalutati con un follow-up medio di 10.5 mesi (range 1- 21) con i seguenti Risultati: risposta completa nel 68% dei pazienti, risposta parziale nel 23% pazienti, nessun miglioramento nel 9% pazienti. Nel 12% dei casi con risposta parziale è stato necessario un ritrattamento sulla stessa lesione per persistenza del dolore. Nei casi in cui il dolore si è ridotto dopo la radioterapia è stata conseguentemente osservata una riduzione della dose di farmaci analgesici richiesti

Conclusioni: A parità di effetto antalgico rispetto ad altri frazionamenti l'ipofrazionamento 8Gy ha registrato eventi avversi accettabili e sovrapponibili agli altri schemi di terapia ipofrazionata utilizzati indipendentemente dal volume di GTV e dalla sede irradiata.

P217**TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE NEI PAZIENTI CON CANCRO DELLA PROSTATA ORMONOREFRATTARIO**

A. Saccomanno¹, R. Molè², M.A. Molinaro², A. Destito², E. Mazzei², M. Santoro², D. Pingitore², C. Bianco¹

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi Magna Grecia di Catanzaro; ²U.O. Radioterapia Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio di Catanzaro, Italia

Scopo: Il carcinoma della prostata rappresenta la neoplasia più frequente nel sesso maschile. L'osso è la principale sede di metastatizzazione. Lo scopo del nostro lavoro è valutare l'effetto palliativo sulla sintomatologia algica e l'impatto sulla qualità di vita nei pazienti

sottoposti a trattamento radiante con diverse schedule di dose.

Materiali e Metodi: Da giugno 2008 a luglio 2010 sono stati valutati 75 pazienti (età media 68 anni) con metastasi ossee (60% sede dorsale, 25% femorale, 10% sacrali, 5% altro), con valori di testosterone aumentati e doubling-time psa superiori a 2 mesi dopo terapia ormonale di II linea, chemioterapia e bifosfonati in 45 pazienti (60%). I pazienti in trattamento con acido zoledronico (4 mg iv ogni 3 settimane) sono stati sottoposti a radioterapia conformazionale 3D palliativa concomitante con diversi frazionamenti (3000 cGy dose per frazione 300cGy in 10 sedute; 2000cGy dose frazione 400cGy in 5 sedute); 10 pazienti hanno effettuato un'unica frazione di 800cGy su colonna. La risposta antidolorifica è stata valutata con scala VAS, sono stati considerati la riduzione dell'uso della terapia analgesica e cortisonica, ed il miglioramento della qualità di vita, ad una settimana e nei 3 mesi successivi alla fine del trattamento.

Risultati: Tra i 75 pazienti in studio, 67 di questi (90%) hanno avuto una riduzione significativa del sintomo dolore, il 65% ha interrotto terapia di supporto; il miglioramento degli outcomes si è verificato soprattutto nel 90% dei pazienti in trattamento concomitante con bifosfonati

Conclusioni: Dai dati emerge che il contributo dei bifosfonati nelle metastasi ossee da carcinoma della prostata ha un effetto sinergico e additivo alla radioterapia e può ridurre, ritardare e prevenire le complicanze legate alle metastasi, migliorando la mobilità, la funzionalità, il dolore e di conseguenza la qualità di vita dei pazienti.

P218

EFFICACIA DELLA RADIOTERAPIA (RT) PALLIATIVA IN SEDUTA UNICA MEDIANTE STAT-RT CON TOMOTERAPIA IN CORSO DI TRATTAMENTO CON RADIUM-223 IN PAZIENTE AFFETTO DA METASTASI OSSEE MULTIPLE SINTOMATICHE DA NEOPLASIA PROSTATICA ORMONORESISTENTE: A CASE REPORT

A. Bruni¹, E. Mazzeo¹, B. Meduri¹, E. D' Angelo¹, L. Mohammad Lamine¹, L. Rubino¹, B. Lanfranchi¹, R. Sabbatini², G. Guidi³, F. Bertoni¹

¹UOC Radioterapia Oncologica, AOU Policlinico di Modena; ²Dipartimento di ematologia ed Oncologia Medica, AOU Policlinico di Modena; ³Dipartimento di Fisica Sanitaria, AOU Policlinico di Modena, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità, la tollerabilità e l'efficacia del trattamento RT palliativo in singola seduta mediante tecnica STAT-RT utilizzando IG-IMRT con Tomoterapia (TOMO) su ampi volumi clinici in pazienti affetti da neoplasia prostatica in stadio IV sottoposti a trattamento chemioterapico e radiometabolico con Radium 223.

Materiali e Metodi: Paziente affetto da neoplasia prostatica ormonoresistente con secondarismi ossei e linfonodali multipli sottoposto a multiple linee ormonoterapiche

(analoghi LH-RH e agonisti periferici). A seguito di progressione di malattia (PD) ossea e linfonodale il pz in Luglio 2013 ha iniziato chemioterapia (CHT) di I linea con Taxani trisettimanali che per un totale di 7 cicli con risposta parziale (RP). Per PD ha iniziato prima Abiraterone poi CHT di III linea con Cabazitaxel; seguiva per PD ossea Radium 223 di cui esegue 1 seduta nel Settembre 2014. A seguito di comparsa di intenso dolore (NRS=8) a carico del bacino in particolare a sn con irradiazione all'arto inferiore omolaterale e severa difficoltà alla deambulazione (scintigrafia ossea e RX mirati: multiple lesioni litiche destruenti) il paziente viene avviato a trattamento RT con scopo antalgico.

Risultati: in Ottobre 2014 viene sottoposto a RT in monofrazione con tecnica STAT-RT con Tomo. La dose erogata è stata di 7 Gy. Il volume di trattamento era rappresentato dal bacino in toto a comprendere le articolazioni coxofemorali bilaterali. Il pz ha eseguito visita RT, set up e trattamento in unica giornata in regime ambulatoriale. La seduta RT ha avuto durata complessiva di 15 minuti. Il pz dopo la RT è stato seguito in regolare follow up. Al controllo clinico dopo 1 mese la sintomatologia dolorosa era pressoché scomparsa (NRS=1), il pz aveva ripreso la normale deambulazione e il mantenimento della posizione eretta per tempi più prolungati. Nessuna tossicità vescicale né gastroenterica è stata riscontrata. Il quadro ematologico è risultato stabile con quadro di anemia G2 e piastrinopenia G1 (già presente prima della RT). Il pz ha proseguito somministrazione di Radium-223 per 3 cicli.

Conclusioni: La RT in corso di Radium-223 appare fattibile seppur necessiti di stretto monitoraggio clinico-ematologico. La tecnica STAT-RT con Tomo appare efficace anche su volumi clinici ampi con buoni profili sia in termini di tossicità che di "time consuming" e può rappresentare una valida opzione terapeutica nel trattamento palliativo di pz affetti da ripetizioni ossee sintomatiche politope.

P219

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE DA CANCRO PROSTATICO NEL PAZIENTE ORMONOREFRATTARIO

S. Grespi, C. Menichelli, A. Fanelli, G. Pastore, C. Arrichiello, F. Casamassima

Istituto di Ricerche Cliniche Ecomedica, Centro di Radioterapia, Empoli (FI), Italia

Scopo: Valutare l'utilità del trattamento radioterapico stereotassico (SBRT) in termini di controllo locale (LC), sopravvivenza globale (OS), compliance al trattamento e tossicità in pazienti con cancro prostatico oligometastatico ormonorefrattario, limitato alle strutture scheletriche

Materiali e Metodi: Dal Gennaio 2009 al Dicembre 2014, 42 pazienti, con metastasi ossee da cancro prostatico, sono stati trattati con SBRT. Le lesioni ossee irradiate sono state 114 (range 1-4 per paziente). L'età mediana era di 68 anni (range 54-85 anni). Il PSA

mediano pre-trattamento era 181,9 ng/ml (range 0,23-1470). 14/42 pazienti presentavano metastasi ossee alla diagnosi. In 20/42 pazienti è stato effettuato blocco androgenico totale quale terapia di prima linea. La dose mediana erogata è stata di 30 Gy (range 8-40 Gy) in 3 frazioni consecutive (range 1-5). Il trattamento era erogato con LINAC 6 MeV (Elekta Synergy-S) con tecnica IGRT-VMAT. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia anti-androgenica dopo aver completato la SBRT. 16/42 pazienti sono stati sottoposti a trattamento chemioterapico

Risultati: Follow-up mediano è stato di 22 mesi (range 1-78). Il LC è stato del 100%, la OS del 71,4% a 5 anni. 22/42 pazienti sono deceduti per progressione di malattia, 20/42 pazienti sono viventi e di questi: 11 sono liberi da malattia e 9 sono in progressione di malattia. Dopo la SBRT il dosaggio del PSA si è ridotto rispetto al valore pre-trattamento in 29 pazienti (69%) e si è mantenuto ridotto in 23 pazienti (54,7%) a 6 mesi. Il PSA mediano post-trattamento era 34,2 (range 0,29-196). Non si sono registrati casi di tossicità acuta o cronica di grado > 2.

Conclusioni: Questa analisi retrospettiva evidenzia come la SBRT nel paziente oligometastatico da carcinoma prostatico sia fattibile e ben tollerata, determinando un eccellente LC e OS, con riduzione dei valori del PSA in pazienti ormonorefrattari

P220

LA RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE (3D-CRT) NEL CONTROLLO DEL DOLORE E NEL MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DI VITA NELLA COMPRESIONE MIDOLLARE DEL TUMORE PROSTATICO ORMONOREFRATTARIO METASTATICO

M. Santoro, M. Molinaro, E. Pecora, E. Cervo, M. Levote, A. Pingitore, A. Chirillo, L.R. Fabiano, M. Lacaria, V. Margheriti, D. Pingitore

U.O.C. di Radioterapia Oncologica e Radiobiologia, Dipartimento di Onco-Ematologia, Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italia

Scopo: La compressione midollare (SCC) nel carcinoma della prostata metastatico si verifica nell' 1-12% dei pazienti. Questo studio è volto ad identificare i fattori prognostici e a valutare le funzioni di vita quotidiana e la presenza del dolore in pazienti affetti da carcinoma prostatico con compressione midollare trattati con radioterapia (RT).

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato 17 pazienti con SCC da carcinoma della prostata metastatico trattati presso il Reparto di Radioterapia Oncologica dell'Ospedale Pugliese-Ciaccio dal gennaio 2006 al dicembre 2014. I pazienti sono stati sottoposti a 4 diverse schedule di RT: 2000 cGy (400 cGy x 5), 3000 cGy (300 cGy x 10) e un regime split-course di 5 Gy x 3, 4 giorni di riposo, e quindi 3 Gy x 5, e un regime breve ciclo di 8 Gy 7 giorni di riposo, e quindi 8 Gy. Tutti i pazienti hanno ricevuto Radioterapia Conformazionale (3D-CRT).

Risultati: Alla presentazione 6 pazienti si presentava-

no deambulanti con deficit neurologico lieve, 8 pazienti erano paraparetici e 3 pazienti erano paraplegici. La diagnosi è stata effettuata mediante TC o RM della colonna vertebrale, 15 pazienti presentavano dolore dorsale o lombare che aveva richiesto un trattamento con oppioidi, in media 25 giorni prima della comparsa dei sintomi neurologici (range 10-230 giorni). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento con steroidi; 14 pazienti sono stati sottoposti a radioterapia esclusiva e 3 radioterapia e laminectomia. Nel complesso 10/17 pazienti si presentavano deambulanti dopo il trattamento. Due su 3 pazienti trattati con laminectomia e radioterapia erano deambulanti dopo il trattamento contro 8 su 14 pazienti sottoposti a radioterapia esclusiva. 14 pazienti sono morti durante il follow-up con una sopravvivenza mediana di 3,7 mesi (da 2 settimane a 41 mesi), mentre 3 pazienti risultavano viventi all'ultimo controllo clinico. Nessun paziente ha presentato tossicità del midollo spinale.

Conclusioni: La prognosi dei pazienti con compressione midollare da carcinoma della prostata metastatico è scarsa. La compressione midollare deve essere trattata tempestivamente, per evitare la perdita della funzione deambulatoria e sfinteriale ed è associata a prognosi infausta. I goals del trattamento sono le 4P: a) Preservazione o il recupero della funzione neurologica, b) Palliazione del dolore, c) Prevenzione delle recidive, d) Preservazione della stabilità spinale.

P221

RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA (RS) IN SINGOLA FRAZIONE NEL TRATTAMENTO DI METASTASI CEREBRALI: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MONOISTITUZIONALE SU 68 PAZIENTI TRATTATI CON TOMOTERAPIA PRESSO L' UOC DI RADIOTERAPIA DEL POLICLINICO DI MODENA

B. Lanfranchi¹, A. Bruni¹, S. Gaito¹, L. Rubino¹, A. Ciarmatori², N. Maffei², P. Giacobazzi¹, E. Turco¹, G. Guidi², F. Bertoni¹

¹Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico" di Modena, Modena; ²Dipartimento di Fisica Medica, Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico" di Modena, Modena, Italia

Scopo: Ad oggi pazienti (pz) affetti da <4 lesioni metastatiche (MTS) cerebrali secondarie a neoplasie maligne solide con aspettativa di vita >3 mesi sono candidati a RS +/- radioterapia panencefalica. Scopo dello studio è valutare retrospettivamente outcome clinici, fattibilità e incidenza di tossicità acuta/tardiva in pz sottoposti a RS esclusiva su una o più MTS encefaliche (<4).

Materiali e Metodi: Tra il 2008 e il 2013 68pz consecutivi sono stati sottoposti a RS per un totale di 89 MTS cerebrali trattate. Al momento della diagnosi l'età media era pari a 63 anni, tutti i pz presentavano performance status (PS) 0-1. Trentadue (47%) pz avevano solo MTS cerebrali (43%), mentre i restanti 36(53%) presentavano anche lesioni viscerali. Prima della RS

tutti i pz sono stati sottoposti a TC TB e Risonanza Magnetica Encefalica che hanno mostrato lesioni sovratentoriali in 56pz (82%), sottotentoriali in 10 (14.7%) e in entrambe le aree in 2pz. Inoltre 52pz (76.5%) avevano 1 sola MTS cerebrale, mentre 16pz (23.5%) 2 o tre. Tutti i pz sono stati trattati con RS in singola seduta ad alta dose con Tomo. La dose media erogata è stata di 18Gy (range 10-22). Dopo il trattamento i pz sono stati seguiti con regolare follow up per valutare outcome clinici e tossicità acute/tardive.

Risultati: Ad un follow up medio di 13 mesi, 14pz sono viventi, mentre i restanti 54 sono deceduti (52 per progressione di malattia, 2 per altra causa). Al primo controllo post RS, 2pz hanno presentato risposta completa, 32risposta parziale e 21 stabilità di malattia; solo 13 hanno presentato progressione di malattia. Il tasso complessivo di risposta è risultato pari a 80,9%. La sopravvivenza globale (OS) a 1 e 2 anni è stata rispettivamente pari al 41,2% e al 24,7%, mentre il controllo locale (LC) rispettivamente 61.5% e 37.7%. All'analisi univariata, la classe RPA è risultata essere l'unico fattore prognostico statisticamente significativo per OS, PFS e LC; la sede di insorgenza del tumore primitivo ha influenzato solo la PFS. Il trattamento è stato ben tollerato, non si sono verificate morti correlate alla RS. L'incidenza di effetti collaterali acuti/tardivi (tutti neurologici e di grado inferiore a <3 secondo CTCAE 4.0) è risultata pari a 8% e 1% rispettivamente.

Conclusioni: La RS in singola frazione con Tomo appare fattibile e ben tollerata rappresentando un'importante opzione terapeutica in pz oligometastatici con buon PS e permettendo di ottenere risultati incoraggianti in termini di outcome clinici.

P222

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA (SBRT) SU RECIDIVA LINFONODALE DI CARCINOMA OVARICO

F. Trippa, L. Draghini, F. Arcidiacono, P. Anselmo, M. Muti, L. Chirico, R. Rossi, M.L. Basagni, E. Maranzano

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

Scopo: Abbiamo valutato retrospettivamente l'efficacia e la tossicità della in pazienti (pz) sottoposti a SBRT per metastasi linfonodale da pregresso tumore dell'ovaio

Motodi: Dall'agosto 2008 al marzo 2015 11 pz sono state trattate con SBRT per 16 lesioni linfonodali. Tutte le pz con diagnosi di tumore ovarico dopo chirurgia avevano effettuato almeno una linea di chemioterapia (range 1-3). L'età mediana è stata di 64 anni (range, 49-74), l'istologia primitiva: carcinoma sieroso-papillare in 8 (72%) pz, endometrioidale nelle restanti 3 (28%). Il tempo mediano alla comparsa delle adenopatie dalla diagnosi è stato di 83 mesi (range, 22-148). La diagnosi di ripresa linfonodale è stata effettuata con esame PET-TC ed in tutte le pz era l'unica sede di ripresa della malattia.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 11 mesi

(range, 2-47), il GTV mediano di 5.4 cc (range, 1.8-18.3), il PTV mediano -ottenuto aggiungendo un margine isotropico di 5 mm al GTV - di 16.5 (range, 4.2-85.7). 11/16 linfonodi trattati erano in sede sottodiaframmatica, i rimanenti 5 in sede sopradiaframmatica. Una pz è stata trattata su 2 lesioni. I frazionamenti impiegati sono stati: 5 x 8Gy in 10 (62%) lesioni, 5 x 7Gy in 1 (6%), 5 x 6Gy in 1 (6%) e 5 x 5Gy in 5 (26%) altre lesioni. La PET-TC di valutazione 2-3 mesi dopo la SBRT ha evidenziato una risposta completa in tutte le lesioni trattate, con durata mediana della risposta pari a 17 mesi (range, 2-47). Sei (54%) pz hanno avuto una progressione "out-field": in sede sottodiaframmatica 1 progressione nodale e 4 peritoneali, in regione sopradiaframmatica 1 linfonodale. Le 2 progressioni nodali sono state sottoposte ad una nuova SBRT le altre a chemioterapia "di salvataggio". Non c'è stata tossicità acuta né tardiva dopo SBRT. All'ultimo follow-up, 9 pz sono vive di cui 6 libere da malattia.

Conclusioni: La SBRT su lesioni linfonodali da tumore dell'ovaio ha dimostrato di essere un trattamento efficace e sicuro. Le pazienti con adenopatie sottodiaframmatiche sembrano avere una prognosi peggiore legata al rischio di progressione peritoneale.

P223

MINIMA TOSSICITÀ RETTALE NEI PAZIENTI AFFETTI DA ADENOCARCINOMA PROSTATICO SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO STEREOTASSICO DOPO IMPIANTO DI GEL DISTANZIATORE (SPAREOARTM) TRA RETTO E PROSTATA

N. Giaj Levrà¹, A. Fiorentino¹, S. Fersino¹, F. Ricchetti¹, R. Mazzola², R. Ballario³, F. Alongi¹

¹Radiation Oncology Department, Sacro-Cuore Don Calabria Hospital, Negrar-Verona; ²Radiation Oncology School, University of Palermo; ³Urology, Ospedale Sacro-Cuore Don Calabria, Negrar-Verona, Italia

Scopo: L'implementazione tecnologica e i dati radiobiologici consentono la prescrizione di schedule di ipofrazionate estreme, mediante la tecnica stereotassica (SBRT). Scopo dello studio preliminare è di valutare la fattibilità e la tollerabilità di un trattamento SBRT dopo impianto di gel distanziatore tra retto e prostata

Materiale e Metodi: tra Novembre 2013 e Novembre 2014, 10 pazienti sono stati trattati con tecnica SBRT dopo iniezione di gel distanziatore (SPAREOARTM) tra retto e prostata. I criteri d'inclusione erano: PSA \leq 20 ng/ml, istologico di adenocarcinoma, stadio T1-T2, assenza di metastasi a distanza, non precedente chirurgia ad eccezione della TURP e IPSS compreso tra 0-7. La dose di prescrizione è stata di 35 Gy, in 5 giorni consecutivi mediante tecnica RapidArc® (Varian, Palo Alto California)-VMAT con energia di 10 MV - flattening filterfree (FFF). La valutazione della tossicità è stata eseguita mediante la scala CTCAE v.4.0. La qualità della vita è stata registrata mediante i questionari EPIC. Il trattamento ormonale neoadiuvante e concomitante è stato prescritto secondo le classi di rischio. Il gel

SPAREOAR™ è stato impiantato con iniezione transperineale, sotto guida ecografica da parte di un urologo. La sequenza T2 su RMN e le immagini TC di planning sono state fuse per identificare il gel SPAREOAR™ durante la pianificazione; in tale maniera è stata misurata, per ogni paziente, la distanza tra il margine posteriore della prostata e la parete posteriore del retto per ogni fetta di fusione sui piani assiali e sagittali.

Risultati: Dopo il posizionamento del gel la distanza mediana sull'asse assiale è stata di 1.25 cm (limiti 0.50-1.63 cm) e di 1.26 cm (limiti 0.53-1.67 cm) sull'asse sagittale. Due pazienti su 10 presentavano un distanza inferiore ad 1 cm. Tutti i pazienti sono stati rivalutati ad almeno 60 giorni dal termine del trattamento radioterapico. La tossicità rettale acuta di grado 1 è stata registrata in 2 pazienti, mentre un solo paziente ha avuto un grado di tossicità di grado 2 che ha necessitato di terapia medica. Nei rimanenti casi non è stata osservata tossicità ad un tempo di 3 mesi.

Conclusioni: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma la SBRT mediante RapidArc® e FFF in 5 frazioni, dopo iniezione di gel distanziatore, risulta essere fattibile e ben tollerata. Una casistica più ampia ed un follow up più lungo sono necessari per valutare in modo definitivo la tossicità e gli outcomes clinici

P224

IL RUOLO DELLA CBCT COME FATTORE PREDITTIVO DI RISPOSTA NEL TRATTAMENTO SBRT CON FASCIO LIBERO DA FILTRO AD ALTO DOSE RATE (FFF) PER LESIONI POLMONARI

R. Mazzola, N. Giaj Levra, F. Ricchetti, S. Fersino, R. Ruggieri, A. Fiorentino, F. Alongi

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

Scopo: Il trattamento stereotassico (SBRT) per le lesioni tumorali polmonari primitive e secondarie (nella fase oligometastatica) permette di ottenere elevati tassi di controllo locale. Scopo del presente studio è valutare le eventuali variazioni dimensionali precoci delle lesioni tumorali durante SBRT per identificare fattori predittivi di risposta

Materiali e Metodi: Dal 30/01/2014 al 15/03/2015, 31 pazienti sono stati candidati a SBRT per lesioni primitive e secondarie polmonari. L'analisi è stata condotta su 40 lesioni (10 primitive e 30 secondarie). La dose di prescrizione è stata: 60 Gy/3 frazioni (fr) per lesioni periferiche fino a diametro massimo (DT max) di 2 cm, 48 Gy/4 fr per lesioni periferiche DT max 2-3 cm, 70 Gy/10 fr per lesioni centrali (entro i 2 cm dalle strutture mediastiniche). Il trattamento è stato effettuato a giorni consecutivi mediante tecnica VMAT e flattening filter free (FFF). Prima di ogni seduta di trattamento è stata effettuata ed acquisita la cone beam CT (CBCT) per ogni paziente. Ai fini dell'analisi, il gross tumor volume (GTV) è stato ridefinito retrospettivamente alla 1^a ed ultima CBCT, utilizzando 2 finestre polmonari: a) -600/1000 Hounsfield Units (HU); b) -1000/250 HU.

Le variazioni dimensionali tumorali all'ultima sessione di trattamento sono state correlate con la risposta a 60 giorni dalla fine di SBRT.

Risultati: L'età mediana dei pazienti è stata 68 anni (range, 44-83). Il DT max mediano delle lesioni è stato 1.75 cm (range, 0.6 - 5 cm). La dose biologicamente efficace (BED) mediana di prescrizione è stata 105 (range, 95 - 164). Al primo controllo post-SBRT con TAC m.d.c. si sono osservate: 18/40 risposte complete (RC), 14/40 risposte parziali (RP), 8/40 lesioni stabili (SD), secondo i criteri RECIST. All'analisi statistica, la probabilità di osservare una RC/RP vs. SD è 9 volte più alta in caso di iniziale risposta dimensionale all'ultima CBCT di trattamento (p 0.04). Il dato è stato confermato all'analisi multivariata valutando la risposta su entrambe le CBCT

Conclusioni: Questo è il primo studio che evidenzia il ruolo della CBCT come fattore predittivo di risposta nei trattamenti SBRT. I nostri risultati, seppur con le limitazioni legate alla natura retrospettiva e alla casistica eterogenea, sembrerebbero traslare e validare clinicamente l'ipotesi radiobiologica del danno vascolare immediato, e del conseguente shrinkage tumorale, con le alte dosi per frazione nei trattamenti ablativi polmonari

P225

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ABLATIVA (SABR) NEL TRATTAMENTO DELLE LESIONI POLMONARI IN PAZIENTI AFFETTI DA NSCLC OLIGOMETASTATICO: VALUTAZIONE DI EFFICACIA E TOSSICITÀ

F. De Rose, A.M. Ascolese, P. Navarria, T. Comito, A. Tozzi, E. Villa, C. Iftode, E. Clerici, D. Franceschini, C. Franzese, G.R. D'Agostino, S. Tomatis, M. Scorsetti

U.O. Radioterapia e radiochirurgia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (Mi), Italia

Scopo: Recenti studi suggeriscono l'esistenza di un sottogruppo di pazienti affetti da NSCLC metastatico con caratteristiche favorevoli e buona prognosi definiti pazienti oligometastatici, in cui l'impiego di terapie locali aggressive potrebbe avere un ruolo curativo. L'obiettivo di questo studio è la valutazione di risultati in termini di efficacia e tossicità in pazienti affetti da NSCLC oligometastatico sottoposti a radioterapia stereotassica ablativa

Materiali e Metodi: Dopo discussione multidisciplinare, sono stati selezionati pazienti con diagnosi istologica di NSCLC, tumore primitivo controllato, numero di sedi metastatiche ≤ 5 , lesioni con diametro massimo < 5 cm, malattia extra-toracica assente o controllata, controindicazione a resezione chirurgica, non indicazione a chemioterapia o rifiuto di chirurgia/chemioterapia. La dose totale è stata definita 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 2014, 60 pazienti affetti da NSCLC con 91 lesioni polmonari sono stati trattati presso il nostro Istituto. Nel corso dei controlli periodici non è stata riscontrata tossicità polmonare G4, dolore toracico o fratture costali. Il tempo mediano di follow-up è stato 28 mesi (range 5.4-104.5 mesi). Il controllo locale è stato a 2 anni 88.9%. La sopravvivenza globale a 1 e 2 anni è stata 94.5% and 74.6% rispettivamente. Alla analisi univariata e multivariata, la sopravvivenza è risultata correlata al coinvolgimento linfonodale alla diagnosi; i pazienti N0 hanno avuto ottime sopravvivenze (OS a 3-5 anni 68.2% e 45.5% rispettivamente) rispetto ai pazienti N+ (43.0% and 8.2%) ($p=0.01$).

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 fondamentale per selezionare i pazienti oligometastatici con prognosi migliore da sottoporre a trattamenti locali potenzialmente ablativi

P226

HIGH-DOSE ROBOTIC STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY (SBRT) NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA PROSTATA: RISULTATI PRELIMINARI IN 26 PAZIENTI

A. Pontoriero¹, G. Iati¹, F. Midili², I. Ielo², S. Pergolizzi¹

¹Dipartimento di Scienze Biomediche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, U.O.C. di Radioterapia - Università di Messina. ²U.O.C. di Fisica Medica, A.O.U. "G. Martino" Messina, Italia

Scopo: La radioterapia stereotassica corporea (SBRT) è in grado di emulare l'alto rateo di dose e il frazionamento della brachiterapia (HDR-BRT). In questo studio riportiamo i nostri risultati preliminari con SBRT in monoterapia o boost pre- radioterapia a fasci esterni (EBRT) in pazienti con cancro alla prostata localizzato (LPC). End-point primario è stato la valutazione di entrambe le tossicità acute e tardive; end-point secondario è stato l'osservazione del nadir dell'antigene prostatico specifico (PSA).

Pazienti e Metodi. Sono stati arruolati in questo studio pazienti con LpC con un volume della prostata max 90 cm³. I pazienti sono stati trattati con la solo SBRT o in modalità combinata (SBRT più EBRT). La modalità SBRT è stata erogata con un sistema CyberKnife (Accuray Incorporated, Sunnyvale, California) e con un sistema IGRT attraverso il Fiducials Tracking.

Risultati: In un periodo compreso tra Febbraio 2008 e Luglio 2013, sono stati arruolati 21 pazienti per la monoterapia (38 Gy / 4 frazioni) e 5 per la modalità combinata (9,5 Gy / 2 frazioni più 46Gy / 23 frazioni

EBRT). La terapia di deprivazione androgenica (ADT) è stata somministrata in 16 dei 26 pazienti. La mediana pre-trattamento di PSA è stata di 9.4 ng/mL (range 4,5-14,3). Tutti i pazienti hanno completato la terapia prevista. La tossicità Acuta di grado 1 è stata osservata in 18 pazienti, genito-urinario (GU) in 12/26 pazienti, e gastrointestinale (GI) in 6/26 pazienti. La tossicità acuta di grado 2 GU è stata osservata in 1/26 pazienti, e di grado 2 GI in 2/26 pazienti. Il PSA nadir mediano è stato di 0,15 ng/mL (range, 0.02-1.4). La tossicità tardiva è stata osservata in 5/26 pazienti: Grado 1 GU (3/26), Grado 2 GU (1/26) e di Grado 1 GI (1/26). Il follow-up mediano è stato di 21.5 mesi (range 8-65)

Conclusioni: I nostri risultati preliminari sulla SBRT che "emulà" la HDR-BRT per LpC conferma una minima tossicità e una risposta ottimale del PSA. I nadir di PSA appaiono comparabili con la HDR-BRT

P227

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA PER IL TUMORE AL POLMONE: CONFRONTO TRA IL CALCOLO DELLA DOSE BASATO SUGLI ALGORITMI X-RAY VOXEL MONTE CARLO E PENCIL BEAM

A.M. Di Grazia, G.R. Borzi, V. Umina, L. Bordonaro, L. Marino

REM Radioterapia, Catania – Istituto Oncologico del Mediterraneo (IOM), Viagrande (CT), Italia

Scopo: Lo scopo di questo studio è valutare le differenze tra le distribuzioni di dose calcolate con gli algoritmi Pencil Beam (PB) e X-ray Voxel Monte Carlo (XVMC) per pazienti con tumore polmonare trattati con radioterapia stereotassica (SBRT).

Materiali e Metodi: I piani di trattamento sono stati calcolati per 25 pazienti con tumore polmonare. Per ciascun paziente è stato elaborato un piano di cura con tecnica HybridArc calcolato con algoritmo PB e dose di prescrizione di 40 Gy a 8 Gy/frazione, costituito da 3-4 archi dinamici conformazionali con 3-5 fasci ad intensità modulata (IMRT) distribuiti per arco. Ogni piano ottimizzato è stato poi ricalcolato con l'algoritmo XVMC, mantenendo le stesse unità monitor (MU). Successivamente i piani XVMC sono stati rinormalizzati in modo da fornire la dose di prescrizione al tumore e sono state valutate le differenze tra le MU da erogare. Le differenze tra le distribuzioni di dose sono state analizzate in termini di istogrammi dose-volume (DVH). Per stimare l'impatto delle differenze osservate sull'esito del trattamento sono state calcolate la probabilità di controllo del tumore (TCP) e la probabilità di complicazioni nei tessuti sani (NTCP).

Risultati: Le differenze tra la dose media al tumore calcolata con PB e XVMC erano circa (10±4)%, mentre le differenze tra le dosi agli organi a rischio (OARs) erano generalmente più basse. La differenza tra la dose media al tumore calcolata con PB e XVMC correlata con il volume del tumore è stata trovata statisticamente significativa ($r=0.37$, $p=0.01$). Dopo la normalizzazione, le MU per i piani XVMC sono state trovate sempre più alte rispetto a quelle dei piani PB, sebbene la diffe-

renza non sia significativa ($p=0.245$). TCP variava tra $(99.9\pm 0.1)\%$ e $(87.1\pm 9.7)\%$ rispettivamente per i piani calcolati con gli algoritmi PB e XVMC, mentre NTCP sugli OARs non mostrava variazioni significative.

Conclusioni: I risultati hanno mostrato che il calcolo della dose effettuato con l'algoritmo PB sovrastima la distribuzione di dose rispetto ai piani calcolati con XVMC, specialmente nelle regioni in cui esistono grandi disomogeneità, al confine tra tessuto e aria. L'aumento delle MU dopo rinormalizzazione dei piani non è stato trovato significativo e i valori calcolati di NTCP per gli OARs sono ben al di sotto dei valori di tolleranza permessi

P228

ESPERIENZA MULTICENTRICA NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO STEREOTASSICO IN AMBITO POLMONARE

F. Serafini¹, M. Frigerio², F. Bracco³, C. Carbonini⁴, D. Corletto¹⁰, M. Fortunato⁶, G. Gritti⁵, P. Lattuada², A. Laudati¹, A. Merlotti¹¹, A. Monti⁴, C. Mordacchini⁸, B. Orlandini Bertarini³, A. Pepe¹⁰, E. Petazzi⁹, F. Piccoli⁵, M. Reso⁷, P. Antognoni⁷, L.F. Cazzaniga⁵, M. Palazzi³, L. Scandolaro¹

¹Radioterapia Sant'Anna Como; ²Fisica Sanitaria Sant'Anna Como; ³Radioterapia Azienda Ospedaliera Niguarda Milano; ⁴Fisica Sanitaria Azienda Ospedaliera Niguarda Milano; ⁵Radioterapia Azienda Ospedaliera "Papa Giovanni XXIII" Bergamo; ⁶Fisica Sanitaria Azienda Ospedaliera "Papa Giovanni XXIII" Bergamo; ⁷Radioterapia Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi" Varese; ⁸Fisica Sanitaria Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi" Varese; ⁹Radioterapia Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio; ¹⁰Fisica Sanitaria Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio; ¹¹Radioterapia Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle Cuneo, Italia

Scopo: La Radioterapia Stereotassica ha attualmente un ruolo consolidato nel contesto di Linee Guida terapeutiche nazionali ed internazionali in particolare nel trattamento di lesioni polmonari sia metastatiche che primitive. I dati in letteratura sono però ancora eterogenei sia per quanto attiene i frazionamenti utilizzati che la prescrizione di dose.

Obiettivo del presente studio, che si basa sulla collaborazione di diversi Centri di Radioterapia, è quello di favorire un maggior impiego della metodica, nel rispetto degli standard internazionali, tramite la discussione e la condivisione di un protocollo terapeutico e di un database centralizzato.

Materiali e Metodi: Da gennaio 2013 a dicembre 2014 sono stati trattati in 4 centri lombardi 39 pazienti con malattia polmonare primitiva (T1a-T2a) e 21 con noduli metastatici per un numero complessivo di 64 lesioni (16 centrali, 48 periferiche). Centro A=13; B=17; C=31; D=3 Età media 71 (35-87). I pazienti con malattia metastatica erano in controllo di malattia extratoracica. Secondo la prescrizione volumetrica della

dose era richiesto che il 95% del volume del PTV fosse compreso nell'isodose 95% e che il 99% del volume del PTV fosse compreso nell'isodose 90%. La dose prescritta secondo ICRU 83 è stata in media 51,3 Gy (45,1-69,2) e la dose/frazione è stata in media 10,4 Gy (6-20,3). Sono state utilizzate tecniche: IMAT (20,3%), IMRT (45,3%), Archi dinamici (31,3%) e 3DCRT (3,1%). Il tempo medio di erogazione è stato $5,05 \pm 2,28$ min. La definizione del volume bersaglio è stata ottenuta con tecniche di controllo del respiro. I primi due anni il follow-up è stato a 3, 6, 12, 18, 24 mesi, dal terzo al quinto ogni 6 mesi. La tossicità è stata registrata con scala CTCAE

Risultati: La risposta al trattamento (RC+RP) si è avuta nell'84,5% delle lesioni. La sopravvivenza libera da ricaduta ad un anno è stata del $53,4\pm 10,2\%$. Le medie delle dosi ricevute dal 95% e dal 99% dei volumi sono rispettivamente 97% e 93,6% della prescrizione. La percentuale media di volume racchiusa nella 90% è 99,1%. Non è stata registrata tossicità clinica

Conclusioni: La tecnica è caratterizzata da un basso profilo di tossicità e da un buon controllo locale. I tempi di trattamento sono confortevoli per il paziente e per il work-load. Nonostante i dati siano preliminari ed il follow-up breve, la partecipazione ad un protocollo condiviso di lavoro favorisce l'omogeneità tra centri pur con diverse dotazioni tecniche.

P229

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ABLATIVA IN PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA OLIGO-METASTATICO

S. Badellino¹, A.R. Filippi¹, C. Astrua², E. Pelle¹, E. Marra², P. Fava², E. Trino¹, C. Mantovani¹, A. Guarneri¹, M.T. Fierro², P. Quagliano², U. Ricardi¹

¹Dipartimento di Oncologia, Radioterapia, Università di Torino; ²Dipartimento di Scienze Mediche, Dermatologia Oncologica, Università di Torino, Italia

Scopo: Scopo dello studio è valutare il potenziale contributo della radioterapia stereotassica ablativa (SABR) nel dilazionare la progressione sistemica in pazienti affetti da melanoma oligo-metastatico.

Materiali e Metodi: Sono stati selezionati dal nostro database 12 pazienti affetti da melanoma oligo-metastatico (≤ 5 lesioni) sottoposti a SABR nel periodo 2007-2011. Nove pazienti erano classificabili come "oligo-recurrent" dopo terapia loco-regionale, 2 come "oligo-metastatici" all'esordio e 1 come "oligo-progressive" dopo terapia sistemica. L'analisi è stata eseguita sui 9 "oligo-recurrent". Il tempo mediano tra la diagnosi e la SABR è stato di 44.37 mesi (range 7.9-77). In 5 casi è stata eseguita SABR in sede polmonare per metastasi unica (1 dopo chemioterapia, 2 dopo sola chirurgia cutanea, 2 dopo IL-2); in 2 casi è stata eseguita solo SABR encefalica (1 caso dopo chemioterapia e 1 caso dopo chirurgia cutanea) e in 2 casi SABR in sede polmonare e encefalica (dopo chemioterapia).

Risultati: In 7/9 casi (77.7%) è stata ottenuta stazionarietà di malattia (5 polmone, 2 encefalo); 1 paziente

ha ottenuto una risposta completa in sede polmonare, 1 paziente è progredito localmente dopo SABR encefalica. Il follow-up mediano è 21.5 mesi (range 4.9-51.8 mesi). Il pattern di progressione è stato solo locale in 1 caso, sistemico "oligo" in 7 casi (≤ 5 metastasi complesse: 1 linfonodi addominali, 1 cute, 2 encefalo, 3 polmone) e sistemico "widespread" in 2 casi (1 linfonodale e polmonare e 1 polmonare, epatico, osseo). Il tempo mediano alla progressione dopo SABR dell'intera coorte è stato 4.1 mesi (range 1.5-17.5). Sette pazienti sono deceduti, a un tempo mediano di 14.7 mesi dalla SABR; 2 pazienti sono vivi al momento dell'analisi

Conclusioni: La categoria di pazienti "oligo-recurrent" è probabilmente la più rappresentata in serie non selezionate. La SABR consente elevati tassi di controllo locale su multiple sedi, con una tendenza alla "oligo-progressione" successiva. Il tempo alla seconda progressione appare breve, e influenzato dalla possibilità di combinazione con diverse terapie sistemiche. Lo studio è tuttora in corso includendo l'intervallo 2012-2014. I dati preliminari sembrano indicare come la sola SABR non sia in grado di rallentare efficacemente la progressione di malattia.

P230

ADEGUATEZZA DEI VINCOLI DOSE/VOLUME PER LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA E LA RADIOCHIRURGIA DEL DISTRETTO ADDOMINALE: ANALISI DELLA NOSTRA ESPERIENZA

S. Cilla¹, A. Orlacchio², AG. Morganti^{2,3}, G. Macchia², A. Ianiro¹, V. Picardi², C. Digesù², M. Ferro², F. Labropoulos², G. Torre², M. Nuzzo², S. Cammelli³, R. Frakulli³, L. Giaccherini³, G.C. Di Gioia², S. Ciolfi⁴, L. Di Lullo⁵, G.C. Mattiucci⁶, V. Valentini^{2,6}, F. Deodato²

¹UO Fisica Sanitaria, ²UO Radioterapia Oncologica, ⁴UO Radiologia, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ³UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale - DIMES, Università di Bologna, Bologna; ⁵UO Oncologia Medica, Ospedale Veneziale, Isernia; ⁶Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo: Verificare l'adeguatezza dei vincoli dose/volume per la radioterapia stereotassica (SBRT) e la radioterapia (SBRS) del distretto addominale, utilizzati in letteratura e attualmente in gran parte non validati, sulla base delle tossicità a carico degli OARs registrate in pazienti arruolati in protocolli di dose-escalation presso l'Unità Operativa di Radioterapia della Fondazione "Giovanni Paolo II".

Materiali e Metodi: I piani di trattamento di 51 pazienti (Tabella) sottoposti a SBRT (30 pz) e SBRS (21 pz) per lesioni nel distretto addominale dal marzo 2007 a maggio 2014 sono stati retrospettivamente valutati. Tutti i pazienti sono stati trattati con tecnica VMAT. Le dosi prescritte sono state 25 - 40 Gy in 5 frazioni nei trattamenti SBRT, e 16 - 30 Gy in singola frazione nei trattamenti SBRS. L'intestino tenue e il duodeno sono

stati considerati OARs principali, la cui irradiazione è stata potenzialmente limitata a 30 Gy nei trattamenti SBRT e a 12 Gy nei trattamenti SBRS. I volumi di OARs irradiati oltre le dosi massime (V35 e V12) sono stati valutati dall'analisi dei DVH. Questi dati dosimetrici sono stati confrontati con i dati clinici di tossicità acuta e tardiva.

Risultati: Trattamento SBRT: i vincoli di dose massima sono stati superati in 5/30 pazienti (16.7%) e 2/30 (6.7%) pazienti per l'intestino tenue e per il duodeno rispettivamente. In questi pazienti i risultati a carico degli OARs sono stati i seguenti. Intestino tenue: Dmax 31.5-40.5 Gy; V30 0.2-13.4 cc; duodeno: Dmax 35.7-36.6Gy, V30 2.1-3.7cc. Trattamento SBRS: i vincoli di dose massima sono stati superati in 2/21 pazienti (9.5%) e 1/21 pazienti (4.7%) per l'intestino tenue e il duodeno rispettivamente. In questi pazienti i risultati a carico degli OARs sono stati i seguenti. Intestino tenue: Dmax 15.6 - 16.3 Gy; V12 1.7-8.5 cc; Duodeno: Dmax 16.0 Gy. V12 0.1 cc. Con un follow-up mediano di 24 mesi per la SBRT e di 18 mesi per la SBRS, non è stata registrata alcuna tossicità acuta o tardiva severa relativa a tenue o duodeno in questi pazienti in cui il vincolo non è stato rispettato.

Conclusioni: Non si sono registrate tossicità critiche per tenue e duodeno in nessun paziente, anche in quelli che hanno superato la dose massima suggerita in letteratura. Un follow-up più lungo e una numerosità maggiore sono necessari per confermare la possibilità di utilizzo di vincoli dose/volume differenti da quelli finora indicati in letteratura per la SBRT e la SBRS del distretto addominale.

Tabella 1.

	SBRT (N, %)	SBRS (N, %)
N°	30 (59)	21 (41)
M/F	8/22	9/12
Età (range; media)	31-82; 64	39-85; 67
Sede tumore primitivo		
Endometrio	6 (20)	0 (0.0)
Ovaio	5 (16.7)	1 (4.8)
Cervice	5 (16.7)	1 (4.8)
Vagina	2 (6.7)	0 (0.0)
Mammella	0 (0.0)	3 (14.3)
Pancreas	4 (13.3)	1 (4.8)
Prostata	3 (10)	5 (23.8)
Colon	3 (10)	3 (14.3)
Retto	1 (3.3)	2 (9.5)
Stomaco	1 (3.3)	0 (0.0)
Altro	0 (0.0)	5 (23.8)
T/N/M		
Tumore primitivo	4 (13.5)	3 (14.2)
Linfonodi metastatici	22 (73)	7 (33.3)
Lesioni metastatiche	4 (13.5)	12 (57.1)

P231**ADEGUATEZZA DEI VINCOLI DOSE/VOLUME PER LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA E LA RADIO-CHIRURGIA DEL DISTRETTO TORACICO: ANALISI DELLA NOSTRA ESPERIENZA.**

S. Cilla¹, C. Annese², AG. Morganti^{2,3}, G. Macchia², A. Ianiro¹, V. Picardi², C. Digesù², M. Ferro², F. Labropoulos², G. Torre², M. Nuzzo², S. Cammelli³, A. Arcelli³, E. Farina³, M. Di Bartolomeo², E. Cucci⁴, L. Di Lullo⁵, M. Massaccesi⁶, V. Valentini^{2,6}, F. Deodato²

¹UO Fisica Sanitaria, ²UO Radioterapia Oncologica, ⁴UO Radiologia, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ³UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna, Bologna; ⁵UO Oncologia Medica, Ospedale Veneziale, Isernia; ⁶Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Scopo: Verificare l'adeguatezza dei vincoli dose/volume per la radioterapia stereotassica (SBRT) e la radioterapia (SBRS) del distretto toracico, utilizzati in letteratura e non definitivamente validati, sulla base delle tossicità a carico degli OARs registrate in pazienti arruolati in protocolli di dose-escalation

Materiali e Metodi: I piani di trattamento di 55 pazienti (Tabella) sottoposti a SBRT (37 pz) e SBRS (18 pz) per lesioni nel distretto toracico dal novembre 2009 a dicembre 2013 sono stati retrospettivamente valutati. Le dosi prescritte sono state 35-50Gy in 5 frazioni nei trattamenti SBRT, e 16-28Gy in singola frazione nei trattamenti SBRS. I pazienti sono stati pianificati e trattati con tecnica VMAT. Il cuore, l'esofago e le coste sono stati considerati OARs principali, la cui irradiazione è stata potenzialmente limitata a 35Gy, 32.5Gy e 32.5Gy rispettivamente nei trattamenti SBRT e a 22Gy, 15Gy e 30Gy rispettivamente nei trattamenti SBRS. I volumi di OARs irradiati oltre le dosi massime (es. V35, V32.5, V22, ...) sono stati valutati dall'analisi dei DVH. Questi dati dosimetrici sono stati confrontati con i dati clinici di tossicità acuta e tardiva.

Risultati: Trattamento SBRT: i vincoli di dose massima sono stati superati in 7/37 (18.9%), 4/37 (10.8%) e 16/37 (43.2%) per cuore, esofago e coste, rispettivamente. In questi pazienti i risultati a carico degli OARs sono stati i seguenti: Cuore: Dmax 36.6-50.6Gy, V35 0.5-4.7cc; Esofago: Dmax 35.7-41.3Gy, V32.5 0.1-9.9cc; Coste: Dmax 35.7-52.5Gy, V32.5 0.1-7.9cc. Trattamento SBRS: i vincoli di dose massima sono stati superati in 1/18 pazienti (5.6%) per il cuore e per le coste, con dosi massime pari a 23.3Gy (V22=0.6cc) e 33.6Gy (V30=0.3 cc), rispettivamente. Con un follow-up mediano di 18 mesi per la SBRT e di 16 mesi per la SBRS, non è stata registrata alcuna tossicità acuta o tardiva di grado >2 (CTCAE 4.3) relativa a cuore o coste. È stata registrata 1 tossicità acuta esofagea di grado 2 nel gruppo SBRT in un paziente in cui si era superato il vincolo di dose massima.

Conclusioni: Non si sono registrate tossicità critiche per cuore, esofago e coste in nessun paziente, anche in

quelli che hanno superato la dose massima suggerita in letteratura. Un follow-up più lungo e una numerosità maggiore del campione sono necessari per confermare la possibilità di utilizzo di vincoli dose/volume differenti da quelli finora indicati in letteratura per la SBRT e la SBRS del distretto toracico.

Tabella 1.

	SBRT (N, %)	SBRS (N, %)
N°	37 (67.3)	18 (32.7)
M/F	28/9	6/12
Età (range; media)	45-86; 65	37-75; 56
Sede tumore primitivo		
Polmone	19 (51.4)	3 (16.7)
Retto	4 (10.8)	0 (0)
Colon	3 (8.1)	2 (11.1)
Mammella	2 (5.4)	8 (44.4)
Endometrio	1 (2.7)	2 (11.1)
Prostata	1 (2.7)	2 (11.1)
Altro	6 (16.2)	2 (11.1)
T/N/M		
Tumore primitivo	12 (32.4)	0 (0)
Linfonodi metastatici	9 (24.3)	6 (33.3)
Lesioni metastatiche	16 (43.3)	12 (66.7)

P232**STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY (SBRT) NEL TUMORE AL POLMONE**

D. Candini, M. Vallejo, R. Hernanz, A. Cadavid, M. Escribano, C. De la pinta, A. Ramos

Servizio di Oncologia Radioterapica, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid

Obiettivi. Riportare l'esperienza della nostra istituzione nel trattamento del cancro al polmone mediante SBRT.

Materiali e Metodi: Presentiamo i dati di 54 pazienti con tumore non microcitico di polmone stadio IA-IB, trattati tra gennaio 2011 e settembre 2014 con SBRT. Per la stadiazione fu realizzato un PET/TC a tutti i pazienti. E' stato utilizzato il sistema di immobilizzazione dampening. La SBRT fu eseguita con 3 diversi schemi, dipendendo dalla grandezza e dalla localizzazione del tumore: 3 fx 20 Gy, 5 fx 12 Gy e 8 fx 5 Gy. Fu usato un controllo di immagine quotidiano con cone-beam-CT.

Risultati: L'età media fu 72.57 (54-86) anni, 49 uomini (90.7%) e 5 donne (9.3%). 51 pazienti (94.4%) erano inoperabili e 3 (5.6%) rifiutarono la chirurgia. La diagnosi istologica si ottenne in 37 pazienti (68.6%): 21 adenocarcinomi (56.75%), 16 carcinomi squamocellulari (43.25%). Localizzazione tumorale: centrale in 9 pazienti (16.7), media in 24 (44.4%) e periferica in 21 (38.9%). Dimensioni del tumore (9-42 mm): 26 pazienti T1a (48.1%), 23 pazienti T1b (42.6%), 5 pazienti T2a (9.3%). 5 pazienti (9.3%) furono trattati con 3 fx 20 Gy; 23 pazienti (42.6%) con 5 fx 12 Gy e 26 (48.1%) con 8 fx 5 Gy. Gli effetti avversi acuti e subacuti furono lievi: frattura costal asintomatica in 1 paziente (1.9%) e

dermatite locale grado 2 in 3 pazienti (5.6%). Il seguimiento medio è stato di 36.9 mesi. Il controllo locale dell'87.03%. Si osservarono metastasi a distanza in 6 pazienti (11.94%), 3 dei quali con controllo locale. Il tumore fu la causa di morte solo in 3 pazienti (5.55%). La sopravvivenza globale fu dell'83.3%.

Conclusioni: La SBRT si presenta come un'opzione facile e sicura ed, utilizzando schemi di dosi adattate al tumore, è un trattamento ben tollerato e con un controllo tumorale soddisfacente.

P233

SBRT- VMAT MONOISOCENTRICA NEL TRATTAMENTO DI METASTASI EPATICHE MULTIPLE.

G. Pastore, C. Menichelli, A. Fanelli, C. Arrichiello, S. Grespi, S. Tubin, F. Casamassima

Istituto di Ricerche Cliniche Ecomedica, Empoli (FI), Italia

Introduzione: SBRT su metastasi epatiche non resecabili chirurgicamente, per numero o dimensione, rappresenta un valido strumento per ottenere un controllo locale della malattia. Il trattamento di metastasi multiple necessita però di un piano per ogni target creando il problema del controllo sulla distribuzione complessiva delle basse dosi con possibili effetti collaterali a carico del fegato sano. In questo studio abbiamo valutato la possibilità di trattare le varie metastasi con un unico piano di trattamento. Abbiamo confrontato quindi piani VMAT con un singolo isocentro vs piani multi-isocentrici.

Materiali e Metodi: sono stati selezionati 15 pazienti con multiple metastasi epatiche (range 2-4). Il volume mediano di trattamento è 18.08cc (9.80-50.71cc). La distanza media fra le lesioni è di 3.2cm, e mai superiore alla dimensione fisica del collimatore (16cm). OAR e PTV sono stati contornati su immagini TC acquisite acquisite in breath hold. La dose di prescrizione è di 37.5Gy all'isodose del 67% (BED=160Gy) in 3 frazioni. Tutti i piani VMAT, sia con tecnica a singolo isocentro (SI) che multi-isocentrica (MI), sono stati progettati con fotoni da 6 MV utilizzando 3 archi non coplanari, calcolati con Monaco TPS e ottimizzati con algoritmo Monte Carlo. I trattamenti sono stati erogati con Elekta SynergyS. Le due soluzioni di trattamento sono state confrontate analizzando i DVH. Per i PTV è stato valutato l'indice di conformità (CI), per il fegato sano il volume che riceve una dose di 15Gy (V15). Infine sono stati analizzati il numero di MU per frazione, ed i tempi di set-up e di beam on.

Risultati: Tutti i piani di trattamento soddisfano i criteri prescelti. CI medio nei piani a SI è più basso rispetto alla tecnica MI (0.781±0.01 vs 0.918±0.02). La V15 è 287.22cc nel caso di SI, 328.32cc per MI. Il numero medio di MU è di 5123±120 MU per SI, mentre di 8123±98 MU per il trattamento di tutte le lesioni nella tecnica MI. Il tempo di set-up è maggiore nella tecnica SI (6 min vs 4.3 min) mentre quello di delivery è minore (25.34 min vs 48.45min).

Conclusioni: la tecnica a SI consente di erogare una dose ablativa sulle singole metastasi con un miglior

controllo delle basse dosi al di fuori dei target. Porta però un allungamento dei tempi di set-up del paziente soprattutto se le lesioni sono molto distanti in direzione cranio caudale (maggior probabilità di rotazione dei pts), ma una riduzione significativa del tempo di trattamento complessivo

P234

LA TECNICA VMAT PER IL TRATTAMENTO DI METASTASI POLMONARI MULTIPLE: PIANIFICAZIONE A SINGOLO-ISOCENTRO VS PIANI MULTI-ISOCENTRICI

C. Arrichiello, G. Pastore, C. Menichelli, A. Fanelli, S. Grespi, S. Tubin, F. Casamassima

Istituto di Ricerche Cliniche Ecomedica, Empoli (FI), Italia

Introduzione: La VMAT è considerata la tecnica elettiva per il trattamento SBRT di lesioni polmonari primarie o oligometastatiche. La presenza simultanea di lesioni multiple rappresenta un limite per la pianificazione, soprattutto per lesioni vicine. I trattamenti realizzati per ciascuna lesione sono erogati consecutivamente (multi-isocentrici MI), con interruzioni tra piani successivi definite sulla base del DVH somma. Per lesioni vicine, la gestione nel piano somma dei sovradosaggi e della distribuzione delle basse dosi è complessa, con l'aumento del rischio di insorgenza di tossicità. Nel seguente studio è stata effettuata un'analisi di fattibilità di trattamenti a singolo-isocentro (SI) e stimata la validità della tecnica mediante il confronto tra piani SI e MI

Materiali e Metodi: Quattro pazienti con lesione polmonari multiple (2-3) omolaterali sono stati selezionati per il trattamento con tecnica SI. La prescrizione di dose è di 26 Gy in singola seduta all'isodose dell'70%. I piani di cura sono stati realizzati adoperando l'algoritmo di calcolo Monte Carlo (TPS Elekta Monaco), fotoni da 6MeV (300UM/min), un numero massimo di due archi, uno non coplanare. Le lesioni sono tutte contenute nella massima apertura del collimatore di 16 cm x 21 cm per rispettare i limiti geometrici della macchina. I piani sono stati erogati con Elekta SynergyS. La ripianificazione con tecnica MI è stata effettuata retrospettivamente. I limiti di dose considerati sono V7 <10% per il polmone, Dmax=10Gy per il midollo.

Risultati: Il DVH del piano somma è stato confrontato con quello del piano SI. Per i PTVs è stato valutato l'indice di conformità (CI), per il polmone la Dmean ed il volume che riceve una dose > di 7Gy (V7), per il midollo la Dmax ed il numero di MU per frazione. CI è confrontabile per le due tecniche CI-SI= 0.99±0.02 vs CI-MI=1.0±0.1. La Dmean del polmone è di 2.34±0.18Gy per SI vs 3.46±1.33Gy per MI. La V7 è 7.4±1% nel caso di SI, 11.8±5.3% per MI. La Dmax del midollo è di 4.8±1.0Gy per SI vs 4.6±1.4Gy per MI. Le MU sono di 9200±1200 MU per SI, mentre 14486±4200 MU per MI.

Conclusioni: La possibilità di effettuare un trattamento SI rappresenta un approccio utile ed efficace per il trattamento di un numero limitato di lesioni. La dose al

polmone è significativamente ridotta. Diminuisce la probabilità di errori di set up e dei rischi di accumulo di dose. Infine, il tempo di trattamento è minore della somma dei tempi di erogazione di tutti i piani MI.

P235

SBRT PER LESIONI SECONDARIE EPATICHE E POLMONARI IN 35 PAZIENTI OLIGOMETASTATICI CON ETEROPLASIA MAMMARIA

A. Fanelli, C. Menichelli, S. Tubin, S. Grespi, G. Pastore, C. Arrichiello, F. Casamassima

Istituto di Ricerche Cliniche Ecomedica, Empoli, Italia

Scopo: Questo studio retrospettivo valuta l'efficacia della SBRT sulla progressione di malattia e sulla sopravvivenza in pazienti con carcinoma mammario oligometastatici trattati per metastasi polmonari ed epatiche.

Materiali e Metodi: tra Feb.07-Nov.14, 11 pazienti con 24 lesioni polmonari e 24 pazienti con 39 lesioni epatiche (63 lesioni totali) sono state irradiate con SBRT. Le 35 pazienti trattate (KPS \geq 70) erano oligometastatici cioè con un numero di metastasi \leq 5 nel polmone o nel fegato, $0 \leq$ 3mts in più organi. 7 pts (20%) avevano metastasi singola e 28 (80%) più di una lesione. Nell'81% dei pazienti l'istologia era ADC duttale, nel 10% lobulare nel 2% altri istotipi ed nel 7% sconosciuta. Il diametro medio delle lesioni polmonari era di 1 cm (0.5-5), 3.5 cm (1-9.1) di quelle epatiche. Il PTV, ottenuto con l'espansione di 3mm del GTV, e gli OAR sono stati contornati su immagini TC acquisite in breath hold. La dose di prescrizione è stata differenziata in base alla sede e alle dimensioni delle mts: 83.3% delle lesioni polmonari sono state irradiate con 26Gy in una fx all'isodose del 70% (BED10isocentro=175Gy); il 72% di quelle epatiche con 37.5Gy in 3 fx all'isodose del 67% (BED10isocentro=161Gy). I piani SBRT, realizzati con tecnica VMAT e con fotoni da 6 MV, sono stati calcolati con algoritmo Monte Carlo dal TPS Monaco. L'esito dei trattamenti è stato valutato dopo 60 giorni con CT e/o PET e successivamente ogni 3-4 mesi. La tossicità è stata valutata tramite CTCAE

Risultati: Il controllo locale ad 1 anno totale è stato del 92,1% di cui il 100% nelle lesioni polmonari mentre 87.2% in quelle epatiche, il 12.8% di pz con mts al fegato hanno presentato una recidiva nel campo di trattamento. I tassi di sopravvivenza totale a 1 e 2 anni sono stati rispettivamente dell'86% e del 69% di cui 91% e 70% nel polmone; 83% e 50% nel fegato. I tassi di sopravvivenza totale libera da progressione di malattia sono stati del 37% a 1aa e 20% a 2aa (FU: 19,9 mesi). Non sono stati riscontrati fattori predittivi di fallimento locale. Nessuna tossicità $>$ G2 (4 pts) è stata registrata.

Conclusioni: La SBRT su lesioni polmonari ed epatiche in pts oligometastatiche da etp mammaria è un trattamento efficace e ben tollerato. Presenta un alto tasso di controllo locale (solo 5 recidive nel campo di trattamento) e conferma il ruolo ablativo della SBRT. Il basso numero di recidive non consente un'analisi statistica sui fattori predittivi di fallimento locale.

P236

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA EXTRA CRANICA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI POLMONARI DA SARCOMI: RISULTATI FINALI

R. Frakulli¹, A. Parisi², F. Salvi², E. Donini², S. Cammelli¹, A. Guido¹, A. Arcelli¹, A. Cortesi¹, G. Siepe¹, L. Ronchi¹, A. Milani¹, S. Ciabatti¹, I. Djan³, L. Manuzzi¹, G. Tolento¹, M. Ntreta¹, G. Macchia⁴, F. Deodato⁴, G. Frezza²

¹Centro di Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale-DIMES, Policlinico Universitario Sant'Orsola Malpighi, Bologna, Italia; ²UO Radioterapia Bellaria, Bologna, Italia; ³Istituto di Oncologia Vojvodina, Sremska Kamenica, Facoltà di Medicina di Novi Sad, Serbia; ⁴UO Radioterapia Oncologica, Fondazione di Ricerca e Cura Giovanni Paolo II, Università Cattolica del S. Cuore, Campobasso, Italia

Scopo: La metastasectomia è il trattamento standard nei pazienti (pz) con metastasi polmonari (MP) da sarcoma. Nei pz non candidati alla metastasectomia la Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) può rappresentare un'alternativa terapeutica. L'obiettivo del nostro studio è di valutare il controllo locale (CL) e la tossicità in un gruppo di pz con MP da sarcoma trattati con SBRT.

Materiali e Metodi: La dose è stata prescritta all'isodose 80%. Le dosi somministrate variavano da 30 a 60 Gy in 3-8 frazioni. L'Active Breathing Control (ABC ©) è stato impiegato per ridurre l'internal margin nelle lesioni localizzate nei lobi inferiori. Il follow-up (FU) includeva l'esame obiettivo e una TC del torace +/- FDG PET / CT ogni 3 mesi dopo il trattamento per il primo anno ed in seguito ogni 6 mesi. La risposta è stata valutata secondo le linee guida PERCIST e per la tossicità acuta e tardiva è stata utilizzata la scala CTCAE versione 4.

Risultati: Da ottobre 2010 a luglio 2014, 24 pz con 68 MP da sarcoma sono stati trattati con "image guided" SBRT (Cone Beam TC quotidiana). Il 90% dei pz era già stato sottoposto almeno una volta a metastasectomia e il 66,7% dei pz era stato trattato con diverse linee di chemioterapia. Nel 50% dei pz il tumore primitivo era un sarcoma dei tessuti molli e nel 50% un sarcoma osseo. Il FU mediano dopo SBRT è stato di 17 mesi (range, 11-51 mesi). Il CL a 1 e 2 anni è stato rispettivamente 88,2% e 85,9%. La Overall Survival (OS) a 1 e 2 anni è stata rispettivamente 73,1% e 66,4%. All'analisi univariata non è stata documentata una correlazione tra la sopravvivenza ed età, sesso, precedenti metastasectomia, numero di MP, GTV, intervallo libero da malattia. Una correlazione è stata osservata tra GTV e CL, un GTV \leq 5,0 cc è risultato significativamente correlato ad un migliore CL (p=0,048). Il trattamento è stato ben tollerato e non è stata registrata tossicità \geq G3. Una tossicità acuta polmonare G2 è stata osservata nel 16,6% dei pz e in 2 pz (8,3%) è stata osservata una emottisi G1 nei giorni successivi alla SBRT, con remissione spontanea in entrambi i casi. Un pz ha presentato a distanza di 19 mesi dal trattamento una frattura costa-

le G1.

Conclusioni: La SBRT è un trattamento sicuro ed efficace per le MP da sarcoma e potrebbe essere utilizzata come opzione terapeutica alternativa nei pz non idonei alla resezione chirurgica. A 2 anni il CL e la OS è sono stati rispettivamente del 85,9 % e 66,4%.

P237

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA RADIOLOGICA, SOPRAVVIVENZA E TOSSICITÀ IN PAZIENTI CON NEOPLASIA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) TRATTATI CON RADIOTERAPIA STEREOTASSICA (SBRT)

M.A. Mirri¹, A. Spera², V. Ciccone¹, T. Palloni¹, A. Siniscalchi¹, F. Vidiri¹, M. Carnevale³, R. Consorti⁴, A. Ciabattoni¹

¹U.O.C. Radioterapia, Ospedale San Filippo Neri, Roma; ²Università degli Studi di Palermo, Scuola di Specializzazione di Radioterapia, Arnas-Civico, Palermo; ³U.O.C. Radioterapia, Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Rom, ⁴U.O.S.D. Fisica Sanitaria, Ospedale San Filippo Neri, Roma, Italia

Scopo: Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) inoperabile in stadio iniziale (I°-II°) la radioterapia stereotassica offre un eccellente controllo di malattia, con minima esposizione dei tessuti sani circostanti e tossicità limitata.

Materiali e Metodi: Lo studio è un'analisi retrospettiva su 37 pazienti (27 uomini e 10 donne, età mediana 75 anni) trattati dal 2007 al 2014 con SBRT per NSCLC in stadio I-II. Tutti sono stati considerati inoperabili per condizioni generali o patologie concomitanti (BPCO e/o cardiopatia). Tali condizioni hanno reso impossibile la biopsia in 21 casi, con diagnosi esclusivamente radiologica; nei restanti 16 sottoposti a broncoscopia e biopsia, il referto istologico deponeva per un adenocarcinoma polmonare (9), neoplasia squamosa (6) e carcinomide (1). Il trattamento è stato preceduto da una simulazione con confezionamento di maschera termoplastica per la compressione addominale e scansioni con passo di 3 mm. Le visite di follow up (FU) sono state effettuate durante il trattamento, ogni tre mesi fino a 3 anni dalla fine dello stesso e successivamente con cadenza semestrale. La valutazione della risposta radiologica è stata effettuata mediante i criteri RECIST e la tossicità acuta e tardiva è stata quantificata con scala RTOG/EORTC

Risultati: In 29 casi la sede della lesione era periferica, ad una distanza maggiore di 2 cm dall'albero bronchiale prossimale, mentre in 8 è stata classificata come centrale. Il volume medio del PTV è risultato 41,81 cm³ (r: 23,53-98,55 cm³). Nessun paziente è stato sottoposto a chemioterapia. Tutti i pazienti hanno effettuato le sedute regolarmente prescritte e hanno ricevuto la dose pianificata. Abbiamo utilizzato dosi comprese tra 24 e 50 Gy in 3-10 fr. Con un FU mediano di 23 mesi, 8 pazienti hanno presentato una risposta completa, 22 una risposta parziale, mentre in 4 casi non è stata evi-

denziata alcuna variazione significativa della lesione; in 2 casi è stata rilevata una recidiva locale e 6 pazienti hanno sviluppato metastasi a distanza. È stata registrata una tossicità polmonare acuta nel 18% dei pazienti di Grado 1/2; nel 13% dei casi abbiamo osservato effetti collaterali tardivi di grado 1. La sopravvivenza totale ad un anno è stata del 78%

Conclusioni: Nel management del paziente con Early Stage Lung Cancer inoperabile la SBRT appare un trattamento efficace e con un buon profilo di tossicità, anche negli anziani e quando esistono co-morbilità significative

P238

AGGIORNAMENTI CLINICI E DOSIMETRICI DEI RISULTATI OTTENUTI CON TECNICA SBRT PRESSO I CENTRI DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DEL GRUPPO S.C.F. (A.O.U. SALERNO, VEGA RADIOLOGICA CASERTA E A.O.U. FOGGIA) PER IL TRATTAMENTO DI TUMORI PRIMITIVI POLMONARI E LESIONI METASTATICHE POLMONARI

V. De Chiara, D. Di Gennaro, G. Martin, E. Verga, G. Bove, G. Spagnoletti, B. Curcio, G. Scimone, P. Morrone

Centro Vega Radiologica Caserta, A.O.U. S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona - Città di Ippocrate Salerno, A.O.U. Ospedali Riuniti Foggia, Centro Ricerche Morrone Caserta, Italia

Scopo: Una analisi retrospettiva dell'esperienza del Gruppo S.C.F. (Salerno-Caserta-Foggia) nel trattamento SBRT di noduli polmonari primitivi e metastatici è stata condotta dal 2008 ad oggi, con lo scopo di valutare l'efficacia della tecnica ed aggiornarne i risultati clinici e dosimetrici. Nei tre centri, A.O.U. Salerno, Vega Radiologica Caserta e A.O.U. Foggia, vengono trattati 2500 pazienti/anno con 6 LINAC Elekta.

Materiali e Metodi: Sono stati trattati 133 noduli polmonari (48 prim. e 85 met.) in 128 pazienti. Il diametro max delle lesioni irradiate è stato di 4 cm. Il periodo minimo di follow-up è stato di 12 mesi. L'età dei pazienti, non candidabili per chirurgia, varia tra 26 e 97 anni (mediana 75). I CTV variano tra 0.5 e 33.5 cc, e i diametri corrispondenti tra 1 e 4 cm. L'espansione CTV-PTV è stata di 5-7 mm in lat-lat e ant-post e 10 mm in cranio-caudale. Per ogni irradiazione sono stati utilizzati da 9 a 19 campi non-coplanari. I PTV hanno ricevuto almeno dosi superiori a 80% delle dosi prescritte. I frazionamenti utilizzati sono stati 28 Gy/1Fr per noduli periferici (RTOG 0236 definition), 45-50 Gy/5 Fr per lesioni ilari e 48 Gy/4 Fr per tumori polmonari centrali. Sono stati utilizzati un sistema di posizionamento e localizzazione stereotassica ed uno per la compressione addominale.

Risultati: Il periodo mediano di follow-up è stato di 30 mesi (da 12 a 68). Il controllo locale a 12 mesi è risultato essere pari al 100%, 94% a 24 mesi, 88% a 36 mesi. Le 15 recidive a 36 mesi si sono avute tutte in pazienti affetti da tumori primitivi. 2 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia post-SBRT per falsi positivi PET-

TC: l'esame istologico ha rivelato assenza di malattia. Le recidive locali sono risultate eventi rari. Le più comuni sono state metastasi a distanza. Il 50% dei pazienti risultano in vita a 36 mesi. Il 30% è deceduto per altra patologia concomitante, a causa dell'età. Complicanze: 3 fratture costali, 1 paralisi del nervo ricorrente, nessuna tossicità polmonare o cardiaca, nessun riscontro di dispnea, ma solo segni all'imaging TC di polmonite acuta e fibrosi polmonare, per lo più asintomatiche

Conclusioni: La SBRT si è rivelata utile ed efficace per il trattamento di lesioni neoplastiche polmonari primitive e metastatiche. Il rapporto rischio-beneficio risulta favorevole, con una alta percentuale di controllo locale della malattia e virtualmente in assenza di effetti collaterali significativi, anche in pazienti anziani e con basso KS.

P239

CONFRONTO FRA TECNICHE STEREOTASSICHE BODY: CONFORMAZIONALE DINAMICA AD ARCHI MULTIPLI CON ACCESSORIO MICROMULTIAMELLARE DI 2.5 MM (3D-DCA) E VOLUME-TRICA AD INTENSITÀ MODULATA CON LAMELLE INTEGRATE DI 10 MM (VMAT)

P. Anselmo, M. Casale, M. Italiani, L. Draghini, F. Trippa, F. Arcidiacono, M. Muti, E. Maranzano

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

Scopo: confrontare i parametri dosimetrici analizzando gli istogrammi dose/volume (DVH) ottenuti con due tecniche stereotassiche potenzialmente rivali.

Materiali e Metodi: considerando che il confronto veniva effettuato con lamelle di 10 mm che non consentono una copertura adeguata di piccoli volumi, sono state selezionate 3 lesioni addominali di volume superiore a 12 cc (diametro ≥ 20 mm): una lesione ripetitiva a carico del II segmento epatico da ADK del rinofaringe (PTV:16cc), una metastasi surrenalica sinistra da NSCLC (PTV:28.6cc) e una recidiva loco-regionale da ADK del pancreas (PTV:53cc). Le 3 lesioni sono state irradiate in stereotassia con tecnica 3D-DCA: la prima con 16 archi non coplanari ed un campo fisso posteriore somministrando 5x10Gy, la seconda con 3 archi non coplanari ed un campo posteriore somministrando 5x7Gy, la terza con 4 archi non coplanari ed un campo fisso posteriore somministrando 5x4Gy. Si è voluto valutare retrospettivamente se l'utilizzo della tecnica VMAT con arco unico, potesse garantire risultati equivalenti in termini di copertura del target (V90% e V95%) e rispetto dei constraints di dose raccomandati nel Report TG101 (Benedict et al. Medical Physics 2010) per gli organi a rischio (OAR). Inoltre abbiamo confrontato le unità monitor (UM) erogate e i volumi assoluti delle isodosi del 50% e 90%. In tutti i piani di trattamento la dose è stata prescritta e normalizzata all'isocentro.

Risultati: Nella tabella 1 sono riportati i volumi ottenuti con le due tecniche stereotassiche di irradiazione,

le UM somministrate e le dosi ricevute dagli OAR per le singole lesioni. Rispetto alla 3D-DCA con la VMAT le UM sono maggiori, ma i tempi di irradiazione dimezzati grazie all'utilizzo di un unico arco. La copertura del target è sovrapponibile in entrambi le tecniche anche se migliore nella VMAT. I volumi assoluti V50% e V90% sono maggiori nella VMAT con valori quasi doppi rispetto alla 3D-DCA. I constraints agli OAR sono rispettati con entrambe le tecniche anche se con la 3D-DCA le dosi ricevute sono inferiori

Conclusioni: La tecnica VMAT, di più veloce realizzazione nella pratica clinica in quanto riduce il tempo macchina, costituisce una valida alternativa alla 3D-DCA. I limiti della tecnica VMAT rispetto alla 3D-DCA sono V50% e V90% maggiori, dosi agli OAR più alte e PTV necessariamente ≥ 12 cc (≥ 20 mm)

Tabella1. Volumi ottenuti nelle due tecniche di irradiazione e dosi ottenute dai principali OAR.

Lesione	Vol (cc)	Dose (Gy)	tecnica	UM	Copertura target V90%	V95%	V50% (cc)	V90% (cc)	OAR (Gy)
1	16	10x5	3D-DCA	1677	99.9	84.5	66	22	Esofago: Dmax 30.5, Fegato (700cc) 1
			VMAT	2240	100	95.7	121	56	Esofago: Dmax 33, Fegato (700cc) 1.59
2	28.6	7x5	3D-DCA	1078	99.8	91.9	131	44	Rene sin: 35, Duodeno (5cc) 1
			VMAT	1236	100	99	326	94.6	Rene sin: 35.7, Duodeno (5cc) 10
3	53	4x5	3D-DCA	637	100	96	209	80	Fegato (700cc) 0.4, Rene dx: 3.4
			VMAT	720	100	99	483	165	Fegato (700cc) 1.55, Rene dx: 7

P240

RISULTATI CLINICI DELLA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ABLATIVA (SABR) NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI EPATICHE: ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE

P. Trecca, M. Fiore, C. Rinaldi, L.E. Trodella, A. Di Donato, E. Molfese, A. Sicilia, S. Ramella, 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 metastasi 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 ablativa. La dose totale di prescrizione è stata di 30 Gy (42.8% dei casi), 37.5 Gy (22.8%) e 45 Gy (34.4% 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 maggio 2015 sono stati trattati 31 pazienti (18 maschi, 13 femmine) con 37 metastasi epatiche. L'età media dei pazienti è stata di 66 anni (range, 40-90 anni). Ventisei pazienti (83.8%) avevano una singola lesione epatica, 5 pazienti (16.2%) due lesioni epatiche. Venti pazienti (64.5%) presentavano malattia extraepatica stabile. Le sedi di localizzazione primitiva più frequenti sono state il colon-retto

(58%) e la mammella (20%). La maggior parte delle lesioni trattate (75.6%) aveva un diametro inferiore a 3 cm. Con un follow-up mediano di 21 mesi (range 2,3-69,8 mesi), il tasso di risposta locale "in-field" è stato del 90%. La sopravvivenza globale mediana è stata di 33.6 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 efficace opzione terapeutica non invasiva, con un'ottima percentuale di controllo locale ed un buon profilo di tolleranza

P241

SBRT POLMONARE: CENTRAGGIO CON TC 4D LA NOSTRA ESPERIENZA

F.M. Giugliano¹, D. Borrelli¹, A. Pepe², G. Panelli², G. Ametrano¹, F. Francomacaro¹

¹Studio di Radiologia Vincenzo Muto-Emicenter, Casavatore, Napoli; ²Studio di Radiologia Vincenzo Muto-Emicenter, Villa del Sole, Napoli, Italia

Scopo: La radioterapia ha un ruolo fondamentale nella cura dei pazienti affetti da carcinoma polmonare come trattamento alternativo alla chirurgia nella malattia in stadio I non operabile. Le recenti innovazioni tecnologiche in ambito radioterapico, sia nella fase di pianificazione che di esecuzione del trattamento, consentono di irradiare volumi limitati ad alte dosi con riduzione di dose ai tessuti sani circostanti, e migliori risultati in termini di controllo locale e sopravvivenza.

Materiali e Metodi: Da settembre 2014 è stata installata presso il nostro centro una TC, equipaggiata con software Deviceless 4 D e Smart Breath. La nostra esperienza è iniziata ad ottobre 2014 con arruolamento ad oggi di 16 pazienti affetti da neoplasia polmonare in stadio I e trattati con radioterapia stereotassica. La dose utilizzata è stata differenziata in relazione alla sede di trattamento, come riportato nella tabella 1. In fase di posizionamento del paziente, alla TC di centraggio, è necessario posizionare un repere metallico esterno nel punto in cui è maggiormente visibile l'atto respiratorio. Da protocollo vengono eseguite due scansioni TC, quella basale a respiro libero ed una seconda scansione con rilevazione del movimento respiratorio della lesione polmonare da trattare. Durante la fase di pre-trattamento per tutti i pazienti si è proceduto alla contornazione della lesione polmonare in entrambe le acquisizioni TC (GTV basale-GTV MIP-proiezione di massima intensità). Per la pianificazione del piano terapeutico al GTV somma (GTV basale+GTV MIP) sono stati aggiunti in media 5 mm di espansione per la creazione del PTV

Risultati: Nella nostra esperienza l'utilizzo dei due software ci ha consentito di poter eliminare qualsiasi tipo di dispositivo interno invasivo, che permettesse di valutare il ciclo respiratorio, non necessitando di particolare compliance da parte del paziente. La procedura di centraggio e di contouring ha permesso in tutti i casi

studiati di poter erogare alte dosi al volume target limitando l'irradiazione agli organi circostanti, in particolare al parenchima polmonare sano

Conclusioni: l'utilizzo di nuove tecnologie in ambito radioterapico, anche in fase di pre-trattamento, può consentire un miglioramento nella pianificazione e nel risultato terapeutico, in particolare nella patologia del distretto toracico, resa particolarmente problematica, dal punto di vista radioterapico, dai movimenti respiratori.

Tabella 1. Schema riassunto di sede, numero pazienti e dosi.

Localizzazione	N. Pazienti	Dose totale/n frazioni
Periferici	6	50 Gy/5
	3	45 Gy/3
	1	48Gy/4
Centrali	3	60Gy/8
	1	48Gy/8
	2	36Gy/6

P242

SABR DEL NODULO POLMONARE: EFFICACIA DELLA CBCT NELLA RIDUZIONE DEL RISCHIO DI GEOMETRIC MISS

D. Barzaghi, O.A. Cristiano, C. Iervolino, D. Spiniello, M. Elmo, C. Guida

U.O.C. Radioterapia A.O.R.N. "S.G.Moscati", Avellino, Italia

Scopo: Elaborare una procedura interna CBCT-based che, associata alla simulazione con tc slow, offra garanzia di evitare il geographic miss, senza incrementare l'NTCP, nella SABR polmonare in assenza di sistemi di gating o tracking

Materiali e Metodi: Dal giugno 2012 al dicembre 2014, 66 pazienti (p) affetti da nodulo polmonare unico (nsc: n32, Metastasi: n34) sono stati sottoposti a SBRT image guided mediante CBCT. i p nsc sono stati trattati alle dosi di 54Gy/18Gy-fx (all'80% del PTV) se sede parenchimale (n13), di 60Gy/12Gy-fx (80%) se iuxtacostali (n8) di 60Gy/7,5Gy-fx (95%) se ilari (n11). Per i p metastatici le dosi sono state di 45Gy/15Gy-fx se parenchimali (n18) e di 50gy/10Gy-fx se iuxtacostali (n16). I p sono stati immobilizzati con vac-loc, wingboard e, se nodulo del lobo inferiore, con compressore diaframmatico e/o vac-loc a doppio vuoto. I pazienti sono stati sottoposti a simulazione virtuale con ct"slow" (1,5 minuti) in free-breathing ed i VOI delineati sull'imaging di simulazione. Il GTV È risultato in media 29.8cc (cc: 1,9 - 75,3). L'escursione del GTV, È stata confrontata con PET/CT4D ed il contouring adeguato in base alla M.I.P. derivando una espansione per l'ITV mediamente di 2,1 mm in direzione LL, 2 mm in AP e 3,5 mm in CC. Il PTV È stato generato dall'espansione del ITV, attribuendogli ulteriori 2 mm per il set-up margin. Il trattamento pianificato è stato verificato con CBCT prima di ciascuna frazione. le procedure di IGRT sono state attuate mediante primo "matching" automa-

tico con la CT di simulazione sui reperi ossei (finestra osso), e poi con validazione manuale sul nodulo polmonare (finestra parenchima). I trattamenti sono stati eseguiti dopo correzione degli shift > 1 mm, tutte le modifiche di posizionamento > 2 mm sono state verificate con nuova CBCT. per tutti i p. È stata eseguita anche CBCT dopo la 1 frazione per misurare il movimento intrafrazione.

Risultati: Sono state eseguite complessivamente 408 CBCT. La verifica mediante CBCT ha determinato sempre correzioni. La media degli spostamenti vs reperi di set.up rilevata nei p. È risultata mediamente 2,5 mm (range 1-4). Il movimento intrafrazione al termine della procedura È risultato in tutti i p < 1mm.

Conclusioni: La sabr polmonare image guided sulla scorta della PET-TC 4D e col controllo con CBCT permette di ridurre le incertezze del "target positioning". Individuando il target in sede di trattamento È possibile ridurre i margini da sommare al GTV con diretta ricaduta su TCP e NTCP.

Tabella 1. Caratteristiche del target.

sede lobo	GTV cm3	MIPAP mm:	MIPLL mm:	MIPCC mm:	PTV cm3
Lobo Superiore medio	8,5 (1,9-23,1)	0,4 (0,1-0,6)	0,3 (0,1-0,7)	1 (0,4-1,5)	15,5 ± 11,2
Lobo inferiore	29,8 (9,1-75,3)	1,1 (0,5-1,7)	0,7 (0,4-1,4)	2,7 (1,9-4,2)	51,2 ± 39,6

Tabella 2. Correzioni della posizione del set.up con CBCT.

CBCT: posizione PTV vs set.up	mm
Lateral (mm)	2.1 ± 1.7
Anterior-posterior (mm)	2.0 ± 1.9
Superior-inferior (mm)	2.2 ± 2.0

P243

RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA CON LOCALIZZAZIONE STEREOTATTICA NEI TUMORI EPATICI PRIMITIVI (EPATOCARCINOMA)

E. Donini¹, F. Salvi¹, A. Baldissera¹, D. Balestrini¹, C. Degli Esposti¹, O. Martelli¹, A. Parisi¹, G. Frezza¹, S. Magi², M. Palombarini², S. Ricci², R. Romagnoli², L. Castaldini³, F. Piscaglia⁴, G. Negrini⁴, L. Bolondi⁴

¹U. O. Radioterapia Ospedale Bellaria-Bologna; ²Struttura Semplice Fisica Sanitaria Ospedale Bellaria-Bologna; ³U.O. Radiologia Ospedale Bellaria-Bologna; ⁴U.O Medicina Interna Ospedale S.Orsola-Malpighi Bologna, Italia

Scopo: Valutare la risposta e la tossicità della radioterapia ipofrazionata con localizzazione stereotattica (27-44 Gy/3-8 frazioni) con frame dedicato (Elekta), in pazienti affetti da epatocarcinoma (HCC)

Materiali e Metodi: Da Gennaio 2006 a Giugno 2014, sono state trattate con radioterapia stereotattica ipofrazionata 15 lesioni in 11 pazienti (8M, 3F), affetti da HCC con cirrosi HBV- (2 pz), HCV- (8 pz) e esotossica (alcool) relata, Tutte le lesioni sono state considerate

non eleggibili per altro trattamento (chirurgia, chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) o radiofrequenza). Prima del trattamento i pazienti erano in classe Child-Pugh B7 (2 pz), A5 (6 pz), C10 (2 pz) e C11 (un pz). I pz. avevano un'età compresa tra 46 e 80 anni (età media 64). I pazienti sono stati stadati con TC, RMN e/o ecografia con contrasto dell'addome. I pazienti sono stati posizionati in un frame dedicato (Elekta) e in tutti i pz. è stato utilizzato un dispositivo meccanico per ridurre i movimenti del diaframma. La TC spirale dell'addome è stata acquisita a respiro superficiale, con spessore delle slice di 3 mm. Per eseguire il piano in 3D è stato utilizzato Precise Plan (Elekta). Il GTV e gli organi a rischio (fegato, midollo spinale e reni) sono stati contornati in ogni sezione; il CTV è stato ottenuto dall'espansione del GTV di 3 mm in ogni direzione e variava da 3 cc a 48 cc (CTV medio: 14 cc). Il PTV comprendeva il CTV con un'espansione assiale di 5 mm e un'espansione longitudinale di 9 mm (range 10 -109 cc; PTV medio: 39 cc). 3 lesioni sono state trattate con una dose di 27 Gy in 3 frazioni (fx), 3 lesioni 30 Gy/3 fx, 1 lesione 33 Gy/3 fx, 2 lesioni 36 Gy/3 fx e 1 lesione 36 Gy/5 fr, 2 lesioni 37 Gy/5 fx, 2 lesioni 44 Gy/8 fx. Le dosi e i frazionamenti utilizzati sono stati adattati al performance status, condizioni del fegato e rispetto dei constraints di dose agli organi a rischio (OAR). I dose constraints agli OAR sono stati: fegato V10 < 30%vol; midollo < 13,5 Gy; rene destro V12 < 33% vol., rene sinistro < 10Gy, ≥700 cc dell'intero fegato escluso il GTV riceve < 15 Gy. Il trattamento è stato eseguito con 5-6 fasci coplanari e non coplanari, conformati con MLC, con l'obiettivo di comprendere il PTV nell' isodose 80%. Il trattamento è stato eseguito in 3-5 frazioni consecutive giornaliere

Risultati: Il follow up varia da 11 a 103 mesi (FU medio: 32 mesi). La risposta al trattamento è stata valutata con TC dell'addome e con Eco addome con contrasto a tre mesi dal trattamento ed è stata osservata in tale occasione una risposta parziale in tutte le lesioni. Tre pazienti sono stati sottoposti a trapianto e il referto istologico sul fegato espantato mostrava necrosi delle lesioni trattate e fibrosi, con risparmio del parenchima epatico non trattato. 7 pazienti hanno avuto progressione di malattia in un differente segmento epatico e in un caso la nuova lesione epatica è stata trattata con radioterapia stereotattica (30 Gy/3 fr); progressione di malattia a carico delle lesioni trattate è stata osservata solo in questo ultimo caso, e su tale lesione è stato effettuato sovradosaggio di 15 Gy (3 fr) senza ulteriore progressione. Non è mai stata osservata una tossicità acuta e tardiva maggiore di grado 2, valutata secondo il Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute e non si è mai osservata una significativa elevazione dei livelli di fosfatasi alcalina e delle transaminasi. Abbiamo inoltre valutato la progressione della cirrosi con la classe Child-Pugh pre e post trattamento, e solo in un caso un pz. ha avuto un incremento della classe Child Pugh (da B7 a C10). 7 pazienti sono morti per progressione di malattia con malattia multifocale e 4 sono ancora vivi.

Conclusioni: La radioterapia stereotattica ipofrazio-

nata negli epatocarcinomi dà una elevata risposta con una tossicità accettabile ma è necessario un follow up più lungo per valutare se tali risultati sono legati anche a una migliore sopravvivenza.

P244

CONFRONTO DI DIFFERENTI METODICHE DI SETUP NEI TRATTAMENTI SBRT DI LESIONI POLMONARI MEDIANTE RADIOTERAPIA CON INTENSITÀ MODULATA VOLUMETRICA AD ARCHI DINAMICI (VVMAT)

M. Liotta¹, P. Tabarelli de Fatis¹, I. Meaglia², P. Porcu², C. Bocci², G.B. Ivaldi²

¹Servizio di Fisica Sanitaria - Fondazione "Salvatore Maugeri", Pavia; ²Servizio di Radioterapia - Fondazione "Salvatore Maugeri", Pavia, Italia

Scopo: Tecniche complesse con dose altamente conformata richiedono un'alta accuratezza e riproducibilità del trattamento. Per questo scopo si fa frequentemente ricorso a maschere termoplastiche come sistema di immobilizzazione e contenimento. Non è sempre possibile, però, integrare questi sistemi con metodiche di imaging 4D, utilizzate per quantificare l'organ motion in particolare nell'irradiazione delle lesioni polmonari.

Lo scopo di questo lavoro è verificare l'adeguatezza del setup in un trattamento VVMAT polmonare anche senza l'impiego di un dispositivo di immobilizzazione toraco-addominale.

Materiali e Metodi: 17 pazienti sono stati sottoposti a VVMAT polmonare; per 7 di loro è stato impiegato un sistema di immobilizzazione (vacuum personalizzato Vac-Lok™ Cushions e maschera Hip Fix Thermoplastics – CIVCO), mentre per i restanti è stato utilizzato il solo vacuum personalizzato. In ogni paziente la definizione del target è avvenuta mediante indagine TC 4D per tenere conto del movimento d'organo nelle varie fasi respiratorie. Al CTV così individuato è stato aggiunto un margine variabile dai 5 ai 7 mm isotropicamente per ottenere il PTV. Per ogni seduta di trattamento è stato applicato un protocollo di IGRT mediante CBCT. Ogni CBCT è stata coregistrata alla TC di pianificazione facendo coincidere la posizione dei CTV, agendo solo sulle 3 coordinate di traslazione, ed annullando eventuali rotazioni. Sono state così ricavate e confrontate le correzioni di setup nei due gruppi.

Risultati: I valori medi su tutte le frazioni, e le relative deviazioni standard, dei moduli delle correzioni trovate per il gruppo "con maschera" sono stati 3.3±1.5mm, 4.3±2.8mm, 2.8±0.8mm in direzione antero-posteriore, cranio-caudale e latero-laterale rispettivamente. Per il gruppo "senza maschera" sono stati 4.1±2.9mm, 4.0±2.0mm, 3.2±1.4mm in direzione antero-posteriore, cranio-caudale e latero-laterale rispettivamente.

Conclusioni: Le correzioni applicate mediante CBCT nei due gruppi non mostrano significative differenze lasciando intendere che il setup nelle due situazioni è sostanzialmente equivalente. Sebbene l'utilizzo di maschere termoplastiche sia ipoteticamente vantaggio-

so nel ridurre l'organ motion, di contro, il loro mancato utilizzo permette in tutti i casi l'impiego di altri sistemi che consentono lo studio del movimento d'organo come la TC 4D, o il monitoraggio del setup intrafrazione come i sistemi di tracking ottico

P245

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA IN PAZIENTI AFFETTI DA EPATOCARCINOMA COME TERAPIA BRIDGÈ AL TRAPIANTO EPATICO

P. Franco, A. Guarneri, E. Trino, A.R. Filippi, F.R. Giglioli, U. Ricardi

Dipartimento di Oncologia, Radioterapia Oncologica - Università di Torino, Italia

Scopo: Valutare risultati clinici, profilo di tossicità e complicanze chirurgiche in una coorte prospettica di pazienti affetti da epatocarcinoma (HCC) sottoposti a trattamento stereotassico (SBRT) con finalità di "bridgè" o "downstaging" prima di un trapianto epatico.

Materiali e Metodi: Otto pazienti con 12 lesioni di HCC sono stati sottoposti a SBRT e successivo trapianto epatico in quanto considerati non candidati ad altre terapie locali od in progressione dopo esse. Altri criteri di inclusione sono stati una dimensione massima della lesione < 6 cm ed un numero massimo di lesioni < 3 con un diametro totale < 6 cm, un classe Child-Pugh A o B ed un ECOG PS < 1 e l'assenza di malattia extra-epatica. I pazienti sono stati sottoposti a SBRT erogando una dose di 40-48 Gy in 3-5 frazioni (16 Gy x 3 fr and 8 Gy x 5 fr) con tecnica VMAT e prescrizione all'isodose dell'80%. La risposta radiologica al trattamento è stata valutata con criteri RECIST modificati, mentre quella radiologica secondo i criteri di Katz et al. La tossicità acuta e cronica è stata valutata secondo i criteri CTCAE v 4.0 e le complicanze chirurgiche in fase di trapianto sono state registrate.

Risultati: L'età mediana dei pazienti è stata 54 anni (range 42-66). I pazienti erano prevalentemente maschi (87%) con una cirrosi di eziologia virale (62%) o esotossica (25%) ed una classe Child e Pugh A (62%). Tutti i pazienti avevano lesione singola eccetto 3 (1 con 3 lesione e 2 con 2 lesioni) con un diametro medio di 21 mm ed un volume mediano del CTV di 25 cc. il 66% delle lesioni era a carico del lobo dx. Il frazionamento più utilizzato è stato di 48 Gy in 3 fr (62%). Il tempo mediano tra SBRT e trapianto epatico è stato di 3.2 mesi. In termini di risposta radiologica si è osservata una risposta completa nel 37.5% dei pazienti e stabilità di malattia nel 62.5%. In termini di risposta patologica, in 9/12 lesioni (75%) è stata riportata una risposta completa. La tossicità acuta di grado massimo osservata è stata un aumento della bilirubina (G3), della GGT (G2), un quadro di RILD non classica con passaggio di categoria Child-Pugh da B7 a C10 con conseguente cambio di priorità nella lista trapianti. Complicanze operatorie si sono osservate in 4 pazienti con retrazione fibro-cictriale a livello del piano cavale retroepatico. In un solo paziente è stato necessario modificare l'approccio chi-

chirurgico (ricostruzione cavale secondo piggy back vs tecnica classica).

Conclusioni: La SBRT come approccio 'bridge' al trapianto epatico in pazienti affetti da HCC si è rivelata fattibile, sicura, clinicamente efficace, con un basso profilo di tossicità ed un tasso accettabile di complicanze perioperatorie. La dose totale ed il frazionamento ottimali sono ancora oggetto di studio

P246

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ABLATIVA NELLE LESIONI DI EPATOCARCINOMA "LARGE" E "VERY LARGE"

E. Trino, A. Guarneri, P. Franco, A.R. Filippi, S. Bartoncini, M. Levis, R. Ragona, U. Ricardi

Dipartimento di Oncologia, Radioterapia Oncologica - Università di Torino, Italia

Scopo: Lo scopo dello studio è stato valutare il potenziale contributo della radioterapia stereotassica ablativa (SABR) nel controllo locale delle lesioni di epatocarcinoma (HCC) con diametro ≥ 3 cm in pazienti non candidabili a trattamento convenzionale

Materiali e Metodi: Tra settembre 2012 e giugno 2014, 23 pazienti con 25 lesioni di HCC ≥ 3 cm sono stati sottoposti a SABR. Dodici pazienti presentavano lesioni non precedentemente trattate, mentre i restanti 11 pazienti avevano una recidiva dopo trattamento locoregionale (TACE \pm RFA). Il diametro medio delle lesioni è 45.5 mm (range 31-120) e 16/25 lesioni erano situate nel lobo sinistro. Undici pazienti presentavano più di una lesione. È stata erogata una dose di 40-48 Gy in 3-5 frazioni prescritta sull'isodose dell'80%. Il frazionamento è stato adattato alla sede della lesione ed alla funzionalità epatica. La risposta radiologica è stata valutata con criteri RECIST modificati, la tossicità acuta e cronica è stata valutata secondo i criteri CTCAE v. 4.0.

Risultati: Il follow-up medio è stato di 14.4 mesi. In 9 lesioni è stata ottenuta una risposta completa, in 9 una risposta parziale, in 6 una stabilità della lesione e nessuna progressione delle lesioni trattate, per un tasso complessivo di risposta del 100%. Il tasso attuariale di controllo locale, inteso come non progressione di malattia, a 6, 12 e 18 mesi è stato pari al 100%. In dodici pazienti è stata segnalata la comparsa di nuove lesioni epatiche con un tasso di sopravvivenza libera da progressione intraepatica di malattia a 6, 12 e 18 mesi pari a 90.8%, 54.4% e 12.1%. La sopravvivenza globale a 6, 12 e 18 mesi è stata pari a 88%, 75.2% e 48.8%, rispettivamente. Otto pazienti sono deceduti, di cui sei per peggioramento della funzionalità epatica in un quadro di progressione di malattia. È stata registrata una tossicità \geq G3 in 4 pazienti (16%): due pazienti (8%) hanno manifestato iperbilirubinemia a 3 mesi dalla SABR; gli altri 2 pazienti (8%) hanno manifestato una tossicità epatica di grado severo (RILD) per aumento delle transaminasi di 5 volte rispetto ai valori basali. In un caso la RILD ha condizionato la scala di priorità per il trapianto epatico.

Conclusioni: La SABR è un trattamento efficace per i pazienti con lesioni di HCC > 3 cm, con ottimi tassi di risposta e di controllo locale di malattia a 18 mesi e con tossicità contenuta. I risultati preliminari di questa casistica necessitano una conferma a lungo termine in un campione più ampio di pazienti

P247

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA NEL TRATTAMENTO DELLE LESIONI POLMONARI IN PAZIENTI AFFETTI DA NSCLC IN STADIO I: ANALISI D'EFFICACIA E TOLLERABILITÀ

A. Iurato, A. Carnevale, P. Matteucci, C. Greco, A. Di Donato, E. Molfese, A. Sicilia, P. Trecca, A. Mameli, E. Infusino, S. Ramella, L. Trodella

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

Scopo: Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità della Radioterapia stereotassica (SBRT) per il trattamento lesioni polmonari in pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio I.

Materiali e Metodi: Dal 2009 al 2014, presso il nostro centro, sono stati trattati mediante SBRT 65 pazienti affetti da NSCLC in stadio I. Tutti i pazienti risultavano non candidabili all'intervento chirurgico per età e/o comorbidità. I trattamenti stereotassici sono stati pianificati con tecnica IGRT ed utilizzo di gating respiratorio in fase di centraggio TC (4DTC). Per ciascun paziente è stata registrata sede, istologia e dimensioni della lesione primitiva. La dose prescritta è stata modulata in base alla sede della lesione e alla tolleranza degli organi a rischio circostanti: 54 Gy in 3 fz per lesioni periferiche, 60 Gy in 4 fz per lesioni adiacenti alla parete toracica, 60 Gy in 8 fz per lesioni centrali. L'endpoint primario è stato il controllo locale ed il profilo di tossicità. I Follow-up sono stati eseguiti a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi dal trattamento ed ogni 6 mesi a seguire. La tossicità è stata valutata in accordo con la scala RTOG/EORTC.

Risultati: Dei 65 pz trattati, 45 erano uomini, 20 donne, con età media di 74 anni (range 62-86). Le lesioni avevano diametro massimo medio di 20 mm (range 10-36). Per quanto riguarda l'istologia, 34 casi erano adenocarcinoma, 15 carcinomi squamosi, 5 carcinomi indifferenziati; 11 casi non sono stati tipizzati. Il trattamento è stato ben tollerato. Una tossicità polmonare G1 asintomatica è stata osservata nel 24,6% dei casi (16/65), mentre una tossicità polmonare di G2 è stata riscontrata nel 6,2% dei casi (4/65). Non sono state registrate tossicità polmonari di grado 3-4. Abbiamo osservato un controllo locale di malattia in 59 lesioni trattate, di cui 30 risultano in risposta completa (50,8%), 22 in risposta parziale (37,3%), 7 in stabilità (11,9%); in 6 casi abbiamo osservato una ripresa locale di malattia (9,3%). Con un follow-up medio di 28,7 mesi, il tasso di controllo locale riscontrato dopo trattamento stereotassico è del 90,7% e del 82% rispettivamente a 1 e 2 anni. La sopravvivenza globale è del 80%

ad 1 anno e del 71 % a 2 anni.

Conclusioni: La SBRT risulta essere un'opzione terapeutica efficace nel trattamento delle lesioni polmonari in pazienti affetti da NSCLC in stadio I non operabile, con alte percentuali di controllo locale e un basso profilo di tossicità

P248

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ABLATIVA DI LESIONI POLMONARI PRIMITIVE E SECONDARIE CON TOMOTERAPIA ELICOIDALE. RISULTATI DI UNO STUDIO MONOISTITUZIONALE

G. Timon¹, S. Vagge², E. Verzanini¹, M. Marcenaro², M. Gusinu³, R. Corvò^{1,2}

¹Scuola di Specializzazione in Radioterapia, Università degli Studi di Genova; ²U.O.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS Azienda Universitaria San Martino IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova; ³U.O.C. Fisica Medica, IRCCS Azienda Universitaria San Martino IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italia

Scopo: Abbiamo valutato la tollerabilità e l'efficacia, in termini di controllo locale (LC) e sopravvivenza (OS), del trattamento stereotassico ablativo (SABR) di lesioni polmonari primitive e metastatiche con Tomoterapia Elicoidale (HT).

Materiali e Metodi: Da Agosto 2009 a Dicembre 2014 abbiamo eseguito 155 trattamenti su 134 pazienti, 90 maschi e 44 femmine, di età mediana 75 anni (range 41-87). Nell'80% le lesioni erano primitive, e le secondarie erano prevalentemente di origine colo-rettale. L'83% è stato trattato su una singola lesione, il 17% su 2 o 3. Nel 67% dei casi i noduli erano periferici e nel 33% centrali o mediastinici, e misuravano 5-50 mm (mediana 19 mm). La maggioranza delle neoplasie erano in stadio IA e circa un terzo in stadio IV. I pz eseguivano la TC di centraggio, immobilizzati, in condizioni di respiro tranquillo. Il GTV veniva espanso di 10 mm cranio-caudalmente e 5 mm nelle altre direzioni. I frazionamenti più rappresentati sono 48 Gy/4 fx, 50 Gy/5 fx, 52 Gy/4 fx e 60 Gy/8 fx. Tutti i pz hanno eseguito MVCT quotidiana di verifica del posizionamento. I trattamenti non prevedevano controllo del respiro o tumor-tracking.

Risultati: Ad un tempo mediano di 3 mesi dalla fine della SABR, il 79% dei pz ha ottenuto una risposta completa, o parziale, o stabilità di malattia. Ad un follow-up mediano di 14.4 mesi (range 3-58), metà dei pz sono liberi da malattia, mentre tra quelli in progressione il 57% presenta malattia locale o loco-regionale, il 20% sistemica e il 23% entrambe. Una ricaduta "in field" è stata riscontrata nel 15% dei casi. Il LC delle lesioni primitive e secondarie è, rispettivamente, 87% vs 67% a un anno, 74% vs 48% a due e 63% vs 48% a 3 anni. Ad oggi il 60% dei pz è vivo, e di questi il 64% è libero da malattia. L'OS dei pz con lesioni primitive e secondarie è 91% vs 88% a un anno, 76% vs 54% a due e 55% vs 45% a 3 anni, rispettivamente. Il trattamento è stato generalmente ben tollerato, con 0% e 6% di tos-

sicità \geq G3 acuta e tardiva, rispettivamente

Conclusioni: La SABR con Tomoterapia si è dimostrata fattibile, con risultati che non si discostano da quelli della letteratura sia in termini di tossicità che di efficacia. Non abbiamo riscontrato differenze in LC in relazione alla sede del nodulo, alla durata del trattamento o alla dose totale. Si è osservato un miglior trend, non significativo, per le lesioni primitive in termini di LC, ma non di OS.

P249

POTENZIALE RUOLO DEL VALORE DI SUVMAX COME PREDITTORE DEL CONTROLLO LOCALE NELLA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ABLATIVA DI LESIONI POLMONARI PRIMITIVE

G. Timon¹, S. Vagge², S. Garelli³, R. Corvò^{1,2}

¹Scuola di Specializzazione in Radioterapia, Università degli Studi di Genova; ²U.O.C. Oncologia Radioterapica, IRCCS Azienda Universitaria San Martino IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova; ³U.O.C. Fisica Medica, IRCCS Azienda Universitaria San Martino IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italia

Scopo: Abbiamo valutato il ruolo del SUVmax alla FDG-PET di stadiazione di pazienti sottoposti a radioterapia stereotassica ablativa (SABR) con Tomoterapia Elicoidale (HT) di neoplasie polmonari primitive

Materiali e Metodi: Dei pazienti con lesioni polmonari primitive che abbiamo trattato con SABR da Agosto 2009 a Dicembre 2014, 79 hanno eseguito una PET di stadiazione, il cui valore di SUVmax era riportato nel referto. Di questi, 30 avevano un valore di SUVmax <5, e 49 pazienti un valore \geq 5. Questo valore è stato scelto in quanto largamente utilizzato come cut-off nel distinguere le recidive dall'uptake fisiologico durante il follow-up dopo SABR, come riportato in letteratura. Nella maggior parte dei pazienti la neoplasia era in stadio IA, e le dimensioni della lesione erano comprese tra 8 e 50 mm (mediana 20 mm). Nel 59% dei casi la lesione non era stata tipizzata, mentre nel 25% si era fatta diagnosi di Adenocarcinoma. I pz eseguivano la TC di centraggio, immobilizzati, in condizioni di respiro tranquillo. Il GTV veniva espanso di 10 mm cranio-caudalmente e 5 mm nelle altre direzioni. I trattamenti sono stati eseguiti con HT con MVCT quotidiana ad una dose totale di 40-60 Gy in 4-8 frazioni.

Risultati: Ad un tempo mediano di 3 mesi dalla fine della SABR, l'81% dei pz ha ottenuto una risposta completa, o parziale, o stabilità di malattia. Ad un follow-up mediano di 15 mesi (range 3-56), il 58% dei pz risulta libero da malattia, mentre il 34% presenta malattia locale o loco-regionale e l'8% sistemica. Una ricaduta "in field" è stata riscontrata nel 13% dei casi. Il controllo locale (LC) ad uno, due e tre anni dei pazienti con SUV <5 e \geq 5 è rispettivamente 81.4% vs 93%, 61% vs 84% e 46% vs 79% (P<0.05). Non si è riscontrata una differenza significativa, invece, in termini di sopravvivenza. Il trattamento è stato generalmente ben tollerato, con 0% e 5% di tossicità \geq G3 acuta e tardiva, rispetti-

vamente.

Conclusioni: Nella nostra esperienza i pazienti trattati con SABR che presentavano, al momento della PET di stadiazione, SUVmax ≥ 5 hanno ottenuto un miglior controllo locale, mentre non sembra esserci differenza in OS. In considerazione della scarsa numerosità del campione e del limitato follow-up, questi dati devono essere considerati preliminari, e necessitano di ulteriori studi.

P250

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ABLATIVA NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON TUMORE POLMONARE IN STADIO I-II NON OPERABILE: RISULTATI PRELIMINARI DEL NOSTRO CENTRO

L. Nicosia, L. Bertaccini, M.F. Osti, M. Valeriani, G. Minniti, B. Campanella, E. Galvagno, G. Marrone, L. Chiacchierarelli, R. Maurizi Enrici

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

Scopo: Valutare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento stereotassico ablativo nei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto oligometastatico con localizzazione esclusiva polmonare.

Materiali e Metodi: sono state trattate 60 lesioni metastatiche polmonari in 36 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto oligometastatico. I criteri d'inclusione erano: tumore primitivo controllato, ≤ 5 metastasi polmonari, nessun ulteriore sito attivo di malattia al momento del trattamento. La dose prescritta è stata: 23Gy/1 frazione le lesioni centrali < 30 cc (18 lesioni), 30Gy/1 frazione per singole metastasi periferiche < 30 cc (33 lesioni), 45 Gy/3 frazioni per lesioni periferiche > 30 cc (9 lesioni). Ventidue pazienti presentavano una metastasi (61%), 10 pazienti 2 metastasi (28%), 3 pazienti 3 metastasi (8%), 1 paziente 4 metastasi (3%), 1 paziente 5 metastasi (3%). Il BED mediano è stato 120 Gy (range 75, 9-120). Sono state valutate l'OS, la PFS, il controllo locale e la tossicità.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 20 mesi (range 3-76 mesi). La sopravvivenza mediana attuariale è stata di 34 mesi (i.c. 20-47). La sopravvivenza globale (OS) a 1 e 2 anni è stata dell'80% e del 50.7%, rispettivamente. Su 22/60 lesioni (36,6%) è stata ottenuta una risposta completa. Il tasso di risposta complessiva è stato del 96.6% (58/60). La sopravvivenza libera da malattia mediana (DFS) è stata di 20 mesi. La DFS a 1 e 2 anni è stata del 71.8% e 38.9%, rispettivamente. Dall'analisi univariata solo la risposta completa ha influenzato in modo statisticamente significativo la OS e la DFS ($p=0.001$ in entrambi i casi). La sede del primitivo (retto vs colon), la sede delle metastasi (centrali vs periferiche) e il tempo di comparsa delle metastasi (sincrone vs metacrone) non hanno influenzato significativamente la OS e la DFS. La tossicità acuta polmonare G1-2 CTCAE-V4.0 è stata del 10%, G3 1.6%. La tossicità tardiva G1-2 CTCAE-V4.0 è stata del 25%.

Conclusioni: La radioterapia stereotassica nel trattamento locale ablativo delle metastasi polmonari da car-

cinoma colon-retto presenta un alto tasso di controllo locale con una tossicità acuta e tardiva limitata e di grado lieve. La risposta completa correla statisticamente con un aumento della sopravvivenza globale e libera da malattia. Ulteriori studi e un follow-up maggiore sono necessari per confermare questi dati

P251

VALUTAZIONE DELL'APPROPRIATEZZA DEL MARGINE ITV-PTV MEDIANTE ANALISI DEI MOVIMENTI INTRAFRAZIONE SU IMMAGINI CONE BEAM-CT (CBCT) IN UNA SERIE RETROSPETTIVA DI 5 PAZIENTI (PZ) TRATTATI CON IG-IMRT VOLUMETRICA CON ARCHI MODULATI (SBRT) PER NEOPLASIE POLMONARI PRIMITIVE E SECONDARIE.

P. Antognoni¹, M. Reso¹, D.P. Doino¹, S. Gottardo¹, C. Mordacchini², L. Pozzi², R. Novario²

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

Scopo: Valutazione dell'appropriatezza del margine ITV-PTV attraverso l'analisi dei movimenti intrafrazione mediante CBCT in una serie retrospettiva di 5 pz trattati con SBRT per neoplasie polmonari primitive e secondarie.

Materiali e Metodi: Dal Settembre 2013 al Maggio 2015, 5 pz, 4 uomini e 1 donna, sono stati trattati con SBRT per: carcinoma spinocellulare G3 del lobo superiore sinistro (1pz), neoplasia s.a.i. del lobo polmonare inferiore destro (1pz), metastasi all'ilo polmonare destro da carcinoma renale (1 pz) e da tumore parotideo (1 pz), metastasi polmonare destra da leiomiomasarcoma uterino (1pz). Tutti i pazienti hanno eseguito TC simulazione con gating respiratorio (10 fasi) per definizione ITV previa image-fusion con TC diagnostica e PET-TC con set-up per RT. Margini ITV-PTV: 3 mm (1 pz), 5 mm (4 pz). Dose totale: 48 Gy (3 pz), 60 Gy (2 pz); dose/fr: 6 Gy (3 pz), 7.5 Gy (1 pz), 20 Gy (1 pz); numero totale di frazioni: 8 frazioni (4 pz), 3 frazioni (1pz). Tecnica d'irradiazione: IG-IMRT volumetrica con 2 archi modulati RapidArc. In tutti i pz è stato effettuato controllo del posizionamento mediante CBCT prima di erogare ciascuna singola frazione per totali 35 CBCT, con correzione automatica on-line del set-up su reperi ossei e sulla lesione. Valutazione del movimento intrafrazione: 26 CBCT tra 1° e 2° arco, 15 CBCT al termine della frazione, con correzione on-line del set-up tra 1° e 2° arco per scostamenti ≥ 3 mm.

Risultati. Ai controlli CBCT tra i 2 archi, si è rilevato scostamento medio in direzione cranio-caudale di 1.6 mm \pm 1.4 SD; in direzione ventro-dorsale 0.7 mm \pm 1.5 SD; in direzione laterale 0.0 mm \pm 1.3 SD. Ai controlli CBCT al termine della frazione si sono rilevati i seguenti scostamenti medi: in cranio-caudale 0.4 mm \pm 1.5 SD; in direzione ventro-dorsale 0.8 mm \pm 1.1 SD; in direzione laterale 0.3 mm \pm 1.0 SD. Sulla base degli scostamenti rilevati, il calcolo dei margini ITV-PTV sec. Van Herk produce valori < 4 mm in tutte le direzioni spaziali.

Conclusioni: I nostri dati preliminari, da confermare in una casistica più ampia, mostrano che un margine isotropico ITV-PTV di 5 mm sembrerebbe considerare adeguatamente il movimento intrafrazione del target nella SBRT polmonare.

P252

LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA ABLATIVA NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON NSCLC OLIGOMETASTATICO/OLIGORECIDIVANTE

L. Nicosia, M.F. Osti, M. Valeriani, L. Agolli, G. Minniti, D. Caivano, I. Russo, F. Bellafiore, S. Bracci, R. Maurizi Enrici

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

Scopo: Il NSCLC in stadio IV è caratterizzato da una prognosi sfavorevole; tuttavia in pazienti con malattia oligometastatica (1-5 metastasi), è stata osservata una prognosi leggermente più favorevole. La possibilità di un trattamento locale in questo stadio di malattia non è stato ancora estesamente studiato. Abbiamo valutato l'impatto della radioterapia stereotassica ablativa (SABR) somministrata su tutti i siti attivi polmonari di malattia, in pazienti con NSCLC oligometastatico. Sono state valutate la risposta, la sopravvivenza, il tempo alla progressione, le sedi di progressione e la tossicità.

Materiali e Metodi: Ventinove metastasi parenchimali polmonari in 22 pazienti affetti da NSCL oligometastatico sono stati trattati con SABR su tutti i siti attivi di malattia. I criteri d'inclusione erano: tumore primitivo controllato, con risposta completa o stabile dopo chirurgia/radioterapia/terapia combinata, ≤ 4 metastasi polmonari sincrone al momento del trattamento, nessun altro sito attivo di malattia o metastasi a distanza. La dose prescritta è stata: 23 Gy/1 fr per lesioni multiple, 30Gy/1 fr per lesioni periferiche o di piccole dimensioni (< 30 cc) e 45 Gy/3 fr per lesioni centrali o di grosse dimensioni (≥ 30 cc). La tossicità è stata valutata utilizzando la scala CTCAE v4.0.

Risultati: Il 72% dei pazienti erano maschi, il 28% erano femmine. La risposta al trattamento è stata: risposta completa nel 21% delle lesioni, risposta parziale nel 69%, stabilità nel 10%. Il 91% dei pazienti ha avuto una risposta metabolica completa, il 9% risposta metabolica parziale. Il follow-up mediano è stato 18 mesi. L'OS a 1 e 2 anni è stata dell'86% e del 49% rispettivamente. La PFS a 1 e 2 anni è stata del 79% e del 40% rispettivamente. Il tempo mediano alla progressione e l'OS mediana sono stati di 18 e 24 mesi, rispettivamente. Il controllo locale è stato del 93% a 1 anno e del 64% a 2 anni. Quattro metastasi (14%) sono andate in progressione locale. La tossicità acuta di grado 1-2 è stata del 18% (4/22). La tossicità tardiva di grado 1-2 si è verificata nel 50% dei pazienti. Non si sono verificate tossicità di grado ≥ 3 .

Conclusioni: Il trattamento locale è un trattamento valida e ben tollerata nei pazienti con NSCLC oligometastatico. La radioterapia ablativa può avere un ruolo nel controllo locale delle metastasi polmonari e può

umentare la qualità di vita e la sopravvivenza in gruppi di pazienti in stadio IV ben selezionati.

P253

IMAGING IN BUNKER PER VERIFICARE L'ADEGUATEZZA DELL'IRRADIATED TARGET VOLUME (ITV) SU LESIONI POLMONARI TRATTATE CON RADIOTERAPIA STEREOTASSICA (SBRT)

M. La Macchia¹, G. Mantello¹, F. Cucciarelli¹, G. Capezzali¹, S. Costantini¹, L. Fabbietti¹, M. Montisci¹, P. Vitucci¹, M. Valenti², S. Maggi², M. Cardinali¹

¹SOD Radioterapia, ²SOD Fisica Medica, AOU Ospedali Riuniti Ancona, Italia

Scopo: Lo scopo dello studio è stato quello di verificare l'accuratezza dell'ITV nel compensare l'Organ Motion (OM) di lesioni polmonari avviate a SBRT presso il nostro Centro.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato 30 trattamenti SBRT di lesioni polmonari primitive o metastatiche. I pazienti selezionati non sono stati trattati con Gating respiratorio per un OM ≤ 10 mm o per scarsa compliance a mantenere un ritmo respiratorio regolare e riproducibile. Ogni lesione È stata trattata in media con 6 frazioni (3 - 10). Il metodo di definizione dell'ITV ha previsto: - per i primi 15 pazienti, fino a dicembre 2013, acquisizione di 3 TC rispettivamente in fase inspiratoria (TC insp), espiratoria (TC esp) ed eupnoica (TC eu); delineazione di CTV insp e CTV esp su TC insp e TC esp; definizione dell'ITV sulla TC eu come booleana di CTV insp e CTV esp. - dal 2014, acquisizione di TC4D (GE 690, 64 strati, in modalità cine e sistema RPM); delineazione di CTV0 e CTV50 sulla TC in fase 0 e 50; delineazione dell'ITV sulla TC average come booleana di CTV 0 e CTV50. In fase di delivery, una CBCT è stata impiegata per: correzione dell'errore di set up su reperi ossei (fase 1), verifica dell'adeguatezza dell'ITV (fase 2), correzione della posizione del CTV lì dove l'ITV poteva risultare non adeguato (fase 3). Gli shifts della fase 1 e 3 sono stati registrati; la differenza tra i valori di shifts delle due fasi È stata calcolata ed È stata impiegata per la valutazione dell'errore residuo.

Risultati: Abbiamo valutato 181 CBCTs e 1086 shifts. L'errore residuo medio È stato 0,06 (+/- SD 0,39); -0,1 (+/- SD 1,24), -0,05 (+/- SD 1,5) rispettivamente su x,y e z. L'ITV È risultato sempre adeguato a compensare l'OM; in 2 CBCT un errore di set up (rotazione), non compensabile con il nostro sistema IGRT, ha richiesto un ulteriore shift per comprendere il CTV nell'ITV. L' errore residuo registrato ha consentito di calcolare un margine di 0,83 mm sull'asse x, 1,5 mm sull'asse y e 2,6 mm sull'asse z, da aggiungere all'ITV per definire il PTV.

Conclusioni: In questo studio l'ITV È risultato essere sempre adeguato a compensare l'OM. Il margine calcolato di 0,83 mm, 1,5 mm e 2,6 mm sull'asse x, y e z può essere assimilato nel margine di 3 mm che nella nostra attività quotidiana aggiungiamo all' ITV per definire il PTV

P254**VALUTAZIONE MULTICENTRICA DELLA DOSE PER CAMPI DI PICCOLE DIMENSIONI CON RIVELATORE A DIAMANTE SINTETICO**

S. Russo¹, S. Clemente², C. Fiandra³, F.R. Giglioli³, M. Esposito¹, C. Marino⁴, M. Stasi⁵, L. Strigari⁶, E. Villaggi⁷, P. Mancosu⁸

¹ASF Firenze; ²IRCCS CROB Rionero in Vulture (PZ); ³A.O. Città della Salute e della Scienza Torino; ⁴Humanitas C.C.O. Catania; ⁵A.O. Ordine Mauriziano & IRCCS Candolo Torino; ⁶Istituto Regina Elena IFO Roma; ⁷AUSL Piacenza; ⁸IRCCS Istituto Clinico Humanitas Milano

Scopo: La necessità di una accurata modellizzazione e dosimetria dei campi di radiazione di piccole dimensioni è fondamentale per le tecniche di radioterapia più avanzate come la SBRT. Nell'ambito del gruppo di lavoro SBRT della Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM) è stato avviato un progetto dedicato agli aspetti dosimetrici della SBRT per una corretta determinazione del rendimento dei campi piccoli. Scopo di questo lavoro è la valutazione multicentrica della dose per campi di piccole dimensioni da acceleratore lineare e da CyberKnife mediante misura del fattore di campo (OF)

Materiali e Metodi: La misura dei OF è stata effettuata per campi quadrati di lato variabile tra 1 cm e 10cm per LINAC in condizioni di set-up isocentrica e non, a profondità 10 cm. Per CyberKnife sono stati considerati campi definiti da collimatori circolari fissi e ad apertura variabile IRIS di diametro compreso tra 5 e 60 mm in condizioni di set-up SSD 78.5 cm e profondità 1,5 cm. Il rivelatore utilizzato all'interno del progetto multicentrico è stato il diamante sintetico microDiamond PTW 60019. Le misure effettuate con il microDiamond sono confrontate con quelle ottenute con i rivelatori usati abitualmente dai singoli centri per la dosimetria dei piccoli campi. Per CyberKnife tutti i centri hanno utilizzato il diodo al silicio PTW-60017

Risultati: I risultati mostrano che vi è un grado relativamente elevato di coerenza per OF per Linac con lo stesso modello di testata. Ciò è confermato anche per CyberKnife. Le differenze tra i centri diminuiscono con PTW-60019, in particolare per i campi molto piccoli. Le differenze percentuali tra OF misurati per LINAC con microDiamond e con i rivelatori in dotazione ai singoli centri sono risultate inferiori all'1% nella maggior parte dei casi, anche se per il campo 1cmx1cm le differenze hanno raggiunto valori significativi. Per CyberKnife l'accordo tra OF misurati con microDiamond e con diodo al silicio PTW-60017 è stato molto buono per tutte le dimensioni del campo realizzate con collimatori circolari fissi.

Conclusioni: I risultati ottenuti mostrano un elevato grado di standardizzazione nella valutazione della dose per piccoli campi per i centri coinvolti nel progetto. Il rivelatore microDiamond si è dimostrato un buon candidato per la dosimetria dei piccoli campi nelle tecniche di radioterapia avanzate

P255**STUDIO FISICO-DOSIMETRICO DI UN TRATTAMENTO STEREOTASSICO CEREBRALE: CONFRONTO TRA VMAT E 3DCRT**

S. Giancaterino¹, P. Bagalà¹, A. De Nicola¹, N. Adorante¹, M.D. Falco¹, S. Di Santo², F. Perrotti², A. Vinciguerra², M. Trignani², D. Genovesi²

¹U.O. di Fisica Sanitaria, Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Chieti; ²U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Chieti, Italia

Scopo: Studio di confronto fisico-dosimetrico tra una stereotassi cerebrale eseguita con tecnica VMAT vs tecnica 3DCRT.

Tabella 1. Parametri usati per la valutazione delle due metodiche.

	3D-CRT	VMAT
UNITÀ MONITOR		949 673
INDICE DI CONFORMITÀ		0.7 0.7
INDICE DI OMOGENEITÀ		1.02 1.03
INDICE DI GRADIENTE (cm)		1.6 1.7
D5cc (cGy)		290 310
Dose prescritta (cGy)		2000 2000
PTV	MIN (cGy)	1875 1890
MAX (cGy)	2035	2060
MEAN (cGy)	2000	2000
V107 (%)	-	-
V95 (%)	99.3	99.4
V90 (%)	100	100
V80 (%)	100	100
EXTERNAL	V100 (%)	0.3 0.25
V50 (%)	3.0	3.1
V25 (%)	8.4	8.8
MIDOLLO	MAX (cGy)	1230 1330
TRONCO	MAX (cGy)	1960 1900

Materiali e Metodi: È stata pianificata una radioterapia stereotassica per una lesione cerebrale utilizzando la tecnica VMAT con 4 archi di cui 2 non coplanari (lettino a 0°: un arco da 50° a 179° e un arco da 300° a 181°; lettino a 30°: arco da 50° a 179°; lettino a 330°: arco da 300° a 181°) a singolo isocentro di fotoni a 10MV di energia. Successivamente, è stata eseguita una pianificazione 3DCRT a 16 fasci di fotoni di 10MV lungo gli archi del piano VMAT (lettino a 0°: gantry a 50°, 90°, 130°, 160°, 200°, 230°, 270°, 300°; lettino a 30°: gantry a 200°, 230°, 270°, 300°; lettino a 300°: gantry a 50°, 90°, 130°, 160°). Sono stati calcolati i seguenti parametri: indice di conformità, indice di omogeneità, indice di gradiente e D5cc (dose massima rilasciata in un volume di 5 cc nella regione dell'encefalo ridotta di 1cm dalla teca cranica e privata del PTV espanso di 5 cm). Inoltre, sono stati presi in considerazione i valori delle unità monitor, del tempo effettivo di erogazione, le dosi al PTV e agli organi a rischio. Per l'accettazione del piano VMAT è stata eseguita la verifica mediante

fantoccio rotazionale OCTAVIUS 4-D con matrici di rivelazione dotate di diverse risoluzioni spaziali (2D Array Detector 729, Detector 1500 e Detector 1000 SRS, PTW). Sono stati pertanto ottenuti 3 indici gamma per la valutazione del piano VMAT

Risultati: Il confronto stabilisce una equivalenza dosimetrica dei due piani, non evidenziando un miglioramento significativo della pianificazione VMAT rispetto alla 3DCRT. Rimane confermato il vantaggio della tecnica VMAT nell'erogare un minor numero di unità monitor (rispettivamente 673 vs 949 UM) nel minor tempo macchina (5 min vs 20 min). Infine, il Detector 1000 SRS consente una migliore valutazione dosimetrica del piano di trattamento grazie a camere a ionizzazione più piccole e ad una maggiore risoluzione spaziale rispetto alle altre due matrici

Conclusioni: Anche se dal punto di vista geometrico e di conformazione della dose al target e del risparmio di dose agli organi a rischio non si riscontrano differenze apprezzabili tra i due piani (VMAT e 3DCRT), la tecnica VMAT è da preferire per le ridotte unità monitor e il minor tempo di delivery.

P256

RADIOTERAPIA A BASSE DOSI NEL TRATTAMENTO CONSERVATORE DELL'OSTEOARTRITE DOLOROSA DEGENERATIVE

D. Candini¹, A. Montero², R. Hernanz¹, J. Dominguez¹, M. Escribano¹, C. De la pinta¹, A. Cadavid¹, A. Ramos¹

¹Servizio di Oncologia Radioterapica, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid; ²Servizio di Oncologia Radioterapica, Centro Integrado Oncologico Clara Campal (CIOCC), HM Sanchinarro, Madrid

Obiettivi. Valorare retrospettivamente l'efficacia della radioterapia a basse dosi nell'osteoartrite dolorosa degenerativa.

Materiali e Metodi: Da gennaio 2006 a dicembre 2014, 112 osteoartriti degenerative del ginocchio (56 pazienti, 89%), spalla (5 pazienti, 8%), anca (2 pazienti, 3%), provenienti da 63 pazienti, sono state trattate con radioterapia a basse dosi con l'obiettivo di controllare il dolore. Il livello del dolore è stato misurato mediante la scala visuale analogica (VAS). È stata amministrata una dose media di 6 Gy (5-6 Gy) con 6 frazioni diarie di 1 Gy. È stato proposto un secondo ciclo di radioterapia in quei pazienti con una VAS post-trattamento maggiore o uguale a 6.

Risultati: La serie analizzata include 53 donne e 10 uomini, con una media di età di 84 anni (42-91). La VAS media pre-trattamento fu 8 (3-10). La risposta iniziale è stata valutata 4 settimane dopo il trattamento, con una VAS media = 3 (1-8). 39 localizzazioni dolorose furono sottoposte ad un secondo ciclo di radioterapia e l'intervallo di tempo medio tra i due trattamenti fu di 8 settimane (4-63). Con un seguimiento medio di 19 mesi (1-97), la VAS media all'ultima visita fu di 3 (0-8). 3 pazienti (4.8%) riportarono VAS=0, 40 pazienti (63.4%) VAS=1-3, 18 pazienti (28.6%) VAS=4-7 e 2

pazienti (3.2%) VAS=8-10. La necessità quotidiana di anti-dolorifici fu eliminata o ridotta in 56 pazienti (88.9%). La percezione del paziente sulla risposta al trattamento fu considerata come "migliore" dal 90.5% dei pazienti. Nessun paziente ha presentato complicanze acute o tardie attribuibili al trattamento radiante

Conclusioni: La radioterapia a basse dosi è un'alternativa efficace nel trattamento dell'osteoartrite dolorosa degenerativa.

P257

IMRT E BOOST BRACHITERAPIA PDR NEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA: STUDIO RETROSPETTIVO MONOISTITUZIONALE

R. Mauro, A. Vavassori, R. Spoto, C. Fodor, B. Jereczek, R. Orecchia

Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia

Scopo: analisi della tossicità e del controllo di malattia in un gruppo di pazienti trattate con brachiterapia PDR dopo IMRT nel trattamento del tumore della cervice uterina

Materiali e Metodi: 45 pazienti trattate dal 03/2011 al 02/2014: età mediana 50.9 anni (28.2-86.9); carcinoma squamocellulare nel 86.6% e adenocarcinoma nel 13.3%; stadio FIGO: 35.5% <IIB, 62.2% ≥IIB, recidive 4.4%; cN1 nel 53.3% delle pazienti. Tutte le pazienti sono state sottoposte a IMRT-Rapidarc su T e linfonodi pelvici (45-50 Gy in 25-28 frazioni), in 7 pazienti irradiati anche i N LA (45-50 Gy), in 2 N pelvici PET+ (SIB 56 Gy) e in 1 N inguinali (44.8Gy). Nel 86.6% delle pazienti somministrata CT concomitante (CDDP o CDDP+PTX). Il boost sul T è stato erogato mediante BRT PDR: endocavitaria nell' 80% e interstiziale nel 20%; dose totale mediana: 30 Gy (24-30 Gy);rateo di dose mediano 0.5Gy/h (0.4-0.6Gy/h). La pianificazione del piano di IMRT nonché di BRT sono state eseguite su immagini TC.

Risultati: Con follow up mediano di 23.7 mesi, si è riscontrata una tossicità acuta ≤ G2 (scala RTOG) nel 52.2%, nessuna G3-G4; tossicità cronica ≤G2 nel 47%, in 2 pz (4.5%) tossicità genitale G3 e in 5 pz (11.3%) tossicità rettale G4 (colostomia derivativa). Riguardo al controllo di malattia (stato all'ultimo follow-up): nessuna progressione nel 70.4%, metastasi nel 18.1%, persistenza locale nel 6.8% e persistenza locale + metastasi nel 4.5%. È stata riscontrata una correlazione tra progressione e istologia: il 66.6% degli adenocarcinomi hanno sviluppato una recidiva locale e/o a distanza vs il 23.6% degli squamocellulari; correlazione anche con stato linfonodale: il 39% dei cN1 hanno presentato un fallimento vs il 17.3% dei cN0. Nessuna correlazione riscontrata con stadio FIGO iniziale, CT eseguita o meno, dosi di RT, DVH piano BRT(D90).

Conclusioni: I risultati del nostro studio sono sostanzialmente sovrapponibili con quelli della letteratura scientifica e confermano che la brachiterapia è un elemento cruciale nel trattamento del tumore della cervice uterina e non dovrebbe essere sostituita dalla RTE. Dati gli elevati livelli di dose necessari al controllo di malat-

tia, la BRT, e in particolare la tecnica PDR, dovrebbe essere eseguita in centri di riferimento. Per il futuro è auspicabile, come già le società GEC-Estro e ABS raccomandano, un utilizzo più esteso della RMN nella fase di impianto e di pianificazione del trattamento per sviluppare l'Image-guided Brachytherapy (IGBT)

P258

RISCHIO DI MESOTELIOMA DOPO RADIOTERAPIA ESTERNA: UNO STUDIO LONGITUDINALE BASATO SUI DATI SEER

A. Farioli¹, M. Ottone¹, S. Cammelli², G. Frezza³, A.G. Morganti², A. Arcelli², E. Farina², R. Frakulli², G. Macchia⁴, F. Deodato⁴, G. Compagnone⁵, M. Marengo⁵, M. Zompatori⁶, A. Cortesi², F.S. Violante¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche – DIMEC, Università di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi; ²UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna; ³UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Bellaria, Bologna; ⁴UO Radioterapia Oncologica, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁵UO Fisica Sanitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ⁶UO Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Italia

Scopo: Lo scopo è valutare il rischio di mesotelioma pleurico e peritoneale dopo il trattamento con radioterapia esterna (RTE) per tumori solidi primari maligni diagnosticati in soggetti di età compresa tra i 20 e gli 84 anni.

Materiali e Metodi: Utilizzando i dati dei registri tumori statunitensi SEER relativi agli anni 1973-2011, è stata identificata una coorte di pazienti affetti da tumori solidi primari maligni occorsi in siti frequentemente trattati con RTE (testa e collo, laringe, polmone, mammella, stomaco, sigma e retto, utero, prostata e testicolo). L'analisi è stata ristretta ai soli pazienti sopravvissuti più di cinque anni dalla prima diagnosi. Per il rischio di mesotelioma in qualsiasi sede e per quello pleurico, i subhazard ratio (SHR) sono stati stimati adattando modelli di regressione per rischi competitivi aggiustati per sesso, età, razza, anno di prima diagnosi e chirurgia del tumore primario. A causa del ridotto numero di eventi, i SHR per il mesotelioma peritoneale sono stati corretti unicamente per sesso ed età. L'esposizione dei mesoteli a radiazioni è stata classificata in 3 livelli: assente (soggetti non irradiati; categoria di riferimento), irradiazione diffusa e irradiazione diretta. Sono stati adattati modelli di regressione che includevano dei termini di interazione tra l'esposizione a radiazioni e la latenza (tempo trascorso dall'irradiazione).

Risultati: Nella coorte analizzata (n=914.086), sono stati osservati 300 casi di mesotelioma (264 pleura; 32 peritoneo; 4 altre sedi). I pazienti irradiati hanno

mostrato un aumento del rischio di mesotelioma in qualsiasi sede (SHR 1.29, IC95% 1.01-1.64), più pronunciato per latenze superiori a 10 anni (SHR 1.47, IC95% 1.03-2.09). I pazienti con irradiazione diffusa della pleura hanno mostrato un moderato aumento del rischio di mesotelioma pleurico (SHR 1.36, IC95% 1.02-1.82), mentre per l'irradiazione diretta una debole evidenza di un aumento del rischio è emersa solo per latenze maggiori di 10 anni (SHR 1.37, IC95% 0.72-2.59). Tra i soggetti irradiati al peritoneo, è stato documentato un aumento importante del rischio di mesotelioma peritoneale dopo 10 o più anni dalla diagnosi (SHR 2.97, 95%CI 1.09-8.12).

Conclusioni: Sebbene il mesotelioma resti una seconda neoplasia rara, esso risulta più frequente dopo radioterapia esterna. Il nostro studio conferma che l'esposizione a radiazioni ionizzanti è un fattore di rischio per il mesotelioma pleurico e peritoneale

P259

STIMA DELLE DOSI AGLI ORGANI A RISCHIO MEDIANTE DOSIMETRIA IN-VIVO CON EPID NEL TRATTAMENTO DELLA MAMMELLA A FASCI TANGENZIALI CON TECNICHE FORWARD ED INVERSE IMRT

L. Grimaldi¹, S. Berlinghieri¹, E. Castrezzati¹, V. Morandini¹, L. Spiazzi², P. Frata^{1,3}

¹UO di Radioterapia Oncologica - ¹ASL Vallecamonica-Sebino, Ospedale di Esine - Brescia; ² UO di Fisica Sanitaria - Ospedale Spedali Civili - Brescia; ³Unità di Radioterapia - Dipartimento di Specialità Medico Chirurgiche Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica - Università degli Studi di Brescia, Italia

Scopo: Applicazione della dosimetria *in vivo* (DIV) con Electronic Portal Imaging Device (EPID) per misure di dose assorbita dal polmone nel trattamento della mammella con le moderne tecniche di irraggiamento (forward-IMRT, inverse IMRT). La DIV utilizza la radiazione trasmessa al di là del paziente durante il trattamento radioterapico. Questa viene misurata dagli EPID, utilizzati fino a poco tempo fa esclusivamente per definire il corretto posizionamento del paziente prima dell'inizio del trattamento.

Materiali e Metodi: Su 20 pazienti sottoposti a irraggiamento della mammella sinistra con frazionamento di 2 Gy/die è stata applicata la DIV in trasmissione con ricostruzione di dose all'isocentro per singolo fascio principale, e, sfruttando un profilo di segnale dell'EPID (ortogonale all'asse del fascio) si è misurata la dose in un punto interno al polmone omolaterale (vedi Figura) alla stessa profondità dell'isocentro e confrontata con il calcolo del Treatment Planning System (TPS). L'energia dei fasci prodotti dal acceleratore lineare è stata di fotoni da 6 MV e le tecniche utilizzate sono state l'IMRT inverse e forward.

Risultati: La dose/frazione giornaliera calcolata in un punto del polmone omolaterale nel campo di trattamento per singolo fascio aperto principale è stata di 0.86 Gy per i fasci interni e 0.78 Gy per i fasci esterni, mentre la

media dei rapporti tra la dose misurata e la dose calcolata dal TPS è risultata di 1.06 e di 1.16 rispettivamente per i fasci interni ed esterni con un accordo medio del 12% (2 SD). Al momento i dati disponibili riguardano le dosi al polmone, ma già si sta applicando questa metodica per la stima di dose al cuore in questo tipo di tecnica. È prevedibile un suo impiego più in generale a tutti i trattamenti con fasci di fotoni.

Conclusioni: Le potenzialità degli EPID sono evidenti, infatti vengono utilizzati per scopi dosimetrici come il pre-treatment dei piani di cura, i controlli di qualità sugli acceleratori lineari e per la dosimetria in-vivo. Quest'ultima è quella pratica che assicura il maggior livello di certezza della dose somministrata ogni giorno al paziente. Allo stato attuale la misura di dose off-axis non viene effettuata in tempo reale, ma si sta implementando un software in grado di confrontare ogni segnale dei pixel dell'EPID con un piano ortogonale all'asse principale del fascio e passante per l'isocentro di trattamento.

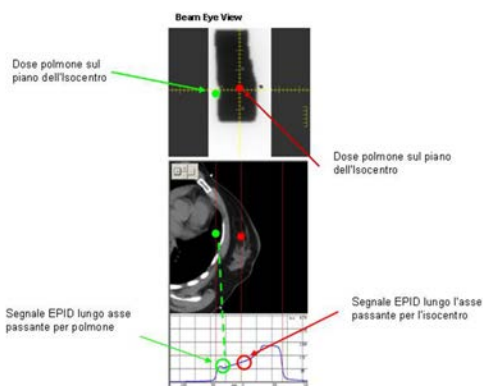


Figura 1.

P260

CONFRONTO DOSIMETRICO 3D-VMAT PER LA VALUTAZIONE DELLE BASSE DOSI NEL TRATTAMENTO PELVICO DELLA PATOLOGIA PROSTATICA

F. Francomacaro, F. Cammarota, G. Ametrano, F.M. Giugliano, D. Borrelli

Studio di Radiologia Vincenzo Muto-Emicenter Casavatore, Napoli, Italia

Scopo: Confrontare le tecniche 3D e VMAT per valutare l'impatto sulla distribuzione delle basse dosi nel trattamento pelvico della patologia prostatica.

Materiali e Metodi: Sono stati selezionati 6 piani di cura i cui volumi terapeutici sono stati linfonodi pelvici, prostata+vesciche seminali, prostata. I piani sono stati elaborati sia con tecnica 3D, dose sequenziale (50Gy, 66Gy, 74Gy -Dfraz di 2Gy) sia con tecnica VMAT, SIB (54Gy,64.5Gy,72Gy-Dfraz 1.8/2.15/2.4Gy). Sistemi software: Oncentra®, Monaco® per Acceleratore Lineare Synergy Agility (160 lamelle, spessore 0.5 cm all'isocentro). Nella fase di planning VMAT (Monaco), è stata usata una configurazione

costituita da un minimo di due campi con arco di 360° ognuno, con valori di collimatore diversi. Nella fase di planning 3D standard, sono stati usati 4 campi a box per i linfonodi pelvici e 7 campi sia per la prostata+vesciche seminali che per il boost sulla sola prostata. Per comparare la distribuzione di dose, sono stati usati i parametri di dose/volume: V_I, V_{TF}, V_R, V_V dove I=Intestino, TF=Teste Femorali, R=Retto, V=Vescica e la i indica la dose in Gy (i=dose da 5 Gy a 70 Gy passo 5Gy).

Risultati: Mediando i risultati per organo e confrontando le due tecniche si evince dal DVH, per tutti gli OAR, la tendenza delle curve ad invertirsi dopo determinati valori di dose (punti di inversione). Con tecnica VMAT, per gli stessi valori di dose, e fino al punto di inversione, i corrispondenti volumi risultano minori, in percentuale, rispetto alla 3D; dal punto di inversione in poi la tendenza si inverte (Figura 1).

Conclusioni: Le basse dosi coprono piccoli volumi per tutti gli OAR. La differenza di tendenza delle curve tra le due tecniche alle alte dosi si può spiegare dal fatto che, in VMAT, sui bordi del target, i segmenti si intersecano. Le sovrapposizioni multiple risultano a cavallo tra il target e l'organo a rischio vicino, contribuendo ad invertire l'andamento delle curve. In definitiva, una dose elevata comporta una probabilità ugualmente alta di un eventuale danno a breve termine. Di contro, una dose distribuita su un volume più ampio, anche se bassa, comporta una probabilità più elevata di danno a lungo termine. Grazie alla VMAT in questo tipo di patologia, possiamo escludere sia l'uno che l'altro caso, in quanto anche l'inversione di tendenza delle curve dose/volume non rappresenta aumenti di dose significativi tali da creare un danno a breve termine.

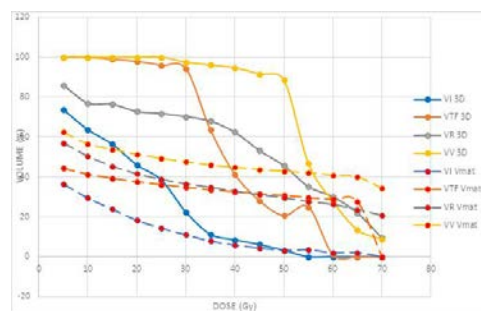


Figura 1.

P261**DOSI OUTFIELD AGLI ORGANI SANI. VALUTAZIONE *in vivo* CON TLD DELLA DOSE DI ESPOSIZIONE UTILIZZANDO XVI PER IGRT VS DOSI DA IRRADIAZIONE TERAPEUTICA**N. Settineri¹, E. Basile¹, A.G. Platania¹, I. Ielo², V. Mongelli², A. Santacaterina¹¹*U.O. Radioterapia Oncologica A.O.O.R. Papardo Piemonte Messina;* ²*U.O.C. Fisica Sanitaria A.O.U. Policlinico G.Martino Messina, Italia*

Le basse dosi che gli organi non irradiati sono suscettibili di ricevere e le conseguenze radioprotezionistiche sono uno degli aspetti da investigare nelle moderne tecniche di radioterapia ed in particolare nelle nuove tecnologie di erogazione della dose (IMRT) ed in quelle di verifica del posizionamento del paziente (IGRT). Verrà presentato uno studio a fini radioprotezionistici sulla dose ad organi non irradiati che durante le verifiche IGRT potrebbero ricevere dose per effetto di radiazione diffusa. Verranno inoltre analizzati i confronti tra tali basse dosi e quelle ricevute durante l'irradiazione terapeutica. Le verifiche vengono effettuate con la funzionalità XVI di imaging integrata al LinAc Elekta Synergy impiegato presso l'U. O. di Radioterapia Oncologica della AOOR Papardo-Piemonte di Messina. L'apparecchiatura XVI è costituita da una sorgente di raggi X kV e da un pannello rivelatore di immagini al silicio amorfo (a-Si)/ioduro di cesio (CsI), installati sul tamburo del LinAc. L'acquisizione avviene in modalità VolumeView, cioè sono acquisite una serie di immagini planari mentre il gantry ruota. Sono utilizzati diversi protocolli per le regioni anatomiche irradiate. Per la valutazione delle dosi vengono utilizzati dei dosimetri TLD-100 applicati sulla cute dei pazienti al di fuori del campo di irradiazione. I dosimetri sono letti col sistema Rados. A partire dalla dose letta, si valuta la dose ai vari organi e la si confronta con quella diffusa ricevuta durante i trattamenti radioterapici. Sono stati monitorati 20 trattamenti suddivisi nei distretti testa-collo, torace e pelvi, col monitoraggio di tre OAR: tiroide, polmoni e gonadi. I dati sono stati analizzati mediante il test T di Student per campioni accoppiati, riportando i seguenti risultati. La dose media diffusa dal sistema XVI per i pazienti monitorati risulta di 1,1 mGy vs i 17,6 mGy del LinAc. La significatività statistica risulta pari a $P=0,05$. Le dosi medie diffuse dal sistema XVI per l'OAR gonadi risultano di 0,4 mGy vs i 1,1 mGy del LinAc, con $P=0,01$. Le dosi medie diffuse dal sistema XVI per l'OAR polmonii risultano di 0,1 mGy vs i 3,8 mGy del LinAc, con $P=0,04$. Le dosi medie diffuse dal sistema XVI per l'OAR tiroide risultano di 0,6 mGy vs i 6,2 mGy del LinAc, con $P=0,04$. Si è dunque visto come la diffusa durante le sedute radioterapiche sia di gran lunga maggiore di quella rilevata durante le verifiche IGRT rendendo trascurabile quest'ultima a fini radio protezionistici.

P262**ANALISI PRELIMINARE DI TOSSICITÀ ACUTA SU 6 PAZIENTI (PZ) AFFETTI DA RECIDIVA LOCALE (RL) DI NEOPLASIA POLMONARE (NP) SOTTOPOSTI A RITRATTAMENTO RADIOTERAPICO (RRT) CON TOMOTERAPIA (TOMO) PRESSO L'UOC DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DEL POLICLINICO DI MODENA**

A. Bruni, B. Meduri, S. Pratissoli, S. Scicolone, E. D'Angelo, C. Tata, L. Mohamed Lamine, P. Giacobazzi, F. Bertoni

Uoc Radioterapia Oncologica, Aou Policlinico Di Modena, Italia

Scopo: La RT svolge un ruolo fondamentale nel trattamento delle NP sia al momento della prima diagnosi che della RL visti gli scarsi risultati ottenibili mediante terapie sistemiche. La RRT può pertanto rappresentare una valida opzione terapeutica seppur gravata talvolta da tossicità non trascurabile. Scopo di questo studio è valutare fattibilità/tollerabilità della RRT in pz affetti da recidiva di NP precedentemente irradiate.

Materiali e Metodi: Da Febbraio 2012 a Novembre 2014 sono stati sottoposti a RRT 6 pz (5 maschi, 1 femmina) affetti da NP già chemio-radiotrattate. L'età media è pari a 64 anni, tutti i pz presentavano Performance Status 0-1. Alla prima diagnosi 3pz erano affetti da adenocarcinoma, 2pz da carcinoma squamocellulare, 1pz da microcitoma. La dose media erogata col primo trattamento RT era pari a 50,2Gy (range 45-66Gy). Tutti i pz hanno presentato RL tranne 1 che ha sviluppato un secondo tumore; al momento della RL tutti sono stati ristadiati mediante TC-PET 18FDG, TC encefalo e spirometria. Tutti i pz sono stati sottoposti a RRT con TOMO: 4pz con stereotassi (SBRT, 25Gy/5Fx), 1pz con RT convenzionale (60Gy/30Fx) e 1pz con frazionamento bigiornaliero (24Gy/16 Fx). I pz sono stati seguiti in follow up (FUP) per valutare outcomes clinici e tossicità acute/tardive.

Risultati: Ad un FUP medio di 9 mesi, 4 pz risultano vivi, mentre 2pz sono deceduti per malattia: di questi, 1pz ha presentato solo progressione locale di malattia (PLD), mentre l'altro sia locale che a distanza. Al primo controllo post-RRT 4pz hanno presentato risposta alla RRT (ORR=66.6%), mentre 2pz PLD. Complessivamente 5pz hanno presentato RL, il tempo medio alla sua comparsa è risultato pari a 6,7 mesi. Due pz hanno sviluppato metastasi, entrambi a livello epatico. La sopravvivenza globale (OS) mediana è pari a 7 mesi. L' OS e il controllo locale di malattia stimati a 1 anno sono rispettivamente pari a 66,7% e 33,3%. Circa la tollerabilità acuta, 2pz hanno presentato polmonite attinica G3 e hanno necessitato di ospedalizzazione, 3pz G1 e 1pz G2. Un solo pz dei 4 trattati con SBRT ha sviluppato tossicità polmonare grave (G3). Non è stata riscontrata nessuna morte correlata alla RRT.

Conclusioni: La RRT rappresenta una valida opzione terapeutica in pz affetti da RL di NP già chemio-radiotrattata, in particolare usando tecniche stereotassiche.

Al momento studi clinici prospettici su vasta scala sono auspicabili per confermare la sua fattibilità e tollerabilità e poterla introdurre nella routine clinica.

P263

LA REIRRADIAZIONE DEL CARCINOMA PROSTATICO CON TOMOTERAPIA ELICOIDALE

C. Mariucci¹, R. Bellavita², M. Lupattelli², I. Palumbo³, F. Matrone¹, A. Didona⁴, C. Zucchetti⁴, C. Aristei³

¹Sezione di Radioterapia, Università degli Studi di Perugia; ²Sezione di Radioterapia, Azienda Ospedaliera di Perugia; ³Sezione di Radioterapia, Università degli Studi e Azienda Ospedaliera di Perugia; ⁴Dipartimento di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera di Perugia, Italia

Scopo: Valutare l'efficacia e la tossicità acuta della reirradiazione (RE-RT) con Tomoterapia Elicoidale (HT) di pazienti (pz) affetti da recidiva locale di carcinoma prostatico (PC) sottoposti ad un precedente trattamento radiante

Materiali e Metodi: Tra il 2011 e il 2014 9 pz già sottoposti a radioterapia (RT) radicale, adiuvante o di salvataggio per PC sono stati ritrattati con HT per ripresa biochimica e locale di malattia. Tutti i pz hanno effettuato PET-TC colina e RM pelvi di ristadiatione. La dose mediana del primo ciclo di RT è stata 70 Gy (range 66-76); il tempo mediano trascorso fra i trattamenti è stato di 117 mesi (range 73-219). È stata utilizzata una dose totale di RE-RT di 60, 50 e 40 Gy rispettivamente in 1, 6 e 2 pz, con frazionamento convenzionale ed istruendo i pz a mantenere vescica piena e retto vuoto. Il CTV, espanso di 3-5 mm per ottenere il PTV, era l'intera prostata in 4 pz e il nodulo captante alla PET-TC colina in 5 pz. 6 pz hanno effettuato ormonoterapia (OT) neoadiuvante; il PSA mediano pre-ritrattamento è stato di 3,4 ng/ml (range 0,11-11,81). La tossicità è stata valutata secondo la scala CTCAE versione 4.0

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 12 mesi (range 6-38). Tutti i pz hanno portato a termine il trattamento e solo un pz ha continuato OT. Il volume mediano del PTV è stato di 29,49 cc (range 7,91-91,95). Le mediane delle dosi medie e massime cumulative tra i trattamenti sono state rispettivamente: per la vescica 56,68 Gy (range 19,84-83,79) e 119,33 Gy (range 93,99-126,3), per il retto 44,98 Gy (range 37,87-73,83) e 113,73 Gy (range 108,95-121,24). Tre mesi dopo la fine della RE-RT il PSA mediano è stato di 1,30 ng/ml (range 0,1-3,6). Il PSA mediano all'ultimo follow-up è stato di 0,64 ng/ml (range 0,08-9,6). 6 pz attualmente non presentano malattia evidente da un punto di vista clinico-strumentale, un pz è in risposta parziale. Un pz ha avuto ripresa linfonodale di malattia dopo 15 mesi dal termine della RE-RT e sta effettuando OT e CT. Un pz è deceduto per carcinoma della vescica dopo 3 anni. 2 pz hanno presentato tossicità urinaria acuta di grado 2 ed un solo paziente ha presentato tossicità gastrointestinale acuta di grado 2

Conclusioni: La RE-RT con HT in pz affetti da ripresa locale di PC è efficace e ben tollerata, con bassi tassi

di tossicità acuta. Sono previsti un follow-up a lungo termine e l'arruolamento di un numero maggiore di pz per confermare questi risultati preliminari

P264

LA RADIONECROSI (RN) NELLA REIRRADIAZIONE CON RADIOCHIRURGIA (SRS) DELLE METASTASI CEREBRALI (MC): SI PUO' RIENTRARE NEI LIMITI MASSIMI DI DOSE DIMINUENDO LO SPESSORE DELLE LAMELLE DI COLLIMAZIONE (μ MLC) ?

L. Draghini¹, M. Casale¹, F. Trippa¹, P. Anselmo¹, F. Arcidiacono¹, M. Italiani¹, C. Giorgi², E. Maranzano¹

¹S.C. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "S.Maria", Terni; ²Consulente Neurochirurgo, Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni, Italia

Scopo: Considerando che i volumi d'irradiazione (Vs) V10Gy, V12Gy e V15Gy delle MC sono parametri indicativi del rischio di RN, si è valutata la possibile influenza del μ MLC da 2,5 mm rispetto a quello da 5 mm sui Vs registrati in pazienti (pz) sottoposti a radioterapia panencefalica (WBRT) e successivamente reirradiati con SRS

Materiali e Metodi: È stata condotta un'analisi retrospettiva di pz con MC che hanno sviluppato RN dopo re-irradiazione con SRS effettuata con μ MLC di 5 mm di spessore. Si è voluto confrontare i Vs ottenuti con μ MLC da 5 mm rispetto ai Vs di un piano di trattamento simulato con μ MLC da 2,5 mm.

Risultati: fra il 2001 e il 2010 abbiamo re-irradiato con SRS 90 pz con MC in progressione di malattia dopo WBRT. Le dosi medie di WBRT erano 10x3Gy e le dosi di SRS, prescritte in base alle dimensioni delle MC, in genere non superavano quelle indicate dallo studio dell'RTOG 90-05 (Shaw E IJROBP 2000). Tuttavia 6 su 90 (7%) pazienti re-irradiati hanno sviluppato RN. Le loro caratteristiche 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. 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). In 4 su 6 pz (67%) con RN i valori dei Vs sono risultati superiori a quelli raccomandati dalla letteratura più recente: V10 >10,5 cm³, V12 >7,9 cm³, V15 >5,20 cm³ (Ohtakara K J Neurooncol 2012). Nella Tabella 1. sono riportati le dosi di SRS prescritte e i Vs registrati in questi pz. Utilizzando il μ MLC da 2,5 mm i Vs V10, V12 e V15 si sono ridotti rispettivamente del 18%, 19% e 20%. Tuttavia questa riduzione di dose non ha consentito di rientrare entro i massimi livelli di dose suggeriti dalla letteratura

Conclusioni: Come già evidenziato dallo studio dell'RTOG 90-05 e verificato nella nostra esperienza (Maranzano R&O 2012) le RN sono correlate alle dosi

somministrate e al diametro delle MC. Le RN possono essere prevenute rispettando i limiti di dose ai Vs. Purtroppo anche con l'utilizzo di μMLC di 2,5 mm, i Vs eccedono i livelli di dose suggeriti dalla letteratura. Il solo modo di evitare la RN quando il volume delle MC è $\geq 10\text{-}13$ cc potrebbe essere l'utilizzo della radioterapia stereotassica ipofrazionata.

P265

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DELLE METASTASI ENCEFALICHE DA TUMORE DELLA MAMMELLA: RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA ESCLUSIVA O IN ASSOCIAZIONE A RADIOTERAPIA SU ENCEFALO IN TOTO

A. Perrone, M. Mangiantini¹, A. Canistro, M. El Jaouni, E. Piazzolla, S. Cossa, T. Munafò, A. Iannelli,¹ M.A. Clemente, S. Parisi

U.O.C. Radioterapia Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo; ¹U.O.S.D. Fisica Sanitaria Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo, Italia

Scopo: valutare la sopravvivenza 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 2015 nell'U.O. di Radioterapia dell' Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo, sono stati trattati con radioterapia stereotassica 84 pazienti affetti da metastasi encefaliche da tumore della mammella, per un totale di 108 lesioni. I pazienti trattati sono 2 maschi e 82 femmine, con un'età mediana di 57 anni (range 30-84 anni). I pazienti persi al follow-up sono 30. 26 pazienti sono stati trattati con FSRT esclusiva; 28 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 6.7 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 9.5 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 globale sempre secondo Kaplan-Meier è risultata di 15 mesi.

Conclusioni: Le due modalità di trattamento, sia in termini di sopravvivenza che di tollerabilità, sono risultate essere sovrapponibili

P266

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DELLE METASTASI ENCEFALICHE DA TUMORE DEL POLMONE: RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA ESCLUSIVA O IN ASSOCIAZIONE A RADIOTERAPIA SU ENCEFALO IN TOTO

A. Perrone, M. Mangiantini¹, A. Canistro, P. Corsa, A. Raguso, G. Sanpaolo, M. Troiano, P. Lauriola, M. Mangiantini¹, E. Donno, S. Parisi

U.O.C. Radioterapia Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo; ¹U.O.S.D. Fisica Sanitaria Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo, Italia

Scopo: valutare la sopravvivenza (SV) 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 2015 nell'U.O. di Radioterapia dell' Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo, sono stati trattati con radioterapia stereotassica 106 pazienti affetti da metastasi encefaliche da tumore polmonare nscl, per un totale di 158 lesioni. I pazienti trattati sono 80 maschi e 26 femmine, con un'età mediana di 66 anni (range 38-80 anni). I pazienti persi al follow-up sono 37. 29 pazienti sono stati trattati con FSRT esclusiva, 40 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 7.2 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 10 mesi, mentre la SV mediana dei pazienti sottoposti a FSRT e RTE su encefalo in toto è risultata essere di 25 mesi, con una significatività statistica (p 0.00008) a favore di quest'ultima. La SV globale sempre secondo Kaplan-Meier è risultata di 15 mesi

Conclusioni: I risultati da noi ottenuti in termini di sopravvivenza sono a favore dei pazienti sottoposti sia a FSRT che RTE su encefalo in toto. Entrambe le modalità di trattamento sono state ben tollerate.

P267**RE-IRRADIAZIONE (RE-RT) DI SALVATAGGIO NELLE RECIDIVE DEI TUMORI DEL TESTA-COLLO**

L. Bordonaro¹, L. Marino¹, N. Restuccia², V. Umina¹, G.R. Borzi¹, A.M. Di Grazia¹

¹Rem radioterapia, Catania - Istituto Oncologico del Mediterraneo (IOM), Viagrande (CT); ²UOC Oncologia. AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele". Catania, Italia

Scopo: Lo scopo del presente studio è quello di valutare il controllo locale (LC) e la tossicità in quattro pazienti con recidiva dei tumori del testa-collo, sottoposti a re-irradiazione (re-RT)

Materiali e Metodi: 3 pazienti con tumore del rinofaringe (cT2N1M0) sono stati sottoposti a 3D-CRT su rinofaringe e collo con una dose media di 70 Gy (2Gy/die). 1 paziente con tumore della laringe (pT3N0M0) è stato sottoposto a 3D-RT su sede di recidiva e collo con una dose media di 70 Gy (2Gy/die). Tutti i pazienti hanno effettuato un trattamento chemioterapico concomitante alla RT, prevalentemente a base di platino. Il tempo mediano alla recidiva è stato di 21 mesi. Al momento della recidiva tutti i pazienti sono stati sottoposti ad exeresi della lesione e/o svuotamento latero-cervicale. La dose media della re-RT è stata di 60 Gy con tecnica IMRT o SRS, in associazione alla chemioterapia. La tossicità acuta e cronica è stata valutata secondo le scale RTOG/EORTC.

Risultati: Da ottobre 2008 a luglio 2014 sono stati re-irradiati 4 pazienti. Con un follow-up medio di 28 mesi, si è registrato che il primo paziente è libero da malattia, il secondo è deceduto dopo 50 mesi dalla re-irradiazione per progressione locale di malattia, il terzo ha mostrato recidiva su sede diversa da quella precedentemente re-irradiata ed è stato re-irradiato per la seconda volta con una dose di 60 Gy ed è libero da malattia, il quarto, ad 8 mesi dalla re-irradiazione è stato sottoposto a SRS su nodulo paratracheale PET positivo (dose 30 Gy; 10 Gy/fraz). Il trattamento radiante è stato complessivamente ben tollerato e la tossicità acuta e cronica rilevata nei 4 pazienti è stata di grado 1-2.

Conclusioni: Nella nostra esigua casistica la re-irradiazione nei tumori del testa-collo con IMRT fornisce un valido controllo locale di malattia con una tossicità contenuta e tollerabile. In futuro occorrono studi per migliorare il controllo locale di malattia e un'attenta selezione dei pazienti da candidare a re-irradiazione, valutando eventuali parametri biologici, predittivi della risposta ai trattamenti RT e/o CT

P268**RECIDIVE DI GLIOBLASTOMA MULTIFORME: NOSTRA ESPERIENZA NELLA RE IRRADIAZIONE MEDIANTE TOMOTERAPIA ELICOIDALE**

D. Arpa¹, E. Parisi¹, A. Romeo¹, G. Ghigi¹, B. Dipalma¹, E. Neri¹, S. Laganà¹, S.R. Bellia¹, G. Pascale¹, T. Masoni¹, S. Micheletti¹, V. D'Errico³, A. Tesei⁴, A. Sarnelli³, N. Riva², N. Minguzzi¹,

R. Polico¹

¹Dipartimento di Radioterapia, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.), Meldola (FC), Italy; ²Dipartimento di Oncologia, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.), Meldola (FC), Italy; ³dipartimento di Fisica Sanitaria, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.), Meldola (FC), Italy; ⁴Laboratorio di Radiobiologia e farmacologia preclinica Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.), Meldola (FC), Italy

Scopo: Nelle ultime decadi si è assistito in radioterapia ad una rivoluzione concettuale e tecnologica. Il ritrattamento di molti tumori oggi diviene fattibile e sicuro, grazie all'impiego di tecniche radioterapiche avanzate di intensità modulata della dose e alla IGRT. Di seguito, presentiamo la nostra esperienza con radioterapia ipofrazionata mediante tomoterapia nei glioblastomi (GBM) ricorrenti

Materiali e Metodi: Da agosto 2008 a febbraio 2015, sono stati trattati presso il nostro centro 21 pazienti affetti da recidiva di GBM, di cui 9 femmine e 11 maschi con una età mediana di 55 anni (range 21-70 anni). Tutte recidive documentate sono insorte dopo trattamento radioterapico convenzionale e temozolomide (schema Stupp). L'individuazione dei volumi di trattamento radioterapici è stata eseguita su sequenze RM encefalo con e senza m.d.c. e TC encefalo. Sono stati delineati due volumi di trattamento, il primo su sequenze T1, T2, FLAIR ed è rappresentato dall'area di edema peritumorale. Il secondo include l'area di enhancement in sequenza T1, acquisita dopo infusione m.d.c. (GTV). I volumi mediani di trattamento sono rispettivamente 121.2 cc (range 51.7-395 cc) e 45.7 cc (range 9.8-184 cc). Le dosi mediane di trattamento sono 20-25 Gy in 5 frazioni per la prima area, e 25-30 Gy con una disomogeneità crescente sino a 37.5 Gy per la seconda

Risultati: Il follow-up mediano è stato 46.5 mesi (CI 5.1- 51.6). La sopravvivenza globale dalla re irradiazione è stata 10.7 mesi (SD 2.82; 95% CI 5.9-28.8). Le percentuali di sopravvivenza a 6 e a 12 mesi sono state rispettivamente 72.2% (95% CI 45.0-87.6) e 35% (95% CI 12.1-59.3).

Conclusioni: I nostri risultati suggeriscono che la radioterapia stereotassica ipofrazionata mediante tomoterapia potrebbe rappresentare una valida terapia di salvataggio alla recidiva di GBM. L'uso di tecniche radioterapiche altamente conformazionali consente di erogare alte dosi per frazione per un miglior controllo tumorale con maggior risparmio del tessuto sano adiacente.

P269**LA RE-IRRADIAZIONE DELLE METASTASI CEREBRALI RICORRENTI MIGLIORA GLI OUTCOMES DI PAZIENTI SELEZIONATI**

A. Barone, V.M. Margheriti, N. Costantino, C. Bianco
U.O. Radioterapia Oncologica Università degli Studi

"Magna Graecia" di Catanzaro, Italia

Scopo: I pazienti con metastasi cerebrali hanno prognosi infausta. A causa degli scarsi risultati della sopravvivenza associati alle metastasi cerebrali, sono stati ricercati e studiati trattamenti ablativi più aggressivi quali la stereotassi radiochirurgica (SRS). Lo scopo di questo studio retrospettivo è valutare il controllo locale di malattia e la sopravvivenza di pazienti selezionati ritrattati con SRS

Materiali e Metodi: Nel triennio 2010-2013 sono stati selezionati 14 pazienti (di cui 5 donne), di classe prognostica RPAI, mediana d'età 54,3 anni. Mediana del diametro massimo delle lesioni di 2.1 cm. Sono stati sottoposti a stereotassi encefalica, effettuata con Linac 6 MeV. La mediana di followup è stata di 18 mesi eseguito con RMN encefalo ogni 3 mesi. Il tasso oggettivo di risposta è in accordo con i criteri RECIST. I gradi di tossicità sono stati valutati considerando NCI Common Toxicity Criteria.

Risultati: La mediana di controllo locale intracerebrale è stata di 11.3 mesi. Il 30% dei pazienti ha avuto progressione di malattia cerebrale a distanza. I pazienti sono stati ritrattati con SRS sulle aree di recidiva e progressione. La mediana di sopravvivenza globale è stata di 18.4 mesi. Tossicità di grado II si sono verificate nel 20% dei pazienti inclusi nausea, vomito, cefalea, astenia. Non sono stati rilevati segni di deterioramento delle funzioni cognitive con test self-reported somministrati ogni 3 mesi.

Conclusioni: I dati suggeriscono l'utilità clinica e la fattibilità di ripetere la SRS come trattamento di salvataggio per la gestione delle metastasi cerebrali ricorrenti. L'eradicazione delle oligometastasi con SRS potrebbe avere finalità curativa in pazienti selezionati. In letteratura ci sono poche evidenze sulle re-irradiazioni dell'encefalo e sono necessari ulteriori approfondimenti in studi prospettici

P270

RITRATTAMENTI CON RADIOTERAPIA A FINALITÀ PALLIATIVA IN PAZIENTI AFFETTI DA METASTASI OSSEE, CEREBRALI E PARENCHIMALI: LA NOSTRA ESPERIENZA

D. Borrelli¹, F.M. Giugliano¹, D. Toledo², V. Iorio², F. Cammarota¹, F. Francomacaro¹

¹Studio di Radiologia Vincenzo Muto-Emicenter, Casavatore, Napoli; ²Studio di Radiologia Vincenzo Muto-Emicenter, Villa del Sole, Napoli, Italia

Scopo: i ritrattamenti in ambito radioterapico nella malattia metastatica sono utilizzati a scopo palliativo quando altre modalità di trattamento perdono la loro efficacia. Il vantaggio terapeutico di questo approccio deve essere sempre confrontato con il rischio di tossicità indesiderate e di alto grado.

Materiali e Metodi: Dal 2009 al 2015 abbiamo sottoposto a ritrattamenti radianti a scopo palliativo 35 pazienti (18 donne e 17 uomini), suddivisi tra LINAC e Tomoterapia. La Tabella 1 riporta i dati relativi alla

patologia primitiva dei 35 pazienti ed ai ritrattamenti eseguiti divisi per sede. La dose media erogata nel primo ritrattamento è stata di 30 Gy (range 8-66 Gy), 26 Gy per il secondo ritrattamento (range 10-43Gy) e di 30 Gy (range 20-40 Gy) per il terzo ritrattamento. Tempo medio di intervallo tra i ritrattamenti è stato di 25, 18 e 6 mesi, rispettivamente.

Risultati: Dall'analisi dei dati rilevati si evince, come atteso, che i pazienti maggiormente ritrattati appartengono al gruppo della patologia metastatica ossea e cerebrale, indipendentemente dal primitivo, rispettivamente nel 37.1% e nel 40%. Nei pazienti con metastasi ossea la valutazione della buona risposta sintomatica dopo seconda irradiazione (risposta completa o la scomparsa di > 50% dei sintomi) è stata raggiunta nel 53.8% dei pazienti, una risposta moderata (sollievo dei sintomi <50%) nel 30.8%, mentre nessuna risposta è stata osservata nel 15.4% dei pazienti. Nella nostra esperienza l'utilizzo della radioterapia stereotassica in presenza di lesioni encefaliche secondarie ha permesso di poter sottoporre i pazienti a ritrattamenti. In corso di trattamento il 64.3% dei pazienti ha presentato cefalea; nel 42.8% sono stati riscontrati picchi di iperglicemia, correlati al trattamento cortisonico. La tossicità tardiva è stata rilevata nel 14.3% dei casi dopo seconda e terza irradiazione, con edema cerebrale persistente. Nella valutazione dei risultati si sottolinea il caso clinico di una paziente affetta da patologia ginecologica sottoposta a 4 ritrattamenti radioterapici in regione pelvica. Nessuna tossicità di grado elevato è stata riportata nei casi di ritrattamento su regione toracica e cutanea.

Conclusioni: Le nuove tecnologie in ambito radioterapico consentono di sottoporre i pazienti a ritrattamenti palliativi su sedi differenti, con tossicità accettabili e con buona risposta sulla sintomatologia dolorosa

P271

REIRRADIAZIONE MEDIANTE TRATTAMENTO STEREOTASSICO EXTRACRANICO: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO DI DOSE ESCALATION (DESTROY-1)

F. Deodato¹, G. Macchia¹, M. Nuzzo¹, C. Annesse¹, M. Ferro¹, F. Labropoulos¹, G. Torre^{1,2}, V. Picardi¹, S. Mignogna², A. Ianiro³, L. Caravatta^{1,4}, G.C. Mattiucci⁵, G. Sallustio⁶, S. Cammelli⁷, L. Di Lullo⁸, D. Traficante⁸, G.P. Frezza⁹, V. Valentini^{1,5}, A.G. Morganti^{1,7}, S. Cilla³

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Oncologia Generale, ³UO Fisica Sanitaria, ⁴UO Radiologia, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ⁵Radioterapia sperimentale, Centro di Radioterapia e Medicina Nucleare, P.O. Businco, Cagliari; ⁶UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale - DIMES, Università di Bologna, Bologna; ⁷Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma; ⁸UO Oncologia Medica, Ospedale di Isernia; ⁹UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Bellaria, Bologna, Italia

Scopo: Definire la dose massima tollerata (DMT) di un trattamento stereotassico extracranico (SBRT) effettuata in pazienti precedentemente irradiati.

Materiali e Metodi: Nell'ambito di uno studio di Dose Escalation (Fase I), pazienti precedentemente irradiati sono stati arruolati in 2 differenti bracci a seconda della sede del trattamento e della dose precedentemente ricevuta: 1) ritrattamenti con dose precedente > 60 Gy o ritrattamento di tumori in sede pancreatica o pelvica 2) ritrattamenti con dose precedente < 60 Gy. La SBRT è stata effettuata in 5 sedute e la dose è stata prescritta all'isocentro con tecnica statica 3D a 4 fasci non coplanari o dinamica ad arco (VMAT). Il Planning Target Volume (PTV) è stato definito come la sede di malattia più 5-15 mm di margine. Sulla base dei 2 bracci dello studio la prima coorte di 6 pazienti ha ricevuto una dose di 20 o 25 Gy, e le successive coorti di pazienti hanno ricevuto dosi fino a 40 Gy. La Tossicità Dose Limitante (DLT) è stata definita come qualsiasi tossicità acuta e tardiva > 3. Qualora siano state registrate 2/6 o 4/12 DLT nella coorte in analisi, tale dose è stata considerata come Dose Massima Tollerata.

Tabella 1. Protocollo Destroy-1: Livelli di dose.

Livello	n° pz	Ritrattamento	
		dose precedente < 60 Gy (pancreas e pelvi); dose precedente < 60 Gy	dose precedente > 60 Gy)
1	6 §	20 Gy	25 Gy
2	6 §	25 Gy	30 Gy
3	6 §	30 Gy*	35 Gy
4	6 §	35 Gy	40 Gy
5	6 §	40 Gy	45 Gy
6	6 §	45 Gy	50 Gy

Il livello di dose in corso è evidenziato e sottolineato. *1 DLT

Risultati: Dal Settembre del 2004 al Dicembre del 2014 sono stati arruolati 51 pazienti (M/F: 27/24; età mediana 65 anni, range 44-87), precedentemente irradiati con dosi da 30 a 87 Gy (dose mediana 50 Gy), dopo un tempo dal primo trattamento di 4-228 mesi (tempo mediano 11 mesi). Sono state trattate 66 lesioni (23 lesioni primitive o recidive, 43 linfadenopatie) principalmente da tumori ginecologici (30%) seguiti da tumori gastrointestinali (26%) e da tumori prostatici (17%). Delle 66 lesioni 19 erano localizzate a livello del collo e torace, 22 a livello addominale e 25 a livello della pelvi. Con un follow-up mediano di 19 mesi (3-104), è stato osservato un tasso di risposta globale dell'81% (RC 55%, RP 26%), con solo un 3% di progressione di malattia. Con una dose massima di 40 Gy, solo in 1 paziente è stata riscontrata una DLT (fistola cutanea in regione sacrale). Il controllo locale a 2 anni è stato del 75% e la sopravvivenza libera da metastasi a 2 anni è stata del 30% con una mediana di 16 mesi

Conclusioni: Il trattamento SBRT in 5 sedute fino ad una dose di 40 Gy è ben tollerato in pazienti preceden-

temente irradiati. Il protocollo di Dose escalation è tuttora in corso (Tabella 1).

P272

RE-IRRADIAZIONE NELLE NEOPLASIE DEL DISTRETTO TESTA-COLLO: ESPERIENZA RETROSPETTIVA DEL DIPARTIMENTO DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA DEL IRCCS-ASMN DI REGGIO EMILIA

R. Micera¹, N. Simoni¹, C. Grondelli¹, F. Vigo¹, M. de Liguoro¹, A. Botti², E. Cagni², D. Ramundo¹, A. Podgornii¹, P. Ciammella¹, M. Galeandro¹, T. Palmieri¹, M. Galaverni¹, C. Iotti¹

¹Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Oncologia e Tecnologie Avanzate, ²Fisica Medica, Dipartimento di Oncologia e Tecnologie Avanzate, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italia

Scopo: valutare retrospettivamente efficacia e tossicità delle re-irradiazioni nelle neoplasie del distretto testa-collo.

Materiali e Metodi: tra il 2008 ed il 2013, 20 pazienti sono stati sottoposti a re-irradiazione presso il nostro Dipartimento, in 8 casi (40%) per recidiva loco-regionale di malattia ed in 12 (60%) per un secondo tumore del distretto testa-collo. Per ogni paziente è stata ottenuta una conferma istologica ed eseguito un accurato restaging di malattia. 18 pazienti hanno eseguito una 18F-FDG-PET/CT di centratura. Il trattamento è stato eseguito mediante tecnica dMLC-IMRT in 6 pazienti (30%) e con Tomoterapia elicoidale in 14 (70%). L'intervallo mediano tra la radioterapia iniziale e la re-irradiazione è risultato pari a 97 mesi (range 17-496 mesi). La dose media di re-irradiazione è stata di 58.6 Gy (range 42.1-61.8 Gy). Per 9 pazienti (45%) è stato adottato un frazionamento convenzionale e per 11 (55%) un iperfrazionamento accelerato (1.5 Gy bid). La chirurgia è stata effettuata prima della re-irradiazione in 3 pazienti (15%). 10 pazienti (50%) hanno ricevuto un trattamento sistemico: 8 (40%) con chemioterapia di induzione e/o concomitante e 2 pazienti (10%) con cetuximab concomitante.

Risultati: con un follow up mediano di 14 mesi (range 2-85 mesi) anni la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale a 2 anni sono risultate rispettivamente del 51.6% e del 40.1%. All'ultimo follow up 12 pazienti (60%) sono deceduti: 7 (35%) per progressione di malattia, 2 (10%) per eventi non correlati alla neoplasia trattata e 3 (15%) per tossicità G5 trattamento-correlata (rottura di carotide). La sopravvivenza libera da eventi, definita come la sopravvivenza senza recidiva e/o sviluppo di tossicità grave (G≥3 secondo la scala CTCAE 4.02) a 2 anni è stata del 35.5%. In termini di tossicità acuta 4 pazienti (20%) hanno sviluppato complicanze di G≥3 e si è verificato 1 caso di rottura di carotide. 6 pazienti (30%) hanno manifestato una tossicità tardiva G≥3. In particolare tra questi ultimi, 5 pazienti sono risultati dipendenti dalla PEG e 2 hanno sviluppato una rottura di carotide a distanza rispettiva-

mente di 5 e 10 mesi dal termine della re-irradiazione
 Conclusioni: la re-irradiazione delle neoplasie del distretto cervico-cefalico per quanto fattibile, risulta caratterizzata da tossicità non trascurabili. Una selezione accurata dei pazienti da sottoporre a questo tipo di trattamento risulta pertanto essenziale.

P273

PROTONTERAPIA NELLA RE-IRRADIAZIONE DEI GLIOMI DI ALTO GRADO: ESPERIENZA INIZIALE DEL CENTRO DI TRENTO

D. Amelio¹, L. Widesott¹, F. Maines², P. Farace¹, R. Righetto¹, F. Fellin¹, S. Vennarini¹, B. Rombi¹, M. Cianchetti¹, F. Dionisi¹, M. Schwarz¹, E. Galligioni², F. Chierichetti³, M. Amichetti¹

¹U.O. Protonterapia, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento; ²U.O. Oncologia Medica, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento; ³U.O. Medicina Nucleare, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento, Italia

Scopo: Riportare i risultati iniziali dei ritrattamenti eseguiti con protonterapia nei pazienti con gliomi di alto grado (HGG).

Materiali e Metodi: Fra Gennaio e Maggio 2015 sono stati re-irradiati con protonterapia 5 pazienti (pz) con HGG in recidiva/progressione (4 glioblastomi, 1 glioma anaplastico). L'età dei pz a inizio terapia è compresa fra 40 e 64 anni mentre il Karnofsky performance status è stato 80-100%. Il tempo minimo dalla prima irradiazione è stato di 8 mesi. Il target è stato definito con TC, RM e PET con 18F-DOPA. Il GTV è stato definito includendo l'area di presa contrasto RM dopo gadolinio e l'area di ipercaptazione PET. Il CTV è stato generato con un'espansione isotropica di 3 mm rispetto al GTV e correzione secondo barriere anatomiche. Per il PTV è stato aggiunto un margine isotropico di 4 mm rispetto al CTV. Il PTV è stato di 45-260 cc. Il paziente con glioma anaplastico ha ricevuto 50.4 Gy-equivalenti (RBE) in 28 frazioni (fr). I pz con glioblastoma hanno ricevuto 36 GyRBE in 18 fr con somministrazione concomitante di Temozolomide (75mg/m²/die, 7gg/sett). Tutti i pazienti sono stati trattati con tecnica attiva (spot scanning) mediante 3 campi modulati a singola ottimizzazione.

Risultati. Tutti i pazienti hanno completato il trattamento senza interruzioni. Gli effetti collaterali registrati durante il trattamento includono eritema e/o discromia cutanea con prurito, alopecia, astenia, congiuntivite, cefalea di grado 1 e 2 secondo Common Terminology Criteria for Adverse Events versione 4.0. Non sono state registrate tossicità di grado 3 o superiore. Un paziente ha sviluppato neutropenia di grado 1. Il solo paziente che ha iniziato il trattamento con terapia steroidea (desametasone 2 mg) non ha incrementato il dosaggio nonostante l'ampio volume di trattamento (260 cc). Nessuno degli altri pazienti ha richiesto terapia steroidea durante il trattamento. A un follow-up compreso tra 1 e 3 mesi nessun paziente ha dimostrato progressione clinica né radiologica di malattia. Un

paziente ha sviluppato radionecrosi paucisintomatica dimostrata radiologicamente e trattata con terapia steroidea.

Conclusioni: La tolleranza al trattamento si è dimostrata eccellente con effetti collaterali rari e di bassa intensità così come anche l'eventuale somministrazione concomitante di chemioterapia. Questi dati preliminari confermano la sicurezza dell'erogazione dei trattamenti di re-irradiazione nei pazienti con HGG nel nuovo centro di protonterapia Trento

P274

REIRRADIAZIONE POLMONARE CON RADIOTERAPIA STEREOTASSICA EXTRACRANICA (SBRT)

P. Bonome, M.F. Osti, C. Scaringi, M. Valeriani, A. Greco, G. Minniti, F. Mancuso, V. De Sanctis, B. Campanella, C. De Iudicibus, R. Maurizi Enrici

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

Scopo: L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare il controllo locale, la sopravvivenza globale (OS), e la tossicità in pazienti con recidiva o progressione di lesioni polmonari primitive o secondarie sottoposti a re-irradiazione con trattamento radiante stereotassico extracranico (SBRT) e precedentemente trattati con radioterapia radicale o SBRT.

Materiali e Metodi: Tra agosto 2011 e dicembre 2014 9 pazienti (6 uomini e 3 donne) sono stati re-irradiati con SBRT in singola (23 Gy o 30 Gy) o multiple frazioni (15 Gy x 3). Il volume mediano re-irradiato è stato di 19.8 cc (range 3,7 - 46,8 cc). L'intervallo mediano dalla precedente irradiazione è stato di 18 mesi (range 12 - 47 mesi). Il 33% delle lesioni erano state precedentemente irradiate con radioterapia radicale (60 Gy) ed il 67% con SBRT in singola seduta (23 Gy o 30 Gy).

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 11 mesi (range 2 - 38 mesi). La sopravvivenza globale mediana è stata di 12 mesi (range 3 - 39 mesi). L'OS a 6 e 12 mesi è stata rispettivamente del 100% e dell'88%. Non è stata osservata alcuna tossicità di grado ≥ 2 . In due pazienti (22%) si è ottenuta risposta completa, sei pazienti (66%) hanno presentato stabilità di malattia. Un paziente è deceduto per progressione extrapolmonare.

Conclusioni: La re-irradiazione con SBRT per recidiva/progressione polmonare primitiva o secondaria rappresenta un trattamento ben tollerato che permette di ottenere un buon controllo locale di malattia con tossicità accettabile.

P275**RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA NELLA RECIDIVA LOCALE DI NEOPLASIA DELLA PROSTATA GIÀ SOTTOPOSTA A RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI**

P. Ferrazza, M. Panichi, G. Coraggio, A. Sainato, F. Matteucci, F. Pasqualetti, M.G. Fabrini

U.O. Radioterapia Univ. Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Italia

Obiettivo: Lo scopo dello studio è quello di valutare la fattibilità e la sicurezza della reirradiazione mediante radioterapia ipofrazionata guidata dalle immagini e "real time tracking" (4D Calypso System) in pazienti con recidiva locale di neoplasia della prostata già sottoposti a radioterapia a fasci esterni (EBRT).

Materiali e Metodi: Tra maggio 2013 e agosto 2014 7 pazienti con recidiva locale di neoplasia della prostata dopo EBRT sono stati ritrattati con tecnica VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) e 4D Calypso System. La precedente radioterapia era stata eseguita con 3DCRT e dose media di 74.4 Gy (range 72-76, mediana 74). Il tempo medio alla recidiva è stato di 56.4 mesi (range 19-96 mesi). I pazienti prima del ritrattamento hanno tutti effettuato RMN con bobina endorettale e PET/CT con colina. La TC di simulazione è stata eseguita previa specifica preparazione (retto vuoto e vescica piena con inserzione di catetere vescicale) dopo 5-7 giorni dall'impianto dei beacons Calypso. Per la reirradiazione sono stati erogati 25 Gy (5 frazioni da 500 cGy a giorni alterni) impiegando fotoni X di energia 6 MV. La pianificazione è stata effettuata con Varian Eclipse v 8.6. Il volume medio del CTV è 22.77 cc (range 16.56-29.6 cc); il PTV è stato ottenuto espandendo il CTV di 3 mm. La copertura media del PTV è 25.06 Gy (range 24.7-25.4 Gy) con una dose massima accettata al PTV del 104% (per l'uretra 102%). I constraints agli OAR sono stati ottenuti convertendo mediante l'alfa/beta ratio quelli del RTOG per il frazionamento convenzionale. Per registrare la tossicità al trattamento sono stati impiegati i criteri RTOG/EORTC.

Risultati. Ad un follow-up mediano di 14 mesi (range 2-17.6 mesi), tutti i pazienti sono vivi e non hanno evidenza di tossicità urinaria o rettale. In 5 pazienti è stata osservata risposta biochimica al trattamento; un paziente ha mostrato una riduzione iniziale del PSA che è successivamente aumentato per progressione metastatica di malattia; un paziente non è ancora valutabile dato il breve follow-up.

Conclusioni: La terapia di salvataggio con radioterapia ipofrazionata dopo EBRT convenzionale è fattibile in pazienti con recidiva locale di neoplasia della prostata, con un accettabile rischio di tossicità. Dati iniziali suggeriscono che possa essere una metodica efficace ma è necessario un follow-up più lungo e un numero maggiore di pazienti per confermare questi risultati.

P276**BRACHITERAPIA PERIOPERATORIA AD INTENSITÀ MODULATA (IMBT) NEL RITRATTAMENTO DELLE RECIDIVE DEI TUMORI DEL TESTA-COLLO**

L. Tagliaferri¹, F. Bussu², B. Fionda¹, M. Rigante², M.A. Gambacorta¹, R. Autorino¹, G.C. Mattiucci¹, F. Miccichè¹, E. Placidi³, M. Balducci¹, J. Galli², G. Paludetti², V. Valentini¹

¹Divisione di Radioterapia Oncologica Gemelli-ART, Policlinico "A. Gemelli", Roma; ²Dipartimento di Scienze Chirurgiche per le Patologie della Testa e del Collo, Policlinico "A. Gemelli", Roma; ³U.O.C. di Fisica Sanitaria, Policlinico "A. Gemelli", Roma, Italia

Scopo: L'intento del nostro lavoro è di valutare la tossicità, controllo locale (CL) e la sopravvivenza globale (SVV) in pazienti reirradiati con brachiterapia (BT) per recidiva del distretto testa-collo.

Materiali e Metodi: Pazienti affetti da recidiva di carcinoma del testa-collo e sottoposti a procedura BT da gennaio 2011 a giugno 2014 sono stati considerati per questo lavoro. I criteri di inclusione prevedevano una diagnosi istologicamente provata, un precedente radioterapia con dose > 65 Gy e il consenso informato. In tutti i casi, l'indicazione del trattamento è stata discussa nell'ambito del tumor board multidisciplinare del testa-collo. In tutti i pazienti l'estensione di malattia oltre che essere accertata clinicamente è stata valutata con RM o TC. La procedura prevedeva operativamente due fasi; nella prima veniva eseguito un debulking chirurgico della malattia macroscopica. Tale fase è stata effettuata a seconda delle diverse sedi attraverso un approccio classico o attraverso un approccio endoscopico (Endoscopy Guided Brachytherapy - EGBT); nella fase successiva sono stati posizionati sul letto tumorale i cateteri per BT identificando il target in maniera congiunta (Otorino-Radioterapista). I cateteri sono stati fissati basandosi sul sistema di Parigi. Dopo la procedura, tutti i pazienti sono stati sottoposti a TC di simulazione. L'irradiazione era prevista a partire dal terzo giorno post-operatorio. La dose totale era 30 Gy in 12 frazioni, 2,5 Gy ciascuna, due volte al giorno, per 6 giorni. La tossicità è stata riportata in base ai criteri CTCAE versione 4. Tutti i pazienti sono stati valutati clinicamente ad 1 settimana, a 6 settimane e successivamente ogni 12 settimane.

Risultati: Sono stati considerati per questo studio 17 pazienti, la SVV mediana è risultata essere di 18 mesi con un CL mediano di 20 mesi e un follow-up mediano di 22 mesi. 3 pazienti sono morti per metastasi a distanza (fegato). Non si sono verificate complicanze immediate relative alle procedure eseguite durante l'intervallo di 72 h dall'impianto. Per quanto concerne la tossicità in un caso, si è verificato un deficit transitorio del nervo cranico VI (CTCAE, grado 3); 1 paziente ha manifestato osteonecrosi (CTCAE, Grado 2); In 9 pazienti è stato utilizzato un approccio EGBT.

Conclusioni: L'esperienza descritta è in linea con la letteratura più recente su questo argomento, nella quale si indica che la BT può svolgere un ruolo nel ritrattamento delle recidive delle neoplasie della testa e del collo

P277**TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE LOCALI IN PAZIENTI RIOPERATE CONSERVATIVAMENTE DOPO PREGRESSA IRRADIAZIONE PARZIALE CON IORT**

G. Riva¹, A. Morra¹, L. Santoro², C. Fodor¹, V. Dell'Acqua¹, D.P. Rojas¹, A. Viola¹, S. Dicuonzo¹, R. Ricotti¹, F. Cattani³, R. Luraschi³, M.C. Leonardi¹, P. Veronesi⁴, B.A. Jerezcek^{1,5}, R. Orecchia^{1,5}

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; ⁴Divisione di Senologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ⁵Università degli Studi di Milano, Italia

Scopo: Valutare la fattibilità in termini di tossicità acuta e cronica del trattamento radiante sulla mammella in toto con schema ipofrazionato in pazienti sottoposte a secondo intervento chirurgico conservativo per recidiva locale dopo radioterapia intraoperatoria full-dose.

Materiali e Metodi: 9 pazienti (pz), con pregressa IORT come unico trattamento per tumore mammario e che hanno sviluppato una recidiva locale operata di nuovo con quadrantectomia, sono state arruolate nello studio di fase II di reirradiazione della mammella in toto con risparmio dell'area IORT. Lo scopo primario è valutare la tossicità acuta del ritrattamento. La dimensione campionaria è di 29 pz con un disegno a 2 stadi secondo Simon's. Lo stadio I richiede 9 pz: se sono osservate ≥ 2 tossicità acute di grado 3 (G3) secondo RTOG, lo studio verrà chiuso, altrimenti si procederà allo stadio II fino ad un totale di 29 pz arruolate. Se verrà riportato un numero ≤ 3 tossicità acute G3 o superiore, lo studio sarà meritevole di approfondimento. Lo schema consiste in 20 frazioni di 2.25Gy in 4 settimane alla mammella in toto. Se tecnicamente possibile in base alla distanza dalla sede della pregressa IORT, la sede della recidiva può ricevere un sovradosaggio di 2.50Gy in 20 frazioni. L'area precedentemente trattata con IORT full-dose (21Gy all'isodose del 90%) viene sottodosata con tecnica IMRT e modalità elicoidale (Tomotherapy Inc, Madison, WI). In base al protocollo 5% 25% 50% e 95% dell'area IORT non deve ricevere rispettivamente più di 20Gy, 15Gy, 10Gy e 5Gy.

Risultati: 7 pz hanno ricevuto un sottodosaggio a livello della pregressa IORT, mentre 2 pz hanno ricevuto irradiazione di tutta la mammella senza area di sottodosaggio in quanto la sede della recidiva era così vicina all'area IORT che tale sottodosaggio avrebbe comportato un sottodosaggio della sede della recidiva attuale. Tutte le pz hanno terminato il trattamento senza tossicità superiore a G2; 2 pz hanno sviluppato eritema G2 e 2 pz desquamazione umida G2. Dopo 12 mesi di follow-up mediano, nessuna tossicità superiore a G2 è stata osservata. Nessun aggravamento della fibrosi a livello della pregressa IORT. Ad oggi nessuna recidiva locale segnalata.

Conclusioni: il primo stadio si è completato con l'arruolamento di 9 pz senza rilevare nessun effetto collate-

rale di grado superiore a G2 secondo RTOG. Lo studio di fase II prosegue con l'arruolamento di ulteriori 20 pz fino al completamento della dimensione campionaria prevista.

P278**REIRRADIAZIONE PARZIALE CON RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA CON ELETTRONI IN PAZIENTI SOTTOPOSTE A RIQUADRANTECTOMIA PER RECIDIVA LOCALE DOPO INTERVENTO CHIRURGICO CONSERVATIVO CON RADIOTERAPIA SULLA MAMMELLA IN TOTO**

A. Viola¹, S. Dicuonzo¹, P. Maisonneuve², A. Morra¹, C. Fodor¹, V. Dell'Acqua¹, D.P. Rojas¹, G. Riva¹, R. Lazzari¹, F. Cattani³, E. Rondi³, M.C. Leonardi¹, C.A. Sangalli⁴, G. Gentilini⁴, B.A. Jerezcek^{1,5}, R. Orecchia^{1,5}

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; ⁴Divisione di Senologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ⁵Università degli Studi di Milano, Italia

Background: La reirradiazione parziale della mammella precedentemente irradiata nell'ambito del trattamento conservativo per tumore primario, in pazienti che sviluppano una recidiva intramammaria trattata con un secondo intervento chirurgico conservativo è limitata a casistiche non numerose, caratterizzate da grande variabilità nel frazionamento e nella tecnica utilizzata. Questo report presenta i risultati di controllo locale in un gruppo di pazienti reirradiate con radioterapia intraoperatoria.

Materiali e Metodi: 80 pazienti recidivate con tumore mammario non localmente avanzato trattate con riquadrantectomia e IORT tra il 2000 e il 2012 sono state studiate per la valutazione dell'outcome di efficacia. Non sempre i dettagli della pregressa radioterapia erano noti. La dose erogata con IORT varia da 16 Gy a 21 Gy all'isodose del 90% a seconda del tempo intercorso tra il primario e la recidiva (più o meno di 5 anni) e la sede (stessa sede del tumore primario o altro quadrante).

Risultati: L'età media al primo evento era di 46 anni e 57 anni alla recidiva locale. In tutti i casi la recidiva era infiltrante, operata radicalmente con secondo intervento chirurgico conservativo. L'ascella era clinicamente negativa e non è stata indagata nel 69% dei casi. In 31 pazienti su 80, la recidiva si è sviluppata nella stessa sede del tumore primario. Come valori mediani, la dimensione del collimatore IORT è stato di 4 cm, l'energia degli elettroni di 7 MeV, lo spessore mammario di 1.4 cm, la dose erogata di 21 Gy. Il follow-up mediano dal trattamento della recidiva locale è stato di 4.4 anni: 79/80 pazienti sono vive e 59/80 senza nessuna evidenza di malattia. Tra gli eventi: 1 decesso per cause non note, 2 metastasi a distanza, 18 (22.5%) recidiva locale. All'analisi univariata nessun fattore clinico o

tecnico sembra essere correlato con lo sviluppo della seconda recidiva. 33 pazienti hanno sofferto complicazioni postoperatorie: infezione (4.9%), ematoma (8.6%), sieroma (8.6%), edema (7.4%), dolore (6.2%), liponecrosi (4.9%).

Conclusioni: il controllo locale dopo reirradiazione con IORT è in linea con l'incidenza riportata in letteratura con diverse altre casistiche della letteratura, ma non può essere considerato soddisfacente. Più ampi volumi di trattamento potrebbero essere più efficaci per il controllo locale.

P279

NUOVE FRONTIERE NELLA RE-IRRADIAZIONE CEREBRALE

M. Santoro, M. Molinaro, E. Pecora, E. Cervo, M. Levote, A. Pingitore, A. Chirillo, L.R. Fabiano, M. Lacaria, V. Margheriti, D. Pingitore

U.O.C. di Radioterapia Oncologica e Radiobiologia, Dipartimento di Onco-Ematologia, Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italia

Scopo: Nel presente studio abbiamo valutato pazienti affetti da tumori cerebrali primitivi in recidiva o con metastasi cerebrali sottoposti a re-irradiazione di salvataggio. Sono state riviste le ultime evidenze cliniche sulle varie tecniche di re-irradiazione cerebrale e i dati clinici più recenti sulla tolleranza cerebrale.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente 13 pazienti sottoposti a re-irradiazione cerebrale, trattati presso il Reparto di Radioterapia Oncologica dell'Ospedale Pugliese-Ciaccio dal gennaio 2006 al dicembre 2014. Di questi pazienti, 2 erano affetti da glioblastoma cerebrale in recidiva, 1 paziente con recidiva cerebrale da linfoma e 10 pazienti con metastasi cerebrali ricorrenti. Cinque pazienti erano donne e otto uomini. L'età media era di 51 anni. Il performance status, nella maggior parte dei pazienti, era > 80. Nei pazienti con metastasi cerebrali ricorrenti era stato usato come trattamento primario un trattamento con Radioterapia conformazionale (3D-CRT) in 5 casi, la radiocirurgia stereotassica in 4 casi, la radioterapia stereotassica frazionata in 1 caso. Le dosi medie totali sono stati rispettivamente di 2800 cGy (range 2000-3000 cGy) in una singola frazione di 2500 cGy e il 2100 cGy in due frazioni. I pazienti con recidiva di glioblastoma e l'unico paziente affetto da linfoma cerebrale, avevano ricevuto come trattamento primario 3D-CRT, per una dose totale di 6000 cGy e una dose totale di 2520 cGy, rispettivamente. Dopo il trattamento, i pazienti sono stati valutati dopo 6 settimane e successivamente ogni tre mesi, con esame clinico completo, valutazione neurologica e MRI cerebrale con contrasto. L'intervallo tra il trattamento primario e la re-irradiazione, in media, è stato di 10 mesi. Al momento della recidiva, l'età media era di 51 anni (range 34-63). Nei ritrattamenti sono stati utilizzate le seguenti tecniche radioterapiche: solo una frazione radiocirurgia stereotassica in 4 pazienti, radioterapia stereotassica frazionata in 5 pazienti, 3D-CRT in 4 pazienti. La dose media

totale è stata rispettivamente: 1.870 cGy (range 1500-2400 cGy) con SRS; 2130 cGy (range 1600-2400 cGy) con HSRT, 3000 cGy (range 200-600 cGy /die) con 3D-CRT. La tossicità è stata valutata in base ai criteri CTCAE versione 4

Risultati: Il trattamento è stato ben tollerato da tutti i pazienti. Non c'è stata evidenza di tossicità acuta né al momento evidenza di tossicità a lungo termine inclusa la necrosi da radiazioni. La sopravvivenza globale mediana calcolata dalla prima diagnosi di cancro è stata di 8,8 mesi. Durante il follow-up 7 pazienti sono deceduti, mentre i rimanenti 6 pazienti sono ancora vivi

Conclusioni: In conclusione, si può dire, nonostante la scarsità dei casi, che vi è un gruppo selezionato di pazienti affetti da recidiva di tumore cerebrale in cui la re-irradiazione può essere uno strumento terapeutico praticabile. La probabilità di radionecrosi con le moderne tecniche di re-irradiazione può essere ridotta. I dati disponibili in letteratura indicano come limitazione al ritrattamento il tempo intercorso tra i 2 trattamenti, che potrebbe essere indicativo di una resistenza primaria

P280

ANALISI DELLA SOPRAVVIVENZA, DELLA RISPOSTA CLINICA E DEI FATTORI PROGNOSTICI NELLA REIRRADIAZIONE DEI TUMORI CEREBRALI PRIMITIVI

M. Santoro¹, M. Molinaro¹, C. Ceccotti², R. Mirabelli¹, E. Greco³, A. Chirillo¹, L.R. Fabiano¹, S. Molica¹, D. Pingitore¹

¹Dipartimento di Onco-Ematologia e ²U.O.C. di Neurochirurgia, Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, ³UO di Oncologia Medica, Ospedale di Lamezia Terme, Italia

Scopo: L'obiettivo primario dello studio è di valutare la sopravvivenza e la qualità della vita dopo re-irradiazione delle forme recidivanti di tumori cerebrali maligni. Il secondo obiettivo è stato quello di valutare l'influenza di alcuni fattori prognostici sulla sopravvivenza.

Materiali e Metodi: Dal gennaio 2005 al dicembre 2014 presso il Reparto di Radioterapia Oncologica dell'Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", quindici pazienti hanno ricevuto un ritrattamento radiante per l'insorgenza di recidive di tumori cerebrali primitivi. L'intervallo tra i due trattamenti consecutivi è stato di almeno 1 anno. Il trattamento è stato effettuato con Radioterapia Conformazionale (3D-CRT). La dose totale di radiazione del primo trattamento è stata di 60 Gy, mentre del secondo trattamento è stata di 40-50 Gy. Durante il follow-up, i pazienti sono stati valutati ad intervalli regolari sia per quanto riguarda l'assunzione di farmaci corticosteroidi sia per il performance status. La risposta radiologica è stata valutata esaminando tutte le metodiche di imaging disponibili, ossia TC, RM e PET. I potenziali fattori prognostici in termini di sopravvivenza sono stati valutati sia nell'analisi univariata che nell'analisi multivariata.

Risultati: Una risposta clinica obiettiva è stata osservata nel 24% dei pazienti. Dei pazienti valutabili, quasi

un terzo ha mostrato una risposta radiologica completa (8%) o parziale (22%). La mediana della sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da progressione (PFS) dopo il ritrattamento sono stati 10,9 e 8,6 mesi, rispettivamente. All'analisi multivariata, sono stati identificati quattro fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza: (1), il performance status prima del ritrattamento ($P = 0,002$), (2), la durata dell'intervallo tra i trattamenti ($P = 0,008$), (3), l'istologia del tumore e (4), la risposta al trattamento iniziale (valori $P, 0.04$). La sopravvivenza mediana per i pazienti con performance status di 0-1 e ≤ 2 è stata del 14,0 e 7,4 mesi, rispettivamente. I pazienti affetti da oligodendrogliomi hanno

mostrato una OS mediana di 27,5 mesi, mentre i pazienti affetti da astrocitoma hanno avuto una OS mediana di 6,9 mesi dopo il ritrattamento. Non sono state evidenziate complicanze a lungo termine del ritrattamento.

Conclusioni: La qualità di vita dopo il ritrattamento e fino alla progressione clinica è stata buona: tutti i pazienti hanno mantenuto la capacità di deambulare autonomamente e sono stati in grado di prendersi cura di sé. In conclusione possiamo affermare che il ritrattamento radiante in pazienti con recidiva di neoplasia cerebrale sembra un'opzione fattibile in pazienti selezionati.

Indice Autori

- Abate G. 130
 Aconstantinesei M. 141
 Adorante N. 234
 Agolli L. 73, 173, 233
 Agostinelli S. 36
 Agresti B. 71, 157
 Agrillo D. 174
 Airolti M. 133
 Alberti D. 80
 Alghisi A. 208
 Alicja Jereczek Fossa B. 24, 72, 76, 93, 94, 175, 194
 Alitto A.R. 126, 199, 200
 Allegratta S. 176
 Allis S. 61, 211
 Aloï D. 123, 191
 Alongi F. 14, 65, 83, 100, 101, 176, 185, 186, 187, 217, 218
 Alpi P. 164, 172
 Amelio D. 244
 Ametrano G. 227, 237
 Amichetti M. 244
 Amisano V. 62, 78
 Ammendolia I. 115, 143
 Amodio N. 60
 Andidero B. 135, 140
 Angelelli A. 146
 Angelini A.L. 128
 Anglesio S. 61, 211
 Angulo Païn E. 93
 Angusti T. 61
 Annese C. 54, 71, 74, 222, 242
 Anselmo P. 80, 217, 226, 239
 Ansuinelli M. 119
 Antognoni P. 95, 101, 163, 172, 220, 232
 Antonucci I. 150
 Apicella F. 182
 Apicella G. 117, 135
 Appanvel A. 200
 Arboscello C. 77, 111, 160, 203
 Arcadipane F. 107, 108, 133
 Arcangeli S. 23
 Arcelli A. 72, 115, 134, 180, 208, 222, 224, 236
 Arcidiacono F. 95, 217, 226, 239
 Ardizzoni A. 85
 Argenone A. 87
 Arisi E. 64
 Aristei C. 76, 82, 239
 Arpa D. 241
 Arrichiello C. 75, 156, 210, 215, 223, 224
 Ascierio P.A. 58
 Ascolese A. 66, 73
 Ascolese A.M. 74, 120, 153, 161, 204, 218
 Assalone P. 74
 Astrua C. 220
 Augurio A. 150, 162, 189
 Autorino R. 54, 245
 Avuzzi B. 78, 79, 194, 196, 197, 200, 201
 Azizi M. 151
 Azria D. 200
 Babini M. 91
 Bacigalupo A. 56, 90, 181
 Badellino S. 220
 Badenchini F. 78, 79, 197
 Bagalà P. 189, 234
 Baiguini A. 124, 206
 Baki M. 54, 153
 Baldaccini D. 110
 Baldazzi V. 96, 210
 Baldissera A. 228
 Balducci M. 71, 118, 126, 130, 245
 Balestrini D. 228
 Ballario R. 217
 Ballestrero A. 56
 Bambace S. 131, 138, 174, 212, 213
 Barbara R. 106, 118, 119
 Barbera F. 206
 Barbero M.P. 170
 Barbieri P. 65, 133
 Barca R. 164, 172
 Bardoscia L. 67, 206, 207
 Barone A. 60, 241
 Barone M. 145
 Barra S. 36, 77, 95, 123, 168, 191
 Bartoncini S. 88, 230
 Barzaghi D. 182, 227
 Basagni M.L. 217
 Basile E. 238
 Basso M. 174
 Bastiani P. 164, 172
 Battagli G. 184
 Battaglia G. 67, 82, 109, 138, 211
 Baushi L. 56, 206, 208
 Bavasso A. 132
 Bazzani A. 94
 Bazzani F. 72
 Becherini C. 96, 210
 Bedini N. 194
 Beghella Bartoli F. 148, 200
 Beldi D. 78, 117, 203
 Belgioia L. 36, 56, 90, 181
 Bellafiore F. 119, 159, 233
 Bellavita R. 76, 239
 Belli G. 142
 Bellia S.R. 241
 Benassi M. 177
 Benevento I. 118, 119
 Berardone S. 163
 Berlinghieri S. 236
 Bernier V. 136
 Bernini M. 54, 153
 Berretta L. 161, 170
 Berretta S. 203
 Bertaccini L. 73, 118, 119, 232
 Berti F. 86, 121
 Bertini F. 115, 208
 Bertocchi M. 140, 190
 Bertocci S. 68, 99, 104, 148, 164, 193
 Bertolini F. 65
 Bertoni F. 65, 95, 133, 163, 215, 216, 238
 Bettini M. 133
 Bevilacqua R. 179
 Bianchi C. 172
 Bianchi S. 54, 153
 Bianco C. 60, 106, 116, 123, 128, 137, 144, 155, 169, 193, 206, 214, 241
 Bini V. 68, 82, 99, 104, 164, 193
 Bisi G. 57
 Blandino G. 90, 181
 Blasi C. 132
 Bocci C. 152, 229
 Boccio P. Del 177
 Bolognesi A. 125
 Bolondi L. 228
 Bolzan C. 119
 Bonaduce S. 98, 163
 Bonetta A. 95
 Bonetti N. 69
 Bonfili P. 104, 175
 Bono M. 122, 129, 167, 203
 Bonome P. 34, 147, 159, 173, 244
 Bonomo P. 29, 60, 66, 81, 132
 Bonora M. 92
 Bonù M. 69, 207
 Bonzano E. 77, 191
 Bordonaro L. 102, 103, 191, 219, 241
 Borghesi S. 68, 99, 104, 148, 164, 193
 Borghetti P. 64, 69, 124, 206, 207, 208

- Borrelli D. 87, 227, 237, 242
 Borsatti E. 89
 Bortolus G. 95
 Borzi G.R. 102, 103, 191, 219, 241
 Borzillo V. 58, 87, 201
 Bosetti D. 194, 201
 Boso C. 120
 Boterberg T. 136
 Botma A. 200
 Bottalico L. 75
 Botti A. 97, 108, 196, 243
 Bove G. 225
 Boz G. 89
 Bracci S. 173, 233
 Bracco F. 220
 Brambilla M. 62, 165, 182
 Bresciani S. 171
 Briganti T. 105, 109
 Broggi S. 125, 171, 183, 188
 Brogna A. 94
 Brookes A. 200
 Bruni A. 163, 215, 216, 238
 Bruni, C. 209
 Bruno F. 75
 Buccianti P. 97
 Buglione M. 56, 64, 67, 69, 124, 206, 207, 208
 Bulzonetti N. 141, 154
 Bunkheila F. 132
 Buonfrate G. 68, 99, 104, 148, 164, 193
 Burr T. 200
 Busato F. 86, 121
 Busnardo E. 187
 Bussu F. 245
 Buwenge M. 115

 Cabras F. 146, 198
 Caccavari A. 106
 Cadavid A. 63, 222, 235
 Cadei G. 170
 Cagli B. 145
 Cagni E. 97, 108, 243
 Caiazzo R. 141
 Caivano D. 173, 233
 Calabrese I. 134
 Calandrella M.L. 104, 175
 Calandrino R. 125, 171, 183, 187, 188, 198
 Camaioni A. 106
 Camarda M. 86, 168
 Cambria R. 72, 76, 88, 94, 175
 Cameron A. 136
 Caminiti G. 114, 149, 167, 189
 Cammarota F. 58, 237, 242
 Cammelli S. 54, 63, 64, 71, 72, 74, 85, 115, 128, 130, 134, 135, 143, 166, 180, 192, 204, 208, 221, 222, 224, 236, 242
 Campanella B. 73, 119, 147, 173, 183, 232, 244
 Campitelli M. 166
 Campoccia S. 146, 198
 Candini D. 63, 222, 235
 Candita L. 54, 153
 Canistro A. 240
 Canonico P.L. 91
 Cantarella M. 97, 110, 129
 Capezzali G. 59, 233
 Caponigro G. 102, 103, 189
 Caponio R. 163
 Cappelli S. 96, 125
 Capuccini J. 85, 204
 Caputo M. 72, 175
 Caracciolo D. 57
 Caracò C. 58
 Caraffini B. 69, 207, 208
 Carai A. 146, 198
 Carau B. 194
 Caravatta L. 71, 74, 84, 117, 146, 157, 158, 166, 178, 180, 204, 213, 242
 Carbone S. 131, 138, 174, 212, 213
 Carbone S.F. 184, 211
 Carbonini C. 220
 Carcaterra M. 118, 119, 170
 Cardinali M. 59, 233
 Carfagno T. 67, 82, 109, 138, 184, 211
 Cargin S. 91
 Carillo V. 196, 201
 Carissimi G. 130
 Carnevale A. 147, 183, 230
 Carnevale M. 125, 145, 209, 225
 Caroli A. 117, 182
 Carosi A. 95, 209
 Carrara M. 194
 Carta G.A. 66, 90, 125
 Caruso C. 106
 Casale M. 226, 239
 Casali B. 89
 Casamassima F. 75, 156, 210, 215, 223, 224
 Casanova Borca V. 196, 201
 Casella D. 54, 153
 Caserta D. 173
 Caspiani O. 118
 Castagna R. 205
 Castaldini L. 228
 Castellano A. 137
 Castellucci P. 208
 Castrezzati E. 236
 Castrovillari F. 83, 185
 Catani D. 166
 Cattani F. 72, 76, 88, 93, 194, 246
 Cattari G. 89, 171
 Catucci F. 200
 Cavagnini R. 56, 206, 207, 208
 Cavalleri S. 185, 186
 Cavedon C. 91
 Cazzaniga L.F. 114, 220
 Cazzulo E. 170
 Ceccarelli C. 68, 99, 104, 148, 164, 193
 Cecconi A. 72, 76
 Ceccotti C. 247
 Cecere A. 110
 Cecere G. 180
 Ceci F. 208
 Cefalogli C. 103, 121, 150
 Cella L. 115, 142
 Cellini F. 84, 179, 213
 Ceni V. 151
 Cerasani M. 104, 175
 Cerizza L. 172
 Cernusco N.L.V. 139
 Cervo E. 83, 126, 139, 159, 185, 214, 216, 247
 Cespuglio D. 141, 149
 Chang-Claude J. 200
 Chiacchierarelli L. 232
 Chiantera V. 166
 Chiappella A. 57
 Chiara A. 84, 125, 171, 188, 198
 Chiari R. 6
 Chiarlone R. 77, 111, 160, 203
 Chierichetti F. 244
 Chiesa S. 43, 126
 Chiloiro G. 126
 Chiola I. 56, 181
 Chiostrini C. 118
 Chirico L. 80, 217
 Chirillo A. 106, 116, 120, 126, 139, 159, 202, 216, 247
 Chiruzzi C. 147, 155
 Chiti A. 204
 Ciabatti C. 71, 81, 157
 Ciabattoni A. 125, 145, 225
 Ciaglia G. 80
 Ciammella P. 89, 108, 243
 Ciammetti G. 64
 Cianchetti M. 244
 Ciancia R. 112, 113
 Ciardo D. 194
 Ciarmatori A. 216
 Ciccarelli S. 206, 208
 Cicchetti A 201
 Ciccone V. 145, 225
 Cicoria A.M. 131, 138, 174, 212, 213
 Cicoria G. 85
 Ciliberti M.P. 68, 154
 Ciliberto G. 58
 Cilla S. 54, 63, 64, 71, 74, 130, 135, 143, 166, 180, 192, 204,

- 208, 221, 222, 242
Cima S. 166
Ciocca M. 194
Ciolfi S. 54, 221
Ciscognetti N. 203
Cittadini G. 181
Ciurli E. 92
Clemente M.A. 110, 111, 240
Clemente S. 75, 234
Clerici E. 66, 73, 74, 120, 153, 161, 204, 218
Coccorullo Z. 140
Cocuzza P. 96, 97, 105, 109, 110, 129, 139
Cogliandro A. 145
Colangione M. 179
Colangione S.P. 72, 76, 93, 194
Collo C. 170
Colombo A. 95
Colozza M. 80
Comi S. 76, 93
Comito T. 66, 73, 74, 153, 161, 204, 218
Compagnone G. 128, 134, 208, 236
Configliacco E. 123, 191
Conson M. 115, 142
Consorti R. 125, 225
Conte T. 166
Coppa L. 115
Coppolino F. 35
Coraggio G. 110, 129, 156, 245
Corletto D. 220
Cornacchia S. 131
Corsa P. 110, 240
Cortesi A. 72, 74, 115, 134, 208, 224, 236
Corti L. 81, 86, 121, 174
Corvari B. 130, 200
Corvò R. 36, 56, 77, 90, 123, 168, 181, 191, 231
Cosentino D. 83, 185, 214
Cosimelli M. 179
Cossa S. 110, 111, 240
Cossu M. 211
Costa L. 64, 67, 124
Costantini F. 68
Costantini S. 233
Costantino N. 123, 144, 241
Cox C. 118, 119
Cox M.C. 118
Cozzaglio C. 208
Cozzarini C. 78, 79, 84, 187, 188, 195, 196, 197, 198, 201
Cozzi L. 74
Cozzi S. 78, 203
Crastolla A.M. 68, 154
Craus M. 64
Cristaudo A. 110
Cristiano O.A. 182, 227
Cristofaro C. 136, 180
Crociani M. 67, 82
Cucchiara T. 100, 176
Cucci E. 222
Cuccia F. 122, 141, 149
Cucciarelli F. 59, 233
Curcio B. 225
Currà M.F. 50
Curvietto M. 58
Cuscunà D. 204
D'Agostino G. 66, 73, 120
D'Agostino G.R. 74, 153, 161, 204, 218
D'Agostino R. 74, 131, 138, 153, 161, 174, 204, 212, 213, 218
D'Agostino S. 163
D'Aiuto M. 87
D'Ambrosio C. 133
D'Ambrosio M.S. 170
D'amico D. 83, 185, 214
D'Angelillo R.M. 55, 70, 158, 183, 212
D'Angelo E. 215
D'Angelo E. 65, 133, 238
D'Avella D. 121
D'Avenia P. 86, 168
D'Avino V. 142
D'Errico V. 241
D'Ippolito E. 115
D'Urso P. 209
Dall'Oglio S. 91
Dalla Torre F. 204
Damiani A. 199
Daniele A. 182
Davidson S. 200
Dawotola D. 192
De Iudicibus C. 244
De Luca S. 211
De Carolis V. 120
De Caterina R. 110
De Chiara V. 225
De Cobelli F. 183
De Cobelli O. 72, 94
De Felice F. 141, 176, 196, 209
De Francesco I. 141
De Ingunza Barón L. 93, 149
De Liguoro M. 108, 243
De Luca C. 54, 71, 84, 153, 205, 213
De Luca Cardillo C. 54, 71, 153, 157
De Majo R. 68, 99, 104, 148, 164, 193
De Marco G. 65, 163
De Nardi P. 183
De Nicola A. 234
De Ninno M. 143
De Nunzio G. 137
De Paoli A. 89, 184
De Pascalis G. 75
De Paula U. 106
De pinta C. la 63, 222, 235
De Renzi F. 107
De Ridder M. 89
De Rose F. 47, 66, 73, 74, 120, 153, 161, 204, 218
De Ruyscher D. 200
De Salvo S. 162
De Sanctis V. 49, 118, 119, 159, 173, 244
De Santis C. 147, 200
De Tommaso C. 205
Deantoni C. 195, 198
Deantoni C.L. 84, 171, 188
Deantonio L. 62, 91, 117, 135
Degli Esposti C. 78, 196, 197, 201, 228
Deiana D. 198
Deidda M.A. 117, 157, 158, 178
Deli A.M. 125, 183
Delia P. 135, 140, 162
Delishaj D. 110, 129
Dell'Acqua V. 88, 246
Dell'Oca I. 84, 125, 171, 187
Della Bosca E. 192
Della Puppa A. 121
Della Vittoria Scarpati G. 68, 150, 154
Delli Paoli C. 71, 157, 172
Delmastro E. 89, 171
Deodato F. 54, 63, 64, 71, 72, 74, 115, 130, 134, 136, 143, 166, 180, 192, 204, 208, 221, 222, 224, 236, 242
Depenni R. 65
Desideri I. 54, 153
Dessi M. 117, 157, 158, 178, 194
Destito A. 106, 116, 123, 128, 137, 144, 155, 169, 193, 202, 206, 214
Detti B. 90, 96, 125, 210
Dettori M. 178
Devicienti S. 68, 154
di Cristino D. 177, 209
Di Monte I. 163
Di Bartolomeo M. 180, 192, 222
Di Bassiano F. 114
di Benedetto R. 182
Di Biase M. 102, 103, 127
Di Biase S. 98, 127, 162
Di Brina L. 54, 66, 96, 132, 153
Di Carlo C. 98, 162, 189
Di Cerce R. 143
Di Cesare E. 104, 175
Di Cosmo D. 131, 138, 174, 212, 213

- Di Dia A. 142
 Di Donato A. 55, 70, 145, 156, 158, 183, 212, 226, 230
 Di Franco R. 58, 80, 87, 201
 Di Gennaro D. 225
 Di Genova D. 104, 175
 Di Grazia A.M. 102, 103, 191, 219, 241
 Di Lallo A. 192, 204
 Di Leone A. 148
 Di Lullo L. 63, 64, 71, 74, 136, 143, 166, 180, 204, 221, 222, 242
 Di Murro L. 95
 Di Muzi N.G. 125
 Di Muzio J. 107, 108, 133
 Di Muzio N. 79, 84, 183, 188, 195, 198
 Di Muzio N.G. 171, 187
 Di Palo S. 183
 Di Paola G. 83, 187
 Di Perna M. 54, 60, 66, 81, 132, 153
 Di Pilla A. 102, 103, 127
 Di Rocco E.A. 119
 Di Santo S. 98, 177, 234
 Di Staso M. 104, 175
 Di Stefano A. 143, 166
 Di Tommaso M. 98, 150, 177
 Di Tullio P.G. 85
 Díaz Díaz V. 93, 149
 Díaz Gómez L. 93, 149
 Dicuonzo S. 94, 246
 Didona A. 239
 Digesù C. 63, 64, 71, 74, 135, 143, 166, 192, 204, 221, 222
 Dinapoli N. 136, 199, 200
 Dionisi F. 244
 Dipalma B. 241
 Dispinzieri M. 72
 Djan I. 72, 115, 208, 224
 Doino D.P. 101, 172, 232
 Dominguez J. 63, 235
 Donativi M. 137
 Donini E. 224, 228
 Donis L. 91, 203
 Donn E. 110
 Donno E. 111, 240
 Draghini L. 28, 84, 95, 213, 217, 226, 239
 Dragoni L. 109
 Dunlop A. 175
 Dunning A. 200
- El Jaouni M. 110, 240
 Elia M. 194
 Elliott R. 200
 Elmo M. 182, 227
 Engels B. 89
- Ennadir A. 174
 Enrici R. Maurizi 34, 73, 118, 119, 147, 159, 173, 183, 232, 233, 244
 Erba P.A. 96
 Ermacora A. 112, 113
 Errico A. 131, 138, 174, 212, 213
 Escribano M. 63, 222, 235
 Esposito A. 58
 Esposito G. 98
 Esposito M. 75, 234
 Evangelista G. 129, 149, 167
 Everaert H. 89
- Fabbietti L. 233
 Fabiano L. 169, 202
 Fabiano L.R. 120, 126, 139, 159, 216, 247
 Fabiano R.L. 169
 Fabrini M.G. 96, 105, 109, 110, 129, 139, 156, 245
 Fabrizio G. 180
 Facoetti A. 92
 Faggioni L. 139
 Falautano L. 214
 Falco M.D. 234
 Falcone A. 97
 Falivene S. 58, 80, 87, 201
 Fanelli A. 75, 156, 210, 215, 223, 224
 Fanetti G. 94
 Fanti S. 85, 134, 208
 Farace P. 244
 Faraci L. 115
 Farè S. 147
 Farella A. 115, 142
 Farigu R. 117, 157, 158, 178
 Farina E. 54, 134, 192, 222, 236
 Farioli A. 236
 Farnetti E. 89
 Fatigante L. 105, 109, 139
 Fattori B. 105, 109
 Fava P. 220
 Favia A. 131
 Fazio I. 82, 84, 213, 214
 Federico E. 170
 Fellin F. 244
 Feltre L. 114
 Fenu F. 59
 Ferella L. 104, 175
 Ferioli M. 72
 Ferrante D. 182
 Ferrara E. 78, 165, 203
 Ferrara T. 117, 157, 158, 178
 Ferrario S. 72
 Ferrazza P. 96, 105, 109, 110, 129, 139, 245
 Ferrera G. 100, 113, 114, 122, 149, 167, 176, 188, 189, 203
- Ferri L. 170
 Ferro M. 54, 63, 71, 74, 126, 135, 143, 221, 222, 242
 Fersino S. 65, 83, 100, 101, 176, 185, 186, 187, 217, 218
 Fiammelli R. 204
 Fiandra C. 75, 234
 Fiduccia P. 121
 Fierro M.T. 220
 Figlia V. 113, 114, 122, 129, 149, 167, 176, 188, 189
 Filippi A.R. 15, 57, 88, 220, 229, 230
 Filippone F.R. 114
 Finotto S. 120
 Fionda B. 200, 245
 Fiore M. 1, 4, 183, 212, 226
 Fiore M.R. 92
 Fiorentino A. 65, 83, 100, 101, 176, 185, 186, 187, 217, 218
 Fiorentino G. 170
 Fiorino C. 78, 79, 84, 183, 187, 188, 195, 196, 197, 198, 201
 Fiorino M.G. 143
 Floreno B. 55, 70, 156, 158, 212
 Fodor A. 79, 84, 125, 171, 187, 188, 198
 Fodor C. 72, 76, 88, 93, 94, 194, 235, 246
 Fogliata A. 66, 74
 Fondelli S. 164, 172
 Foroni R. 91
 Fortunato M. 220
 Foscarini F. 64, 124, 206
 Fossati P. 92
 Frakulli R. 63, 72, 115, 130, 180, 221, 224, 236
 Francavilla M.C. 205
 Franceschi M. 97
 Franceschini D. 66, 73, 74, 153, 204, 218
 Franceschini G. 148
 Franceschini M. 155, 200
 Franchin G. 112, 113
 Francia C.M. 94
 Franco P. 88, 107, 108, 133, 196, 201, 229, 230
 Francolini G. 90, 96, 125, 210
 Francomacaro F. 227, 237, 242
 Franzese C. 66, 73, 74, 120, 153, 161, 204, 218
 Franzese P. 104, 175
 Franzone P. 117, 161, 170
 Frasca S. 155
 Frascino V. 126, 200
 Frassine F. 124, 207
 Frata P. 236
 Frau B. 178
 Frezza G. 71, 72, 85, 95, 128,

- 130, 134, 180, 192, 208, 224, 228, 236
 Frezza G.P. 242
 Frigerio M. 220
 Frosina P. 135, 140
 Fuccio L. 180, 192
 Furfaro I. 60, 66, 81, 132
 Furlan C. 112, 113
 Fusella M. 78
- Gabriele P. 89, 142, 171
 Gaito S. 163, 216
 Galani D. 125, 171, 183
 Galardi A. 172
 Galaverni M. 108, 243
 Galdieri A. 154
 Galeandro M. 89, 108, 243
 Galli J. 245
 Galligioni E. 244
 Galuppi A. 71, 115, 166, 208
 Galvagno E. 147, 232
 Gambacorta M.A. 37, 166, 179, 180, 245
 Gambacorta N. 184
 Gambaro G. 91, 203
 Gambirasio A. 114
 Gardani G. 151
 Garduño Sánchez S. 93, 149
 Garelli S. 36, 168, 231
 Garibaldi C. 72, 76
 Garibaldi E. 89, 95, 171, 196, 201
 Garofolo S. 90
 Garrè M.L. 123
 Garzino Demo P. 133
 Gasperi C. 148
 Gastaldi E. 203
 Gatta R. 199, 200
 Gatti M. 142
 Gaudiano C. 25
 Gaudino A. 73, 161
 Gaudino D. 55, 158
 Genazzani A.A. 91
 Gennari P.G. 68, 99, 104, 148, 164, 193
 Genovesi D. 31, 98, 102, 103, 110, 121, 127, 150, 162, 177, 179, 189, 234
 Gentile G. 183
 Gentilini G. 246
 Gentilini O. 93
 Gerardi M.A. 93, 94
 Gherardi F. 72, 93
 Ghidelli L. 115
 Ghidini A. 65, 133
 Ghigi G. 241
 Ghirardelli P. 64, 67, 124
 Giaccherini L. 72, 180, 221
 Giacobazzi P. 65, 163, 216, 238
- Giacomelli I. 66, 90, 132
 Giacometti M. 59
 Gijaj Levra N. 65, 83, 100, 101, 176, 185, 186, 187, 217, 218
 Gijajlevra N. 100
 Giancaterino S. 234
 Giandini T. 194
 Giannarelli D. 58
 Giannelli F. 123, 168
 Gianni L. 183
 Giannini M. 86, 168
 Gianolli L. 187
 Giglioli F.R. 75, 229, 234
 Gigliotti C. 195
 Gioia G.C. Di 221
 Giordano M. 180
 Giorgetti C. 86, 168
 Giorgi C. 239
 Gipponi S. 124
 Girelli G. 78, 196, 197, 201
 Giudice E.A. 177
 Giudici S. 140, 190
 Giugliano F.M. 58, 87, 227, 237, 242
 Giusti M. 209
 Gonnelli A. 110
 González Calvo E. 93, 149
 Gottardo S. 101, 172, 232
 Grandinetti A. 156
 Grapulin L. 118, 119
 Grasso R. 182
 Gravina G.L. 104, 175
 Greco A. 147, 159, 244
 Greco C. 1, 118, 183, 230
 Greco D. 56, 64, 206
 Greco E. 120, 141, 149, 247
 Grespi S. 75, 156, 210, 215, 223, 224
 Greto D. 90, 125
 Gri G. 114
 Grifa F. 63, 64, 135
 Grilli B. 164, 172
 Grillo A. 129, 149, 188
 Grillo F. 77, 181
 Grillo Ruggeri F. 77
 Grimaldi A.M. 58
 Grimaldi L. 236
 Grimaldi P. 118
 Gritti G. 114, 220
 Grondelli C. 89, 108, 243
 Grosso M. 107
 Grosso P. 60, 75
 Gruppuso V. 141
 Gualea M. 152
 Guarneri A. 88, 220, 229, 230
 Gucci M. 113, 129, 149, 176, 188, 189, 203
 Guenzi M. 52
 Guerrisi F. 111
- Guffi M. 78, 135
 Guglielmi G. 110
 Guida C. 182, 227
 Guida M. 111
 Guidi G. 215, 216
 Guido A. 180, 208, 224
 Gumina C. 125, 183
 Gusinu M. 123, 231
 Gutiérrez Enríquez S. 200
 Gutiérrez Bayard L. 149
 Gutiérrez L. 93, 149
- Hasegawa A. 92, 194
 Hernanz R. 222, 235
 Hervas A. 63
 Hoorens A. 89
- Iamundo De Cumis I. 117, 157, 158, 178, 194
 Ianiro A. 54, 74, 135, 221, 222, 242
 Iannace F.A. 83, 185, 214
 Iannacone E. 114
 Iannalfi A. 92
 Iannelli A. 240
 Iannone T. 107
 Iati G. 94, 219
 Ielo I. 219, 238
 Iervolino C. 182, 227
 Iftode C. 66, 73, 74, 120, 153, 161, 204, 218
 Improta I. 78, 196, 197, 201
 Incandela F. 90
 Incerti E. 84, 187
 Indrieri P. 83, 185, 214
 Infusino E. 230
 Ingrosso G. 95, 209
 Ingrosso M. 192
 Innocente R. 184
 Iori M. 16, 97
 Iorio V. 242
 Iotti C. 78, 89, 95, 97, 108, 196, 201, 243
 Ippolito E. 55, 70, 145, 156, 158, 192
 Italiani M. 226, 239
 Iurato, A. 183, 230
 Ivaldi G.B. 152, 229
 Janssens G. 136
 Jereczek B. 235
 Jereczek B.A. 72, 76, 88, 93, 175, 194, 246
- Källi M. 114
 Khouzai B. El 120
 Kirienko M. 187
 Kollmeier M. 194
 Krenqli M. 62, 78, 91, 135, 165, 182, 203

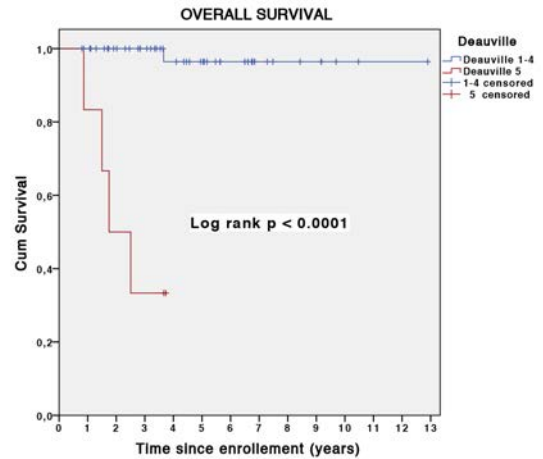
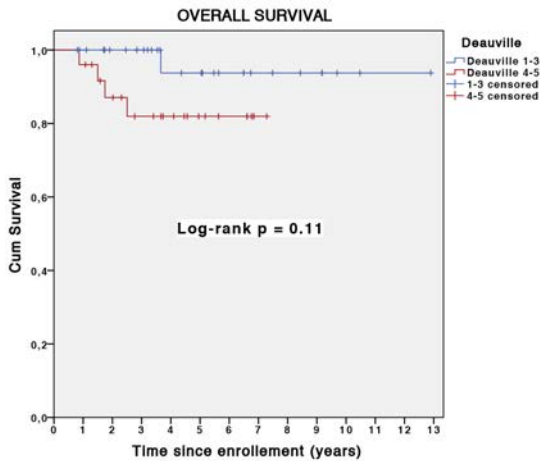
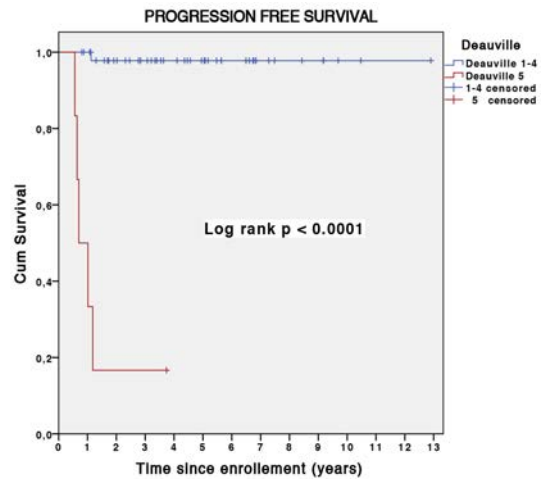
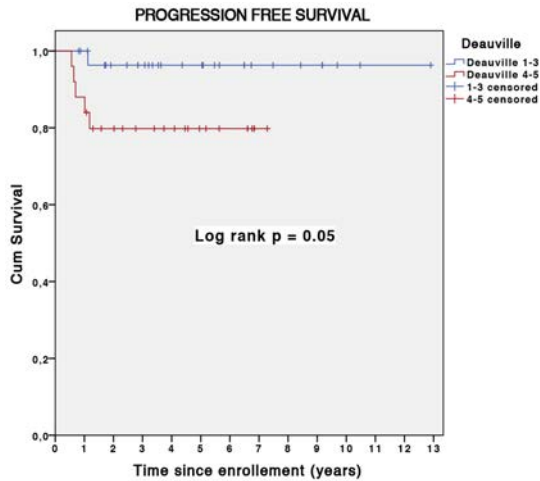
- Krengli M.F. 117
 Labropoulos F. 54, 63, 71, 135, 166, 204, 221, 222, 242
 Lacaria M. 126, 128, 139, 155, 159, 216, 247
 Laganà S. 241
 Lagana, G. 159
 Lagreca C. 143
 Laliscia C. 97
 Lalondrelle S. 175
 Lamacchia A. 131, 138, 174, 212, 213
 Lamanna G. 90, 123, 181
 Lambin P. 200
 Lancellotta V. 82, 179
 Lancia A. 95, 209
 Lanfranchi B. 163, 215, 216
 Lanza F. 80
 Lanzillo A.M. 178
 Lastrucci L. 68, 99, 104, 148, 164, 193
 Lattuada P. 220
 Laudati A. 220
 Lauriola P. 240
 Lazzari G. 68, 150, 154
 Lazzari R. 88, 93, 175, 246
 Legge F. 166
 Lekaj M. 81, 174
 Leonardi M.C. 88, 93, 246
 Leonulli B. Grilli 164
 Levis M. 57, 88, 230
 Levote M. 126, 139, 159, 216, 247
 Liardo R.L.E. 179
 Lioce M. 61, 98, 143, 146, 163
 Liserre R. 124
 Lisi R. 154, 196
 Liuzzi R. 115, 142
 Livi L. 54, 60, 66, 71, 81, 90, 96, 125, 132, 153, 157, 172, 210
 Lo Casto A. 113, 129, 149, 188, 189, 203
 Lobefalo F. 73
 Locatelli F. 192
 Loffreda M. 170
 Loi G. 62, 135
 Loi M. 54, 90, 125, 153, 210
 Lombardi G. 121
 Lombardo E. 110, 128, 129
 Longhi M. 91
 Lopci E. 204
 Lora O. 86
 Loreggian L. 81
 Lovino G. 131, 138, 174, 212, 213
 Lozza L. 147, 200
 Luca N. 113, 114, 122, 203
 Luciani, M. 118
 Lucido M.R. 140, 190
 Ludovini V. 80
 Lugini A. 200
 Luini A. 93
 Lupattelli M. 40, 179, 184, 239
 Luppi G. 133
 Luraschi R. 76, 246
 Luzi S. 126, 200
 Macchia G. 54, 63, 64, 71, 72, 74, 115, 130, 134, 135, 143, 166, 180, 184, 192, 204, 208, 221, 222, 224, 236, 242
 Macchia M. La 59, 233
 Macchiarella V. 82
 Maddalo M. 64, 67, 69, 208
 Maffioletti L. 114
 Maggi S. 59, 233
 Maggio A. 142, 196, 201
 Maggio F. 77, 140, 190
 Maghella F. 130
 Magi S. 228
 Magli A. 105
 Magnani C. 78, 203
 Magnante A.L. 154
 Magnate A.L. 176
 Magrini S.M. 56, 64, 67, 69, 124, 206, 207, 208
 Mahé M.A. 89
 Maiello E. 110, 111
 Maines F. 244
 Maisonneuve P. 246
 Malcangi C.M. 131, 138, 174, 212, 213
 Malinverni G. 95
 Mameli A. 230
 Manazzale V. 192
 Mancosu P. 16, 66, 75, 234
 Mancuso A. 60, 66, 81, 132
 Mancuso F. 119, 173, 244
 Mandeville H. 136
 Manfreda I. 91
 Manfredi B. 97
 Manfrida S. 74, 84, 148, 204, 213
 Mangiantini M. 110, 111, 240
 Mangili P. 84, 125, 171, 187, 188
 Mangoni M. 32
 Mantello G. 38, 59, 179, 233
 Mantini G. 54, 192, 199, 200
 Mantovani C. 220
 Marafioti L. 83, 185, 214
 Maranzano E. 80, 84, 95, 179, 213, 217, 226, 239
 Marazzi F. 148, 180
 Marcenaro M. 231
 Marchesano D. 148
 Marchese R. 68, 150, 154
 Marengo M. 85, 236
 Margheriti V. 120, 126, 139, 159, 202, 216, 247
 Margheriti V.M. 123, 144, 241
 Mariano G.A. 74
 Marinelli I. 72, 115, 130
 Marino C. 75, 234
 Marino D. 120
 Marino F. 120
 Marino L. 102, 103, 191, 219, 241
 Mariucci C. 76, 239
 Marogna S. 146, 198
 Marra E. 220
 Marrone G. 232
 Marsella A.R. 68, 154
 Martelli M. 119
 Martelli O. 106, 228
 Martilotta A. 83, 185, 214
 Martin G. 225
 Martinetti M.T. 196
 Martino A. 80
 Martorana G. 208
 Marucci M. 166
 Marvaso G. 60
 Marziano C. 111
 Mascia I. 115
 Mascioni F. 86, 168
 Maselli G. 63
 Masetti R. 148
 Masi G. 97
 Masiello V. 148
 Masini L. 62, 91, 135, 165
 Masoni T. 241
 Massacesi M. 222
 Massafra R. 61, 98, 143, 163
 Massenzo A. 83, 185
 Mastinu G. 198
 Mastracci L. 181
 Mastrangeli F. 177
 Matrone F. 76, 239
 Mattace Raso M. 135, 140
 Mattana F. 95
 Matteucci F. 96, 105, 109, 110, 129, 139, 245
 Matteucci P. 156, 158, 183, 230
 Mattiucci G.C. 64, 71, 148, 200, 221, 242, 245
 Maucieri A. 72
 Maurizi F. 95, 132
 Maurizi-Enrici R. 179
 Mauro R. 235
 Mazza M. 132
 Mazzarella C. 126
 Mazzarotto R. 91, 134
 Mazzei E. 106, 116, 123, 128, 137, 144, 155, 169, 193, 202, 206, 214

- Mazzeo E. 65, 133, 215
 Mazzola R. 3, 65, 83, 100, 101, 129, 176, 185, 186, 187, 217, 218
 Mazzonello A. 214
 Mazzonello I, A. 82
 Mazzoni L. 137
 Mazzotti V. 87
 Mazzuoli L. 170
 McBride S. 194
 McQuaid D. 175
 Meacci F. 60, 66, 81, 125, 132
 Meaglia I. 152, 229
 Meattini I. 54, 153
 Meduri B. 45, 65, 133, 163, 215, 238
 Meglio M. 91
 Melano M. 133
 Menichelli C. 75, 156, 210, 215, 223, 224
 Meregalli S. 95, 151
 Merlotti A. 220
 Mesisca V. 128
 Micera R. 97, 108, 243
 Michele M. Di 106
 Micheletti S. 241
 Michieli M. 112, 113
 Midena E. 120
 Midili F. 219
 Migliazza D. 214
 Mignogna S. 54, 63, 64, 74, 130, 180, 204, 242
 Milanese L. 56, 90, 123, 181, 191
 Milanese M.L. 191
 Milani A. 115, 224
 Milazzotto R. 209
 Milella A. 61, 98, 143, 146, 163
 Milesi V. 147
 Minelli M. 106
 Minenza E. 80
 Minguzzi N. 241
 Minissale A. 107
 Minniti G. 119, 232, 233, 244
 Mino A. Di 209
 Mirabelli R. 120, 247
 Miranti A. 142, 171
 Mirri M.A. 125, 145, 225
 Missere M. 64
 Mistrulli L. 118, 119
 Mohammed Lamin L. 65, 215, 238
 Molè R. 106, 116, 123, 128, 137, 144, 155, 169, 193, 202, 206, 214
 Molfese E. 55, 70, 145, 156, 158, 183, 212, 226
 Molica S. 120, 247
 Molinaro M. 120, 126, 139, 159, 169, 202, 216, 247
 Molinaro M.A. 106, 116, 123, 128, 137, 144, 155, 193, 206, 214
 Mollo D. 119
 Molteni M. 101
 Monari F. 85, 134
 Mongelli V. 238
 Mongioj V. 147, 155
 Monis M. 68, 154
 Montagnoli R. 173
 Montalto A. 173, 183
 Montani L. 86, 168
 Montero A. 235
 Montesi G. 76
 Monti A. 220
 Montini G.C. 85
 Montisci M. 233
 Montrone S. 97, 109, 110, 129
 Morandini V. 236
 Moraschi M. 73
 Mordacchini C. 101, 220, 232
 Morelli E. 60
 Morelli F. 111
 Moretti R. 208
 Morganti A.G. 54, 63, 85, 115, 128, 134, 135, 180, 192, 208, 236, 242
 Morganti AG. 64, 71, 74, 130, 221, 222
 Moricon U. 175
 Morlino S. 194
 Moro G. 95, 160
 Moroni G. 132
 Morra A. 88, 93, 246
 Morrone P. 225
 Mortellaro G. 113, 114, 188, 189, 203
 Moschetta M. 146
 Mossa B. 173
 Mossa S. 146, 198
 Motisi L. 130
 Motta M. 192
 Mozzillo N. 58
 Munafò T. 110, 240
 Muni R. 114
 Munoz F. 89
 Muntoni C. 90, 125, 210
 Murgia, A. 209
 Murialdo R. 56
 Musacchio M. 63
 Musettini G. 97
 Musio D. 118, 119, 130, 141, 154, 176, 196, 209
 Muti, M. 217, 226
 Muto M. 94
 Muto P. 58, 80, 87, 201
 Naccarato S. 83, 186, 187
 Nanni S. 68, 99, 104, 148, 164, 193
 Napoli F. 117, 182
 Nardone A. 61, 98, 143, 146, 163
 Nardone V. 67, 82, 109, 138, 184, 211
 Narici S. 173
 Natalicchio I. 150
 Natoli C. 110
 Natuno A. 131, 138, 174, 212, 213
 Nava M. 147
 Navarria P. 66, 73, 74, 120, 153, 161, 204, 218
 Necchia R. 98, 143, 163
 Negri A. 86
 Negrini G. 228
 Neri E. 241
 Nicolato A. 91
 Nicoli D. 89
 Nicosia L. 73, 118, 119, 147, 183, 184, 232, 233
 Niespolo R.M. 151
 Nikolaou A. 68, 150, 154
 Nill S. 175
 Nori J. 54, 153
 Noris Chiorda B. 84, 171, 188, 195, 198
 Norkus D. 89
 Noulas S. 81
 Novario R. 172, 232
 Ntreta M. 192, 208, 224
 Nunzi M. 80
 Nuzzo M. 54, 63, 64, 74, 102, 135, 143, 166, 180, 192, 204, 208, 221, 222, 242
 Olmetto E. 60, 81, 132
 Orecchia A. 161, 170
 Orecchia R. 72, 76, 88, 92, 93, 94, 175, 194, 235, 246
 Orefici E. 146, 198
 Orlacchio A. 221
 Orlandi E. 9
 Orlandi F. 110
 Orlandi M. 97
 Orlandini G. 82
 Oro F. 157, 158, 178
 Orrù S. 194
 Orsatti M. 27, 77, 140, 190
 Orsingher L. 97
 Orzalesi L. 54, 153
 Osti M. 184
 Osti M.F. 34, 73, 119, 159, 173, 179, 183, 232, 233
 Osti, M.F. 34, 73, 159, 232, 233, 244
 Ottone M. 236
 Pace M.P. 86, 168

- Pacelli F. 143
 Pacelli R. 115, 142
 Padovano B. 155
 Pagana A. 179
 Paglia L. La 82, 214
 Païar F. 60, 66, 81, 132
 Pausco M. 86
 Palazzari E. 184
 Palazzi M. 220
 Palermo F. 192
 Palla M. 58
 Palloni T. 125, 145, 225
 Palma G. 142
 Palmeri A. 113, 122, 189, 203
 Palmieri G. 58
 Palmieri T. 108, 243
 Palombarini M. 71, 130, 196, 201, 228
 Palorini F. 78, 196, 197, 201
 Paludetti G. 245
 Palumbo A. 196
 Palumbo F. 143
 Palumbo I. 76, 239
 Palumbo V. 66
 Pambuku A. 121
 Panciani P. 124
 Pancrazi F. 139
 Pandini S. 67, 207
 Pandini S.A. 124
 Panichi M. 96, 156, 245
 Pansini F. 94
 Paoletti L. 164, 172
 Paolini M. 62, 135, 165
 Paone M. 58
 Papa A. 56
 Parente S. 104, 175
 Parisi A. 72, 110, 224, 228
 Parisi E. 241
 Parisi S. 84, 110, 111, 213, 240
 Parrozzani R. 120
 Pascali A. 61, 98, 1633
 Pasetti M. 84, 125, 171, 187, 188, 195
 Pasinetti N. 64, 67, 69, 206
 Pasqualetti F. 96, 97, 245
 Passoni P. 79, 84, 183
 Pastina P. 67, 82, 109, 138, 184, 211
 Pastore F. 142
 Pastore G. 75, 156, 210, 215, 223, 224
 Pastorino A. 168
 Paulicelli E. 131
 Pecora E. 126, 139, 159, 216, 247
 Pedretti S. 56, 69, 124, 207
 Pegurri L. 64, 67, 124, 206
 Pei X. 194
 Pelle E. 220
 Pepe Milizia M.R. 205
 Pepe A. 220, 227
 Perdonà S. 201
 Pergolizzi S. 84, 94, 135, 140, 162, 191, 213, 219
 Perna L. 125, 171, 195, 198
 Perna N. 163
 Pernici P. 68, 99, 104, 148, 164, 193
 Perotti C. 62
 Perrella G. 166
 Perrone A. 240
 Perrone L. 137, 206
 Perrone M. 130
 Perrotti F. 150, 177, 234
 Perrucci E. 46, 82
 Persichetti P. 145
 Petazzi E. 220
 Petrillo A. 58
 Petrini I. 156
 Petrone T. 75
 Petrongari M.G. 118
 Petrucci A. 145
 Petrucci R. 151
 Pettinato C. 85
 Piazzolla E. 110, 240
 Picardi V. 54, 63, 74, 135, 143, 179, 180, 184, 204, 221, 222, 242
 Picchio M. 84, 187
 Piccoli F. 114, 220
 Piccolo F. 142
 Pichi E. 111
 Pieragostino D. 177
 Pierelli A. 192, 196, 201
 Pieri M. 115, 134, 143, 208
 Piermattei D. 173
 Pieroni A. 141
 Pierro A. 136
 Pietrasanta F. 209
 Pignoli E. 147, 155, 194, 196, 201
 Pingitore A. 126, 139, 159, 202, 216, 247
 Pingitore D. 60, 106, 116, 120, 123, 126, 128, 137, 139, 144, 155, 159, 169, 193, 202, 206, 214, 216, 247
 Pini F. 142
 Pini S. 128
 Piovan E. 91
 Piredda G. 146, 198
 Piro F. 83, 185, 214
 Pirtoli L. 67, 82, 109, 137, 138, 184, 211
 Pisani C. 91, 165
 Piscaglia F. 228
 Pistola L. 80
 Piva C. 57
 Pivato N. 86
 Platania A. 135, 140
 Platania A.G. 238
 Podgornii A. 89, 108, 243
 Poggesi L. 66, 210
 Poliani P.L. 124
 Polico R. 241
 Pollara L. 114, 122, 141, 167
 Polloniato P.M. 91
 Polonini A. 208
 Polsinelli M. 105
 Pompei L. 170
 Pomponi G. 141, 154
 Ponti E. 95, 118, 209
 Pontoriero A. 94, 219
 Ponzone R. 142
 Porcu P. 152, 229
 Porrazzo G. 68, 154
 Portaluri M. 179, 205
 Porzio M. 140, 190
 Potenza I. 107, 108, 133
 Pozzi G. 161, 170
 Pozzi L. 101, 232
 Pratisoli S. 163, 238
 Presutti L. 133
 Prisco A. 105
 Privitera G. 179
 Proietti C. 119
 Pucci S. 177
 Pusceddu V. 178
 Puta E. 182
 Quaglino P. 220
 Quarto G. 201
 Raffaele L. 179
 Ragona R. 75, 133, 230
 Raguso A. 110, 111, 240
 Raimondi L. 60
 Ramaceri S. 71
 Ramella S. 1, 4, 55, 70, 145, 156, 158, 183, 212, 226, 230
 Ramos A. 63, 222, 235
 Ramos M. 136
 Rampini A. 68, 99, 104, 148, 164, 193
 Rampino M. 107, 108, 133
 Ramundo D. 108, 243
 Ranalli L. 121, 127, 150, 162
 Ranalli T. 130, 176
 Rancati T. 78, 79, 196, 197, 200, 201
 Ravasio A. 192
 Ravo V. 58, 80, 201
 Re A. 184
 Rea F. 154
 Reali A. 61, 211
 Reggioli G. 66
 Reggiori G. 153, 161
 Rella L. 61, 98, 143, 146

- Rese A. 115
 Reso M. 220, 232
 Restaino G. 166
 Restivo A. 178
 Restuccia N. 241
 Resuli B. 154
 Ricardi U. 57, 88, 89, 107, 108, 133, 220, 229, 230
 Ricchetti F. 187
 Ricchetti F. 65, 83, 100, 101, 176, 185, 186, 217, 218
 Ricci S. 228
 Ricotti R. 88, 246
 Rigante M. 245
 Righetto R. 244
 Rigo M. 86
 Rinaldi C. 226
 Rinaldi C.G. 183, 212
 Riva G. 88, 133, 246
 Riva N. 241
 Riviello E. 183
 Rivolin A. 142
 Rizzato M. 174
 Roila F. 50, 80
 Rojas D.P. 88, 246
 Romagnoli R. 228
 Romairone E. 56
 Romanella M. 63
 Romanelli P. 115
 Romani F. 115, 128, 134, 208
 Romano A. 115
 Rombi B. 244
 Romeo A. 241
 Romeo E. 60
 Roncati T. 194
 Ronchi L. 72, 130, 224
 Ronchi S. 72
 Rondi E. 246
 Ronzoni M. 183
 Rosa C. 162, 177, 189
 Rosati R. 183
 Rosenstein B. 200
 Rosetto M.E. 170
 Rossetto C. 105
 Rossi F. 164, 172
 Rossi R. 217
 Rosta L. 91
 Rotondi F. 180
 Rubini F.L. 209
 Rubino G. 82, 137, 138
 Rubino L. 133, 215, 216
 Ruggieri M.P. 89
 Ruggieri R. 83, 186, 187, 218
 Ruggieri V. 104, 175
 Rugiu M.G. 105
 Ruo Redda M.G. 61, 211
 Rupolo M. 112, 113
 Russo I. 147, 159, 233
 Russo S. 75, 194, 234
 Sabatini S. 80
 Sabatino D. 138
 Sabbatini R. 163, 215
 Sacchetti G.M. 182
 Sacco V. 195
 Saccomanno A. 193, 214
 Sainato A. 96, 97, 245
 Saita G.G. 179
 Sala E. 151
 Salah T. 134
 Salah, E. 209
 Salamone V. 179
 Salas Buzón M.C. 93, 149
 Salatino A. 142
 Salerno F. 106, 176
 Salis F. 146
 Sallustio G. 54, 63, 64, 166, 242
 Salmoiraghi P. 192
 Salvi F. 71, 72, 224, 228
 Salzano G. 115
 Sampiero C. 152
 Sanchez L. 54, 153
 Sandomenico F. 58
 Sangalli C. 155
 Sanpaolo G. 110, 240
 Sansotta G. 135, 140, 162
 Santacaterina A. 84, 135, 140, 191, 213, 238
 Santi R. 132
 Santoni R. 95, 118, 177, 209
 Santoro L. 88, 246
 Santoro M. 106, 116, 120, 123, 126, 128, 137, 139, 144, 155, 159, 169, 193, 202, 206, 214, 216, 247
 Saponiero A. 125
 Saporetto F. 147
 Sarnelli A. 241
 Sartori S. 103, 162
 Scabini S. 56
 Scafati C. 50
 Scalabrino G. 73, 119, 147, 159, 173
 Scalzo C. 60
 Scandolaro L. 220
 Scapati A. 146
 Scapati A.M. 198
 Scaringi C. 147, 173, 244
 Scartoni D. 90, 96, 125, 132, 210
 Scarzello G. 136
 Schena M. 133
 Schenone G. 90
 Schiavina R. 208
 Schiavone C. 80
 Schips L. 192
 Schwarz M. 244
 Scicolone S. 163, 238
 Scimone G. 225
 Sciumè F. 100, 113, 114, 122, 141, 149, 167, 176, 188, 189, 203
 Scoccianti S. 41, 90, 125
 Scognamillo G. 98, 163
 Scolaro T. 77
 Scorsetti M. 66, 73, 74, 120, 153, 161, 204, 218
 Scotti V. 8, 54, 71, 75, 153, 157, 172
 Scricciolo M. 59
 Sebaste L. 109, 138, 184, 211
 Seccia V. 109
 Sedia M. 91
 Semeraro L. 82, 211
 Serafini F. 220
 Serafini G. 64
 Settineri N. 238
 Sherkat S. 125
 Shima B. 196
 Shukulli E. 72, 134, 208
 Siccardi C. 111
 Sicignano G. 83, 186, 187
 Sicilia A. 55, 70, 145, 156, 158, 183, 212, 226, 230
 Siciliano R. 83, 185, 214
 Siepe G. 136, 192, 208, 224
 Siffredi G. 77
 Signor M. 95
 Signor M.A. 105
 Silipigni S. 55, 70, 156, 158
 Silvano G. 68, 150, 154
 Simeone E. 58
 Simmaco M. 183
 Simoni N. 108, 243
 Simontacchi G. 71, 157
 Sini C. 79, 195, 198
 Siniscalchi A. 125, 145, 225
 Siniscalchi B. 130
 Siragusa C. 94
 Slim N. 125, 171, 183, 195
 Smaniotto D. 143, 148
 Solla I. 117, 158, 178
 Solla R. 115, 142
 Soloperto M. 68, 154
 Spagnoletti G. 225
 Spatola C. 179
 Specchia M. 64
 Spera A. 114, 141, 145, 167, 188, 225
 Spiazzi L. 56, 208, 236
 Spillino L. 214
 Spina M. 112, 113
 Spiniello D. 227
 Spissu N. 146
 Spoto R. 93, 235
 Squeo G. 131, 138, 174, 212, 213
 Stabile Ianora A.A. 146
 Stamato M.A. 60
 Stasi M. 75, 234

- Stimato G. 55, 158
 Stravato A. 66
 Strigari L. 75, 234
 Stucchi C.G. 147
 Stucchi P. 101
 Stuppia L. 150
 Surgo A. 94
 Symonds R.P. 200
- Tabaro G. 89
 Tafuri B. 137
 Tagliaferri L. 63, 200, 245
 Tagliaferri P. 60
 Tagliagambe A. 156
 Takanen S. 154
 Talbot A. 200
 Tamborra P. 98, 143, 163
 Tamburini A. 183
 Tanzi F. 172
 Taraborrelli M. 98, 121, 177
 Taricco D. 107
 Tassone P. 60
 Tata C. 163, 238
 Tebano U. 81, 121
 Telegrafo M. 146
 Terenzi S. 106
 Terracciano E. 126
 Terranova G. 64
 Terrazzino S. 91
 Terrevazzi S. 151
 Terziani F. 71, 157
 Tesei A. 241
 Testa L. 82, 214
 Thierens H. 200
 Timon G. 231
 Tini P. 67, 82, 109, 138, 184, 211
 Tirelli U. 112, 113
- Tisat A. 81
 Tocco A. 179
 Todisco L. 161, 170
 Toledo D. 242
 Tolento G. 224
 Tolu B. 177
 Tomasini D. 206
 Tomatis S. 73, 74, 204, 218
 Tombolini V. 118, 119, 130, 141, 154, 176, 196, 209
 Tonetto F. 81
 Tonoli S. 11, 56, 64, 67
 Topulli J. 90, 125
 Torcitto A.G. 179
 Torre G. 54, 64, 71, 74, 135, 166, 204, 221, 222, 242
 Torrente S. 182
 Torricelli F. 89
 Tortora R. 131
 Tortoreto F. 84, 213
 Tosca E. 115
 Tosi E. 73
 Totaro G. 58
 Tozzi A. 66, 73, 74, 120, 153, 161, 204, 218
 Traficante D. 242
 Tramacere F. 179, 205
 Trecca P. 55, 70, 145, 156, 158, 183, 212, 226, 230
 Trevisan F. 56, 67, 69
 Trevisiol E. 61, 211
 Triggiani L. 67, 69, 124, 207
 Trigila N. 125
 Trignani M. 102, 103, 121, 127, 162, 189, 234
 Trino E. 88, 220, 229, 230
 Trippa F. 19, 95, 217, 226, 239
- Trodella L. 1, 4, 55, 70, 145, 156, 158, 183, 212, 226, 230
 Trodella L.E. 183, 212, 226
 Troiano M. 110, 111, 240
 Trombetta L. 60, 132
 Tronolone L. 73, 147
 Trovò M. 112, 113
 Tubin S. 223, 224
 Tucci M. 20
 Tunesi S. 78, 203
 Turco E. 216
 Turkaj A. 71, 96, 157, 210
 Turri L. 182
- Umina V. 102, 103, 191, 219, 241
 Ureña Llinares A. 93
 Urpis M. 56, 67, 124, 207
 Ursini L. A. 102, 121, 150
 Ursino S. 87, 105, 109, 110, 129, 139
 Usai M. 194
 Usula E. 198
- Vagge S. 36, 56, 89, 168, 181, 231
 Vai A. 192
 Valdagni R. 22, 78, 79, 155, 188, 194, 196, 197, 200, 201
 Valenti M. 233
 Valentini V. 54, 63, 64, 71, 72, 74
 Villanego Beltrán I. 93, 149
- Webb C. 200
- Zanirato Rambaldi G. 85

B006**RADIOTERAPIA NEI LINFOMI PRIMITIVI DEL
MEDIASTINO PET POSITIVI DOPO CHEMIOIMMUNOTERAPIA: ESPERIENZA MONOISTITUZIONALE.**C. Piva¹, A.R. Filippi¹, M. Levis¹, A. Chiappella²,D. Caracciolo³, G. Bisi⁴, U. Vitolo², U. Ricardi¹¹Dipartimento di Oncologia, Radioterapia, Università di Torino; ²Ematologia, Città della Salute e della Scienza, Torino; ³Ematologia, Università di Torino e Città della Salute e della Scienza, Torino; ⁴Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Italia

C011**RADIOCHEMIOTERAPIA CON TECNICA SIB-
IMRT/SIB-VMAT NEI TUMORI TESTA-COLLO
LOCALMENTE AVANZATI: TOSSICITÀ DEGLI
STUDI IRMA**

F. Deodato¹, AG. Morganti^{1,2}, G. Macchia¹,
G. Serafini³, F. Grifa¹, G. Torre^{1,4}, M. Nuzzo¹,
M. Missere⁵, C. Digesù¹, S. Mignogna⁴, M. Specchia⁶,
G.C. Mattiucci⁷, G. Sallustio⁵, S. Cammelli²,
M. Craus⁸, L. Di Lullo⁶, G. Ciammetti⁹,
G. Terranova¹⁰, V. Valentini^{1,7}, S. Cilla⁸

Tabella. Studi IRMA e tossicità correlata

IRMA* 1	IRMA* 2	IRMA* 3	IRMA* 4	IRMA* 5
3 CF → C+IMRT/VMAT (67,5-60-55,5 Gy/30 fx)	3 DCF → C+IMRT/VMAT (67,5-60-55,5 Gy/30 fx)	3 DCF → C+IMRT/VMAT (70,5-60-55,5 Gy/30 fx)	3 CF → Cetuximab+IMRT/VMAT (67,5/70.5 -60-55,5 Gy/30 fx)	3 CF → C+IMRT/VMAT (70,5-60-55,5 Gy/30 fx)
n° pts = 28/107 (26%)	n° pts = 16/107(15%)	n° pts = 26/107 (24%)	n° pts = 17/107 (16%)	n° pts = 20/107 (19%)
Mucosite: n° G3 = 8/28 (29%), n° G4 = 0/28 (0%), Disfagia: n° G3 = 3/28 (11%), n° G4 = 0/28 (0%), Tossicità ematologica n° G3 = 7/28 (25%), n° G4 = 0/28 (0%), n° G5 = 1/28 (3%) Infarto miocardico n° G5 = 1/28 (3%)	Mucosite: n° G3 = 3/16 (19%), n° G4 = 0/16 (0%), Disfagia: n° G3 = 2/16 (12%), n° G4 = 0/16 (0%), Tossicità ematologica n° G3 = 6/16 (37%), n° G4 = 2/16 (12%), n° G5 = 0/16 (0%),	Mucosite: n° G3 = 4/26 (15%), n° G4 = 0/26 (0%), Disfagia: n° G3 = 2/26 (7%), n° G4 = 0/26 (0%), Tossicità ematologica n° G3 = 1/26 (4%), n° G4 = 0/26 (0%), n° G5 = 1/26 (4%),	Mucosite: n° G3 = 5/17 (29%), n° G4 = 0/22 (0%), Disfagia: n° G3 = 3/17 (18%), n° G4 = 0/17 (0%), Tossicità ematologica n° G3 = 1/17 (6%), n° G4 = 1/17 (6%), n° G5 = 0/17 (0%)	Mucosite: n° G3 = 3/20 (15%), n° G4 = 0/22 (0%), Disfagia: n° G3 = 2/20 (10%), n° G4 = 0/20 (0%), Tossicità ematologica n° G3 = 1/20 (5%), n° G4 = 0/20 (0%), n° G5 = 0/28 (0%)
n° OR** = 24/28 (86%)	n° OR = 12/16 (75%)	n° OR = 24/26 (92%)	n° OR = 11/17 (65%)	n° OR = 17/20 (85%)
CL*** 2 anni = 64.2% OS**** 2 anni = 64.6%	CL 2 anni = 57.8% OS 2 anni = 56.2%	CL 2 anni = 66.4% OS 2 anni = 75.5%	CL 2 anni = 70.1% OS 2 anni = 66.7%	CL 2 anni = 76.5% OS 2 anni= 82.4%

C012

**PROCESSO DI VALIDAZIONE LINGUISTICA
DELLA VANDERBILT HEAD AND NECK SYMPTOM
SURVEY – VERSIONE ITALIANA (VHNSS-IT) UNA
PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASURE PER
LA VALUTAZIONE DEI SINTOMI NEI PAZIENTI
CON NEOPLASIA DEL DISTRETTO TESTA-COLLO
(NTC)**

M. Maddalo, N. Pasinetti, F. Foscarini,
P. Ghirardelli, D. Greco, L. Costa, L. Pegurri,
P. Borghetti, S. Tonoli, E. Arisi E, S.M. Magrini,
M. Buglione
*Cattedra di Radioterapia Università degli Studi di
Brescia – Istituto del Radio O. Alberti Spedali Civili di
Brescia, Italia*

Tabella 1. Modifiche apportate alle domande tra la prima e la seconda versione Italiana intermedia.

Domanda originale (Inglese)	Prima traduzione Italiana	Seconda traduzione Italiana
7. Food gets stuck in my mouth	Il cibo mi rimane a lungo in bocca	Il cibo mi rimane fermo in bocca
8. Food gets stuck in my throat	Il cibo mi rimane a lungo in gola	Il cibo mi rimane fermo in gola
15. Problems with dry mouth make chewing and swallowing difficult	I problemi di secchezza della bocca mi rendono difficile masticare e deglutire	La bocca secca mi rende difficile masticare e deglutire
16. Problems with dry mouth affect my ability to sleep	I problemi di secchezza della bocca influenzano la mia capacità di dormire	La bocca secca mi rende difficile dormire
17. Problems with dry mouth affect my ability to talk	I problemi di secchezza della bocca influenzano la mia capacità di parlare	La bocca secca mi rende difficile parlare
33. My taste is altered	Il gusto è alterato	I sapori sono alterati
34. I have less desire to eat due to taste change	Ho perso la voglia di mangiare a causa dell'alterazione del gusto	Ho meno voglia di mangiare a causa dell'alterazione dei sapori
35. My taste changes have altered the foods that I choose to eat	L'alterazione del gusto ha modificato la scelta dei cibi che mangio	L'alterazione dei sapori ha modificato i cibi che scelgo di mangiare
36. My taste changes have caused me to decrease the amount of food I eat	L'alterazione del gusto mi ha portato a ridurre la quantità di cibo che mangio	L'alterazione dei sapori mi ha indotto a ridurre la quantità di cibo che mangio
37. My sense of smell has changed	Il mio senso dell'olfatto è cambiato	La percezione degli odori è alterata
38. I have altered what I eat due to a change in my sense of smell	Ho modificato quello che mangio a causa del cambiamento nel senso dell'olfatto	Ho modificato quello che mangio a causa dell'alterazione nella percezione degli odori
49. I have limitations in the ability to open or move my jaw	Ho dei limiti nella capacità di aprire e muovere la mandibola	Faccio fatica ad aprire e muovere la bocca
50. I have limitations in the ability to move my neck and shoulders	Ho dei limiti nella capacità di muovere il collo e le spalle	Faccio fatica a muovere il collo e le spalle

Tabella 2. Suggestimenti di modifica alla seconda versione Italiana proposti dai pazienti.

Suggestimento	Accettato Respinto	Motivazione
Sette pazienti hanno chiesto di creare una casella separata per "non applicabile" nelle domande con questa scelta (27, 39, 40, 41, 42, 43)	Accettato	I pazienti avevano inizialmente scelto "0" (nessun sintomo) anzichè "non applicabile", perchè non avevano capito che era un'opzione di risposta
Tre pazienti hanno suggerito di mettere la spiegazione a parole dei numeri 0 e 10 non sotto il numero ma a fianco e tra parentesi perchè avevano barrato la spiegazione a parole utilizzando quindi poco tutte le alter opzioni di risposta (da 1 a 9).	Accettato	Gli investigatori hanno ritenuto che l'osservazione fosse pertinente e potesse aiutare i pazienti a rispondere con la scala numerica utilizzando tutte le possibili opzioni di risposta
Un paziente ha suggerito di mettere la spiegazione a parole anche per il numero 5	Respinto	Gli investigatori hanno pensato che questo potesse indurre i pazienti a rispondere solo con i numeri che presentavano la spiegazione a parole; inoltre si trattava di un cambiamento maggiore della struttura del questionario rispetto alla versione originale
Quattro pazienti hanno chiesto di rendere più chiare le opzioni di risposta delle prime 3 domande a risposta "si o no"	Accettato	I pazienti avevano inizialmente saltato una o più di queste domande
Un paziente ha suggerito di modificare nelle domande 40 (I miei denti sono sensibili a...), 45 e 46 (L'interno della bocca e della gola è sensibile a...) cambiando "sensibili" con "più sensibili": il paziente pensava che aggiungendo "più" si evidenziasse meglio il cambiamento nel tempo tra prima e dopo il trattamento	Respinto	Il periodo temporale cui il questionario fa riferimento è la settimana precedente: ai pazienti viene richiesto di riportare quindi i sintomi così come sono al momento, non di compararli con un punto nel tempo che può anche essere molto lontano (ad esempio nei pazienti in follow-up da anni). Non di meno, la scala a 10-punti consente di per sè di scegliere tra differenti gradi di intensità dei sintomi
Due pazienti hanno sottolineato che le scelte di risposta alla domanda 27 (Mediamente il sollievo dato dai farmaci per il dolore è stato) sono in senso contrario rispetto a quelle delle altre domande, con 0 che corrisponde a "nessun sollievo" e 10 che corrisponde a "sollievo totale". Hanno quindi suggerito di invertire le opzioni di risposta	Respinto	Anche se l'osservazione era pertinente, gli Investigatori hanno convenuto che si trattava di un cambiamento maggiore della struttura del questionario rispetto alla versione originale
La domanda 12 ("Swallowing takes great effort") era inizialmente stata tradotta in "faccio molta fatica a deglutire". Due pazienti hanno suggerito di togliere "molta" perchè il suo significato era già una misura dell'intensità del sintomo	Accettato	Gli investigatori hanno deciso di legare la scelta dell'intensità del sintomo esclusivamente alla scala numerica a 10-punti
Due pazienti hanno chiesto di rendere le spiegazioni a parole dei numeri 0 e 10 il più uniformi possibile	Accettato	La modifica non comportava cambiamenti di significato
Un paziente edentulo ha chiesto di modificare la domanda 48 ("Il bruciore all'interno della bocca e della gola mi impedisce di lavarmi i denti"). Questa domanda non era stata studiata per i pazienti senza denti, ma allo stesso tempo non presentava l'opzione "non applicabile". Il paziente ha fatto notare che l'igiene orale è fondamentale anche nei pazienti senza denti	Accettato	Gli investigatori hanno ritenuto che l'osservazione fosse pertinente e hanno pertanto deciso di cambiare la domanda in "Il bruciore all'interno della bocca e della gola mi impedisce di lavarmi i denti/la bocca", anche se questo ha comportato il fatto di aggiungere un termine che non era presente nella versione originale
Un paziente sottoposto ad intervento maggiore di chirurgia orale ha chiesto di modificare la domanda 12 ("Ci metto più tempo a mangiare a causa dei miei problemi di deglutizione"), dicendo che avrebbe risposto diversamente se la domanda avesse menzionato, oltre i problemi di deglutizione, anche quelli di masticazione	Accettato	Gli investigatori, sapendo che la funzione della deglutizione è un processo complesso che comprende anche la fase orale di masticazione, hanno deciso di modificare la domanda in "Ci metto più tempo a mangiare a causa dei miei problemi di deglutizione/masticazione", pensando di non alterare così facendo il significato della domanda
Un paziente che al momento della compilazione del questionario si trovava nel terzo anno di follow-up ha suggerito di allungare il periodo temporale di riferimento (la settimana passata) per i pazienti in follow-up, poichè in questi pazienti i sintomi cambiano molto lentamente	Respinto	L'osservazione era pertinente ma comportava un cambiamento significativo rispetto alla versione originale

C018

STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO SULLA FATTIBILITÀ E L'UTILITÀ, SIA PER I MEDICI (MD) CHE PER I PAZIENTI (PZ), DELL'IMPIEGO DEL QUESTIONARIO VANDERBILT HEAD AND NECK SYMPTOM SURVEY VERSIONE ITALIANA (VHNS-IT) PER LA VALUTAZIONE DEI SINTOMI NEI PZ CON NEOPLASIA DEL DISTRETTO TESTA-COLLO (NTC)

M. Maddalo, L. Costa, F. Trevisan, S. Pandini, P. Ghirardelli, L. Bardoscia, L. Pegurri, N. Pasinetti, M. Urpis, L. Triggiani, S. Tonoli, S.M. Magrini, M. Buglione
Cattedra di Radioterapia Università degli Studi di Brescia – Istituto del Radio O. Alberti Spedali Civili di Brescia, Italia

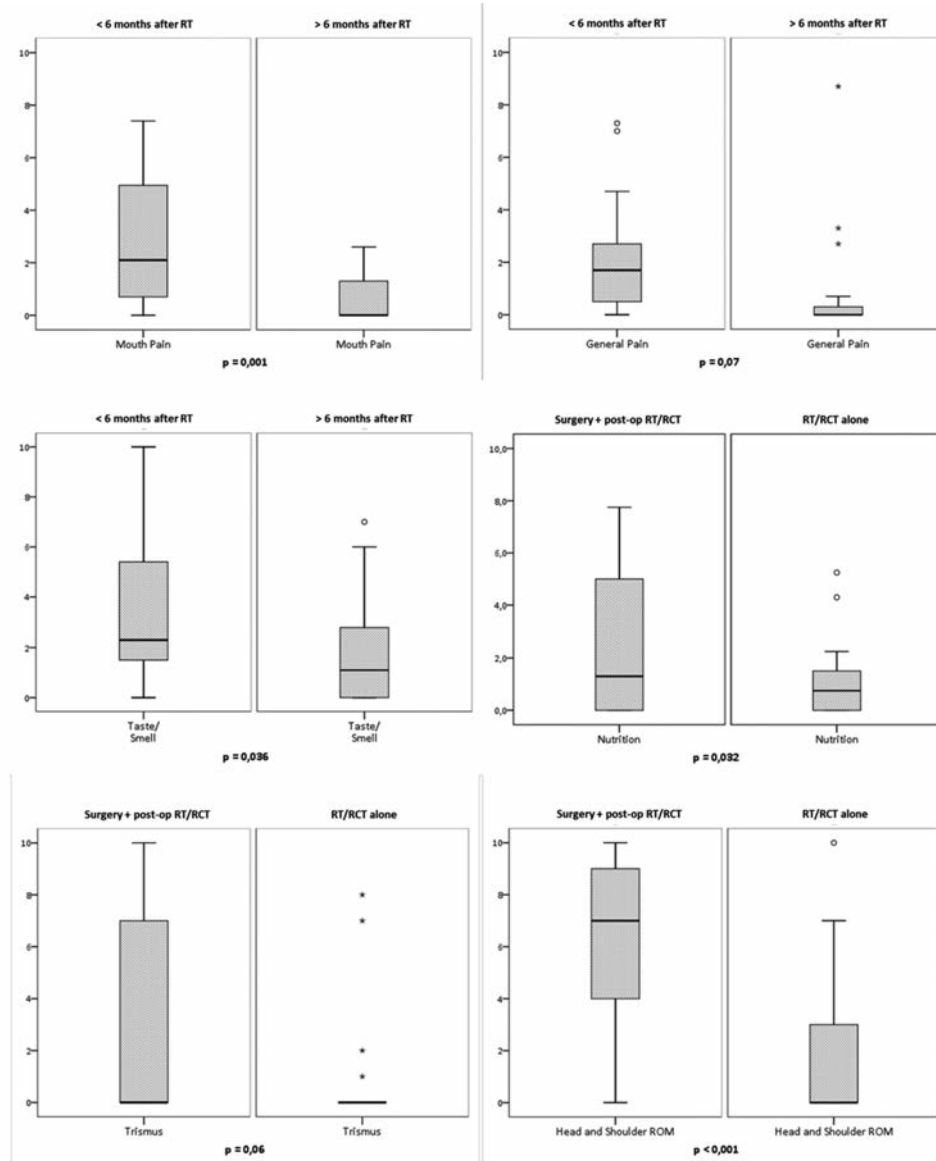


Figura 1. Distribuzione grafica dei punteggi relativi all'intensità dei sintomi in base a tempo intercorso dall'inizio del trattamento radiante e chirurgico

C020**TOSSICITÀ ACUTA E TARDIVA DELLA RADIOTERAPIA 3D ASSOCIATA O MENO A CHEMIOTERAPIA NEL DISTRETTO TESTA-COLLO IN RELAZIONE ALL'UTILIZZO DELLA AMIFOSTINA: ESPERIENZA DECENNALE DI TARANTO**

R. Marchese, G. Della Vittoria Scarpati, F. Costantini, A. Nikolaou, G. Lazzari, M.P. Ciliberti, A.M. Crastolla, A.R. Marsella, M. Soloperto, G. Porrazzo, M. Monis, S. Devicienti, G. Silvano
S.C. Radioterapia Oncologica Ospedale Moscati Taranto, Italia

Tabella1 Numero di pazienti (percentuale) che hanno sviluppato mucosite

Mucosite (grado CTCAE)	Amifostina SI		Amifostina NO		
	RT	RCT	RT	RCT	
Grado 0	3 (6.2%)	5 (6.7%)	7 (7.1%)	2 (3.4%)	<i>n.s.</i>
Grado 1	7 (14.3%)	12 (16.3%)	14 (14.4%)	14 (23.8%)	<i>n.s.</i>
Grado 2	23 (46.9%)	36 (48.7%)	48 (48.9%)	27 (45.7%)	<i>n.s.</i>
Grado ≥3	16 (32.6%)	21 (28.3%)	29 (29.6%)	16 (27.1%)	<i>n.s.</i>

Tabella2 Numero di pazienti (percentuale) che hanno sviluppato xerostomia

Xerostomia (grado CTCAE)	Amifostina SI		Amifostina NO		
	RT	RCT	RT	RCT	
Grado 0	24 (60%)	20 (30.8%)	12 (13.3%)	22 (39.3%)	<i>p<0.05</i>
Grado 1	11 (27.5%)	22 (33.8%)	30 (33.3%)	8 (14.3%)	<i>n.s.</i>
Grado 2	5 (12.5%)	18 (27.7%)	40 (44.4%)	13 (23.2%)	<i>p<0.05</i>
Grado ≥3	0 (0%)	5 (7.7%)	8 (8.8%)	13 (23.2%)	<i>p<0.05</i>

Tabella3 Pazienti che hanno sviluppato mucosite in relazione a DI di amifostina nel gruppo trattato con sola RT.

DI amifostina (gruppo sola RT)	Mucosite grado 0	Mucosite grado 1	Mucosite grado 2	Mucosite grado ≥3
>80%	14	3	8	4
≥80%	0	2	8	10
	<i>p<0.05</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>p<0.05</i>

Tabella4 Pazienti che hanno sviluppato mucosite in relazione al DI di amifostina utilizzata nel gruppo trattato con RCT.

DI amifostina (gruppo RCT)	Mucosite grado 0	Mucosite grado 1	Mucosite grado 2	Mucosite grado ≥3
≥80%	13	8	6	3
<80%	2	6	18	18
	<i>p<0.05</i>	<i>n.s.</i>	<i>p<0.05</i>	<i>p<0.05</i>

C030**RADIOTERAPIA STEREOTASSICA EXTRACRANICA IN PAZIENTI CON MALATTIA OLIGOMETASTATICA: RISULTATI DI UNO STUDIO DI DOSE-ESCALATION**

F. Deodato¹, AG. Morganti^{1,2}, G. Macchia¹, A. Ianiro³, C. Annese¹, C. Digesù¹, M. Ferro¹, V. Picardi¹, S. Mignogna⁴, G. Torre^{1,4}, S. Cammelli², A. Cortesi², P. Assalone⁵, M. Nuzzo¹, GA. Mariano¹, L. Di Lullo⁵, L. Caravatta^{1,6}, S. Manfrida⁷, V. Valentini^{1,7}, S. Cilla³

¹UO Radioterapia Oncologica, ³UO Fisica Sanitaria, ⁴UO Oncologia Generale, Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso; ²UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale – DIMES, Università di Bologna; ⁵UO Oncologia Medica, Ospedale Veneziale, Isernia; ⁶Radioterapia sperimentale, Centro di Radioterapia e Medicina Nucleare, P.O. Businco, Cagliari; ⁷Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

Livello	n° pz	1	2	3	4		5	6	7
		Target polmonari	Target polmonari con inclusione mediastino o parete toracica	Target extratoracici (collo, addome, pelvi)	Retreatment		dose precedente ≤ 60 Gy	ESRT-boost (dopo ERT 45-50 Gy)	ESRT-boost (dopo ERT >50 Gy)
		Target polmonari	Target polmonari con inclusione mediastino o parete toracica	Target extratoracici (collo, addome, pelvi)	dose precedente < 60 Gy (pancreas e pelvi); dose precedente > 60 Gy)	dose precedente ≤ 60 Gy			
A	6 §	25 Gy	25 Gy	25 Gy	20 Gy	25 Gy	25 Gy	25 Gy	20 Gy
B	6 §	37.5 Gy	30 Gy	30 Gy	25 Gy	30 Gy	30 Gy	30 Gy	25 Gy
C	6 §	45 Gy	35 Gy	35 Gy	30 Gy*	35 Gy	35 Gy*	35 Gy*	30 Gy
D	6 §	50 Gy	40 Gy	40 Gy	35 Gy	40 Gy			
E	6 §		45 Gy	45 Gy	40 Gy	45 Gy			
F	6 §		50 Gy	50 Gy	45 Gy	50 Gy			

Il livello di dose in corso è evidenziato e sottolineato

*1 DLT

C032

CONFRONTO MULTIPLANNING PER IL TRATTAMENTO STEREOTASSICO DEL POLMONE (SABR): POSSIBILI CRITICITÀ DOSIMETRICHE NELL'ATTIVAZIONE DI STUDI MULTICENTRICI RETROSPETTIVI O PROSPETTICI.

F.R. Giglioli¹, L. Strigari², R. Ragona³, S. Clemente⁴, M. Esposito⁵, C. Fiandra³, C. Marino⁶, S. Russo⁷, M. Stasi⁸, E.Villaggi⁹, P. Mancosu¹⁰

¹A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, ²Regina Elena Cancer Center IFO (Roma), ³Dep. Of Oncology Radiation Oncology Unit University of Torino, ⁴IRCCS CROB Rionero inVulture - Potenza, ⁵Azienda Sanitaria Firenze, ⁶Humanitas C.C.O. (CT), ⁷Azienda Sanitaria - Firenze, ⁸Department of Medical Physics. A.S.O. Ordine Mauriziano - Torino, ⁹AUSL Piacenza, ¹⁰Medical Physics Unit of Radiotherapy dept. Humanitas Clinical and Research Hospital, Italia

Tabella 1.

Machine	Tomo	Cyberknife	Synergy BM	Synergy	Clinac	Clinac D	True beam	Trilogy
	2	1	5	3	4	3	5	3
TPS	monaco	Raystation	Oncentra	Eclipse	Pinnacle	Tomo tps	Iplan	multiplan
	4	1	2	11	4	2	1	1
MLC width (mm)	≤ 3	4÷5	5.5÷7	> 7				
	6	15	2	3				
Irradiation technique	3DCRT	Static IMRT	IMAT	VMAT	Tomo	Cyber		
	1	2	3	17	2	1		
Energy	6 MV	10 MV						
	21	5						
Expertise (number of treated patients)	<10	11÷25	26÷50	51÷75	76÷100	101÷150	> 150	
	5	3	4	2	1	2	9	

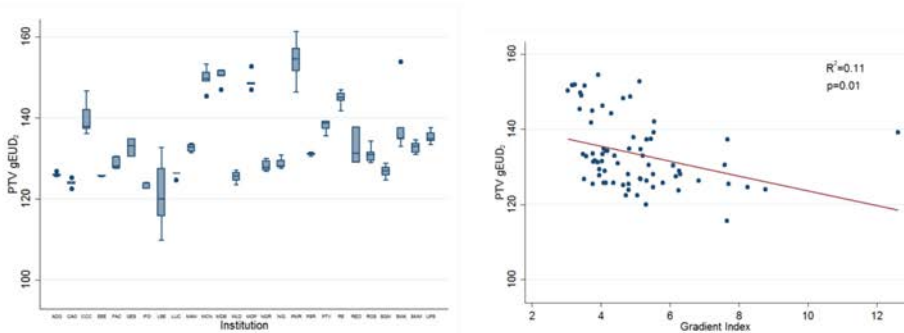


Figura 1

C034**FATTORI PREDITTIVI DI TOSSICITÀ RETTALE ACUTA IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA PROSTATICO SOTTOPOSTI AD IMRT IPOFRAZIONATA**F. Matrone¹, G. Montesi¹, C. Mariucci¹, R. Bellavita², I. Palumbo³, C. Aristei³*¹Università degli Studi di Perugia, Sezione di Radioterapia Oncologica, Perugia; ²Azienda Ospedaliera ed Universitaria "S. Maria della Misericordia", Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Perugia; ³Azienda Ospedaliera ed Universitaria "S. Maria della Misericordia" e Università degli Studi di Perugia, Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Perugia, Italia*

Table 1.

	Median	Range
Age (years)	74	57 - 85
T stage, n (%)		
T1a	3 (1.54)	
T1b	2 (1.03)	
T1c	28 (14.36)	
T2a	21 (10.77)	
T2b	36 (18.46)	
T2c	83 (42.56)	
T3a	9(4.62)	
T3b	13 (6.67)	
Gleason score, n (%)		
2-6	114 (58.47)	
7	55 (28.21)	
8-10	26 (13.34)	
Basal PSA, ng/ml	8.1	1.6 - 42.59
Prostatic volume, cm ³	43.93	16.72 - 161.60
Hormonal therapy, n (%)	107 (54.87)	
Irradiation volumes, n (%)		
• Prostate	111 (56.9)	
• Prostate + SV (precautional)	71 (36.4)	
• Prostate + SV (involved)	13 (6.7)	
Mean rectal dose, Gy	34.39	10.74 - 48.05
Rectal V25, %	69	25 - 99
Rectal V38, %	42	10 - 65
Rectal V57, %	13	3 - 38
Rectal V66.5, %	3	1 - 10
Arterial hypertension, yes/no(%)	137 (70.26)/ 58 (29.74)	
• Anticoagulants drugs, yes/no(%)	11 (5.65)/ 184 (94.35)	
• Angiotensin-converting enzyme inhibitors, yes/no(%)	73 (37.44)/ 122 (62.56)	
• Angiotensin II receptor antagonists, yes/no(%)	37 (18.98)/ 158 (81.02)	
• Beta blockers, yes/no(%)	35 (17.95)/ 160 (82.05)	
• Calcium channel blockers, yes/no(%)	42 (21.54)/ 153 (78.46)	
• Diuretics, yes/no(%)	54 (27.69)/ 141 (72.31)	
• Statins, yes/no(%)	55 (28.21)/ 140 (71.79)	

C038

VALUTAZIONE PROSPETTICA DELLA FUNZIONALITÀ URINARIA IN PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA PROSTATA TRATTATI CON RADIOTERAPIA ESTERNA

F. Badenchini^{1,4}, C. Cozzarini¹, B. Avuzzi², A. Fodor¹, T. Rancati⁴, P. Passoni¹, C. Sini³, R. Valdagni^{2,4}, N. Di Muzio¹, C. Fiorino³

¹Radioterapia, Ospedale San Raffele, Milano; ²Radioterapia Oncologica 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ³Fisica Sanitaria, Ospedale San Raffele, Milano; ⁴Programma Prostata, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia

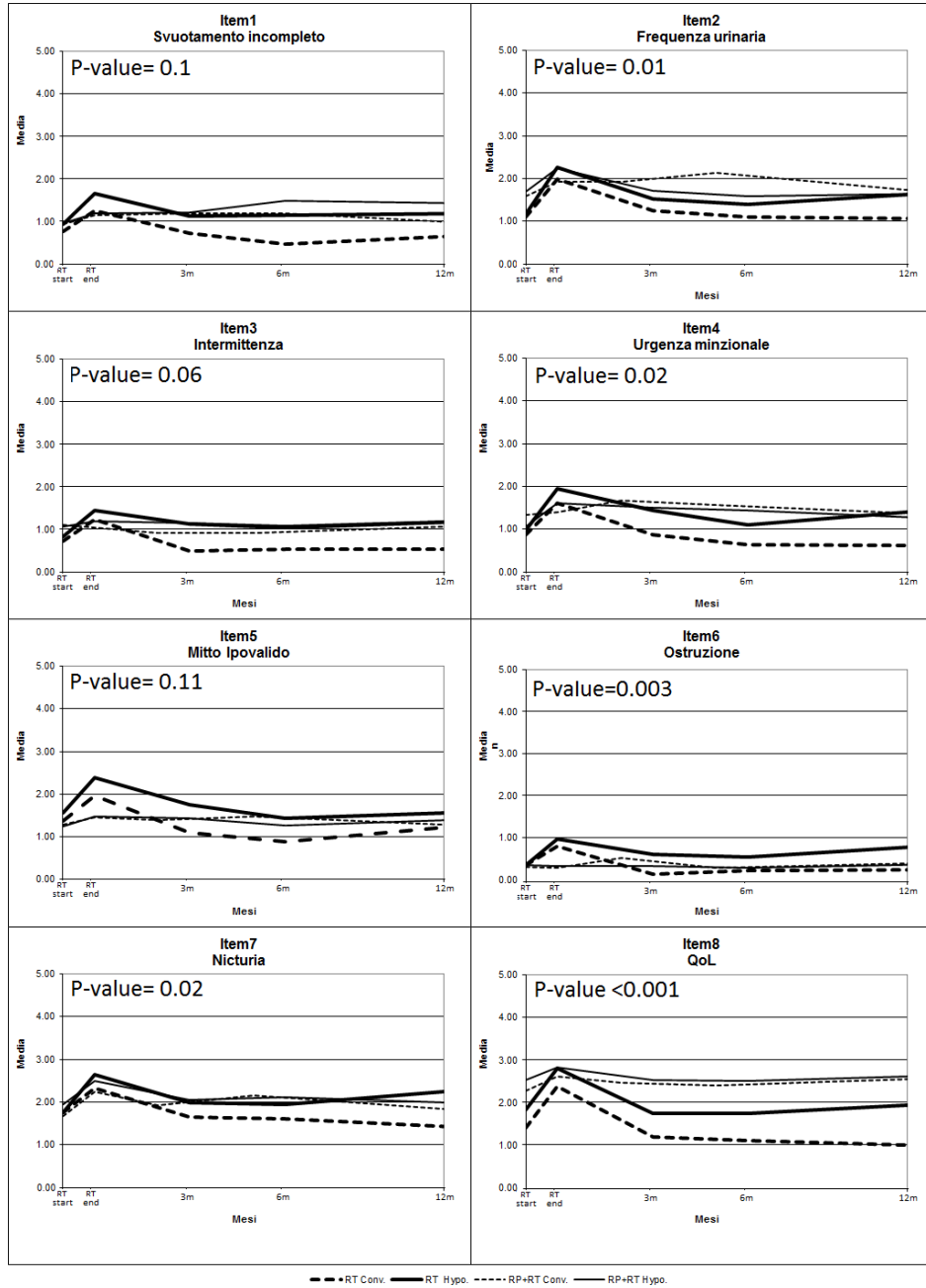


Figura 1.

P121

IMPATTO DEI TRATTAMENTI ADIUVANTI SULLA QUALITÀ DI VITA DELLE PAZIENTI AFFETTE DA NEOPLASIE DELL'ENDOMETRIO: RISULTATI PRELIMINARI DI UN QUESTIONARIO ISTITUZIONALE PER LA VALUTAZIONE DELLA QOL

C. Di Carlo, S. Di Biase, A. Augurio, C. Rosa, S. Sartori, L. Ranalli, M. Trignani, D. Genovesi
U.O. Di Radioterapia Oncologica, Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Chieti, Italia

QUESTIONARIO ANONIMO

Successivamente al trattamento radioterapico è frequente la comparsa di alcuni disturbi. Se Le è capitato di presentare i seguenti sintomi o problemi, La invitiamo a segnalarlo nel presente questionario.

A partire da tre mesi dalla fine della radioterapia ad oggi:

1. Ha avuto crampi addominali?
2. Ha avuto problemi intestinali (diarrea, stipsi)?
3. Ha presentato sangue nelle feci?
4. Ha urinato con maggiore frequenza?
5. Ha avuto bruciore o dolore al passaggio delle urine?
6. Ha avuto perdite di urine?
7. Ha avuto difficoltà a svuotare la vescica?
8. Ha avuto gonfiore di una o entrambe le gambe?
9. Ha avuto dolore alla schiena?
10. Ha avuto formicolio o intorpidimento alle mani o ai piedi?
11. Ha avuto irritazione o indolenzimento vaginale o vulvare?
12. Ha avuto perdite vaginali?
13. Ha avuto sanguinamento vaginale?
14. Ha avuto vampate o sudorazione intensa?
15. Si è sentita meno attraente fisicamente a causa della malattia o del trattamento?
16. Si è sentita meno femminile a causa della malattia o del trattamento?
17. Si è sentita insoddisfatta del suo fisico?
18. Si è preoccupata che i rapporti sessuali potessero essere dolorosi?
19. E' stata sessualmente attiva?

Se dal periodo successivo alla radioterapia fino ad oggi ha continuato ad avere rapporti sessuali risponda alle seguenti domande:

20. Ha avvertito secchezza vaginale durante il rapporto sessuale?
 21. Ha avuto l'impressione che la Sua vagina fosse meno profonda?
 22. Ha avuto l'impressione che la Sua vagina fosse più stretta?
 23. Ha avuto dolore durante i rapporti sessuali o altre attività sessuali?
 24. Ha trovato piacevole l'attività sessuale?
-

Per il medico

Data fine RT

Data compilazione

Fig.1

QUESTIONARIO SULLA QUALITA' DI VITA

Successivamente al trattamento radioterapico è frequente la comparsa di alcuni disturbi. Se Le è capitato di presentare i seguenti sintomi o problemi, La invitiamo a segnalarlo nel presente questionario.

A partire da tre mesi dalla fine della radioterapia ad oggi:

	NO	POCO	MOLTO	MOLTISSIMO
1 Ha avuto crampi addominali?	1	2	3	4
2 Ha avuto problemi intestinali (diarrea, stipsi)?	1	2	3	4
3 Ha presentato sangue nelle feci?	1	2	3	4
4 Ha urinato con maggiore frequenza?	1	2	3	4
5 Ha avuto bruciore o dolore al passaggio delle urine?	1	2	3	4
6 Ha avuto perdite di urine?	1	2	3	4
7 Ha avuto difficoltà a svuotare la vescica?	1	2	3	4
8 Ha avuto gonfiore di una o entrambe le gambe?	1	2	3	4
9 Ha avuto dolore alla schiena?	1	2	3	4
10 Ha avuto formicolio o intorpidimento alle mani o ai piedi?	1	2	3	4
11 Ha avuto irritazione o indolenzimento vaginale o vulvare?	1	2	3	4
12 Ha avuto perdite vaginali?	1	2	3	4
13 Ha avuto sanguinamento vaginale?	1	2	3	4
14 Ha avuto vampate o sudorazione intensa?	1	2	3	4
15 Si è sentita meno attraente fisicamente a causa della malattia o del trattamento?	1	2	3	4
16 Si è sentita meno femminile a causa della malattia o del trattamento?	1	2	3	4
17 Si è sentita insoddisfatta del suo fisico?	1	2	3	4
18 Si è preoccupata che i rapporti sessuali potessero essere dolorosi?	1	2	3	4
19 E' stata sessualmente attiva?	1	2	3	4

Se dal periodo successivo alla radioterapia fino ad oggi ha continuato ad avere rapporti sessuali risponda alle seguenti domande:

	NO	POCO	MOLTO	MOLTISSIMO
20 Ha avvertito secchezza vaginale durante il rapporto sessuale?	1	2	3	4
21 Ha avuto l'impressione che la Sua vagina fosse meno profonda?	1	2	3	4
22 Ha avuto l'impressione che la Sua vagina fosse più stretta?	1	2	3	4
23 Ha avuto dolore durante i rapporti sessuali o altre attività sessuali?	1	2	3	4
24 Ha trovato piacevole l'attività sessuale?	1	2	3	4

Data fine RT

Data compilazione

Fig.2

	si	no
Ha trovato il questionario di facile compilazione?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha trovato utile il questionario?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P137**TRATTAMENTO ADIUVANTE CON TOMOTERAPIA ELICOIDALE E BRACHITERAPIA HDR DEL CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO IN SETTING ADIUVANTE: CONSIDERAZIONI DOSIMETRICHE ED OUT-COME**

G. Cattari, E. Delmastro, E. Garibaldi, S. Bresciani¹,
A. Miranti¹, P. Gabriele
Radioterapia IRCCS-FPO Candiolo (Torino), ¹Fisica Medica IRCCS-FPO Candiolo (Torino), Italia

Tabella 1. Parametri dosimetrici.

Tomotherapy			PTV pelvi			PTV LA			Vescica		
Treatment time (min)	8,4	4.3-10.7	Dmax (2%)	49	49.2-59,7	D95%	49,1	48-50.5	Dmax (2%)	51.8	49.2-61.3
Pitch	0.287		D95%	49	46.8-53.4	Volume (cc)	322	261-383	D media	41.4	31.4-51
Couch travel	23	16.8-45.3	Volume (cc)	1316	729-1026				Volume (cc)	232	104.3-462
Modulation factor	6,49	2.2-3.5							V10 (%)	100	
Field width	2,5 5								V30 (%)	79.5	53.5-100
									V50 (%)	30.6	17.3-62.9
Retto			Cavità intestinale			Ano			Sigma		
D media	37.8	31.8-44.1	Dmax (2%)	50.3	47.2-59	Dmax (2%)	37.8	11.8-48.3	D media	40.2	26-50
Volume (cc)	54.8	26.4-120	D media	20.7	8.4-37.4	D media	29.9	5.9-29.8			
V10 (%)	99	98-100	Volume (cc)	2293	836-4790						
V30 (%)	73	54-86	V10 (%)	67.2	22.5-100						
V50 (%)	5.9	0-40	V30 (%)	27.3	10-66						
			V45 (%)	10.1	3.5-35						
Femore dx									Femore sx		
Dmax (2%)	39.8	24-50							Dmax (2%)	40	22-49
D media	25	13.2-35							D media	24.2	13.6-35.5

P177**TOSSICITÀ TARDIVA RETTALE IN 597 PAZIENTI CON CA PROSTATICO SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA ESTERNA: ANALISI DEI FATTORI PREDITIVI**

M. Nuzzo¹, G. Macchia¹, S. Cilla²,
M. Di Bartolomeo¹, M. Ingrosso³, C. Digesù¹,
L. Schips⁴, A. Di Lallo⁵, E. Ippolito⁶, F. Palermo⁷,
S. Cammelli⁷, L. Fuccio⁸, G. Mantini⁹, M. Ntreta⁷,
G. Siepe⁷, E. Farina⁷, G. Frezza¹⁰, D. Dawotola¹¹,
A.G. Morganti^{1,7}, V. Valentini^{1,9}, F. Deodato¹

¹UO Radioterapia Oncologica, ²UO Fisica Sanitaria,
³UO Endoscopia Digestiva, Fondazione Giovanni
Paolo II, Campobasso; ⁴UO Urologia, Ospedale "S. Pio
da Pietrelcina", Vasto, Chieti; ⁵UO Urologia, Ospedale

Cardarelli, Campobasso; ⁶UO Radioterapia
Oncologica, Università Campus Biomedico, Roma;
⁷UO Radioterapia Oncologica, Dipartimento di
Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale –
DIMES, ⁸Dipartimento di Scienze Mediche e
Chirurgiche – DIMEC, Università di Bologna, Bologna;
⁹Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del S.
Cuore, Roma; ¹⁰UO Radioterapia Oncologica,
Ospedale Bellaria, Bologna; ¹¹Dipartimento di
Radioterapia, Abuth, Zaria, Nigeria

Tabella 1: sopravvivenza libera da tossicità tardiva rettale di grado ≥ 2 (%)

		pazienti	2 aa	5 aa	analisi univariata (log-rank), p:	analisi multivariata (Cox), p:
Precedente P.R.	no	403	88.6	81.1	0.175	
	si	194	91.6	91.6		
Tecnica	3D	155	91.1	87.3	0.878	
	IMRT	418	88.4	80.1		
	VMAT	23	95.0	n.v.		
O.A. tipo	no	49	100.0	87.5	0.065	0.991
	analogo LH-RH bicalutamide	287 239	86.8 90.8	83.7 86.5		
O.A. durata	no	49	100.0	87.5	0.539	
	6 mesi	250	86.6	85.3		
	24 mesi	298	90.5	85.5		
Dose	≤ 70 Gy	378	90.0	90.0	0.303	
	> 70 Gy	219	88.7	83.1		
I.P.L.	no	75	85.7	70.6	0.268	
	si	522	90.5	89.9		
Frazionamento	≤ 2 Gy/fr.	227	89.0	83.6	0.413	
	> 2 Gy/fr.	370	89.7	89.7		
Tossicità acuta	G 0-2	571	90.3	85.6	< 0.001	0.006
	G > 2	10	50.6	50.6		

P.R.: prostatectomia radicale; O.A.: ormonoterapia adiuvante; I.P.L.: irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici.

P189

REQUIRE: VALIDAZIONE DI MODELLI PREDITTIVI E DI BIOMARCATORI DI TOSSICITÀ RADIOINDOTTA

M.C. De Santis¹, M. Franceschini¹, B. Avuzzi¹, L. Lozza¹, T. Rancati², A. Appanvel³, A. Botma³, A. Webb, C. Talbot⁴, D. Azria⁵, A. Brookes⁴, T. Burr⁶, J. Chang-Claude³, S. Davidson⁷, D. De Ruyscher⁸, A. Dunning⁹, R. Elliott¹⁰, S. Gutiérrez Enriquez¹¹, P. Lambin¹², B. Rosenstein¹³, R.P. Symonds⁴, H. Thierens¹⁴, A. Vega¹⁵, F. Wenz³, M. Yuille¹⁰, R. Valdagni^{1,2}, C. West¹⁰

¹Radioterapia Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ²Programma Prostate, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ³German

Cancer Research Centre (DKFZ), Heidelberg; ⁴University of Leicester, Leicester; ⁵University of Montpellier, Montpellier; ⁶Source Bioscience, Manchester; ⁷The Christie NHS Foundation Trust, Manchester; ⁸University Hospitals Leuven/KU Leuven, Leuven; ⁹University of Cambridge, Cambridge; ¹⁰University of Manchester, Manchester; ¹¹Vall d'Hebron Institute of Oncology-VHIO, Barcelona; ¹²Stichting Maastricht Radiation Oncology (Maastricht), Maastricht; ¹³Mount Sinai School of Medicine, New York; ¹⁴Universiteit Gent, Gent; ¹⁵Fundación Pública Galega Medicina Xenómica, Santiago de Compostela

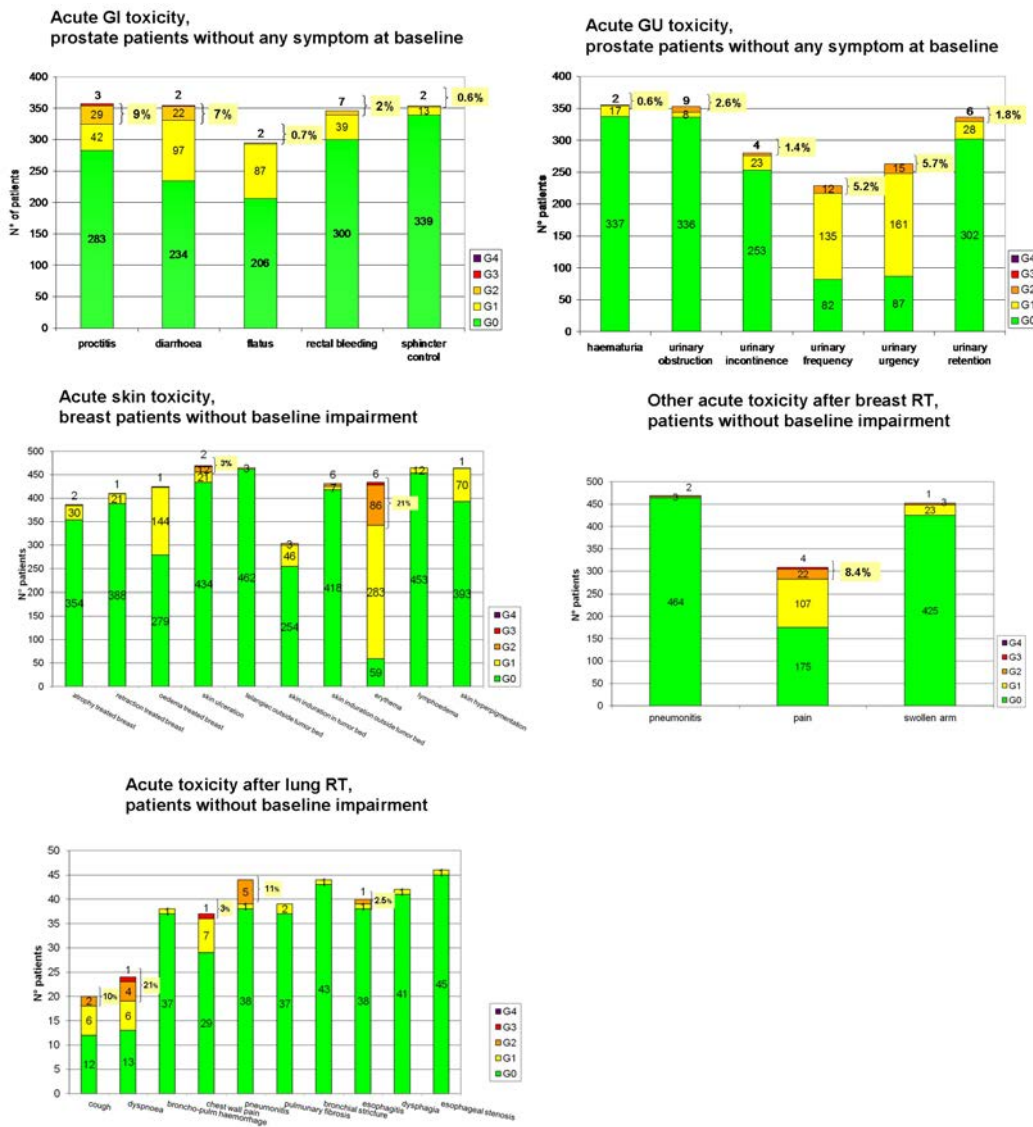


Figura 1.

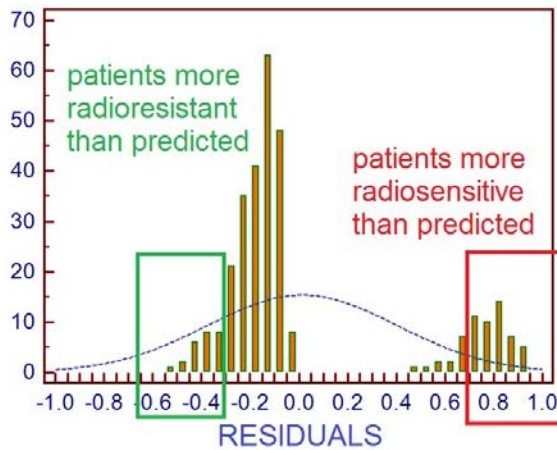
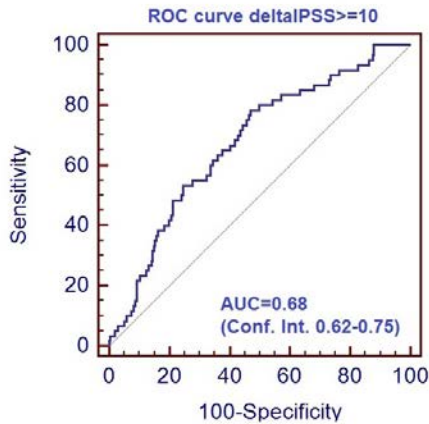
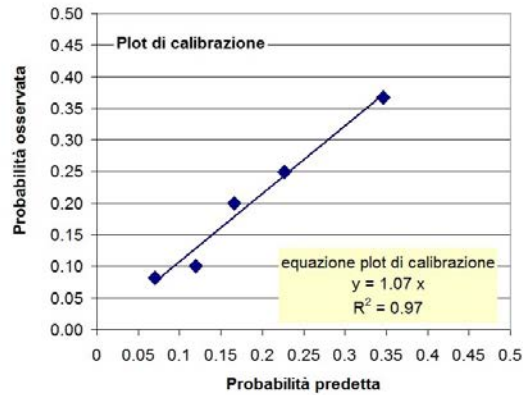
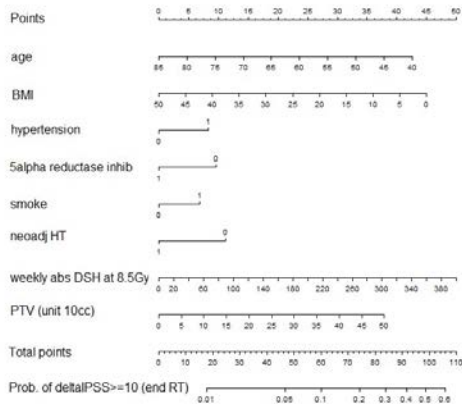
P192

SELEZIONE DI PAZIENTI RADIOSENSIBILI/RADIORESISTENTI PER ANALISI GENETICHE

D Bosetti¹, A Cicchetti², T Rancati², F Palorini³, C. Cozzarini⁴, I. Improta³, V. Carillo^{3a}, B. Avuzzi¹, V. Casanova Borca⁵, A. Bott⁶, C. Degli Esposti⁷, P. Franco⁸, E. Garibaldi⁹, G. Girelli¹⁰, C. Iotti¹¹, A. Maggio¹², M. Palombarini¹³, A. Pierelli¹⁴, E. Pignoli¹⁵, V. Vavassori¹⁶, C. Fiorino³, R. Valdagni^{1,2}

¹Radioterapia Oncologica 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ²Programma Prostate, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ³Fisica Sanitaria, Ospedale San Raffaele, Milano; ⁴Radioterapia, Ospedale San Raffaele, Milano; ⁵Fisica Sanitaria, Ospedale ASL9, Ivrea; ⁶Fisica Sanitaria, Arcispedale S. M. Nuova - IRCCS, Reggio Emilia; ⁷Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna; ⁸Radioterapia, Ospedale Regionale U. Parini-AUSL Valle d'Aosta, Aosta; ⁹Radioterapia, Istituto di Candiolo- Fondazione del Piemonte per l'Oncologia IRCCS, Candiolo; ¹⁰Radioterapia, Ospedale ASL9, Ivrea; ¹¹Radioterapia, Arcispedale S. M. Nuova - IRCCS, Reggio Emilia; ¹²Fisica Sanitaria, Istituto di Candiolo - Fondazione del Piemonte per l'Oncologia IRCCS, Candiolo; ¹³Fisica Sanitaria, Ospedale Bellaria, Bologna; ¹⁴Fisica Sanitaria, Cliniche Gavazzeni-Humanitas, Bergamo; ¹⁵Fisica Sanitaria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ¹⁶Fisica Sanitaria, Cliniche Gavazzeni-Humanitas, Bergamo.

(a) attualmente presso Radioterapia, Centro AKTIS Diagnostica e Terapia SpA, Marano di Napoli, Italia



P194**BRACHITERAPIA LDR DI SALVATAGGIO IN RECIDIVA LOCALE DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE**R. Chiarlone¹, C. Arboscello¹, F. Vallergera¹,N. Ciscognetti², E. Gastaldi³¹S.C. Radioterapia, ²S.C. Fisica Sanitaria, ³S.C. Urologia Asl2 Savonese, Ospedale S. Paolo Savona, ItaliaTabella 1: Caratteristiche dei pazienti.

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
età	74	72	71	74	73	64	75
Stadio alla RP	T3aG3N0	T3aG2N0	T2cG2N0	T2cG2N0	T3aG2N00	T2aG3N0	T2G2N0
GS	4+4	3+3	4+3	3+3	4+4	4+3	3+4
PSM	no	sì	no	no	sì	no	no
Intervallo RP e recidiva in aa.	15	10	7	10	12	5	11
Dimensione cm ³	15	10	15	11	16	18	13
Pre BT PSA	1,58	2,0	2,2	1,66	11,1	0,66	4,7
Pet-colina	+	+	+	+	+	+	+
Pre BT IPSS	4	3	5	3	4	3	4
GS bioptico	4+4	4+3	4+3	4+3	4+3	4+3	4+4

Tabella 2: risultati post operatori.

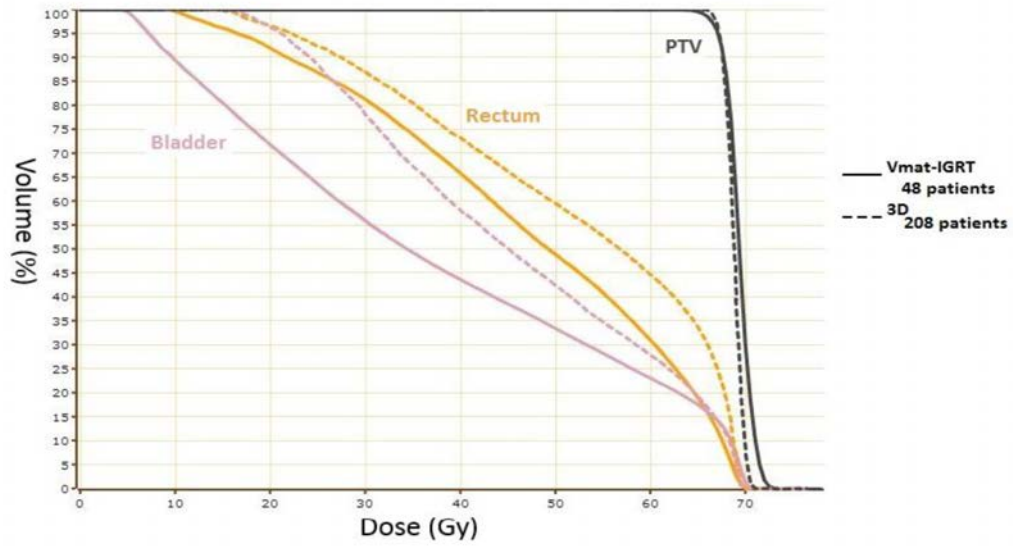
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
D90	97,5	110	105	108	110	99	112
N° semi	17	11	10	17	15	27	14
Attività semi: mCi	5,35	4,5	4,06	6,9	6,1	11,1	5,7
N° aghi	5	3	4	6	6	7	4
VI50 uretra	0,01	0,02	0,02	0,02	0,01	0,1	0,02
VI100 retto	0,02	0,03	0,02	0,1	0,1	0,2	0,02
PSA nadir	0,1	0,1	0,1	0,02	6	0,02	0,02
PSA ultimo	3,6	0,2	0,2	0,01	100	0,02	0,01
FU mesi	40	38	36	30	20	18	16
Prog.Biok	24 mesi	ned	ned	ned	10 mesi	ned	ned

P204**RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA NEL CANCRO PROSTATICO: SOPRAVVIVENZE, TOSSICITÀ E IMPIEGO DI UN SOFTWARE INTERNO PER L'ANALISI DEI DVH (PRODVH)**P. Borghetti¹, M. Buglione², R. Cavagnini²,A. Alghisi², L. Baushi², M. Maddalo¹, S. Ciccarelli²,
C. Cozzaglio³, A. Polonini³, B. Caraffini¹, R. Moretti³,
L. Spiazzi³, S. M. Magrini²¹Radioterapia Spedali Civili di Brescia; ²Radioterapia Università degli Studi di Brescia; ³Fisica Sanitaria Spedali Civili di Brescia, Italia

Tabella 1 Descrizione della casistica

	258 PAZIENTI		NO ADT 104 (40.3%)		SI ADT 154 (59.7%)		χ^2	SRT 131 (50.8%)		ART 127 (49.2%)		χ^2
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	
T							0,000					0,000
T2	70	27,1	39	37,5	31	20,1		50	38,1	20	15,7	
T3a	85	32,9	40	38,5	45	29,2		42	32,1	43	33,9	
T3b-T4	103	40	25	24,0	78	50,6		39	29,8	64	50,4	
N							ns					n.s.
N0	250	96,9	103	99,0	147	95,5		129	98,5	121	95,3	
N1	8	3,1	1	1,0	7	4,5		2	1,5	6	4,7	
R							ns					0,002
R0-RX	79	30,6	33	31,7	46	29,9		51	38,9	28	22,0	
R1	179	69,4	71	68,3	108	70,1		80	61,1	99	78,0	
PSAi							0,002					n.s.
≤ 10	154	59,7	72	69,2	82	53,2		75	57,3	79	62,2	
>10 e <20	66	25,6	26	25,0	40	26,0		39	29,8	27	21,3	
≥ 20	38	14,7	6	5,8	32	20,8		17	13,0	21	16,5	
GS							0,000					0,038
≤ 7	66	25,6	42	40,4	24	15,6		42	32,1	24	18,9	
8	117	45,3	46	44,2	71	46,1		57	43,5	60	47,2	
>8	75	29,1	16	15,4	59	38,3		32	24,4	43	33,9	
Dose							ns					0,062
66 Gy	122	47,3	43	41,3	79	51,3		67	51,1	55	43,3	
70 Gy	126	48,8	59	56,7	67	43,5		59	45,0	67	52,7	
other	10	3,9	2	2,0	8	5,2		5	3,9	5	4,0	
Technique							0,089					n.s.
VMAT-IGRT	48	18,6	26	25,0	22	14,3		23	17,6	25	19,7	
3D	208	80,6	77	74,0	131	85,1		108	82,4	100	78,7	
other	2	0,8	1	1,0	1	0,6		0	0,0	2	1,6	
ADT												n.s.
no	104	40,3						53	40,5	51	40,2	
yes	154	59,7						78	59,5	76	59,8	
ASTRO							ns					
ART	127	49,2	53	51,0	78	50,6						
SRT	131	50,8	51	49,0	76	49,4						

Figura 1: BioDVH medi per retto, vescica e PTV divisi in gruppi per tecniche di radioterapia.



P264

LA RADIONECROSI (RN) NELLA REIRRADIAZIONE CON RADIOCHIRURGIA (SRS) DELLE METASTASI CEREBRALI (MC): SI PUO' RIENTRARE NEI LIMITI MASSIMI DI DOSE DIMINUENDO LO SPESSORE DELLE LAMELLE DI COLLIMAZIONE (μ MLC) ?

L. Draghini¹, M. Casale¹, F. Trippa¹, P. Anselmo¹,
F. Arcidiacono¹, M. Italiani¹, C. Giorgi²,
E. Maranzano¹

¹S.C. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "S.Maria", Terni; ²Consulente Neurochirurgo, Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

Tabella 1. Confronto tra volumi d'irradiazione registrati in radiochirurgia con piani di trattamento che utilizzano collimatori da 5 e 2,5 mm.

Paziente	Dose prescritta	V10 cm ³		V12 cm ³		V15 cm ³	
		mMLC 5 mm	mMLC 2,5 mm	mMLC 5 mm	mMLC 2,5 mm	mMLC 5 mm	mMLC 2,5 mm
1	20 Gy	32	27,7	25,9	21,6	19	15,9
2	17 Gy	53,4	35,5	44,2	28,2	32,2	18,9
3	21 Gy	11,9	11,2	8,6	8,1	5,7	5,4
4	18 Gy	26,9	24,2	21,1	18	14,7	13

P270**RITRATTAMENTI CON RADIOTERAPIA A FINALITÀ
PALLIATIVA IN PAZIENTI AFFETTI DA METASTASI
OSSEE, CEREBRALI E PARENCHIMALI: LA
NOSTRA ESPERIENZA**

D. Borrelli¹, F.M. Giugliano¹, D. Toledo², V. Iorio²,
F. Cammarota¹, F. Francomacaro¹

¹Studio di Radiologia Vincenzo Muto-Emicenter,
Casavatore, Napoli; ²Studio di Radiologia Vincenzo
Muto-Emicenter, Villa del Sole, Napoli, Italia

Tabella 1. – Schema riassuntivo della suddivisione dei pazienti in base alla patologia primitiva e al tipo di ritrattamento eseguito

PATOLOGIA PRIMITIVA	NUMERO	SEDE TRATTAMENTO	NUMERO I RT	NUMERO II RT	NUMERO III RT	NUMERO IV RT
POLMONE	12	PEE	5	5		
		OSSO	5	5	2	
		POLMONE	2	2		
MAMMELLA	2	PEE	1	1		
		OSSO	1	1	1	
CEREBRALI	4	PEE	4	4	1	
GINECOLOGICHE	2	PEE	1	1		
		PELVI	1	1	1	1
EMATOLOGICHE	3	PEE	1	1		
		OSSO	2	2	2	
UROLOGICHE	2	PELVI	2	2		
CUTE E TESSUTI MOLLI	4	PEE	1	1	1	
		OSSO	1	1		
		CUTE	2	2		
GASTRO-ENTERICO	3	PEE	1	1	1	
		OSSO	1	1		
		GASTRO-ENTERICO	1	1		
TIROIDE	1	OSSO	1	1	1	
FEGATO	2	OSSO	2	2		