

**Alma Mater Studiorum-Università di Bologna**

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
*ONCOLOGIA E PATOLOGIA SPERIMENTALE***

Ciclo XXII

Settore scientifico-disciplinare di afferenza: MED/36

**TRATTAMENTI RADIOTERAPICI  
AD INTENSITA' MODULATA**

**Presentata da:** Alessandra Guido

**Coordinatore Dottorato**  
Chiar.mo Prof. Sandro Grilli

**Relatore**  
Chiar.ma Prof.ssa Enza Barbieri

---

*Esame finale anno 2010*

# INDICE

## 1-INTRODUZIONE

1.1-L'evoluzione della radioterapia oncologica: i trattamenti radioterapici ad intensità modulata	pag. 1
1.2-Tumori della testa e del collo	pag. 3
1.3-Tossicità	pag. 4
1.3.1-Tossicità acuta	pag. 5
1.3.2-Tossicità tardiva	
1.4-Scopo della ricerca	pag. 6

## 2-MATERIALI E METODI

2.1-La radioterapia ad intensità modulata	pag. 7
2.2-Pianificazione del trattamento IMRT	pag. 9
2.3-Selezione dei Pazienti	
2.3.1-Criteri di eleggibilità	
2.4-Valutazioni pretrattamento	pag.10
2.5-Immobilizzazione e acquisizione delle immagini	pag.11
2.6-Definizione dei volumi bersaglio e degli organi a rischio	pag.12
2.6.1-Rinofaringe	pag.13
2.6.2-Orofaringe	pag.14
2.6.3-Organ at risk	pag.15
2.6.3.1-Organ a rischio critici	
2.6.3.2-Organ a rischio	
2.6.3.3-Limite di dose per gli organi a rischio	pag.17
2.7-Specificazione delle dosi	
2.7.1-Rinofaringe	
2.7.2-Orofaringe	pag.18
2.8-Priorità del planning	
2.9-Valutazioni dosimetriche	
2.10-Qualità assurance dei trattamenti IMRT	pag. 21

### **3-RISULTATI**

3.1-Analisi dei dati Dose-Volume pag. 28

3.2-Analisi dei risultati di follow-up pag. 29

3.3-Analisi della tossicità

3.3.1-Tossicità acuta

3.3.2-Tossicità tardiva pag. 30

3.3.2.1-Xerostomia

### **4-DISCUSSIONI**

### **5-CONCLUSIONI**

### **BIBLIOGRAFIA**

# 1-INTRODUZIONE

## 1.1-L'evoluzione della radioterapia oncologica: i trattamenti radioterapici ad intensità modulata

La radioterapia oncologica negli ultimi anni ha subito notevoli cambiamenti. L'evoluzione dell'imaging, l'utilizzo di sistemi computerizzati di pianificazione del trattamento, di immagini digitali, di attrezzature tecnologicamente avanzate ha portato alla diffusione di tecniche radioterapiche complesse, come la *Three-Dimensional Conformal Radiotherapy* (3D-CRT) e l'*Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT), che utilizzano la definizione volumetrica dei tessuti per la determinazione della geometria di irradiazione.

La 3D-CRT permette l'irradiazione dimensionata sulla reale anatomia del paziente, attraverso la determinazione del volume bersaglio ottenuto mediante la ricostruzione digitalizzata sulla base dei dati ottenuti attraverso la *Computed Tomography* (CT). In questo modo la dose erogata risulta conformata al target con conseguente riduzione dell'irradiazione degli organi critici adiacenti.

L'IMRT è una modalità molto evoluta di terapia conformazionale che è in grado di generare distribuzioni di dose strettamente conformate a target complessi [1], permettendo una dose escalation al tumore senza un reale incremento dei rischi radio indotti.

L'IMRT se da un lato produce un'escalation di dose sul tumore, potenzialmente vantaggiosa, e un maggior risparmio degli organi a rischio, dall'altro amplifica l'effetto delle incertezze e degli errori insiti in ogni trattamento radiante (contouring, calcolo della dose, movimenti inter-e intra-frazioni, etc...).

Le conseguenze di una irradiazione capace di garantire una dose elevata al volume bersaglio con una ripida caduta di dose tra questo e i tessuti sani circostanti, sarebbero disastrose nel caso in cui una porzione di malattia non venisse inclusa nel volume bersaglio (*geographical miss*); d'altra parte, una grande incertezza nella definizione del volume bersaglio può portare alla inclusione di grandi volumi di tessuto sano all'interno di esso.

Per tale motivo l'implementazione di questa tecnica è molto complessa richiedendo di poter disporre di varie modalità di imaging (CT, Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) etc...), di sistemi di registrazione e fusione delle immagini, di adeguati sistemi di immobilizzazione che devono assicurare la massima riproducibilità di trattamento e di controlli di qualità del sistema.

Per la definizione del *Gross Tumor Volume* (GTV) e del *Clinical Target Volume* (CTV), un valido aiuto è fornito dalle immagini multimodali. Fino ad ora, la metodica principalmente utilizzata per la definizione dei volumi da trattare e degli organi a rischio e, quindi, per la pianificazione dei trattamenti radianti, è stata la CT. La CT permette il calcolo delle distribuzioni 3D delle dosi ed, oltre ad avere un'alta risoluzione spaziale, fornisce corrette informazioni sulle densità elettroniche delle strutture e informazioni di carattere esclusivamente morfologico. La sua principale limitazione è rappresentata dallo scarso contrasto dei tessuti molli e dalla mancanza di informazioni di tipo biologico che alla luce delle nuove tecniche a disposizione (IMRT) potrebbero risultare preziose ai fini del miglioramento della qualità di trattamento.

Attualmente si sta impiegando una nuova metodica di imaging biologico, la PET, che oltre a fornire informazioni di tipo funzionale, metaboliche e molecolari dei tessuti, permette di

individuare la componente ipossica (radio resistente), di studiare l'angiogenesi tumorale e di monitorare il processo di ripopolazione cellulare durante il trattamento.

## 1.2-Tumori della testa e del collo

I tumori della testa e del collo rappresentano un modello ideale per l'impiego dei trattamenti radianti a intensità modulata per la particolare anatomia che pone delle strutture critiche in stretta adiacenza con il target tumorale. Si manifestano con una frequenza del 5-10% di tutti i tumori maligni, con una diversa incidenza nelle varie parti del mondo e, presentano le seguenti caratteristiche:

- **Eziopatogenesi:** molte di queste neoplasie sono correlate con determinate abitudini di vita: fumo, alcool, lesioni precancerose, infezioni virali (virus di Epstein-Barr nei tumori rinofaringei, papilloma-virus nei carcinomi oro-faringei. [2,3,4]
- **Istologia:** nella grande maggioranza dei casi i tumori maligni del distretto della testa e del collo sono rappresentati da carcinoma squamocellulari. [5]
- **Storia naturale:** nella maggior parte dei casi il problema clinico principale è il controllo loco-regionale di malattia, in quanto il rischio di metastatizzazione a distanza è bassa, in particolare se la malattia si presenta in fase iniziale.

La radioterapia riveste un ruolo predominante in queste neoplasie. Sulla base delle caratteristiche complessive della malattia e delle condizioni generali del paziente si può

identificare la finalità di trattamento (radicale o palliativo), il miglior frazionamento della dose e l'eventuale associazione di terapia farmacologica.

E' stato recentemente dimostrato un significativo vantaggio terapeutico in termini di controllo loco-regionale con l'uso di frazionamenti non convenzionali della dose. Regimi di terapia iperfrazionati e accelerati con concomitant boost permettono un aumento del controllo loco-regionale e della sopravvivenza libera da malattia. [6,7]

La possibilità di irradiare aree tumorali con ripidi gradienti di dose, limitando la dose nelle regioni limitrofe non coinvolte dalla malattia, fa della IMRT un valido strumento per aumentare il guadagno terapeutico nei trattamenti radianti nei tumori della testa e del collo. [8]

### **1.3-Tossicità**

La tossicità rappresenta il fattore limitante la dose erogabile ai volumi bersaglio nei trattamenti radianti. La tossicità può essere acuta o tardiva e si manifesta con modalità diverse a seconda della regione irradiata. Gli effetti collaterali acuti si verificano durante o immediatamente dopo la fine del trattamento radiante (viene utilizzato un cut-off arbitrario di 90 giorni di latenza); gli effetti collaterali tardivi, invece, possono verificarsi dopo periodi di latenza di mesi o anni dal termine della radioterapia.

Nel corso degli anni sono state proposte varie scale di tossicità: *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* [9], LENT/SOMA [10,11,12] e CTCAE versione 3 [13]. La prima

rappresenta la più utilizzata in pratica clinica per la sua semplicità di consultazione e di registrazione.

### **1.3.1-Tossicità acuta**

Nei tumori della testa e del collo, i sintomi più frequenti, ossia disfagia, faringodinia, disfonia, sono legati all'insorgenza di edema e mucosite e, sono più o meno estesi a seconda della zona irradiata. Questo tipo di tossicità può portare a difficoltà alla nutrizione con perdita di peso ed interruzione del trattamento radiante e/o della chemioterapia.

### **1.3.2-Tossicità tardiva**

La tossicità tardiva è un fattore molto importante nel trattamento dei tumori della testa e del collo, perché né rappresenta il principale fattore limitante. Le tossicità tardive più importanti sono:

- Xerostomia: è possibile una prevenzione efficace rispettando i limiti di dose e volume a livello delle parotidi. La dose media di 30 Gy rappresenta il cut-off da non superare. [14].
- Danni dentari e necrosi mandibolari: sono legati sia a danni diretti che alla xerostomia.



- Danni oculari: la cataratta radioindotta compare per dosi superiori a 2-10 Gy; per dosi significativamente più alte (superiori a 45-50 Gy) è possibile osservare una neurite ottica o una retinopatia.
- Danni uditivi.
- Danni neurologici: assolutamente da prevenire mediante il rispetto dei limiti di dose.
- Disfagia e aspirazione.
- Edema laringeo persistente.
- Danni tiroidei: l'ipotiroidismo può comparire fino al 20-30 % dei pazienti irradiati sul collo.

## 1.4-Scopo della ricerca

Lo scopo di questo progetto triennale, nell'ambito del Dottorato di ricerca in Oncologia e Patologia sperimentale, consiste nella valutazione della efficacia dell'IMRT in termini di controllo locale della malattia e tossicità radio-indotta nei pazienti affetti da neoplasia della testa e collo, in particolare nei pazienti affetti da neoplasie del rinofaringe e dell'orofaringe.

Studi recenti hanno evidenziato che l'utilizzo di una radioterapia conformazionale a modulazione di intensità nel trattamento dei tumori della testa e del collo [7,15] aumenta l'efficacia terapeutica, permettendo una riduzione della tossicità e un vantaggio in termini di controllo locale di malattia.

## 2-MATERIALI E METODI

### 2.1-La radioterapia ad intensità modulata (IMRT)

La radioterapia ad intensità modulata (IMRT) è una tecnica avanzata di trattamento radioterapico conformazionale che combina multipli fasci modulati nell'intensità determinando delle isodosi fortemente conformate a target tumorali complessi con superfici concave. Questo permette un significativo vantaggio rispetto alle tecniche conformazionali 3D, rendendo possibile la somministrazione di una dose maggiore al volume bersaglio, a fronte di una contemporanea riduzione della dose ai tessuti sani circostanti. La modulazione dell'intensità è ottenuta mediante il Multileaf Collimator (MLC).

Si possono distinguere essenzialmente due modalità tecniche di esecuzione del piano di trattamento IMRT:

- Inverse Planning: è un processo attraverso il quale il profilo dell'intensità del fasci viene determinato automaticamente dopo aver definito, per ogni volume identificato, i relativi obiettivi clinici.
- Forward Planning: è un processo in cui la geometria dei fasci (numero, direzione, etc...) viene definita dal fisico manualmente fino a quando la distribuzione di dose non risulta ottimale.

La modulazione dei fasci può essere realizzata principalmente con due tecniche di erogazione:

- Segmental multileaf collimator (SLMC): in questa tecnica, usualmente chiamata step and shoot, il fascio radiante è in OFF nelle fasi di passaggio tra le differenti configurazioni del MLC che determinano la definizione di campi multipli statici.
- Dynamic multileaf collimator (DMLC): in questa tecnica il fascio radiante si mantiene ON durante il movimento delle lamelle del MLC nelle fasi di passaggio tra le differenti configurazioni.

Il razionale dell'utilizzo dell'intensità modulata nelle neoplasie della testa e del collo è il seguente:

- Migliore distribuzione della dose che risulta più conformata, rispetto alle tecniche convenzionali e conformazionali 3D (tecniche non IMRT) anche in corrispondenza di target complessi e strutture concave, permettendo un'escalation di dose sul tumore.
- Maggior risparmio delle strutture normali: la migliore conformazione della dose e la realizzazione di una ripida caduta di dose tra target e tessuti normali circostanti, consente di erogare dosi elevate al target a fronte di un contemporaneo risparmio delle strutture critiche circostanti, con conseguente riduzione dell'incidenza e dell'entità degli effetti collaterali. [16,17]
- Irradiazione simultanea di due o più differenti target con differenti livelli di dose (Simultaneous Irradiation Boost -SIB) [18], permettendo così l'impiego di un unico piano di trattamento e una maggiore efficacia biologica per incremento della dose per frazione e riduzione del tempo globale di trattamento. La personalizzazione della distribuzione della dose con tecnica SIB, è molto utile ad esempio fra GTV, in

cui la dose può essere erogata in modo accelerato, ed aree a rischio di malattia subclinica che ricevono una dose/frazione minore.

- Sede anatomica: la particolare anatomia della regione condiziona la possibilità di somministrare dosi tumoricide senza causare importanti effetti tossici. Strutture critiche come ad esempio il midollo spinale, le strutture ottiche, l'encefalo sono in stretta adiacenza con il tumore, che risulta spesso situato nella concavità del PTV. Inoltre i movimenti d'organo pressoché assenti permettono una efficace riproducibilità del trattamento.

## **2.2-Pianificazione del trattamento IMRT presso l'Unità Operativa di Radioterapia del Policlinico S.Orsola-Malpighi**

Per la pianificazione del trattamento IMRT è stato utilizzato un sistema software, il Treatment Planning System (TPS) dotato di algoritmo di Inverse Planning con tecnica step and shoot e SIB.

## **2.3-Selezione dei pazienti**

### **2.3.1-Criteri di eleggibilità**

- Buona performance status del paziente.
- No precedenti trattamenti radioterapici su testa e collo.
- No patologie mediche maggiori o psichiatriche.

- No concomitanza di neoplasie maligne diagnosticato negli ultimi 5 anni, fatta eccezione per i tumori cutanei (escluso il melanoma della cute).
- No presenza di metastasi a distanza.
- Tumore di forma irregolare.
- Tumore in prossimità di strutture critiche.
- Carcinoma a cellule squamose o carcinoma indifferenziato dell'orofaringe confermato istologicamente.
- Carcinoma a cellule squamose o indifferenziato (linfoepitelioma di Schminke) del rinofaringe confermato istologicamente.
- Neoplasia in stadio I-IVB per il rinofaringe.
- Neoplasia in stadio I-IVA per l'orofaringe.
- No trattamento chirurgico del tumore o dei linfonodi del collo eccetto biopsie incisionali o escissionali.

#### **2.4-Valutazioni pretrattamento**

- Visita ORL con fibroscopio.
- TAC Torace.
- RMN di testa e collo e/o TAC con m.d.c.
- Ecografia epatica.
- Esame audiometrico (se l'orecchio medio e interno sono considerati a rischio).
- Misurazione della produzione salivare.

- Valutazione obiettiva delle mucose e dentale.

## 2.5-Immobilizzazione e acquisizione delle immagini

I pazienti vengono immobilizzati, per garantire la riproducibilità del trattamento in corrispondenza della testa, del collo e delle spalle, mediante l'ausilio di una maschera di materiale termoplastico a cinque punti di fissaggio e, successivamente sottoposti a una TC-PET con 18-Fluorodeossiglucosio dalla teca cranica fino alla biforcazione tracheale.

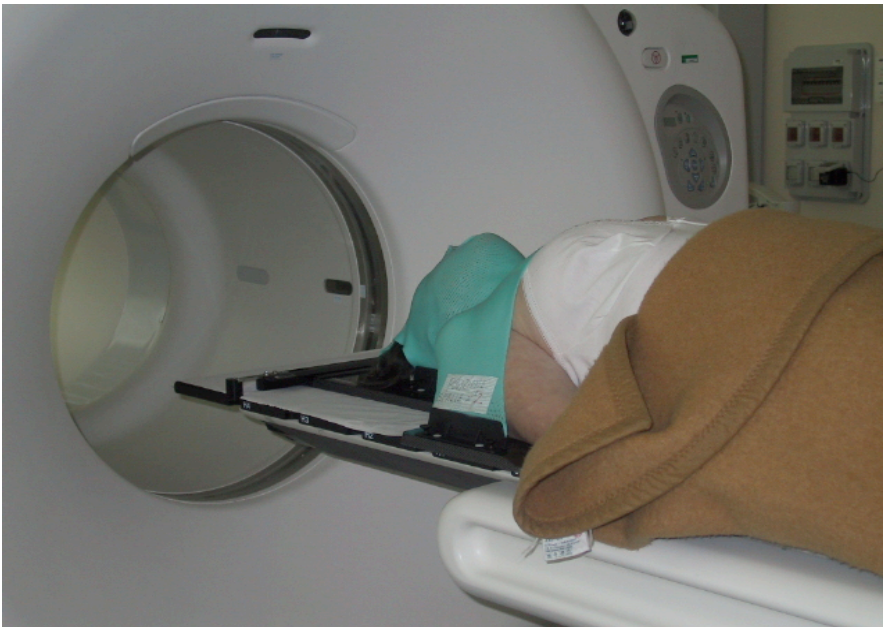
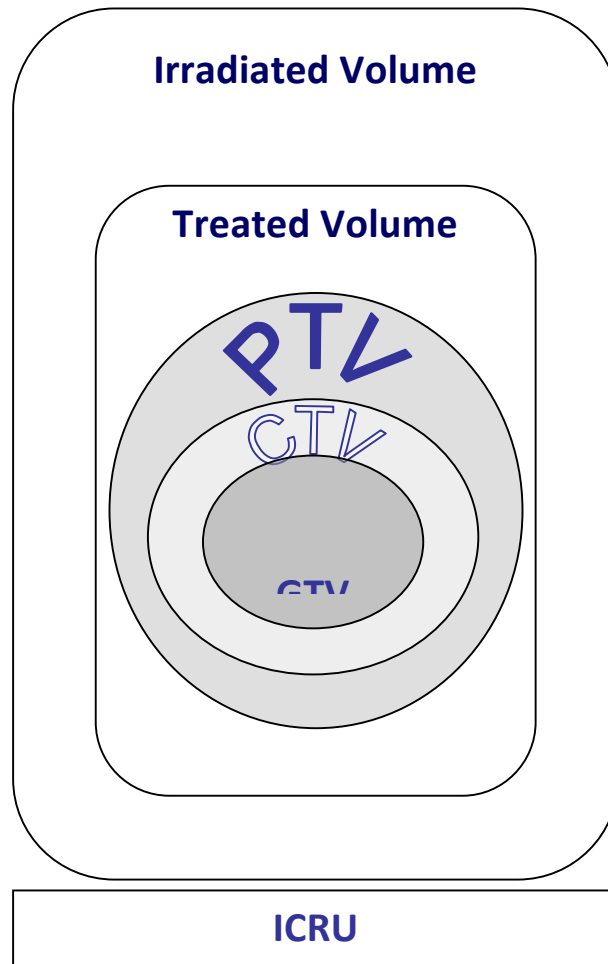


FIG.1 Acquisizione delle immagini TC-PET con immobilizzatore

## 2.6-Definizione dei volumi bersaglio e degli organi a rischio

Sulle immagini TC e TC-PET, trasferite alla workstation del TPS, il Medico Radioterapista definisce i Volumes of Interest (VOI) secondo l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 50 e 62:

- Gross Tumor Volume (GTV): rappresenta il volume macroscopico di malattia, ossia quello palpabile o visibile mediante le varie modalità di imaging.
- Clinical Target Volume (CTV): rappresenta una espansione del GTV possibile sede di estensione microscopica di malattia. Comprende un volume peritumorale e le eventuali stazioni linfatiche di drenaggio.
- Planning Target Volume (PTV): rappresenta una ulteriore espansione per correggere le incertezze geometrico-dosimetriche del movimento d'organo.
- Treated Volume: è il volume che riceve la dose terapeutica.
- Irradiated Volume: è il volume di tessuto che riceve una dose significativa rispetto alla tolleranza dei tessuti sani
- Organ at risk (OAR): sono i tessuti sani posti in vicinanza del target la cui irradiazione potrebbe comportare danni tali da rendere necessarie modifiche del piano di trattamento.



### 2.6.1-Rinofaringe

- GTV: corrisponde alle aree macroscopiche di malattie (T e N).
- CTV70: corrisponde al GTV con un'espansione di almeno 5 mm tranne quando il clivo è completamente infiltrato ed è adiacente al tronco encefalico. In queste situazioni il margine CTV può essere inferiore ad 1mm.
- CTV59.4: corrisponde alle regioni ad alto rischio di interessamento subclinico della malattia, ossia l'intero rinofaringe, il clivo, la base cranica, la fossa pterigoidea, lo spazio parafaringeo, la parte inferiore del seno sfenoidale, il terzo posteriore della



cavità nasale, i seni mascellari e le regioni linfonodali ad alto rischio (II, III, V alto, retrofaringei, IB solo se positivo altrimenti facoltativo).

- CTV50.4: regioni linfonodali a basso rischio (IV e V livello basso).

## 2.6.2-Orofaringe

- GTV: corrisponde alle aree macroscopiche di malattie (T e N).
- CTV66: corrisponde al GTV con un margine di espansione di 1-2 cm; in quelle aree in cui il GTV è immediatamente adiacente ad organi sicuramente non coinvolti potrà essere ridotto a 5mm.
- CTV54: corrisponde alle regioni linfonodali a rischio di interessamento subclinico della malattia:
  - Ia: se vi è interessamento della bocca o del livello IB.
  - IB: omolaterale in tutti i casi eccetto che nei tumori del palato che non si estendono alla tonsilla o alla base della lingua.
  - IB: controlaterale se il tumore si estende oltre la linea mediana o se interessato il II livello dello stesso lato.
  - II: bilateralmente.
  - III: bilateralmente.
  - IV: bilateralmente.
  - V: omolaterale al T e controlaterale al T solo se c'è un interessamento del linfonodi di II,III e IV livello controlaterali al T.
  - Retrofaringei

- CTV60: corrisponde alle regioni linfonodali ritenute ad alto rischio di interessamento subclinico della malattia (prima catena linfonodale di drenaggio o aree linfonodali asportate contenenti metastasi linfonodali).

### **2.6.3-Organ at risk**

#### **2.6.3.1-Organ a rischio critici**

- Tronco encefalico (con espansione di 1 mm per definire il corrispettivo Planning Risk Volume (PRV))
- Midollo spinale (5 mm di espansione).
- Nervi ottici.
- Chiasma ottico (1 mm di espansione).
- Laringe glottica.
- Mandibola.
- Lobi temporali.
- Articolazione temporo-mandibolare.

#### **2.6.3.2-Organ a rischio**

- Ghiandole parotidi.
- Orecchio medio e interno.

- Cavo orale.
- Cristallino.

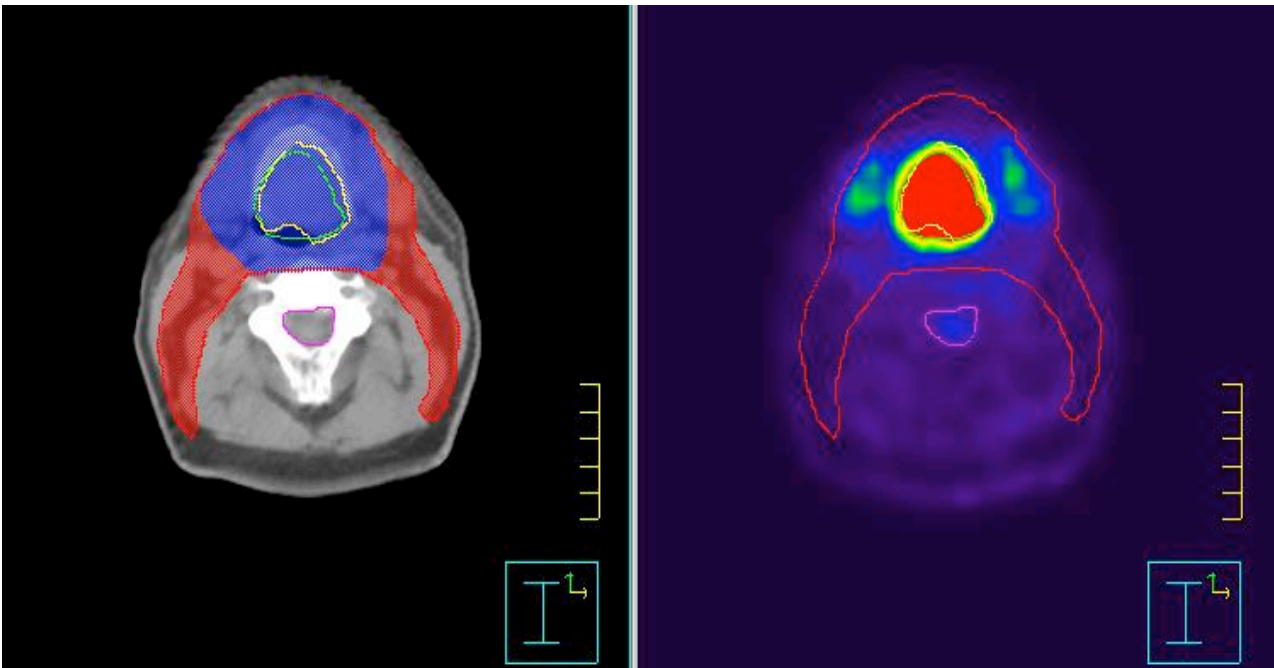


FIG.2 Definizione del GTV CT, del GTV PET, del PTV66, del PTV54 e degli OAR

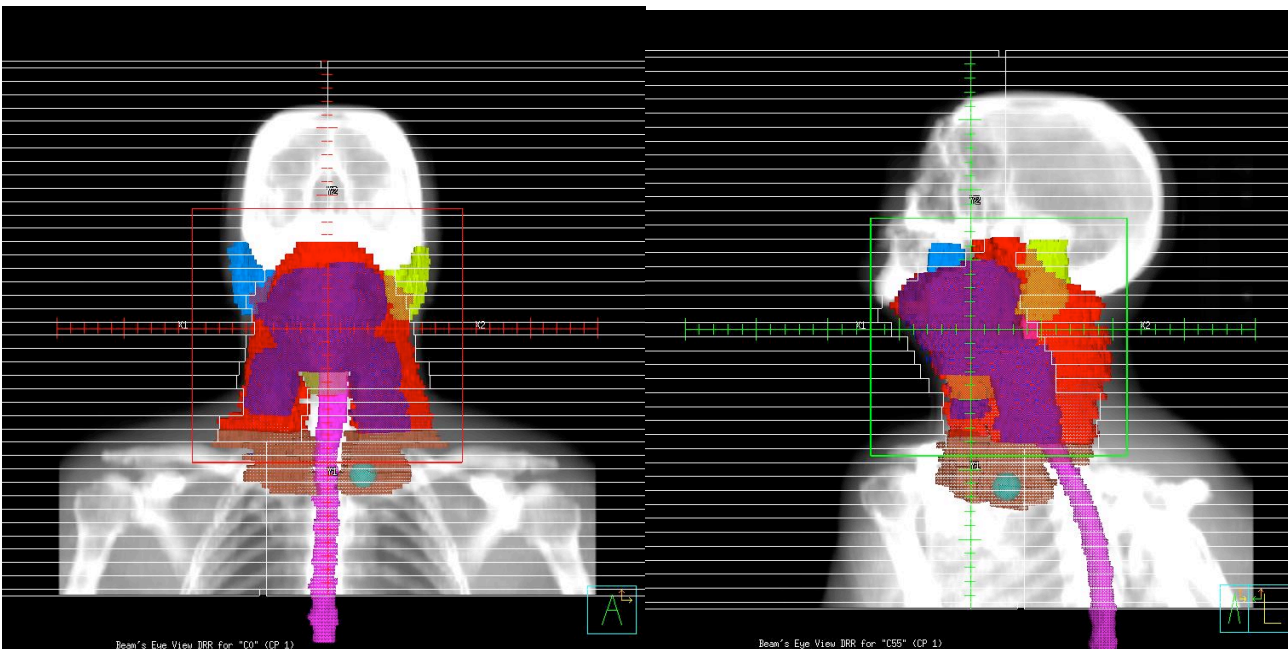


FIG.3 Ricostruzione 3D del PTV e degli OAR

### 2.6.3.3-Limiti di dose per gli organi a rischio

Per gli OAR critici, ossia gli organi a rischio che hanno una organizzazione funzionale in serie come il midollo spinale, il tronco encefalico, i nervi ottici, il chiasma, i lobi temporali verrà valutata la Dose massima (Dmax), mentre per quelli con organizzazione funzionale in parallelo come le parotidi verrà valutata la dose media (Dmedia):

- Tronco encefalico, nervi ottici e chiasma: dose massima <54 Gy.
- Midollo spinale: dose massima <45 Gy.
- Mandibola e articolazione temporo-mandibolare: dose massima <70 Gy.
- Lobi temporali: dose massima <60 Gy.
- Cavo orale: dose massima <55 Gy.
- Orecchio interno/medio: dose massima <50Gy.
- Occhio: dose massima < 35 Gy.
- Laringe glottico: dose massima < 45 Gy.
- Ghiandole parotidi: dose media  $\leq$  26Gy almeno in una delle ghiandole oppure almeno 20 cc del volume complessivo di entrambe le ghiandole dovrebbe ricevere una dose <20 Gy oppure il 50% di una ghiandola dovrebbe ricevere <30 Gy.

## 2.7-Specificazioni delle dosi

### 2.7.1-Rinofaringe

- PTV70 (CTV70 con 5 mm di margine) riceverà 70 Gy in 33 frazioni da 2.12 Gy.
- PTV59.4 (CTV59.4 con 5 mm di margine) riceverà 59.4 Gy in 33 frazioni da 1.8 Gy.
- PTV50.4 (CTV50.4 con 5 mm di margine) riceverà 50.4 Gy in 28 frazioni da 1.8 Gy.

### **2.7.2-Orofaringe**

- PTV66 (CTV66 con 5 mm di margine) riceverà 66 Gy in 30 frazioni da 2.2 Gy.
- PTV54 (CTV54 con 5 mm di margine) riceverà 54 Gy in 30 frazioni da 1.8 Gy.
- PTV60 (CTV60 con 5 mm di margine) riceverà 60 Gy in 30 frazioni da 2.0 Gy.

### **2.8-Priorità del planning**

I limiti di dose agli Organi a Rischio critici sono le priorità di planning più importanti. Si possono distinguere le seguenti priorità:

- Limiti di dose agli organi a rischio critici.
- Rispetto della prescrizione di dose.
- Risparmio delle ghiandole salivari.
- Risparmio degli altri Organi a Rischio.

### **2.9-Valutazioni dosimetriche**

Le indicazioni sulle modalità di prescrizione della dose sono le seguenti:

- La dose prescritta è espressa dall'isodose che comprende almeno il 95% del PTV.

- Non più del 20% di ogni PTV potrà ricevere una dose superiore al 110% della dose prescritta.
- Non più dell'1% di ogni PTV potrà ricevere meno del 93% della dose prescritta.
- Non più dell'1% di tessuto al di fuori del PTV potrà ricevere più del 10% della dose prescritta al PTV primario

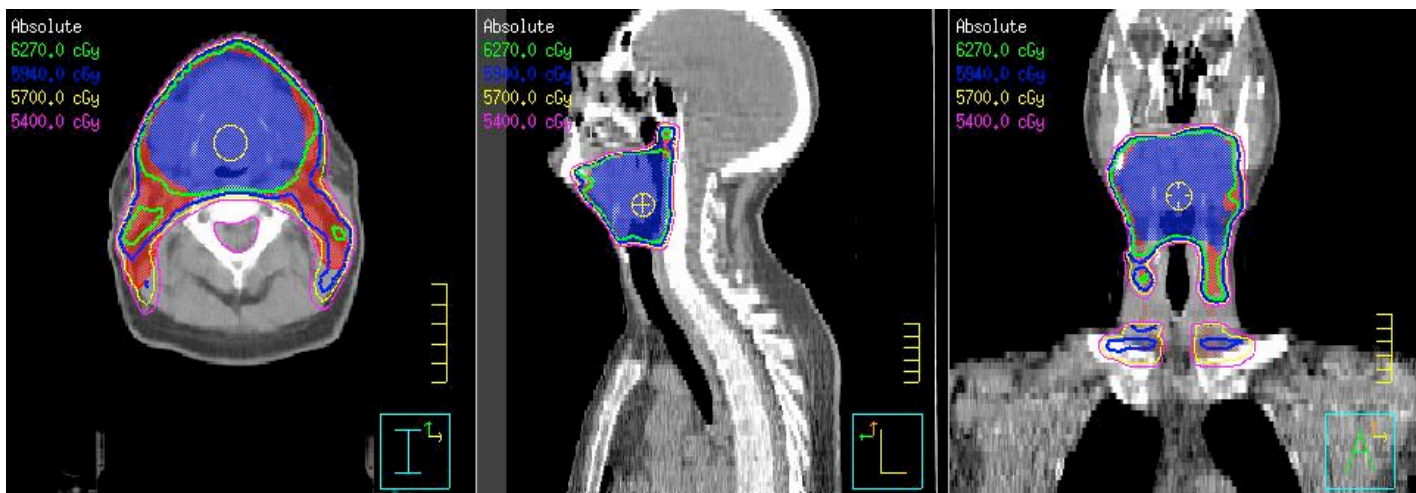
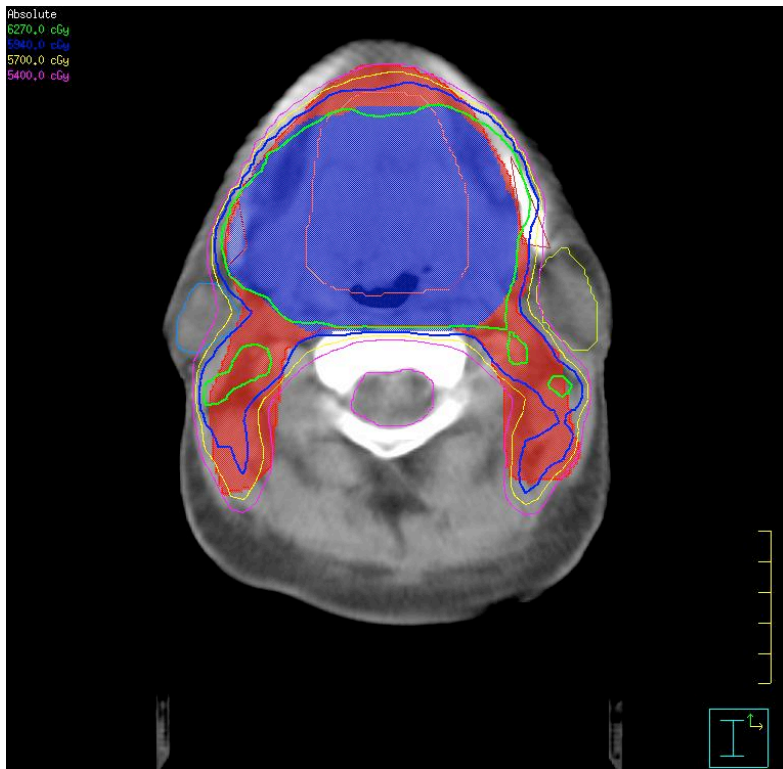


FIG.4 Visualizzazione della distribuzione delle isodosi.

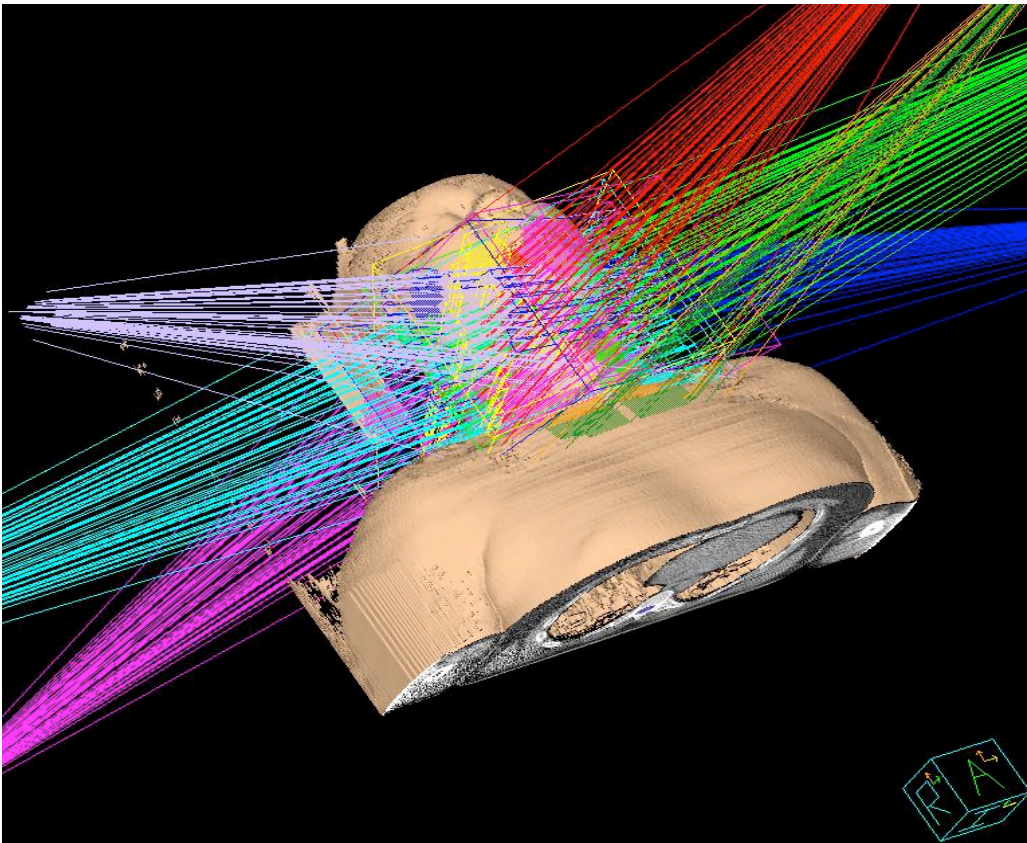


FIG.5 Rappresentazione 3D dell'ingresso dei fasci di trattamento.

## 2.10-Qualità assurance dei trattamenti IMRT

Per garantire il corretto funzionamento dell'apparecchiatura e l'affidabilità della prescrizione prima di ogni trattamento vengono eseguiti:

- Controlli di qualità specifici per la verifica del corretto funzionamento dell'intero sistema IMRT (acceleratore, calibrazione e movimentazione delle lamelle MLC, ecc...)
- Verifica dosimetrica in termini di distribuzione di dose relativa ad assoluta dei piani di trattamento. Questa viene effettuata calcolando le fluenze del piano clinico su un



- fantoccio e, confrontate con quelle misurate in sede di verifiche dosimetriche pretrattamento.
- Controllo del set-up del paziente prima dell'inizio del trattamento radiante attraverso l'utilizzo dell' Electronic Portal Imaging Device (EPID) e delle Digitally Reconstructed Radiography (DRR) prodotte dal TPS.

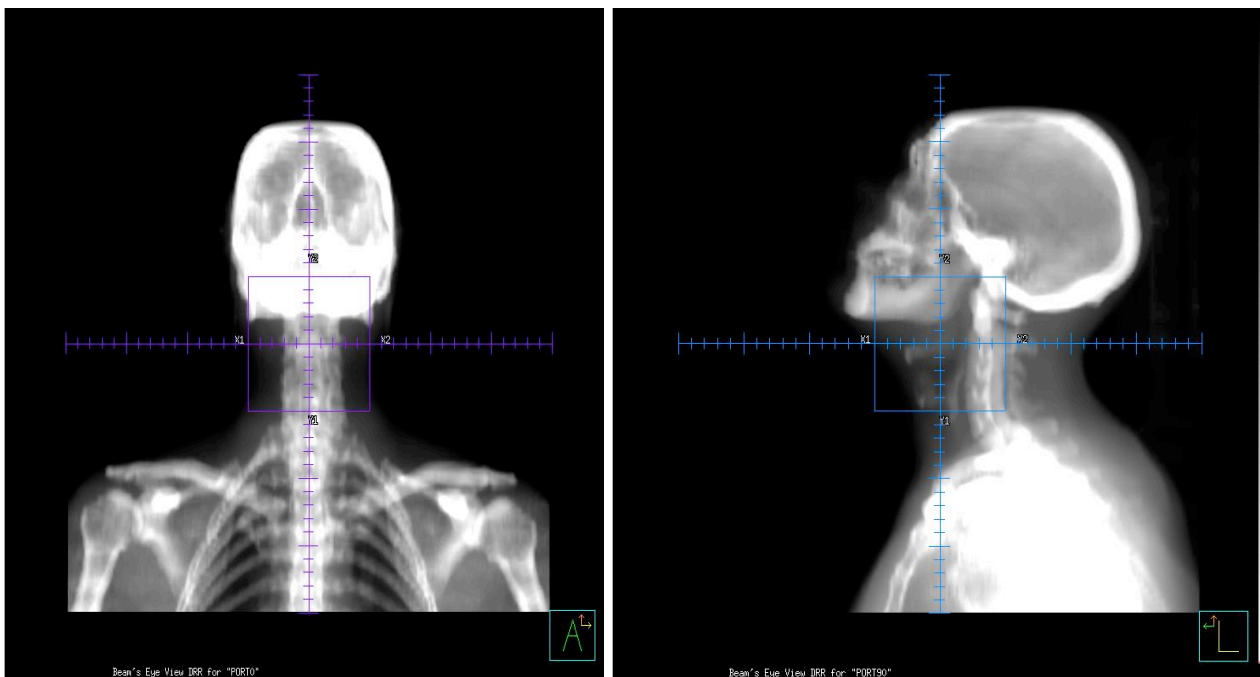


FIG.6 DRR in Antero-posteriore (AP) e Latero-laterale (LL)

### 3-RISULTATI

Lo studio prende in esame 42 pazienti (29 Maschi e 13 Femmine) con età media di 57 anni (range, 37-72) sottoposti a radioterapia con modulazione di intensità ad intento radicale presso l'U.O. di Radioterapia del Policlinico S.Orsola-Malpighi.

Tutti pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia (1-4 cicli) secondo lo schema con Cisplatino e 5-Fluorouracile, in concomitanza al trattamento radiante e presentavano le seguenti caratteristiche cliniche [Tab1]:

Sede anatomica d'insorgenza della neoplasia:

- 32 orofaringe.
- 10 rinofaringe.

Stadio di malattia:

- Orofaringe: 4 Pazienti in II stadio, 7 Pazienti in III stadio, 16 Pazienti in IVA stadio, 5 Pazienti in IVB stadio.
- Rinofaringe: 3 Pazienti in IIB stadio, 5 Pazienti in III stadio, 2 Pazienti in IVA stadio.

**Tab1: Caratteristiche dei Pazienti**

<b>Età media</b> Range	57 anni 37-72
<b>Sesso</b> Maschi Femmine	29 13
<b>Sede</b> Rinofaringe Orofaringe	10 32
<b>Stadio</b> <u>Orofaringe</u> II III IVA IVB <u>Rinofaringe</u> IIB III IVA	4 7 16 5  3 5 2

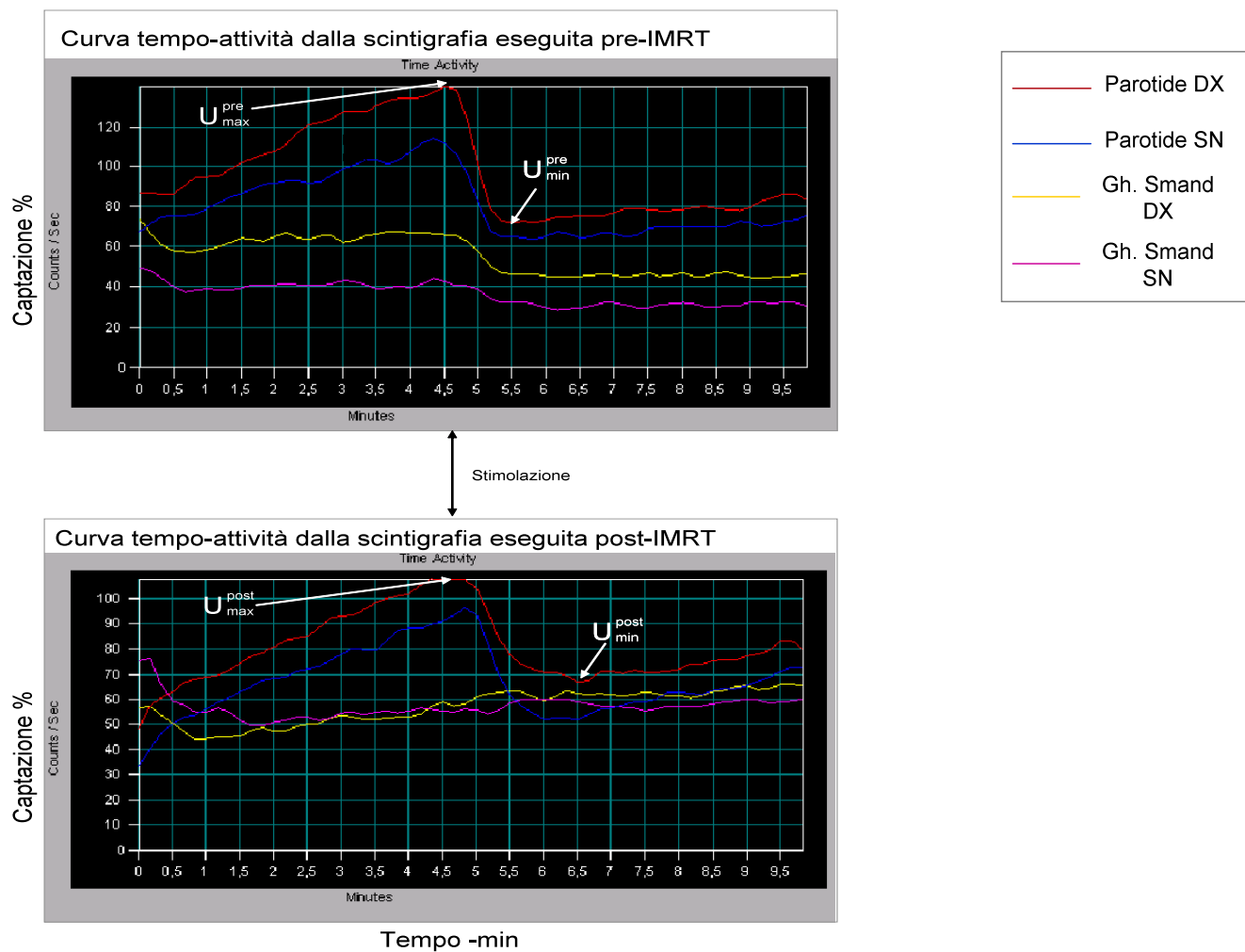
In 22/42 Pazienti è stata eseguita una scintigrafia funzionale delle ghiandole salivari maggiori mediante una gamma camera prima dell'inizio della terapia radiante e almeno tre mesi dopo dalla fine del trattamento. L'esame consiste nell'acquisizione di immagini sequenziali (1/20 secondi per 20 minuti) del distretto testa-collo, previa iniezione endovenosa di 250 MBq di Tc99 pertechnetato, e successiva stimolazione delle ghiandole salivari maggiori con 5 ml di succo di limone diluito, somministrato per os. La funzionalità della ghiandola salivari viene valutata, in base alle curve dinamiche di assorbimento-

captazione del radionuclide e dalla escrezione del radio farmaco nel cavo orale sotto stimolo.

Per la valutazione della funzionalità delle ghiandole salivari maggiori sono stati definiti i seguenti parametri :

- $\Delta U$ : definisce la variazione della massima captazione (uptake) e misura la capacità della ghiandola di accumulare saliva.
- $\Delta F$ : definisce la variazione relativa del tasso di escrezione ed evidenzia la capacità escretiva della ghiandola

L'andamento nel tempo delle curve dell'attività delle ghiandole salivari, intesa come la percentuale della captazione di radiofarmaco, consente di quantificare le variazioni della funzionalità delle ghiandole stesse.



Dalle curve tempo-attività è stato possibile desumere i seguenti dati:

- La massima variazione della captazione pre e post-radioterapia definita come:

$$\Delta U = \frac{U_{\text{postmax}} - U_{\text{premax}}}{U_{\text{premax}}}$$

- la variazione del tasso di escrezione salivare pre e post-radioterapia definita come:

$$\Delta F = \frac{\Delta E_{\text{post}} - \Delta E_{\text{pre}}}{\Delta E_{\text{pre}}}$$

I dati relativi a questi parametri sono descritti nella Tab 2

**Tab 2: Valori di  $\Delta U$  e  $\Delta F$** 

Paziente	PAROTIDE SINISTRA			PAROTIDE DESTRA		
	$\Delta U$	$\Delta F$	Residuo	$\Delta U$	$\Delta F$	Residuo
			Funzionale			Funzionale
1	-25%	-58%	42%	-15%	-80%	20%
2	-17%	-51%	49%	-10%	-53%	47%
3	-1%	-59%	41%	-1%	-46%	54%
4	-61%	-64%	36%	-53%	-54%	46%
5	-21%	-72%	28%	-30%	-62%	38%
6	-51%	-49%	51%	-21%	-51%	49%
7	-12%	-35%	65%	-5%	-65%	35%
8	-20%	-60%	40%	-30%	-40%	60%
9	-80%	-90%	10%	-80%	-75%	25%
10	-12%	-40%	60%	-30%	-30%	70%
11	-31%	-58%	42%	-42%	-75%	25%
12	-15%	-72%	28%	-20%	-70%	30%
13	-10%	-20%	80%	-21%	-47%	53%
14	-13%	-68%	32%	-20%	-78%	22%
15	-15%	-25%	75%	-40%	-70%	30%
16	-20%	-70%	30%	-12%	-60%	40%
17	-50%	-90%	10%	-26%	-70%	30%
18	-18%	-35%	65%	-22%	-60%	40%
19	-60%	-70%	30%	-56%	-53%	47%
20	-31%	-100%	0%	-23%	-56%	44%

### 3.1-Analisi dei dati Dose-Volume

Dall'analisi dei dati dell'istogramma dose-volume dei 42 pazienti si è evidenziato che tutti i piani di trattamento hanno soddisfatto i criteri di priorità maggiori previsti dal protocollo in termini di limiti di dose agli organi a rischio critici e di prescrizione di dose.

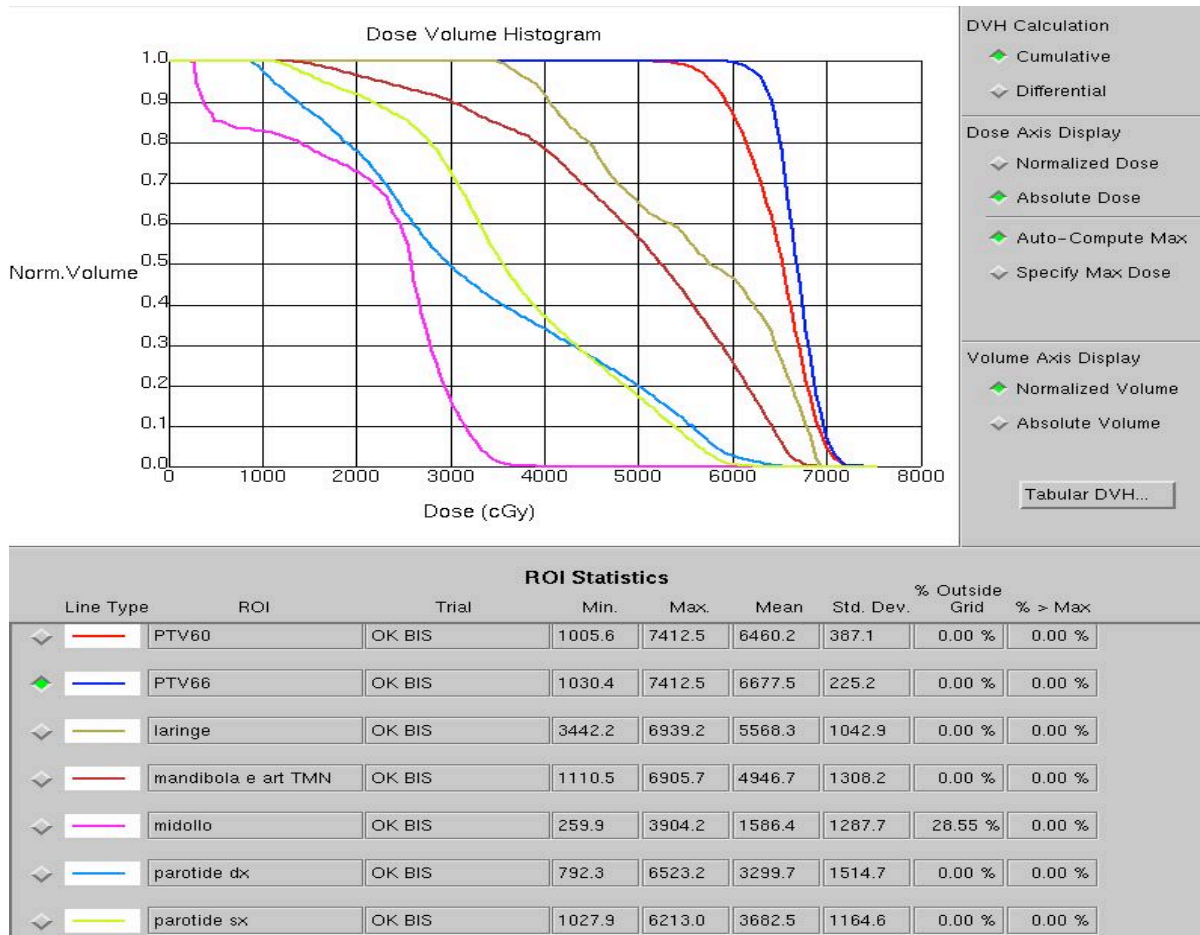


FIG 7 Esempio di istogramma dose-volume

## **3.2-Analisi dei risultati di follow-up**

Tutti i pazienti hanno eseguito regolari controlli di follow-up ogni tre mesi per i primi due anni e successivamente ogni sei mesi. Le visite periodiche consistono in un esame clinico e in esami diagnostico-strumentali: la TC/PET viene eseguita nel terzo mese di follow-up e la RMN e/o TC con m.d.c in caso di lesioni sospette.

Dopo un periodo di follow-up medio di 12.7 mesi tutti i pazienti sono vivi, tranne quattro. In particolare, 38/42 (90%) Pazienti sono in remissione completa di malattia sia dal punto di vista clinico che radiologico; 2/42 (4%) Pazienti hanno presentato una recidiva loco-regionale a livello del tumore primitivo e dei linfonodi regionali dopo 6 e 7 mesi dalla fine del trattamento radiante ed infine 2/42 (4%) Pazienti hanno sviluppato una diffusione metastatica polmonare e linfonodale regionale.

## **3.3-Analisi della Tossicità**

La tossicità acuta e tardiva è stata graduata seconda la scala RTOG/EORTC.

### **3.3.1-Tossicità acuta**

La tossicità acuta è stata di grado lieve e moderato. La mucosite di grado I è stata riscontrata in 15/42 (35%) pazienti, mentre quella di grado II nel 64% dei pazienti.

La tossicità cutanea acuta è stata prevalentemente di grado moderato: Grado I in 12/42 (28%) pazienti e di grado II in 30/42 (71%) pazienti.



Nessun Paziente ha presentato una tossicità di Grado III.

### 3.3.2-Tossicità tardiva

In 3/42 Pazienti si è manifestata una Sindrome di Lhermitte a distanza di 6 mesi dal trattamento radiante che è regredita spontaneamente e 1 paziente ha invece presentato una osteoradionecrosi della mandibola dopo 10 mesi dalla fine della terapia ed è stato sottoposto a un curettage della zona.

#### 3.3.2.1- Xerostomia

Nella tabella 3 vengono riportata le variazioni in percentuale della captazione delle ghiandole nei pazienti trattati.

<b>Tab 3: Percentuale di variazione <math>\Delta U</math></b>			
	<b>Riduzione <math>\Delta U \geq -50\%</math></b>	<b>Riduzione <math>\Delta U</math> da <math>-20\%</math> al- 50%</b>	<b>Riduzione <math>\Delta U &lt; -20\%</math></b>
<b>Ghiandola parotide sx</b>	4	7	11
<b>Ghiandola parotide dx</b>	3	11	8

Considerando entrambe le ghiandole in 7 pazienti si è avuta una riduzione del valore di  $\Delta U \geq 50\%$  del valore iniziale, in 18 Pazienti si è avuta una riduzione di  $\Delta U$  dal 20 al 50 % ed infine in 19 Pazienti si è avuta una riduzione di  $\Delta U < 20\%$ .

Per quanto riguarda il valore di  $\Delta F$  e il residuo funzionale delle parotidi, i pazienti sono stati stratificati in due gruppi a secondo che sia stato o meno rispettato il constraint di dose  $\leq 30$  Gy al 50% del volume ghiandolare.

Nel caso del Gruppo B (12 Pazienti) la mancanza del rispetto del constraint di dose è giustificato dalla presenza di metastasi linfonodali del II e III livello in stretta contiguità con la regione parotidea.

<b>Tab 4: Parotide sx: D50 riceve una dose <math>\leq 30</math>Gy, <math>&gt;30</math>Gy e residuo funzionale</b>				
	<b>D50<math>\leq</math>30Gy</b>	<b>D50<math>\geq</math>30Gy</b>	<b><math>\Delta F</math> parotide sx</b>	<b>Residuo funzionale</b>
<b>Gruppo A</b>	10 pazienti		Dal-25% al -68%	75% $\rightarrow$ 32%
<b>Gruppo B</b>		12 pazienti	Dal-60% al -100%	40% $\rightarrow$ 0%

Per la parotide sx , nel gruppo A è stata calcolata una riduzione di  $\Delta F$  che varia dal 25% al 68% con  $-25\% \leq \Delta F \leq -68\%$  associata ad un residuo funzionale rispettivamente dal 75%-32%; nel gruppo B è stata calcolata una riduzione  $\Delta F$  compresa tra il 60%-100% con  $-60\% \leq \Delta F \leq -100\%$ ; il residuo funzionale residuo variava dal 40% allo 0%.

Tab 5: Parotide dx: D50 che riceve una dose $\leq 30\text{Gy}$ , $>30\text{Gy}$ e residuo funzionale				
	D50 $\leq 30\text{Gy}$	D50 $>30\text{Gy}$	$\Delta F$ parotide dx	Residuo funzionale
<b>Gruppo A</b>	11 pazienti		Dal-30% al -75%	70% $\rightarrow$ 25%
<b>Gruppo B</b>		11 pazienti	Dal-51% al -80%	49% $\rightarrow$ 20%

Per la parotide dx, nel gruppo A è stata calcolata una riduzione del  $\Delta F$  che varia dal 30% al 75% con  $-30\% \leq \Delta F \leq -75\%$  associata ad un residuo funzionale rispettivamente dal 70%-25%; nel gruppo B è stata calcolata una riduzione di  $\Delta F$  compresa tra il 51%-80% con  $-51\% \leq \Delta F \leq -80\%$ ; il residuo funzionale residuo varia dal 49-20%.

Si è visto che al progressivo aumento della dose al volume ghiandolare si associa una riduzione proporzionale della capacità escretiva. In particolare le maggiori variazioni in senso negativo del  $\Delta F$  si osservano per valori di dose superiori a 30 Gy.

## 4-DISCUSSIONI

La maggior parte degli studi presenti in letteratura hanno investigato i teorici vantaggi della distribuzione di dose nei trattamenti radioterapici ad intensità modulata, principalmente nei tumori della testa e del collo che né rappresentano una sede elettiva per la complessa anatomia che contiene molti organi critici e radiosensibili.

La potenzialità della IMRT nel permettere un guadagno terapeutico in termini di controllo locale, di sopravvivenza attraverso una escalation della dose totale e della dose per frazione, non è stata però confermata; infatti i risultati riguardanti il controllo locale e l'overall survival sono generalmente non conclusivi.[19]

La maggior parte degli studi, di cui alcuni randomizzati, hanno invece evidenziato che l'IMRT rispetto alle tecniche non-IMRT, è in grado di ridurre la tossicità e di migliorare la qualità della vita dei pazienti mediante una migliore distribuzione della dose all'interno e all'esterno del PTV.

Per quanto riguarda le neoplasie della testa e del collo, l'IMRT ha determinato un miglioramento significativo della qualità della vita dei pazienti affetti da neoplasie del rinofaringe e dell'orofaringe, attraverso una significativa riduzione della xerostomia [20, 21,22]. Solo alcuni studi hanno evidenziato un significativo miglioramento a due anni dell'overall survival e della disease-free survival nei pazienti trattati con IMRT [23].

La riduzione del flusso salivare causa difficoltà nella masticazione, disfagia, mucositi perdita di peso.

La preservazione del flusso salivare è stata correlata al volume e alla dose totale erogata alle ghiandole parotidi.

Sulla base dello studio di Eisbruch et al. [24], la funzione salivare e la xerostomia soggettiva migliorano in maniera considerevole nei pazienti in cui la parotide riceve una dose media inferiore a 26 Gy. Questo constraint di dose dovrebbe essere specificato all'inizio del trattamento IMRT. Gli autori hanno infatti osservato una riduzione minima e temporanea (recupero in 12 mesi) della produzione salivare quando le parotidi ricevono una dose inferiore a 26 Gy, mentre non vi è alcun recupero nel tempo della funzione salivare se tale soglia viene superata.

Chao et al. [23] hanno quantificato la riduzione della salivazione nel tempo. A 6 mesi dal trattamento gli autori hanno osservato che il flusso salivare di ogni parotide si riduce esponenzialmente di circa 4 % per Gy di dose media alla parotide; hanno inoltre osservato una riduzione della tossicità tardiva a carico delle parotidi dal 30 all'80% quando confrontavano l'IMRT con le tecniche convenzionali.

Infine Pow et al. [25] hanno evidenziato che il risparmio delle parotidi e la qualità di vita risultava significativamente migliore nei pazienti affetti da neoplasia del rinofaringe trattati con tecnica IMRT rispetto a quelli sottoposti a trattamenti convenzionali.

Risulta quindi evidente l'abilità della IMRT, rispetto alle tecniche non IMRT, nel ridurre la tossicità radioindotta, in particolare nel risparmio delle parotidi e della conseguente xerostomia.

## 5-CONCLUSIONI

Nel nostro studio, la copertura del target tumorale ottenuta mediante IMRT è risultata ottimale e questo, insieme alla possibilità di erogare dosi più elevate, ha permesso di incidere positivamente sul controllo loco regionale della malattia con un accettabile profilo di tossicità. La tossicità acuta e tardiva è stata infatti di grado lieve-moderato.

Abbiamo valutato, in un numero limitato di pazienti, la funzione delle ghiandole salivari mediante la scintigrafia dopo stimolazione. Con questa tecnica è possibile seguire l'andamento nel tempo della curva di attività dopo stimolazione delle ghiandole. Sono stati esaminati due parametri, ossia la variazione della massima captazione ( $\Delta U$ ) e la variazione del tasso di escrezione salivare ( $\Delta F$ ).

Nell'analisi dose risposta si è scelto di considerare il rapporto dose-volume e, la dose è stata il fattore più importante nella variazione della funzionalità delle ghiandole salivari. In questo studio è stata dimostrato la correlazione tra la dose erogata a livello ghiandolare e la variazione del tasso di escrezione parotideo e del residuo funzionale. Si è visto che al progressivo aumento della dose al volume ghiandolare si associa una riduzione proporzionale della capacità escretiva. In particolare le maggiori variazioni in senso negativo del  $\Delta F$  sono stati osservati per valori di dose superiori a 30 Gy.

D'altra parte però il constraint di dose di 30 Gy al 50 % del volume ghiandolare, desunto dai dati della letteratura, non appare un parametro sufficiente a garantire la protezione di ciascuna ghiandola. E' pertanto è auspicabile scegliere come constraint di dose per la parotide il valore di 26 Gy al volume totale.

I pazienti presi in esame nel nostro studio hanno presentato basse tossicità: la xerostomia è stata infatti di grado lieve e moderato in tutti i Pazienti analizzati e nessuno ha manifestato una tossicità di grado 3. Nonostante ciò si è osservata una mancata corrispondenza tra il criterio soggettivo e il grado di perdita funzionale. Questo sembra essere dovuto ad una mancata correlazione tra i parametri forniti dalla scintigrafia con il punteggio della scala di tossicità dell'RTOG/EORTC.

Questo studio, pur avendo dei limiti caratterizzati soprattutto da un numero limitato di pazienti e da un breve follow-up, ha comunque evidenziato gli aspetti peculiari del trattamento con la radioterapia a intensità modulata delle neoplasie della testa e del collo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Grégoire V, Maingon P: Intensity modulated radiation therapy in head and neck squamous cell carcinoma: an adaptation of 2-dimensional concepts or a reconsideration of current clinical practice? *Semin Radiat Oncol* ,14:110-120, 2004.
2. The B, Woo Sy, Butler B: Intensity modulated radiation (IMRT): A new promising technology in radiation oncology. *The Oncologist* 4,1999;4:433. Xia P, Fu KK, Wong GW, et al.
3. Wang CC. Local control oropharyngeal carcinoma after two accelerated hyperfractionation radiation therapy schemes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1143-6.
4. Wolden S.L., Chen W.C., et al. Intensity modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *J. Clinical Oncol* 2006, 64,1:57-62.
5. Arthur L., Boyer, E. Brian Butler, et al: Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group: current status and issues of interest. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.*,2001;51,4:880-914.
6. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 368:843-854,2006.
7. De Arruda F.F, Puri D.R. et al. Intensity modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *J Clin Oncol* 2006;64,1:363-373.



8. Eisbruch B, Foote RL, O'Sullivan B., et al. Intensity modulated radiation therapy for head and neck cancer: Emphasis on the selection and delineation of the targets. *Seminars in Radiat Oncol* 2002;12:238-249.
9. Cox JD, Stetz J, Pajak TF et al. Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1341-1346,1995.
10. Rubin P, Constine S, Fajardo L, et al. Overview of Late Effects of Normal Tissue (LENT) Scoring System ) *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31:1041-1042,1995.
11. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J et al. Late effects damage scoring: The SOMA scale. *Radiother Oncol* 35:11-60,1995.
12. Mornex F., Pavy JJ, DeneKamp J. et al. Scoring System of late effects of radiations on normal tissues: the SOMA\_LENT scale. *Cancer Radiother* 1:622-668,1997.
13. Bentzen S.M., Dorr W, Anscher M.S., et al. Normal Tissue Effects: Reporting and analysis. *Semin Radiat Oncol* 13:189-202,2003.
14. Li Y, Taylor JMG, Ten Haken RK, Eisbruch A: The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:660-669,2007.
15. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al: Intensity modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:12-22,2002
16. Eisbruch A, Ship JA, Martel MK, et al.: Parotid gland sparing in patients

undergoing bilateral head and neck irradiation: Techniques and early results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 36:469-480, 1996.

17. Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A, et al. Preserved salivary output and xerostomia related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid sparing radiotherapy. *Oral Oncol* 2001;37:84-93.

18. Wu Q, Mohan R, Morris et al. Simultaneous integrated boost intensity modulated radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003 56(2):573-585.

19. Liv Veldeman, Indira Madani, Frank Hulstaert, et al. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol* 2008;9:367-375.

20. Hsiung CY, Ting HM, Huang HY, et al. Parotid-sparing intensity modulated radiotherapy (IMRT) for nasopharyngeal carcinoma: preserved parotid function after IMRT on quantitative salivary scintigraphy, and comparison with historical data after conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:454-61.

21. Lee NY, De Arruda FF, Puri DR, et al. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:966-74.

22. Rades D, Fehlaue F, Wroblewski J, et al. Prognostic factors in head and neck cancer patients treated with surgery followed by intensity-modulated radiotherapy (IMRT), 3D-conformal radiotherapy, or conventional

radiotherapy. *Oral Oncology* 2007;43:535-43.

23. Chao Ks, Majhil N, Huang CJ , et al. Intensity modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 2001;61:275-80

24. Eisbruch A, Dawson LA, Kim HM, et al: Conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer: The potential for improved target irradiation, salivary gland function, and quality of life. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1999;53:271-275.

25. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al.: Xerostomia and quality of life after intensity- modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:981-991.