



# INNOVAZIONI NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DEI TUMORI

Riccardo Maurizi Enrici-Vitaliana De Sanctis \*

*La radioterapia dei tumori, più propriamente indicata come Oncologia radioterapica, è andata aumentando di importanza negli ultimi anni ed è diventata più efficiente e meglio conosciuta. Questo enorme cambiamento è legato ai portentosi progressi dei metodi di estrazione di immagine (TC, RMN, PET) ed allo sviluppo tecnologico delle apparecchiature dedicate al trattamento radioterapico che, grazie alla informatica, ne hanno esaltato l'ottimizzazione (1). La radioterapia conformazionale 3D e le sue successive evoluzioni hanno reso possibile somministrare dosi terapeutiche di radiazioni con una precisione, un'accuratezza e quindi una sicurezza non attuabili in precedenza. Inoltre la recente integrazione con tecniche di acquisizione di immagini permette di controllare in tempo reale l'esecuzione del trattamento radioterapico (Radioterapia guidata da immagini- IGRT) e di modificare le caratteristiche del fascio in rapporto ad eventuali modificazioni morfologiche del bersaglio (Radioterapia adattativa-ART). Non meno promettente è la linea di sviluppo rappresentata dalla Adroterapia che consiste nell'utilizzo di fasci di protoni, ioni carbonio e neutroni.*

---

**Parola chiave:** Radioterapia, PET/TC, IMRT, ART, IGRT, Adroterapia.

---

## INNOVAZIONI NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

E' nozione universalmente accettata che la radioterapia dei tumori, più propriamente indicata come Oncologia radioterapica, è andata aumentando di importanza negli ultimi anni ed è diventata più efficiente e meglio conosciuta. I motivi di questa sostanziale ascesa

dell'Oncologia radioterapica, diventata ormai esigenza primaria per la cura di quasi tutti i tumori, in collaborazione con la Chirurgia e con la Oncologia medica, sono di due ordini: uno di aggiornamento culturale e l'altro di sviluppo tecnologico e metodologico. L'avvento della TC e della RMN, con la loro abilità di individuare più chiaramente i dettagli della anatomia umana, ha avuto una ricaduta

\* Università "La Sapienza" di Roma, Cattedra di Radioterapia Oncologica

fondamentale sulla radioterapia, ed insieme all'evoluzione dei presidi informatici ed alla tecnologia degli acceleratori lineari, costituisce il fondamento della moderna radioterapia. Sulla base di questi progressi attualmente è possibile somministrare dosi terapeutiche di radiazioni con una precisione ed un'accuratezza non attuabili in precedenza, raggiungendo quello che è l'obiettivo primario della radioterapia, e cioè di somministrare una dose tumoricida ad un volume bersaglio (target) erogando contemporaneamente la dose più bassa possibile ai tessuti sani circostanti. Più recentemente, grazie all'avvento della PET è inoltre possibile rendere ancora più selettivo il trattamento radioterapico individuando un volume bersaglio non solo morfologico, ma anche biologico. Analizziamo le principali innovazioni nel trattamento radioterapico dei tumori, iniziando dalla Radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT) o Radioterapia tridimensionale (3D-RT). La 3D-CRT può essere definita come una metodica grazie alla quale la distribuzione spaziale della dose ed il volume trattato sono strettamente "conformi" al volume bersaglio tumorale definito nelle tre dimensioni. La localizzazione del target è ottenuta attraverso la TC, la RM e la TC/PET, utilizzate singolarmente o insieme, mediante la fusione delle loro immagini

(2). La conformazione geometrica della dose è ottenuta grazie ad un dispositivo, il collimatore multilamellare (MLC), che permette di generare fasci di radiazioni aventi geometrie irregolari e asimmetriche, conformate alla forma reale del volume bersaglio. Un'ulteriore evoluzione della 3D-RT è la Radioterapia con modulazione di intensità (IMRT) che si basa sull'impiego di fasci di radiazioni non uniformi con intensità differenti (3). Le tecniche IMRT sono molto più complesse di quelle tradizionalmente impiegate, ma la IMRT è in grado di ottenere un grado più alto di conformazione della dose e di risparmio dei tessuti sani. La IMRT, essendo una tecnica molto complessa, richiede verifiche che riducano al minimo le incertezze geometriche dei campi, causate dalle variazioni del posizionamento e dai movimenti degli organi. Tali incertezze nella precisa localizzazione del target, dovuto a movimenti non controllabili dello stesso, sia inter-frazione che intra-frazione, hanno reso necessaria l'aggiunta di margini di tessuto sano al volume bersaglio per garantire un'adeguata accuratezza della somministrazione della dose. Recentemente è invece possibile visualizzare l'anatomia del paziente immediatamente prima di somministrare la frazione di dose, ottenendo quindi in tempo reale una precisa conoscenza della localizzazione del volume bersaglio.

Questa tecnica è definita Radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) ed ha il potenziale di assicurare che per ciascuna frazione la posizione del target, relativa ad alcuni punti di riferimento, sia la stessa del piano di trattamento accettato (4). Ciò ha comportato un'ulteriore riduzione dei margini del volume trattato, minori complicazioni, una riduzione degli errori geografici (geographical miss) ed un aumento della dose totale al volume bersaglio. Tutti i sistemi di IGRT permettono l'acquisizione di immagini pre-trattamento (5). Tali immagini vengono comparate con le immagini TC del piano di trattamento accettato, permettendo l'accertamento dell'eventuale variazione dovuta al movimento del target o a errori di set-up e la successiva correzione della posizione del paziente. Un'ulteriore evoluzione della IMRT è rappresentata dalla Tomoterapia, una tecnica che utilizza un acceleratore lineare montato su un "gantry" circolare simile a quello di una TC che, per mezzo di un mini collimatore multilamellare (MLC), emette uno stretto fascio di radiazioni "a fessura" di intensità variabile, mentre la testata (gantry) ruota attorno al paziente (6). Il sistema è inoltre disegnato per ottenere l'acquisizione di immagini TC dell'anatomia del paziente prima, durante e dopo il trattamento realizzando una IGRT. Alcuni sistemi di IGRT consentono inoltre di valutare le variazioni di posizione della neoplasia

durante il trattamento radioterapico, dovute a movimenti fisiologici quali la respirazione, la digestione, l'attività cardiaca, modificazioni di geometria e/o dimensioni della neoplasia dovute alla eventuale risposta/progressione o conseguenti a modifiche sostanziali del peso corporeo e della costituzione fisica del paziente. Le nuove emergenti tecnologie tengono conto del fattore "tempo" e vengono definite come 4D-Radioterapia (4D-RT o Radioterapia adattativa- A-RT ) in quanto le variazioni temporali dell'anatomia del paziente vengono registrate nei processi di acquisizione di immagini, elaborate durante la pianificazione del trattamento e considerate durante la sua esecuzione (7,8,9). La 4D RT/IMRT, in cui la modalità di esecuzione del trattamento segue le modifiche del tumore/anatomia nel corso dell'erogazione della frazione stessa (diversi minuti), richiede che il campo si muova rispetto a prefissati reperi anatomici del paziente. Tale movimento è ottenibile o muovendo il lettino di trattamento o muovendo il paziente.

Anche la Radiochirurgia si è giovata di importanti innovazioni. Il termine radiochirurgia è utilizzato per indicare l'irradiazione stereotassica tridimensionale con fasci esterni (3D-SEBI) di un bersaglio intracranico, grazie alla presenza di un telaio (frame) semicircolare, fisso ed esterno al cranio, sul quale sono riportate

le coordinate delle tre dimensioni dello spazio. Utilizzando campi fissi multipli a diverse angolazioni o archi multipli pendolari, focalizzati all'isocentro tumorale, si ottiene una distribuzione tridimensionale della dose conformata in modo estremamente preciso sul bersaglio. Dal momento che il sistema di fissazione del cranio è comunque cruento, la radiochirurgia prevede un'unica seduta di trattamento con dose elevata. La radiochirurgia è stata per anni eseguita utilizzando una macchina dedicata dotata di sorgenti multiple di cobalto (Gamma-knife) (10). Visto l'alto costo della gamma-knife, sono state studiate attrezzature e tecniche applicabili agli acceleratori lineari in commercio per effettuare questo tipo di terapia, anche in più sedute e senza sistemi di immobilizzazione cruenti: è stato tuttavia suggerito che il termine "radiochirurgia" venga esclusivamente riferito alle terapie effettuate in un'unica seduta, denominando invece "radioterapia stereotassica" i trattamenti eseguiti con gli acceleratori e/o in più frazioni. Negli ultimi anni, grazie all'avvento di nuovi sistemi di posizionamento del cranio precisi, non cruenti e riposizionabili, alla possibilità di utilizzare "frame" stereotassici anche sul corpo, all'arrivo nella pratica clinica di acceleratori lineari robotizzati (CyberKnife) sincronizzati con sofisticati sistemi ai movimenti respiratori del paziente ed alla possibilità di eseguire

centraggi TC, RM e PET fonde insieme le immagini così ottenute, le indicazioni della radioterapia stereotassica si sono notevolmente allargate (11). La possibilità di frazionare il trattamento in più sedute, garantendo comunque un'estrema precisione, ha permesso di superare l'ostacolo radiobiologico della dose unica elevata sui tessuti sani a lenta risposta e di effettuare terapie su lesioni piccole intratoraciche e endoaddominali, come i tumori primitivi e secondari del polmone, le metastasi o i tumori primitivi del fegato e le neoplasie pancreatiche. La radioterapia intraoperatoria (IORT) è una tecnica speciale che consiste nella somministrazione di una singola frazione di dose, compresa tra 10 e 20 Gy, nel corso dell'esecuzione di un intervento chirurgico (12). Il volume bersaglio, dopo opportune schermature e/o dislocazione dei tessuti sani circostanti, è costituito dalla neoplasia o dal letto chirurgico, dopo rimozione della stessa. Importante limitazione logistica consisteva nel dover spostare il paziente dalla camera operatoria al bunker di radioterapia e terminare l'intervento successivamente. Ciò ha comportato un limitato utilizzo della IORT, fino alla recente produzione di apparecchi mobili dedicati per la IORT. Tali dispositivi presentano dimensioni contenute, tali da poter essere installati direttamente nella sala operatoria, eliminando quindi la necessità di dover

spostare il paziente durante l'intervento chirurgico. Attualmente le indicazioni cliniche comprendono tumori del tratto gastro-enterico, neoplasie ginecologiche, sarcomi retroperitoneali e dei tessuti molli. Recentemente, di notevole interesse sono i numerosi trials che prevedono l'utilizzo della IORT nel carcinoma della mammella, sia come trattamento esclusivo che associato al trattamento radioterapico a fasci esterni. Infine, una ulteriore linea di sviluppo della radioterapia è rappresentata dalla Adroterapia che utilizza fasci di protoni, di neutroni e di ioni carbonio; queste particelle elementari vengono definite adroni. La principale ragione che giustifica l'uso degli adroni è rappresentata dalla loro favorevole distribuzione della dose assorbita in profondità. Tali particelle hanno infatti un percorso ben definito, una curva di trasmissione della dose caratterizzata da un picco di profondità ed una limitata diffusione laterale: tutte queste caratteristiche consentono una buona focalizzazione della dose, permettendo di irradiare i tessuti profondi con precisione millimetrica risparmiando i tessuti sani circostanti (13,14).

Gli ioni carbonio hanno inoltre una maggiore efficacia biologica relativa rispetto ai raggi X ed ai protoni, e questa caratteristica li rende particolarmente indicati nella cura dei tumori radioresistenti, che rappresentano circa il 10% di tutti i tumori trattabili con la radioterapia. La loro produzione richiede comunque l'utilizzo di acceleratori particolari: ciclotroni e sincrotroni, molto costosi e di gestione complessa. Le indicazioni dell'adroterapia sono essenzialmente la cura di tumori localizzati in prossimità di organi critici, ove le dosi di tolleranza dei tessuti sani sono tali da non rendere possibile il raggiungimento di dosi curative per la neoplasia, e la terapia delle neoplasie radioresistenti e/o ipossiche, ove è necessario utilizzare dosi molto alte. Un'ulteriore indicazione della terapia con protoni è quella del loro utilizzo per somministrare una dose aggiuntiva al tumore dopo una radioterapia convenzionale con fotoni X, in modo da raggiungere dosi più alte di quelle consentite da un trattamento tradizionale.

## Bibliografia

- 1) Hogstrom KR, Antolak JA, Hanson WF et al. Clinical Radiation Physics. In: Cox JD, Ang KK, eds. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results, 8<sup>th</sup> Ed., St Louis: Mosby, 2003: 63-96.
  - 2) Ell P.J. The contribution of PET/TC to improved patient management. Br J Radiol 2006; 79:32-6
  - 3) Rosen II. Treatment planning for IMRT. In: Sternick ES, ed. The Theory and Practice of Intensity Modulated Radiation Therapy. Madison, Wis: Advanced Medical; 1997: 37-49.
  - 4) Mackie TR, Kapatoes J, Ruchala K et al. Image guidance for precise conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56 (1): 89-105
  - 5) David A. Jaffray . Emergent technologies for 3-Ddimensional Image-Guided radiation Delivery. Sem Radiat Oncol 2005; 15: 208-216
  - 6) Beavis AW. Is tomotherapy the future of IMRT? Br J Radiol 2004;77:285-95
  - 7) Keall P. 4-Dimensional Computed Tomography Imaging and Treatment Planning. Sem Radiat Oncol 2004;14:81-90
  - 8) Murphy M.J. Tracking Moving Organs in Real Time. Sem Radiat Oncol 2004;14:91-100
  - 9) Li T, Screibman E, Thorndyke B, Tillman G. Radiation dose reduction in four-dimensional computed tomography. Med Phys 2005; 32:3650-60
  - 10) Kooy HM, Neszi LA, Loffer JS et al. Treatment planning for stereotactic radiosurgery of intra-cranial lesion. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 683-693.
  - 11) Shiu S, Parker B, Ye J, et al. An integrated treatment delivery system for SRS and SRT. In: Schlegel W, Bortfeld T eds. Proceedings of the XIIIth International Conference on the Use of Computers in Radiation therapy, Heidelberg, Germany, 22-25 May 2000. New York, NY: Springer-Verlag; 2000: 341-343.
  - 12) Wolkov H.B. "Intraoperative radiation therapy", Textbook of Radiation Oncology , W.B. Saunders,1998, Philadelphia.
  - 13) Wambersie A, Hendry J, Bueulette J, Gahbauer R et al. Radiobiological rationale and patient selection for high-LET radiation in cancer therapy. Radiother Oncol 2004; 73(supp 2): S1-14
  - 14) Limax AJ, Bortfeld T, Goiten G et al. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. Radiother Oncol 1999; 51: 257 -271.
-