

## S.S. Radioterapia Infantile e Tecniche Speciali

### Radioterapia ipofrazionata nel tumore della prostata con Tomoterapia Elicoidale

*Linea di ricerca:* 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* c - Innovazioni terapeutiche: sviluppo dalle fasi precoci, incluse le correlazioni biologiche, agli studi di efficacia, inclusa la verifica di applicabilità nella pratica clinica

*Responsabile scientifico:* Salvina Barra

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Flavio Giannelli

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* tomoterapia; tumore prostatico; ipofrazionamento

*Altre strutture IST partecipanti:* S.C. Oncologia Radioterapica (R. Corvò, M. Marcenaro, S. Vagge, P. Torielli); S.S. Fisica Medica (F. Cavagnetto, S. Garelli, M. Gusinu, M. Zeverino)

*Tipologia progetto:* tecnologie abilitanti

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

#### *Background*

Numerosi studi randomizzati hanno dimostrato che per il tumore prostatico il controllo locale della malattia è strettamente dipendente alla dose di radioterapia. Le esperienze cliniche che hanno utilizzato dosi superiori a quelle "convenzionali" (> 70 Gy) riportano in alcuni sotto gruppi di pazienti un incremento fino al 30% di aumento nel controllo biochimico di PSA a 5 anni. Dati più recenti di studi con lungo follow-up sulla dose escalation evidenziano anche un aumento del periodo libero da metastasi a distanza in correlazione della dose. Inoltre, recenti analisi di risultati clinici, hanno anche evidenziato che il tumore prostatico può essere trattato con alte dosi singole in un regime di ipofrazionamento. Le limitazioni sull'applicazioni dell'ipofrazionamento sono fondamentalmente due 1) conoscenza dell'esatto valore dell'Alfa/Beta del tumore e del retto per studiare schemi biologicamente più efficaci ma isotossici su gli organi a rischio 2) acquisizione di tecnologia radioterapica che permetta una corretta irradiazione del target con alta dose singola e notevole risparmio dei tessuti sani circostanti. In questi ultimi anni gli studi di Brenner ed Hall hanno calcolato il valore del rapporto alfa/beta per il tumore prostatico uguale a 1.5-3 Gy (D.J. Brenner, Int J Radiat Oncol Biol Phys 60:1013-1015, 2004). Assumendo questo valore di Alfa/beta il razionale del trattamento del tumore prostatico con uno schema di ipofrazionamento è dovuto al potenziale guadagno terapeutico quando una neoplasia con alfa/ beta 1.5-3 Gy è vicino ad un tessuto come il retto con alfa/beta uguale a 4-5 Gy per gli effetti tardivi. I risultati di diversi studi clinici confermano questo presupposto. Pollack ha pubblicato i primi risultati sulla tossicità rettale dopo un ipofrazionamento (Pollack A. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64:518-526, 2006). Applicando la formula di radiobiologia LQED<sub>2</sub> (linear-quadratic equivalent dose for 2 Gy fractions) 70.2 Gy con dose singola di 2.7 Gy in 26 frazioni, Pollak ha somministrato una dose biologicamente corrispondente a 84.4 Gy sul tumore ma una dose inferiore a 76 Gy sul retto calcolato con alfa/beta pari a 4 Gy somministrata con frazionamento di 2 Gy. In questo modo è quindi possibile aumentare la dose al tumore ottenendo un maggiore controllo locale a pari di tossicità rettale. L'utilizzo di una tecnologia avanzata come la Tomoterapia dotata di un sistema guidato dalle immagini (Image-Guided-Radiotherapy) che permette la registrazione del tumore e dei tessuti sani limitrofi mediante TAC durante lo stesso trattamento, garantisce una maggiore precisione del trattamento. Con l'ausilio della nuova tecnologia e supportati da dati radiobiologici da aprile 2009 abbiamo iniziato il trattamento del tumore prostatico a scopo radicale per pazienti a rischio intermedio e alto con ipofrazionamento. Lo scopo del presente studio è di valutare la tossicità rettale e il guadagno terapeutico per pazienti non operati avviati ad un trattamento radiante esclusivo.

#### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

- Incremento della dose totale per il trattamento del tumore prostatico.
- Valutazione della tossicità acuta e tardiva.
- Valutazione del periodo libero da ricaduta biochimica.

#### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

- Esecuzione del trattamento radiante in 25-28 sedute con conseguente riduzione della durata complessiva del trattamento da 8 a 5-6 settimane.
- Aumento della dose totale con impatto favore sul controllo locale.

#### *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

Primo anno:

- Pianificazione delle procedure tecniche e dosimetriche per l'esecuzione dell'ipofrazionamento del tumore prostatico con Tomoterapia Elicoidale.
- Inizio della attività clinica con un regime di ipofrazionamento biologicamente equivalente al frazionamento standard (dose calcolate secondo la formula LQED<sub>2</sub>: 64.9Gy in 25 frazioni equivalenti a 76Gy in 38 frazioni).
- Valutazione della tossicità acuta mediante follow-up mensile del paziente sottoposto a radioterapia.

Secondo anno:

## Programmazione 2009-2011

- Aumento progressivo della dose totale in ipofrazione fino a 72 Gy in 28 frazioni equivalenti a 84 Gy in 42 frazioni.
- Valutazione della tossicità acuta e tardiva secondo la scala EORTC/ROG SOMA/LENT.

Terzo anno: Valutazione del periodo libero di ricaduta biochimica e clinica.

### **Radioterapia Stereotassica Cerebrale con Tomoterapia Elicoidale**

*Linea di ricerca:* 3 - Ottimizzazione e Personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* c - Innovazioni terapeutiche: sviluppo dalle fasi precoci, incluse le correlazioni biologiche, agli studi di efficacia, inclusa la verifica di applicabilità nella pratica clinica

*Responsabile scientifico:* Salvina Barra

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* radioterapia stereotassica cerebrale; tomo terapia elicoidale; radiochirurgia

*Altre strutture IST partecipanti:* S.C. Oncologia Radioterapica (R. Corvò, S. Vagge, P. Torielli); S.S. Fisica Medica (F. Cavagnetto, M. Gusinu, M. Zeverino)

*Altri Enti coinvolti:* S.C. Neurochirurgia, Università degli Studi di Genova (R. Spaziantè); Istituto G. Gaslini, Genova: S.C. Neurochirurgia (A. Cama), S.S. Neuro-oncologia (M.L. Garrè)

*Tipologia progetto:* tecnologie abilitanti

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

#### *Background*

La Tomoterapia elicoidale è la più moderna e sofisticata tecnica di radioterapia a fasci esterni che utilizza la tecnologia di radioterapia ad intensità modulata (IMRT) con la tecnica della tomografia computerizzata spirale. Il trattamento radiante viene erogato in modalità elicoidale grazie al movimento sincrono della rotazione del gantry e il movimento longitudinale del lettino. La tomoterapia inoltre è dotata di un sistema guidato dall'immagine integrato (Image-Guided-Radiotherapy-IGRT) che permette una corretta registrazione del volume da irradiare e dei tessuti sani limitrofi mediante immagini volumetriche ricavate da una TAC ad alto voltaggio durante lo stesso trattamento. L'IGRT permette inoltre le ricostruzioni di scout sagittali, coronali, assiali, fusione delle immagini acquisite con la TAC di centraggio utilizzata per il treatment planning e la correzione automatica del posizionamento. L'ausilio di questa moderna tecnologia permette l'irradiazione di piccoli volumi cerebrali sia primitivi che secondari con notevole risparmio dei tessuti sani limitrofi. Con l'utilizzo del sistema di immobilizzazione non invasivo Gill-Thomas-Cosman per la radioterapia stereotassica frazionata e con il casco invasivo adattato alla tomoterapia (Radiosurgery Head Ring Assembly HRAIM) per la radiochirurgia da aprile 2009 abbiamo iniziato uno studio clinico per l'irradiazione delle lesioni cerebrali. Lo studio prevede le seguenti fasi:

- 1) Validare la riproducibilità e la accuratezza del posizionamento tra TAC e RM di centraggio eseguite per il treatment planning e la seduta radioterapica in Tomoterapia.
- 2) Misurare i movimenti durante la frazione radioterapia (intr-fraction motion)
- 3) Implementare due protocolli clinici uno per la radiochirurgia e l'altro per radioterapia stereotassica frazionata. Per ciascuna diversa metodica saranno prese in considerazione le seguenti patologie:
  - Radiochirurgia: lesioni metastatiche cerebrali singole
  - Radioterapia stereotassica frazionata: meningiomi, adenomi, tumori primitivi, lesioni metastatiche multiple con contemporanea irradiazione di tutto l'encefalo (simultaneous integrated boost SIB).

*Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Implementazione della metodica di radioterapia stereotassica con Tomoterapia.

*Impatto assistenziale certo o potenziale*

Aumento dell'offerta assistenziale di alta tecnologia a livello regionale.

*Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

Anno 2009: Validazione delle procedure tecniche di esecuzione della Tomoterapia per il trattamento stereotassico frazionato con il casco Gill-Thomas ed inizio della attività clinica.

Anni 2010-2011: Validazione delle procedure tecniche di esecuzione della Tomoterapia per il trattamento di radiochirurgia con il casco invasivo ed inizio della attività clinica.

# Programmazione 2009-2011

**Studio multicentrico di fase III randomizzato: prostatectomia radicale esclusiva verso prostatectomia radicale + radioterapia intraoperatoria (IORT) nei pazienti con adenocarcinoma prostatico ad elevato rischio di recidiva**

*Linea di ricerca:* 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* c - Innovazioni terapeutiche: sviluppo dalle fasi precoci, incluse le correlazioni biologiche, agli studi di efficacia, inclusa la verifica di applicabilità nella pratica clinica

*Responsabile scientifico:* Salvina Barra

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Flavio Giannelli

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* tumore prostatico; IORT; radioterapia adiuvante

*Altre strutture IST partecipanti:* S.C. Oncologia Radioterapica (R. Corvò, P. Torielli, D. Doio, M. Marcenaro); S.C. Oncologia Urologica (P. Puppo, C. Introini); S.S. Fisica Medica (F. Cavagnetto, S. Agostinelli); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (B. Spina); S.C. Anestesia e Rianimazione (M. Toselli, A. Maurelli)

*Altri Enti coinvolti:* S.C. Radioterapia, Istituto Regina Elena per lo Studio e la Cura dei Tumori, I.F.O., Roma (B. Saracino)

*Tipologia progetto:* tecnologie abilitanti

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

## *Background*

I fattori di rischio per recidiva locale dopo prostatectomia radicale sono rappresentati da livelli preoperatori di PSA  $\geq 10$  ng/ml, dallo stadio  $\geq T2c$  e, soprattutto, da valori della somma di Gleason  $\geq 7$  e dall'infiltrazione dei margini di resezione la cui frequenza varia, nelle diverse casistiche chirurgiche, dall'11% al 68 E' inoltre significativo che la più frequente sede di recidiva locale (40-66%) sia rappresentata dall'anastomosi vescico-uretrale, sito di possibile persistenza microscopica di malattia. I risultati dello studio randomizzato condotto dall'EORTC (trial 22911) hanno confermato l'utilità del trattamento radiante post-operatorio immediato nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale con uno o più fattori patologici di rischio, quali l'invasione capsulare, la presenza di margini chirurgici positivi o l'infiltrazione delle vescicole seminali. L'analisi della sopravvivenza libera da progressione biochimica a 5 anni ha mostrato una differenza statisticamente molto significativa a vantaggio dei pazienti trattati con radioterapia adiuvante (60 Gy con frazionamento convenzionale) rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia esclusiva (74% vs 52.6%,  $p < 0.0001$ ). Anche il controllo loco-regionale è stato significativamente molto migliore ( $p < 0.0009$ ) nei casi trattati con radioterapia post-operatoria. La IORT è una modalità radioterapica che viene erogata in una sola seduta durante l'intervento di prostatectomia. La recente supposizione di un rapporto alfa/beta compreso tra 1.5 e 2 nelle neoplasie prostatiche potrebbe favorire la somministrazione di una seduta unica rispetto al frazionamento convenzionale. Lo scopo del nostro studio è quindi quello di valutare l'impatto della radioterapia somministrata intraoperatoriamente, in termini di sopravvivenza libera da progressione, nei pazienti ad elevato rischio clinico di recidiva sottoposti a prostatectomia radicale.

## *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Obiettivo primario: valutazione della sopravvivenza libera da recidiva biochimica e clinica.

Obiettivi secondari: Sopravvivenza generale e sopravvivenza specifica per malattia; tossicità acuta e tardiva.

## *Impatto assistenziale certo o potenziale*

La Radioterapia somministrata in sede operatoria in una unica seduta durante l'intervento di prostatectomia consentirebbe di evitare al paziente la radioterapia post operatoria che prevede 35 sedute per la durata complessiva di 7 settimane. Questo migliorerebbe la qualità di vita del paziente.

## *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

L'attuale implementazione della IORT permetterà, a partire da ottobre 2009, l'inizio della attività clinica per il trattamento del tumore prostatico. Per l'anno 2009 sono previste le seguenti attività:

- 1) Validazione delle procedure tecniche di esecuzione della IORT per i pazienti affetti da tumore prostatico.
- 2) Inserimento nel protocollo di fase III (Centro coordinatore Istituto Regina Elena per lo Studio e la Cura dei Tumori - I.F.O. - Roma ) dei pazienti candidati alla prostatectomia. I criteri di inclusione dei pazienti avverrà secondo le modalità del protocollo approvato dal Comitato Etico dell'Istituto.
- 3) Stesura di un protocollo per ottimizzare il percorso che il paziente deve seguire prima dell'intervento chirurgico: visita urologica, visita radioterapica, visita anestesiologicala, esami ematologici e strumentali pre-chirurgici, firma del consenso informato.

## Programmazione 2009-2011

4) Stesura di un protocollo per ottimizzare il percorso che il paziente deve seguire dopo l'intervento chirurgico: visita urologia, visita radioterapia, esami ematologici e strumentali.

5) Valutazione della tossicità acuta secondo la scala EORTC/ RTOG e SOMA/LENT per retto e vescica.

6) Costruzione di un data base condiviso con tutti gli specialisti per l'acquisizione di tutti i dati clinici.

Per il 2010 è prevista la conclusione della valutazione della tossicità acuta.

Per il 2011 è prevista la valutazione del periodo libero di ricaduta biochimica e clinica e la valutazione della tossicità tardiva.