

# Aspetti radiobiologici

## *Principi generali*

Francesco Marampon • Vincenzo Tombolini

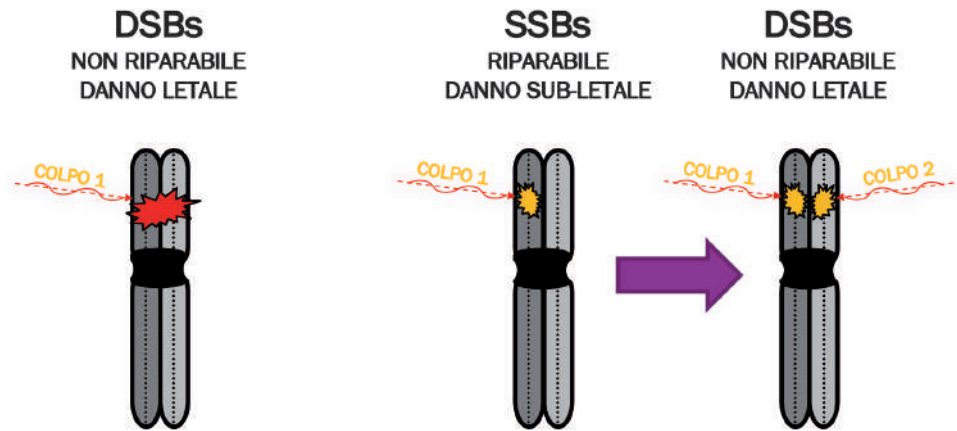
### **1. PREMESSA AI PRINCIPALI FATTORI CHE ALTERANO LA SENSIBILITÀ ALLE RADIAZIONI IONIZZANTI**

Sin dalle origini della radioterapia fu subito evidente che il frazionamento della dose avrebbe permesso di somministrare una dose totale più alta senza aumentare, in maniera sostanziale, la tossicità del trattamento<sup>1</sup>. Non potendo contare su una solida metodologia di sperimentazione clinica e di dosimetria, i primi regimi di frazionamento furono ideati in maniera pressoché empirica. Questo permise comunque di identificare alcuni degli aspetti biologici che caratterizzano la risposta dei tessuti sani e tumorali alle radiazioni ionizzanti. Ad esempio, fu subito chiaro che la probabilità di controllare la crescita dei tumori cutanei e di indurre tossicità cutanea erano entrambe proporzionalmente correlate al tempo di trattamento complessivo e alle dimensioni della singola frazione, evidenze che poi permisero lo sviluppo di quelle che oggi chiamiamo curve di “iso-effetto”. È però con l'introduzione degli studi sulle colture cellulari in vitro che la comprensione degli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti che è progredita notevolmente portando alla formulazione di differenti modelli matematici in grado di predire la risposta di un determinato tessuto ad un certo tipo di frazionamento e alla identificazione delle 6 “R”, oggi alla base della moderna radiobiologia. La formulazione di modelli matematici sempre più complessi ha quindi consentito lo sviluppo di sistemi in grado di predire la probabilità di ottenere un certo effetto terapeutico (Tumor Control Probability o TCP) al prezzo di una determinata tossicità (Normal Tissue Control Probability), la loro dipendenza dal volume, e l'efficienza biologica relativa (RBE) che una determinata dose di trattamento intrinsecamente possiede dipendentemente dal tipo di energia ionizzante utilizzata. Le applicazioni dei modelli sono molteplici, come ad esempio,

la possibilità di confrontare in termini, di TCP e NTCP, piani di trattamento differenti o tecniche di trattamento diverse, “iso-effetto”. Nonostante siano stati sviluppati diversi modelli matematici per descrivere le relazioni di iso-effetto tra diversi regimi di trattamento, fu subito chiaro che il fattore che principalmente determinava il tipo di risposta di un tessuto era rappresentato dalle dimensioni della singola frazione. Su questa evidenza fu sviluppato il modello lineare quadratico ancora oggi considerato il principale rappresentante dei modelli radiobiologici.

#### **Il rapporto $\alpha/\beta$ ed il Modello Lineare Quadratico**

Il modello che meglio esprime il modello di riferimento e certamente le relazioni di isoeffetto è il modello lineare quadratico (LQ)<sup>2-3</sup>. Per comprendere il LQ è necessario fare alcune premesse. Le radiazioni ionizzanti possono provocare lesioni genomiche letali e non letali. Quando la radiazione ionizzante distrugge contemporaneamente porzioni speculari di genoma su entrambi i filamenti del DNA, Double Strand Breaks (DSBs), la cellula sarà destinata inevitabilmente a morte (Fig. 3.1). Questo tipo di morte viene anche definita morte da singolo colpo, il rapporto di 1:1, diretta proporzionalità, tra numero di colpi (fotoni) e cellule morte, e quindi tra dose (D) e morte cellulare. Questa diretta proporzionalità viene convenzionalmente identificata da una costante definita “ $\alpha$ ”, con  $\alpha = D$ . Le radiazioni, però, inducono più frequentemente la rottura del singolo filamento o Single Strand Breaks (SSBs), che, di per se, non induce morte poiché potenzialmente riparabile. Qualora però una seconda radiazione ionizzante danneggi l'altro filamento, specularmente alla regione già danneggiata, il SSB diventa un DSB, provocando la morte della cellula (Fig. 3.1). Questo tipo di morte viene anche definita morte da doppio colpo, a rappresentare come siano necessarie



**Figura 3.1** Teoria del colpo: danno letale e danno non letale. Ogni singolo fotone può indurre la rottura di zone omologhe su i due filamenti di DNA, inducendo un DSBs non riparabile o la rottura di un singolo filamento, SBS, potenzialmente riparabile. In questa seconda condizione, un secondo fotone o secondo colpo, distruggendo la zona omologa sul filamento di DNA non danneggiato, potrà provocare un DSBs.

due radiazioni ionizzanti per produrre un DSB e quindi la morte della cellula. In questo caso, il rapporto tra numero di radiazioni (fotoni) e numero di cellule morte sarà pari a 2:1. Dunque, in questo caso esiste una diretta proporzionalità tra il quadrato della dose ed il numero di cellule morte, proporzionalità identificata da una costante definita “ $\beta$ ”, con  $\beta=D^2$ .

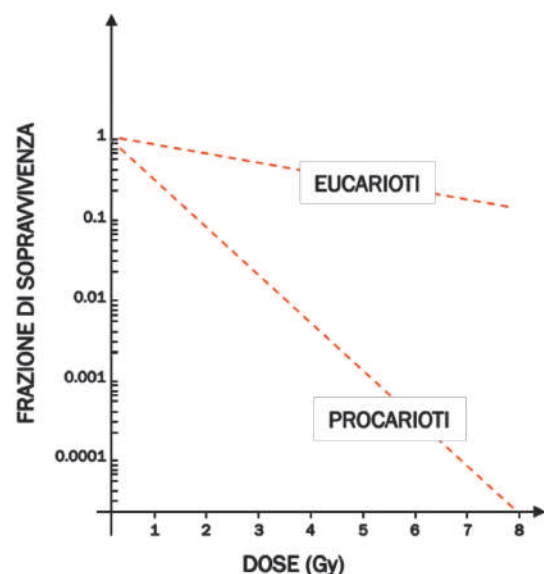
Le prime esperienze di irraggiamento, eseguite su cellule procarioti, dimostrarono l'esistenza esclusiva di una relazione diretta tra la dose utilizzata ed il numero di cellule morte, graficamente rappresentabile da una retta (Fig. 3.2). Quando però gli esperimenti vennero ripetuti su cellule eucarioti, fu osservato che iniziali incrementi di dose non determinavano un aumento proporzionale di morte cellulare (Fig. 3.2).

Il differente comportamento delle cellule eucarioti è imputabile a due aspetti principali. Per prima cosa, è stato dimostrato che basse dosi di radiazioni, prossime a 1-2 Gy, producono un numero pressoché irrilevante di DSBs, favorendo l'accumulo di SBSs. Dunque, a basse dosi, la capacità di una cellula di sopravvivere alle radiazioni dipende quasi esclusivamente dalla capacità di riparo degli SBSs accumulati. Secondo il modello LQ, questo si traduce graficamente in una zona iniziale della curva di sopravvivenza pressoché piatta (Fig. 3.3, tratto celeste). Poiché i sistemi di riparo dei SBSs, che graficamente possiamo rappresentare come delle “chiavi inglesi” (Fig. 3.3), sono numericamente definiti e dunque saturabili, ulteriori incrementi di dose, provocando l'accumulo di altri SBSs e la saturazione dei sistemi di riparo, determineranno la comparsa di DSBs e quindi morte per danno da doppio colpo. Questo si traduce graficamente nella comparsa della zona pendente della curva, comunemente definita spalla (Fig. 3.3, tratto giallo). Il valore di dose  $D$  in cui il numero di morti cellulari per danno “ $\alpha$ ” è uguale a quello per danno “ $\beta$ ” e pari a:

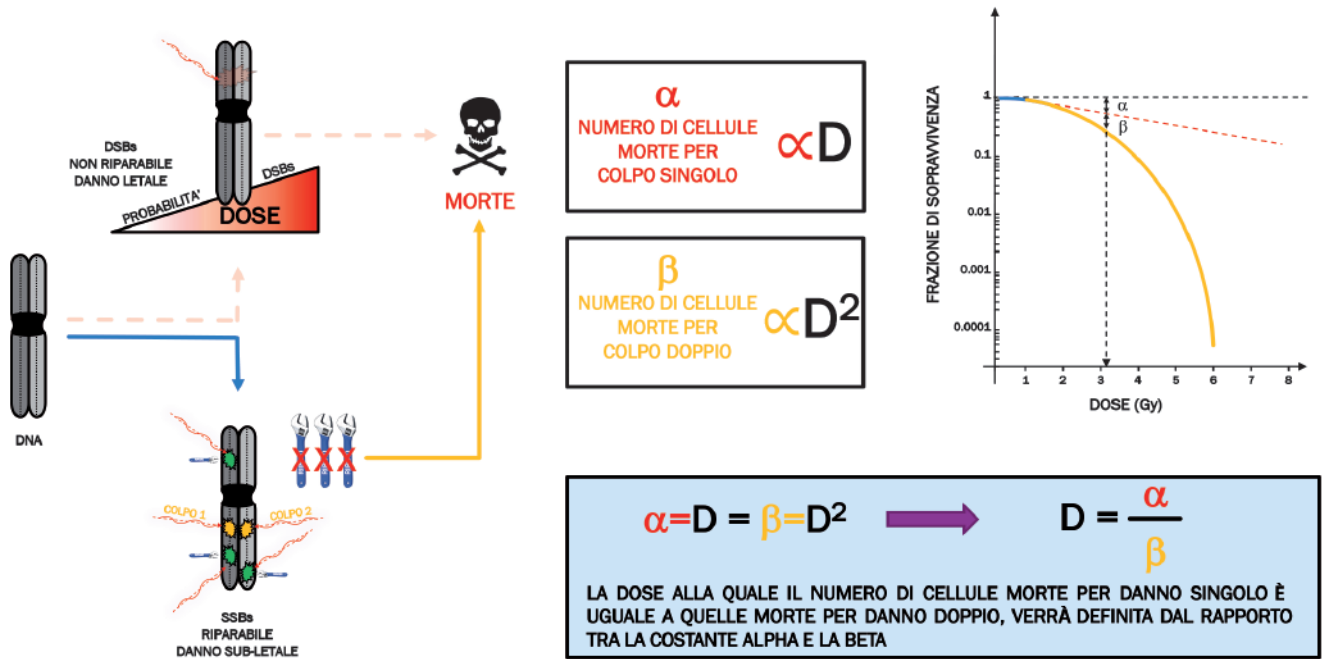
$$D = \frac{\alpha}{\beta}$$

Dunque, a parità di tipologia di radiazione ionizzante, il valore “ $D$ ” dipenderà in gran parte dalla capacità di riparo di un determinato tessuto. Per cui si distinguono tessuti con rapporto  $\alpha/\beta$  alto, anche detti “Early Responding Tissues”, caratterizzati da una scarsa capacità di riparo (Fig. 3.4, Curva blu-verde) e quelli con rapporto  $\alpha/\beta$  basso, “Late Responding Tissues”, con ampie capacità di riparo (Fig. 3.4, Curva blu-viola).

Gli “Early Responding Tissues”, come epitelii, mucose e midollo osseo, quindi tessuti ad alta staminalità ed elevato turn-over, sono caratterizzati da una minore capacità di riparo del danno e quindi da una maggiore radiosensibilità, come attestato da curve subito più ripide e pressoché prive di spalla. Questi tessuti risentono meno delle dimensioni della singola frazione per cui incrementi o decrementi nella stessa determineranno scarsi effetti in termini di variazioni sulla sopravvivenza cellulare. I

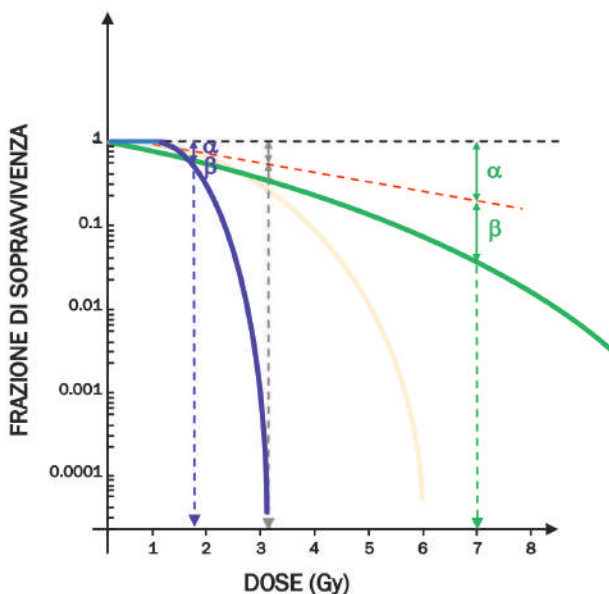


**Figura 3.2** Curve di sopravvivenza delle cellule eucarioti e procarioti. Il rapporto esistente tra dose e sopravvivenza è direttamente proporzionale nelle cellule procarioti, mentre iniziali incrementi di dose non determinano un aumento proporzionale di morte nelle cellule eucarioti, espressione della loro capacità di riparo il danno subletale.



**Figura 3.3** Il rapporto alpha/beta. Dose in Gy alla quale il numero di cellule che muoiono per colpo singolo (alpha) è uguale quello delle cellule morte per colpo doppio (beta).

“Late Responding Tissues”, come tessuto nervoso, midollo spinale, connettivo, cartilagine, osso e polmone, quindi tessuti a bassa staminalità e ridotto turn-over, al contrario, presenteranno curve caratterizzate da una spalla nettamente più evidente, espressione della maggiore capacità di riparo del danno sub-letale. Al contrario dei precedenti, poiché la sopravvivenza di questi tessuti dipende strettamente dalla loro capacità di riparare il danno indotto dalle radiazioni, incrementi di dose nella singola frazione saranno in grado di provocare enormi effetti sulla sopravvivenza cellulare. Per tale ragione que-



**Figura 3.4** Curve di sopravvivenza di tessuti con differente alpha/beta.

sti tessuti sono, sia in termini di TCP che NTCP più sensibili alle quantità di radiazioni erogate per ogni singola frazione. La Figura 3.5 riassume le caratteristiche essenziali delle due tipologie di tessuto.

Una caratteristica che distingue le cellule normali da quelle tumorali è la differente capacità di riparo del danno sub-letale, maggiormente evidente nelle prime. Dunque, poste a paragone le cellule sane presentano un rapporto  $\alpha/\beta$  più basso rispetto alla controparte tumorale (Fig. 3.6A). Dunque, a dosi basse, prossime ai 2 Gy, ogni singola frazione favorirà la sopravvivenza delle cellule/tessuti normali, maggiormente capaci di riparare i SBSs. Questa differenza nella capacità di riparo tra tessuti patologici e controparte normale è stata definita “finestra delle opportunità” (Fig. 3.6A). Infatti, sfruttando la maggiore sensibilità dei tessuti tumorali alle dosi prossime ai 2 Gy e ripetendo il trattamento quotidianamente si avrà una naturale divergenza tra le curve di sopravvivenza dei tessuti sani, favoriti, rispetto a quelle dei tessuti neoplastici, sfavoriti dal frazionamento (Fig. 3.6B). Cosa estremamente importante e che rafforza la validità dello LQ è che questo modello non tiene conto che nella pratica clinica i tessuti normali ricevano meno dose rispetto al tessuto neoplastico. Grazie allo sviluppo di tecnologie sempre più performanti in realtà, oggi possiamo focalizzare gran parte della dose di ogni singola frazione sul tessuto tumorale risparmiando i tessuti sani. Di conseguenza questo, non solo amplifica ulteriormente il vantaggio garantito dal frazionamento della dose sia in termini di TCP che di NTCP ma rende il modello LQ valido anche per dosi/frazione > 2 Gy, e secondo alcuni fino a 18 Gy tanto che questo modello è consi-

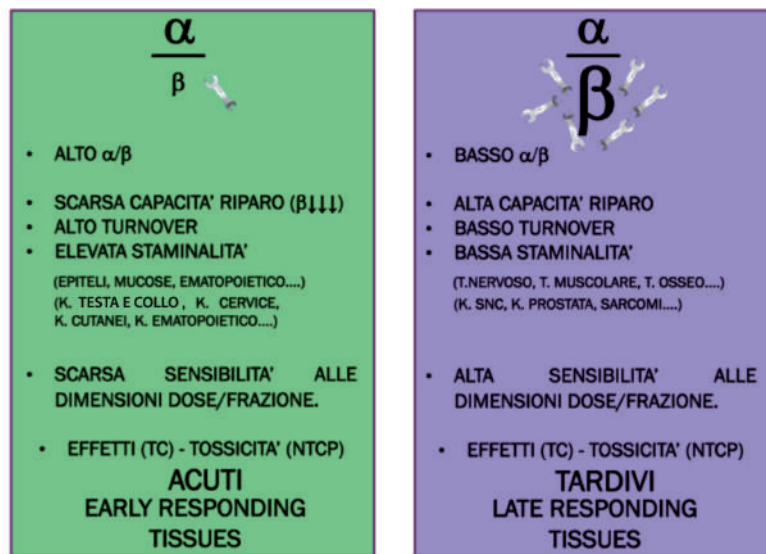


Figura 3.5 Principali differenze tra tessuti con alpha/beta alto e alpha/beta basso.

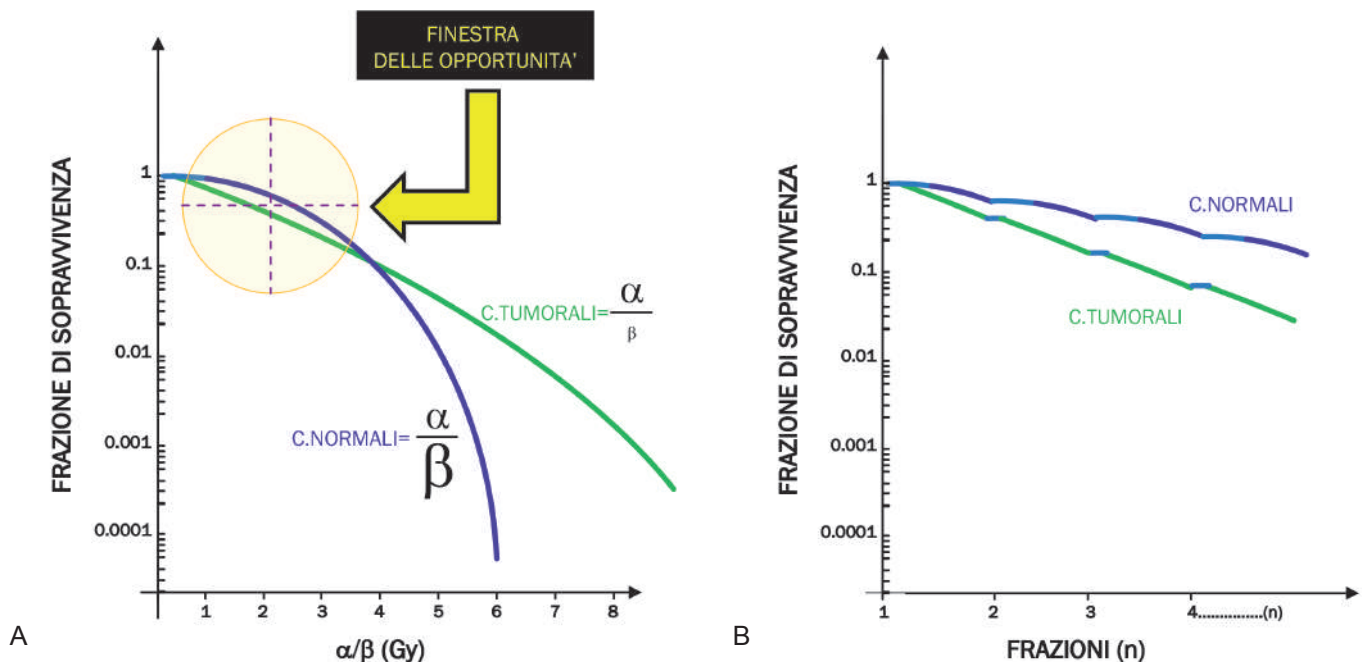


Figura 3.6 Finestra delle opportunità. Poiché le cellule tumorali presentano una capacità di riparo del danno al DNA inferiore a quella dei tessuti normali, il numero di cellule tumorali che sopravvivono a frazioni prossime ai 2 Gy è inferiore rispetto al numero di cellule normali. Con il frazionamento convenzionale, ripetendosi quotidianamente questo divario, si ottiene un vantaggio in termini di TCP e NTCP.

derato in grado di predire correttamente la risposta di un determinato tessuto entro un range di dose/frazione pari a 2-18 Gy<sup>4</sup>.

### Le 6 "R" della radiobiologia

La maggiore efficienza nel riparo del DNA da parte dei tessuti sani rappresenta solo uno dei motivi in grado di giustificare l'efficacia radiobiologica del frazionamento. Oltre al riparo, si distinguono: il ripopolamento, la ridistribuzione, la riossigenazione, la radioresistenza intrinseca e la riattivazione della risposta immunitaria anti-tu-

morale<sup>5-6</sup>. Queste vengono comunemente definite le 6 "R" della radiobiologia.

### Ridistribuzione

Cellule mitoticamente attive, e dunque nella fase G2/M del ciclo cellulare, sono più radiosensibili. L'esposizione alle radiazioni oltre a provocare morte cellulare induce la sincronizzazione della restante popolazione cellulare nella fase G2/M del ciclo. Poiché, le cellule normali riparano il danno sub-letale più rapidamente di quelle tumorali, in genere entro le 6 ore, frazioni successive trovano un nu-



### La Total Marrow Lymphoid Irradiation (irradiazione midollare totale)

La grande spinta tecnologica in radioterapia dell'ultimo decennio ha consentito di riuscire ad eseguire trattamenti estremamente precisi e contemporaneamente estremamente complessi in termini di distribuzione della dose erogata, sino a provare a eseguire trattamenti conformati all'intero midollo osseo. Per una evidente difficoltà nel definire in quali sedi delle ossa, si trovi il midollo osseo con le staminali leucemiche, il bersaglio per convenzione è stato identificato nell'intero scheletro del paziente (TMI) e talvolta a questo vengono aggiunte le stazioni linfonodali maggiori con la finalità di indurre immunosoppressione (TMLI). I primi studi che hanno dimostrato la fattibilità di una irradiazione midollare totale (TMI) risalgono al 2004 presso il City of Hope in California, centro dedicato all'ematologia dei trapianti. La prima esperienza clinica riportata in Europa appartiene al team genovese guidato dal Prof. Renzo Corvò, che aveva pubblicato una esperienza prospettica di TMI come boost dopo una TBI a massime dosi mieloablativa, per il trattamento di leucemie acute a cattiva prognosi [Corvò R]. Genova, che trentatré anni prima era stata sede della prima TBI eseguita in Italia, si confermava una città all'avanguardia nella ricerca in oncematologia trapiantologica [Vitale V].

Le tecniche per eseguire una TMLI sono principalmente legate alla diffusione internazionale nei centri di radioterapia, della innovativa Tomoterapia Elicoidale (Helical Tomotherapy) che grazie alla sua struttura ad anello (apparentemente simile ad una TC diagnostica) sulla quale è montato un LINAC, e alla possibilità di irradiare il paziente con tecnica elicoidale (mentre il lettino di trattamento entra all'interno dell'anello), permette un risparmio della maggior parte degli organi del corpo che varia dal 30% al 65% della dose erogata (Tab. 8.1 e Fig. 8.5). Questa tecni-

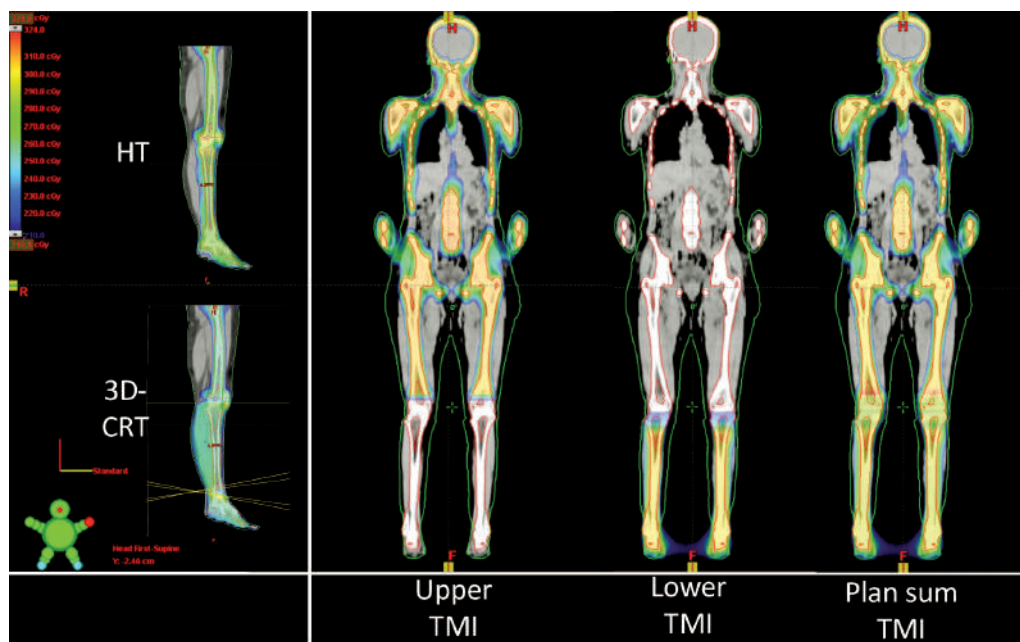
TABELLA 8.1

Dose media risparmiata dagli organi sani con tecnica TMI rispetto a una TBI convenzionale. In fondo la percentuale di copertura del target (midollo osseo).

Organ	Median Dose reduction (%)	Range (%)
Brain	48.1	41.0-60.0
Parotid gland	29.3	15.0-43.5
Eye	52.0	30.2-60.4
Oral mucosa	42.1	20.5-50.0
Larynx	54.5	43.0-61.7
Thyroid	48.4	27.5-51.0
Lung	48.8	41.0-53.0
Breast	61.0	45.1-68.2
Heart	46.7	43.0-52.5
Liver	52.3	43.5-60.0
Bowel	53.7	47.7-59.5
Kidneys	63.0	47.0-73.0
Bladder	62.1	50.2-69.3
Rectum	58.4	48.2-65.2
Uterus	64.7	58.0-76.2

PTV		
Value	Mean (%)	Range (%)
D95	93.3	91.9-94.2
D90	95.7	94.1-96.7
D5	102.9	101.7-103.8

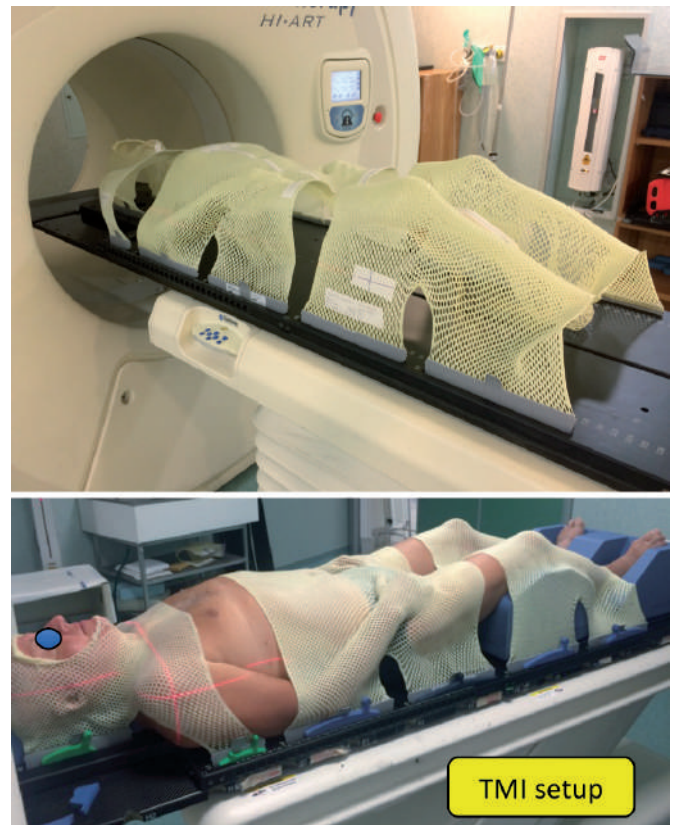


**Figura 8.5** Una tipica distribuzione di dose di una TMI con giunzione di campo per gli arti inferiori e i vantaggi dosimetrici nell'eseguire una giunzione con tecnica elicoidale. (Fonte Total Marrow Irradiation, a comprehensive review. Springer 2020).

ca, abbinata alla fanbeam MVCT che può essere eseguita prima di ogni seduta radioterapica, supportata da un adeguato sistema di setup del paziente (Fig. 8.6), consente di erogare trattamenti radianti estremamente precisi, e ha permesso di superare una delle principali barriere della TBI tradizionale, ovvero quella di poter erogare una dose radiante maggiore sulle sedi ad alto rischio di recidiva. Era ben noto come la dose totale di TBI fosse direttamente correlata all'efficacia antileucemica, ma anche al rischio di mortalità nel corso dei primi cento giorni dopo il trapianto [Clift RA]. Sulla scia dei primi risultati clinici, diversi centri hanno provato a sviluppare questa tecnica anche utilizzando acceleratori lineari convenzionali. Le ultime frontiere di questa tecnica prevedono la ricerca nell'ambito dell'imaging multimodale (morfologico e funzionale), con RMN, FLT-PET e Dual Energy CT, per identificare con maggiore precisione eventuali sedi di midollo osseo che possono contenere cloni di staminali leucemiche particolarmente resistenti alle terapie e suscettibili di sovradosi di radioterapia [Magome T.].

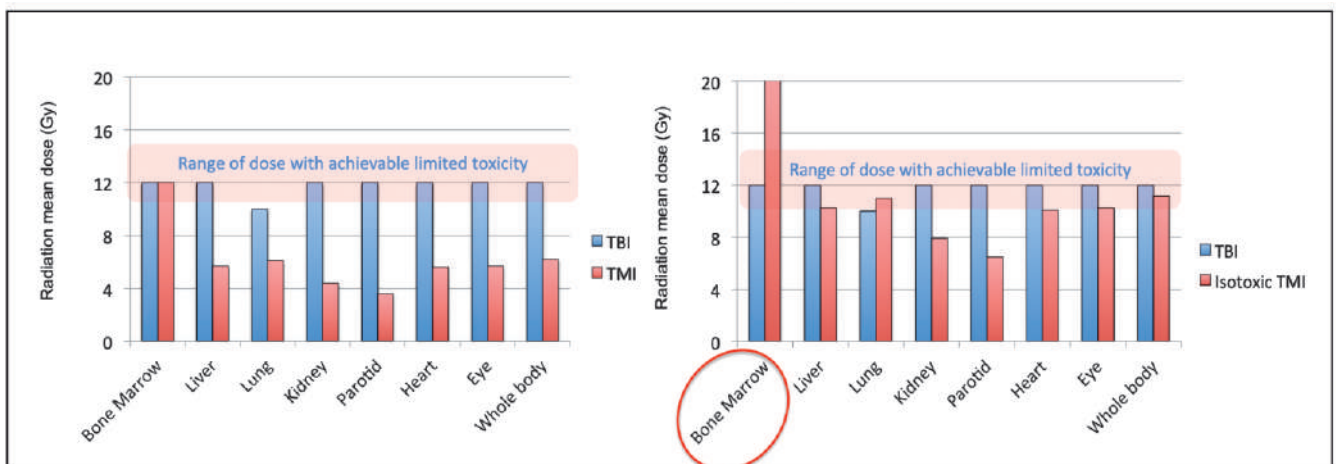
*Le dosi e i frazionamenti* sono il terreno fertile da esplorare di questa tecnica, infatti il grande risparmio in percentuale di volume irradiato rispetto ad una TBI convenzionale, permette di erogare a isotossicità trattamenti che possono raggiungere i 20 Gy sull'intero scheletro (Fig. 8.7) e quindi di molto superiori ai canonici 12 Gy. La miglior distribuzione di dose, consente anche di non eseguire i convenzionali schemi bifrazionati, nati per permettere al paziente di tollerare le tossicità acute, ma di erogare sedute singole giornaliere sino a 4 Gy per frazione.

*Le indicazioni cliniche* non hanno al momento la stessa forza di evidenza scientifica che ha la TBI. Le principali patologie oncoematologiche studiate, sono prevalentemente leucemie aggressive, che non avrebbero beneficiato di una TBI convenzionale, e questo aumenta di non poco le già grandi difficoltà per disegnare trial randomizzati in un setting di pazienti così fragile, per i quali spesso la scelta terapeutica richiede repentine variazioni di strategia. I dati prospettici più importanti, ri-



**Figura 8.6** Setup con sistemi di immobilizzazione per eseguire un trattamento TMI. (Fonte Total Marrow Irradiation, a comprehensive review. Springer 2020).

portati dal City of Hope, sottolineano la grande capacità di questa tecnica di erogare trattamenti sino a 20 Gy in 10 frazioni in 5 giorni senza incrementare la tossicità di una TBI convenzionale in leucemie avanzate anche con donatore aploidentico [Stein A.]. Dati confortanti emergono anche dall'impiego della TMI nel trattamento di pazienti affetti da mieloma multiplo e sottoposti a trapianto autologo [Cailleteau A.].



**Figura 8.7** Descrizione in termini di dose tollerabile in caso di incremento della dose di radioterapia a livello del midollo osseo con TMI, rispetto a una TBI convenzionale.

ne, tenendo conto anche di fattori di rischio aggiuntivi quali la sede centrale o mediale della neoplasia, la presenza di tumore  $\geq 2$ cm associato all'asportazione di  $< 10$  linfonodi all'atto operatorio, l'alto grading, la presenza di invasione linfovascolare (LVI+) o la negatività di espressione dei recettori ormonali sulle cellule tumorali (HR-)<sup>11</sup>.

Nelle pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato (cT3N1, cN2-N3, cT4) sottoposte a MAST postNAC, anche in presenza di remissione completa, l'indicazione alla RT adiuvante sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali dovrebbe essere valutata tenendo in considerazione i fattori di rischio quali l'età, l'assetto recettoriale, l'invasione linfovascolare, il grading<sup>8,10,12</sup>. Inoltre, una completa definizione clinico-strumentale della malattia e dello stato dei linfonodi ascellari prima dell'inizio della NAC è richiesta per definire il miglior approccio terapeutico. Secondo le attuali linee guida la PMRT trova applicazione nei tumori primitivi di dimensioni  $\geq 5$ cm, per tumori che infiltrano la cute e/o il muscolo pettorale e/o la parete toracica, nel caso di interessamento metastatico di 4 o più linfonodi all'esordio clinico, indipendentemente dalla risposta alla terapia sistemica<sup>1,13</sup>.

Si considera adeguata una dose di 50-50.4 Gy in 25/28 frazioni (1.8/2 Gy a frazione), per 5 sedute a settimana per un totale di 5 settimane. I volumi di irradiazione comprendono l'intera parete toracica e i linfonodi locoregionali.

La palpazione della parte toracica, nonché l'estensione cranio-caudale del tessuto ghiandolare mammario controlaterale possono aiutare nella definizione del margine caudale e craniale del PTV. Il margine superficiale è definito da 5mm in profondità rispetto alla superficie cutanea; tuttavia, nelle pazienti con infiltrazione cutanea, e nelle pazienti molto magre in cui il crop di 0.5 cm dalla superficie non possa essere realizzato, sarà necessario applicare un bolus ed estendere il margine superficiale del PTV a livello della stessa superficie cutanea.

A meno che non sia dimostrata un'infiltrazione della parete toracica (cT4a-T4c) non c'è ragione di includere i muscoli pettorali o le coste nel volume d'irradiazione. I volumi di irradiazione linfonodale sono da stabilire in base a quanto già definito nei capitoli precedenti.

Nelle pazienti affette da carcinoma infiammatorio il trattamento radiante adiuvante a carico della parete toracica e dei linfonodi regionali è consigliato con dosi di 50Gy/25fx a cui aggiungere un eventuale boost di dose di 16Gy/8fx nelle pazienti nelle pazienti con tumore residuo dopo NAC, o età  $\leq 45$  anni, o nel caso di margini positivi/close<sup>14</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2022 (December 20,2021). Tratto da www.NCCN.org.
2. Litiere S, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 years follow up of EORTC 10801 phase 3

randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:412-419.

3. Buchholz A. et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute Conference. *J Clin Oncol* 2008;26: 791-79
4. START TRialists'Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial *The Lancet*, 9: 331-41.
5. Whelan, E.A. (2010). Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*, 362:513-20.
6. Bartelink, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 16(1), 47-56.
7. Burstein HJ et al. Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021 Oct;32(10):1216-1235. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34242744.
8. Chapman CH, Jagsi R. Postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy: A review of the evidence. *Oncology* 2015; 29:657-66
9. Kishan AU, McCloskey SA. Postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy: review and interpretation of available data. *Ther Adv Med Oncol.* 2016 ; 8:85-97. doi: 10.1177/1758834015617459
10. Krug D, Baumann R, Budach W et al. Individualization of post-mastectomy radiotherapy and regional nodal irradiation based on treatment response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A systematic review. *Strahlenther Onkol.* 2018 Jan 30
11. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *JCO* 2012; 30:3960-3966
12. Mamounas EP, Bandos H, Julia R. White JR, et al. NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence free interval (IBCRFI) in patients (pts) with positive axillary (Pax) nodes who are ypN0 after neoadjuvant chemotherapy (NC). *J Clin Oncol* 36 (15\_suppl):TPS601-TPS601 · May 2018
13. AIOM Linee Guida Neoplasie della mammella v11.11.2021
14. Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, et al. International Consensus on the clinical management of inflammatory breast cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference. *J Cancer.* 2018; 9:1437-1

## 3. È POSSIBILE UNIRE LE ESIGENZE ONCOLOGICHE E RICOSTRUTTIVE CON LA RADIOTERAPIA?

*Rosaria Barbarino • Laura Cedrone  
Cecilia Sciommarì • Rolando M. D'Angelillo*

Sicuramente la diagnosi sempre più precoce di neoplasia mammaria rende sempre meno frequente l'utilizzo di mastectomia con successiva ricostruzione.



Nelle situazioni in cui, però, questo approccio chirurgico sia indicato, l'eventuale trattamento radiante post-mastectomia deve bilanciare le esigenze oncologiche con quelle ricostruttive, quest'ultime comunque parte integrante della terapia.

Il trial MROC<sup>1</sup> ha valutato l'impatto della radioterapia, osservando oltre 2000 pazienti trattate in 11 centri dal 2012 al 2015, sottoposte a mastectomia più ricostruzione sia se irradiate (622 pazienti) che non irradiate (1625 pazienti) e sottoposte a ricostruzione con protesi o con lembo autologo.

A 2 anni il tasso di complicanze (almeno una complicanza registrata) è stato del 39% delle pazienti sottoposte a posizionamento di protesi e 26% in quelle sottoposte a ricostruzione con lembo autologo. L'incidenza di complicanze nelle pazienti sottoposte a RT è sicuramente più elevata se si usa l'impianto di protesi rispetto all'utilizzo della ricostruzione con lembo autologo (Tab. 14.8), con un rischio di 2.6 volte più alto nel caso di ricostruzione con la prima modalità (Fig. 14.1).

Inoltre, anche la soddisfazione delle pazienti sottoposte a RT o meno è più simile in caso di ricostruzione con lembo autologo (Fig. 14.2).

Posto che il tasso di complicanze è minore laddove sia usata una ricostruzione con lembo, è meglio eseguirla immediata o ritardarla al termine della radioterapia?

Sicuramente, la ricostruzione immediata offre un minor disagio per le pazienti con un miglior benessere psicosociale correlato all'evitare la perdita temporanea del seno. D'altro canto la ricostruzione differita, evita l'esposizione alle radiazioni del lembo, riducendo l'incidenza di fibrosi, di distor-

sione della forma del seno, della perdita di volume e della necrosi del grasso.

In passato si riteneva che la ricostruzione immediata fosse gravata da un'alta incidenza di contratture capsulari (75%), riduzione di volume (88%) e liponecrosi (44%)<sup>2</sup>, cosa però non confermata dal trial MROC<sup>1</sup>.

Ciò che rimane mandatorio, come sottolineato dal trial iBRA-2<sup>3</sup>, è che qualsivoglia approccio ricostruttivo scelto comporti il minor rischio di complicanze, in quanto queste ultime sono la maggior causa di un ritardo nei trattamenti adiuvanti.

Nonostante i migliori risultati dell'approccio ricostruttivo con lembo autologo, un sondaggio tra i chirurghi plastici negli Stati Uniti ha rivelato come il 65% di loro raccomandino approcci basati su protesi durante l'esecuzione di una ricostruzione immediata nelle pazienti in cui è previsto un trattamento radiante<sup>4</sup>.

Posto che l'apposizione di un'espansore dopo la radioterapia è gravata da tassi di fallimento tra il 30 e il 56%<sup>5-7</sup>, la ricostruzione può essere eseguita seguendo due strategie:

- posizionamento dell'espansore → sostituzione con protesi definitiva → RT sulla protesi;
- posizionamento dell'espansore → RT su espansore → impianto di protesi definitiva.

I due approcci sono gravati da tossicità diverse: nel primo caso vi è un minor tasso di fallimento della ricostruzione ma una maggior possibilità di contrattura capsulare, nel secondo il tasso di fallimento è intorno al 20% con una riduzione del rischio relativo del 50% per le contratture capsulari<sup>8</sup>.

TABELLA 14.8

Rischio di almeno una complicanza a 2 anni in base alla tipologia di ricostruzione e all'esecuzione o meno di radioterapia

Tipologia di ricostruzione mammaria	Tasso di complicanze	
	RT	No RT
Protesi	39%	22%
Lembo autologo	26%	28%

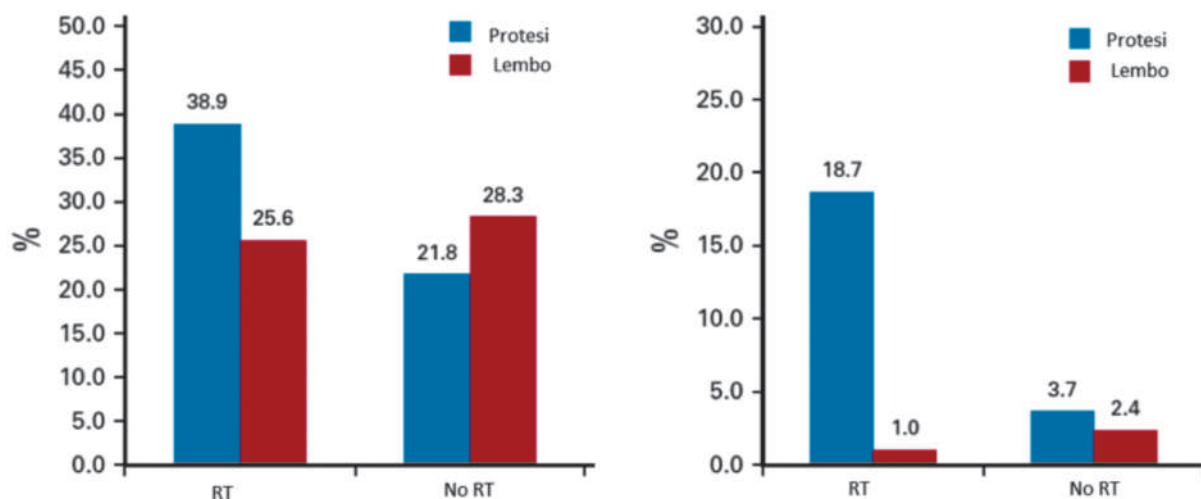
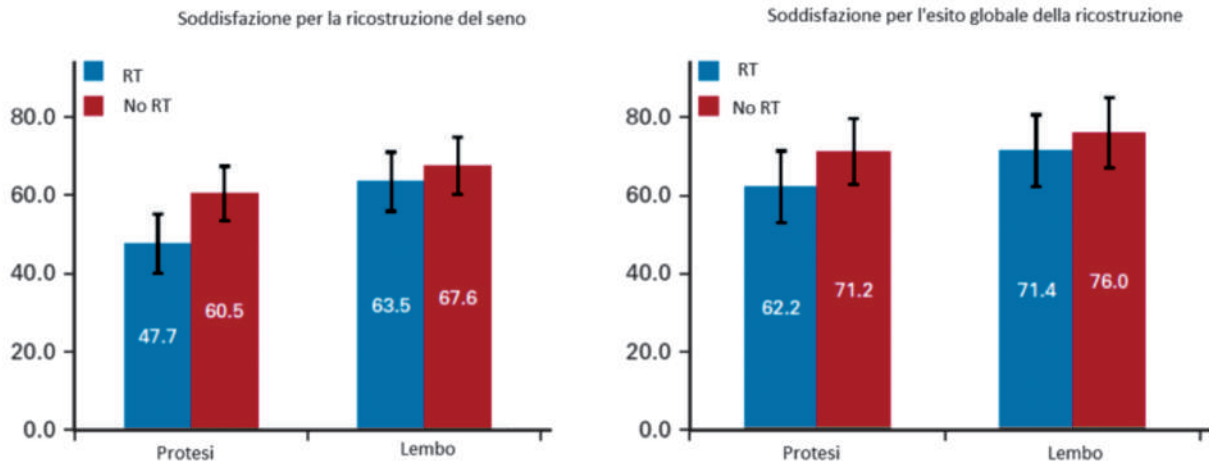


Figura 14.1 Tasso di complicanze o di fallimento della ricostruzione in base all'irradiazione e al tipo di ricostruzione adottata (modificata da <sup>9</sup>).





**Figura 14.2** Tasso di soddisfazione delle pazienti in base all'irradiazione e al tipo di ricostruzione adottata (in ordinata lo score medio; modificata da <sup>9</sup>).

#### 4. COSA CONOSCERE PER ADATTARE LA RADIOTERAPIA ADIUVANTE DOPO IL TRATTAMENTO DI CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA?

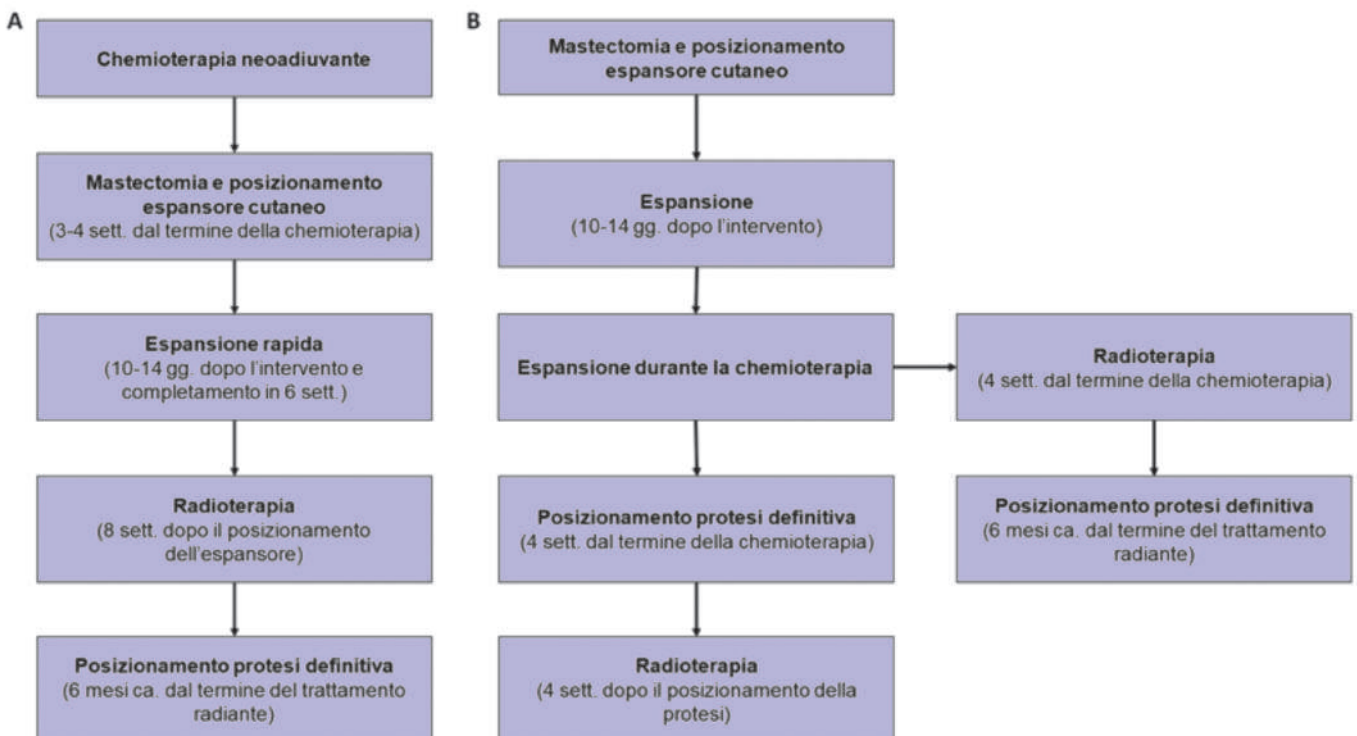
*Rosaria Barbarino • Laura Cedrone  
Cecilia Sciommarì • Rolando M. D'Angelillo*

Sicuramente, l'indicazione all'irradiazione post-mastectomia con dosi/volumi/frazionamenti non dovrebbe cambiare in base al tipo di ricostruzione pianificata, ricono-

scendo i migliori esiti di un trattamento radiante post-mastectomia nel caso di ricostruzione con lembo autologo differito al termine della radioterapia (3-6 mesi).

Questo purtroppo non si concilia con la volontà ricostruttiva immediata delle pazienti, e con la tendenza di ricorrere sempre più ad una ricostruzione in 2 tempi con espansore/protesi.

Pertanto, nel caso di ricostruzione in due tempi con posizionamento di espansore ed impianto successivo di protesi definitiva, il processo consigliato, se la paziente riceve un trattamento neoadiuvante o adiuvante, è riportato in Figura 14.3.



**Figura 14.3** Timing della radioterapia postmastectomia con ricostruzione in 2 stadi (A) con chemioterapia neoadiuvante e (B) con chemioterapia adiuvante (modificata da <sup>9</sup>).

**TABELLA 19.8** Dose, volumi e frazionamenti dei trial di fase III che utilizzano RT post-operatoria

<i>Trial</i>	<i>Dose totale</i>	<i>Frazionamento</i>	<i>Volume</i>
SWOG 8794	60-64 Gy	2 Gy/die	Prostatic fossa
EORTC 22911	60 Gy	2 Gy/die	Prostatic fossa
ARO 96-02/AUO AP 09/95	60 Gy	2 Gy/die	Prostatic fossa
RAVES	64 Gy	2 Gy/die	Prostatic fossa
RADICALS	66 Gy 52.5 Gy	2 Gy/die 2.6 Gy/die	Prostatic fossa ± Whole Pelvis
GETUG-17	66 Gy	2 Gy/die	Prostatic fossa

## Recidiva di malattia

Maurizio Valeriani

### 1. COME SI INQUADRA OGGI LA RIPRESA DI MALATTIA?

Ilaria Angelicone • Maurizio Valeriani

Nell'ambito della ripresa di malattia possiamo identificare differenti quadri clinici.

#### Recidiva biochimica (RB)

Tra il 27% e il 53% di tutti i pazienti sottoposti a trattamento locoregionale con intento curativo (prostatectomia radicale - PR o radioterapia - RT) sviluppano un rialzo del PSA.

Il livello di PSA che definisce la RB dipende dal trattamento primario.

- Si definisce **RB dopo PR** il riscontro di valori di PSA  $\geq 0.2$  ng/mL con almeno due misurazioni successive in incremento.

Nei pazienti sottoposti a PR si dovrebbe conseguire un azzeramento del PSA dopo circa 6 settimane dall'intervento, tuttavia non tutti i pazienti con PSA misurabile progrediscono poiché quest'ultimo viene prodotto in minima quota dalle ghiandole periuretrali o da residui ghiandolari prostatici non neoplastici a livello dei margini di resezione o, infine, da un focus silente residuo di carcinoma prostatico a livello locale.

- Si definisce **RB dopo RT** il riscontro di valori di PSA  $\geq 2$  ng/mL in aggiunta al nadir post-radioterapia.

Nei pazienti sottoposti a RT il dosaggio del PSA ha un ruolo diverso rispetto alla chirurgia in quanto il tessuto prostatico rimane in sede durante e dopo il trattamento radioterapico e le variazioni del PSA sono quindi legate allo stato di vitalità e funzionalità del tessuto irradiato. La riduzione del PSA risente del frazionamento e può richiedere anche un tempo rela-

tivamente lungo: il nadir deve essere atteso tra 6 e 12 mesi dalla fine della RT.

Per cercare di stabilire se l'incremento del PSA sia indicativo anche di una recidiva a livello sistemico, notevole importanza viene data a parametri come la cinetica del PSA (PSA doubling-time, PSA-DT), il tempo intercorso tra trattamento curativo e RB e il GS alla diagnosi.

La revisione sistemica di Van den Broeck et al.<sup>59</sup> ha evidenziato che la RB rappresenta un fattore di rischio indipendente per sviluppo di metastasi a distanza, mortalità cancro specifica e mortalità globale, tuttavia con un impatto variabile in differenti sottogruppi. Basandosi su questo studio, è stato proposto di stratificare i pazienti in "EAU a basso ed alto rischio" di progressione clinica, evidenziando così la necessità di trattare i pazienti con RB in modo differente e individuale in base alla presenza dei seguenti fattori prognostici (Tab. 19.9).

Esiste, infine, una terza categoria di pazienti che sperimenta una precoce RB in corso di terapia di deprivazione androgenica (ADT): si tratta della **malattia non metastatica resistente alla castrazione (nmCR-PC)**, quindi di pazienti con metastasi clinicamente non rilevabili mediante imaging tradizionale (scintigrafia ossea o TC).

#### Recidiva loco-regionale

Per recidiva loco-regionale si intende una progressione di malattia clinicamente evidenziabile e misurabile a livello linfonodale pelvico, della loggia prostatica (dopo PR) o della prostata (dopo RT).

#### Recidiva a distanza

In accordo con la più recente versione della classificazione TNM, nell'ambito della categoria M1 vengono inclusi i pazienti con:

**TABELLA 19.9** Dose, volumi e frazionamenti dei trial di fase III che utilizzano RT post-operatoria

	DOPO PR	DOPO RT
EAU A BASSO RISCHIO	PSA-DT1 > 1 anno e ISUP grade < 4	Intervallo alla RB > 18 mesi e ISUP grade < 4 alla biopsia
EAU AD ALTO RISCHIO	PSA-DT < 1 anno oppure ISUP grade 4-5	Intervallo alla RB < 18 mesi oppure ISUP grade 4-5 alla biopsia
Tempo di raddoppiamento del PSA		

- interessamento linfonodale iuxta-regionale;
- metastasi ossee;
- metastasi in altre sedi.

La popolazione degli M1 è tuttavia piuttosto eterogenea, potendo al suo interno distinguere:

### Malattia oligometastatica

La malattia oligometastatica rappresenta un'entità biologicamente distinta rispetto alla malattia plurimetastatica. Già nel 1995 Hellman e Weichselbaum avevano ipotizzato che le cellule che danno origine alle oligometastasi abbiano un potenziale biologico differente, non avendo ancora acquisito un pieno potenziale metastatico: sembrerebbe infatti che in questi casi la nicchia metastatica non sia ancora completamente preparata. Queste condizioni suggeriscono quindi che il concetto di "oligometastasi" rappresenti uno stato intermedio di malattia avanzata, tra localizzata e diffusa, ancora suscettibile di un trattamento locale con fini di radicalità.

Nonostante le numerosissime pubblicazioni a riguardo, ancora oggi non esiste una definizione univoca per il concetto di oligometastasi, potendo questo essere descritto sulla base di numero e sede delle lesioni, comparsa di metastasi sincrone o metacrone, presenza di malattia sensibile o resistente alla castrazione.

In base a numero e localizzazione di malattia, gli studi CHAARTED<sup>59</sup> e LATITUDE<sup>60</sup> distinguono due categorie di pazienti: la malattia oligometastatica può essere identificata nella categoria "low volume" dello studio CHAARTED e "low risk" dello studio LATITUDE (Tab. 19.10).

Un'altra definizione di oligometastasi è basata sullo studio di Singh et al.<sup>61</sup>, in cui è stato osservato che

i pazienti con  $\leq 5$  lesioni avevano una sopravvivenza simile a quelli senza metastasi e significativamente migliore rispetto a quelli con  $> 5$  lesioni ( $p = 0,02$ ). La maggior parte degli studi successivi hanno poi definito la malattia oligometastatica come presenza di  $\geq 3$  metastasi, tuttavia di fatto ancora oggi non esiste accordo su questa definizione.

Uno dei principali fattori prognostici nel carcinoma prostatico oligometastatico è lo stato della lesione primaria al momento della diagnosi: attiva o trattata. Nella **malattia oligometastatica alla diagnosi** le metastasi sono "sincrone" rispetto al tumore primitivo, che quindi è attivo e non ha mai ricevuto alcun trattamento: questa condizione configura una categoria di pazienti a prognosi peggiore. Nella **malattia oligorcorrente**, invece, il tumore primitivo è stato precedentemente trattato e le metastasi compaiono in un secondo momento ("metacrone").

In virtù dell'elevata ormono-dipendenza del carcinoma della prostata, la deprivazione androgenica (ADT) rappresenta il trattamento di prima scelta nei pazienti con malattia metastatica. Sulla base della risposta all'ADT, la **malattia oligometastatica** può essere distinta in **sensibile alla castrazione (hormone-sensitive, HS)**, quindi suscettibile di terapia ormonale, e in **resistente alla castrazione (castration-resistant, CR)**, cioè in progressione su un numero limitato di sedi dopo un trattamento con ADT; in quest'ultimo caso il trattamento successivo prevede l'utilizzo degli agenti a bersaglio del recettore per gli androgeni (ARTA).

Infine, il termine **oligoprogressione** indica una condizione clinica in cui la malattia metastatica è ancora controllata dalla terapia in atto (ADT, ARTA o altro) ad eccezione di alcuni siti metastatici preesistenti o di nuo-

**TABELLA 19.10** Classificazione della malattia oligometastatica secondo gli studi CHAARTED e LATITUDE

	Alto volume metastatico	Basso volume metastatico
CHAARTED	$\geq 4$ metastasi ossee, di cui almeno 1 al di fuori della colonna e della pelvi oppure presenza di metastasi viscerali	non alto volume
LATITUDE	Almeno 2 caratteristiche di alto rischio: $\geq 3$ metastasi ossee presenza di metastasi viscerali ISUP $\geq 4$	non alto rischio

va comparsa, verosimilmente costituiti da cloni non più sensibili alla terapia sistemica<sup>62</sup>.

### *Malattia metastatica ormonosensibile (mHSPC)*

Come già detto, l'ADT rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica. Lo scopo dell'ADT è di ridurre il livello di **testosterone sierico al di sotto dei 50 ng/dL (1,7 nmol/L)**; è stato dimostrato che dopo la castrazione chirurgica il livello di testosterone sierico è di circa 15 ng/dL, pertanto il livello di castrazione più appropriato da ottenere dovrebbe essere < 20 ng/dL (1 nmol/L), tuttavia le linee guida ufficiali indicano come soglia di riferimento quella < 50 ng/dL.

### *Malattia metastatica resistente alla castrazione (mCRPC)*

Per naturale evoluzione della malattia, in corso di ADT possono comparire cloni cellulari ormono-resistenti: il tumore prostatico può quindi acquisire capacità di progressione indipendentemente dal livello di testosterone circolante, configurando il cosiddetto stato di resistenza alla castrazione.

Si parla di CRPC quando, **nonostante soppressione gonadica adeguata (testosterone sierico < 50 ng/dL o 1,7 nmol/L)**, si osserva almeno una delle seguenti condizioni:

- **Progressione biochimica:** tre aumenti consecutivi del PSA ad almeno una settimana di distanza con evidenza di 2 rialzi di almeno il 50% rispetto al nadir (valore minimo raggiunto) e un PSA > 2 ng/mL.
- **Progressione radiologica:** comparsa di almeno 2 nuove lesioni alla scintigrafia ossea o aumento del volume di una lesione dei tessuti molli come da criteri RECIST (Responsive Evaluation Criteria in Solid Tumours).

La progressione sintomatica da sola deve essere messa in discussione e sottoposta a ulteriori indagini. Non è sufficiente per diagnosticare CRPC.

## **2. QUALE IMAGING DI NUOVA GENERAZIONE ADOTTARE NELLA STADIAZIONE DELLA RECIDIVA DI MALATTIA?**

*Ilaria Angelicone • Maurizio Valeriani*

Una volta diagnosticata una recidiva di PSA, è importante determinare se questa si sia sviluppata localmente o a distanza, sempre tenendo conto del fatto che l'imaging ha valore solo se correlato a un cambio di strategia terapeutica e pertanto ad un miglioramento degli outcomes.

### **Valutazione delle metastasi**

Poiché la RB precede mediamente di 7-8 anni la comparsa di metastasi cliniche, la resa diagnostica delle comuni tecniche di imaging (scintigrafia ossea e TC) è piuttosto bassa, soprattutto nei pazienti asintomatici o con bassi

valori di PSA. È questo il motivo per cui hanno assunto crescente importanza nuove tecniche di imaging, come la PET-TC con colina, la PET-TC con PSMA e la RM total body.

### *PET-TC con colina*

La colina è uno dei componenti dei fosfolipidi, che rappresentano i principali costituenti delle membrane cellulari. Una grande quantità di colina è necessaria per la biosintesi della membrana cellulare nel tessuto tumorale, nel quale si osserva inoltre una sovraregolazione dell'attività della colina-chinasi: entrambe queste condizioni aumentano l'assorbimento di colina nelle cellule tumorali, rendendola così uno dei radiofarmaci più utilizzati per la localizzazione del carcinoma prostatico. <sup>18</sup>F e <sup>11</sup>C sono i radionuclidi più comunemente usati per marcare la colina e, sebbene abbiano emivite diverse (20 min per <sup>11</sup>C e 110 min per <sup>18</sup>F), la resa dell'imaging è la stessa<sup>63</sup>. Rispetto alla <sup>18</sup>F-colina, la <sup>11</sup>C-colina mostra una ridotta eliminazione urinaria, consentendo una migliore valutazione della pelvi.

Evidenze scientifiche dimostrano che la <sup>11</sup>C/<sup>18</sup>F-colina PET-TC è indicata nella stadiazione del cancro prostatico dopo trattamento curativo in caso di elevazione del PSA. La PET-TC con colina può rilevare metastasi ossee multiple in pazienti che ne mostrano una singola alla scintigrafia ossea<sup>64</sup> e può risultare positiva per metastasi ossee fino al 15% circa dei pazienti con RB dopo PR e scintigrafia ossea negativa<sup>65</sup>; anche la sua specificità è superiore rispetto alla scintigrafia ossea, con tassi più bassi di falsi positivi e di risultati indeterminati<sup>66-67</sup>. Quanto alle metastasi linfonodali, l'utilizzo della colina PET-TC per il loro rilevamento rimane limitato a causa della relativa scarsa sensibilità della tecnica<sup>68</sup>.

La sensibilità della colina PET-TC dipende fortemente dal valore di PSA e dalla sua cinetica, per cui dovrebbe essere utilizzata con:

- PSA ≥ 1 ng/mL o PSA-DT < 6 mesi dopo PR;
- PSA ≥ 2 ng/mL o PSA-DT < 6 mesi dopo RT.

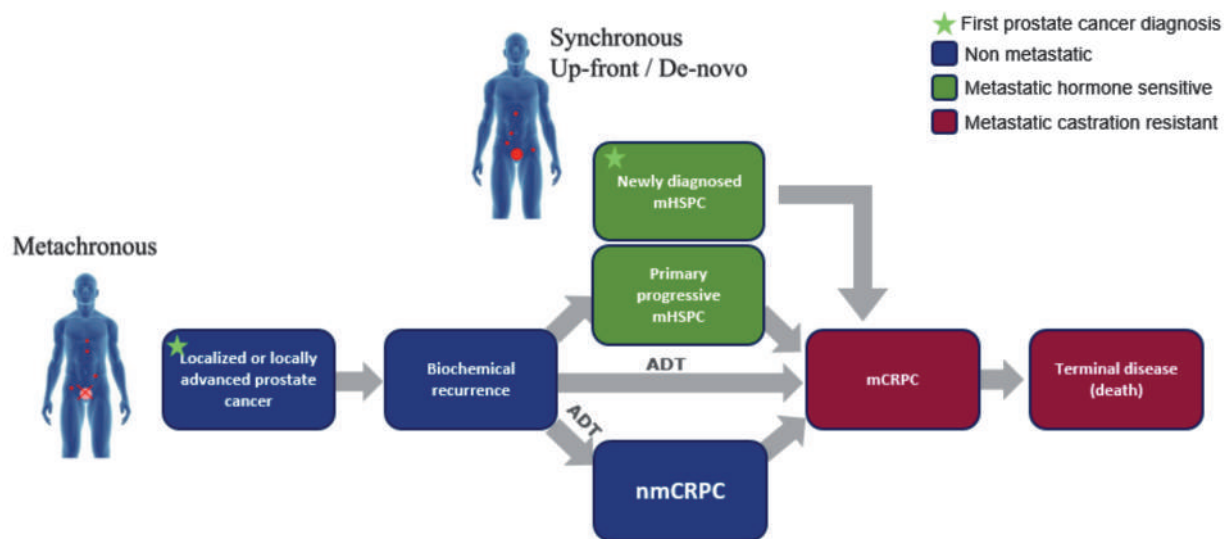
### *PET-TC con PSMA*

L'antigene prostatico specifico di membrana (PSMA) è una glicoproteina transmembrana di tipo II solo minimamente espressa sull'epitelio duttale prostatico sano ma iperespressa nel tessuto patologico. In immunoistochimica elevati livelli di espressione di PSMA sono correlati con un alto grado di Gleason e una recidiva precoce dopo prostatectomia.

Il termine "PET-PSMA" si riferisce a diversi radiofarmaci; la maggior parte degli studi pubblicati utilizza il <sup>68</sup>Ga-PSMA-11.

La PET-TC con PSMA ha mostrato un potenziale promettente nei pazienti con RB, sebbene la maggior parte degli studi siano limitati dalla loro natura retrospettiva. Nello studio ad ampia numerosità condotto da Perera et al.<sup>69</sup>, le lesioni secondarie riscontrate alla PET-PSMA sono state categorizzate in intraprostatiche/della loggia prostatica, linfonodali pelviche ed extrapelviche,





**Figura 19.1** [http://www.overgroup.eu/site/assets/files/1510/g\\_conti\\_come\\_sta\\_cambiando\\_il\\_trattamento\\_del\\_ca\\_prostatico\\_metastatico\\_stato\\_dellarte.pdf](http://www.overgroup.eu/site/assets/files/1510/g_conti_come_sta_cambiando_il_trattamento_del_ca_prostatico_metastatico_stato_dellarte.pdf)

ossee e viscerali. L'avidità del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA si è dimostrata comparabile in tutti i siti metastatici ad eccezione del letto prostatico, dove l'avidità del radiofarmaco è stata significativamente maggiore nei pazienti sottoposti a RT (52%) rispetto a quelli sottoposti a PR (22%). I risultati di questa revisione dimostrano l'elevata sensibilità e specificità della PET-PSMA nel carcinoma prostatico avanzato, con sensibilità e specificità rispettivamente del 75% e 99% ad un'analisi per lesione.

Numerose evidenze scientifiche hanno poi sottolineato la superiorità della PET-PSMA rispetto alla PET-colina nella ristadiatione dei pazienti con RB di malattia, in particolare per quel che riguarda l'identificazione di metastasi linfonodali. Una recente meta-analisi ha dimostrato una maggiore detection rate del PSMA radiomarcato, rispetto alla colina marcata, in pazienti con RB di PSA per valori inferiori a 1 ng/mL<sup>70</sup>. La detection rate aumenta significativamente con il PSA, dal 38% per PSA < 0.5 ng/mL al 57% per PSA di 0.5-1 ng/mL, dall'84% per PSA di 1-2 ng/mL all'86% per un PSA di 2-5 ng/mL e, infine, 97% per PSA > 5 ng/mL<sup>71</sup>.

Tale radiofarmaco è considerato quindi molto promettente nella gestione del paziente con neoplasia prostatica, anche in considerazione del potenziale impiego terapeutico di questo radiofarmaco (mediante marcatura con radioisotopi  $\alpha$  o  $\beta$  emittenti).

### Whole-body MRI

La metanalisi di Sun et al.<sup>72</sup> del 2020 ha confrontato le prestazioni diagnostiche della whole-body MRI (WB MRI) e della scintigrafia ossea per il rilevamento di metastasi ossee, dimostrando che la WB MRI presenta una maggiore sensibilità e accuratezza diagnostica rispetto alla scintigrafia ossea e può essere utilizzata sia per la conferma che per l'esclusione della malattia ossea metastatica.

### Valutazione della recidiva locale

Nei pazienti con RB dopo PR, la risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) può rilevare recidive locali, ma la sua sensibilità rimane controversa nei pazienti con livelli di PSA < 0.5 ng/mL. La PET-colina è meno sensibile della mpMRI quando il livello di PSA è < 1 ng/mL. Come già evidenziato sopra, anche la PET-PSMA svolge un ruolo nell'identificazione della recidiva in loggia prostatica e la sua combinazione con la mpMRI può migliorare il rilevamento delle recidive locali, rispetto al suo utilizzo isolato.

Nei pazienti con RB dopo RT, la mpMRI può essere utilizzata sia per il targeting della biopsia sia per guidare il trattamento di salvataggio locale, anche se sottostima leggermente il volume delle recidive locali. La rilevazione della recidiva tumorale è anche possibile con PET-colina, ma non è ancora stata confrontata con la mpMRI. La PET con PSMA può avere un ruolo nel rilevamento delle recidive locali dopo RT.

È importante ricordare che, dopo aver identificato una recidiva locale, l'esclusione di metastasi a distanza diventa una priorità clinica per stabilire l'idoneità del paziente a eventuali terapie di salvataggio: la PET-PSMA sembra essere la tecnica più sensibile.

### 3. È POSSIBILE DEFINIRE L'INDICAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIANTE NELLA MALATTIA OLIGOMETASTATICA ALLA DIAGNOSI?

*Ilaria Angelicone • Maurizio Valeriani*

Il trattamento della malattia metastatica alla diagnosi è profondamente cambiato negli ultimi anni, per via dell'aumentato interesse verso l'associazione di terapie

## La radioterapia palliativa

Francesco Cellini • Silvia Longo • Stefania Manfreda

### **1. QUALI SONO LE PIÙ ATTUALI STRATEGIE DI TRATTAMENTO RADIANTE DELLE METASTASI OSSEE E A QUALE FINALITÀ ONCOLOGICA CORRISPONDONO?**

Le metastasi ossee sono una manifestazione comune della malattia oncologica, frequentemente associata ai tumori primari. Le lesioni ossee si associano nel 50-75% dei casi ad una vasta gamma di sintomi clinici che vanno dal dolore localizzato, alla presenza di frattura patologica, fino ai deficit funzionali dovuti alla compressione delle radici nervose o del midollo spinale, con invalidanti ripercussioni sulla qualità di vita del paziente. Più raramente la presenza di lesioni metastatiche ossee si associa a sintomi sistemici legati all'ipercalemia<sup>1</sup>.

La gestione clinica delle metastasi ossee richiede una collaborazione multidisciplinare per individuare i bisogni clinici prevalenti, determinare il regime palliativo ottimale e il timing degli interventi<sup>2</sup>. In questo contesto la radioterapia palliativa (PRT) rappresenta un'opzione economica ed efficace per il controllo del dolore da metastasi ossee. La PRT trova indicazione anche per la gestione di lesioni asintomatiche a rischio di compressione del midollo spinale o di frattura patologica per un coinvolgimento significativo delle ossa portanti (laddove non fosse indicata un'opzione chirurgica).

Il miglioramento delle tecniche d'imaging e i più attenti programmi di follow-up diagnostici permettono, in una sempre maggiore proporzione di pazienti, la diagnosi di metastasi singole o in numero limitato (oligometastasi), a buona prognosi e spesso asintomatiche. I pazienti con malattia metastatica rappresentano dunque un gruppo di presentazioni cliniche eterogenee che racchiude pazienti: sintomatici plurimetastatici, sintomatici oligometastatici oppure asintomatici oligometastatici. La sopravvivenza globale è condizionata dal tipo di tumore primario, dall'entità di diffusione della malattia

metastatica (oligo- o pluri-metastatica) e dalla concomitante presenza di metastasi viscerali.

Da più di un secolo la PRT costituisce un pilastro nella gestione dei sintomi del paziente metastatico (o con neoplasia avanzata) con un approccio che ottimizza l'efficienza e il rapporto costo-efficacia. I progressi degli ultimi anni e la maggiore aspettativa di vita nei pazienti oligometastatici offrono l'opportunità per investigare trattamenti radioterapici più complessi che possano da un lato migliorare il controllo dei sintomi e prolungare l'effetto antalgico della PRT, e dall'altro incrementare il tasso di controllo locale.

La PRT con finalità antalgica può essere somministrata utilizzando tecniche di radiazione minimamente complesse che consentono tempi di trattamento brevi e un più semplice posizionamento del paziente; tra queste le più comuni sono la radioterapia bidimensionale (2D-RT) e la radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT). La 2D-RT prevede una più semplice disposizione dei fasci, spesso con campi contrapposti (antero-posteriori), prescindendo dalla ricostruzione tridimensionale dei volumi bersaglio. Questa tecnica di trattamento è di rapida impostazione, preferibile per schemi di trattamento brevi (come ad es. la singola frazione da 8 Gy), ma da riservare a schemi di trattamento associati a bassi tassi di effetti collaterali, e preferibilmente per condizioni logistiche che non permettano di usufruire di tecniche più complesse. Nella 3D-CRT, l'impiego della simulazione con tomografia computerizzata (TC simulatore), consente disposizioni dei fasci di trattamento più complesse, aumentando la conformazione della dose al bersaglio e potenzialmente riducendo la tossicità del trattamento. La moderna evoluzione delle tecniche d'irradiazione 3D-CRT comprende la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) e la terapia ad arco modulato volumetricamente (VMAT), permettendo un'ancor maggiore conformazione della dose al target per evitare gli organi a rischio circostanti. Attualmente, la radioterapia stereotassica corporea (SBRT), consente l'erogazione di

una dose biologica-equivalente molto elevata, in un numero di frazioni di trattamento che va generalmente da una a cinque, per masse tumorali delineate molto precisamente, distribuendo la dose al volume bersaglio con un alto gradiente rispetto alle strutture critiche circostanti, in modo da ottenere un miglior controllo di malattia minimizzando la dose alle strutture critiche adiacenti (ad es.: midollo spinale, cauda equina, esofago, polmone, intestino, rene, vescica e corpi vertebrali contigui).

Nella pratica clinica la scelta dell'approccio radioterapico più appropriato per un paziente affetto da metastasi ossee varia in base alla finalità oncologica globale. Le finalità sono: il controllo prolungato di malattia (nei casi a miglior prognosi) e l'esclusiva palliazione del sintomo (nei casi a prognosi peggiorata).

La scelta richiede un inquadramento multidisciplinare, questo è influenzato dalle caratteristiche del paziente e dai fattori legati alla malattia neoplastica (prognosi, diffusione e radiosensibilità) che determinano l'aspettativa di vita. Lo stesso inquadramento è peraltro condizionato da fattori logistici (Fig. 27.1).

La corretta stima dell'aspettativa di vita riveste un ambito di crescente interesse nella gestione clinica del paziente con metastasi ossee. Essa influenza la prospettiva della proporzionalità delle decisioni terapeutiche, inclusa la pianificazione dei servizi di supporto. Inoltre può giocare un ruolo specifico nella scelta del trattamento radiante ottimale. La scelta ed il dettaglio della PRT può variare in risposta alle diverse stime della speranza di vita<sup>3</sup>. Alla luce delle abbondanti prove della persistente inaccuratezza delle stime dei medici sull'aspettativa di vita<sup>4</sup>, sono stati sviluppati diversi modelli prognostici<sup>5</sup>.

È stato recentemente proposto un modello di intelligenza artificiale "Bone Metastases Ensemble Trees for Survival", che utilizza 27 covariate prognostiche per creare curve di sopravvivenza specifiche per i pazienti con metastasi ossee sintomatiche<sup>6</sup>.

In generale, la PRT è altamente efficace e ben tollerata e permette il controllo del dolore nel 60-80% dei pazienti<sup>7</sup> specie se è incorporata in una gestione multidisciplinare (che coordina il ricorso a terapia antalgica farmacologica, terapia sistemica, agenti modificatori del metabolismo dell'osso, stabilizzazione chirurgica secondo necessità). Il controllo del dolore in seguito alla PRT può verificarsi anche precocemente rispetto all'effetto sulle cellule tumorali; ciò suggerisce un meccanismo d'azione complesso basato anche sulla modulazione della produzione da parte delle cellule tumorali dei fattori responsabili della stimolazione dei nocicettori (quali le citochine)<sup>8</sup>.

Ciononostante, il raggiungimento dei benefici legati al trattamento radiante (miglioramento del dolore e miglioramento della mobilità scheletrica) può richiedere un tempo variabile da pochi giorni fino a 2-4 settimane dall'esecuzione della radioterapia<sup>9</sup> e può inoltre essere preceduto da un transitorio aumento del dolore ("pain flare")<sup>10,11</sup> rendendo necessaria un'adeguata terapia farmacologica antalgica in questo delicato intervallo di tempo<sup>12</sup>. L'effetto antalgico indotto dalla radioterapia ha una durata variabile dalle 16 alle 30 settimane; i dati provenienti dal Dutch Bone Metastasis Study su una popolazione di 1.157 pazienti hanno documentato una durata media di circa 6 mesi in circa il 25% dei pazienti a prognosi favorevole<sup>13</sup>.

Gli schemi di frazionamento della dose usati nella gestione standard dei pazienti sintomatici (plurimetastatici e oligometastatici) con finalità squisitamente palliativa an-

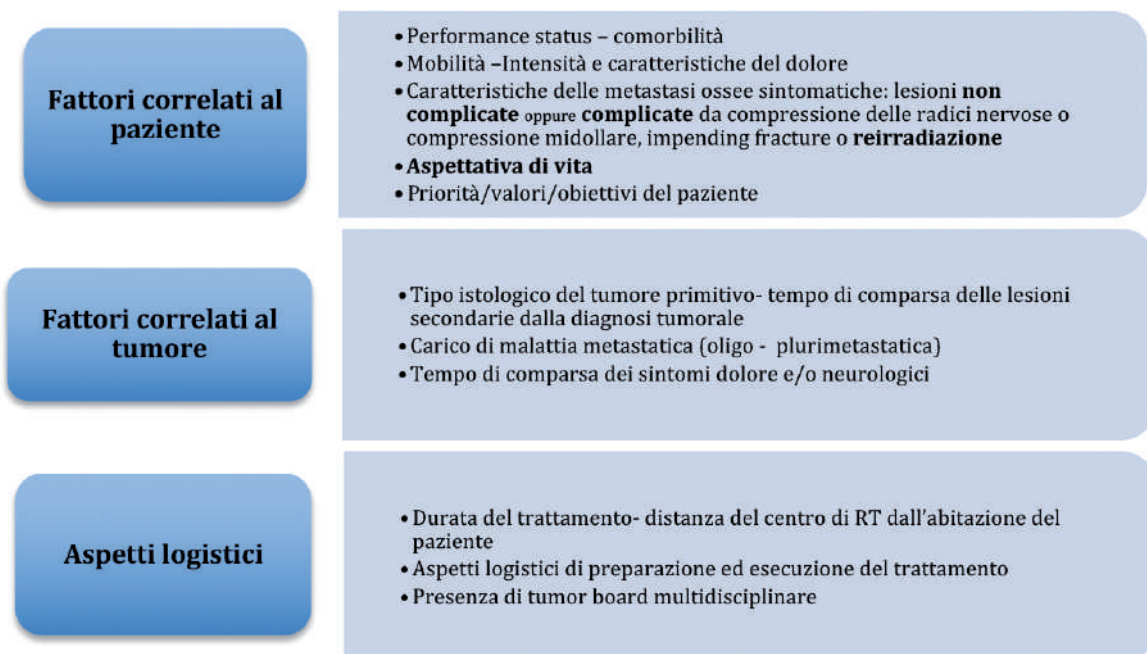


Figura 27.1 Fattori che condizionano la scelta del frazionamento e le modalità di irradiazione.