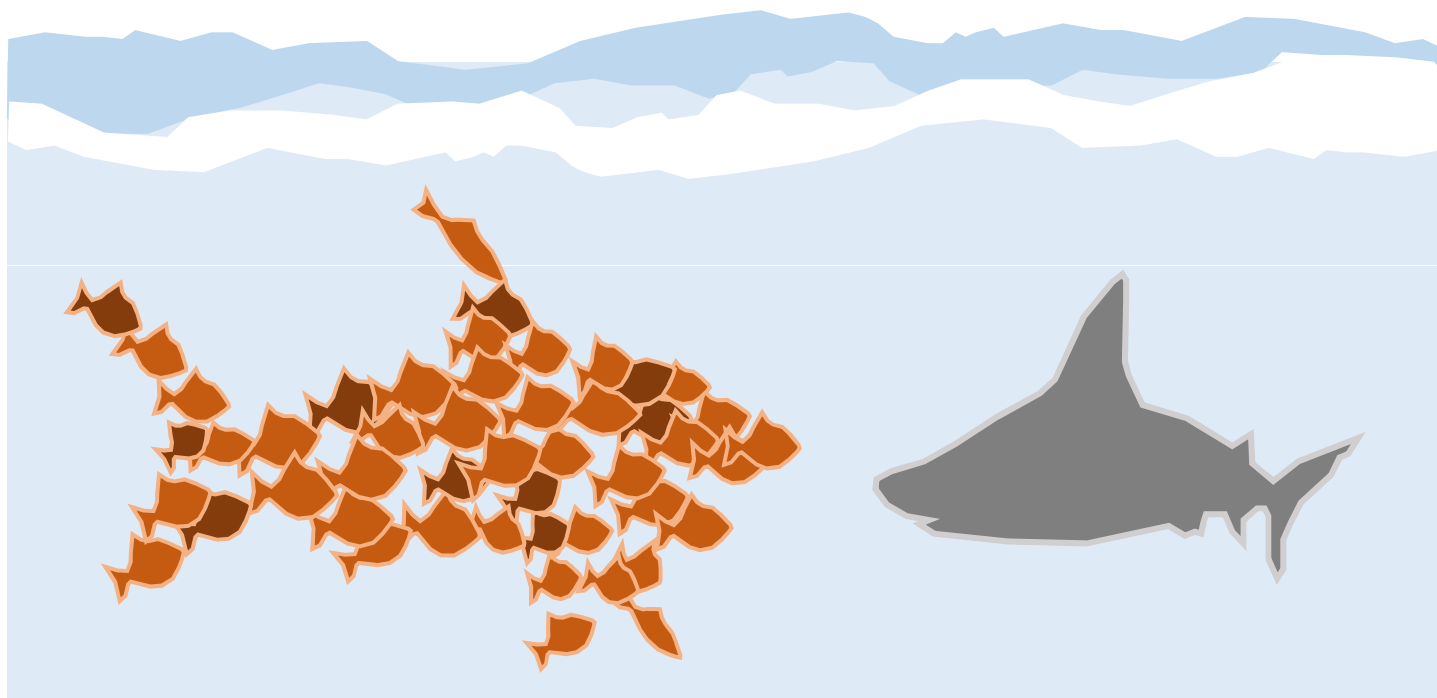


# Join the «School» of Re-irradiation

*La newsletter del Gruppo di Studio AIRO Reirradiazione*



Edizione n°1, Gennaio-Aprile 2017

*A cura di Mariangela Massaccesi*  
[mariangela.massaccesi@policlinicogemelli.it](mailto:mariangela.massaccesi@policlinicogemelli.it)

## Table of contents

### Hot topics

- Neoplasie del polmone.....pag. 3
- Neoplasie del retto.....pag. 4
- Neoplasie del distretto testa-collo.....pag. 5
- Metastasi ossee.....pag. 6

### Progetti

- RE.VOL.V.E.R.....pag. 7

## Hot topics: tumore del polmone

A cura di Zoe Sanfilippo

Gemelli ART, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli, UCSC, Roma

### Multi-Institutional Prospective Study of Reirradiation with Proton Beam Radiotherapy for Locoregionally Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer

Chao HH(1), Berman AT, Simone CB 2nd, Ciunci C, Gabriel P, Lin H, Both S, Langer C, Lelionis K, Rengan R, Hahn SM, Prabhu K, Fagundes M, Hartsell W, Mick R, Plastaras JP.

(1)Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania.

J Thorac Oncol. 2017 Feb;12(2):281-292

DOI:[10.1016/j.jtho.2016.10.018](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.018)

**Key words:** Non Small Cell Lung Cancer, Proton, Re-irradiation

Questo studio prospettico multicentrico ha avuto l'obiettivo di analizzare l'efficacia e la fattibilità di un ritrattamento radiante con protoni in pazienti con recidiva di neoplasia polmonare non a piccole cellule.

Nello studio sono stati inclusi 57 pazienti che, tra l'ottobre 2010 e il dicembre 2015, sono stati sottoposti a ritrattamento radiante in 3 centri di adroterapia, con una dose totale media prescritta di 66 Gy (range 30-74 Gy). Il 68% dei pazienti è stato sottoposto anche a chemioterapia concomitante.

Il 93% dei pazienti arruolati ha completato il ritrattamento prescritto. I pazienti con grande volume di irradiazione ( $CTV \geq 250 \text{ cm}^3$ ) hanno presentato tossicità severa e non hanno completato il ritrattamento prescritto, quindi a partire dall'agosto 2012 questo è diventato un criterio di esclusione dallo studio.

Ventiquattro pazienti (42%) hanno sviluppato tossicità severa (grado  $\geq 3$  secondo i criteri CTC AE v.4.0), in particolare sono state osservati 6 casi di tossicità G5 (10,5%). Una maggiore incidenza di tossicità severa è stata osservata nei pazienti con tumore vicino alle vie aeree centrali, con maggiore dose media all'esofago e al cuore, e nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia concomitante.

La sopravvivenza globale e libera da progressione di malattia ad 1 e 2 anni sono state rispettivamente 59% e 43%, e 58% e 38%. La sopravvivenza mediana è stata di 14,9 mesi. La sopravvivenza ad 1 anno è stata migliore per i pazienti che hanno ricevuto una minore dose media all'esofago.

**Conclusioni:** nei pazienti con recidiva di tumore polmonare la re-irradiazione con protoni può essere ritenuta fattibile seppure sia potenzialmente gravata da un'elevata incidenza di tossicità severa, soprattutto in pazienti con recidive voluminose poste in prossimità delle vie aeree centrali o del mediastino. Sono pertanto necessarie ulteriori analisi per definire criteri di selezione specifici al fine di ottimizzare l'indice terapeutico della re-irradiazione in questa categoria di pazienti.

## Hot topics: tumore del retto

A cura di Alessia Re

Gemelli ART, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli, UCSC, Roma

### Hyperfractionated accelerated reirradiation for rectal cancer: An analysis of outcomes and toxicity

Randa Tao(1), Chiaojung Jillian Tsai, Garrett Jensen, Cathy Eng, Scott Kopetz, Michael J. Overman, John M. Skibber, Miguel Rodriguez-Bigas, George J. Chang, Yi-Qian Nancy You, Brian K. Bednarski, Bruce D. Minsky, Marc E. Delclos, Eugene Koay, Sunil Krishnan, Christopher H. Crane, Prajnan Das

(1)Department of Radiation Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston

Radiother Oncol. 2017 Jan;122(1):146-151

DOI:[10.1016/j.radonc.2016.12.015](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.12.015)

**Key words:** Rectal Cancer, Hyperfractionated, Accelerated

Questo studio retrospettivo ha avuto l'obiettivo di valutare l'efficacia e la tossicità della re-irradiazione in 102 pazienti con recidiva di adenocarcinoma del retto che sono stati sottoposti a re-irradiazione con schema iperfrazionato (1.5 Gy due volte al giorno). La dose totale somministrata è stata pari a 39 Gy nei pazienti con intervallo minimo dalla precedente radioterapia di almeno un anno, e 30 Gy negli altri casi.

Il follow-up è stato di 28 mesi per tutti i pazienti e 40 mesi per quelli vivi al momento dell'analisi. All'analisi multivariata la chirurgia, eseguita in 43 pazienti, è risultata essere l'unica variabile associata ad un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione locale di malattia e sopravvivenza globale (49% vs 30%; 62% vs 20% rispettivamente per i pazienti sottoposti a chirurgia rispetto quelli non operati). Tuttavia nei pazienti operati è stata osservata una maggiore incidenza di tossicità tardiva severa (54% vs. 16%,  $p=0.001$ ). Il 67% dei pazienti operati ha ottenuto una resezione completa (R0) e nel 14% dei casi una risposta patologica completa. Tali dati sono in linea con quelli riportati in letteratura sul trattamento neo-adiuvante primario. Il 70% dei pazienti hanno ottenuto un netto miglioramento dei loro disturbi (per lo più dolore, sanguinamento, ostruzione urinaria) e una persistenza media di tale beneficio di 10 mesi. In 4 casi si è avuto un sollievo permanente.

Sebbene si tratti di un'analisi retrospettiva, questo studio ha molti punti di forza tra cui il numero dei pazienti inclusi (si tratta di una delle casistiche più numerose in letteratura), la sostanziale omogeneità nella dose del re-treatment (dose di 39 Gy nell'88% dei pazienti), nonché il lungo follow-up.

**Conclusioni:** questo studio conferma la fattibilità e l'efficacia della reirradiazione nei pazienti affetti da tumore del retto. La possibilità di resezione chirurgica è un fattore associato a miglior prognosi ma anche a maggior rischio di tossicità.

## Hot topics: tumore del distretto ORL

A cura di Antonio Di Roma

Gemelli ART, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli, UCSC, Roma

### Reirradiation of Recurrent and Second Primary Head and Neck Cancer With Proton Therapy

Mark W. McDonald(1), Omid Zolali-Meybodi, Stephen J. Lehnert, Neil C. Estabrook, Yuan Liu, Aaron A. Cohen-Gadol, and Michael G. Moore

(1)Department of Radiation Oncology, Winship Cancer Institute of Emory University, Atlanta, Georgia

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Nov 15;96(4):808-819

DOI:[10.1016/j.ijrobp.2016.07.037](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.07.037)

**Key words:** Head and Neck Cancer, Proton

Questo studio retrospettivo ha avuto l'obiettivo di valutare l'efficacia e la tossicità della re-irradiazione con protoni in 61 pazienti con recidiva di neoplasia del distretto testa-collo, la maggior parte della quali coinvolgenti strutture della base cranica, che sono stati trattati dal 2004 al 2014. Il 47,5% dei pazienti era stato sottoposto a chirurgia di salvataggio prima della reirradiazione e nel 70,5% dei casi c'era evidenza di malattia macroscopica residua.

Per i pazienti con malattia residua microscopica, la dose mediana di re-irradiazione è stata di 66 Gy (RBE) e per la malattia macroscopica di 70,2 Gy. Nel 27,9% dei casi è stata associata chemioterapia concomitante.

Il tempo mediano di follow-up è stato di 15,2 (28,7 mesi per i pazienti vivi). La sopravvivenza globale a 2 anni è stata del 32,7% (mediana 16,5 mesi). Nel 19,7% si è verificata una recidiva locale, nel 3,3% linfonodale e nel 38,3% metastasi a distanza.

All'analisi multivariata, un performance status secondo Karnofsky >70%, la presenza di una PEG, e un numero maggiore di precedenti trattamenti radianti sono stati associati con un maggior rischio di morte. La diagnosi di tumore cutaneo primitivo, la presenza di malattia residua macroscopica, un grande volume di malattia, ed una bassa dose di reirradiazione, sono risultati essere tutti fattori associati ad un maggior rischio di fallimento locale.

Una tossicità acuta severa è stata registrata nel 14,7% dei pazienti. Una tossicità tardiva di grado  $\geq 3$  è stata osservata nel 24,6% dei pazienti. Tre pazienti sono deceduti per cause correlate al ritrattamento effettuato.

**Conclusioni:** in pazienti pesantemente pretrattati con recidiva avanzata di neoplasia del distretto testa collo, la reirradiazione con protoni consente di ottenere risultati incoraggianti in termini di controllo loco-regionale e sopravvivenza, con un profilo di tossicità accettabile. Sono necessari ulteriori dati per identificare quali pazienti possano ottenere un beneficio maggiore e soprattutto per valutare i potenziali vantaggi dell'impiego dei protoni rispetto ad altre modalità di reirradiazione.

## Hot topics: metastasi ossee

A cura di Valeria Masiello

Gemelli ART, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli, UCSC, Roma

### Re-irradiation stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: a multi-institutional outcome analysis

**Ahmed Hashmi (1), Matthias Guckenberger, Ron Kersh, Peter C. Gerszten, Frederick Mantel, Inga S. Grills, John C. Flickinger, John H. Shin, Daniel K. Fahim, Brian Winey, Kevin Oh, B. C. John Cho, Daniel Létourneau, Jason Sheehan, and Arjun Sahgal**

(1)Department of Radiation Oncology, Sunnybrook Odette Cancer Centre

J Neurosurg Spine. 2016 Nov;25(5):646-653

**Key words:** Bone Metastases, Palliation, Re-irradiation

L'obiettivo di questo studio multicentrico è stato quello di valutare l'efficacia (controllo locale secondo i criteri SPINO e risposta clinica) di un ritrattamento radiante con tecnica stereotassica. Sono stati inclusi in questa analisi 215 pazienti con metastasi vertebrali recidivate dopo ERT. I pazienti sono stati tutti trattati con tecnica IMRT o VMAT, con LINAC dotati di on board imaging (CBCT) e lettino robotico con 6 gradi di libertà. Sono stati trattati un totale di 247 volumi target, con un follow up clinico mediano di 8.1 mesi e radiologico di 7.7 mesi. Il 90% circa dei pazienti aveva un quadro di metastatizzazione multipla, con il 77% dei target localizzato soprattutto al tratto dorso-lombare, un dolore di base nel 78% da lieve a moderato, iniziali sintomi neurologici nel 60% dei casi.

La dose totale mediana di SBRT somministrata è stata 18 Gy (range 8-50 Gy), con un numero mediano di frazioni di 1 (range 1-20) e un EQD2/10 mediano di 36 Gy (range 12-66.7 Gy). La precedente ERT aveva come dose mediana 30 Gy, per un totale di dose mediana cumulativa in EQD2/10 di 68.2 Gy. L'intervallo mediano fra ERT e SBRT era di 13.5 mesi.

I pazienti sono stati seguiti in follow-up per un tempo mediano di 8,1 mesi. La sopravvivenza globale a 6 e 12 mesi è stata rispettivamente di 6 e 12 mesi; il 13% dei pazienti ha avuto una progressione locale di malattia, con un controllo locale a 6 e 12 mesi nel 93% e 83% dei casi. Il 74,3% dei pazienti ha riferito un miglioramento del dolore dopo ritrattamento. All'analisi multivariata un Karnofsky Performance Status < 70 è stato identificato come un fattore prognostico per peggiore sopravvivenza globale; la singola frazione di SBRT è stata identificata come fattore predittivo per migliore controllo locale. Riguardo il profilo di tossicità, l'11,3% dei pazienti ha presentato disfagia, il 3% dermatite, e il 12,4% peggioramento della sintomatologia dolorosa. Non è stato osservato nessun caso di mielopatia o radicolopatia.

**Conclusioni:** in un ampio gruppo di pazienti, la reirradiazione con tecnica stereotassica delle metastasi vertebrali, ha consentito di ottenere ottimi risultati in termini di controllo locale e dei sintomi con tossicità accettabile.

## Il progetto RE.VOL.V.E.R.

### Costruiamo insieme la nostra arma di precisione!

Un numero via via crescente di studi clinici, anche se prevalentemente di natura retrospettiva, suggerisce che la reirradiazione, in alcune situazioni, possa essere un'opzione terapeutica proponibile. Tuttavia, sebbene nelle diverse patologie trattate siano stati individuati alcuni fattori che possono avere un impatto sull'esito di un ritrattamento radiante, sulla base delle attuali conoscenze è praticamente impossibile predire in uno specifico paziente quale sarà la probabilità di controllo di malattia e il rischio di tossicità.

In quest'ottica, lo sviluppo di Sistemi di Supporto Decisionale (Decision Support Systems, DSSs) basati sulla modellizzazione dell'effetto combinato di variabili cliniche e radiobiologiche sull'outcome clinico, rappresenta una tappa obbligata nella pratica della cosiddetta medicina di precisione. Rispetto ad altre situazioni in cui la radioterapia è somministrata per la prima volta, nello sviluppo di DSS per la reirradiazione non possono essere ignorate le informazioni riguardo al grado di sovrapposizione della zona reirradiata con quella precedentemente trattata.

Il progetto **RE.VOL.V.E.R. (RE-treatment VOLumes: Value for prediction of Effects of Re-Irradiation)** si pone l'ambizioso obiettivo di realizzare DSSs per la personalizzazione dei ri-trattamenti radianti attraverso lo sviluppo di modelli predittivi basati su dati clinici, istologici, laboratoristici, radiografici, e dosimetrici collezionati in modo standardizzato (Standardized Data Collection, SDC).

To be continued....

