

# **LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA OLIGOMETASTATICA**

## **Autori dei capitoli**

Paola Anselmo

Fabio Arcidiacono

Donatella Badii

Paolo Bastiani

Silvia Bertocci

Simona Borghesi

Manrico Bosio

Martina Cantarella

Franco Casamassima

Corrado Ceccarelli

Caterina Colosimo

Durim Delishaj

Lorena Draghini

Lorenzo Falcinelli

Letizia Forte

Alessandra Gonnelli

Antonella Grandinetti

Gianluca Ingrosso

Valentina Lancellotta

Luciana Lastrucci

Marco Lupattelli

Monica Mangoni

Ernesto Maranzano

Claudia Menichelli

Marcello Mignogna

Sara Nanni

Valerio Nardone

Fabiola Paiar

Isabella Palumbo

Lisa Paoletti

Francesco Pasqualetti  
Luigi Pirtoli  
Angiolo Tagliagambe  
Paolo Tini  
Fabio Trippa  
Enrico Tucci

### **Coordinatori dei capitoli**

Paolo Bastiani  
Simona Borghesi  
Franco Casamassima  
Corrado Ceccarelli  
Caterina Colosimo  
Lorenzo Falcinelli  
Marco Lupattelli  
Monica Mangoni  
Claudia Menichelli  
Isabella Palumbo  
Lisa Paoletti  
Francesco Pasqualetti  
Paolo Tini  
Fabio Trippa

### **Revisione/Editing**

Cynthia Aristei  
Simona Borghesi

### **Revisori Esterni**

Michela Buglione Di Monale e Bastia  
Renzo Corvò  
Pierfrancesco Franco  
Domenico Genovesi  
Barbara Alicja Jereczek Fossa  
Stefano Maria Magrini

Icro Meattini  
Stefano Pergolizzi

## INDICE

<b>PARTE PRIMA .....</b>	<b>8</b>
<b>1. INTRODUZIONE.....</b>	<b>8</b>
<b>2. RADIOBIOLOGIA.....</b>	<b>10</b>
<b>3. TECNICHE SPECIALI: PROCEDURE DI SIMULAZIONE E DI EROGAZIONE DEL TRATTAMENTO, APPARECCHIATURE .....</b>	<b>18</b>
<b>4. SISTEMI DI IMMOBILIZZAZIONE.....</b>	<b>29</b>
<b>5. DOSI, FRAZIONAMENTI, CONSTRAINTS .....</b>	<b>33</b>
<b>6. INTEGRAZIONE FRA STEREOTASSI E TERAPIE SISTEMICHE .....</b>	<b>40</b>
<b>PARTE SECONDA .....</b>	<b>49</b>
<b>SEDI PRINCIPALI DI OLIGOMETASTASI.....</b>	<b>49</b>
<b>7. ENCEFALO .....</b>	<b>49</b>
<b>8. POLMONE.....</b>	<b>64</b>
<b>9. FEGATO.....</b>	<b>81</b>
<b>10. OSSO.....</b>	<b>93</b>
<b>11. LINFONODI .....</b>	<b>103</b>
<b>12. SURRENE .....</b>	<b>110</b>

## **ABBREVIAZIONI UTILIZZATE NEL TESTO**

AAPM American Association of Physicists in Medicine

ABC Active Breathing Control

ADC Apparent Diffusion Coefficient

ASTRO/ACR American Society for Radiotherapy and Oncology/ American College of Radiology

BED Biologically Effective Dose

BH Breath Hold  
BRAF B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

CB-CT Cone Beam CT

CRT Conformal Radiotherapy

CTLA-4 Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

CTV Clinical Target Volume

2D 2-Dimensional

3D 3-Dimensional

D1% Dose all' 1% del volume

DAMPs Damage-Associated Molecular Patterns

DCE Dynamic Contrast-Enhanced

DIBH Deep Inspiration Breath Hold

DVH Dose-Volume Histogram

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR Epidermal Growth Factor Receptor

EQ2 Equivalent Dose in frazioni da 2Gy

FDG Fluoro-Desossiglucosio

F-DOPA Fluoro-18-L-Dihydroxyphenylalanine (18F-FDOPA) -

FFF Flattening Filter-Free

GTV Gross Tumor Volume

HER-2 Human Epidermal growth factor Receptor 2

HMGB1 High Mobility Group Box 1

HSP Heat Shock Protein

ICRU International Commission on Radiation Units and Measurements

IGRT Image-Guided Radiation Therapy

IL-2 Interleuchina 2

ISRC Spine Radiosurgery Consortium

ITV Internal target Volume

KPS Karnofsky Performance Status

LC Local Control  
LQ Linear-Quadratic  
MDSC Myeloid-Derivative-Suppressor-Cells  
MET-PET 11C-methionine (MET)-PET  
MLC Multileaf Collimator  
OARs Organs At Risk  
OS Overall Survival  
PD-1 Programmed cell Death protein 1  
PDL-1 Programmed death-Ligand 1  
PET Positron Emission Tomography  
PRV Planning organ at Risk Volume  
PTV Planning Target Volume  
QUANTEC Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic  
RILD Radiation Induced Liver Disease  
RM Risonanza Magnetica  
RPM Real-time Position Management  
RT Radiation Therapy  
RTOG Radiation Therapy Oncology Group  
SPECT Single-Photon Emission Computed Tomography  
SRS Stereotactic Radiosurgery  
SRT Stereotactic Radiotherapy  
SUV Standardized Uptake Value  
TC Computed Tomography  
TC4D 4-Dimensional Computed Tomography  
T-DM1 Trastuzumab emtansine  
TPS Treatment Planning System  
TROG TransTasman Radiation Oncology Group (TROG)  
V10 Volume che riceve 10Gy  
V12 Volume che riceve 20Gy  
VCF Vertebral Compression Fracture  
VEGFR Vascular Endothelial Growth Factor Receptor  
VMAT Volumetric-Modulated Arc Therapy  
WBRT Whole Brain Radiation Therapy

## **PREFAZIONE**

Le recenti innovazioni tecnologiche in campo radioterapico ed i progressi nel campo della diagnostica per immagini, hanno consentito un importante miglioramento dei risultati clinici nei trattamenti stereotassici ed in particolare nella malattia oligometastatica.

Il rinnovato fervore con il quale la comunità radioterapica ha accolto queste innovazioni deriva dalle recenti acquisizioni radiobiologiche e dai promettenti risultati grazie all'integrazione con i più moderni trattamenti sistemici, quali le terapie target e l'immunoterapia.

E' quindi con grande entusiasmo che il Gruppo interregionale Tosco-Umbro dell'Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO) ha elaborato questo documento, cercando di fornire una panoramica sull'argomento, ben sapendo che ancora non sono noti i tempi e le modalità ideali di integrazione con le terapie sistemiche per ottenere il massimo dei risultati.

Dr Paolo Bastiani

Coordinatore Gruppo Interregionale Tosco-Umbro dell'AIRO 2018-2019

## **PARTE PRIMA**

### **1. INTRODUZIONE**

Gli ultimi anni sono stati caratterizzati da enormi progressi nel campo della radioterapia oncologica. Abbiamo assistito ad una evoluzione delle unità di terapia e dei sistemi per piani di trattamento che ha consentito di essere sempre più precisi nell'erogazione della dose, con ottima conformazione al target e risparmio dei tessuti sani. A questi risultati hanno sicuramente contribuito i progressi nel campo della diagnostica per immagini, con migliore definizione strumentale dell'estensione di malattia.

Il Gruppo interregionale tosco-umbro dell'Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO) ha voluto produrre il presente position paper che analizza e coniuga due aspetti di estrema attualità in ambito oncologico, quello dei trattamenti stereotassici e della malattia oligometastatica.

La radioterapia stereotassica si caratterizza per la somministrazione di alte dosi, superiori a 5 Gy per frazione, in un numero limitato di frazioni, in genere fino a 5, e per la ripida caduta di dose intorno al target, con conseguente massimo risparmio dei tessuti sani circostanti, a rischio di tossicità (1).

Una delle indicazioni della radioterapia stereotassica è il trattamento della malattia oligometastatica, una condizione clinica intermedia tra l'assenza di metastasi, con la sola presenza della neoplasia primitiva estesa a livello locale o loco-regionale, e la presenza di una malattia plurimetastatica. Nella malattia oligometastatica, caratterizzata dalla presenza di un massimo cinque lesioni (2,3), il trattamento ablativo locale si è dimostrato fattibile, associato a minima incidenza di tossicità e potenzialmente capace di migliorare la sopravvivenza a lungo termine, senza impattare negativamente sulla qualità di vita riportata dai pazienti (4). Questo risultato è reso possibile anche grazie all'integrazione con i più moderni trattamenti sistemici, quali le terapie target e l'immunoterapia. Lo scenario attuale appare estremamente interessante e stimolante.

Il documento è essenzialmente strutturato in due parti. Nella prima, abbiamo voluto analizzare aspetti generali, iniziando con quelli radiobiologici. Abbiamo infatti ritenuto che la comprensione dei meccanismi radiobiologici di risposta al trattamento radiante ad alte dosi sia di fondamentale importanza per prevedere più accuratamente gli effetti a breve e lungo termine sia sul tumore che sui tessuti sani circostanti e, conseguentemente, migliorare l'indice terapeutico.

Ci siamo poi focalizzati sugli aspetti tecnici. Sono state esaminate le procedure di simulazione e delineazione del target, è stato indicato come valutare e gestire il movimento del target, sono state presentate le diverse apparecchiature impiegate per la somministrazione di trattamenti stereotassici, le tecniche di erogazione del trattamento e i sistemi per la Image-Guided Radiotherapy. Abbiamo anche ritenuto utile riportare quali sono i sistemi di immobilizzazione più comunemente impiegati.



Infatti, per le caratteristiche dei trattamenti di stereotassi e per la modalità di erogazione della dose, è necessaria una estrema accuratezza nell'immobilizzazione del paziente, al fine di somministrare la dose prescritta al target, nel risparmio dei tessuti sani circostanti.

Il capitolo 5 indica gli aspetti relativi alla prescrizione e somministrazione della dose, quali sono i report ai quali fare riferimento per i constraints di dose per gli organi sani, a rischio di tossicità, gli algoritmi di calcolo da utilizzare.

Poiché il radioterapista oncologo, deve conoscere quali possono essere i vantaggi e i rischi dell'associazione tra farmaci antineoplastici e radioterapia, l'ultimo argomento affrontato nella prima parte del documento analizza l'integrazione fra stereotassi e nuove terapie sistemiche.

Infine, nella seconda parte, viene valutato in dettaglio il ruolo della stereotassi nelle diverse localizzazioni metastatiche (encefalo, polmone, fegato, osso, linfonodi, surrene).

Auspichiamo che il documento possa fornire ai colleghi che, sempre più frequentemente si troveranno, nella loro pratica clinica, ad impiegare tali trattamenti gli strumenti per un impiego oculato, considerando che la radioterapia stereotassica, soprattutto se associata alle nuove terapie sistemiche, potrebbe esporre i pazienti al rischio di tossicità. Si auspica inoltre che la lettura del documento possa offrire utili spunti per la loro pratica clinica e stimolare la conduzione di studi multicentrici su scala nazionale.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Dilling TJ, Hoffe SE. Stereotactic body radiation therapy: transcending the conventional to improve outcomes. *Cancer Control* 2008;15:104-111
2. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13:8-10
3. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8:378-382
4. Suter P, Clump DA, Kalash R, et al. Initial results of a multicenter phase 2 trial of stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103:116-122

## **2. RADIOBIOLOGIA**

### **Introduzione**

Nonostante negli ultimi anni si sia assistito ad un impiego crescente di trattamenti radioterapici ablativi ipofrazionati ad alte dosi per frazione (radioterapia stereotassica -SRT- e radiochirurgia -SRS-), non sono ancora del tutto chiari i meccanismi radiobiologici che ne determinano l'effetto. Infatti, mentre alcuni autori ritengono che i principi classici della radiobiologia (4R: riossigenazione, riparazione, ripopolamento e redistribuzione), normalmente applicati ai frazionamenti convenzionali, siano sufficienti per spiegare gli eccellenti risultati clinici della radioterapia ablativa ipofrazionata (1), altri sostengono che il loro ruolo sia limitato (2-7). Recenti dati preclinici evidenziano infatti che i trattamenti ablativi ipofrazionati determinano la morte cellulare o con un meccanismo diretto o, indirettamente, attraverso l'alterazione del microambiente (2-5). Altri dati hanno inoltre dimostrato che il massivo rilascio di antigeni da parte delle cellule tumorali uccise in maniera diretta o indiretta dalla radioterapia ad alte dosi stimola l'immunità antitumorale, riducendo il rischio di recidiva e di metastatizzazione (6,7).

Una comprensione più accurata dei meccanismi radiobiologici di risposta al trattamento radiante ad alte dosi è di fondamentale importanza per prevedere più accuratamente gli effetti a breve e lungo termine sia sul tumore che sui tessuti sani circostanti e, conseguentemente, migliorare l'indice terapeutico.

### **Le "4 R" della radiobiologia**

Le "4R" della radiobiologia hanno un ruolo controverso quando vengono impiegati schemi ipofrazionati, soprattutto se con dosi per frazione elevate (1,4,5).

Nei trattamenti ablativi in singola frazione la riossigenazione non può influenzare la risposta tumorale, data la distruzione vascolare massiva nei tumori dopo irradiazione ad alte dosi. Tuttavia, la drastica riduzione del consumo di ossigeno da parte di cellule tumorali andate incontro a morte massiva potrebbe favorire la riossigenazione delle cellule ipossiche sopravvissute (8). Inoltre si può avere una certa quota di riossigenazione quando si impiegano dosi di 3-8 Gy per frazione dato che in questi casi il danno vascolare può essere irrilevante (9,10).

L'irradiazione con alte dosi per frazione, richiedendo un tempo protratto di erogazione, può interferire nei meccanismi di riparazione del danno subletale. E' stata infatti dimostrata una perdita di circa il 10% dell'efficacia biologica quando la durata di erogazione del trattamento è stata superiore a trenta minuti (11,12). Inoltre si può supporre che l'irradiazione ad alte dosi per frazione

crei una saturazione dei meccanismi di riparazione per esaurimento da consumo del pool enzimatico (13).

Gli ipofrazionamenti con alti valori di dose singola possono interferire con la redistribuzione, bloccando la cellula nella fase del ciclo cellulare in cui si trovava al momento dell'irradiazione. E' tuttavia possibile che alcune cellule possano lentamente progredire in G2 per poi andare incontro a morte (2,14,15). Nei trattamenti ablativi ipofrazionati, il ripopolamento non è considerevole. Infatti, in genere, questo si verifica per la proliferazione di cellule che non vengono uccise dalle radiazioni ionizzanti 3-4 settimane dopo l'inizio della radioterapia, mentre la SRT termina in un tempo molto più breve (14). Tuttavia è possibile che si verifichi un certo grado di ripopolamento evocato dalla deplezione della popolazione cellulare e che questo avvenga più precocemente rispetto ai trattamenti convenzionali (14).

### **Il modello lineare quadratico**

Il modello lineare quadratico, tramite formule matematiche (BED, EQD2) viene impiegato per calcolare le dosi isoeffettive per frazionamenti diversi dal convenzionale. Basandosi sull'assunzione che la morte cellulare radioindotta sia dovuta principalmente a rotture della doppia elica del DNA, si considera valido per frazioni da 1 a 5 Gy, mentre la sua utilità è probabilmente limitata quando si impiegano dosi più alte per frazione (16). Il modello LQ deriva da studi compiuti prevalentemente in vitro e non rispecchia perfettamente quanto osservato in vivo (16). Sulla base delle osservazioni fatte in vitro si ritiene da un lato che il modello LQ possa sovrastimare la morte cellulare conseguente ad alte dosi per frazione perché all'aumentare della dose la curva di sopravvivenza cellulare dipende dalla componente quadratica della formula, mentre ad alte dosi per singola frazione prevale la componente lineare del danno (16). Il modello LQ inoltre non permette di considerare la componente vascolare del danno che si osserva in vivo prevalentemente ad alte dosi per singola frazione (16). Infine un altro limite del modello LQ è che non tiene conto dell'esistenza di cellule staminali tumorali, responsabili del mantenimento del pool tumorale e caratterizzate da maggiore radioresistenza rispetto alle cellule tumorali normali (17). Nonostante questi dati, è stato dimostrato in modelli sperimentali e osservato in alcune situazioni cliniche che il modello LQ si adatta adeguatamente alla risposta ai trattamenti SRT con alti valori di dose singola e che può essere affidabile per dosi per singola frazione fino a 10 Gy, diventando progressivamente meno accurato sopra tali dosi (1,13). Dunque è possibile che in determinate situazioni la morte cellulare calcolata con la formula LQ possa non sovrastimare, ma approssimare la morte cellulare totale causata da SRT. Questo può avvenire quando la morte cellulare non è mediata solo da un'azione diretta sulle cellule, ma anche da una spiccata componente indiretta (14).

Sebbene il modello lineare-quadratico sia quello più comunemente impiegato, altri modelli, quale l' Universal Survival Curve (USC), sono stati introdotti per confrontare schemi convenzionali con quelli ipofrazionati che impiegano alte dosi per frazione (18,19), fornendo un razionale sia empirico che clinico per la SRT (19).

### **Il principale target radiobiologico della radioterapia ad alte dosi: cellule tumorali o cellule endoteliali?**

Il target radiobiologico alla base della risposta ai trattamenti radianti ad alte dosi è un tema di acceso dibattito. Applicando i principi di radiobiologia classica, secondo i quali il principale target del danno radioindotto è il DNA e la morte cellulare è essenzialmente dovuta alla rottura della doppia elica, ci dovremmo aspettare un effetto biologico inferiore rispetto a quello che si osserva sperimentalmente e clinicamente. Infatti, sebbene Leith et al. abbiano calcolato, secondo i principi classici della radiobiologia e tenendo conto della presenza di cellule ipossiche, che per controllare un tumore cerebrale di 3 cm di diametro occorrerebbero dosi di almeno 80-90 Gy in frazione singola (2-7,11,20,21), molti studi clinici hanno dimostrato che 18-25 Gy in singola frazione sono altamente efficaci nel controllare le neoplasie del sistema nervoso centrale primitive e metastatiche (22,23). Altro esempio, in tumori epatici di 5-7 cm trattati con 54 Gy in 3 frazioni il controllo locale è stato superiore al 90% per 2 anni (24).

Per giustificare questi risultati clinici sorprendentemente migliori di quelli attesi applicando i principi della radiobiologia classica (come effettuato nello studio di Leith et al. (21)), sono stati proposti meccanismi radiobiologici diversi dalla morte cellulare diretta per rottura del doppio filamento del DNA.

L'ipotesi più accreditata sostiene che le radiazioni somministrate ad alte dosi inducano un danno alle cellule endoteliali con conseguente deterioramento del microambiente tumorale e morte cellulare indiretta per ipossia (25). È stato dimostrato che le cellule endoteliali tumorali sono più radiosensibili rispetto alle cellule endoteliali normali sia per una diversa radiosensibilità intrinseca che per differenze strutturali (26,27). Esistono diverse evidenze sperimentali a supporto della teoria del danno alle cellule endoteliali (5,28-30). E' dimostrato che dosi superiori a 10 Gy in singola frazione causano danno vascolare di vario tipo (occlusione, vasodilatazione, vasocostrizione, rottura) (4,5,31-36) associato ad un calo numerico di endotelioцитi con conseguente riduzione delle perfusione (33,37,38).

A supporto del ruolo indiretto del danno vascolare, in topi irradiati con 10 Gy in dose singola è stata osservata una minore sopravvivenza clonogenica quando i tumori sono stati lasciati in sede rispetto a quando sono trasferiti in vitro (5,25). La dose necessaria a provocare la morte indiretta può variare

sulla base di diversi fattori quali il tipo tumorale (4,25) e il diametro del vaso. Infatti, vasi di piccolo diametro sembrano essere più vulnerabili al danno da radiazioni rispetto ai vasi di diametro maggiore (39).

Nonostante questi dati, il consenso su quale sia il target principale del danno nei trattamenti ipofrazionati ad alte dosi non è unanime. In un recente studio nel modello murino, Moding et al. sostengono che questo sia rappresentato dalla cellula tumorale piuttosto che da quella endoteliale. Tale ipotesi è sostenuta dalla dimostrazione che la morte tumorale radioindotta non varia quando le cellule endoteliali sono geneticamente modificate con delezione del gene pro-apoptotico *Bax* o del gene di risposta al danno al DNA *ATM*. Pur non escludendo un possibile ruolo di altre cellule stromali nell'eradicazione del tumore con SRT, gli autori ridimensionano il contributo del danno vascolare (40).

### **Danno da liberazione di antigeni e ruolo della risposta immunitaria**

Esistono altri meccanismi biologici coinvolti nell'efficacia dei trattamenti ablativi ad alte dosi. È stato riportato che l'irradiazione ipofrazionata ad alte dosi promuove l'immunità antitumorale (6,7), mentre i trattamenti frazionati con basse dosi per frazione sopprimono l'immunocompetenza dell'ospite. L'estesa morte cellulare durante l'irradiazione ipofrazionata induce un aumento di espressione di molecole immunomodulatrici come il complesso di istocompatibilità, molecole di adesione, heat shock proteins, mediatori dell'infiammazione, citochine immunomodulatrici e recettori di morte sulla superficie di cellule tumorali (7,41). Il rilascio massivo di antigeni tumorali e di citochine determina un aumento della risposta innata antitumorale. In un modello murino nel quale era stato indotto un melanoma B16, l'irradiazione con 15 Gy in dose singola ha determinato un aumento del numero di cellule immunitarie antitumorali facilitando la presentazione di antigeni, il priming di linfociti T nei linfonodi e il circolo (trafficking) di linfociti T effettori nei tumori (42). Quando nello stesso modello murino la stessa dose è stata frazionata, la risposta immunitaria è risultata inferiore, mentre l'incremento della singola dose fino a 20 Gy ha aumentato la risposta immunitaria verso il tumore primitivo (42,43). Il ruolo dell'immunità antitumorale è stato osservato anche in studi clinici. In un recente studio di fase 1 è stato dimostrato che l'associazione di IL-2 alla SRT è in grado di potenziare la risposta immunitaria rispetto alla sola radioterapia (44). L'associazione di ipilimumab, un ligando di CTLA-4, con SRT (9,5 Gy in 3 frazioni) ha determinato l'insorgenza dell'effetto abscopal nel melanoma metastatico (45). È importante sottolineare che il completo sviluppo di immunità radioindotta tumore-specifica avviene generalmente in 1-2 settimane e pertanto non può essere responsabile della morte secondaria delle cellule tumorali che si osserva a 2-3 giorni dal trattamento radiante. L'immunità radioindotta

tumore-specifica sembra invece poter inibire la proliferazione delle cellule tumorali sopravvivenenti portando così alla soppressione delle recidive e delle metastasi.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2014; 88:254-262
2. Song CW, Park H, Griffin RJ, et al. Radiobiology of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy. In: Levitt SH, Purdy JA, Perez CA, Poortmans P, editors. *Technical basis of radiation therapy: practical clinical applications*. 5th ed. New York, NY: Springer; 2012; 51-61
3. Park HJ, Griffin RJ, Hui S, et al. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiat Res* 2012; 177:311-327
4. Song CW, Cho LC, Yuan J, et al. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy/ stereotactic radiosurgery and the linear-quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87:18-19
5. Song CW, Park I, Cho LC, et al. Is indirect cell death involved in response of tumors to stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89:924-925
6. McBride WH, Schae D. In situ tumor ablation with radiation therapy: its effect on the tumor microenvironment and anti-tumor immunity. In: Keisari Y, editor. *Tumor ablation: effects on systemic and local anti-tumor immunity and on other tumor-microenvironment interactions*. New York, NY: Springer; 2013; 109-119
7. Finkelstein SE, Timmerman R, McBride WH et al. The confluence of stereotactic ablative radiotherapy and tumor immunology. *Clin Dev Immunol* 2011; 439752
8. Shibamoto Y, Hashizume C, Baba F et al. Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I non-small cell lung cancer. *Cancer* 2011; 118:2078-2084
9. Hall EJ. *Radiobiology for the Radiologist*, 6th edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006
10. Story M, Kodym R, Saha D. Exploring the possibility of unique molecular, biological, and tissue effects with hypofractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18:244-248
11. Fowler JF, Welsh JS, Howard SP. Loss of biological effect in prolonged fraction delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:242-249
12. Ling CC, Gerweck LE, Zaider M, et al. Dose-rate effects in external beam radiotherapy redux. *Radiother Oncol* 2010; 95:261-268

13. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18:234-239
14. Kim MS, Kim W, Park IH, et al. Radiobiological mechanisms of stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. *Radiat Oncol J* 2015; 33:265-275
15. Park H, Lyons JC, Griffin RJ, et al. Apoptosis and cell cycle progression in an acidic environment after irradiation. *Radiat Res* 2000; 153:295-304
16. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18:240-243
17. Thames HD, Withers HR, Peters LJ, et al. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:219-226
18. Tree AC, Khoo VS, van As NJ, et al. Is biochemical relapse-free survival after profoundly hypofractionated radiotherapy consistent with current radiobiological models? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014; 26:216–229
19. Park C, Papiez L, Zhang S, et al. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:e847-e852
20. Brown JM, Koong AC. High-dose single-fraction radiotherapy: exploiting a new biology? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:324-325
21. Leith JT, Cook S, Chougule P, et al. Intrinsic and extrinsic characteristics of human tumors relevant to radiosurgery: comparative cellular radiosensitivity and hypoxic percentages. *Acta Neurochir Suppl* 1994; 62:18-27
22. Kim YJ, Cho KH, Kim JY, et al. Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:483-489
23. Folkert MR, Bilsky MH, Tom AK, et al. Outcome and toxicity for hypofractionated and single fraction image-guided stereotactic radiosurgery for sarcomas metastasizing to the spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88:1085-1091
24. Jang WI, Kim MS, Bae SH et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2013; 8:250
25. Clement JJ, Song CW, Levitt SH. Changes in functional vascularity and cell number following X-irradiation of a murine carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976; 1:671-678
26. Oh ET, Park MT, Song MJ et al. Radiation-induced angiogenic signaling pathway in endothelial cells obtained from normal and cancer tissue of human breast. *Oncogene* 2014; 33:1229-1238

27. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003; 300:1155-1159
28. Cramer W. Experimental observations on the therapeutic action of radium. *Tenth Sci Rep Invest Imp Cancer Research Fund* 1932; 95-12229. Lasnitzki I. Quantitative analysis of the direct and indirect action of X radiation on malignant cells. *Br J Radiol* 1947; 20:240-247
30. Clement JJ, Tanaka N, Song CW. Tumor reoxygenation and postirradiation vascular changes. *Radiology* 1978; 127:799-803
31. Kaffas AE, Gilles A, Czarnota GJ. Dose-dependent response of tumor vasculature to radiation therapy in combination with Sunitinib by three-dimensional high-frequency power Doppler ultrasound. *Angiogenesis* 2013; 16:443-454
32. Solesvik OV, Rofstad EK, Brustad T. Vascular changes in a human malignant melanoma xenograft following single-dose irradiation. *Radiat Res* 1984; 98:115-128
33. Kioi M, Vogel H, Schultz G et al. Inhibition of vasculogenesis, but not angiogenesis, prevents the recurrence of glioblastoma after irradiation in mice. *J Clin Invest* 2010; 120:694-705
34. Lasnitzki I. Quantitative analysis of the direct and indirect action of X radiation on malignant cells. *Br J Radiol* 1947; 20:240-247
35. Merwin R, Algire GH. Transparent-chamber observations of the response of transplantable mouse mammary tumor to local roentgen irradiation. *J Natl Cancer Inst* 1950; 2:593-623
36. Rubin P, Casarett G. Microcirculation of tumors Part II: the supervascularized state of irradiated regressing tumors. *Clin Radiol* 1966; 17:34
37. Wong HH, Song CW, Levitt SH. Early changes in the functional vasculature of Walker carcinoma 256 following irradiation. *Radiology* 1973; 108:429-434
38. Song CW, Levitt SH. Vascular changes in Walker 256 carcinoma of rats following x irradiation. *Radiology* 1971; 100:397-407
39. Song CW, Levitt SH. Effect of X irradiation on vascularity of normal tissues and experimental tumor. *Radiology* 1970; 94:445-447
40. Moding EJ, Castle KD, Perez BA, et al. Tumor cells, but not endothelial cells, mediate eradication of primary sarcomas by stereotactic body radiation therapy. *Sci Transl Med* 2015; 7:278ra34
41. Matsumura S, Wang B, Kawashima N, et al. Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells. *J Immunol* 2008; 181:3099-3107
42. Lugade AA, Moran JP, Gerber SA, et al. Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor. *J Immunol* 2005; 174:7516-7523



43. Lee Y, Auh SL, Wang Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 2009; 114:589-595
44. Seung SK, Curti BD, Crittenden M, et al. Phase 1 study of stereotactic body radiotherapy and interleukin-2: tumor and immunological responses. *Sci Transl Med* 2012; 4:137ra74
45. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012; 366:925-931

### **3. TECNICHE SPECIALI: PROCEDURE DI SIMULAZIONE E DI EROGAZIONE DEL TRATTAMENTO, APPARECCHIATURE**

#### **Introduzione**

La definizione di stereotassi (SRT) è stata coniata facendo riferimento al sistema di coordinate stereotassiche individuate tramite sistemi di localizzazione (“frame” rigidi), utilizzati come guida per il set-up del paziente (“frame-based” SRT). Sebbene i frame siano tuttora utilizzati, l’evoluzione tecnologica in radioterapia ha progressivamente portato al loro abbandono (“frame-less” SRT) in favore di più moderne metodiche di irradiazione e di “Image-Guided Radiotherapy” (IGRT), in grado di localizzare il volume target in maniera diretta, o mediante surrogati anatomici o markers fiduciali precedentemente posizionati in prossimità del target stesso (1).

Nell’intero processo di realizzazione di un trattamento SRT è richiesta un’estrema accuratezza da un punto di vista sia clinico (corretta stadiazione della malattia, discussione multidisciplinare con indicazione condivisa al trattamento, scelta di metodiche di imaging morfologico e funzionale adeguate alla corretta individuazione e delineazione del/i target tumorale/i e degli Organi a Rischio -OARs-, set-up del paziente “image-guided”, gestione attiva o passiva del movimento intra-fraction, follow-up clinico e strumentale adeguato), che dal punto di vista fisico-dosimetrico (necessità di software avanzati per il treatment planning, procedure di Quality Assurance aggiuntive (2-3) e più sofisticate rispetto a quelle impiegate per la RT convenzionale). E’auspicabile pertanto un training adeguato per tutte le figure professionali coinvolte (medici, tecnici, fisici sanitari), per raggiungere una expertise tale da assicurare trattamenti SRT di elevata qualità.

#### **Procedure di simulazione e delineazione del target**

In questo paragrafo si fa riferimento alle linee guida ASTRO/ACR relative alla qualità dei trattamenti di SRT (4-7), recentemente aggiornate, e all’International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report n. 91 (3).

Sia per la simulazione che per l’erogazione del trattamento è necessaria un’adeguata immobilizzazione che richiede l’utilizzo, ad esempio, di maschere termoplastiche o cuscini a vuoto, in base alla sede del bersaglio da irradiare (3,8,9).

Date le caratteristiche di tali trattamenti, si rende necessario un imaging adeguato per la contornazione del target e degli OARs, che può comprendere oltre alla TC, eventualmente con mezzo di contrasto, anche metodiche di imaging multimodale e funzionale (es. RM, RM multiparametrica, PET/TC) eseguite, preferibilmente, nella stessa posizione di trattamento. Queste immagini vengono quindi co-registrate (rigidamente/ in modo elastico) con la TC di simulazione.

Date le piccole dimensioni dei bersagli da trattare, si consiglia uno spessore delle fette della TC di centraggio 3 mm. Nel caso si renda necessario l'impianto di fiducials all'interno o in prossimità del volume bersaglio, la procedura deve essere effettuata prima della TC di centraggio.

### **Valutazione e Gestione del movimento del target**

La valutazione e la gestione del movimento del target durante la fase di simulazione è fondamentale quando si devono irradiare target mobili, quali ad esempio lesioni polmonari o epatiche. Le procedure impiegate sono rappresentate o dalla TC4D, che consente di visualizzare la posizione del tumore in tutte le fasi respiratorie, o da strategie per il controllo del respiro (10-12).

La TC4D consente di ottenere una valutazione dell'ampiezza del movimento, l'acquisizione e la suddivisione delle immagini nelle varie fasi del ciclo respiratorio, una contornazione del volume bersaglio accurata così da poter ridurre i margini d'espansione, che dipendono anche dalla capacità del paziente di mantenere un pattern respiratorio costante. Nella TC4D vengono acquisite immagini volumetriche in diverse fasi del ciclo respiratorio, idealmente in ogni fase. Le immagini ottenute vengono elaborate in insiemi di immagini 3D individuali in base alla fase respiratoria, vengono cioè assemblati i dati che sono spazio-temporalmente coerenti. E' importante sottolineare che, poiché la quantità di immagini derivanti da una scansione TC4D è circa 10 volte maggiore rispetto ad una normale acquisizione TC, il processo di contouring necessita di un'automatizzazione della segmentazione dei volumi, ottenuta ad esempio tramite la deformable image registration. Tale tecnica permette di mappare un'immagine 3D relativa ad una fase respiratoria (ad es. l'inspirazione) ad un'altra fase (ad es. l'espiazione). Una volta stimate le trasformazioni tra le varie fasi, è possibile automatizzare la definizione dei contorni, la pianificazione e la valutazione sui diversi insiemi di dati.

Recentemente sono anche disponibili sistemi per il controllo e il monitoraggio del respiro:

#### 1. Metodi di Breath Hold (BH)

- a. Il Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) prevede la sospensione dell'atto respiratorio in una fase predefinita, compatibilmente con le capacità respiratorie del paziente. Vi sono diverse implementazioni, che differiscono per come viene realizzata l'interruzione del respiro.
- b. Self held breath hold: il paziente esegue sedute di simulazione nelle quali viene istruito verbalmente affinché effettui respiri riproducibili, inalazioni profonde e sospenda quindi la respirazione in una determinata fase del ciclo respiratorio; deve quindi restare immobile per 10-15 secondi, tempo durante il quale viene erogata la dose, potendo considerare la posizione del tumore fissa in questo lasso temporale. Se

il self held breath hold viene eseguito senza monitoraggio respiratorio viene fornito al paziente un interruttore che può premere quando è pronto a trattenere il respiro, in modo che il terapeuta possa erogare il trattamento; rilasciando lo stesso pulsante il fascio viene disabilitato.

2. Real-time Position Management (RPM, Varian Medical Systems ®, Palo Alto, CA), nel quale un parallelepipedo di plastica con alcuni marker riflettenti su uno o più lati viene posizionato sull'addome del paziente. Tramite il sistema RPM vengono monitorate la respirazione del paziente ed il rilascio della dose. Questa tecnica richiede che il paziente trattiene il respiro volontariamente durante una specifica fase del ciclo respiratorio. Il principale vantaggio è dato dal fatto che la respirazione del paziente viene costantemente controllata e l'erogazione del trattamento automaticamente interrotta se la dinamica del BH devia da quella prestabilita.
3. Active Breathing Control (ABC) che arresta automaticamente la respirazione al momento opportuno, rendendo la sospensione del respiro più riproducibile. L'apparecchiatura ABC è composta da uno spirometro che misura la traccia respiratoria, connesso ad una valvola a palloncino che controlla l'inspirazione e l'espirazione del paziente, il quale respira normalmente attraverso l'apparato. L'operatore specifica il volume polmonare e la fase del ciclo respiratorio durante la quale attivare il sistema; il segnale respiratorio viene quindi processato e al raggiungimento della fase prestabilita la valvola viene gonfiata tramite un compressore per un determinato tempo, bloccando così il movimento respiratorio del paziente.
4. Tumor Tracking

È una tecnica che prevede di tener traccia della posizione del tumore in real time e di riposizionare il fascio radiante dinamicamente in modo che segua il movimento della lesione. Per mettere in pratica questo metodo con successo è però necessario:

- a. identificare la posizione del tumore in tempo reale;
- b. sviluppare modelli predittivi in grado di anticipare il movimento del tumore per tener conto delle latenze nel posizionamento del fascio;
- c. riposizionare il fascio tenendo conto dei ritardi di riposizionamento del gantry o di scansione;
- d. adattare la dosimetria ai cambiamenti del volume polmonare e della posizione delle strutture critiche durante il ciclo respiratorio.

La localizzazione della posizione del tumore è alle base delle procedure di tracking in tempo reale. Ad oggi ci sono tre possibili tecniche di localizzazione del tumore durante il trattamento:

1. Imaging del tumore tramite fluoroscopia: vale di norma solo per lesioni isolate che presentino un elevato contrasto rispetto al background.
2. Imaging di marker impiantati in prossimità del tumore: le limitazioni di tale tecnica sono legate alle procedure di impianto, che possono determinare rischi non trascurabili per il paziente. Ad esempio, in funzione della sede, possono osservarsi sanguinamenti o pneumotorace. Inoltre, devono essere impiantati 3 o più marker in modo da quantificare la rotazione e la traslazione del tumore. Il monitoraggio della distanza tra i marker consente di definire un'eventuale migrazione degli stessi. Marker in oro sono visibili nelle immagini fluoroscopiche.
3. Ricostruzione della posizione del tumore a partire da un segnale surrogato esterno del movimento respiratorio. Un esempio è rappresentato dal Synchrony™ Respiratory Tracking System, un sottosistema del Cyberknife® (Accuray®, Inc., Sunnyvale CA). Il sistema combina l'informazione proveniente dai sensori di posizione ad infrarossi, che monitora il movimento dell'addome del paziente, con quella fornita da coppie di immagini a raggi X, che forniscono invece un'informazione accurata sulla posizione interna del tumore. Gli emettitori ad infrarossi vengono posizionati sul petto e sull'addome del paziente ed il sistema di tracking ad infrarossi registra il movimento degli emettitori. I marker esterni posizionati possono essere rilevati automaticamente con metodi di localizzazione ottica a frequenze molto elevate: le posizioni aggiornate vengono trasmesse all'unità di controllo più di venti volte al secondo e combinate con le informazioni provenienti da due esposizioni Rx ortogonali acquisite ogni 10 secondi, per evitare un'eccessiva esposizione del paziente alle radiazioni ed una frequenza di attivazione del generatore di raggi X troppo elevata. Il principale vantaggio associato a questo metodo sta nel fatto che il paziente può respirare normalmente durante l'intera seduta, mentre il braccio robotico Cyberknife® compensa attivamente il movimento respiratorio.

Studi dosimetrici riportano la possibilità di ridurre i margini al volume target in maniera sicura utilizzando strategie di compensazione del movimento paziente-specifiche (13-15).

Nei Centri che non dispongono delle strategie su riportate, può essere creato un Internal Target Volume (ITV), basato su una TC3D delineando il target in una TC acquisita in inspirio, espirio, e in free breathing, pianificando sulla TC a respiro libero.

### **Apparecchiature per SRT, tecniche di erogazione del trattamento e IGRT**

La SRT non rappresenta una singola tecnica di trattamento o modalità terapeutica, ed è possibile utilizzare tecnologie ed apparecchiature diverse allo scopo di ottenere una concentrazione della dose

in volumi molto piccoli e spesso adiacenti a organi sensibili al danno da radiazioni. L'implementazione e i requisiti che ne derivano possono variare significativamente al variare della sede di malattia (16).

Un trattamento SRT può essere erogato con fotoni, protoni o altre particelle pesanti, con utilizzo, a seconda dei casi, sia di LINAC tradizionali, capaci di erogare trattamenti evoluti e dotati di adeguato sistema di IGRT, sia apparecchiature specificamente predisposte.

La radioterapia guidata dalle immagini rappresenta ad oggi il requisito fondamentale per la verifica di un trattamento SRT. In considerazione del movimento dei target tumorali localizzati in organi interni rispetto alle strutture ossee o alla superficie esterna del paziente, i sistemi tradizionali di portal imaging 2D (che utilizzano le strutture ossee come surrogati della posizione del target) non possono essere considerati sufficienti per un trattamento di alta precisione come la SRT. Le moderne soluzioni IGRT consentono la visualizzazione del target subito prima della seduta (o anche durante), con il paziente già immobilizzato sul lettino in posizione di trattamento, consentendo di effettuare un "matching" tra la posizione pre-trattamento e quella ottenuta al momento della simulazione, per correzione online degli errori di set-up e dell'eventuale movimento d'organo ("baseline shift"), con livelli soglia prestabiliti per il riposizionamento del paziente.

I LINAC standard consentono di effettuare trattamenti di IMRT statica di tipo "step and shoot", IMRT dinamica a fasci statici multipli, IMRT ad archi dinamici (Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT) o con alto rateo di dose Flattening Filter Free (FFF). I vantaggi delle tecniche ad intensità modulata risiedono nella possibilità di ottenere distribuzioni di dose anche concave in tutte e tre le dimensioni spaziali, permettendo una conformazione ottimale delle alte dosi anche su target di forma irregolare. Il maggior numero di gradi di libertà disponibili e la minor influenza della direzione dei fasci sulla distribuzione di dose permettono di "modellare" in maniera più precisa le basse dosi agli OARs. E' possibile inoltre compensare parzialmente la penombra del fascio e quindi ridurre le dimensioni dei campi incrementando la fluenza ai bordi del target. La tecnica VMAT consente di erogare ininterrottamente la dose durante la rotazione del gantry, mentre il fascio viene conformato tramite movimento dinamico delle lamelle del collimatore multilamellare (MLC) e contemporanea modifica della velocità di rotazione del gantry stesso e del dose rate. L'erogazione della dose in maniera continua (senza interruzioni per riprogrammare campi o archi) ha l'ulteriore vantaggio di ridurre il numero di monitor unit erogate e di conseguenza i tempi di trattamento, rispetto all'IMRT (17-21). Un'ulteriore riduzione dei tempi di trattamento si ottiene con le tecniche VMAT-FFF, a rateo di dose molto alto.

Il sistema di IGRT utilizzato nei LINAC è la Cone-Beam Computed Tomography (CB-CT), che consente l'ottenimento di una TC volumetrica subito prima della seduta di trattamento, utilizzando un tubo a raggi X e pannello esterni montati sulla struttura del LINAC per acquisizione immagini. E' di recente introduzione la possibilità di effettuare la CB-CT anche durante l'erogazione del trattamento, in modalità intra-fraction. Metodiche TC4D respirazione-correlate dovrebbero essere integrate all'IGRT, quando disponibili (es. 4D-Cone Beam CT).

I LINAC più evoluti sono rappresentati da:

1. Varian® Truebeam® /EDGE®: Sistemi Varian® dotati di un Multileaf a 120 lamelle (5 mm o 2.5 mm), e capaci di erogare fino a 2400 UM/minuto. I sistemi sono dotati di un lettino robotico con 6 gradi di libertà. Possono eseguire trattamenti IMRT ed archi volumetrici. Possono effettuare anche tracking tumorale, tramite il sistema EDGE® di verifica ottica sulla superficie del paziente oppure tramite il sistema Calypso® basato su transponder inseriti direttamente nel paziente.

Un recente dispositivo per SRT, il sistema di trattamento Novalis TX®, è dotato di ExacTrac®, un sistema di localizzazione "on board" che monta due telecamere a infrarossi (IR), due tubi radiogeni a kilovoltaggio e un lettino robotico. Le telecamere IR guidano la configurazione iniziale del paziente mediante markers IR esterni collegati alla superficie. Vengono acquisite immagini Rx planari successivamente co-registrate con le immagini TC3D utilizzando un algoritmo di registrazione di immagini 2D-3D.

2. Elekta® Versa HD®: Sistema Elekta® dedicato alla SRT e dotato del Multileaf Agility® da 160 lamelle (5 mm), mette a disposizione un'energia FFF capace di erogare fino a 2400 UM/minuto. Il sistema può erogare trattamenti IMRT e archi volumetrici.

Altre apparecchiature, con caratteristiche peculiari sia nell'imaging che nella geometria di irradiazione sono la Tomotherapy®, il Cyberknife®, il Vero®, il MRIdian® e l' Elekta Unity®.

Il sistema Tomotherapy® è un LINAC dotato di un sistema di imaging a megavoltaggio montato nella testa del gantry di una TC spirale. Durante l'erogazione del trattamento, l'acceleratore produttore fotoni da 6 MV completa delle rotazioni multiple a 360° attorno al paziente, mentre il lettino trasla attraverso il foro centrale del sistema. Il sistema di imaging MV-CT (fotoni da 3 MV) integrato produce immagini tomografiche computerizzate in posizione di trattamento, consentendo un'accurata verifica della posizione prima e durante ogni seduta di trattamento (22).

Nel Cyberknife<sup>®</sup>, (LINAC compatto montato su un braccio robotico flessibile, con possibilità di oltre 1200 posizioni di irraggiamento) vengono utilizzate geometrie di irradiazione non isocentriche, impiegando fasci multipli (da 6 MV) che consentono un'elevatissima conformazione di dose. Il braccio robotico del CyberKnife<sup>®</sup> consente di seguire i movimenti del bersaglio "online" (tracking) guidato da imaging di tipo fluoroscopico, eventualmente accoppiato a sensori di posizione ad IR per compensazione del movimento respiratorio, senza necessità di sistemi di immobilizzazione rigidi per il corpo. A differenza dei target intracranici o paravertebrali in cui il tracking è basato sull'anatomia ossea, per target nei tessuti molli sono necessari markers fiduciali (23-24). Queste caratteristiche del sistema (campi non isocentrici e tracking tumorale) offrono grandi possibilità di conformare la dose al target con risparmio degli OARs.

Un'ulteriore sistema che consente un trattamento "in 4D" è il Vero 4D-RT<sup>®</sup>, che consiste sostanzialmente in un acceleratore lineare da 6 MV montato su un gantry circolare ("Oring") in grado di inclinarsi sul suo asse verticale e in laterale, e dotato di due coppie di sistemi di imaging kV a raggi X, e un dispositivo di imaging portale elettronico. Il sistema può erogare un ampio spettro di trattamenti: 3D conformazionali, archi dinamici conformazionali, campi statici IMRT (sia Step and Shoot, che con MLC dinamico), e archi ibridi (campi conformazionali dinamici + campi statici IMRT). Grazie al movimento della testata a raggi X sui giunti cardanici, il sistema Vero4D<sup>®</sup> può monitorare dinamicamente durante l'irradiazione il movimento del target, regolando in ogni momento la direzione del fascio in base ai cambiamenti di posizione del tumore (tumor tracking). Il sistema IGRT consiste in tubi a raggi X montati a 45° rispetto alla testata del gantry, che possono eseguire simultaneamente un controllo statico, o fluoroscopico, oppure può essere utilizzato solamente un tubo radiogeno per eseguire dei controlli CB-CT (25).

Una ulteriore evoluzione dell'imaging "on board" è rappresentato dal sistema MRIdian<sup>®</sup> di ViewRay<sup>®</sup>, che sostanzialmente consiste in un sistema per la radioterapia, guidato dalle immagini di RM. In pratica, il sistema mette insieme un LINAC con un MLC a 138 lamelle, capace di erogare sia piani IMRT che piani 3D-CRT, con una energia FFF a 6 MV, e dose rate di 600 cGy/min, con un sistema di imaging costituito da una risonanza a 0.35 Tesla. Questo sistema permette, oltre ad una maggiore precisione del posizionamento, dovuto alla migliore risoluzione spaziale della RM rispetto alla CB-CT, anche di verificare in tempo reale, durante l'erogazione, sia la posizione che il movimento del target, e quindi di effettuare un tracking della lesione trattata. Il sistema mette inoltre a disposizione un software di ricontornazione e di ricalcolo della dose "on board", per poter effettuare una "adaptive radiotherapy", con il paziente posizionato e pronto per il trattamento.



Attualmente è in fase di implementazione clinica una nuova macchina Elekta Unity® che monta una RM “large bore” da 1,5 Tesla, associato ad acceleratore da 7 MV dotato di un collimatore da 160 lamelle.

Mentre le apparecchiature sopra citate possono essere utilizzate sia per trattamenti di stereotassi encefalica e body, il “Gamma-knife” ® trova esclusivamente applicazione nel trattamento delle lesioni intracraniche. È storicamente il primo sistema di trattamento dedicato alla SRS e le prime esperienze risalgono agli anni ‘60 (Karolinska Institutet, Stoccolma, Svezia). La versione più recente (Perflexion) ®, consiste in circa 200 fonti di Cobalto 60 (fonte gamma emittente con emivita di 5,26 anni), collegate ad altrettanti collimatori metallici di diverso diametro guidati roboticamente e focalizzate in un punto comune (isocentro). Il paziente viene collegato al sistema tramite posizionamento di un casco stereotassico che fornisce le coordinate di trattamento, impedendo i movimenti intra-fraction, con un livello di accuratezza sub-millimetrico, che risulta appunto essere ideale per target intracranici.

Un altro sistema dedicato alla radiocirurgia intracranica è l’Hyperarc® di Varian ®, il quale aggiunge agli acceleratori Truebeam ® e EDGE ® dei tools specifici per la radiocirurgia, come il modulo per la SRS encefalo all’interno di Eclipse ®, ed il lettino robotico a 6 gradi di libertà PerfectPitch®, che insieme ai vari moduli dedicati di Aria ®, permette di erogare automaticamente archi non coplanari ad isocentri multipli.

In considerazione delle multiple tecnologie disponibili per realizzare trattamenti stereotassici, sono molto interessanti i risultati degli studi recentemente pubblicati sul confronto tra le distribuzioni di dose ottenute con varie tecniche, a parità di volumi target e OARs contornati (26-31), dai quali emerge grande variabilità nelle dosi medie al target e agli OARs, dovuta essenzialmente a differenti strategie di gestione dell’omogeneità di dose (es. isodose di prescrizione) (32-34). Deve essere inoltre considerato che molte delle tecniche sopra descritte, pur conformando perfettamente la dose prescritta al target, determinano una diffusione delle basse dosi a livello di tutto il corpo, tanto da consigliare, in fase di pianificazione, la contornazione di tutti gli organi potenzialmente interessati dalle radiazioni, anche a distanza dal target.

I parametri in gioco nell’ottimizzazione di un piano SRT sono molteplici: il tipo di treatment planning utilizzato, l’accuratezza nel calcolo della dose, la strategia di prescrizione seguita, e, non ultima, l’esperienza dell’operatore; risulta quindi molto difficile stabilire a priori la superiorità di una tecnica rispetto a un’altra. E’ quindi necessario stabilire criteri di prescrizione il più possibile uniformi e condivisi tra i vari Centri.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Lo SS, Fakiri AJ, Chang EL, et al. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nature Rev* 2010; 7:44-54
2. Benedict SH, Yenice KM, Followill D et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37:4078-4101
3. ICRU Report 91. Prescribing, recording and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. The International Commission on Radiation Units and Measurements. Published July, 2017
4. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM et al. American Society for Therapeutic radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:326-332
5. American College of Radiology ACR-ASTRO practice parameter for the performance of stereotactic body radiation therapy 2014; available at:  
<http://www.acr.org/~media/A159B3D508C64C918C4C6295BAEC4E2B.pdf>.
6. Seung SK, Larson DA, Galvin JM, et al. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Radiosurgery (SRS). *Am J Clin Oncol* 2013; 36:310-315
7. ACR Practice parameter for the performance of brain stereotactic radiosurgery, revised 2016, available at [www.acr.org](http://www.acr.org)
8. Foster R, Meyer J, Iyengar P et al. Localization accuracy and immobilization effectiveness of a stereotactic body frame for a variety of treatment sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 87:911-916
9. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys*. 2006; 33:3874-900
10. Siva S, Devereux T, Kron T et al. Vacuum immobilisation reduces tumour excursion and minimises intrafraction error in a cohort study of stereotactic ablative body radiotherapy for pulmonary metastases. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014; 58:244-252
11. Li W, Sahgal A, Foote M et al. Impact of immobilization on intrafraction motion for spine stereotactic body radiotherapy using cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84:520-526
12. Lo SS, Foote M, Siva S, et al. Technical know-how in stereotactic ablative radiotherapy (SABR). *J Med Radiat Sci* 2013; 63: 5-8

13. Guckenberger M, Krieger T, Richter A, et al. Potential of image guidance, gating and real time tracking to improve accuracy in pulmonary stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2009; 91:288-295
14. Hurkmans CW, Cuijpers JP, Lagerwaard FJ et al. Recommendations for implementing stereotactic radiotherapy in peripheral stage IA non small cell lung cancer: report from the Quality Assurance Working Party of the randomised phase III ROSEL study. *Radiat Oncol* 2009; 4:1
15. Kim J, Wu Q, Zhao B et al. To gate or not to gate-dosimetric evaluation comparing Gated vs. ITV-based methodologies in stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) treatment of lung cancer. *Radiat Oncol* 2016; 11:125
16. Solberg TD, Balter JM, Benedict SH et al. Quality and safety consideration in stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: executive summary. *Practical Radiation Oncology* 2012; 2:2-9
17. ICRU Report 83. Prescribing, recording, and reporting photon beam intensity modulated radiation therapy (IMRT). International Commission on Radiation Units and Measurements; April 2010
18. Davidson MT, Masucci GL, Follwell M et al. Single arc volumetric modulated arc therapy for complex brain gliomas: is there an advantage as compared to intensity modulated radiotherapy or by adding a partial arc? *Technol Cancer Res Treat* 2012;11:211-220
19. Myrehaug S, Chan G, Craig T et al. A treatment planning and acute toxicity comparison of two pelvic nodal volume delineation techniques and delivery comparison of intensity-modulated radiotherapy versus volumetric modulated arc therapy for hypofractionated high risk prostate cancer radiotherapy. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:e657-662
20. Guckenberger M, Richter A, Krieger T et al. Is a single arc sufficient in volumetric modulated arc therapy (VMAT) for complex-shaped target volumes? *Radiother Oncol* 2009; 93:259-265
21. Wu QJ, Yoo S, Kirkpatrick JP et al. Volumetric arc intensity-modulated therapy for spine body radiotherapy: comparison with static intensity-modulated treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:1596-1604
22. Mahan SL, Ramsey CR, Scaperth DD et al. Evaluation of image-guided helical tomotherapy for the retreatment of spinal metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1576-1583
23. ACR-ASTRO Practice parameters for radiation oncology. Revised 2018, available at [www.acr.org](http://www.acr.org)
24. Saw CB, Bao S, Li S. A review on the technical and dosimetric aspects of stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Rad Onc* 2012; 4: 317-322

25. Orecchia R, et al. VERO® radiotherapy for low burden cancer: 789 patients with 957 lesions. [10.3332/ecancer.2016.677](https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.677)
26. Dickey M, Roa W, Drodge S et al. A planning comparison of 3 dimensional conformal multiple static field, conformal arc and volumetric modulated arc therapy for the delivery of stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer. *Med Dos* 2015; 40:347-351
27. Paik EK, Kim MS, Choi CW et al. Dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy with robotic stereotactic radiation therapy in hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol J* 2015; 33: 233-241
28. Song JH, Kang KM, Choi HS et al. Comparing the clinical outcomes in stereotactic body radiotherapy for lung tumors between Ray-tracing and Monte Carlo algorithms. *Oncotarget* 2016; 7:19045-53
29. Grimm J (Guest Editor) et al. Normal tissue tolerance in stereotactic body radiation therapy. *Seminars in Radiation Oncology* 2016; 26:87-171
30. Yu-Wei L, Kuei-Hua L, Hsiu-Wen H, et al. Treatment plan comparison between stereotactic body radiation therapy techniques for prostate cancer: non isocentric Cyberknife versus isocentric RapidArc. *Physica Medica* 2014; 30:654-661
31. Roa DE, Schiffner DC, Zhang J et al. The use of RapidArc volumetric-modulated arc therapy to deliver stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy to intracranial and extracranial targets. *Medical Dosimetry* 2012; 37:257-264
32. De Pooter JA, Wunderink W, Mendez Romero A, et al. PTV dose prescription strategies for SBRT of metastatic liver tumors. *Radiother Oncol* 2007; 85:260-266
33. Eriguchi T, Takeda A, Oku Y, et al. Multi-institutional comparison of treatment planning using stereotactic ablative body radiotherapy for hepatocellular carcinoma- benchmark for a prospective multi-institutional study. *Radiat Oncol* 2013; 8:113
34. Esposito M, Maggi G, Marino C, et al. Multicentre treatment planning inter-comparison in a national context: the liver stereotactic ablative radiotherapy case. *Physica Medica* 2016; 32:277-283

#### 4. SISTEMI DI IMMOBILIZZAZIONE

Per le caratteristiche dei trattamenti SRT e per la modalità di erogazione della dose, è necessaria una estrema accuratezza nell'immobilizzazione del paziente, al fine di conformare in maniera ottimale la dose prescritta al target risparmiando al meglio gli OARs.

Presupposto fondamentale è l'utilizzo di sistemi di immobilizzazione che consentono un corretto e riproducibile posizionamento del paziente (1).

Nel trattamento stereotassico delle lesioni intracraniche, il target mantiene una posizione rigida rispetto al cranio, quindi può essere utilizzato un sistema di immobilizzazione tipo "head frame" per SRT (2) e un sistema di IGRT, senza necessità di ricorrere a sistemi per la gestione dei movimenti d'organo (3-5).

Diversa è la situazione per target extracranici. Questi, infatti, non mantengono una posizione fissa a causa dei processi di respirazione e in base allo stato di riempimento di organi, quali ad es vescica, stomaco e duodeno. La posizione del target può variare da un giorno all'altro. Si parla in questo caso di "Movimento Interfrazione" che può essere controllato essenzialmente con l'IGRT, sistemi di gestione del respiro e/o istruendo correttamente il paziente al rispetto di norme comportamentali (dieta, assunzione di acqua prima della terapia, ecc.) e con l'impiego di sistemi di immobilizzazione per garantire la riproducibilità del set up (6-9).

La posizione del target può variare anche durante il trattamento. Il "Movimento Intrafrazione" è dovuto fondamentalmente a tre fattori:

1. *Movimento del paziente* stesso che può essere volontario o involontario, frequente nei trattamenti di tipo SRT essendo, con alcune tecniche, il tempo di trattamento più lungo rispetto ai trattamenti convenzionali (10). Il paziente può assumere una posizione innaturale o essere estremamente rigido durante il set-up e rilassarsi durante il trattamento, oppure, può essere posizionato in una modalità di per sé poco confortevole, o può avere accentuata una sintomatologia dolorosa già presente. Tutti questi fattori possono concorrere a far cambiare posizione durante l'erogazione del trattamento. L'impiego di sistemi di immobilizzazione adeguati può consentire di mantenere un corretto set up.
2. *Spostamento del target* dovuto alle variazioni di volumi di organi deformabili (vescica, stomaco, retto, duodeno) che si trovano adiacenti al target stesso. Vengono citati ad esempio spostamenti di target pancreatici o epatici, per l'adiacenza a stomaco, duodeno o colon. Tali variazioni di posizione possono essere ridotte con opportuna dieta o con premedicazioni e rispetto di norme comportamentali prima della simulazione e del trattamento.

3. *Movimento del target* dovuto agli atti respiratori che tipicamente si osserva per lesioni localizzate nel torace o nell'addome superiore. Tale movimento è generalmente causato dalla contrazione del diaframma e dall'espansione della gabbia toracica, è continuo e può essere ridotto ma non completamente eliminato (11-16). Se l'acceleratore lineare è dotato di un sistema di tracking respiratorio e il fascio di radiazioni segue i movimenti del target aggiustandosi al movimento del target in tempo reale, la lesione, all'interno di un adeguato PTV margin, viene irradiata in modo sicuro (14-15). In assenza di tale dispositivo si deve valutare l'escursione della lesione usando la Fluoroscopia o una TC4D (16). Nei casi in cui il target ha considerevoli escursioni per i movimenti respiratori, in assenza di TC4D o di tracking si utilizzano sistemi per ridurre l'escursione respiratoria (compressione addominale) (17-18) o sistemi di gating (19) per ridurre il volume irradiato.

I principali sistemi di immobilizzazione sono di due tipi: maschere termoplastiche e cuscini personalizzati.

1. Le maschere termoplastiche vengono utilizzate in combinazione con il sistema di supporto testa-collo nel trattamento di lesioni craniche, a livello cervicale e nello stretto toracico superiore. Il materiale termoplastico diventa morbido e malleabile una volta posto in una vasca di acqua calda o in un forno, viene quindi disteso sulla superficie corporea del paziente e modellato e, raffreddandosi, diventa una maschera rigida che ne riproduce fedelmente la sagoma.
2. Cuscini personalizzati sono prevalentemente utilizzati per lesioni a livello pelvico, addominale e toracico. Ne esistono essenzialmente di due tipi:
  - a. Cuscini contenenti microsfere in polistirene che dopo aver applicato il vuoto vengono conformati al corpo del paziente. In aggiunta può essere utilizzato un dispositivo ancorato al materassino che esercita una compressione addominale per ridurre i movimenti respiratori.
  - b. Cuscini all'interno dei quali viene inserita una miscela di due agenti chimici che formano una schiuma la quale aumenta di volume, consente di modellare il cuscino intorno all'anatomia del paziente e, diventando di consistenza rigida, forma una sorta di culla intorno al paziente.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Solberg TD, Medin PM, Mullins J, et al. Quality assurance of immobilization and target localization systems for frameless stereotactic cranial and extracranial hypofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 7: S131-S135 (Suppl 1)

2. Luxton G, Petrovich Z, Jozsef G, et al. Stereotactic radiosurgery: principles and comparison of treatment methods. *Neurosurgery* 1993; 32: 241-259
3. Romanelli P, Schaal DW, Adler JR. Image-guided radiosurgical ablation of intra- and extra-cranial lesions. *Technol Cancer Res Treat* 2006; 5: 421-428
4. Li G, Ballangrud A, Kuo LC, et al., Motion monitoring for cranial frameless stereotactic radiosurgery using videobased three-dimensional optical surface imaging. *Med Phys* 2011; 38: 3981-3994
5. Cervino LI, Pawlicki T, Lawson JD, et al. Frame-less and mask-less cranial stereotactic radiosurgery: a feasibility study. *Phys Med Biol* 2010; 5: 1863-1873
6. Mampuya WA, Nakamura M, Matsuo Y, et al. Interfraction variation in lung tumor position with abdominal compression during stereotactic body radiotherapy. *Med Phys* 2013; 40: 091718
7. Matsugi K, Narita Y, Sawada A, et al. Measurement of interfraction variations in position and size of target volumes in stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 543-548
8. Eccles CL, Dawson LA, Moseley JL, et al. Interfraction liver shape variability and impact on GTV position during liver stereotactic radiotherapy using abdominal compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 938-946
9. Hoogeman MS, Nuytens JJ, Levendag PC, et al. Time dependence of intrafraction patient motion assessed by repeat stereoscopic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 609-518
10. Bibault JE, Prevost B, Dansin E, et al. Image-guided robotic stereotactic radiation therapy with fiducial-free tumor tracking for lung cancer. *Radiat Oncol* 2012; 7: 102
11. Brown WT, Wu X, Fayad F, et al. CyberKnife radiosurgery for stage I lung cancer: results at 36 months. *Clin Lung Cancer* 2007; 8: 488-492
12. Verellen D, Depuydt T, Gevaert T, et al. Gating and tracking, 4D in thoracic tumours. *Cancer Radiother* 2010; 14: 446-454
13. Li W, Purdie TG, Taremi M, et al. Effect of immobilization and performance status on intrafraction motion for stereotactic lung radiotherapy: analysis of 133 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1568-1575
14. Chi A, Nguyen NP, Komaki R. The potential role of respiratory motion management and image guidance in the reduction of severe toxicities following stereotactic ablative radiation therapy for patients with centrally located early stage non-small cell lung cancer or lung metastases. *Front Oncol* 2014; 4:151

15. Xhaferllari I, Chen JZ, MacFarlane M, et al. Dosimetric planning study of respiratory-gated volumetric modulated arc therapy for early-stage lung cancer with stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5: 156-161
16. Rabinowitz I, Broomberg J, Goiten M, et al. Accuracy of radiation field alignment in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1857-1867
17. Malone S, Szanto J, Perry G, et al. A prospective comparison of three systems of patient immobilization for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 657-665
18. Bissonnette JP, Franks KN, Purdie TG, et al. Quantifying interfraction and intrafraction tumor motion in lung stereotactic body radiotherapy using respiration-correlated cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 688-695
19. Bissonnette JP, Purdie TG, Higgins JA, et al. Cone-beam computed tomographic image guidance for lung cancer radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 927-934



## 5. DOSI, FRAZIONAMENTI, CONSTRAINTS

La dose e il frazionamento più appropriati nei trattamenti di SRT vengono selezionati secondo i dati di letteratura, sulla base della sede della lesione, della vicinanza agli OARs, della dose biologica equivalente e delle dimensioni della lesione (vedi Capitoli 2, 3 e 7).

In generale per la SRT in dose singola sono impiegate dosi dell'ordine dei 15-34 Gy, per la SRT frazionata le dosi totali comprese fra i 30 e i 75 Gy vengono erogate in 2-5 frazioni (1).

Studi di "dose escalation" per le diverse sedi di neoplasia sono stati condotti per individuare la dose massima tollerata, con l'intento di ottenere almeno una probabilità di controllo tumorale del 90% (2-7).

La prescrizione di dose in SRT è stata storicamente effettuata alle isodosi 80%, con hot spot all'interno del target fino al 150% della dose di prescrizione, con l'intento di migliorare il gradiente di dose subito al di fuori del target e consentire così il risparmio degli OARs (8,9).

L'eterogeneità di dose all'interno del target e gli "hot spot" sono potenzialmente utili per l'eradicazione di cellule ipossiche che più verosimilmente sono localizzate nella parte centrale (10).

La recente pubblicazione dell'ICRU Report No. 91 definisce la prescrizione di dose per la SRT come "la dose erogata al bordo esterno del PTV o l'isodose di superficie che è maggiormente conformata alla superficie del PTV come percentuale della dose massima, nel risparmio degli OARs adiacenti" (11).

Secondo l'ICRU report 91 la prescrizione di dose deve prevedere i seguenti step:

1. Definizione degli obiettivi di pianificazione: per il rispetto dei limiti di dose agli OARs, che dovrebbero essere ben definiti per ogni Centro.
2. Pianificazione ed ottimizzazione: questo dovrebbe essere un processo iterativo con priorità degli obiettivi di pianificazione.
3. Prescrizione finale con approvazione del piano di trattamento: la dose assorbita deve essere prescritta all'isodose di superficie (DV) che copre una percentuale ottimale di Planning Target Volume (PTV), nel risparmio dei Planning Organ at Risk Volume (PRV). Copertura "ottimale" significa la migliore copertura del PTV ottenibile a seconda del distretto irradiato. Per esempio in una metastasi encefalica di 1,5 cm<sup>3</sup> la prescrizione può essere vicina al 100%, mentre per una metastasi vertebrale una prescrizione al di sopra dell'85% potrebbe non consentire il rispetto dei limiti al midollo spinale (11).

Il TPS (treatment planning system) dovrebbe includere almeno un algoritmo di calcolo come superposition/convolution o come quello anisotropico analitico (AAA), oppure come Monte Carlo, utili in particolare quando i fasci attraversano un'interfaccia fra i tessuti con significative variazioni

nelle loro densità elettroniche (come per esempio il polmone e l'osso). L'impiego di campi multipli consente di ottenere un alto gradiente di dose che si traduce in una caduta di dose con distribuzione isotropica ed uniforme, fondamentale per esempio in caso di OARs in serie adiacenti al target (12). Il TPS dovrebbe consentire l'elaborazione di piani IMRT con campi statici o dinamici, o con tecniche ad arco.

Altri parametri che possono influenzare il gradiente di dose sono l'energia dei fasci e l'ampiezza delle lamelle del MLC. Per piccoli fasci, come quelli utilizzati per la SRT, maggiore è l'energia, maggiore è la penombra. I fasci di fotoni da 6 MV offrono un compromesso ragionevole fra la capacità di penetrazione e la penombra. Le lamelle da 5 mm sono adeguate per la maggior parte dei trattamenti, ma sicuramente le lamelle da 3 mm offrono vantaggi per le lesioni di dimensioni inferiori ai 3 mm (13-17). Nel determinare la geometria d'irradiazione, devono essere considerati la distribuzione di dose, il risparmio degli OARs, i constraints meccanici imposti dalla macchina e il percorso dei fasci in entrata. In generale, maggiore è il numero di fasci, migliore è la conformità e maggiore è il gradiente di dose (18-23).

La qualità del piano può essere valutata con parametri relativi alla distribuzione di dose nel target, all'omogeneità di dose, ai limiti di dose agli OARs, alla dose al di fuori del target e al volume di tessuto sano esposto alle basse dosi.

Per la SRT i limiti di dose per i tessuti sani, sono notevolmente differenti rispetto a quelli della radioterapia convenzionale (24).

La tolleranza dei tessuti sani alla radioterapia, e quindi il rischio di tossicità, dipendono infatti da molti fattori, fra i quali i principali sono:

- dose totale e per singola seduta
- frazionamento
- volume
- tipo di complicanza attesa
- tempo di follow up atteso
- rischio stimato che si verifichi la complicanza

Il periodo di follow up è fondamentale. Nella pubblicazione di Emami (25), venivano riportate le dosi di tolleranza minime e massime per un rischio non superiore rispettivamente al 5% e al 50% di sviluppare le complicanze a 5 anni per venticinque OARs, poi aggiornate con la pubblicazione del Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) (26). Purtroppo per i trattamenti SRT non ci sono molti dati relativi a sequele con un follow up così lungo. Varie pubblicazioni hanno riportato constraints diversi per OARs, basati anche su studi RTOG (27-32).

Sicuramente i più utilizzati sono stati, finora, quelli suggeriti dal Report AAPM 101 (17), in cui sono indicati, per i vari OAR, i limiti di dose massima e soglia per trattamenti SRT eseguiti in seduta unica, in tre o cinque sedute. Per esempio, nel caso di SRS, per il midollo spinale la dose massima è di 14 Gy, la dose soglia è 10 Gy a meno di 0,35 cm<sup>3</sup> e 7Gy a meno di 1,2 cm<sup>3</sup>.

Recentemente, per assemblare e riassumere tutti i dati sui constraints pubblicati ad oggi in letteratura, sono state create le mappe di rischio degli istogrammi dose-volume (DVH). In tali mappe, vi è un subplot per ogni volume specifico dell'OAR (24). I dati di letteratura sono stati riportati in queste mappe per consentire un confronto dei livelli di rischio in funzione della dose, del frazionamento e del volume (4, 33-46). Sono stati così integrati e aggiornati con le mappe di rischio dei DVH i constraints del Report AAPM 101. Per esempio, nel caso di SRT polmonari condotte su lesioni centrali, è stato riportato che vi è un rischio del 50% di occlusione radiologica quando un volume di 0,5 cm<sup>3</sup> di un bronco segmentale viene irradiato con 50 Gy in 5 frazioni. E' stato stimato un rischio del 50% di sviluppare una stenosi radiologica di grado 1, per un trattamento in 5 sedute, quando la dose massima è di 55 Gy per i bronchi intermedi e di 65 Gy per i bronchi principali (41). Inoltre di recente pubblicazione è la consensus britannica sui constraints impiegati nei trattamenti stereotassici, che in parte adotta i limiti di dose riportati dal report AAPM 101 e in parte integra questi ultimi con dati derivanti da studi più recenti (47).

L'ICRU report 91 suggerisce per il reporting dei trattamenti stereotassici, i seguenti dati relativi a:

- Planning Target Volume (PTV):  $D_{50\%}$  (Dose Mediana Assorbita),  $D_{\text{near-max}}$  (che per un  $PTV = 2 \text{ cm}^3$  corrisponde alla  $D_{2\%}$ ),  $D_{\text{near-min}}$  (che per un  $PTV = 2 \text{ cm}^3$  corrisponde alla  $D_{98\%}$ )
- Clinical Tumor Volume (CTV):  $D_{50\%}$
- OARs: dose massima, media e minima

In alcuni Centri vengono riportati, oltre a dose di prescrizione, prescrizione al punto di riferimento secondo ICRU, numero di sedute e periodo complessivo di trattamento, anche:

- copertura del target,
- conformità del piano o indice di conformità.
- caduta di dose al di fuori del target, esempio il rapporto fra il volume del 50% dell'isodose di prescrizione diviso il PTV.
- indice di eterogeneità: il rapporto fra la dose più elevata ricevuta dal 5% del PTV e la più bassa ricevuta dal 95% del PTV.
- aree di dose elevata al di fuori del PTV
- dose agli organi a rischio: dose all'1% e al 5% del volume e dose media (41)

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Ahmed KA, Torres-Roca JF. Stereotactic body radiotherapy in the management of oligometastatic disease. *Cancer Control* 2016; 23: 21-29
2. Swaminath A, Chu W. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of medically inoperable primary renal cell carcinoma: Current evidence and future directions. *Can Urol Assoc J* 2015; 9:275-280
3. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47:291-298
4. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:2483-91
5. Timmerman T, Papiez L, McGarry L, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non small cell lung cancer. *Chest* 2003; 124:1946-1955
6. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013; 14:e28-37
7. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014; 15:387-395
8. Faculty of Radiation Oncology. Imaging in Radiation Oncology - a RANZCR Consensus WhitePaper. <http://www.ranzcr.edu.au/about/faculty-of-radiation-oncology/899-faculty-publication>.
9. Lax I, Blomgren H, Naslund I, et al. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol* 1994; 33: 677-683
10. Fowler JF, Tome WA, Fenwick JD, et al. A challenge to traditional radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1241-1256
11. ICRU Report 91, Prescribing, Recording, and Reporting of Stereotactic Treatments with Small Photon Beams, available at <https://icru.org/link-index>
12. Papiez L, Timmerman R, DesRosiers C, et al. Extracranial stereotactic radioablation: Physical principles. *Acta Oncol* 2003; 42: 882–894
13. Wu QJ, Wang Z, Kirkpatrick JP, et al. Impact of collimator leaf width and treatment technique on stereotactic radiosurgery and radiotherapy plans for intra and extracranial lesions. *Radiat Oncol* 2009; 4:3

14. Ding M, Newman F, Chen C, et al. Dosimetric comparison between 3DCRT and IMRT using different multileaf collimators in the treatment of brain tumors. *Med Dosim* 2009; 34:1-8
15. Jin JY, Yin FF, Ryu S, et al. Dosimetric study using different leaf-width MLCs for treatment planning of dynamic conformal arcs and intensity-modulated radiosurgery. *Med Phys* 2005; 32: 405-411
16. Monk JE, Perks JR, Doughty D, et al. Comparison of a micro-multileaf collimator with a 5mm-leaf-width collimator for intracranial stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1443-1449
17. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37: 4078-101
18. Herfarth K, Debus J, Lohr F, et al. Stereotactic irradiation of liver metastases. *Radiologe* 2001; 41: 64-68
19. Herfarth K, Debus J, Wannemacher M. Stereotactic radiation therapy of liver metastases: Update of the initial phase-I/II trial. *Front Radiat Ther Oncol* 2004; 38:100-105
20. Wulf J, Hadinger U, Oppitz U, et al. Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Strahlenther Onkol* 2001; 177:645-655
21. Hadinger U, Thiele W, Wulf J. Extracranial stereotactic radiotherapy: Evaluation of PTV coverage and dose conformity. *Med Phys* 2002; 12:221-229
22. Hof H, Herfarth KK, Munter M, et al. Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non small-cell lung cancer –NSCLC-. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 335-341
23. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, et al. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: A noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 186-196
24. Asbell SO, Grimm J, Xue J, et al: Dose volume histogram (DVH) clinical overview: The DVH Risk Map. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26: 89-96
25. Emami B, Lyman J, Brown A, et al: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:109-122
26. Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK (eds): Guest editor's introduction to QUANTEC: a user's guide, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:S1-S2 (Suppl 3)
27. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18: 215-222
28. 2018 NCCN guidelines, Available at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf)

29. Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, et al. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol* 2007; 25:947-952
30. Murphy JD, Dieterich S, Chang DT, et al. Duodenal toxicity in single-fraction stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: S29–S30
31. Wersäll PJ, Blomgren H, Lax I, et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2005; 77: 88-95
32. Dunlap NE, Cai J, Biedermann GB, et al. Chest wall volume receiving 30 Gy predicts risk of severe pain and/or rib fracture after lung stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 76:796-801
33. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4833-4839
34. Quan K, Xu KM, Zhang Y, et al. Toxicities following stereotactic ablative radiotherapy treatment of locally-recurrent and previously irradiated head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26: 112-119
35. Pettersson N, Nyman J, Johansson KA. Radiation-induced rib fractures after hypofractionated stereotactic body radiation therapy of non–small cell lung cancer: A dose- and volume-response analysis. *Radiother Oncol* 2009; 91:360-368
36. Hiniker SM, Modlin LA, Choi CY, et al. Dose-response modeling of the visual pathway tolerance to single-fraction and hypofractionated stereotactic radiosurgery. *Semin Radiat Oncol*; 2016; 26:97-104
37. Nuyttens JJ, Moiseenkov V, McLaughlin M et al. Esophageal dose tolerance in patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26:120-128
38. Kimsey F, McKay J, Gefter J et al. Dose-response model for chest wall tolerance of stereotactic body radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26:129-134
39. Xue J, Kubicek G, Patel A et al. Validity of current stereotactic body radiation therapy dose constraints for aorta and major vessels. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26: 135-139
40. Duijm M, Schillemans W, Aerts JG, et al. Dose and volume of the irradiated main bronchi and related side effects in the treatment of central lung tumors with stereotactic radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26:140-146
41. Goldsmith C, Price P, Cross T, et al. Dose-volume histogram analysis of stereotactic body radiotherapy treatment of pancreatic cancer: a focus on duodenal dose constraints. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26:149-156

42. LaCouture TA, Xue J, Subedi G, et al. Small bowel dose tolerance for stereotactic body radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26: 157-164
43. Grimm G, Sahgal A, Soltys SG, et al. Estimated risk level of unified stereotactic body radiation therapy dose tolerance limits for spinal cord. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26: 165-171
44. Rashid A, Karam SD, Rashid B. Multisession radiosurgery for hearing preservation. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26: 105-111
45. ACR-ASTRO Practice parameters for radiation oncology. Revised 2018, available at [www.acr.org](http://www.acr.org)
46. Saw CB, Bao S, Li S. A review on the technical and dosimetric aspects of stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Rad Onc* 2012; 4:317–322
47. Hanna GG, Murray L, Patel R, et al. UK consensus on normal tissue dose constraints for stereotactic radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018; 30:5-14.

## **6. INTEGRAZIONE FRA STEREOTASSI E TERAPIE SISTEMICHE**

La SRT riveste un ruolo rilevante nel trattamento dei pazienti oligometastatici (1) e una diretta conseguenza del suo crescente impiego è rappresentata dalla inevitabile interazione con i farmaci di nuova generazione: farmaci a bersaglio molecolare e farmaci modulanti il sistema immunitario (2). Infatti, se l'interazione tra SRT e nuovi farmaci può da un lato portare ad un effetto potenziante la terapia (3), dall'altro può avere un effetto sulle potenziali tossicità legate alle due modalità terapeutiche (4). Ad oggi sono disponibili pochi studi prospettici che valutano l'interazione tra farmaci a bersaglio molecolare e SRT e i dati disponibili si basano principalmente su esperienze retrospettive spesso riguardanti casistiche limitate.

Di seguito verranno descritti separatamente i dati relativi ai farmaci a bersaglio molecolare e quelli relativi farmaci modulatori del sistema immunitario.

### **SRT e farmaci a bersaglio molecolare**

Nell'esaminare l'associazione tra farmaci a bersaglio molecolare e SRT verranno presi in considerazione i farmaci maggiormente utilizzati nella pratica clinica. La SRT, quando somministrata in dose singola, determina l'apoptosi delle cellule dell'endotelio vascolare (5) e, pertanto, da un punto di vista teorico, l'associazione con farmaci anti-angiogenetici può permettere di ottenere risultati favorevoli. Questa associazione terapeutica è stata valutata sia in studi preclinici che in studi clinici. I farmaci anti-angiogenetici sono anticorpi monoclonali o inibitori della tirosin-chinasi del Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR). L'anticorpo monoclonale bevacizumab, legandosi al Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), principale ligando del VEGFR-2, ne inibisce il legame con il recettore facendo venir meno la cascata enzimatica che porterebbe ad un aumento dei segnali promitotici. L'effetto di bevacizumab e SRT è stato valutato principalmente in pazienti affetti da tumori cerebrali primitivi. Per quanto riguarda la malattia oligometastatica, un recente studio riguardante pazienti affetti da tumore del polmone con metastasi cerebrali sottoposti a SRT in dose singola e successivamente trattati con bevacizumab (intervallo tra i due trattamenti inferiore alle quattro settimane) ha riportato risultati clinici incoraggianti. È stata infatti osservata, in media, una riduzione volumetrica delle lesioni trattate di circa il 75% ad un follow-up mediano di 7,8 mesi e una sopravvivenza libera da progressione intracranica di 12,7 mesi (IC 95% 9-20 mesi), in assenza di eventi avversi e/o tossicità di grado 3 o maggiori (6). Inoltre, un recente studio retrospettivo, che però ha valutato solo cinque pazienti, ha mostrato come in casi selezionati l'associazione tra SRT e bevacizumab sia fattibile anche in pazienti pretrattati affetti da metastasi cerebrali (7). Infine in letteratura sono presenti segnalazioni che indicano come il



bevacizumab abbia un ruolo nel migliorare la radionecrosi indotta dalla SRT (8). Non bisogna però sottovalutare le potenziali tossicità dei due trattamenti combinati, dal momento che sono state descritte fistole esofagee e perforazioni intestinali in pazienti trattati con bevacizumab, sottoposti a SRT su lesioni metastatiche a livello dell'addome (9). In base a questi dati, si sconsiglia la somministrazione concomitante delle due modalità terapeutiche e si suggerisce estrema cautela nell'uso sequenziale, che deve tener conto dell'emivita del farmaco, pari a circa 20 giorni (range 11-50 giorni).

Riguardo a sunitinib e sorafenib, inibitori della tirosin-chinasi del VEGFR, esistono dati promettenti derivati da studi clinici di fase I e II. In particolare il sunitinib è stato utilizzato dopo SRT in pazienti affetti da metastasi cerebrali (10) e in maniera concomitante alla SRT in pazienti oligometastatici trattati a livello dell'addome (11). In entrambi gli studi si sono ottenuti risultati clinici favorevoli, ma nello studio di fase I/II condotto da Kao J et al. (11) nel 33% dei pazienti arruolati sono state registrate tossicità di grado 3 o maggiore, in particolare in caso di trattamento radiante a livello addominale o pelvico utilizzando il farmaco in modalità concomitante. Sono state anche registrate tossicità fatali nel 4% dei pazienti arruolati. Per quanto riguarda il sorafenib in una revisione della letteratura (9) sono stati descritti casi di tossicità grado  $\geq 3$  (ulcere gastriche, sanguinamenti, ostruzioni intestinali) in pazienti trattati con il farmaco e SRT. Recentemente il sorafenib in associazione a SRT in dose singola a livello encefalico è stato utilizzato in uno studio di fase I senza mostrare tossicità rilevanti (12), mentre è stato descritto un caso di "radiation recall dermatitis" in un paziente trattato per una metastasi vertebrale (13). In base ai dati attualmente disponibili in letteratura, come per il bevacizumab, si suggerisce evitare la somministrazione concomitante di sunitinib e sorafenib e SRT, in particolare, la zona da irradiare è in prossimità delle vie aeree o dell'intestino.

Pochissimi dati riguardano l'utilizzo degli inibitori delle tirosinchinasi dell'Epidermal Growth Factor (EGFR) gefitinib ed erlotinib, in associazione alla SRT. Tali dati, derivando da "case report" o casistiche retrospettive, non permettono di trarre informazioni su risultati clinici e tossicità (14, 15).

Gli inibitori della chinasi BRAF (vemurafenib e dabrafenib), farmaci a bersaglio molecolare molto utilizzati in pazienti affetti da melanoma, hanno mostrato in studi preclinici un importante effetto radiosensibilizzante (16,17). Poiché sono state descritte tossicità inattese con l'associazione di questi farmaci alla radioterapia (18,19), nel 2016 l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ha effettuato una revisione della letteratura (18). È stato evidenziato che, sebbene in alcune casistiche sia stato segnalato un aumentato rischio emorragico, i dati non sono conclusivi riguardo ad un aumento della tossicità in caso di associazione delle due modalità terapeutiche. Tuttavia, a

scopo precauzionale, l'ECOG suggerisce di sospendere la somministrazione dell'inibitore di BRAF almeno il giorno prima e il giorno successivo alla SRT in dose singola e almeno 3 giorni prima e dopo la SRT frazionata (18).

I farmaci anti-HER2 in base a studi preclinici possiedono un chiaro effetto radiosensibilizzante (20). Dal punto di vista clinico i dati disponibili sono piuttosto scarsi, sono stati comunque descritti alcuni casi in cui la SRT in dose singola in associazione al trastuzumab emtansine (T-DM1) ha comportato radionecrosi ed edema cerebrale (21,22), in particolare quando il farmaco era stato somministrato durante il trattamento radiante (21). Pertanto, prudenzialmente, si sconsiglia la somministrazione di T-DM1 in concomitanza ad un trattamento di SRT al livello dell'encefalo.

In conclusione, l'impiego della SRT in associazione all'utilizzo di farmaci a bersaglio molecolare riveste sicuramente un ruolo di rilievo nel trattamento della malattia oligometastatica, ma bisogna ancora chiarire numerosi aspetti riguardanti la tossicità della combinazione dei due trattamenti e sono pertanto necessari ulteriori studi clinici.

### **SRT e farmaci modulatori del sistema immunitario**

In base ai recenti successi dell'immunoterapia e soprattutto dei farmaci in grado di bloccare i checkpoints del sistema immunitario (checkpoint inhibitors) sviluppo di strategie terapeutiche combinate. Già dagli anni cinquanta era noto che un trattamento radiante praticato a scopo palliativo poteva determinare regressioni di siti di malattia al di fuori del campo irradiato, in assenza di altre terapie sistemiche. Tale fenomeno, denominato da Mole "abscopal effect" (24), era stato riferito all'attivazione dell'immunità antitumorale stimolata in qualche modo dal trattamento radiante (25,26).

La radioterapia può indurre "immunogenic cell death", infiammazione del tessuto tumorale e attivazione di cellule dendritiche legata al rilascio di antigeni tumorali e segnali di pericolo come i "danger signals" (segnali di danno cellulare, Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs), che includono le proteine da shock termico (heat shock protein, HSP, e high mobility group box 1, HMGB1) (27,28), in grado di trasformare il sito tumorale irradiato in un vero e proprio vaccino antitumorale endogeno e in grado di stimolare una risposta linfocitaria T citotossica poli-antigenica (29). Studi preclinici hanno mostrato, inoltre, che la radioterapia somministrata in combinazione con l'immunoterapia determina un aumento dell'effetto antitumorale della radioterapia stessa (30). Questi dati forniscono le basi razionali per il disegno di strategie terapeutiche che combinino il trattamento radiante con l'immunoterapia e/o anticorpi monoclonali in grado di inibire "immuno-checkpoint". Tuttavia, l'effetto delle radiazioni ionizzanti, in caso di irradiazione di ampi volumi, può risultare controproducente per il massivo rilascio di materiale

necrotico e di cellule infiammatorie (Myeloid-Derivative-Supressor-Cells, MDSC) e citochine fortemente immunosoppressive, mentre la SRT, agendo su volumi molto più limitati, può ottimizzare l'effetto immunomodulante. È stato dimostrato, infatti, che l'irradiazione di ampi volumi per tempi prolungati (usando, dunque, frazionamenti convenzionali), in seguito all'irradiazione di un rilevante numero di vasi sanguigni, determina una netta riduzione del numero dei linfociti T, particolarmente radiosensibili e fondamentali per instaurare una risposta immunitaria contro il tumore (31).

Dati recenti, inoltre, dimostrano che la SRT è anche in grado di alterare il microambiente tumorale, rendendolo permeabile all'infiltrazione linfocitaria e al rilascio di citochine infiammatorie, con attivazione dei macrofagi (2,25). La malattia oligometastatica trattata con SRT rappresenta, pertanto, il "setting" ideale per l'impiego di terapie di combinazione con farmaci immunologici (32). Per quanto riguarda il frazionamento della dose, dai dati degli studi preclinici disponibili e dalle segnalazioni di "risposte abscopal" in pazienti in trattamento con SRT e immunoterapia, è stato possibile documentare come un frazionamento che preveda dosi singole di 6-8 Gy per 3-5 frazioni possa essere il più efficace nel determinare una risposta immunitaria (33-35). È stato infatti dimostrato che dosi singole maggiori di 12-18 Gy determinano l'induzione dell'esonucleasi Trex1, enzima che rimuove il DNA citosolico dopo la radioterapia e che tale rimozione impedisce la produzione d'interferone indotta dalle radiazioni ionizzanti, passaggio chiave per la migrazione delle cellule dendritiche (36).

L'immunoterapia comprende diversi tipi di trattamento, fra i quali l'impiego di vaccini anti-tumorali e "immune-checkpoint blockade". Per quanto riguarda l'associazione con la SRT, i farmaci per i quali esiste una maggiore quantità di dati sono: l'ipilimumab, anticorpo monoclonale diretto verso l'antigene 4 dei linfociti T citotossici (CTLA-4) e gli anticorpi diretti verso l'asse PD-1/PDL-1. Sebbene i dati degli studi preclinici siano molto promettenti, i dati relativi all'utilizzo in clinica della SRT associata all'immunoterapia si basano essenzialmente su "case report" e studi di fase I e II. Un aspetto rilevante da considerare riguarda la tossicità della combinazione dei due trattamenti. Sebbene non siano state segnalate tossicità eccessive, i dati non sono certamente sufficienti e non permettono dunque di trarre indicazioni sicure (37). In numerosi studi preclinici il farmaco a bersaglio molecolare ipilimumab ha mostrato un effetto sinergico con la radioterapia (38). Dal punto di vista clinico ipilimumab associato a SRT può permettere di ottenere ottime risposte in pazienti con metastasi cerebrali da melanoma, come dimostrato da studio retrospettivo in cui la sopravvivenza mediana è stata 21,3 mesi vs 4,9 mesi nei pazienti che avevano ricevuto solo SRT (39). In particolare sembra che l'aumento della sopravvivenza si ottenga quando

la SRT viene effettuata prima o durante la somministrazione dell'ipilimumab, piuttosto che dopo la somministrazione del farmaco (40).

Anche gli anticorpi diretti verso l'asse PD-1/PDL-1 hanno dimostrato in studi preclinici un grande potenziale terapeutico in associazione a SRT (41-42). Per quanto riguarda gli studi clinici numerose esperienze hanno mostrato risultati favorevoli in termini di controllo di malattia, in assenza di tossicità rilevanti. Un recente studio di fase I che ha valutato in 73 pazienti, la SRT in associazione a pembrolizumab (iniziato entro sette giorni dal termine del trattamento radiante) in pazienti oligometastatici affetti da neoplasie dell'ovaio, del polmone, della mammella, dell'endometrio, del colon retto, del distretto testa-collo e delle vie biliari ha mostrato favorevoli risultati clinici e ottimi profili di tossicità (43). In particolare per quanto riguarda la tossicità sono stati valutati 63 pazienti e di questi solo 6 hanno avuto tossicità di grado 3. Per quanto riguarda la risposta al trattamento, nei 68 pazienti valutati è stata ottenuta una riduzione delle dimensioni delle lesioni nel 13,2% dei casi (in 9/68 pazienti è stata osservata una risposta completa e in 8 una risposta parziale) (43). Un "effetto abscopal" è stato inoltre recentemente descritto in un paziente affetto da tumore del polmone trattato con nivolumab e SRT (44).

In conclusione, sebbene l'impiego della SRT in associazione ad immunoterapia sia oggetto di diversi trial di fase I e II, tuttavia, in considerazione dei dati attualmente presenti in letteratura, numerosi interrogativi rimangono riguardo la combinazione, il timing, la dose ed il frazionamento da adottare. Inoltre, ulteriori studi sono necessari per poter valutare con certezza i potenziali effetti collaterali e le tossicità determinate dalle strategie di combinazione di SRT e immunoterapia. In generale, in base ai dati attualmente disponibili in letteratura, l'associazione tra SRT e immunoterapia sembra determinare effetti positivi sul controllo di malattia, in assenza di tossicità rilevanti.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14: e28-37
2. Zeng J, Baik C, Bhatia S, et al. Combination of stereotactic ablative body radiation with targeted therapies. *Lancet Oncol* 2014; 15: e426-434
3. Arcangeli S, Jereczek-Fossa BA, Alongi F, et al. Combination of novel systemic agents and radiotherapy for solid tumors -part I: An AIRO (Italian association of radiotherapy and clinical oncology) overview focused on treatment efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Dec 1. pii: S1040-8428(17)30546-2. [Epub ahead of print]

4. Arcangeli S, Jereczek-Fossa BA, Alongi F, et al. Combination of novel systemic agents and radiotherapy for solid tumors -Part II: An AIRO (Italian association of radiotherapy and clinical oncology) overview focused on treatment toxicity. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Nov 30. pii:S1040-8428(17)30547-4. [Epub ahead of print]
5. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:254-62
6. Guinde J, Carron R, Tomasini P, et al. Bevacizumab plus radiosurgery for nonsquamous non-small cell lung cancer patients with brain metastases: safe combination? *World Neurosurg* 2017;107:1047.e1-1047.e4
7. Yomo S, Hayashi M. Salvage stereotactic radiosurgery with adjuvant use of bevacizumab for heavily treated recurrent brain metastases: a preliminary report. *J Neurooncol* 2016; 127:119-126
8. Delishaj D, Ursino S, Pasqualetti F, et al. Bevacizumab for the treatment of radiation-induced cerebral necrosis: a systematic review of the literature. *J Clin Med Res* 2017; 9:273-280
9. Pollom EL, Deng L, Pai RK, et al. Gastrointestinal toxicities with combined antiangiogenic and stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 568-576
10. Ahluwalia MS, Chao ST, Parsons MW, et al. Phase II trial of sunitinib as adjuvant therapy after stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 newly diagnosed brain metastases. *J Neurooncol* 2015; 124: 485-491
11. Kao J, Chen CT, Tong CC, et al. Concurrent sunitinib and stereotactic body radiotherapy for patients with oligometastases: final report of a prospective clinical trial. *Target Oncol* 2014;9:145-153
12. Arneson K, Mondschein J, Stavas M, et al. A phase I trial of concurrent sorafenib and stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2017;133:435-442
13. Robbins J, Wollner I, Ryu S. Sorafenib induced radiation recall dermatitis after spine radiosurgery. *J Radiosurg SBRT* 2011;1:71-74
14. Sahin B, Mustafayev T, Aydin G, et al. Non-small cell lung cancer with multiple brain metastases treated with radiosurgery and erlotinib: a case report. *Cureus* 2017 ; 9:e2003
15. Lin CH, Hsu KH, Chang SN, et al. Increased survival with the combination of stereotactic radiosurgery and gefitinib for non-small cell lung cancer brain metastasis patients: a nationwide study in Taiwan. *Radiat Oncol* 2015; 10:127

16. Dasgupta T, Haas-Kogan DA, Yang X, et al. Genotype-dependent cooperation of ionizing radiation with BRAF inhibition in BRAF V600E-mutated carcinomas. *Invest New Drugs* 2013; 31:1136-1141
17. Sambade MJ, Peters EC, Thomas NE, et al. Melanoma cells show a heterogeneous range of sensitivity to ionizing radiation and are radiosensitized by inhibition of B-RAF with PLX-4032. *Radiother Oncol* 2011; 98: 394-399
18. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, et al. Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95:632-646
19. Trino E, Mantovani C, Badellino S, et al. Radiosurgery/stereotactic radiotherapy in combination with immunotherapy and targeted agents for melanoma brain metastases. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17:347-356
20. Mignot F, Ajgal Z, Xu H, et al. Concurrent administration of anti-HER2 therapy and radiotherapy: Systematic review. *Radiother Oncol* 2017; 124:190-199
21. Geraud A, Xu HP, Beuzeboc P, et al. Preliminary experience of the concurrent use of radiosurgery and T-DM1 for brain metastases in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Neurooncol* 2017; 131:69-72
22. Carlson JA, Nooruddin Z, Rusthoven C, et al. Trastuzumab emtansine and stereotactic radiosurgery: an unexpected increase in clinically significant brain edema. *Neuro Oncol* 2014; 16:1006-1009
23. Mitsuya K, Watanabe J, Nakasu Y, et al. Expansive hematoma in delayed cerebral radiation necrosis in patients treated with T-DM1: a report of two cases. *BMC Cancer* 2016; 16:391
24. Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol* 1953; 26:234-241
25. Durante M, Reppingen N, Held KD. Immunologically augmented cancer treatment using modern radiotherapy. *Trends Mol Med* 2013; 19:565-582
26. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Ntl Cancer Inst* 2013; 105:256-265
27. Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in inflammation and immunity. *Cell* 2010; 140:798-804
28. Levy A, Chargari C, Marabelle A, et al. Can immunostimulatory agents enhance the abscopal effect of radiotherapy? *Eur J Cancer* 2016; 62:36-45
29. Formenti SC, Demaria S. Radiation therapy to convert the tumor into an in situ vaccine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:879-880

30. Demaria S, Bhardwaj N, McBride WH, et al. Combining radiotherapy and immunotherapy: a revived partnership. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:655-666
31. Yovino S, Kleinberg L, Grossman SA, et al. The etiology of treatment-related lymphopenia in patients with malignant gliomas: model in gradation dose to circulating lymphocytes explains clinical observations and suggests methods of modifying the impact of radiation on immune cells. *Cancer Invest* 2013; 31:140-144
32. Palma DA, Louie AV, Rodrigues GB. New strategies in stereotactic radiotherapy for oligometastases. *Clin Cancer Res* 2015; 21:5198-5204
33. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res* 2009; 15:5379-5388
34. Golden EB, Demaria S, Schiff PB, et al. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res* 2013;1:365-372
35. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012; 366:925-931
36. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun* 2017; 8:15618
37. Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M, et al Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017; 53:25-37
38. Salama AK, Postow MA, Salama JK. Irradiation and immunotherapy: From concept to the clinic. *Cancer* 2016; 122:1659-1671
39. Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, et al. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg* 2012; 117:227-233
40. Kiess AP, Wolchok JD, Barker CA, et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:368-375
41. Lee Y. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 2009; 114:589-595
42. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res* 2014; 74:5458-5468

43. Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab and multisite stereotactic body radiotherapy in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2018; 36:1611-1618
44. Britschgi C, Riesterer O, Burger IA, et al. Report of an abscopal effect induced by stereotactic body radiotherapy and nivolumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2018; 13:102



## **PARTE SECONDA**

### **SEDI PRINCIPALI DI OLIGOMETASTASI**

#### **7. ENCEFALO**

##### **Incidenza di metastasi cerebrali**

È stimato che circa il 20-40% dei pazienti neoplastici svilupperanno metastasi cerebrali nel corso della loro malattia. Le aree cerebrali maggiormente colpite sono gli emisferi (circa 80%), il cervelletto (circa 15%) e i nuclei della base (circa 5-10%) (1).

Le neoplasie primitive che più frequentemente metastatizzano all'encefalo sono: mammella, polmone, melanoma e, meno frequentemente, colon-retto e rene (1).

Circa il 15-25% delle pazienti affette da tumore mammario sviluppa metastasi cerebrali (2). Fattori di rischio sono rappresentati da età giovane, stato recettoriale negativo, malattia poco differenziata, di alto grado (2-4). L'incidenza aumenta significativamente, fino a raggiungere il 30-40%, nelle donne affette da tumore mammario HER2-positivo nelle quali, tuttavia, l'impiego della terapia con trastuzumab ha modificato la storia naturale della malattia (5-7).

I pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) sviluppano metastasi cerebrali nel 22-54% dei casi. L'incidenza è più alta nell'adenocarcinoma (45-52%) rispetto agli altri sottotipi istologici (20%) (8, 10, 11) e nei casi con mutazioni per EGFR, che tuttavia si associa ad una maggiore sopravvivenza globale rispetto ai pazienti wild-type (12).

In circa il 10% dei pazienti con microcitoma polmonare le metastasi encefaliche sono presenti già alla diagnosi e un ulteriore 40-50% dei pazienti svilupperà metastasi nel corso della malattia (9).

Nei pazienti con melanoma avanzato, metastasi cerebrali possono osservarsi nel 40% - 50% dei casi (13). Significativamente inferiore è l'incidenza in pazienti con tumore del rene (2%), prevalentemente nel sottotipo a cellule chiare. Studi recenti hanno dimostrato come un approccio multimodale (chirurgia, radioterapia, target-therapy) possa migliorare la sopravvivenza (14,15). Pazienti con neoplasia del colon-retto metastatico sviluppano ripetizioni cerebrali nel 2-3% dei casi e possono beneficiare di un trattamento integrato che comprenda anche i nuovi farmaci anti-angiogenici (16,17).

##### **Esami di stadiazione iniziale e selezione del paziente candidabile a SRT**

Nel sospetto alla TC della presenza di metastasi encefaliche, l'esame di scelta di secondo livello deve essere la RM encefalo con gadolinio in quanto presenta una maggiore sensibilità della TC nell'identificare le metastasi cerebrali (18-20).

La scelta di effettuare un trattamento radiante in un paziente affetto da metastasi cerebrali dipende dal performance status, dalle prospettive terapeutiche, dalla sua aspettativa di vita, dal numero e dalle dimensioni, oltre che dalla sede, delle lesioni cerebrali (vicinanza ad aree eloquenti o ad organi critici), dai precedenti trattamenti effettuati e dall'istologia (tumori più o meno radioresistenti). Le opzioni sono rappresentate dalla SRT in dose singola o frazionata e dalla radioterapia panencefalica (WBRT), quest'ultima riservata solitamente a pazienti con lesioni multiple o con basso performance status o ridotta aspettativa di vita.

La SRT in dose singola è la scelta terapeutica in pazienti con buon performance status, con 4 lesioni cerebrali, con un diametro 30 mm e lontane da aree critiche. Per lesioni di diametro maggiore di 30 mm o localizzate in aree eloquenti o in prossimità di organi critici, solitamente, viene utilizzata la SRT frazionata (erogata in 2-5 frazioni) con lo scopo di somministrare una dose efficace, riducendo l'incidenza della tossicità tardiva radio-indotta. La riduzione del rischio di tossicità tardiva insieme all'impiego, da parte della maggior parte dei Centri, di sistemi frame-less, IGRT-based, consente ora di impiegare la SRT frazionata per lesioni superiori a 40 mm e/o localizzate in sedi critiche.

Trattamenti SRT, sia in seduta unica che frazionata, trovano indicazione anche in pazienti operati di metastasectomia. Nel 2017, uno studio randomizzato di fase 3 ha dimostrato l'impatto positivo della SRT post-operatoria in seduta unica sul cavo chirurgico in 64 pazienti sottoposti a chirurgia e radioterapia, rispetto ai 68 pazienti sottoposti a sola osservazione dopo metastasectomia [HR 0.46, 95%CI 0.24-0.88, p=0.015] (21).

### **Esami per la pianificazione del trattamento**

Il paziente deve essere posto in posizione supina. In caso di tecnica SRT in dose singola "frame-based" viene applicato un casco stereotassico con o senza l'aiuto del neurochirurgo. In caso di tecnica "frameless" il paziente viene immobilizzato tramite un sistema di contenzione non cruento che prevede l'impiego di maschera termoplastica con/senza sistema "bite" o solo sistema "bite-block". Le immagini TC, necessarie alla pianificazione del trattamento, possono essere acquisite senza somministrazione di mezzo di contrasto (mdc) con spessore di 1-2 mm. Poiché l'esame standard per la definizione dei volumi è la RM volumetrica (spessore 1-2 mm) acquisita dopo somministrazione di mdc o, per aumentare le capacità risolutive della metodica, con doppio mdc, la contornazione deve avvenire dopo co-registrazione della TC con RM. In alternativa la TC acquisita senza mdc può essere co-registrata con altra TC ma acquisita dopo somministrazione di mdc. Nelle tecniche SRT in dose singola "frame-based" il PTV coincide con il GTV, mentre nelle tecniche "frameless" si preferisce aggiungere un margine di 1-2 mm al GTV.

Con alcuni sistemi come quelli per SRT in dose singola con unità di Cobalto<sup>60</sup> (Gamma Knife) la pianificazione può essere eseguita direttamente sull'esame RM senza acquisizione della TC. In questo caso è consigliabile considerare la presenza d'incertezze dosimetriche.

In caso di tecnica SRT frazionata il planning prevede lo stesso percorso descritto per la SRT in dose singola e il PTV è rappresentato dal GTV più un margine circostante fino a un massimo di 3 mm.

Nel paziente operato di metastasectomia cerebrale in cui si decide di effettuare un trattamento in seduta unica o frazionata, il PTV si ottiene aggiungendo un margine variabile tra i 2 e i 3 mm alla presa di contrasto attorno al cavo chirurgico (22-25).

## **Dosi, frazionamenti e constraints suggeriti**

### ***Dosi e Frazionamenti***

La dose massima tollerata in SRT in dose singola è stata stabilita dal trial di dose-escalation RTOG 90-05 nel quale 156 pazienti con metastasi encefaliche di diametro massimo 40 mm erano stratificati per dimensioni della malattia ( < 20 mm, 21-30 mm, 31-40 mm) e l'endpoint primario era rappresentato dalla tossicità neurologica di grado III/IV. Le dosi massime tollerate sono risultate pari a 24 Gy per lesioni < 20 mm, 18 Gy per lesioni comprese tra 21 e 30 mm, 15 Gy per lesioni comprese tra 31 e 40 mm (26).

Una review ha messo in evidenza come il controllo locale (LC) dopo SRT in dose singola sia altamente dipendente dalla dose, superando l'80% dopo 21 Gy e raggiungendo valori inferiori al 50% dopo 15 Gy o meno (27). Pertanto, la dose di almeno 20 Gy è attualmente riconosciuta come quella standard per lesioni inferiori ai 20 mm.

Non sono disponibili attualmente trial randomizzati che confrontino direttamente la SRT in dose singola con quella frazionata. In un trial retrospettivo di confronto tra 36 Gy somministrati in 6 frazioni e SRT in dose singola (dose mediana 20 Gy) (28) non sono state riscontrate differenze nel LC di malattia a 6 e a 12 mesi, ma la SRT frazionata ha presentato un profilo di neurotossicità più vantaggioso (5% vs 17%,  $p = 0,05$ ). Tale risultato è stato ottenuto nonostante la SRT frazionata sia stata utilizzata per tumori di dimensioni maggiori e/o situati in sedi critiche.

Diversi studi, esclusivamente retrospettivi e prevalentemente monoistituzionali, sono stati condotti per valutare il frazionamento migliore. Fahrig et al. (29), in una serie di 150 pazienti con 228 metastasi encefaliche ha confrontato tre differenti frazionamenti 33,5 Gy in 5 sedute, 40 Gy in 10 sedute, 35 Gy in 7 sedute. Per lesioni > 30 mm, nonostante il frazionamento di 40 Gy in 10 sedute sia risultato esente da neurotossicità, i frazionamenti da 33,5 Gy in 5 sedute o 35 Gy in 7 sedute hanno ottenuto un miglior LC di malattia. Altri studi hanno riportato un LC a 1 anno di circa il 70-90% con dosi di 24-35 Gy in 3-7 frazioni (30-33).

Märtens et al. (30) hanno dimostrato un aumento del controllo locale in pazienti trattati con dose biologica equivalente (EQD2) 35 Gy. Lo studio retrospettivo di Eaton et al. (31) parimenti consigliava una BED<sub>10</sub> di 48 Gy, con un frazionamento di 6 Gy x 5, che tuttavia non ha determinato un migliore LC di malattia né minor incidenza di radionecrosi rispetto ad altri frazionamenti impiegati nello studio, quali 7 Gy x 3, 6 Gy x 4, 6 Gy x 5, 5 Gy x 5, 5 Gy x 6 frazioni.

Esperienze con frazionamenti più spinti (10 Gy x 3, 13 Gy x 3, 14 Gy x 3) hanno dimostrato un LC a 12 mesi superiore all'80%, tuttavia con un tasso di insorgenza di radionecrosi del 12% (33). Per quanto concerne la dose, la review di Wiggensraad et al. (27) ha dimostrato che frazionamenti con BED<sub>12</sub> di almeno 40 Gy corrispondenti a una singola frazione di 20 Gy, a due frazioni di 11,6 Gy o a tre frazioni di 8,5 Gy siano quelli che forniscono LC di almeno il 70% ad un anno dal trattamento.

La SRT frazionata sulla cavità chirurgica è una pratica clinica che si sta diffondendo, al fine di ridurre la recidiva post-operatoria. Un recente trial randomizzato ha confrontato l'utilizzo della SRT in dose singola sulla cavità chirurgica vs un trattamento panencefalico. La dose prescritta in SRT era determinata dal volume della cavità chirurgica: 20 Gy per volume inferiore a 4,2 cm<sup>3</sup>, 18 Gy per 4,2-7,9 cm<sup>3</sup>, 17 Gy per 8-14,3 cm<sup>3</sup>, 15 Gy per 14,4-19,9 cm<sup>3</sup>, 14 Gy per 20-29,9 cm<sup>3</sup>, e 12 Gy se cm<sup>3</sup> o più, fino ad un diametro massimo della cavità chirurgica di 5 cm (34). È stato dimostrato un più frequente declino delle funzioni cognitive con l'utilizzo dell'irradiazione panencefalica rispetto alla SRT, che era associata ad un peggior controllo intracranico di malattia, senza tuttavia alcuna differenza nella sopravvivenza globale (OS) tra i gruppi di trattamento.

Minniti et al. (24) in 101 pazienti con metastasi cerebrali singole trattati con chirurgia e SRT (9 Gy x 3) su cavità di resezione di grandi dimensioni (> 30 mm) hanno osservato percentuali di LC a 1 e 2 anni del 93% e l'84%, rispettivamente.

Frazionamenti differenti sono stati utilizzati in altre esperienze mono-istituzionali (35) di SRT post-metastasectomia. Sono state erogate dosi di 20 -30 Gy in 5 frazioni, ottenendo un LC a 1 e a 2 anni dell'87% e 70% rispettivamente. In un'analisi retrospettiva francese (36) è stato impiegato uno schema tri-frazionato (7,7 Gy x 3 prescritti all'isodose del 70%). La radionecrosi nel 18,5% dei casi è stata associata ad un miglior controllo di malattia e una più lunga sopravvivenza. Altri autori (37) hanno osservato un LC "in site" del 100% e una progressione intracranica a distanza del 19,6% a 1 anno e 33% a 2 anni con un frazionamento 10 Gy x 3.

Complessivamente l'utilizzo della SRT post-operatoria sul cavo chirurgico risulta fattibile e ben tollerata. Ulteriori dati clinici sono necessari per la corretta selezione dei pazienti che possono più beneficiare di tale pratica.

### ***Constraints***

Diversi studi retrospettivi hanno indagato i parametri dosimetrici in relazione allo sviluppo di radionecrosi (38-40). È tuttavia importante sottolineare la notevole eterogeneità dei dati di letteratura relativamente alla diagnosi di radionecrosi (radiologica vs clinico-sintomatologica), alle indicazioni al trattamento radiante (oncologiche vs non oncologiche) e ai frazionamenti adottati.

Un parametro predittivo robusto sembra essere il volume encefalico non target esposto a 10 e 12 Gy in singola seduta (V10 e V12) (41-43), che dovrebbero essere inferiori a 5-15 cm<sup>3</sup>, a seconda della localizzazione e della criticità del parenchima cerebrale irradiato (corteccia, talamo e gangli della base sono considerati regioni ad alto rischio di radionecrosi). Per quanto concerne la SRT frazionata, i risultati di una review retrospettiva consigliano una V28 < 7 cm<sup>3</sup> (equivalente a 14 Gy in seduta unica, prendendo come  $\alpha/\beta = 2$  Gy per il tessuto encefalico normale) (44), anche se attualmente non sono disponibili parametri dosimetrici solidi.

Il tronco cerebrale rappresenta un OAR critico, il cui danneggiamento può portare a compromissione motoria, sensitiva, deficit dei nervi cranici e morte se la radionecrosi si sviluppa nel midollo allungato. Una recente review della University of California, San Francisco (UCSF) volta a valutare il ruolo della SRT in dose singola nel trattamento di metastasi del tronco cerebrale (45) trattate con una dose mediana di 16 Gy in seduta unica, ha identificato nel volume tumorale > 1 cm<sup>3</sup> l'unico fattore di rischio per lo sviluppo di complicazioni del tronco cerebrale.

Il chiasma ottico non dovrebbe essere esposto ad una dose superiore a 8 Gy, potendo salire fino ai 10-12 Gy in pazienti con opzioni terapeutiche limitate (46-48).

La coclea è stata ampiamente indagata per il trattamento dello schwannoma vestibolare; la dose massima dovrebbe essere inferiore ai 12-14 Gy in SRT in dose singola, a seconda della vicinanza della lesione target, e la dose media inferiore ai 4-6 Gy (49,50), mentre per i trattamenti SRT frazionata la dose media dovrebbe essere inferiore a 8 Gy per trattamenti effettuati in tre sedute (51).

Non vi sono al momento dati dosimetrici di riferimento relativi all'ippocampo in pazienti trattati con SRT sia in dose singola che frazionata.

### **Rivalutazione strumentale di risposta**

I controlli neuroradiologici periodici con RM encefalo con mdc dovrebbero essere effettuati ogni 2-3 mesi per il primo anno e con la stessa periodicità negli anni a seguire, se clinicamente indicato.

Nella valutazione con RM di un paziente trattato con tecnica SRT assumono particolare valore le sequenze in diffusione ed in particolare i valori di ADC (Apparent Diffusion Coefficient)

longitudinali che possono predire precocemente la risposta al trattamento, differenziando la radionecrosi tumorale (con valori di ADC maggiori) dalla recidiva (52,53).

Un'altra tecnica impiegata a tale scopo è la misura della vascolarizzazione e permeabilità delle metastasi encefaliche, ottenuta mediante la misurazione delle sequenze DCE (Dynamic Contrast-Enhanced) in RM, suggerendo come le variazioni fisiopatologiche precedano le variazioni volumetriche (54). La spettroscopia di RM, dove il picco di colina elevato può essere osservato in tessuto tumorale vitale e un picco di lipidi in aree di necrosi, è potenzialmente uno strumento molto sensibile nella valutazione della risposta alla SRT rispetto all'esame standard con gadolinio (55).

La PET, sia con (18F) –Fluorodidrossifenilalanina (F-DOPA-PET) che con metionina (MET-PET), si è dimostrata una tecnica promettente nella valutazione della risposta al trattamento e della pseudoprogressione (56, 57).

La tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT) con Tallio 201 sembra avere una sensibilità e specificità dopo SRT rispettivamente del 92% e 67% (58).

### **Tossicità della radioterapia encefalica**

La tossicità acuta dopo SRT in dose singola o frazionata è modesta.

Gli effetti tardivi più rilevanti per le implicazioni cliniche, terapeutiche e prognostiche sono rappresentati da radionecrosi (RN) (59).

La RN, la cui diagnosi è prevalentemente strumentale (RM, PET), è un evento plurifattoriale che dipende principalmente dalle tecniche SRT utilizzate, dose erogata, isodose di prescrizione, volume e sede irradiata, volume di tessuto cerebrale sano irradiato, pregressi trattamenti radioterapici e selezione del paziente (59). Numerosi studi hanno dimostrato che il rischio di RN aumenta con l'aumentare delle dosi e dei volumi di tessuto irradiato; in particolare vi è una chiara correlazione tra rischio di RN e V10 e V12 Gy (26,38,60-63). In generale i dati di letteratura documentano un'enorme variabilità in termini di dose totale erogata, isodose di prescrizione, tecniche e volumi di trattamento che rendono poco confrontabili i risultati ottenuti. Se consideriamo gli studi prospettici randomizzati (64,65) l'incidenza cumulativa di RN non supera il 3%. Realmente l'incidenza di RN varia dal 5 al 32%, e alcuni studi riportano percentuali fino al 50% (25,62,66-68). Secondo Sneed et al. (69) in 2200 metastasi trattate con Gamma Knife, la RN è stata riportata in meno del 10% dei casi. Nell'85% dei pazienti la RN si è manifestata entro 3-18 mesi dalla SRT somministrata in dose singola (tempo mediano 7,2 mesi), il 60% erano sintomatiche e nel 40-80% dei casi si è verificato un miglioramento spontaneo entro 18-24 mesi dal trattamento. La probabilità di RN sintomatica a 1 anno è correlata al diametro (>2,1cm), alla V12>3,3cm<sup>3</sup>, e alla V10>4,3 cm<sup>3</sup>. Inoltre risultano fattori negativi: l'istologia (metastasi da neoplasia renale), la presenza di comorbidità

(connettivopatie) e il tipo di chemioterapia concomitante (capecitabina). Minniti et al. (70) in 310 metastasi trattate con SRT (“linac-based”) in dose singola hanno riportato una percentuale di RN pari al 24%, di cui il 10% sintomatiche. All’analisi multivariata, V10 e V12 sono risultate significativamente correlate allo sviluppo di RN; in particolare il rischio di sviluppare RN a 1 anno è stato  $> 10\%$  per  $V12 > 8,5 \text{ cm}^3$ . La correlazione tra V12 e RN è stata riportata anche da Korytko et al. (62) ( $V12 > 10 \text{ cc}$ ) e da Blonigen et al. (68) ( $V12 > 7,9 \text{ cc}$ ) indipendentemente dalla tecnica di SRT in dose singola utilizzata. Ohtakara et al. (71) hanno esaminato i fattori potenzialmente correlati allo sviluppo della RN in 131 metastasi cerebrali trattate con SRT in dose singola. La RN sia sintomatica che asintomatica è stata documentata nel 15% dei casi. Fattori prognostici indipendenti per tutti i tipi di RN sono risultati la sede di malattia, V12 e V22. Kohutec et al. (72) su 271 metastasi trattate con SRT (“linac-based”) in dose singola hanno riportato RN nel 26% dei casi, di cui 2/3 sintomatiche e verificatesi entro 3-48 mesi dal trattamento. L’incidenza dell’evento è aumentata con l’aumentare del follow-up a dimostrazione che un follow-up intensivo e prolungato può documentare un numero maggiore di eventi rispetto a quanto evidenziato da precedenti studi (26). Gli studi RTOG 90-05 (26) e EORTC 22952 (64) non hanno previsto il trattamento di lesioni a carico del tronco encefalico, pertanto i dati relativi all’incidenza della RN in tale contesto clinico sono estremamente limitati per la difficoltà di porre diagnosi e l’aspettativa di vita limitata, e risulta impossibile definire “constraints” di dose predittivi. I pochi dati disponibili documentano tossicità severa variabile dallo 0 al 20%; il volume bersaglio  $> 1 \text{ cm}^3$  sembrerebbe costituire fattore prognostico negativo per lo sviluppo di RN sintomatica (45,73). Recentemente una “pooled analysis” americana condotta su 596 metastasi del tronco encefalico sottoposte a SRT in seduta unica con Gamma Knife ha riportato una tossicità severa nel 7,4% dei casi. Volume della metastasi ( $> 1 \text{ cm}^3$ ), dose marginale ( $> 16 \text{ Gy}$ ) e pregressa WBRT specie se effettuata 4,5 mesi prima sono associati ad un maggior rischio di tossicità severa (74).

Il rischio di RN dopo SRT frazionata somministrata con dosi di 24-35 Gy in 3-7 frazioni è stato del 2-10% (28, 29, 75-78). Ernst-Stecken et al. (76), in un’analisi di 51 pazienti trattati con 30-35 Gy in 5 frazioni, hanno dimostrato una correlazione fra aumentato rischio di RN e dose pari a 4 Gy per frazione ricevuta da un volume di tessuto cerebrale sano  $> 23 \text{ cm}^3$  (70% versus 14%;  $p=0.001$ ). In un’altra esperienza (29) in cui sono stati analizzati 150 pazienti con 228 metastasi encefaliche, un volume bersaglio  $> 17 \text{ cm}^3$  (corrispondente a circa 30 mm di diametro) è risultato associato ad un aumentato rischio di tossicità neurologica; la tossicità neurologica è diminuita con l’aumentare del numero delle frazioni (22%, 7% e 0% rispettivamente per 6-7 Gy x 5, 5 Gy x 5 e 4 Gy x 10) sebbene le schedule di maggior ipofrazionamento abbiano ottenuto un miglior LC di malattia.

Studi successivi di confronto tra SRT somministrata in dose singola o frazionata (28,77) hanno riportato una percentuale maggiore di RN nei pazienti trattati con dose singola. Navarria et al. (79) hanno valutato i risultati in 102 pazienti affetti da metastasi singola di diametro 21-30 mm o 31-50 mm trattati, rispettivamente, con 27 Gy in 3 frazioni o 32 Gy in 4 frazioni. Complessivamente il trattamento è stato ben tollerato, con un'incidenza di RN inferiore al 6%. Recentemente Minniti et al. (80) hanno pubblicato i dati relativi a 289 pazienti con metastasi cerebrali di diametro > 20 mm trattati con 27 Gy in 3 frazioni. L'8% dei casi ha sviluppato RN ad un tempo mediano di 12 mesi. All'analisi multivariata, GTV di maggiori dimensioni e V18 >30,2 cm<sup>3</sup> sono risultati i fattori prognostici più significativi per RN.

In conclusione, poiché gli studi pubblicati sono estremamente eterogenei in termini di dose totale e frazionamento utilizzato, isodose di prescrizione, tecnica di RT, selezione dei pazienti, numero e dimensione delle lesioni, numerosità della casistica e risultati ottenuti, non è al momento possibile definire dei parametri dosimetrici predittivi di RN dopo SRT somministrata in dose singola o frazionata. I dati di letteratura attualmente disponibili relativi a controllo locale e tossicità correlati inducono a considerare l'opzione del trattamento frazionato per lesioni di diametro superiore a 20 mm.

Il trattamento della RN è correlato al contesto clinico; nelle forme asintomatiche è in genere consigliabile un monitoraggio clinico-strumentale longitudinale. Viceversa la RN sintomatica prevede l'impiego degli steroidi, il cui limite è rappresentato dagli effetti collaterali in caso di terapia a lungo termine. In alternativa può essere considerata ossigenoterapia iperbarica, terapia anticoagulante o antiaggregante, alte dosi di vitamina E (81,82). Nessuno dei trattamenti suddetti ha dimostrato efficacia clinica nell'ambito di studi controllati. La chirurgia deve essere considerata, nei pazienti a prognosi migliore, dopo fallimento della terapia conservativa o nei casi di dubbio diagnostico; dai pochi dati pubblicati emerge che la chirurgia per la conferma istologica di RN viene effettuata al massimo in 1/3 dei casi (0-30%) (68,70-72). Recentemente alcuni lavori, condotti su numero esiguo di pazienti, hanno documentato la fattibilità e l'efficacia clinico-strumentale (valutata mediante RM) a breve termine del bevacizumab nel trattamento delle RN sintomatiche resistenti alla terapia convenzionale (83). Di contro alcuni studi hanno riportato che la maggior parte dei pazienti trattati recidiva dopo la sospensione del farmaco e la successiva ripresa del trattamento risulta inefficace.

Il problema della tossicità radio-indotta deve essere anche considerato quando, in caso di eventuale recidiva, si decida di ritrattare il paziente. In questi casi la scelta terapeutica è direttamente correlata ai precedenti trattamenti eseguiti, al tumore primitivo e al suo istotipo, al controllo delle metastasi extra-cerebrali ed al performance status del paziente.



La Tabella 1 riporta gli schemi di SRT adottati in differenti serie.

Tabella 1

AUTORE, ANNO	DOSE TOTALE/N°FRAZIONI
Mahajan, 2017 (21)	12 Gy/1; 14 Gy/1; 16 Gy/1
Abuodeh, 2016 (22)	25 Gy/5
Ling, 2015 (23)	22 Gy (dose mediana) in 1-5 frazioni
Minniti, 2013 (24)	27 Gy/3
Brennan, 2014 (25)	18 Gy (dose mediana) in 1 frazione
Shaw, 2000 (26)	15 Gy/1; 18 Gy/1; 24 Gy/1
Kim, 2011 (28)	dose mediana: 20 Gy/1; 36 Gy/6
Fahrig, 2007 (29)	6-7 Gy/5; 4 Gy/10; 5 Gy/7
Martens, 2012 (30)	5 Gy/6-7; 6 Gy/5; 4 Gy/7-10; 5 Gy/5-6
Eaton, 2013 (31)	30 Gy/5; 24 Gy/4; 21 Gy/3
Narayana, 2007 (32)	6 Gy/5
Saitoh, 2010 (33)	42 Gy/3, 39/3
Brown, 2017 (34)	20 Gy/1; 12 Gy/1
Ahmed, 2014 (35)	30 Gy/5; 20 Gy/5
Keller, 2017 (36)	23.1 Gy/3
Pessina, 2016 (37)	30 Gy/3

## BIBLIOGRAFIA

1. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13:674-681
2. Witzel I, Oliveira-Ferrer L, Pantel K, et al. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 8
3. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from regist HER. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4834-4843
4. Nam BH, Kim SY, Han HS, et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res* 2008; 10:R20
5. Church DN, Modgil R, Guglani S, et al. Survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 250-254
6. Lekanidi K, Evans AL, Shah J, et al. Pattern of brain metastatic disease according to HER-2 and ER receptor status in breast cancer patients. *Clin Radiol* 2013; 68: 1070-1073

7. Laakmann E, Witzel I, Scriba V, et al. Radiological patterns of brain metastases in breast cancer patients: a subproject of the german brain metastases in Breast Cancer (BMBC) Registry. *Int J Mol Sci* 2016; 17(10)
8. Cox JD, Scott CB, Byhardt RW, et al. Addition of chemotherapy to radiation therapy alters failure patterns by cell type within non-small cell carcinoma of lung (NSCCL): analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 505-509
9. Quan AL, Videtic GM, Suh JH. Brain metastases in small cell lung cancer. *Oncology* 2004; 18:961-972
10. Hsiao SH, Lin HC, Chou YT, et al. Impact of epidermal growth factor receptor mutations on intracranial treatment response and survival after brain metastases in lung adenocarcinoma patients. *Lung Cancer* 2013; 81: 455-461
11. Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology* 2007; 242: 882-888
12. Han G, Bi J, Tan W, et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis? *Oncotarget* 2016; 7:56998-57010
13. Chukwueke U, Batchelor T, Brastianos P. Management of brain metastases in patients with melanoma. *J Oncol Pract* 2016; 12:536-542
14. Maranzano E, Casale M, Rispoli R et al, LINAC- based radiosurgery for melanoma, sarcoma and renal cell carcinoma brain metastases. *J Neurosurg Sci* 2016 Sep 7
15. Du Y, Pahernik S, Hadaschik B, et al. Impact of resection and systemic therapy on the survival of patients with brain metastasis of metastatic renal cell carcinoma. *J Neurooncol* 2016; 130:221-228
16. Gu XD, Cai YT, Zhou YM et al. Prognostic factors and multidisciplinary treatment modalities for brain metastases from colorectal cancer: analysis of 93 patients. *BMC Cancer* 2015; 15:902
17. Chahine G, Ibraim T, Felefly T, et al. Colorectal cancer and brain metastases: an aggressive disease with a different response to treatment. *Tumori* 2018, Epub ahead of print
18. Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46:357-360
19. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999; 44:275-281

20. Akeson P, Larsson EM, Kristoffersen DT, et al. Brain metastases - comparison of gadodiamide injection-enhanced MR imaging at standard and high dose, contrast-enhanced CT and non-contrast-enhanced MR Imaging. *Acta Radiol* 1995; 36:300-306
21. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Prospective randomized trial of post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases. *Lancet Oncol*. 2017 August ; 18(8): 1040–1048.
22. Abuodeh Y, Ahmed KA, Naghavi AO, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery using 5-Gy  $\times$  5 sessions in the management of brain metastases. *World Neurosurg* 2016; 90:58-65
23. Ling DC, Vargo JA, Wegner RE, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery to the resection cavity for large brain metastases: clinical outcomes, predictors of intracranial failure, and implications for optimal patient selection. *Neurosurgery* 2015; 76:150-156
24. Minniti G, Esposito V, Clarke E, et al. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy  $\times$  3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86:623-629
25. Brennan C, Yang TJ, Hilden P, et al. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88:130-136
26. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:291-298
27. Wiggenraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, et al. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol* 2011; 98:292-297
28. Kim YJ, Cho KH, Kim JY, et al. Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:483-489
29. Fahrig A, Ganslandt O, Lambrecht U, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases - results from three different dose concepts. *Strahlenther Onkol* 2007; 183:625-630
30. Martens B, Janssen S, Werner M, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy of limited brain metastases: a single-centre individualized treatment approach. *BMC Cancer* 2012;12:497
31. Eaton BR, Gebhardt B, Prabhu R, et al, Hypofractionated radiosurgery for intact or resected brain metastases: defining the optimal dose and fractionation. *Radiat Oncol* 2013; 8:135.
32. Narayana A, Chang J, Yenice K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy using intensity-modulated radiotherapy in patients with one or two brain metastases. *Stereotact Funct Neurosurg* 2007;85:82–87

33. Saitoh J, Saito Y, Kazumoto T, et al. Therapeutic effect of linac-based stereotactic radiotherapy with a micro-multileaf collimator for the treatment of patients with brain metastases from lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:119-124
34. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1049-1060
35. Ahmed KA, Freilich JM, Abuodeh Y, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy to the post-operative cavity for radioresistant and radiosensitive brain metastases. *J Neurooncol* 2014; 118:179-186
36. Keller A, Doré M, Antoni D, et al. Risk of radionecrosis after hypofractionated stereotactic radiotherapy targeting the postoperative resection cavity of brain metastases. *Cancer Radiother* 2017; 21:377-388
37. Pessina F, Navarria P, Cozzi L, et al. Outcome evaluation of oligometastatic patients treated with surgical resection followed by hypofractionated stereotactic radiosurgery (HSRS) on the tumor bed, for single, large brain metastases. *PLoS One* 2016;11:e0157869
38. Chin LS, Ma L, DiBiase S. Radiation necrosis following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. *J Neurosurg* 2001;94:899-904
39. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, et al. Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: how location affects outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:273-278
40. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, et al. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:485-490
41. Blanchard N, Bernier V, Anxionnat R, et al. Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: a prescription algorithm. *Cancer Radiother* 2009; 13:1-10
42. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. Arteriovenous Malformation Radiosurgery Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:1143-1148
43. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S20-27 (Suppl 3)
44. Inoue HK, Sato H, Seto K, et al. Five-fraction CyberKnife radiotherapy for large brain metastases in critical areas: impact on the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalent of 14 Gy (V14) to avoid radiation necrosis. *J Radiat Res* 2014; 55:334-342

45. Kased N, Huang K, Nakamura JL, et al. Gamma knife radiosurgery for brainstem metastases: the UCSF experience. *J Neurooncology* 2008; 86:195-205
46. Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, et al. Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:215-221
47. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, et al. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:1177-1181
48. Leber KA, Bergloff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1998; 88:43-50
49. Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, et al. Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *New Engl J Med* 1998; 339:1426-1433
50. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, et al. Radiation therapy and hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:S50-57 (Suppl 3)
51. Hayden Gephart MG, Hansasuta A, Balise RR, et al. Cochlea radiation dose correlates with hearing loss after stereotactic radiosurgery of vestibular schwannoma. *World Neurosurg* 2013; 80:359-363
52. Huang CF, Chiou SY, Wu MF, et al. Apparent diffusion coefficients for evaluation of the response of brain tumors treated by Gamma Knife surgery. *J Neurosurg* 2010;113 Suppl:97-104
53. Goldman M, Boxerman JL, Rogg JM, et al. Utility of apparent diffusion coefficient in predicting the outcome of Gamma Knife-treated brain metastases prior to changes in tumor volume: a preliminary study. *J Neurosurg* 2006;105 Suppl:175-182
54. Farjam R, Tsien CI, Feng FY, et al. Physiological imaging-defined, response-driven subvolumes of a tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:1383-1390
55. Kimura T, Sako K, Tanaka K, et al. Evaluation of the response of metastatic brain tumors to stereotactic radiosurgery by proton magnetic resonance spectroscopy, <sup>201</sup>TlCl single-photon emission computerized tomography, and gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2004;100:835-841
56. Cicone F, Minniti G, Romano A, et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:103-111
57. Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, et al. Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible? *J Neurosurg* 2003; 98:1056-1064
58. Buchpiguel CA, Alavi JB, Alavi A et al. PET versus SPECT in distinguishing radiation necrosis from tumor recurrence in the brain *J Nucl Med*, 1995; 36: 159-164

59. Borghetti P, Ciammella P, Montesi GP. Encefalo: Linee-guida AIRO per la definizione degli OAR e dei limiti di dose del sistema nervoso centrale 2011-2013:3-6
60. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D. Dose–volume considerations in radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991; 57:99-105
61. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363:1665-1672
62. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:419-424
63. Nakamura JL, Verhey LJ, Smith V, et al. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:1313–1319
64. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29:134-141
65. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:2483–2491
66. Voges J, Treuer H, Sturm V, et al. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:1055-1063
67. Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, et al. Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002 ; 97:499-506 (Suppl 5)
68. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, et al. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77:996-1001
69. Sneed PK, Mendez J, Vemer-van den Hoek JGM et al. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors. *J Neurosurg* 2015; 123:373-386
70. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol* 2011; 6:48
71. Ohtakara K, Hayashi S, Nakayama N, et al. Significance of target location relative to the depth from the brain surface and high-dose irradiated volume in the development of brain radionecrosis after micromultileaf collimator-based stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol* 2012; 108:201-209

72. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol* 2015; 125:149-156
73. Kilburn JM, Ellis TL, Lovato JF, et al. Local control and toxicity outcomes in brainstem metastases treated with single fraction radiosurgery: is there a volume threshold for toxicity? *J Neurooncol* 2014;117:167-174
74. Trifiletti DM, Lee C-C, Kano H, et al. Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: an International cooperative study to define response and toxicity. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2016; 96:280-288
75. Aoyama H, Shirato H, Onimaru R, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:793-800
76. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, et al. Phase II trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity. *Radiother Oncol* 2006; 8:18–24
77. Fokas E, Henzel M, Surber G, et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy: comparison of efficacy and toxicity in 260 patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2012;109:91-98
78. Minniti G, D'Angelillo R, Scaringi C, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2014;117:295-301
79. Navarria P, Pessina F, Cozzi L, et al. Hypo-fractionated stereotactic radiotherapy alone using volumetric modulated arc therapy for patients with single, large brain metastases unsuitable for surgical resection. *Radiat Oncol* 2016;11:76
80. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, et al. Single-fraction versus multifraction (3x9Gy) stereotactic radiosurgery for large (>2cm) brain metastases: a comparative analysis of local control and risk of radiation-induced brain necrosis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2016; 95:1142-1148
81. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis. *Neurologist* 2003; 9:180-188
82. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, et al. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 1994; 44:2020-2027
83. Levin AV, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the CNS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1487-1495

## 8. POLMONE

### **Incidenza**

Il polmone è uno dei principali organi di metastatizzazione di molti tumori solidi. Si stima che circa il 30-60% di tutti i pazienti oncologici sviluppi metastasi polmonari (1) nel corso della storia naturale della malattia.

I dati sulle metastasectomie chirurgiche, riportati nel registro internazionale delle metastasi polmonari, evidenziano un'istologia epiteliale nel 43% dei casi, sarcomatoide nel 42%, a cellule germinali nel 7%, e melanoma nel 6% (2).

In 702 pazienti trattati con SRT per metastasi polmonari estrapolati dal RSSearch Registry è stata dimostrata origine dal colon retto nel 25,7% dei casi, dal polmone nel 16,6%, dal distretto cervico-cefalico nel 11,4%, dalla mammella nel 9,2%, dal rene nel 8,1%, dalla cute nel 6,5% e da altri siti nel 22,1% (3).

La metastasectomia chirurgica ha determinato percentuali di sopravvivenza a 10 e 15 anni rispettivamente del 26 e 22% in una serie di più di 5000 pazienti (2). La radioterapia ablativa è, come la chirurgia, una terapia "metastasis directed" che può avere un intento curativo in casi selezionati di pazienti oligometastatici con secondarismi polmonari (3). Questa ipotesi è stata confermata da molti studi (4-7) e, a questo proposito, va sottolineato come i costi in termini di morbilità e complicanze, oltre che economici, siano maggiori con l'uso della chirurgia rispetto alla SRT (8).

Rimangono però aperte molte problematiche tra le quali, in primo luogo, la corretta selezione dei pazienti nei quali il trattamento SRT possa consentire non soltanto un aumento del LC ma possa anche incidere sui tassi di OS (9). In particolare, per quanto riguarda la sopravvivenza globale, dati dello studio SABR-COMET presentati al congresso ASTRO del 2018 hanno dimostrato che nei pazienti oligometastatici la SRT è associata ad un miglioramento della OS rispetto al gruppo di controllo sottoposto solo a "palliative standard of care" (10).

### **Esami di stadiazione iniziale e selezione del paziente candidabile a SRT**

Il sospetto di presenza di metastasi polmonari nel corso del follow-up del paziente oncologico può essere posto anche da un Rx torace, ma il completamento della stadiazione non può prescindere dall'esecuzione di TC total-body con mdc e/o PET-TC.

Molti studi hanno evidenziato la superiorità in termini di accuratezza e sensibilità della PET/TC rispetto alla TC nello studio del mediastino (11), nella diagnosi di natura del nodulo polmonare solitario (12) e nella individuazioni di lesioni a distanza (13).



Per tali motivi la PET-TC è l'esame che più di qualunque altro ha la capacità di confermare la natura neoplastica di una lesione polmonare e di escludere la presenza di ulteriori lesioni a distanza consentendo in questo modo di catalogare il paziente come oligometastatico.

Al presente i criteri di selezione dei pazienti metastatici che ancora possano beneficiare di trattamenti SRT sono essenzialmente clinici e comprendono l'intervallo libero da malattia superiore ai 12 mesi, le dimensioni e il numero di lesioni metastatiche (inferiore a 3-5), il controllo del tumore primario e la sua istologia favorevole, il performance status, nonché le alte dosi radianti erogabili ( $BED_{10} > 100\text{Gy}$ ) (14).

Molti studi hanno evidenziato che il LC non correla con la OS (5-7).

Questa differenza tra LC e OS dimostra che in molti pazienti la SRT consente di controllare la localizzazione polmonare della malattia senza però perseguire una eradicazione della malattia neoplastica a causa della persistenza/progressione della malattia sistemica microscopica. In questi pazienti l'integrazione tra terapie eradicative locali e terapie sistemiche potrebbe essere utile, anche se tale aspetto non è stato al presente codificato. In futuro potrà essere utile l'identificazione di biomarcatori circolanti; ad esempio la presenza di alcuni specifici microRNA (miRNA) nel sangue periferico di pazienti oligometastatici sembra correlata con fenotipi a diversa aggressività biologica e capacità di metastatizzazione (15-16).

### **Esami per la pianificazione del trattamento**

L'acquisizione dell'immagine di pianificazione richiede l'utilizzo di tomografi computerizzati con acquisizione volumetrica (Multidetettori) affinché non vi siano gap nella ricostruzione anatomica. In alcuni Centri si ricorre all'uso del mdc endovena e all'opacizzazione dell'esofago, in situazioni di localizzazione centrale del target. La TC deve essere acquisita con il paziente in posizione di trattamento, con scansione di 2-3 mm, comprendendo tutto il volume polmonare; la posizione del paziente deve essere quanto più possibile confortevole e riproducibile con le braccia sollevate così da consentire l'ingresso dei fasci/archi di irradiazione lungo tutta la circonferenza del torace.

Sono disponibili molteplici sistemi che consentono la riproducibilità del trattamento, assicurando la necessaria immobilizzazione del paziente quali body frame, vacuum mold, tecniche di compressione addominale, sistemi termoplastici. Per dettagli relativi a questi sistemi si fa riferimento al Capitolo 3.

Poiché le strutture toraciche, sia pure con valori differenti dall'apice alle basi, mostrano importanti movimenti respiratori, si consiglia di acquisire le immagini TC utilizzando le modalità di correzione dell'organ motion che saranno poi impiegate in fase di delivery. A questo proposito esistono diverse modalità già descritte nel Capitolo 3.

## Contouring

La segmentazione delle strutture anatomiche e la loro ricostruzione in 3D è l'irrinunciabile presupposto per la successiva pianificazione.

Le metastasi polmonari, diversamente dal tumore primitivo, non hanno un accrescimento di tipo infiltrativo, ma espansivo. Ciononostante il miglior riconoscimento dei contorni della lesione richiede l'utilizzo di una finestra per il parenchima. I trattamenti SRT richiedono il contornamento del solo GTV cui aggiungere minimi margini (2-5 mm) per le possibili incertezze del trattamento. Come detto precedentemente, l'organ motion respiratorio deve esser gestito a parte (gating, tracking, o breath hold) e l'espansione ulteriore del GTV sarà considerata soltanto nel caso di costruzione di un internal target volume (ITV) respiratorio per trattamenti in free breathing.

La delineazione del GTV segue le stesse regole della segmentazione del tumore polmonare primitivo e richiede una attenta procedura manuale che può avvalersi anche di procedure di fusione con immagini PET. Ciò che rende interessante l'uso della PET per la definizione del tumor volume è l'informazione funzionale-metabolica. La PET infatti consente di definire il BTV (Biological Tumor Volume) il quale, risultando statisticamente spesso più piccolo (17-18) rispetto ai volumi identificati sulle immagini TC, consente di ridurre l'irradiazione dei tessuti sani.

La segmentazione su immagini PET può basarsi su un approccio di tipo qualitativo o quantitativo. Il primo è fortemente influenzato dall'ampia soggettività dell'interpretazione delle immagini da parte dell'operatore mentre il secondo, ricorrendo a parametri numerici quali il SUV (standard uptake value) e il thresholding, riesce drasticamente a ridurre la variabilità inter-osservatore (19). Ad oggi nessuno dei sopracitati metodi di segmentazione è stato validato.

Gli OARs del distretto toracico sono rappresentati da esofago, midollo spinale, polmoni, cuore, bronchi, grossi vasi, coste.

Il contornamento degli organi paralleli, come il parenchima polmonare, richiede una ricostruzione dell'intero volume di entrambi i lati essendo i relativi constraints espressi come dose/volume, contrariamente a quanto avviene per gli organi seriali come l'esofago o il midollo spinale in cui il valore di riferimento è la dose massima puntuale.

Per quanto riguarda i polmoni è essenziale estrapolare il volume polmonare sano (ottenuto escludendo dal volume polmonare il GTV) in quanto molti constraints si riferiscono alla sola parte di organo ventilante e non all'organo in toto.

Il ricorso al PRV può essere considerato per gli organi seriali quali midollo spinale e esofago (20-21).

Il notevole numero di sezioni da contornare rende molto utili i software di autocontouring per il contornamento della superficie corporea e degli OARs.

## **Dosi, frazionamenti, constraints suggeriti**

La mancanza di studi randomizzati non consente di avere delle precise indicazioni sui livelli di dose e i frazionamenti da impiegare. I dati di letteratura forniscono delle informazioni eterogenee come pure abbastanza eterogenea è la selezione dei pazienti.

Numerosi sono gli studi relativi alla SRT nel trattamento di metastasi polmonari che mostrano eterogeneità di prescrizione (all'isocentro o all'isodose) e dosi variabili, ad esempio 45-60Gy/3fraz, 48Gy/4fraz, 50Gy/5fraz, 33Gy/6fraz (22-33). In letteratura sono anche presenti studi di SRT in dose singola per metastasi toraciche che propongono dosi variabili da 15 a 30 Gy (34-39). E' stato ipotizzato un vantaggio della SRT frazionata (40) nel trattamento di lesioni più voluminose, nelle quali acquisiscono importanza i fenomeni della riossigenazione e redistribuzione. Nonostante la discordanza di opinioni sul frazionamento da adottare, la maggior parte degli autori sottolinea la necessità di utilizzare una dose in cui siano garantiti valori di  $BED_{10} > 100$  Gy per ottenere un buon controllo locale della malattia (41-45). Sebbene i calcoli siano stati effettuati considerando un rapporto alfa/beta pari a 10 va detto che tale scelta è abbastanza arbitraria e che alcuni Autori, basandosi su parametri radiobiologici estrapolati da dati sul LC di malattia relativi a più di 3700 pazienti, sostengono che il valore di alfa/beta per le metastasi polmonari possa essere anche superiore a 10 Gy (46).

Una review prodotta da Siva et al. (47) non ha mostrato differenze in termini di outcome e tossicità tra i regimi frazionati e quelli in singola dose nel trattamento delle metastasi polmonari. L'unico studio randomizzato di confronto tra le due schedule è stato condotto su pazienti trattati per tumori primitivi polmonari e non ha comunque evidenziato differenze significative (48).

Informazioni importanti sono attese dallo studio randomizzato di fase II del TransTasman Radiation Oncology Group (TROG) che confronta le differenze in termini di tossicità tra la SRT in frazione unica e quella in regime frazionato nel trattamento di pazienti con metastasi polmonari (49).

A differenza di quanto descritto per i frazionamenti, il criterio di prescrizione della dose sembra invece godere di dati abbastanza validati. La maggior parte degli studi in letteratura indica valori del 70-80% come isodose di riferimento per la prescrizione, assicurando una dose "ablativa" alla periferia con alti valori necrotizzanti all'isocentro, favorendo in tal modo un ripido gradiente di dose al di fuori del target.

Maggiore uniformità emerge per quanto riguarda le dosi limite agli OARs adottate dai vari studi. Si suggeriscono come possibile riferimento nella pratica clinica i dati tratti dall'AAPM101 (50) (vedi capitolo 4) e dello studio di Navarra et al. (51) (Tabella 1).

Tabella 1

Polmone tot sano-PTV	V5	<30%
	V10	< 20%
	V20	<10%
	Dose media	<4Gy
Polmone contro- e omo-laterale	V5	<30%
	V10	<20%
	V20	<10%
	Dose media	<4Gy
Midollo	D1%	<20Gy
Cuore	D1%	<30Gy
Esofago	D1%	<30Gy

Molti autori hanno evidenziato come i trattamenti SRT su lesioni centrali siano spesso associati a maggiori rischi di tossicità a carico delle strutture mediastiniche (37, 52-53), mentre i trattamenti su lesioni periferiche possano comportare un maggiore rischio di fratture costali. Pertanto, recentemente, sono stati proposti altri constraints per trachea (54), bronchi (55) grossi vasi (56), parete toracica (57) ed esofago (58). Le dosi massime relative al rischio di stenosi consigliate a trachea, bronco principale, bronco lobare e bronco segmentario espresse in EQ2 sono rispettivamente 93 Gy, 103 Gy, 124 Gy e 121 Gy. Maggiore resistenza sembrano avere aorta e grossi vasi per i quali una dose massima di 52,5 Gy in 5 frazioni sembra associata ad un rischio di tossicità di grado 2-5 del 1,2% e una dose massima di 45 Gy in 3 frazioni al 2,3%. In base al lavoro di Stam et al. (59) l'esposizione ad alte dosi della porzione superiore del cuore e dei grossi vasi correlerebbe più dell'esposizione di altre sedi anatomiche con il rischio di morte non cancro-relata. Per trattamenti effettuati in 5 frazioni, la probabilità del 50% di sviluppare esofagiti di grado 2 e 3 sembra associata rispettivamente ad una  $D_{1cm^3}$  di 32,9 Gy e 50,7 Gy, e a una dose massima di 43,4 Gy e 61,4 Gy. Va però sottolineato come la tossicità esofagea possa essere influenzata dall'associazione con trattamenti chemioterapici. I constraints da applicare alla parete toracica non sono univoci sia a causa della non uniformità nella definizione anatomica di "parete toracica" sia per le differenti tipologie di tossicità descritte che sfumano da semplice dolore toracico, a frattura costale senza dolore, a frattura costale con dolore. La possibilità di sviluppare fratture costali asintomatiche aumenta il rischio di una sottostima della loro reale incidenza. Ad ogni modo Kimsey et al. (57) ha quantificato un rischio di tossicità di grado 2 del 10% e 50% rispettivamente con  $D_{70cm^3}$  di 16,2Gy e 65,1Gy in 4 frazioni, e con  $D_{2cm^3}$  di 43 Gy e 87,9 Gy in 4 frazioni. Stephans et al.

(60) ha proposto una  $V30 < 30 \text{ cm}^3$  e  $V60 < 3 \text{ cm}^3$  per mantenere il rischio di tossicità alla parete toracica inferiore al 10-15%. Lo studio più corposo in letteratura sulle tossicità costale è stato prodotto da Andolino et al. (61) secondo il quale la dose massima a parete e coste dovrebbe essere inferiore a 50 Gy, e meno di  $5 \text{ cm}^3$  di parete dovrebbero ricevere dosi  $> 40$  Gy. Per quanto riguarda le lesioni centrali nelle cosiddette “no flying zone” il problema è stato recentemente molto ridimensionato (62-66).

### **Risultati e rivalutazione strumentale della risposta**

Le alte dosi comunemente usate nella SRT portano spesso a creare aree di fibrosi polmonare (67) che possono rendere difficile la valutazione della risposta con la normale TC. Non è infrequente che una rivalutazione condotta con TC possa portare a evidenziare lesioni più grandi rispetto a quella neoplastica iniziale proprio a causa della fibrosi radioindotta. Timmerman et al. (68) hanno stimato che in circa il 25% dei casi trattati con SRT si assiste ad un aumento dell'area solida descritta alla TC, ma che soltanto nel 16% di questi casi l'esame biptico consente di dimostrare una reale progressione di malattia.

In tale scenario è intuitivo come nella valutazione della risposta al trattamento la PET-TC sembri preferibile alla TC in quanto il metabolismo rappresenta un marker di risposta più affidabile rispetto all'esame morfologico (69) grazie alla sua maggiore capacità di discriminare tra fibrosi/atelettasia e patologia neoplastica (70). Va però sottolineato che il ricorso alla PET-TC nella stadiazione della malattia metastatica non è ad oggi stato validato e che anzi alcuni autori (71) hanno evidenziato la persistenza di uno stato di flogosi a 48 mesi in circa il 50% dei pazienti trattati con SRT e che dunque una metodica di imaging funzionale potrebbe non essere la più indicata per la valutazione della risposta. Per evidenti motivi rappresentati dalla possibile presenza di flogosi post-attinica è consigliabile effettuare la PET-TC a distanza di alcuni mesi dalla fine del trattamento radiante (72). Le percentuali di LC sono estremamente incoraggianti. Dalla review di Siva et al. (47) emergono percentuali a 2 anni di LC del 91% e OS del 54,5%.

Il confronto tra SRT in dose singola e frazionata ha evidenziato risultati contrastanti. Wulf et al. (3) hanno evidenziato un vantaggio nel LC della singola frazione rispetto a regimi frazionati (100% vs 90%), dato non evidenziato invece da Ricardi et al. (6) che hanno riportato un LC a 2 anni dell'89% e OS del 66,5% con entrambi gli schemi.

Fritz et al. (38) hanno descritto un LC del 87%, in linea con i dati di Osti et al. (73) che ha riportato un LC del 89,1% e 82,1% a 1 e 2 anni. Osti et al. hanno anche dimostrato che il LC sarebbe influenzato dalle dimensioni della lesione ( $< 10 \text{ cm}^3$ ) e dal tipo istologico con un vantaggio per NSCLC, colon e mammella rispetto a melanoma, rene e sarcoma. L'OS si è attestata attorno a

valori di 78,4%, 65,1%, 47,8% a 1, 2 e 3 anni (39). Casamassima et al. (74) in uno studio su 279 pazienti trattati con SRT per oligometastasi polmonari, hanno riscontrato un LC dell'89% con 30 Gy in 3 frazioni prescritti all'isodose del 70%. Il LC risulta influenzato solo dal valore della  $BED_{10}>100$ . Per l'OS hanno significato statistico il tumore primitivo controllato, metastasi metacrone *vs* sincrone e l'uso della chemioterapia dopo SRT. Tra gli studi con regime frazionato spicca per numerosità del campione il lavoro di Ricco et al. (42) che ha descritto un LC a 1, 3 e 5 anni di 80,4%, 58,9% e 46,3%. Fattori prognostici positivi per il LC sono risultati la dose ( $BED_{10}>100$ Gy) e le dimensioni della lesione ( $<11\text{ cm}^3$ ). Dallo stesso lavoro emergono valori di OS a 1, 3 e 5 anni di 74,1%, 33,3% e 21,8%, in linea con quelli descritti da Inoue et al. (75) sui quali sembra avere un peso il tipo istologico con un vantaggio prognostico di mammella rispetto a colon e polmone. Rusthoven et al. (76), riportano valori di LC di 100% e 96% a 1 e 2 anni, sostanzialmente in linea con i dati emersi dalla review di Alongi et al. (77), mentre leggermente più bassi sono quelli descritti da January et al. (78) con LC di 86%, 75% e 62% a 1, 2 e 3 anni.

Nei restanti studi in letteratura il LC si attesta attorno al 90% a 2 anni (3, 31), mentre più variabili sono i dati della OS a 2 anni con valori che oscillano dal 47% di Inoue et al. (75) al 73% di Navarra et al. (51), al 84,3% di Norihisa et al. (31) forse perché influenzati dalla presenza di malattia extratoracica e dal tipo istologico.

In sintesi, dall'analisi di questi dati, emerge che tra i fattori che influenzano il LC ci sono la  $BED_{10}$  (cut-off variabile da 100 Gy di Onishi et al. (79) e di Olsen et al. (80) a 105 Gy di Grills et al. (81) a 112,5 Gy di January et al. (78)), il volume tumorale (31,82-83), l'istologia (vantaggio per mammella rispetto a colon e fegato) (3,29,42,74), la posizione della lesione con un vantaggio a favore delle periferiche (77-84).

Anche l'OS sembra essere influenzata dal tipo istologico, (Ricco et al. (42) descrivono sopravvivenze mediane di 30 mesi per il colon, 26 mesi per la mammella, 22 mesi per il polmone e le altre istologie), dalle dimensioni (6,29,85) della lesione (con cut-off di  $2\text{ cm}^3$ ), dalla disease-free survival (con cut-off di 12 mesi) (75), dal numero delle lesioni (39,82,86), dalla presenza di malattia extratoracica (69) e dal KPS (75).

È pertanto evidente come sia importante la corretta selezione del paziente che in base ai parametri sopra riportati potrebbe realmente beneficiare del trattamento SRT; allo scopo di standardizzare la scelta, alcuni autori stanno cercando di definire un nomogramma che possa predire i vantaggi in singoli gruppi di pazienti in termini di OS (87).

La scelta degli esami strumentali da utilizzare in corso di follow-up nel paziente trattato con SRT per metastasi polmonari dipende dalla neoplasia primitiva che ha generato le metastasi ed è

condizionato dalla presenza o meno di efficaci terapie di salvataggio a cui il paziente potrebbe ricorrere in caso di diagnosi precoce di ripresa di malattia locale o a distanza.

### **Tossicità del trattamento**

Se i constraints di dose per gli OARs vengono tassativamente osservati, la tossicità dei trattamenti SRT per pazienti oligometastatici in sede polmonare è riportata in tutti gli studi come lieve (6,74,88,89).

I dati emersi dalla review di Siva et al. (47) condotta su 29 studi mostra percentuali di tossicità G3 o superiore del 2,6-4%; in base allo studio di Inoue et al. (75) la probabilità cumulativa a 1 e 2 anni di sviluppare polmonite è dell'ordine rispettivamente del 12% e 20% per il grado 2, e del 4% e 10% per il grado 3 e 4.

La polmonite di grado 1, quando analizzata, è presente in pressoché tutti gli studi di SRT (5). Lo studio condotto da Janvary et al. (78) su 130 pazienti ha registrato tossicità di grado 3 o superiore nel 2% in acuto e nel 5% in cronico, in linea con altri dati della letteratura (75,90).

Nel lavoro pubblicato da Ricardi et al. (6) soltanto 1 paziente dei 61 trattati ha sviluppato polmonite di grado 3.

I valori di tossicità aumentano nel trattamento di lesioni centrali (68), di dimensioni superiori ai 5 cm (91) o nei trattamenti effettuati in tempi ravvicinati rispetto alla chemioterapia con gemcitabina (92).

La tossicità tardiva più frequente riscontrata nei 20 pazienti trattati da Lischalk et al. (93) per metastasi a localizzazione centrale è stata l'atelettasia, la cui patogenesi sembra essere correlata alla dose massima al bronco principale; l'autore conclude asserendo che la SRT su lesioni metastatiche centrali alla dose di 35-40 Gy in 5 frazioni è un trattamento safe, ma particolare attenzione va posta nel limitare punti caldi a livello dell'albero bronchiale.

Nelle tabelle sottostanti sono riportati i dati di tossicità osservati nei più significativi lavori in letteratura sulla SRT per metastasi polmonari in regime frazionato (Tabella 2) e in frazione unica (Tabella 3).

Tabella 2

Studio	Dose totale/n°frazioni	Localizzazione	Tossicità
Nagata, 2001 (24)	48 Gy/4; 40 Gy/4	Centrale e periferica	Nessuna G3-4

Onimaru, 2003 (25)	48 Gy/8	Centrale e periferica	1 G5 esofago 1 G2 dolore toracico
Song, 2005 (26)	45 Gy/3; 27 Gy/3	Centrale e periferica	G1 = 29% G3-4 = 0%
Yoon, 2006 (27)	48 Gy/4; 30 Gy/3	Centrale e periferica	G3-4 = 0%
Aoki, 2007 (28)	54 Gy/6	Centrale e periferica	G3-4 = 0%
Milano, 2008 (29)	50 Gy/10	Centrale e periferica	Versamento pericardico G2 = 6% Versamento pericardico G3 = 2%
Norihisa, 2008 (31)	48 Gy/4; 60 Gy/5	Centrale e periferica	Tox muscolo scheletrica G3 0 6% Polmonite G2 = 12%
Brown, 2008 (32)	60 Gy/4	Centrale e periferica	Polmonite G4 in 1 pz
Salazar, 2008 (33)	40 Gy/4	Centrale e periferica	Tox G2 = 7% Tox G3-4 = 0%
Wulf, 2005 (36)	37,5 Gy/3; 30 Gy/3; 28 Gy/4; 35 Gy/5; 48 Gy/8; 26 Gy/1	Centrale e periferica	Percentuale totale di polmonite: 3%



Rusthoven, 2009 (76)	60 Gy/3	Periferica	Tox G2 = 10.5%  Tox G3 = 7.9%  Tox 4 = 0%
----------------------	---------	------------	---

Tabella 3

Studio	Dose totale	Localizzazione	Tossicità
Le et al. (24)	15 – 30 Gy	Centrale e periferica	Pneumotorace 19% con fiducial insertion (comprende anche NSCLC)
Nakagawa, 2000 (34)	20 Gy	Centrale e periferica	Non G3 o superiore
Hara, 2002 (35)	20 Gy; 25 Gy; 27,5 Gy; 30 Gy	Centrale e periferica	Polmonite G3 9%  Polmonite G2 18 %
Wulf, 2005 (36)	26 Gy	Centrale e periferica	Non G3 o superiore
Fritz, 2006 (38)	30 Gy	Periferica	73% polmonite radiologica
Hof, 2007 (39)	12 – 30 Gy	Centrale e periferica	Polmonite G3 5%

## BIBLIOGRAFIA

1. Chang HJ, Ko HL, Lee CY, et al. Hypofractionated radiotherapy for primary or secondary oligometastatic lung cancer using tomotherapy. *Radiat Oncol*, 2012;7:222

2. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:37-49
3. Oh D, Ahn YC, Seo JM, et al. Potentially curative stereotactic body radiation therapy (SBRT) for single or oligometastasis to the lung. *Acta Oncol* 2012;51:596-602
4. Rieber J, Streblov J, Uhlmann L, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases-A pooled analysis of the German working group “stereotactic radiotherapy”. *Lung Cancer* 2016; 97:51-58
5. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1579-1584
6. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer* 2012;75:77-81
7. Filippi AR, Badellino S, Guarneri A, et al. Outcome of single fraction stereotactic ablative radiotherapy for lung metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2014;13:37-45
8. Lester-Coll NH, Rutter CE, Biedsoe TJ, et al. Cost-effectiveness of surgery, stereotactic body radiation therapy, and systemic therapy for pulmonary oligometastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:663-672
9. Navarria P, De Rose F, Ascolese AM. SBRT for lung oligometastases: Who is the perfect candidate? *Rep Pract Oncol Radiother* 2015;20: 446-453
10. Palma DA, Olson RA, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for the comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): Results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: S3-S4
11. Gould MK, Kuschner WG, Rydzack CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:879-892
12. Sim YT, Poon FW. Imaging of solitary pulmonary nodule - A clinical review. *Quant Imaging Med Surg* 2013;3:316-326
13. Gao G, Gong B, Shen W. Meta-analysis of the additional value of integrated 18FDG PET-CT for tumor distant metastasis staging: comparison with 18FDG PET alone and CT alone. *Surg Oncol* 2013;22:195-200
14. Inoue T, Oh RJ, Shiomi H, et al. Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases. Prognostic factors and adverse respiratory events. *Strahlenther Onkol* 2013;189:285-292
15. Kolenda T, Guglas K, Rys M, et al. Biological role of long non-coding RNA in head and neck cancers. *Rep Pract Oncol Radiother* 2017; 22:378-388

16. Xu SH, Yang YL, Han SM, et al. MicroRNA-9 expression is a prognostic biomarker in patients with osteosarcoma. *World J Surg Oncol* 2014;12:195
17. Grills IS, Yan D, Black QC, et al. Clinical implications of defining the gross tumor volume with combination of CT and 18FDG-positron emission tomography in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:709-719
18. Spratt DE, Diaz R, McElmurray J, et al. Impact of FDG PET/CT on delineation of the gross tumor volume for radiation planning in non-small-cell lung cancer. *Clin Nucl Med* 2010; 35:237-243
19. Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, et al. Current status of PET/TC for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2007;57:125-134
20. ICRU Report 62, Prescribing, recording and reporting photon beam therapy.
21. ICRU Report 91, Prescribing, Recording, and Reporting of Stereotactic Treatments with Small Photon Beams, available at <https://icru.org/link-index>
22. Blomgren H, Lax L, Naslund I, et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995; 34:861-870
23. Uematsu M, Shioda A, Tahara K, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer* 1998; 82:1062-1070
24. Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for extracranial tumors using a stereotactic body frame. *Igaku Butsuri* 2001;21:28-34
25. Onimaru R, Shirato H; Shimizu S, et al. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:126-135
26. Song DY, Benedict SH, Cardinale RM, et al. Stereotactic body radiation therapy of lung tumors: preliminary experience using normal tissue complication probability-based dose limits. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:591-596
27. Yoon SM, Choi EK, Lee SW, et al. Clinical results of stereotactic body frame based fractionated radiation therapy for primary or metastatic thoracic tumors. *Acta Oncol* 2006; 45:1108-1114
28. Aoki M, Abe Y, Condo H, et al. Clinical outcome of stereotactic body radiotherapy of 54 Gy in nine fractions for patients with localized lung tumor using a custom-made immobilization system. *Radiat Med* 2007; 25:289-294

29. Milano MT, Katz AW, Muhs Ag, et al. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* 2008; 112:650-658
30. Okunieff P, Deterse AL, Philip A, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol* 2006; 45:808-817
31. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:398-403
32. Brown W, Wu X, Fowler J, et al. Lung metastases treated by CyberKnife image-guided robotic stereotactic radiosurgery at 41 months. *South Med J* 2008; 101:376-382
33. Salazar OM, Sandhu TS, Lattin PB, et al. Once-weekly, high-dose stereotactic body radiotherapy for lung cancer: 6-year analysis of 60 early-stage, 42 locally advanced, and 7 metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:707-715
34. Nakagawa K, Aoki Y, Tago M, et al. Megavoltage CT-assisted stereotactic radiosurgery for thoracic tumors: original research in the treatment of thoracic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:449-457
35. Hara R, Itami J, Kondo T, et al. Stereotactic single high dose irradiation of lung tumors under respiratory gating. *Radiother Oncol* 2002; 63:159-163
36. Wulf J, Baier K, Mueller G, et al. Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother Oncol* 2005; 77:83-87
37. Le QT, Loo BW, HO A, et al. Results of phase I dose-escalation study using single-fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors. *J Thorac Oncol* 2006; 1:802-809
38. Fritz P, Kraus HJ, Muhlneckel W, et al. Stereotactic, single-dose irradiation of stage I non-small cell lung cancer and lung metastases. *Radiat Oncol* 2006; 1:30
39. Hof H, Hoess A, Oetzel D, et al. Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlenther Onkol* 2007; 183:673-678
40. Lindblom E, Antonovic L, Dasu A, et al. Treatment fractionation for stereotactic radiotherapy of lung tumours: a modelling study of the influence of chronic and acute hypoxia on tumour control probability. *Radiat Oncol* 2014; 9:149
41. Casamassima F, Masi L, Bonucci I, et al. Stereotactic radiotherapy for lung nodules: relevance of BED values for evaluation of results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: S473 (Suppl 3)
42. Ricco A, Davis J, Rate W, et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch® patient Registry's experience. *Radiat Oncol* 2017;12:35

43. Arcangeli S, Falcinelli L, Bracci, S, et al. Treatment outcomes and patterns of radiologic appearance after hypofractionated image-guided radiotherapy delivered with helical tomotherapy (HHT) for lung tumours. *Br J Radiol* 2017; 90:20160853
44. Falkson CB, Vella ET, Yu E, et al. Guideline for radiotherapy with curative intent in patients with early-stage medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2017; 24:e44-e49
45. Shirata Y, Jingu K, Koto M, et al. Prognostic factors for local control of stage I non-small-cell lung cancer in stereotactic radiotherapy: a retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2012; 7:182
46. Klement RJ. Radiobiological parameters of liver and lung metastases derived from tumor control data of 3719 metastases. *Radiother Oncol* 2017;123:218-226
47. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1091-1099
48. Videtic GM, Hu C, Singh AK, et al. A randomized phase 2 study comparing 2 stereotactic body radiation therapy schedules for medically inoperable patients with stage i peripheral non-small cell lung cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 3:757-764
49. Siva S, Kron T, Bressel M, et al. A randomised phase II trial of stereotactic ablative fractionated radiotherapy versus radiosurgery for oligometastatic neoplasia to the lung (TROG 13.01 SAFRON II). *BMC Cancer* 2016; 16:183
50. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37:4078-4101
51. Navarria P, Ascolese AM, Tomatis S, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in lung oligometastatic patients: role of local treatments. *Radiat Oncol* 2014; 9:91
52. Shanne DH, Nestle U, Allgauer M, et al. Stereotactic body radiotherapy for centrally located stage I NSCLC: a multicenter analysis. *Strahlenther Onkol* 2015; 191:125-132
53. Kavanagh BD, McGarry RC, Timmerman RD, et al. Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastases. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16:77-84
54. Hanna GG, Murray L, Patel R, et al. UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018; 30:5-14
55. Duijm M, Schillemans W, Aerts JG, et al. Dose and volume of the irradiated main bronchi and related side effects in the treatment of central lung tumors with stereotactic radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26:140-148
56. Xue J, Kubicek G, Patel A, et al. Validity of current stereotactic body radiation therapy dose constraints for aorta and major vessels. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26:135-139

57. Kimsey F, McKay J, Gefter J, et al. Dose-response model for chest wall tolerance of stereotactic body radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26:129-134
58. Nuyttens JJ, Moiseenko V, McLaughlin M, et al. Esophageal dose tolerance in patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26:120-128
59. Stam B, Peulen H, Guckenberger M, et al. Dose to heart substructures is associated with non-cancer death after SBRT in stage I-II NSCLC patients. *Radiother Oncol* 2017; 123:370-375
60. Stephans KL, Djemil T, Tendulkar RD, et al. Prediction of chest wall toxicity from lung stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:974-980
61. Andolino DL, Forquer JA, Henderson MA, et al. Chest wall toxicity after stereotactic body radiotherapy for malignant lesions of the lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:692-697
62. Oskan F. The quality of toxicity reporting and the story of the lung SBRT “No-Fly Zone”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 514-515
63. Oskan F. Does reluctance to deliver SBRT to the central chest result from meaningful inference? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88:975-977
64. Mangona VS, Aneese AM, Marina O, et al. Toxicity after central versus peripheral lung SBRT a propensity score matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91 (1): 124-132.
65. Chang JY, Li QQ, Xu QY et al. SBRT for centrally located early stage or isolate parenchymal recurrences of NSCLC: How to fly in a “no fly zone”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88 (5):1120-8.
66. Jereczek-Fossa BA, Muto M, Durante S, et al. Stereotactic body radiation therapy for mediastinal lymph node metastases: how do we fly in a 'no-fly zone'? *Acta Oncol* 2018; 57:1532-1539
67. Timmerman RD, Story M. Stereotactic body radiation therapy: a treatment in need of basic biological research. *Cancer J* 2006; 12:19-20
68. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4833-4839
69. Potgen C, Levegrun S, Theegarten D, et al. Value of 18FDG-PET/CT in non small cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12:97-106
70. Mac Manus MP, Hicks RJ. PET scanning in lung cancer: current status and future directions. *Semin Surg Oncol* 2003; 21(3):149-155.

71. Henderson MA, Hoopes DJ, Fletcher JW, et al. A pilot trial of serial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:789-795
72. Delbeke D, Martin WH, Patton JA, et al. Practical FDG imaging. A teaching file, 2002
73. Osti MF, Carnevale A, Valeriani M, et al. Clinical outcomes of single dose stereotactic radiotherapy for lung metastases. *Clin Lung Cancer* 2013; 14:699-703
74. Casamassima F, Menichelli C, Pastore G, et al. SABR for Oligometastatic patients on the lung: Clinical experience on 279 patients (647 Lesions). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99(2):E444
75. Inoue T, Oh RJ, Shiomi H, et al. Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases. Prognostic factors and adverse respiratory events. *Strahlenthe Onkol* 2013; 189:285-292
76. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27:1579-1584
77. Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, et al. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist* 2012; 17:1100-1107
78. January ZL, Jansen N, Baart V, et al. Clinical outcomes of 130 patients with primary and secondary lung tumors treated with cyberknife robotic stereotactic body radiotherapy. *Radiol Oncol* 2017; 51:178-186
79. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007; 2:s94-100
80. Olsen JR, Robinson CG, El Naqa I, et al. Dose-response for stereotactic body radiotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:e299-303
81. Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2012; 7:1382-1393
82. Wersall PJ, Blomgren H, Lax I, et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2005; 77:88-95
83. Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol* 2011; 6:34
84. van der Voort van Zyp NC, Prévost JB, Hoogeman MS, et al. Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome. *Radiother Oncol* 2009; 91:296-300

85. Kang JK, Kim MS, Kim JH, et al. Oligometastases confined one organ from colorectal cancer treated by SBRT. *Clin Exp Metastasis* 2010; 27:273-278
86. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* 2012; 118:2962-2970
87. Tanadini-Lang S, Rieber J, Filippi AR, et al. Nomogram based overall survival prediction in stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic lung disease. *Radiother Oncol* 2017; 123:182-188
88. Takahashi W, Yamashita H, Omori M, et al. The feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for centrally-located lung tumors. *Anticancer Res* 2013; 33:4959-4964
89. Chi A, Jang SY, Welsh JS, et al. Feasibility of helical tomotherapy in stereotactic body radiation therapy for centrally located early stage non-small-cell lung cancer or lung metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:856-862
90. Vahdat S, Oermann EK, Collins SP, et al. CyberKnife radiosurgery for inoperable stage IA non-small cell lung cancer: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography serial tumor response assessment. *J Hematol Oncol* 2010; 3:6
91. McGarry RC, Papiez L, Williams M, et al. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1010-1015
92. Le QT, Loo BW, Ho A, et al. Results of a phase I dose-escalation study using single-fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors. *J Thorac Oncol* 2006; 1:802-809
93. Lischalk JW, Malik RM, Collins SP, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for high-risk central pulmonary metastases. *Radiat Oncol* 2016; 11:28



## **9. FEGATO**

### **Incidenza**

Il fegato rappresenta il primo sito di metastasi nel 15-25% dei pazienti affetti da neoplasie del colon-retto. La malattia metastatica è limitata al solo parenchima epatico nel 40% dei casi, come dimostrato da reperti autoptici (1), e si manifesta in maniera sincrona al primitivo nel 10-20% dei casi (2). Uno studio di popolazione condotto su 3655 pazienti con carcinoma del colon-retto ha riportato una maggior incidenza di metastasi epatiche in pazienti di età inferiore a 55 anni (19,8%), di sesso maschile (15,9%) e affetti da carcinoma del colon (14,8%). L'incidenza cumulativa a 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 4,3%, 12%, e 16,5% (3). Il fegato rappresenta uno dei primi siti di comparsa di lesioni secondarie anche per il carcinoma del polmone e della mammella. Hoe et al (4), in uno studio condotto su 912 pazienti affette da carcinoma della mammella, hanno dimostrato un rischio di sviluppare metastasi epatiche del 5,2%.

Le metastasi epatiche sono più rare per altre neoplasie come vescica, esofago, distretto cervico-cefalico, pancreas, e per rare forme tumorali, quali i tumori neuroendocrini e gli adenocarcinomi dell'ovaio (1).

### **Esami di stadiazione iniziale e selezione del paziente candidabile a SRT**

Una valutazione accurata della patologia metastatica del fegato è importante per pianificare un corretto trattamento. L'ecografia convenzionale rappresenta la prima indagine, grazie alle sue caratteristiche di non invasività e ripetibilità. La sensibilità dell'ecografia nell'identificazione delle metastasi epatiche varia tra il 53 e l'84%; tali valori scendono a meno del 20% qualora le metastasi presentino un diametro <1cm (5). Le possibilità diagnostiche della metodica possono essere incrementate dalla funzione di eco-color-doppler e dall'imaging armonico. L'eco-color-doppler permette di determinare la presenza di flusso nei singoli vasi e di caratterizzare il flusso. Poiché le alterazioni del flusso dell'arteria epatica/vena porta sono associate all'angiogenesi tumorale (6), la loro valutazione risulta molto utile per lesioni di piccole dimensioni, non visualizzabili agli esami standard. L'imaging armonico (7) permette di migliorare il rapporto segnale rumore, riduce gli artefatti delle immagini, aumenta la risoluzione di contrasto e rende possibile l'utilizzo di mdc di seconda generazione che permettono di seguire, in tempo reale, l'intera dinamica del contrast enhancement di lesioni epatiche focali. La TC con mdc è l'esame di riferimento per lo studio delle lesioni epatiche. Presenta numerosi vantaggi quali rapidità dell'esame e la ridotta suscettibilità al movimento, data la natura dell'acquisizione delle immagini. Nella maggior parte dei casi, la fase venosa risulta essere sufficiente nell'identificazione delle metastasi epatiche ma, in caso di tumori

ipervascolarizzati quali i carcinomi neuroendocrini, il melanoma e il carcinoma renale a cellule chiare, la fase arteriosa dovrebbe accompagnare quella venosa (8).

La RM, grazie all'elevato soft-tissue contrast, spesso consente di meglio caratterizzare, rispetto alla TC, lesioni di piccole dimensioni, soprattutto se presenti in un fegato steatosico, e differenziare piccole cisti da lesioni solide (9). Tuttavia, i dati di letteratura sulla sensibilità e specificità della RM sono a volte discordanti e influenzati anche dal tipo di mdc utilizzato (10).

Numerosi studi hanno valutato il ruolo della FDG-PET nell'identificazione di metastasi epatiche a partenza da primitivi diversi, riportando ampi range di sensibilità (54-100%) e specificità (58%-100%) (11), che possono dipendere dall'istologia del tumore primitivo e dalla sede e dimensioni della metastasi. Tuttavia, in base ai risultati ottenuti, alla maggiore diffusione sul territorio e al minor costo, RM e TC sembrano essere da preferire per il corretto inquadramento del paziente. La PET-TC mantiene un ruolo complementare anche in considerazione della possibilità di individuare metastasi extraepatiche (12).

Il trattamento radioterapico di lesioni epatiche è stato sempre limitato dalla radiosensibilità del tessuto epatico normale, dalla vicinanza di OARs come lo stomaco, duodeno e rene destro. Per molto tempo è stato quindi impossibile trattare le lesioni secondarie epatiche con alte dosi, necessarie per ottenerne l'ablazione. Gli sviluppi tecnologici della radioterapia hanno significativamente aumentato le possibilità di transizione da trattamenti radioterapici puramente palliativi a trattamenti con intento ablativo. L'introduzione della SRT ha permesso di ridurre la dose somministrata al tessuto epatico sano, evitando l'insorgenza di RILD (radiation induced liver disease) (13), e di mantenere a livelli di tolleranza le dosi che raggiungono la parete gastrica, il duodeno ed il rene di destra. I risultati ottenuti hanno permesso di dimostrare che una terapia locale ablativa delle oligometastasi può prolungare la sopravvivenza, specialmente quando associata all'impiego di terapie sistemiche a cui principalmente sarebbe destinato il controllo delle micro-metastasi (13,14).

I risultati ottenuti dipendono da molteplici fattori che includono l'età al di sotto di sessanta anni, un buon performance status, l'assenza di co-morbidità e un'istologia del tumore primitivo favorevole (ad esempio metastasi da tumori colon-rettali e da mammella) (13-15). Per questo motivo è richiesta una attenta selezione dei pazienti che deve tener conto, oltre che dei fattori sopra indicati, anche del numero delle lesioni metastatiche e delle dimensioni di queste. Nella selezione dei pazienti è inoltre di notevole importanza una funzionalità epatica nella norma. Infatti, la tolleranza del tessuto epatico al di fuori della lesione metastatica è ridotta in presenza, ad esempio, di iperbilirubinemia con valori superiori a 3 o di una cirrosi Child-Pugh 2 o 3 (16).

Molti pazienti trattati con terapia ablativa su lesioni epatiche mostrano successiva progressione metastatica nel fegato stesso o in altri organi. Le esperienze pubblicate in letteratura evidenziano come la ulteriore progressione metastatica sia correlata al numero di lesioni presenti al momento del trattamento (pazienti con un numero di metastasi pari o inferiore a tre hanno un rischio più basso di successiva diffusione metastatica), alle dimensioni delle lesioni (che debbono essere inferiori a 5-6 cm di diametro massimo), al tipo di tumore primitivo, al grading istologico, all'impiego di trattamenti sistemici durante o dopo la SRT (17).

Le caratteristiche della malattia metastatica hanno anche un impatto sulla OS. Casistiche in cui pazienti con metastasi da carcinoma colo-rettale sono stati sottoposti a resezione chirurgica hanno dimostrato che la metastasi solitaria, di diametro inferiore a 5 cm, insorta dopo almeno un anno dalla diagnosi del tumore primitivo, in presenza di bassi livelli di CEA e margini chirurgici negativi si associa a OS a cinque anni superiore al 60% contro solo il 14% quando tali caratteristiche sono assenti (18,19). Sempre riferendosi a risultati di resezione chirurgiche, i dati sono meno evidenti quando si parla di pazienti con metastasi da tumori della mammella, neuroendocrini o comunque diversi dall'origine colo-rettale. La sopravvivenza mediana per pazienti resecati radicalmente per metastasi da mammella è compresa tra il 18% e il 61% a cinque anni, verosimilmente in relazione alla diffusione metastatica in altre sedi e alla diversa efficacia delle terapie sistemiche associate.

Più recentemente è stato pubblicato un articolo di tipo biologico che ha mostrato come la cascata metastatica possa instaurarsi o inizialmente dal tumore primitivo (modello di progressione lineare) o intervenire successivamente a partire da metastasi già esistenti (modello di progressione parallelo). Nel primo caso analisi genomiche hanno rivelato un alto grado di similarità tra tumore primitivo e metastasi, nell'altro caso la metastatizzazione avviene in tempi più precoci, le lesioni si evolvono in maniera indipendente dal primitivo e ci sono sostanziali differenze genetiche tra tumore primario e metastasi. Sia nel modello di progressione lineare che parallelo da una metastasi progenitrice (quadro oligometastatico) si può generare una "cascata" di metastasi in tempi relativamente brevi (quadro polimetastatico). Intervenendo con SRT sulle lesioni progenitrici (oligometastasi) si evita l'instaurarsi della situazione polimetastatica. Questo modello interpretativo indicherebbe le fasi nelle quali un trattamento ablativo delle metastasi possa incidere in maniera significativa sulla sopravvivenza del paziente (20).

### **Esami per la pianificazione del trattamento**

Il primo passo della pianificazione è rappresentato dall'acquisizione trifasica (arteriosa, venosa e tardiva) della TC di centraggio con mdc, poiché le metastasi epatiche possono mostrare un diverso comportamento nei confronti della perfusione da mdc nelle diverse fasi dell'acquisizione. Poiché il

fegato è un organo che gode di una relativa ampia mobilità dovuta sia ai movimenti respiratori che al diverso stato di replezione degli organi addominali cavi, in particolare stomaco e colon, il trattamento di lesioni focali con dosi elevate ablative erogate con precisione e con alto gradiente di dose alla periferia richiede una correzione dei movimenti respiratori ed idonee tecniche di imaging, per una sicura identificazione del target. I metodi più datati di correzione dei movimenti respiratori fanno ricorso alla compressione addominale sia in fase di registrazione della TC di pianificazione che di treatment delivery, e alla creazione, in fase di contornazione, di un ITV che comprendere il volume da trattare con le sue, sia pur ridotte, escursioni respiratorie. Metodi più recenti utilizzano tecniche di breath-hold o sistemi che consentono un tracking del target attraverso il riconoscimento di fiducials interni e dei loro relativi spostamenti respiratori. Si rimanda per questo argomento al Capitolo 3.

### **Contouring**

La successiva fase di contornamento richiede un corretto riconoscimento dei margini della lesione da trattare. A tal proposito possono rivelarsi utili informazioni derivanti da immagini di RM con contrasto e PET-TC con 18-Fluorodesossiglucosio. Tali modalità diagnostiche permettono anche di meglio valutare la reale estensione della malattia metastatica nel parenchima epatico (21). Per quanto riguarda invece gli organi critici, oltre al contornamento dell'intero fegato è necessario contornare il rene destro, il duodeno, l'intestino, l'esofago, il cuore, il midollo spinale.

Poiché i mezzi utilizzati per il riconoscimento del target e dei suoi contorni in fase di acquisizione delle immagini di pianificazione non potranno essere utilizzati al momento del treatment delivery a causa della scarsa risoluzione delle immagini portalì o della CB-CT, è esperienza comune l'utilizzo di fiducial marker quali surrogati del target. Questa metodica di IGRT permette il corretto riposizionamento giornaliero del paziente ed il check on-line della esatta posizione del volume bersaglio (22).

### **Dosi, frazionamenti, constraints suggeriti**

Precise indicazioni sui livelli di dose e i frazionamenti da impiegare non sono stati ancora individuati, anche se i risultati migliori in termini di controllo locale delle lesioni epatiche sono stati ottenuti con schemi che hanno raggiunto valori di  $BED_{10}$  maggiore di 100 Gy (23). In letteratura esistono diversi tipi di frazionamento; nello studio di Chang et al. (24) viene suggerita una dose maggiore o uguale a 48 Gy in 3 frazioni, nel rispetto dei constraints degli OARs; se la lesione ha un diametro  $< 3$  cm, è raccomandabile una dose totale di 60 Gy in 3 frazioni (25). Nello studio di Scorsetti et al. (26), per lesioni di diametro  $> 3$  cm è stata effettuata una dose escalation a 75 Gy in

3 frazioni (Tabella 1 e 2) (13). Nell'analisi dei dati di letteratura emerge la differente modalità di prescrizione della dose, all'isocentro oppure ad una isodose periferica di riferimento (es. isodose del 67%) (27,29). In questo secondo caso la dose all'isocentro è più alta e, ad esempio, con prescrizioni di dose pari a 36-37,5 Gy in 3 frazioni si raggiungono valori di oltre 50 Gy all'isocentro. Per tale motivo è importante anche l'ottimizzazione del piano di trattamento in modo che, anche nelle prescrizioni all'isocentro, la dose di prescrizione possa coprire almeno il 90% del PTV; una copertura di volume inferiore all'80% non è considerata accettabile.

Maggior concordanza esiste in letteratura per quanto riguarda le dosi limite per gli OARs con i diversi frazionamenti. Si indicano, come possibile riferimento nella pratica i dati dell'AAPM101 (30).

### **Risultati e rivalutazione strumentale della risposta**

Le esperienze di SRT per metastasi epatiche hanno oramai più di 15 anni; la maggior parte degli studi sono retrospettivi e riportano risultati da primitivi differenti con una intrinseca variabilità nella diffusione metastatica e nella risposta alle terapie sistemiche, sì da rendere poco chiara l'interpretazione dei risultati sulla OS (21). Diverse sono anche le modalità di prescrizione della dose. Infine, molti di questi studi hanno anche un follow-up limitato e questo può portare ad un possibile errore sulla valutazione sia del controllo locale che della tossicità che possono rispettivamente essere sovrastimati e/o sottostimati.

Le Tabelle 1 e 2 sintetizzano i risultati degli studi più importanti e mostrano valori di LC compresi tra 90-60% a 1 e 2 anni. In uno studio di Menichelli et al. il tasso di LC è stato correlato con le dimensioni della lesione, il valore di BED<sub>10</sub> della dose erogata, e l'istotipo del primitivo (29). Nel valutare l'outcome di pazienti trattati con SRT per metastasi epatiche bisogna anche considerare la comparsa nuove lesioni parenchimali che, nello studio di Milano et al. (31), sono state diagnosticate nel 45% dei casi. L'impatto della SRT sulla OS appare variabile. È tuttavia evidente che, mentre il tasso di LC tende a rimanere stabile dopo i primi due anni dal trattamento, i tassi di sopravvivenza, pur elevati nei primi due anni, con valori mediamente compresi tra il 70% e il 30% (32,33), tendono a ridursi negli anni successivi. Questi dati sembrano confermare la necessità di studi randomizzati, al presente carenti, che consentano una miglior definizione delle terapie loco-regionali più idonee, dell'utilizzo delle terapie sistemiche e dei criteri di selezione dei pazienti.

Tabella 1. Risultati di studi retrospettivi di SRT su metastasi epatiche.

Studio	N pts	N lesioni	Istologia	Dose totale/n frazioni	Follow-up mediano (mesi)	Controllo locale (%)	Sopravvivenza globale (%)	Tossicità (%)
Chang, 2011 (24)	65	102	Colon-retto	22-60 Gy/1-6	14,4	1-yr 62%	1-yr 72%	G ≥ 2: 3%
Menichelli, 2012 (29)	100	173	Colon-retto, mammella, polmone	Dose mediana 35 Gy	15	1-yr 78%, 2-yr 62%	nr	No G ≥ 3
Wulf, 2006 (32)	44	51	Colon, mammella, ovaio	30-37.5 Gy/3; 26 Gy/1	24	1-yr 92%; 2-yr 66%	1-yr 72%, 2-yr 32%	No G ≥ 2
Lanciano, 2012 (33)	30	41	Colon-retto, mammella, altri	36-60 Gy/3; 50 Gy/5	22	1-yr 92%; 2-yr 56%	1-yr 73%; 2-yr 31%	No G ≥ 3
Katz, 2007 (34)	69	174	Colon-retto, mammella, pancreas, polmone, altri	30-55 Gy/5-15	14,5	20 mesi 57%	6 mesi 46%; 1-yr 24%	No G ≥ 3
Vautravers-Dewas, 2011 (35)	42	62	nr	40 Gy/4; 45 Gy/3	14,3	2-yr 86%	2-yr 48%	nr
Habermehl,	138	138	Colon-retto,	10 Gy/1	21,7	1-yr 69%;18	1-yr 70%; 18	nr

2013 (36)			mammella, pancreas, altri			mesi 59%	mesi 59%	
-----------	--	--	---------------------------------	--	--	----------	----------	--

Tabella 2. Risultati di studi prospettici di SRT su metastasi epatiche.

Studio	Fase I/II	N pts	N lesioni	Istologia	Dose totale/n frazioni	Follow-up mediano (mesi)	Controllo locale (%)	Sopravvivenza globale (%)	Tossicità tardiva (%)
Rusthoven, 2009 (25)	I/II	47	63	Colon-retto, polmone, esofago, epatocarcinoma, altri	36-60/3	16	1-yr 95%; 2-yr 92%	2-yr 62%	G ≥ 3: 2%
Scorsetti, 2013 (26)	II	61	76	Colon-retto, mammella, altri	75 Gy/3	12	1-yr 64%	1-yr 83%, 18 mesi 65%	G3: 2%
Mendez-Romero, 2006 (27)	I/II	27	34	Colon-retto, epatocarcinoma, altri	30-37.5 Gy/3	12,9	1-yr 100%; 2-yr 86%	1-yr 85%, 2-yr 62%	G3: 4%
Herfarth, 2001 (37)	I/II	33	56	nr	14-26 Gy/1	18	18 mesi 67%	1-yr 72%	No tossicità
Høyer, 2006 (38)	II	64	44	Colon-retto	45 Gy/3	51,6	2-yr 79%	2-yr 38%	G ≥ 3: 4%

Lee, 2009 (39)	I	68	140	Colon-retto, mammella, altri	27,7-60 Gy/6	10,8	1-yr 71%	Mediana 18 mesi	No tossicità
Rule, 2011 (41)	I	27	37	Colon-retto, altri	30 Gy/3, 50 Gy/5; 60 Gy/5	20	2-yr: 56% (30 Gy), 89% (50 Gy), 100% (60 Gy)	nr	G $\geq$ 3: 2%

### Tossicità

La tossicità più temuta correlabile con un trattamento radioterapico che interessi il fegato è costituita dalla RILD che può manifestarsi da dopo due settimane a circa 3 mesi dalla fine del trattamento, con ascite, epatosplenomegalia e incremento della fosfatasi alcalina. Sebbene la RILD sia citata in letteratura in relazione a trattamenti radioterapici per epatocarcinoma insorto su un quadro di cirrosi (42), questa non è invece mai riportata come evento avverso conseguente a trattamenti di SRT per lesioni secondarie epatiche. Il tipo di tossicità riportata nei diversi studi è rappresentata dall'incremento degli enzimi epatici (27), iperbilirubinemia, ipoalbuminemia (43) e solo in un caso, nello studio di Hoyer (38), si è manifestato un quadro di insufficienza epatica con morte del paziente.

Sun Hyun et al. (43) hanno osservato, con schemi che prevedevano tre frazioni, valori di tossicità epatica compresi tra 0% e 33%, con un'incidenza del 13% di tossicità di grado uguale o maggiore a 2, classificate secondo la CTCAE v 4.0. L'analisi multivariata ha individuato quale unico fattore di rischio per tossicità epatica il Child-Pugh basale di 5.

Eventi avversi dopo SRT per lesioni secondarie possono riguardare organi critici vicini che ricevano dosi maggiori della loro dose di tolleranza. Tale evenienza può riguardare il tubo digerente, il rene, il midollo spinale, il polmone, la parete toracica, il cuore. Pertanto, tutti questi organi devono essere contornati in fase di planning per evitare che i valori di dose o dose-volume vengano superati. La flessura colica destra e il tratto gastro-duodenale rappresentano le sedi in cui è maggiormente segnalata la comparsa di effetti tossici radio-indotti per la loro contiguità con il fegato. Nello studio di Rusthoven (25) in 2 dei 3 pazienti che hanno ricevuto una dose totale maggiore o uguale a 30 Gy in 3 frazioni a livello intestinale si è verificata un'ulcera duodenale e un paziente ha presentato perforazione a livello della parete del colon su precedente ulcera post-



attinica. Quando una lesione da trattare è localizzata in prossimità del tratto gastroenterico, es lesioni del IV e V segmento, o dopo resezione epatica di precedenti metastasi, può essere consigliabile una riduzione della dose totale o utilizzare schemi che prevedono un maggior numero di frazioni (13). Nello studio di Lee et al (39), 2 pazienti hanno riportato frattura costale a 6 e 23 mesi dopo SRT. La dose massima somministrata a livello costale è stata di 51,8 Gy e 66,2 Gy a 0,5 cm<sup>3</sup> di volume, rispettivamente.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Turdean S, Gurzu S, Turcu M, et al. Liver metastases: incidence and clinicopathological data. *Acta Medica Marisiensis* 2012; 58:254-258
2. Görög D, Tóth A, Weltner J. Prognosis of untreated liver metastasis from rectal cancer. *Acta Chir Hung* 1997; 36:106-107
3. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 244: 254-259
4. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases-incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med* 1991; 84:714-716
5. Wernecke K, Rummeny E, Bongartz G et al. Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157:731-739
6. Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol* 2006; 16:1599-1609
7. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, et al. The value of contrast-enhanced sonography in detection of liver metastasis from colorectal cancer: a prospective double-blinded study. *Eur J Radiol* 2007; 62: 302-307
8. P.J. Robinson *cancer imaging* 2002; 2(2):1-3.
9. Kuleman V, Schima W, Tamandl D, et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *Eur J Radiol* 2011; 79: e1-6
10. Bluemke DA, Sahani D, Amendola M, et al. Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: u.s. multicenter phase III study. *Radiology* 2005; 237: 89-98
11. Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, et al. Value of positron emission tomography with (F-18) fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20:388-395

12. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240:438-450
13. Myungsoo K, Seok Hyun Son, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic disease in liver. *BioMed Research International* 2014, Article ID 340478, 9 pages
14. Schefter TE, Kavanagh BD. Radiation therapy for liver metastases. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21:264-270
15. Palacios-Eito A, Garcia-Cabezas S. Oligometastatic disease. The curative challenge in radiation oncology. *World J Clin Oncol* 2015; 6: 30-34
16. Dagan R, Lo SS, Redmond KJ, et al. A multi-national report on stereotactic body radiotherapy for oligometastases: Patient selection and follow-up. *Acta Oncol* 2016, 55:5 633-637
17. Andratschke N, Alheid H, Allgauer M, et al. The SBRT database initiative of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO): patterns of care and outcome analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver oligometastases in 474 patients with 623 metastases. *BMC Cancer* 2018; 18:283
18. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D et al. Effect of surgical margin status on survival and site recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241:715-724
19. Wei AC, Greig PD, Grant D, et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:668-676
20. Correa RJ, Salama JK, Milano MT, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastasis. Opportunities for biology to guide clinical management. *Cancer J* 2016; 22:247-256
21. Høyer M, Swaminath A, Bidder S, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:1047-1057
22. Kothary N, Heitt JJ, Louie JD, et al: Safety and efficacy of percutaneous fiducial marker implantation for image guided radiation therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:235-239
23. Ohri N, Tomé WA, Méndez Romero A, et al. Local control after stereotactic body radiation therapy for liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; Epub ahead of print
24. Chang T, Swaminath A, Kozak M et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011; 117:4060-4069
25. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenas H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27:1572-1578
26. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 336-342

27. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: a single institution phase I-II study. *Acta Oncol* 2006; 45: 831-837
28. Comito T, Clerici E, Tozzi A, et al : Liver metastases and SBRT: a new paradigm? *Rep Pract Oncol Radiother* 2015; 20:464-471
29. Menichelli C, Casamassima F, Panichi M et al. SBRT for liver metastases: results on 173 treated lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(3):S191
30. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al.: Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2012; 39(1):563
31. Milano MT, Katz AW, Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. *Am J Clin Oncol* 2010; 33:157-163
32. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006; 45:838-847
33. Lanciano R, Lamond J, Yang J et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with heavily pretreated liver metastases and liver tumors. *Front Oncol* 2012; 2:23
34. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:793-798
35. Vautravers-Dewas C, Dewas S, Bonodeau F et al. Imageguided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:e39-e47
36. Habermehl D, Herfarth KK, Bermejo JL et al. Single-dose radiosurgical treatment for hepatic metastases - Therapeutic outcome of 138 treated lesions from a single institution. *Radiat Oncol* 2013; 8:175
37. Herfarth KK, Debus J, Lohr F et al. Stereotactic single-doseradiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:164-170
38. Hoyer M, Roed H, Hansen AT et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006; 45:823-830
39. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27:1585-1591
40. Ambrosino G, Polistina F, Costantin G et al. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res* 2009; 29:3381-3384
41. Rule W, Timmerman R, Tong L, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:1081-1087

42. Lasley FD, Maninna EM, Johnson CS, et al. Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A and B enrolled in a phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5:e443–449
43. Bae SH, Kim MS, Jang WI, et al. Low hepatic toxicity in primary and metastatic liver cancers after stereotactic ablative radiotherapy using 3 fractions. *J Korean Med Sci* 2015; 30:1055-1061

## **10. OSSO**

### **Incidenza**

Le ossa sono la sede più comunemente colpita da lesioni secondarie. Diverse neoplasie solide, quali i tumori della mammella, del polmone e della prostata hanno una spiccata tendenza allo sviluppo di lesioni a livello scheletrico, come dimostrato dalla alta incidenza di lesioni ripetitive ossee nella storia naturale di pazienti affetti da queste neoplasie e da dati derivanti da serie autoptiche. Si stima infatti che circa il 60-90% dei pazienti deceduti per neoplasia presentino ripetizioni in sede vertebrale e che tale incidenza sia massima nella fascia di età compresa tra i 40 e 65 anni (1,2).

In base al loro aspetto radiologico le lesioni secondarie dell'osso sono descritte come osteolitiche o osteoblastiche; le lesioni osteolitiche hanno alla base del loro sviluppo un incremento dell'attività degli osteoclasti responsabili di un alterato tasso di riassorbimento dell'osso mentre le lesioni osteoblastiche appaiono come aree radioopache a causa di una aumentata attività degli osteoblasti che porta alla formazione di nuova matrice ossea. I tumori del polmone, della mammella e del rene sono in genere associati a lesioni di tipo osteolitico mentre il carcinoma della prostata dà tipicamente luogo a lesioni di tipo osteoblastico. Le metastasi ossee possono tuttavia presentarsi anche con caratteristiche miste addensanti e litiche (3).

Le metastasi ossee possono essere causa di gravi effetti debilitanti quali dolore, ipercalcemia e fratture patologiche. La sede ossea più frequentemente interessata è lo scheletro assiale, soprattutto il rachide dorsale e lombo-sacrale; le metastasi vertebrali possono determinare la comparsa di compressione midollare.

La sopravvivenza dei pazienti con metastasi ossee varia considerevolmente in base al tumore primitivo e alle sue caratteristiche biomolecolari. In pazienti con tumore della mammella, ad esempio, la presenza di malattia metastatica esclusivamente ossea è stata associata ad una prognosi migliore rispetto a quando sono presenti metastasi viscerali (4). La prognosi migliora ulteriormente quando la metastasi è unica, evenienza questa che si riscontra solo nel 10% dei casi e potrebbe essere conseguenza di una malattia biologicamente meno aggressiva (5).

Di recente, un position paper dell'AIRO ha analizzato il ruolo del trattamento stereotassico nel tumore della prostata oligometastatico, nel quale converge un ampio spettro di condizioni, che differiscono ampiamente in termini di prognosi e biologia e che spaziano dalla neoplasia oligometastatica alla diagnosi alla malattia oligometastatica resistente alla castrazione (6).

### **Diagnosi e assessment**

### ***Imaging radiologico***

La diagnosi radiologica di metastasi ossee si avvale di numerose metodiche di imaging capaci di evidenziare in maniera più o meno sensibile la diffusione di malattia a livello scheletrico. Storicamente la radiologia convenzionale e la scintigrafia ossea hanno rappresentato gli esami cardine per la diagnosi di lesioni scheletriche sintomatiche mentre, ad oggi, gli esami standard per la diagnosi di secondarismi ossei sono la TC e la RM (7-9).

La radiologia convenzionale e la scintigrafia ossea restano comunque due indagini rilevanti nello studio delle metastasi scheletriche; mentre la prima è spesso utilizzata nella valutazione del rischio di frattura delle ossa lunghe, la scintigrafia ossea presenta il vantaggio di poter effettuare una diagnosi più precoce individuando la presenza di alterazioni del turnover osseo pari al 10%. La scintigrafia può tuttavia registrare falsi negativi nelle metastasi litiche dovuti alla mancanza di assorbimento del radionuclide determinata dall'inattività degli osteoblasti (10-11). Negli ultimi anni la PET/TC ha avuto un crescente consenso nella pratica clinica. Grazie alla possibilità d'impiego di radiofarmaci sempre più sensibili e specifici per i diversi istotipi tumorali, la PET permette di identificare lesioni neoplastiche e differenziarle da reperti di natura benigna o comunque aspecifica. Il 18-fluoro-deossi-D-glucosio (FDG) è oggi il tracciante più utilizzato e studiato nella pratica clinica e ha un ruolo cruciale nella identificazione delle lesioni ossee. La PET/TC con FDG ha valori di sensibilità sovrapponibili a quelli della scintigrafia ossea ma specificità maggiore, con accuratezza diagnostica del 96% vs il 66% (12-15).

La sensibilità della PET con FDG è superiore in presenza di lesioni osteolitiche; le lesioni osteoaddensanti sembrano avere un minor accumulo del tracciante e dunque una minore captazione. In pazienti con adenocarcinoma della prostata la PET/TC eseguita con <sup>11</sup>C o <sup>18</sup>F colina viene sempre più utilizzata nella pratica clinica allo scopo di identificare lesioni ossee, linfonodali e viscerali con una sensibilità crescente in funzione dei valori del PSA e della sua velocità di accrescimento (15). Questo esame funzionale ha un ruolo cruciale per candidare pazienti oligometastatici a trattamenti locali quali la SRT con intento ablativo (17,18). Ancora limitato è l'uso della PET con <sup>68</sup>Gallio PSMA.

### ***Esami per la pianificazione del trattamento***

Per un' accurata esecuzione di un trattamento sulle lesioni scheletriche vertebrali la pianificazione deve essere effettuata su immagini TC di simulazione acquisite con uno spessore 2-3mm (18,19) con eventuale fusione con immagini RM T1 e T2 pesate. La RM è l'esame più sensibile per la definizione delle lesioni ossee e per l' individuazione delle meningi e del midollo spinale.

In base a quanto stabilito dall'International Spine Radiosurgery Consortium (ISRC) è possibile suddividere le vertebre nei seguenti settori: corpo vertebrale, peduncoli, apofisi trasversa, lamina vertebrale ed apofisi spinosa (19).

Il GTV corrisponde alla lesione visualizzata alla TC e alla RM; per la definizione del CTV sono utili le seguenti raccomandazioni dell'ISRC (19):

L'intero corpo vertebrale deve essere irradiato nel caso di interessamento di ciascuna sua porzione o estensione extravertebrale.

Quando la neoplasia interessa il corpo vertebrale in posizione laterale, il CTV deve comprendere anche il peduncolo e l'apofisi trasversa omolaterali.

La presenza di interessamento diffuso dell'intero corpo vertebrale rappresenta indicazione all'irradiazione di entrambi i peduncoli e apofisi trasverse.

Se la metastasi interessa il corpo vertebrale e un peduncolo, il CTV deve comprendere l'intero corpo vertebrale, il peduncolo, l'apofisi trasversa e la lamina omolaterali.

Nei casi in cui il corpo vertebrale ed entrambi i peduncoli/apofisi trasverse siano interessati dalla malattia, il CTV è rappresentato dall'intero corpo vertebrale e dai peduncoli, apofisi trasverse e lamine bilateralmente.

Quando la metastasi è localizzata solo a un peduncolo, il CTV deve comprendere, oltre a questo, anche l'apofisi trasversa e la lamina omolaterali  $\pm$  il corpo vertebrale.

L'interessamento di una sola lamina fa sì che il CTV sia rappresentato, oltre che dalla lamina stessa, dal peduncolo/apofisi trasversa e spinosa omolaterali.

Se il processo spinoso è interessato, il CTV deve includere, oltre a questo, entrambe le lamine.

Non è raccomandata l'estensione del CTV a livello epidurale in assenza di invasione meningeale; non è consigliabile un volume circolare intorno al canale midollare in caso di interessamento del corpo vertebrale, dei peduncoli e dell'apofisi spinosa.

### **Dosi e frazionamento**

In letteratura sono disponibili diverse esperienze condotte utilizzando la SRT su lesioni ossee di diversi istotipi. Purtroppo la maggior parte dei lavori disponibili ha un disegno retrospettivo e le dosi e i frazionamenti studiati presentano una importante disomogeneità che non consentono di definire lo schema ottimale da impiegare nel trattamento SRT delle lesioni ossee.

Attualmente le 3 prescrizioni principali sono: 12-18 Gy in seduta unica, 21-27 Gy in 3 sedute e 20-30 Gy in 5 sedute. Molti studi riportano una buona tolleranza a trattamenti in seduta unica, con un buon tasso di controllo locale a 1 anno. Lo studio retrospettivo di Heron (20) condotto su 348

lesioni vertebrali di diverse istologie (melanoma, polmone, rene, mammella, colon, prostata, mieloma multiplo e tiroide) riporta un miglior controllo del dolore nell' arco dei primi 12 mesi dal trattamento SRT in singola seduta con dose media di 16,3 Gy rispetto alla frazionata (dose media di 20,6 Gy in 3 frazioni, 23,8 Gy in 4 frazioni e 24,5 Gy in 5 frazioni). Tuttavia, dopo 12 mesi dal trattamento, è stato osservato che i due schemi offrono la stessa percentuale di controllo del dolore. Il controllo locale valutato come risposta radiologica su TC o RM risulta invece superiore con il trattamento frazionato (a 2 anni 96% vs 70%). Gli stessi Autori riportano necessità di ritrattamenti nel 13% dei pazienti sottoposti a monofrazione rispetto all'1% del gruppo in cui è stato erogato trattamento frazionato.

La tossicità non è stata diversa tra i due gruppi anche se il livello di evidenza è basso. Lo studio di fase II/III, RTOG 0631, in cui pazienti con una, due o tre metastasi alla colonna vertebrale hanno ricevuto 16 Gy in singola frazione, ha dimostrato la fattibilità e la sicurezza di tale schema (20). Wang in uno studio prospettico che comprendeva primitivi di varie sedi ha utilizzato un trattamento con dose 27-30 Gy in 3 frazioni riportando un buon controllo del dolore in assenza di tossicità G4. La tossicità G3 più frequentemente osservata è stata la fatigue e raramente sono state descritte nausea, vomito, diarrea, disfagia o dolore toracico non cardiogeno. La progressione locale di malattia, basata su immagini RM, è stata del 28% (22). Ahmed et al. hanno riportato la loro esperienza con SRT nel trattamento delle metastasi vertebrali in una coorte di pazienti eterogenea in termini di istologia del tumore primitivo e di terapie precedentemente ricevute. I pazienti sono stati trattati con una dose media di 24 Gy (range 10-40 Gy) con una mediana di 3 frazioni (range 1-5). Il controllo locale in tutti i pazienti è stato dell'89,2% a 1 anno (23).

Oltre alla dose erogata anche l'istologia del tumore primitivo può influenzare il tasso di controllo locale delle lesioni trattate. Dalle esperienze riportate in letteratura emerge un controllo del 75% per le lesioni secondarie da melanoma, da tumore renale e NSCLC e del 80-100% per le lesioni secondarie da mammella (24). Yamada et al. in uno studio retrospettivo condotto al Memorial Sloan Kettering Cancer Center su pazienti con ripetizioni scheletriche da differenti primitivi, hanno riportato un tasso di controllo locale a 36 mesi dell'80% con dosi singole aggiungerei comprese tra 18Gy e 23Gy e del 95,5% quando sono stati somministrati 24 Gy ( $p=0,03$ ) (25). Il trattamento proposto offre un buon controllo locale anche per istologie radioresistenti quali melanoma e tumore renale. Le recidive locali più frequenti sono state osservate nelle metastasi da tumore della prostata, tumore renale, carcinoma adenoido cistico, melanoma e colon retto (25,26).

La SRT delle lesioni vertebrali è stata valutata anche nella decompressione non chirurgica della compressione midollare; in pazienti selezionati si è dimostrata sicura ed efficace con tassi di risposta intorno all'80% (27,28). Le dosi in seduta unica sono state nel range di 14-20 Gy (16 Gy



quella maggiormente usata), mentre 24-27 Gy sono stati prevalentemente somministrati in tre frazioni. Il volume di trattamento ha incluso la massa epidurale e il corpo vertebrale coinvolto così come la massa paraspinale contigua, se presente.

In pazienti in buone condizioni generali in cui vi sia l'indicazione ad effettuare interventi di decompressione chirurgica o stabilizzazione vertebrale, il trattamento radioterapico è indicato al fine di aumentare il controllo locale di malattia. Sono stati condotti studi di fase I/II finalizzati a valutare efficacia e fattibilità del trattamento radiante con SRT frazionata o in singola seduta; la percentuale di controllo a lungo termine è stata superiore all' 80% e l'effetto antalgico è stato ottenuto nel 92-100% dei casi. Lo schema ottimale di irradiazione non è attualmente conosciuto. La somministrazione in seduta unica di dosi comprese tra 14 e 24 Gy ha determinato un controllo locale compreso tra l'81% e il 100% dei casi, mentre in caso di SRT frazionata, con dosi riportate di 30 Gy in 5 frazioni o di 27 Gy in 3 frazioni o comunque comprese tra 18 e 36 Gy in 5-6 frazioni, si è avuto un controllo locale compreso tra il 70% e il 100 % (29-33).

### **Constraints per gli organi a rischio**

Il principale organo a rischio nei pazienti trattati con SRT per lesioni ossee vertebrali è il midollo spinale. Il documento dell'AAPM TG 101 (34) raccomanda dosi di 7 Gy, 12,3 Gy e 14,5 Gy in un volume inferiore a 1 cm<sup>3</sup> per irradiazioni in 1, 3 e 5 frazioni. Sono raccomandate anche dosi massime di 10 Gy, 18 Gy e 23 Gy in un volume inferiore a 0.35 cm<sup>3</sup>; è comunque tollerata una dose massima di 10 Gy al 10% del volume del midollo spinale, che è definito come 5 e 6 mm sopra e sotto il volume target (RTOG 0631) (20). Il QUANTEC stima un rischio di mielopatia inferiore all'1% per dosi massime inferiori a 13 Gy e 20 Gy in 1 e 3 sedute rispettivamente (34). Nella recente consensus britannica sono raccomandate dosi inferiori a 10, 18, 23 e 25 Gy in un volume di midollo inferiore a 0,1 cm<sup>3</sup> (DMax), rispettivamente per irradiazioni in 1, 3, 5 e 8 frazioni (35).

### **Tossicità**

In generale il trattamento SRT delle lesioni ossee è molto ben tollerato. Le tossicità acute sono ben conosciute e dipendono dal distretto trattato. Le più frequenti sono l'eritema cutaneo, sintomi gastrointestinali nei trattamenti del tratto dorso-lombare, la disfagia con mucosite locale nei trattamenti del tratto cervico-dorsale. Queste tossicità si risolvono comunque con una terapia di supporto nel giro di poche settimane.

La struttura più critica nel trattamento delle lesioni vertebrali è il midollo spinale. Mielopatie da radiazioni di solito si verificano tra i 6 mesi e i 3 anni dalla fine del trattamento. La tossicità tardiva

più grave dopo SRT per il trattamento di metastasi spinali, oltre la mielopatia indotta da radiazioni, è la frattura da compressione vertebrale (VCF), osservata nel 18% dei casi (36). Il rischio di VCF è stato solo recentemente studiato, perché è stato raramente riportato in caso di RT convenzionale su metastasi vertebrali.

Tossicità estremamente limitate sono state anche osservate dopo SRT in pazienti precedentemente irradiati. Ahmed et al. non hanno riportato casi di tossicità di G4 (23). Anche altre esperienze confermano l'assenza di tossicità acute di G4 e la comparsa di rari casi di tossicità di G3 non-neurologica che, in funzione della sede del volume trattato, sono stati nausea, vomito, diarrea, affaticamento, disfagia, dolore al collo, diaforesi, edema della lingua, trisma, dolore toracico non cardiaco (20,22,25,30). Nuyttens et al. hanno riportato un rischio del 50% di tossicità esofagea di grado 2 per V32.9 Gy > di 1 cm<sup>3</sup> e una dose massima di 43,4 Gy somministrati in 5 frazioni (37).

La Tabella 1 riporta gli schemi di SRT adottati in differenti serie.

Tabella 1. Esempi di dosi e frazionamenti più frequentemente utilizzati

AUTORE, ANNO	DOSE/N°FRAZIONI
Yamada Y, 2017 (38)	24 Gy/1 (range 16-26 Gy)
Gerszten PC, 2007 (39)	20 Gy/1 (range 12.5-25 Gy)
Ryu S, 2014 (40)	16 Gy/1
Ryu S, 2008 (41)	10-16 Gy/1
Guckenberger M, 2014 (42)	24 Gy/3 (range 8-60 Gy/1-20 )
Wang XS, 2012 (43)	27-30 Gy/ 3
Chang EL, 2007 (44)	30 Gy/ 5 o 27 Gy/3
Gibbs IC, 2007 (45)	16-25 Gy in 1-5 sedute

## BIBLIOGRAFIA

1. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 239-252
2. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6243s-6249s

3. Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1244-1247
4. Jacobson AF, Shapiro CL, Van den Abbeele AD, et al., Prognostic significance of the number of bone scan abnormalities at the time of initial bone metastatic recurrence in breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 17-24
5. Niikura N, Liu J, Hayashi N, et al. Treatment outcome and prognostic factors for patients with bone-only metastases of breast cancer: a single-institution retrospective analysis. *Oncologist* 2011; 16:155-164
6. D'Angelillo RM, Giulio Francolini G, Ingrosso G , et al. Radioterapia ablativa nel tumore della prostata oligometastatico: position paper dell'Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica, available at <https://www.radioterapiaitalia.it/wp-content/uploads/2019/01/PPairo.pdf>
7. Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol* 2007; 25:3281-3287
8. Yilmaz MH, Ozguroglu M, Mert D, et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging and scintigraphy in patients with metastatic breast cancer of the axial skeleton: a comparative study. *Med Oncol* 2008; 25:257-263
9. Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. *Q J Nucl Med* 2001; 45:53-64
10. Taoka T, Mayr NA, Lee HJ, et al. Factors influencing visualization of vertebral metastases on MR imaging versus bone scintigraphy. *Am J Roentgenol* 2001; 176:1525-1530
11. Messiou C, Cook G, deSouza NM. Imaging metastatic bone disease from carcinoma of the prostate. *Br J Cancer* 2009; 101:1225-1232
12. Greco C, Clifton Ling C. Broadening the scope of image-guided radiotherapy (IGRT). *Acta Oncol* 2008; 47:1193-1200
13. Taira AV, Herfkens RJ, Gambhir SS, et al. Detection of bone metastases: assessment of integrated FDG PET/CT imaging. *Radiology* 2007; 243: 204-211
14. Ozülker T, Küçüköz Uzun A, Ozülker F, et al. Comparison of (18)F-FDG-PET/CT with (99m)Tc-MDP bone scintigraphy for the detection of bone metastases in cancer patients. *Nucl Med Commun* 2010; 31:597-603

15. Song JW, Oh YM, Shim TS, et al. Efficacy comparison between (18)F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 65:333-338
16. Nitsch S, Hakenberg OW, Heuschkel M, et al. Evaluation of prostate cancer with 11C- and 18F-Choline PET/CT: Diagnosis and initial staging. *J Nucl Med*. 2016; 57(Suppl 3):38S-42S.
17. Pasqualetti F, Cocuzza P, Coraggio G, et al. Long-term PSA control with repeated stereotactic body radiotherapy in a patient with oligometastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncol Res Treat* 2016; 39:217-220
18. Pasqualetti F, Panichi M, Sainato A, et al. ((18)F)Choline PET/CT and stereotactic body radiotherapy on treatment decision making of oligometastatic prostate cancer patients: preliminary results. *Radiat Oncol* 2016; 11:9
19. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, et al. International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:e597-605
20. Ryu S, Pugh SL, Gerszten PC, et al. RTOG 0631 Phase II/III study of image-guided stereotactic radiosurgery for localized (1-3) spine metastases: phase II results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:S131-S132
21. Heron DE, Rajagopalan MS, Stone B, et al. Single-session and multisession CyberKnife radiosurgery for spine metastases-University of Pittsburgh and Georgetown University experience. *J Neurosurg Spine* 2012; 17:11-18
22. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS et al., A prospective analysis of the clinical effects of stereotactic body radiation therapy in cancer patients with spinal metastases without spinal cord compression. *Lancet Oncol*, 2012;13:395-402
23. Ahmed, KA, Stauder MC, Miller RC, et al. Stereotactic body radiation therapy in spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: e803-e809
24. Greco C, Zelefsky MJ, Lovelock M, et al. Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:1151-1157
25. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:484-490
26. Fanetti G, Marvaso G, Ciardo D, et al. Stereotactic body radiotherapy for castration-sensitive prostate cancer bone oligometastases. *Med Oncol* 2018; 35:75

27. Ryu S, Rock J, Lu M, et al. Radiosurgical decompression of metastatic epidural compression. *Cancer* 2010; 116: 2250-2257
28. Anand AK, Venkadamani G, Punnakal AU, et al., Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in spinal metastasis - with or without epidural extension. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015; 27:345-352
29. Garg AK, Shiu AS, Yang J, et al. Phase 1/2 trial of single-session stereotactic body radiotherapy for previously unirradiated spinal metastases. *Cancer* 2012; 118:5069-5077
30. Tao R, Bishop AJ, Brownlee Z, et al. Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases in the postoperative setting: a secondary analysis of mature phase 1-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95:1405-1413
31. Al-Omair A, Masucci L, Masson-Cote L, et al. Surgical resection of epidural disease improves local control following postoperative spine stereotactic body radiotherapy. *Neuro Oncol* 2013; 15:1413-1419
32. Gerszten PC, Germanwala A, Burton SA, et al. Combination kyphoplasty and spinal radiosurgery: a new treatment paradigm for pathological fractures. *J Neurosurg Spine* 2005;3:296-301
33. Laufer I, Iorgulescu JB, Chapman T, et al. Local disease control for spinal metastases following “separation surgery” and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients. *J Neurosurg Spine* 2013;18:207-214
34. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37:4078-4101
35. Hanna GG, Murray L, Patel R, et al. UK Consensus on normal tissue dose constraints for stereotactic radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018; 30:5-14
36. Ling DC, Flickinger JC, Burton SA, et al. Long-term outcomes after stereotactic radiosurgery for spine metastases: radiation dose-response for late toxicity. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2018; 101:e602-609
37. Nuyttens JJ, Moiseenko V, McLaughlin M, et al. Esophageal dose tolerance in patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26:120-128
38. Yamada Y, Katsoulakis E, Laufer I, et al. The impact of histology and delivered dose on local control of spinal metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Focus* 2017; 42(1):E6
39. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine* 2007; 32:193-199

40. Ryu S, Pugh SL, Gerszten PC, et al. RTOG 0631 phase 2/3 study of image guided stereotactic radiosurgery for localized (1-3) spine metastases: phase 2 results. *Pract Radiat Oncol* 2014; 4:76-81
41. Ryu S, Jin R, Jin JY, et al. Pain control by image-guided radiosurgery for solitary spinal metastasis. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35:292-298
42. Guckenberger M, Mantel F, Gerszten PC, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis. *Radiat Oncol* 2014; 16:226
43. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:395-402
44. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine* 2007; 7:151-160
45. Gibbs IC, Kammerdsupaphon P, Ryu MR, et al. Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases. *Radiother Oncol* 2007; 82:185-190

## **11. LINFONODI**

### **Incidenza ed esami diagnostici**

La presenza di malattia disseminata al sistema linfatico dopo un trattamento primario è strettamente dipendente dalla sede del tumore primitivo e dalle caratteristiche del locale drenaggio linfatico ed è tradizionalmente associata a progressione sistemica e a prognosi sfavorevole.

Sebbene il primo approccio di una malattia con coinvolgimento linfonodale si basi sulla terapia medica, negli ultimi anni, grazie alla disponibilità di metodiche di imaging radiologico e funzionale sempre più sensibili e specifiche, è stato possibile individuare, in mancanza di franca malattia sistemica, la presenza di piccole lesioni linfonodali potenzialmente candidabili a un trattamento SRT (1,2).

La TC rappresenta l'esame più comunemente impiegato nel follow-up e nella ristadiatione dei pazienti, ed è quindi l'esame con cui vengono riscontrati più frequentemente i linfonodi patologici durante la prima fase della malattia metastatica (3-12). La PET/TC con glucosio o altri traccianti come la colina nella neoplasia della prostata, rappresenta un esame con un'elevata sensibilità e specificità nella valutazione dell'estensione di malattia e nella scelta terapeutica per pazienti con una malattia metastatica limitata (13-15).

### **Dosi, frazionamenti e constraints suggeriti**

La letteratura relativa al trattamento con SRT delle sedi linfonodali in pazienti oligometastatici ad oggi non fornisce dati dirimenti sulle indicazioni e gli obiettivi clinici. I dati disponibili spesso sono centro dipendenti e poco riproducibili. Altrettanto poco definiti e tuttora oggetto di discussione sono i volumi di trattamento, la migliore metodica per la loro identificazione e il pattern di recidiva (alcuni autori riportano un'incidenza di ricadute a livello della stessa catena linfonodale o in quelle prossime per alcuni pazienti e ricadute su linfonodi di altri distretti per altri pazienti) (16-22). Per poter avere un quadro più esaustivo sull'impiego della SRT su lesioni linfonodali in pazienti oligometastatici occorre affrontare il tema da un punto di vista multidisciplinare in studi prospettici nei quali alle valutazioni cliniche si dovrebbero affiancare valutazioni di tipo traslazionale.

Nel trattamento SRT delle metastasi linfonodali, frazionamento e dosi da erogare possono variare in relazione al distretto anatomico e di conseguenza degli OARs adiacenti.

La maggior parte della letteratura descrive esperienze sul trattamento linfonodale a livello addomino-pelvico per metastasi da carcinoma prostatico o da carcinoma uterino e a livello mediastinico per metastasi di neoplasie prevalentemente polmonari. Pochissime le esperienze di

SRT su linfonodi cervicali, perlopiù ritrattamenti dopo pregressa radioterapia per tumori del distretto testa-collo (23-27).

La TC su cui effettuare la segmentazione di target ed OARs deve essere acquisita con spessore massimo di 3 mm; non è obbligatorio l'impiego di mdc quando sono disponibili immagini diagnostiche TC o RM con mdc e/o informazioni funzionali derivanti da PET-TC con FDG, con colina e più recentemente in serie più limitate con PSMA; in tal caso la corretta individuazione dei volumi di interesse può essere effettuata avvalendosi della fusione di immagini diagnostiche con la TC di centraggio. In caso di trattamento di linfonodi del distretto addomino-pelvico è raccomandata la somministrazione di mezzo di contrasto per os per la corretta visualizzazione delle anse intestinali.

Il volume di acquisizione deve comprendere tutto il torace in caso di linfonodi mediastinici o qualora si irradia una parte di parenchima polmonare. In caso di trattamento sul distretto addomino-pelvico il volume acquisito deve estendersi 5cm superiormente ed inferiormente rispetto al PTV o comunque includere per intero OARs in parallelo adiacenti al target (polmoni, reni, fegato).

Il set-up prevede l'impiego di sistemi di immobilizzazione quali vacuum personalizzati o maschere termoplastiche, associati a compressione addominale in caso si tratti di linfonodi soggetti a movimento superiore a 5 mm durante l'atto respiratorio; in questo caso, se disponibili, sarebbe opportuno avvalersi anche di sistemi per il controllo del respiro come "breath hold" o controllo attivo del respiro, indicati nel Capitolo 3.

Per tenere conto dell'organ motion durante il trattamento è fondamentale conoscere le posizioni estreme di residenza del target così da poter definire un Internal Target Volume (ITV). A tal fine la TC4D, acquisendo numerosi pacchetti di immagini, consente di suddividere il ciclo respiratorio in più fasi (ad es. 10) in cui è identificabile l'escursione del target da includere nel contouring per ottenere l'ITV; una volta visualizzato il movimento del bersaglio è anche possibile scegliere in quale fase del ciclo respiratorio pianificare il trattamento, prediligendo le fasi in cui target risiede più a lungo, ad esempio l'espriro.

Qualora non si disponga di una TC4D si dovranno acquisire immagini a respiro libero, in massimo inspirio e in massimo espirio.

Per la pianificazione si identificano GTV ed ITV; il PTV si ottiene espandendo di 3-5mm l'ITV. Nei casi in cui sia stato impiegato mezzo di contrasto iodato, si suggerisce di convertire la densità dei vasi captanti mdc in densità acqua equivalente.

I frazionamenti in letteratura sono eterogenei e ad oggi non è definito uno standard, tuttavia c'è accordo nel definire che valori di  $BED_{10Gy} > 100$  hanno una maggior probabilità di controllo locale di malattia.



I trattamenti sul mediastino sono frequentemente somministrati a giorni alterni in 5-8 sedute da 7,5-6 Gy con dosi totali di 60 e 48 Gy rispettivamente; in caso di difficoltà nel rispetto dei constraints agli OARs, soprattutto esofago e trachea/bronchi principali, la dose totale può essere ridotta aumentando il numero di sedute (28,29).

A livello addomino-pelvico le dosi più comunemente adoperate sono comprese fra 8 e 15 Gy ripetuti per tre sedute a giorni alterni, meno frequentemente 24 Gy in singola seduta o 7-8 Gy per 5 sedute (30).

Generalmente si prescrive all'isodose dell'80%, in modo che il 90-95% del PTV sia coperto dalla dose di prescrizione; in caso vi siano OARs adiacenti è obbligatorio rispettarne i constraints coprendo pertanto con la dose di prescrizione il 90% del GTV e l'80% del PTV.

I constraints suggeriti per trattamenti in 1-5 sedute sono quelli pubblicati dalla Task Group 101 dell'AAPM o quelli recentemente suggeriti da Hanna et al. (31,32). Per frazionamenti differenti si suggerisce di convertire la dose in 2 Gy equivalenti (31,32).

### **Risultati e tossicità**

Negli ultimi 15 anni il ruolo della SRT nei pazienti con tumore metastatico è andato progressivamente aumentando. Le tecnologie necessarie per valutare e studiare i pazienti e per pianificare e erogare il trattamento sono oggi largamente diffusi e disponibili in un numero sempre maggiore di centri di radioterapia. Tuttavia, quasi tutti gli studi disponibili in letteratura hanno un disegno retrospettivo e spesso vengono inclusi nella stessa analisi lesioni con differente istotipo. Nonostante queste limitazioni, quello che globalmente viene osservato è un buon tasso di controllo locale (1,2) che, nel campo di trattamento, è stato riportato essere superiore al 90% dopo un anno e superiore al 50% dopo due anni. In pazienti trattati con SRT su metastasi linfonodali da carcinoma della prostata il controllo a due anni è stato riportato essere superiore al 90-95% (1,2,7,9). Tali risultati sono ancora più interessanti se si considera che la maggioranza dei pazienti trattati su lesioni oligometastatiche linfonodali possono procrastinare l'inizio del trattamento ormonale alla eventuale progressione della malattia (14). Dai dati raccolti nei lavori sopracitati non emergono tossicità di rilievo dopo il trattamento SRT. Non sono state infatti osservate tossicità di grado 3 o 4 (1,2).

I risultati finora ottenuti, che dovranno essere confermati in serie più numerose che potranno portare alla migliore definizione delle dosi e dei frazionamenti da adottare, indicano che la SRT possa avere un ruolo sempre più incisivo nella gestione dei pazienti con malattia oligometastatica a livello linfonodale.

La Tabella 1 riporta gli schemi di SRT adottati in differenti serie.

Tabella 1. Esempi di dosi e frazionamenti più frequentemente utilizzati

AUTORE, ANNO	DOSE/N°FRAZIONI
Ost P, 2018 (33)	30 Gy/3
Jerezek-Fossa B, 2017 (34)	Dose mediana 24 Gy/3 (range 15-36 Gy /3)
Ost P, 2016 (1)	24-30 Gy/3, 25-30 Gy/5, 50 Gy /10
Detti B, 2015 (35)	24 Gy /1, 27-36 Gy/3, 30 Gy/5
Wang HH, 2016 (15)	36,5- 52 Gy/ 4-7
Meng MB, 2015 (36)	Dose mediana per frazione 8Gy (range 3-8 Gy) in numero mediano di frazioni 5 (range 3-15)

## BIBLIOGRAFIA

- Ost P, Jerezek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naïve recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol*, 2016 ; 69:9-12
- Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013; 14:e28-37
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13:8-10
- Swanton C, Soria JC, Bardelli A, et al. Consensus on precision medicine for metastatic cancers: a report from the MAP conference. *Ann Oncol* 2016; 27:1443-1448
- Turajlic S, Swanton, C. Metastasis as an evolutionary process. *Science* 2016; 352:169-175
- Venkatesan S, Swanton C. Tumor evolutionary principles: how intratumor heterogeneity influences cancer treatment and outcome. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35:e141-149
- Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol* 2014; 9:135
- Filippi AR, Badellino S, Ceccarelli M, et al. Stereotactic ablative radiation therapy as first local therapy for lung oligometastases from colorectal cancer: a single-institution cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91:524-529
- Pasqualetti F, Panichi M, Sainato A, et al. ((18)F)Choline PET/CT and stereotactic body radiotherapy on treatment decision making of oligometastatic prostate cancer patients: preliminary results. *Radiat Oncol* 2016; 11:9

10. Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11:27-32
11. Wilson MK, Collyar D, Chingos DT, et al. Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. *Lancet Oncol* 2015; 16:e43-52
12. Pasqualetti F, Cocuzza P, Coraggio G, et al. Long-term PSA control with repeated stereotactic body radiotherapy in a patient with oligometastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncol Res Treat* 2016; 39:217-220
13. Gadducci A, Cosio S, Zola P, et al. The clinical outcome of epithelial ovarian cancer patients with apparently isolated lymph node recurrence: a multicenter retrospective Italian study. *Gynecol Oncol* 2010; 116:358-363
14. Ingrosso G, Trippa F, Maranzano E, et al. Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic prostate cancer patients with isolated lymph nodes involvement: a two-institution experience. *World J Urol* 2017; 35:45-49
15. Wang HH, Zaorsky NG, Meng MB, et al. Stereotactic radiation therapy for oligometastases or oligorecurrence within mediastinal lymph nodes. *Oncotarget* 2016; 7:18135-18145
16. Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ, et al. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front Oncol* 2013; 2:215
17. Ichpujani VK, Rao SA, Chaturvedi AK, et al. Positron emission tomography-computed tomography: a superior and one-stop shop modality for treated head and neck carcinoma compared with conventional tomography. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72:2319-2332
18. Di Muzio N, Fodor A, Berardi G, et al. Lymph nodal metastases: diagnosis and treatment. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 56:421-429
19. Picchio M, Berardi G, Fodor A, et al. (11)C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41:1270-1279
20. Jereczek-Fossa BA, Piperno G, Ronchi S, et al. Linac-based stereotactic body radiotherapy for oligometastatic patients with single abdominal lymph node recurrent cancer. *Am J Clin Oncol* 2014; 37:227-233
21. Jereczek-Fossa BA, Ronchi S, Orecchia R. Is stereotactic body radiotherapy (SBRT) in lymph node oligometastatic patients feasible and effective? *Rep Pract Oncol Radiother* 2015; 20:472-483

22. Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 889-897
23. Park HJ, Chang AR, Seo Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent or oligometastatic uterine cervix cancer: a cooperative study of the Korean Radiation Oncology Group (KROG 1411). *Anticancer Res* 2015; 35:5103-5110
24. Iyengar P, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy for non-small cell lung cancer: rationale and outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10:1514-1520
25. Franceschini D, De Rose F, Fogliata A, et al. Volumetric modulated arc therapy for thoracic node metastases: a safe and effective treatment for a neglected disease. *Oncotarget* 2016; 7:53321-53329
26. De Rose F, Cozzi L, Navarra P, et al. Clinical outcome of stereotactic ablative body radiotherapy for lung metastatic lesions in non-small cell lung cancer oligometastatic patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28:13-20
27. Quan K, Xu KM, Zhang Y, et al. Toxicities following stereotactic ablative radiotherapy treatment of locally-recurrent and previously irradiated head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26:112-119
28. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2017; 124:1-10
29. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline *J Clin Oncol* 2018; 36:710-719
30. Ponti E, Lancia A, Ost P, et al. exploring all avenues for radiotherapy in oligorecurrent prostate cancer disease limited to lymph nodes: a systematic review of the role of stereotactic body radiotherapy. *Eur Urol Focus* 2017; 3:538-544
31. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37:4078-4101
32. Hanna GG, Murray L, Patel R, et al. UK Consensus on normal tissue dose constraints for stereotactic radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018; 30:5-14
33. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:446-453

34. Jereczek-Fossa BA, Fanetti G, Fodor C, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer: single institution series of 94 consecutive patients and 124 lymph nodes. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e623-e632
35. Detti B, Bonomo P, Masi L, et al. Stereotactic radiotherapy for isolated nodal recurrence of prostate cancer. *World J Urol* 2015; 33:1197-1203
36. Meng MB, Wang HH, Zaorsky NG, et al. Clinical evaluation of stereotactic radiation therapy for recurrent or second primary mediastinal lymph node metastases originating from non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2015;6:15690-15703

## 12. SURRENE

### **Incidenza ed esami diagnostici**

Molti tumori primitivi mostrano la tendenza a metastatizzare al surrene e approssimativamente il 50% dei melanomi, il 30-40% dei tumori del polmone e della mammella, il 10-20% di tumori renali e del tratto gastroenterico mostrano un coinvolgimento metastatico a livello surrenalico nell'arco della storia naturale della malattia (1-3).

I sintomi legati alla presenza di metastasi surrenaliche sono rappresentati principalmente da sintomatologia dolorosa a livello epigastrico, frequentemente irradiata posteriormente, e da manifestazioni di insufficienza surrenalica come debolezza, anoressia, nausea, iperpigmentazione cutanea, ipotensione e disturbi dell'equilibrio elettrolitico; in rari casi si possono anche riscontrare quadri acuti di insufficienza surrenalica (4,5).

Le indagini diagnostiche che possono condurre alla diagnosi di coinvolgimento surrenalico di tipo metastatico sono rappresentate da una diretta evidenziazione della alterazione anatomica della ghiandola (6). In questo senso le indagini principali per evidenziare le alterazioni nodulari a partire dalla midollare surrenalica sono rappresentate dalla TC con mdc, dall'ecografia che, tuttavia, a sinistra, non permette una buona esplorazione del surrene, dalla RM con mdc e dalla PET/TC con 18FDG (7). Tutte queste indagini consentono un buon rilievo della presenza di malattia a livello surrenalico permettendone contemporaneamente anche la valutazione dimensionale, di struttura e, nel caso della PET, anche metabolica (6-8). Peraltro queste indagini sono tutte aspecifiche in quanto non riescono a differenziare la natura metastatica dell'alterazione surrenalica da altre patologie, in particolare benigne, come gli adenomi. Perciò frequentemente, soprattutto nel caso di metastasi solitaria, diviene indispensabile un accertamento bioptico. Utile in tal senso anche un prelievo microistologico con agobiopsia TC- o eco-guidata che più facilmente, rispetto ad una citologia, permette una tipizzazione del tipo istologico e quindi un riconoscimento del primitivo (9-11).

Storicamente, la chirurgia ha rappresentato, e rappresenta, la terapia principale per il trattamento di metastasi surrenaliche isolate. I risultati della surrenectomia chirurgica, in caso di metastasi isolate, soprattutto se metacrone, mostrano un significativo prolungamento della sopravvivenza (12-13). Mercier et al. hanno dimostrato, in pazienti con metastasi surrenaliche da NSCLC, una sopravvivenza globale a cinque anni del 23% e del 38% se, rispettivamente, insorte prima o dopo sei mesi dall'intervento chirurgico su primitivo (3,14-15).

Katayama et al. hanno descritto cinque pazienti su 11 con metastasi surrenaliche isolate da cancro del colon rimasti vivi senza segni di malattia dopo la surrenectomia chirurgica con follow-up estremamente lungo (da 8 mesi a 9 anni) (13).

### **Dosi, frazionamenti e constraints suggeriti**

Il surrene è collocato in stretta vicinanza di OARs quali lo stomaco, il duodeno, l'intestino, il rene, il fegato e il midollo spinale. Di conseguenza, poiché il rischio di tossicità rappresenta un fattore dose-limitante, la radioterapia convenzionale a fasci esterni, somministrando basse dosi, con tassi di risposta al trattamento transitori e/o incompleti, è stata sempre considerata una alternativa non valida rispetto alla resezione chirurgica di metastasi surrenali solitarie. In uno studio di 14 pazienti con metastasi surrenaliche, che hanno ricevuto dosi fino a 60 Gy, è stata riportata una sopravvivenza a sei mesi del 28% che è scesa al 12,5% in pazienti sintomatici (3,16). In conseguenza di ciò la radioterapia tradizionale viene impiegata esclusivamente per la sua efficacia nella palliazione del dolore (17,18).

Negli ultimi anni i progressi della diagnostica per immagini, del treatment planning, l'evoluzione tecnologica delle macchine erogatrici di trattamenti radioterapici (LINAC che consentono di effettuare trattamenti IMRT o VMAT, Tomotherapy® o Cyberknife®), la possibilità di effettuare IGRT, hanno modificato notevolmente le indicazioni all'uso della radioterapia nel trattamento delle metastasi solitarie surrenaliche (19-22). La SRT permette di somministrare con elevata precisione dosi di radiazioni con valore ablativo estremamente conformate al volume neoplastico da trattare, con piccoli margini e ripidi gradienti di dose in modo tale da minimizzare l'impatto sugli OARs.

Fondamentale per un corretto trattamento stereotassico sono l'individuazione del target e degli OARs attraverso l'imaging più adeguato. La TC di centraggio, effettuata dopo eventuale iniezione di mdc, dovrebbe essere eseguita con spessore delle fette di 3mm. E' suggerita, vista la vicinanza al duodeno, anche l'assunzione di un bolo di contrasto per os. In molti casi è utile fondere la TC di centraggio con immagini PET-TC con 18FDG, in modo da valutare le aree metabolicamente attive.

Per il contouring si identifica il GTV, che è rappresentato dalla lesione radiologicamente visibile e/o metabolicamente attiva. Possono essere utili sistemi per la valutazione e/o il controllo del movimento d'organo. Nel caso di acquisizione di TC4D, viene identificato un ITV che deve essere espanso di 3-5 mm per ottenere il PTV. (vedi capitolo 3)

L'obiettivo dell'ottimizzazione del piano di trattamento segue le raccomandazioni dell'ICRU 91 (23) nel risparmio degli OARs rispettando i constraints suggeriti (vedi Capitolo 5).

In letteratura sono riportati varie dosi e frazionamenti. La SRT in singola seduta viene impiegata raramente con dosi mediane di 16-23 Gy ( $BED_{10Gy} = 41,6-75,9$  Gy) (16,24,25). Più di frequente vengono impiegate dosi di 25-48 Gy in 3-18 sedute ( $BED_{10Gy} 41,6-75,9$  Gy). Nella maggior parte degli studi sono tuttavia preferiti trattamenti in 3 o 5 sedute (20,26).

## Risultati e tossicità

I risultati della SRT sulle metastasi surrenaliche mostrano un andamento differente se essi vengono esaminati in termine di controllo locale o di sopravvivenza globale. Il controllo locale a 1 e a 2 anni varia rispettivamente dal 44 al 100% e dal 27 al 100% (27). Tuttavia, se si erogano dosi con valore di BED<sub>10Gy</sub> uguali o superiori a 100 Gy il controllo locale viene raggiunto in percentuali anche del 90%, senza differenze riguardo al tipo del tumore primitivo, comparsa metacrona o sincrona, presenza di altre sedi metastatiche. Inoltre, impiegando valori di BED non inferiori a 100Gy, il controllo locale non solo raggiunge percentuali molto elevate ma permane stabile nel successivo follow-up (26). Tali valori sembrano influenzare in modo significativo la OS e PFS (22,28,29). La sopravvivenza globale si attesta su valori non inferiori a quelli della surrenectomia chirurgica con una mediana di 23 mesi, ovviamente migliore per metastasi isolate. Comunque il confronto con i risultati della chirurgia non è ben definibile per la mancanza di studi randomizzati e differenti criteri di selezione dei pazienti che nelle serie chirurgiche sono maggiormente rappresentati da metastasi isolate e di dimensioni contenute (15,21,28,30,31).

Per la valutazione della risposta al trattamento vengono comunemente impiegati i criteri RECIST, che peraltro appaiono insufficienti. Molti autori suggeriscono di associare alle informazioni anatomiche della TC con mdc quelle metaboliche della PET (32,33). La tossicità correlata al trattamento appare di grado lieve in tutti gli studi pubblicati e principalmente rappresentata da disturbi gastroenterici, dolore locale, astenia (21,28). L'insorgenza di insufficienza surrenalica è un'evenienza rara (26,34,35).

La Tabella 1 riporta gli schemi di SRT adottati in differenti serie.

Tabella 1. Esempi di dosi e frazionamenti più frequentemente utilizzati

AUTORE, ANNO	DOSE/N°FRAZIONI
Zhao X, 2018 (36)	Dose mediana 44.4 Gy (range 32–50 Gy)/5 (range 3–8 frazioni)
Buergy D, 2018 (37)	Dose mediana 35 Gy (range 20-60 Gy)/7 (4-25 frazioni).
Palacios MA, 2018 (38)	50 Gy/5, 60 Gy/8, 24 Gy/3
Franzese C, 2017 (39)	40 Gy /4
Li J, 2013 (40)	30–50 Gy/3-5
Casamassima F, 2012 (26)	Dose mediana 36 Gy (range 21-54 Gy)/3

## BIBLIOGRAFIA



1. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol* 2002;56:95-101
2. Wansaicheong G, Goh J. Adrenal metastases. *Emedicine.com*. Available from: <http://www.emedicine.com/radio/TOPICTOPIC17.HTM>;
3. Pomorski L. Adrenal metastases. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 2010;82:95-100
4. Carvalho F, Louro F, Zakout R. Adrenal insufficiency in metastatic lung cancer. *World J Oncol* 2015; 6: 375-377
5. Redman BG, Pazdur R, Zingas AP, et al. Prospective evaluation of adrenal insufficiency in patients with adrenal metastasis. *Cancer* 1987; 60:103-107
6. Sabet FA, Majdzadeh R, Mostafazadeh Davani B, et al. Likelihood ratio of computed tomography characteristics for diagnosis of malignancy in adrenal incidentaloma: systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord*. 2015; 15:12
7. Kumar R, Shamim SA, Shandal V, et al. FDG PET/CT in detection of adrenal metastasis in patients with renal cell carcinoma. *Clin Nucl Med* 2011; 36:513-517
8. Low G, Dhliwayo H, Lomas DJ. Adrenal neoplasms. *Clin Radiol (R Coll Radiol)* 2012; 67:988-1000
9. Katz RL, Patel S, Mackay B, et al. Fine-needle aspiration cytology of the adrenal gland. *Acta Cytol* 1984; 28:269-282
10. Berkman WA, Bernardino ME, Sewell CW, et al. The computed tomography-guided adrenal biopsy: an alternative to surgery in adrenal mass diagnosis. *Cancer* 1984; 53:2098-2103
11. Wadih GE, Nance KV, Silverman JF. Fine-needle aspiration cytology of the adrenal gland: fifty biopsies in 48 patients. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116:841-846
12. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: A systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26:1142-1147
13. Katayama A, Mafune K, Makuuchi M. Adrenalectomy for solitary adrenal metastasis from colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30:414-416
14. Mercier O, Fadel E, de Perrot M, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:136-140
15. Sarela AI, Murphy I, Coit DG, et al. Metastasis to the adrenal gland: the emerging role of laparoscopic surgery. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1191-1196
16. Chawla S, Chen Y, Katz AW, et al. Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:71-75

17. Soffen EM, Solin LJ, Rubenstein JH, et al. Palliative radiotherapy for symptomatic adrenal metastases. *Cancer* 1990; 65:1318-1320
18. Short S, Chaturvedi A, Leslie MD. Palliation of symptomatic adrenal gland metastases by radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8:387-389
19. Desai A, Rai H, Haas J, et al. A retrospective review of Cyberknife stereotactic body radiotherapy for adrenal tumors (primary and metastatic): Winthrop University Hospital experience. *Front Oncol* 2015; 5:185
20. Katoh N, Onimaru R, Sakuhara Y, et al. Real-time tumor-tracking radiotherapy for adrenal tumors. *Radiother Oncol* 2008; 87:418-424
21. Holy R, Piroth M, Pinkawa M, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for treatment of adrenal gland metastases from non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2011;187:245-251
22. Ahmed KA, Barney BM, Macdonald OK, et al. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of adrenal metastases. *Am J Clin Oncol* 2013; 36:509-513
23. ICRU Report 91, Prescribing, Recording, and Reporting of Stereotactic Treatments with Small Photon Beams, available at <https://icru.org/link-index>
24. Ippolito E, D'Angelillo RM, Fiore M, et al. SBRT: A viable options for treating adrenal gland metastases. *Rep Pract Oncol Radiother* 2015; 20:484-490
25. Torok J, Wegner RE, Burton SA, et al. Stereotactic body radiation therapy for adrenal metastases: A retrospective review of a noninvasive therapeutic strategy. *Future Oncol* 2011;7:145-151
26. Casamassima F, Livi L, Masciullo S, et al. Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: University of Florence experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2012; 82:919-23
27. Gunjur A, Duong C, Ball D, et al. Surgical and ablative therapies for the management of adrenal 'oligometastases' - A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2014; 40:838-846
28. Oshiro Y, Takeda Y, Hirano S, et al. Role of radiotherapy for local control of asymptomatic adrenal metastasis from lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:249-253
29. Chance WW, Nguyen QN, Mehran R, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for adrenal gland metastases: Factors influencing outcomes, patterns of failure, and dosimetric thresholds for toxicity. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7:e195-e203
30. Rudra S, Malik R, Ranck MC, et al. Stereotactic body radiation therapy for curative treatment of adrenal metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2013; 12:217-224
31. Filippi AR, Franco P, Ricardi U. Is stereotactic ablative radiotherapy an alternative to surgery in operable stage I non-small cell lung cancer? *Rep Pract Oncol Radiother* 2013; 19:275-279

32. Zhang X, Liu H, Balter P, et al. Positron emission tomography for assessing local failure after stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:1558-1565
33. Solanki AA, Weichselbaum RR, Appelbaum D et al. The utility of FDG-PET for assessing outcomes in oligometastatic cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy: a cohort study. *Radiat Oncol* 2012;7:216
34. Onishi H, Ozaki M, Kuriyama K, et al. Serious gastric ulcer event after stereotactic body radiotherapy (SBRT) delivered with concomitant vinorelbine in a patient with left adrenal metastasis of lung cancer. *Acta Oncol* 2012; 51:624-628
35. Wardak Z, Meyer J, Ghayee H, et al. Adrenal insufficiency after stereotactic body radiation therapy for bilateral adrenal metastases. *Pract Radiat Oncol* 2015;5:e177-181
36. Zhao X, Zhu X, Fei J, et al. Short-term outcomes and clinical efficacy of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in treatment of adrenal gland metastases from lung cancer. *Radiat Oncol* 2018; 13:205
37. Buergy D, Rabe L, Siebenlist K, et al. Treatment of adrenal metastases with conventional or hypofractionated image-guided radiation therapy - patterns and outcomes. *Anticancer Res* 2018; 38:4789-4796
38. Palacios MA, Bohoudi O, Bruynzeel AME, et al. Role of daily plan adaptation in mr-guided stereotactic ablative radiation therapy for adrenal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:426-433
39. Franzese C, Franceschini D, Cozzi L, et al. Minimally invasive stereotactical radio-ablation of adrenal metastases as an alternative to surgery. *Cancer Res Treat* 2017; 49:20-28
40. Li J, Shi Z, Wang Z, Liu Z, et al. Treating adrenal tumors in 26 patients with CyberKnife: a mono-institutional experience. *PloS One* 2013;8:e80654