DIPARTIMENTO DIAGNOSTICA E SERVIZI
S.C. RADIOTERAPIA
Direttore: Prof.ssa Maria Grazia RUO REDDA
Largo Turati, 62 Torino
Telefono: 011/508.2346
Fax 011/508.2568
e-mail: mariagrazia.ruoredda@unito.it

Progetto di ricerca svolto a dalla dottoressa Bianco Lavinia con il contributo della Fondazione Scientifica Mauriziana Onlus.

Titolo del progetto

Valutazione della tossicità acuta e tardiva nei pazienti affetti da adenocarcinoma del retto localmente avanzato sottoposti a radioterapia neoadiuvante con tecnica VMAT – IGRT dal 2014.

Come indicato nelle Linee Guida internazionali, nei pazienti affetti da carcinoma del retto localmente avanzato operabile (stadio II-III) è indicato un trattamento radio-chemioterapico (RT-CT) neoadiuvante, seguito dall'intervento chirurgico di resezione con asportazione completa del mesoretto (*Total Mesorectal Excision – TEM)* (NCCN Guidelines 2017, Linee Guida AIOM 2017).
Il trattamento radioterapico standard prevede la somministrazione di una Dose Focolaio Totale (DFT) 50.4 Gy in 28 frazioni a livello pelvico, in cui vengono irradiati sia il volume tumorale sia le stazioni linfonodali regionali (ciclo lungo – "*long-course*"). La chemioterapia concomitante è a base di fluoropirimidine (5-Fluorouracile in infusione continua o Capecitabina per os) (Linee guida AIRO 2014).
Nei tumori del retto medio-alto e con minima infiltrazione del grasso perirettale (cT3a-b cN0), soprattutto se sono presenti fattori di comorbidità che controindicano il trattamento chemioterapico concomitante, può essere proposta una radioterapia (RT) esclusiva (definita ciclo breve o "short-course") con schema "ipofrazionato", dove cioè viene erogata un'alta dose per frazione (5 Gy) per sole cinque sedute consecutive (Bujko K. *et al.* 2006). Con tale trattamento non si ottiene il cosiddetto "*downstaging*" della neoplasia (che letteralmente significa sotto-stadiazione e fondamentalmente consiste nella regressione del volume tumorale) e pertanto non va utilizzata nelle neoplasie basse in cui vi è l'obiettivo della preservazione sfinterica oppure se vi è significativa infiltrazione del grasso perirettale (cT3c-d cN0) o della fascia mesorettale. Se si opta per la RT *short-course*, l'iter terapeutico prevede allora che l'intervento chirurgico sia effettuato entro 7 giorni dal termine della RT, a differenza del protocollo standard chemio-radioterapico in cui l'intervento di resezione è previsto dopo 8 - 10 settimane dal termine del trattamento concomitante (Linee Guida AIOM 2017).

Nonostante i progressi tecnologici, la RT comporta ancora tuttavia necessariamente l'irradiazione di parte dei tessuti sani circostanti, quali per esempio la vescica, l'intestino o le teste femorali, e ciò si traduce nel rischio di effetti collaterali e sequele a carico di tali organi, che vengono infatti denominati "Organi a Rischio" (dall'inglese *Organs At Risk* – OARs). In particolare nell'irradiazione pelvica vi è un rischio di tossicità che può essere più frequentemente di tipo genito-urinario (GU) - con sintomi quali disuria, pollachiuria, urgenza o incontinenza minzionale – gastro-enterico (GE) - con diarrea, stitichezza, o in casi più gravi incontinenza fecale o proctite attinica – oppure cutaneo – con eritema o epidermiolisi.

La tossicità può inoltre essere di tipo acuto se i sintomi compaiono durante il trattamento radiante e fino a tre mesi dopo il termine dello stesso, oppure di tipo tardivo se insorgono dopo i tre mesi dalla fine del trattamento.

Risulta pertanto di fondamentale importanza risparmiare il più possibile gli organi sani adiacenti alla neoplasia, cercando di "circoscrivere" e conformare il più possibile le alte dosi di radiazioni al volume bersaglio.

E' stata infatti dimostrata, per esempio, una correlazione statisticamente significativa tra l'area dell'intestino tenue irradiata e la comparsa di diarrea acuta durante la CT-RT preoperatoria (Shu Y. Ng *et al.* 2016).

Negli ultimi anni sono stati compiuti notevoli progressi dal punto di vista tecnologico in RT. La tecnica che ha rappresentato una svolta è la Radioterapia ad Intensità Modulata (Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT), che consente di ottenere complesse distribuzioni di dose, ben conformate al volume bersaglio, preservando gli OARs.

Studi dosimetrici hanno dimostrato che la IMRT nell'adenocarcinoma del retto può ridurre la dose agli OARs adiacenti pur mantenendo una copertura del *target* ottimale, rendendo tale tecnica superiore nel trattamento di questa neoplasia rispetto alla RT tridimensionale conformazionale (3D-CRT) (Simson D.K. *et. al.* 2016).

Diverse sono le forme di IMRT ed una delle più recenti evoluzioni è rappresentata dalla "Volumetric Modulated Arc Therapy" (VMAT) in cui il *gantry* è in movimento durante l'irradiazione, la dose viene erogata ad arco e vi è una modulazione dell'intensità del fascio di radiazione con un singolo arco (o più di uno) (Otto K. *et al.* 2008).

L'utilizzo della IMRT e soprattutto della VMAT nella RT-CT preoperatoria nell'adenocarcinoma del retto non è ancora lo standard di trattamento e non è ancora così frequente, tuttavia studi dosimetrici hanno dimostrato come tali tecniche siano in grado di offrire una copertura ai tessuti bersaglio e un risparmio dei tessuti sani eccellente.

In Letteratura non è stato invece ancora frequentemente indagato il risvolto clinico di tale risparmio degli OARs ottenuto con la VMAT rispetto alla 3DCRT nei pazienti affetti da carcinoma rettale.

Uno studio volto a tale indagine è stato tuttavia recentemente pubblicato da Droge L.H. *et al.* nel 2015, ove sono state confrontate le tossicità acuta e tardiva di due gruppi di pazienti affetti da adenocarcinoma del retto sottoposti a RT-CT con tecniche rispettivamente 3D-CRT e VMAT.

L'analisi rivelava una riduzione sostanziale delle tossicità di alto grado sia acute sia croniche, che passavano rispettivamente dal 20% al 5% e dal 22% al 6% con la tecnica ad intensità modulata

rispetto alla 3DCRT; in particolare prendendo in esame i singoli sintomi vi era una differenza statisticamente significativa nell'infiammazione cutanea e nella proctite (Droge L.H. *et al.* 2015).
Dal maggio 2014 la S.C.D.U. di Radioterapia dell'Ospedale Ordine Mauriziano Umberto I dispone anche di un acceleratore lineare Sinergy Elekta TM (Elekta Oncology System Ldt, Crawley, Regno Unito). Tale apparecchiatura ha reso da allora possibile effettuare trattamenti radioterapici con tecnica VMAT. Essendo inoltre dotata di una Tomografia Computerizzata a fascio conico a kilovoltaggio (kiloVolt Cone Beam Computed Tomography – kV-CBCT) vi è inoltre la possibilità di verificare le immagini di trattamento durante ogni seduta, così da correggere il posizionamento subito prima dell'irradiazione e renderlo estremamente preciso (procedura definita Radioterapia a Guida di Immagine, dall'inglese "*Image Guided Radiation Therapy*"- *IGRT*). Nell'ottica di un risparmio degli organi a rischio, tale accuratezza ha un ruolo di estrema importanza poiché rende possibile ridurre al minimo il margine di errore di cui si deve tenere conto nella pianificazione del trattamento, risparmiando ancora di più i tessuti sani dalle alte dosi di radiazione dirette al volume bersaglio.
L'obiettivo del Nostro Progetto è stato pertanto quello di analizzare la tossicità acuta e tardiva riscontrate nei pazienti affetti da adenocarcinoma del retto localmente avanzato che dal 2014 sono stati sottoposti a radioterapia con tecnica VMAT con IGRT presso la Nostra SCDU.
L'analisi delle tossicità è stata effettuata prendendo in esame sia i controlli radioterapici settimanali effettuati durante il trattamento, le visite di *follow-up* a cui i pazienti sono stati sottoposti successivamente sempre presso la Nostra SCDU (la prima dopo tre mesi, poi ogni sei mesi, quindi ogni anno a partire dal terzo anno), sia le visite di controllo effettuate con Altri Specialisti all'interno dell'AO Mauriziano, grazie alla disponibilità dei referti sul software Babele. Questo ha permesso di intercettare anche eventuali sintomi di tossicità che non erano stati segnalati durante le visite radioterapiche e di seguire anche i pazienti dei quali il *follow-up* è stato interrotto.
Gli effetti collaterali acuti e tardivi sono stati classificati secondo lo schema del gruppo Radiation Therapy Oncology Group - RTOG – (*Acute* e *Late Radiation Morbidity Scoring Schema)* ove ogni segno e sintomo di tossicità è suddiviso in quattro gradi, dal più lieve (grado 1) al più avanzato (grado 4) (https://www.rtog.org).
Da maggio 2014 a dicembre 2017 59 pazienti sono stati sottoposti a trattamento radioterapico a scopo neoadiuvante. Le caratteristiche dei pazienti vengono mostrate nella tabella 1.
52 pazienti sono stati sottoposti a RT con tecnica VMAT mentre gli altri 7 sono stati trattati con la tecnica convenzionale 3D-CRT. Il primo gruppo è stato pertanto selezionato al fine di valutare la tossicità a breve e lungo termine.
44 pazienti (84%) sono stati sottoposti a trattamento radioterapico *long-course* con frazionamento convenzionale (28 frazioni da 1.8 Gy), mentre 8 (15%) hanno effettuato la RT *short-course* con schema ipofrazionato.
41 pazienti (78%) sono stati sottoposti a trattamento CT concomitante a base di fluoropirimidine, di cui 40 con Capecitabina per os ed 1 con Folfirinox (5-Fluorouracile e Irinotecano) in infusione continua.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti

Pazienti sottoposti a trattamento radioterapico neoadiuvante da maggio 2014 a dicembre 2017	
Tecnica RT	Pazienti (n)
3D-CRT	7
VMAT	52
Schema RT	
Long-course	44
Short-course	8
Chemioterapia concomitante	
SI	41
Capetitabina	40
Folfirinox	1
NO	11

Il grafico che segue mostra le percentuali di tossicità acuta riscontrate.

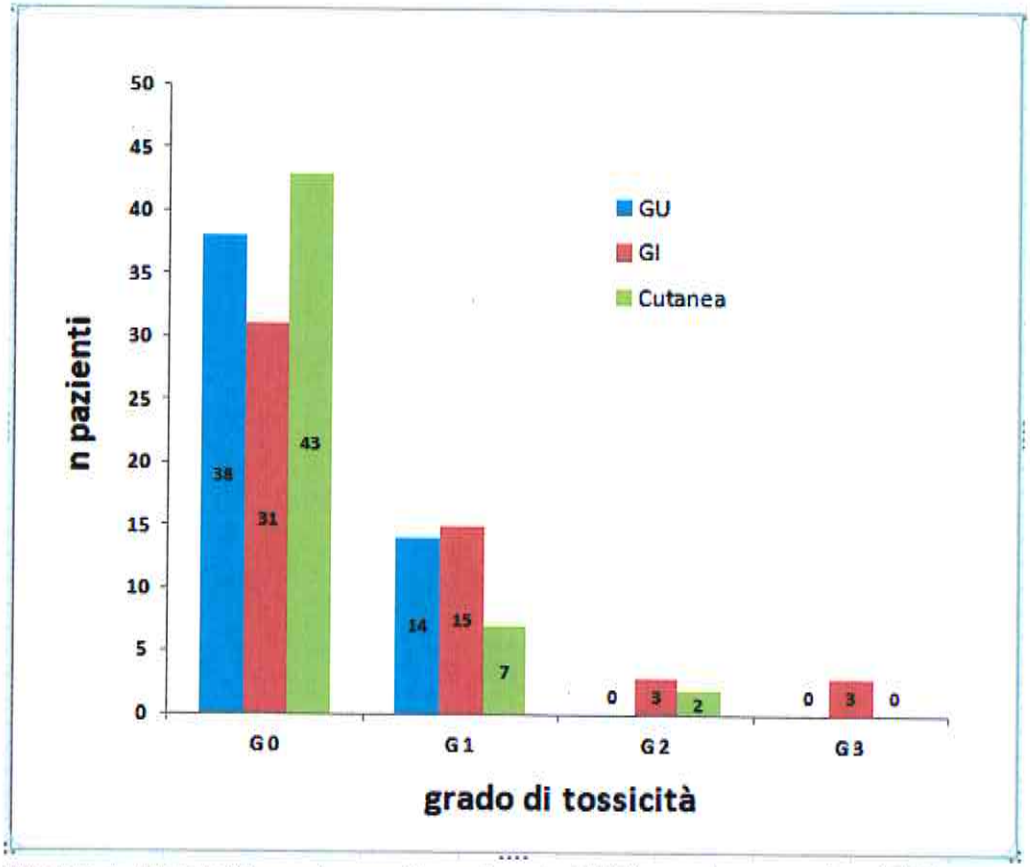

Figura 1. Tossicità acuta genito-urinaria (GU), gastro-enterica (GE) e cutanea riscontrate nei pazienti sottoposti a RT neoadiuvante con tecnica VMAT.

Per quanto riguarda la tossicità acuta GE in 15 pazienti (29%) è stata di Grado 1, in 3 (6%) di grado 2 e in 3 (6%) di grado 3. Merita attenzione il fatto che 31 pazienti (60%) non ha segnalato alcuna tossicità intestinale durante il trattamento.
La tossicità acuta GU riscontrata è stata solo di grado 1 in 14 pazienti (27%), mentre negli altri 38 pazienti (73%) non è stata segnalata nessuna sintomatologia.
Per quanto concerne infine la tossicità cutanea è stata in 7 pazienti (13% dei casi) di grado 1, in 2 (4%) di grado 2; anche in questo caso la maggior parte dei pazienti (83%) non ha riportato effetti collaterali. Non è stata riscontrata alcuna tossicità acuta di quarto grado.
Per quanto riguarda invece la tossicità tardiva, non sono stati segnalati casi né di tipo GE, GU, né cutaneo. Non sono stati segnalati casi di complicanze post-operatorie correlate alla RT.
I risultati da noi ottenuti relativamente alla tossicità acuta genito-urinaria e gastro-intestinale sono in linea con quelli riportati in letteratura (Droge *et al.* 2015, Huang C-M. *et al* 2017). In particolare sono molto simili a quelli riportati in uno studio retrospettivo di confronto tra l'efficacia e la tossicità del trattamento radioterapico preoperatorio nella neoplasia rettale effettuato con tecnica IMRT e 3DCRT, pubblicato da Huang *et al.*: in 45 pazienti trattati con intensità modulata la tossicità GE è stata di grado 0-2 nel 93.3% dei casi e di grado 3 nel 6.7% dei casi, mentre quella GU è stata di grado 0-2 nel 100% dei casi (Huang C-M. *et al.* 2017). Anche nel sopracitato studio di Droge L.H. *et al.*, nel gruppo sottoposto a RT con tecnica VMAT era riportata una tossicità acuta GU di grado 0-2 nel 98% dei pazienti e di grado 3-4 nel 2%, GE di grado lieve (0-2) nel 99% dei casi e di grado 3-4 solo nel restante 1% dei casi; la tossicità cutanea infine era stata di grado 0-2 nel 100% dei casi (Droge L.H. *et al.* 2015). Tali valori sono pertanto simili a quelli ottenuti nei pazienti trattati presso la Nostra Struttura con la medesima tecnica di irradiazione.
Per quanto riguarda invece la tossicità tardiva nella nostra casistica non è stato riportato nessun caso nei pazienti trattati.
Non si può escludere il rischio che alcuni sintomi non siano stati segnalati dai pazienti durante le visite o non siano stati correttamente riportati nei referti.
Tale rischio è correlato alla nota sottostima dei sintomi di tossicità che emerge in Letteratura (Flores L.T. *et a.l* 2012, White K.L. *et al.*2018, Basch E. *et al.* 2006). In uno studio pubblicato nel 2012, per esempio, era risultata una notevole discordanza tra i sintomi di tossicità segnalati dai medici sui referti delle visite e quelli riportati invece dagli stessi pazienti su appositi questionari; in particolare, nella tossicità GE vi era correlazione nel 64% dei casi per quanto riguarda la diarrea, ma solo nel 22% dei casi per quanto riguarda la proctite (Flores L.T. *et al.* 2012). In linea con i risultati di tale studio, anche in un'analisi effettuata sulla tossicità da trattamento con pazienti affetti da tumore del polmone e del tratto genito-urinario era stata riscontrata tra medici e gli stessi pazienti una concordanza maggiore nella segnalazione dei sintomi direttamente visibili, minore invece nel caso dei sintomi soggettivi (Basch E. *et al.* 2006).
La frequente sottostima della tossicità gastrointestinale nei pazienti trattati per neoplasia è descritta infine in uno studio di White K.L. *et.al.*, ove viene attribuita dagli Autori a più concause: la prima consiste nella possibile mancata segnalazione della sintomatologia da alcuni dei pazienti per imbarazzo o riservatezza; la seconda in un difficile inserimento di alcuni sintomi segnalati all'interno delle scale di tossicità utilizzate; il terzo fattore è infine individuabile nel fatto che la

maggior parte degli studi sulla tossicità del trattamento fanno riferimento alle visite effettuate solo durante la RT e non permettono di valutare eventuali sintomi tardivi (White K.L. *et al.* 2018).
Un limite della nostra analisi consiste nella mancanza di un gruppo di pazienti sottoposti a trattamento RT con tecnica conformazionale 3D per confrontare la tossicità in essi riscontrata e valutare un eventuale beneficio ottenuto grazie alla tecnica a modulazione di intensità.
Tuttavia, al fine di mostrare dal punto di vista dosimetrico il vantaggio che si ottiene effettuando la RT pelvica con tecnica VMAT rispetto alla conformazionale 3D, è stata effettuata, per la presente analisi, la pianificazione a posteriori di uno dei casi presi in esame avvalendosi della tecnica 3D-CRT. Nelle immagini che seguono viene mostrato il confronto tra la distribuzione delle dosi nei due piani di cura.

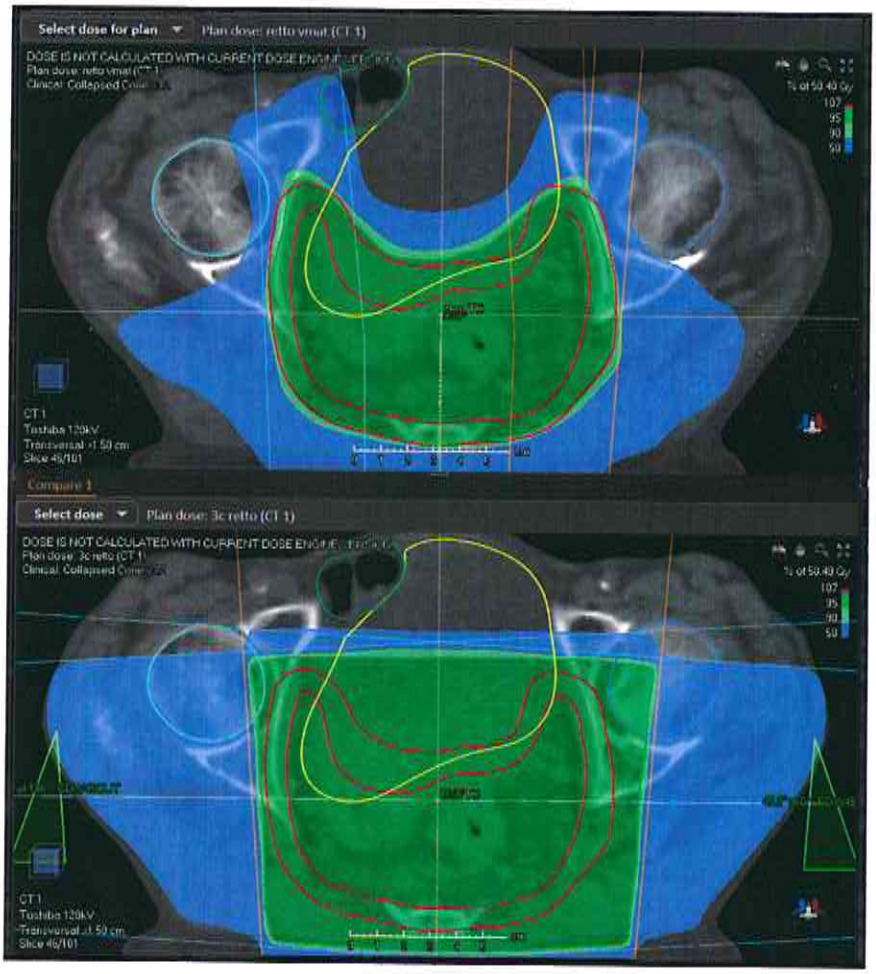

Figure 2 e 3. La fig. 2 mostra la distribuzione delle dosi del trattamento pianificato con tecnica VMAT. La fig. 3 mostra lo stesso trattamento effettuato con tecnica 3D-CRT. L'area di colore verde è quella sottoposta alle alte dosi di radiazioni (linea di isodose del 95%); l'area di colore viola è quella ove viene assorbito il 50% della dose di radiazioni prescritta al volume bersaglio.

Appare evidente come con la tecnica conformazionale (fig. 3) la distribuzione delle alte dosi di radiazioni (definiti dalla cosiddetta linea dell'isodose del 95%) non è ben conformata al volume bersaglio come invece accade con la tecnica a modulazione di intensità (fig. 2). Tale differenza di dosi, ottenuta nonostante una corretta preparazione vescicale, si traduce nell'irradiazione di un volume maggiore di organi sani quali per esempio la vescica o le teste femorali con la prima tecnica.

L'estrazione dei valori specifici dall'istogramma dose volume (fig. 4) permette un confronto di tipo quantitativo tra i piani di cura ottenuti con le due tecniche.

In particolare, per il trattamento del paziente selezionato per la valutazione dosimetrica, scegliendo la tecnica VMAT la dose media alle teste femorali scende da 30.4 Gy a 11 Gy rispetto alla tecnica convenzionale, la dose media alla vescica è invece ridotta da 38.2 Gy a 31 Gy; per quanto riguarda l'intestino la dose media da 35 Gy arriva a 29.1 Gy e la dose assorbita dal 50% del volume totale passa da 42.9 Gy a 25.1 Gy. Come si può infine notare dall'immagine, con la tecnica VMAT anche la copertura del target (*Planning Target Volume* - PTV) migliora: la dose somministrata al 98% del volume bersaglio risulta 46.7 Gy con tecnica 3D e 47.5 Gy con tecnica VMAT.

Difference: Current - Compare 1 | Dose Statistics | Clinical Goals | Beams (Compare 1) | Control Points (Compare 1) | Old version

ROI statistics | POI statistics

Dose	ROI	ROI vol. [cm³]	Dose [Gy] D99	D98	D95	Average	D50	D2	D1	% out
Plan dose: retto vmat (CT 1)	CTV pelvi	766.29	49.98	50.07	50.20	50.69	50.66	51.52	51.71	0 %
Plan dose: 3c retto (CT 1)	CTV pelvi	766.29	46.98	47.43	48.07	50.57	50.83	52.40	52.48	0 %
Plan dose: retto vmat (CT 1)	intestino	1205.73	5.03	5.86	8.03	29.10	25.11	51.07	51.27	0 %
Plan dose: 3c retto (CT 1)	intestino	1205.73	4.52	6.47	13.30	35.02	42.95	51.88	52.04	0 %
Plan dose: retto vmat (CT 1)	PTV pelvi	1333.34	46.90	47.58	48.63	50.40	50.58	51.54	51.72	0 %
Plan dose: 3c retto (CT 1)	PTV pelvi	1333.34	46.18	46.74	47.56	50.40	50.71	52.51	52.62	0 %
Plan dose: retto vmat (CT 1)	testa fem dx	131.69	3.41	3.65	4.19	10.49	8.28	30.13	33.42	0 %
Plan dose: 3c retto (CT 1)	testa fem dx	131.69	3.60	5.39	8.52	30.41	34.05	49.98	50.64	0 %
Plan dose: retto vmat (CT 1)	testa fem sin	136.25	3.74	3.97	4.44	11.10	9.15	28.92	31.28	0 %
Plan dose: 3c retto (CT 1)	testa fem sin	136.25	7.56	8.13	9.12	30.44	33.32	50.88	51.33	0 %
Plan dose: retto vmat (CT 1)	vescica	164.44	12.48	13.06	13.98	31.01	28.12	50.70	50.84	0 %
Plan dose: 3c retto (CT 1)	vescica	164.44	16.14	16.61	17.48	38.28	47.54	49.74	49.89	0 %

Figura 4. Valori specifici dell'istogramma dose-volume dei due piani di cura effettuati rispettivamente con tecnica VMAT e 3D-CRT.

I dati presi in esame, seppur la nostra sia una analisi preliminare, dimostrano come l'utilizzo della VMAT nella RT neoadiuvante per i pazienti affetti da adenocarcinoma del retto operabile localmente avanzato comporti un basso rischio di tossicità GU, GE, e cutanea.

Negli ultimi anni, il progresso nelle terapie in campo onco-ematologico ha portato ad un aumento significativo della percentuale di pazienti lungo-sopravviventi e risulta sempre più importante cercare di ridurre il più possibile le sequele delle terapie a cui tali pazienti devono essere sottoposti per offrire loro una migliore qualità di vita.

Nell'ottica quindi di limitare i sintomi di tossicità acuta e cronica dei pazienti affetti da adenocarcinoma del retto localmente avanzato che vengono sottoposti a RT neoadiuvante a livello

pelvico, la tecnica VMAT appare assolutamente appropriata in quanto, a parità - se non a fronte di una migliore - copertura del volume bersaglio rispetto alle tecniche precedentemente utilizzate, comporta un basso rischio di tossicità acuta e tardiva.

Dalla analisi effettuata sono stati infine tratti degli spunti per alcune ricerche future.

In primo luogo sarebbe interessante poter proseguire questa analisi da una parte per poter arruolare ulteriori pazienti così da ampliare la casistica e trarre conclusioni di maggiore significatività statistica, dall'altra per proseguire con il *follow-up* dei pazienti analizzati così da riscontrare l'eventuale comparsa di sintomi tardivi e poter valutare più correttamente la tossicità a lungo termine. In secondo luogo sarebbe interessante, come anticipato precedentemente, poter prendere in esame i pazienti sottoposti a RT neoadiuvante a livello pelvico con tecnica conformazionale 3D sempre presso la SCDU Radioterapia della Nostra A.O., così da valutare la tossicità acuta e cronica di tale trattamento e poter confrontare i risultati con quelli da noi ora ottenuti, per valutare il reale beneficio clinico della tecnica VMAT nel trattamento neoadiuvante dell'adenocarcinoma del retto localmente avanzato rispetto alla tecnica che viene a tutt'oggi ancora considerata lo standard di trattamento (NCCN Guidelines 2017).

Al fine di valutare in modo ancora più preciso i sintomi di tossicità acuta e cronica potrebbe essere utile, a nostro avviso, avvalersi di questionari specifici da far compilare ai pazienti prima, durante e dopo il trattamento radioterapico. Vi è infatti un interesse sempre maggiore da parte dei clinici e ricercatori nell'implementazione di tali sistemi di acquisizione dei dati relativi ai sintomi di fase acuta e cronica correlati al trattamento (in inglese "*Patient Reported Outcomes*" – PROs) nella pratica clinica: è stato infatti dimostrato in Letteratura come essi siano in grado di favorire una cura dei pazienti basata realmente sull'evidenza e sui sintomi da essi riportati (Chen RC. *et al.*2013).

E' infine stata descritta in Letteratura, soprattutto nell'ultima decade, la riduzione della funzionalità sessuale nei pazienti trattati per il tumore del retto, correlata sia alla tossicità della RT, sia ai postumi dell'intervento chirurgico (Birgisson H. *et al.* 2009). Sarebbe molto interessante approfondire tali effetti collaterali e sequele nei pazienti sottoposti a RT con tecnica VMAT presso la Nostra SCDU, con particolare attenzione sia al tipo di intervento chirurgico al quale sono stati successivamente sottoposti, sia alla dose di radiazioni assorbite dagli organi genitali, così da poter valutare il reale impatto sulla tossicità dei singoli approcci terapeutici e poter modulare selettivamente i singoli trattamenti.

Torino, 19 febbraio 2018

Dott.ssa Lavinia Bianco

Lavinia Bianco

Prof.ssa Maria Grazia Ruo Redda
(Direttore SCDU Radioterapia)

Maria Grazia Ruo Redda