

L'evoluzione tecnologica in Radioterapia: modulazione volumetrica del fascio ed Adaptive Radiation Therapy

D. Russo¹, A. Papaleo¹, E. Cavalera¹, F.P. Ricci¹, G. Di Paola¹, M. Santantonio¹

¹*U.O.C di Radioterapia Oncologica Ospedale "Vito Fazzi" - Lecce*
mail to: donatellarusso@libero.it

Abstract

Le innovazioni in radioterapia sono volte all'aumento del gradiente di dose tra neoplasia e tessuto sano attraverso un miglioramento sia dell'erogazione del fascio sia del controllo dell'errore. La più importante novità nel delivering è la modulazione volumetrica della intensità del fascio. La novità nel controllo dell'errore è rappresentata dalla Adaptive Radiation Therapy (ART), che prevede l'adattamento della distribuzione di dose ad un target mobile o deformabile, seguendo il movimento d'organo (IGRT) e la deformazione e cambio di volume di tumore e degli organi a rischio. La posizione iniziale del target viene riprodotta attraverso il movimento del lettino, il movimento elettronico del fascio, il movimento del braccio dell'acceleratore e la modifica dell'apertura del collimatore. La ART off line individua e corregge errori sistematici che possono avere origine in diverse fasi del processo e si propagano fino alla fine dello stesso, presentandosi in modo identico e ricorrente in ciascuna frazione attraverso il monitoraggio (IGRT) del posizionamento del paziente durante le prime frazioni, allo scopo di adattare i margini di trattamento e/o i piani di trattamento per le restanti sedute su base individuale. La ART on line corregge errori random (di "esecuzione"), che possono variare di giorno in giorno, poiché si possono presentare in modo diverso per ciascuna frazione del trattamento, attraverso il monitoraggio (IGRT) del posizionamento del paziente durante tutte le frazioni per la misura e la correzione giornaliera degli errori di setup del paziente.

Introduzione

L'utilizzo di qualsiasi tipo di terapia per la cura di una patologia prevede il rischio di insorgenza di effetti collaterali indesiderati legati al trattamento stesso, definiti "iatrogeni". L'Indice Terapeutico rappresenta un indicatore del rapporto tra la potenziale tossicità di un trattamento e la sua capacità curativa. In pratica esso è il rapporto tra la dose letale mediana di un farmaco/trattamento osservata in studi animali e la dose efficace mediana per

produrre un determinato effetto nel 50% della popolazione ($IT=DL50/DE50$). Poiché il rapporto tra DL50 e DE50 è generalmente di diversi ordini di grandezza si preferisce indicare l'IT come logaritmo decimale di tale rapporto.

Indici terapeutici più elevati sono da preferire a quelli più ridotti in quanto per raggiungere dosaggi tossici o letali il paziente dovrebbe assumere una dose del trattamento maggiore rispetto a quella terapeutica. La probabilità che un trattamento radioterapico controlli una neoplasia è

strettamente correlata alla dose che riusciamo ad erogare sul volume, oltre che alle caratteristiche intrinseche di radiosensibilità della malattia stessa.

La probabilità che si sviluppi un effetto collaterale è invece legata al volume di un determinato organo sano che riceve una determinata dose.

I volumi di trattamento costituiscono la parte critica del trattamento, poiché ne condizionano l'efficacia e la tossicità, in quanto volumi bersaglio maggiori costringono alla riduzione delle dosi per la presenza al loro interno di volumi maggiori di tessuto sano. La delineazione dei target di trattamento è dettata dall'ICRU (International Commission on Radiation Units & Measurements) ed è descritta nella figura 1.

Lo scopo principale della ricerca tecnologica applicata alla radioterapia è proprio quello di aumentarne l'Indice Terapeutico attraverso un aumento della precisione dell'erogazione del fascio e ad una riduzione dell'errore, che conducono ad una riduzione dei volumi totali di irradiazione e ad una riduzione del volume degli organi sani vicini che ricevono una dose per loro tossica. Questo lavoro ha lo scopo di descrivere, attraverso una disamina della letteratura e delle proposte innovative dell'industria biotecnologica, alcune moderne metodiche che consentono alla Radioterapia di proporsi come trattamento efficace e con accettabili tassi di tossicità in numerose patologie neoplastiche.

La delineazione dei volumi

Nel gennaio 2003, Weiss and Hess pubblicano un review della letteratura allora disponibile allo scopo di valutare l'impatto della definizione del GTV e del CTV sulla accuratezza globale del trattamento radioterapico. Gli Autori descrivono una incertezza dovuta a incongruenze nel contouring effettuato da diversi operatori legata a fonti di errore geometrici, come il posizionamento del paziente e soprattutto il movimento degli organi. La più ampia

variabilità inter-osservatore è stata riportata nella delineazione dei tumori del testa-collo, dell'esofago e dei tumori polmonari. Le dimensioni del GTV più ampio sono risultate anche otto volte superiori rispetto alle dimensioni di quello più piccolo.

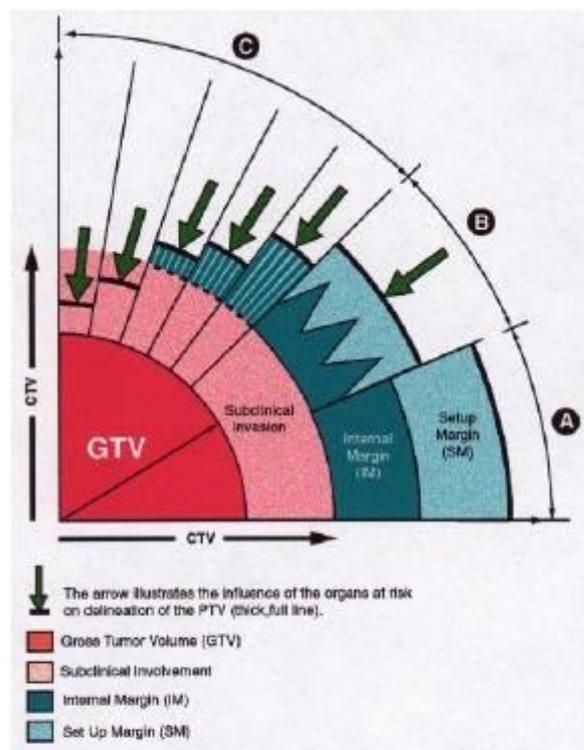


Figura 1: volumi di interesse in radioterapia secondo il report ICRU 62 del 1999

GTV: gross tumor volume (volume macroscopico di malattia)

CTV: clinical target volume (GTV + aree sospette di infiltrazione microscopica)

PTV: planned target volume (CTV + margine per coprire il movimento d'organo e gli errori di set-up)

L'individuazione dei volumi di interesse deve avvenire necessariamente su scansioni TC senza mezzo di contrasto, poiché tutti i sistemi di calcolo della distribuzione di dose utilizzano le differenze di densità elettronica dei diversi tessuti. Queste informazioni vengono fornite solo dalla TC. I limiti della TC sono rappresentati da un scarso contrasto con tessuti molli, dalla notevole produzione di artefatti in caso di presenza di impianti dentari o protesi e dalla difficoltà a individuare con precisione alcuni OAR (chiasma, tronco).

La delimitazione dei target e degli organi sani a rischio costituisce un momento cruciale del trattamento radioterapico, potendone condizionare efficacia e tossicità. Per aumentare l'accuratezza di tale operazione, sono stati sviluppati dei sistemi di fusione di immagine, definita come un processo di allineamento geometrico di immagini ottenute con diverse metodiche per associare l'accuratezza geometrica e la densità elettronica della TC con l'accuratezza nella definizione dei volumi e nella differenziazione tra tessuto sano e tessuto patologico della RM e/o della PET. In particolare rispetto alla TC la RM fornisce un ottimo contrasto tra i tessuti molli, è gravata da minori artefatti con protesi dentarie e fornisce informazioni biologiche. La PET sfrutta il "Warburg effect", cioè il fatto che le cellule tumorali presentano una captazione di glucosio accentuata rispetto agli altri tessuti. E' caratterizzata da una sensibilità del 93-100%, ma da una minore specificità (90-100%) in quanto è positiva anche in patologie su base flogistica. E' dimostrato, però, che la maggior parte delle recidive loco-regionali delle patologie neoplastiche avviene nelle aree di elevata captazione.

In Radioterapia, la fusione tra immagini morfologiche e funzionali consente una corretta valutazione delle aree metabolicamente attive nell'ambito di una lesione, permettendo quindi di discriminare il tessuto da irradiare con conseguenti significative variazioni, in termini di risparmio di dose ai tessuti sani, del *planned target volume (PTV)*

I trattamenti con metodiche IMRT (*intensity modulated radiotherapy*) necessitano sempre più di una corretta definizione del volume bersaglio al fine di garantire la riuscita del trattamento.

Esistono due tipi di fusione di immagine: e la fusione rigida e la fusione deformabile.

La fusione rigida prevede la sovrapposizione di immagini di diversa derivazione che viene

effettuata o manualmente dall'operatore o in maniera automatica dal software, dopo aver individuato dei reperi ossei in entrambi i sets di immagini oppure sfruttando la distribuzione della densità dei voxel. Essa può riguardare l'intero distretto di interesse o solo una parte di esso (fig 2-3) Nella fusione deformabile, invece, uno dei set di immagini viene deformato per adattarsi all'altro. La qualità della fusione è altamente condizionata dalle differenze di posizionamento del paziente durante l'acquisizione delle diverse immagini. Ovviamente è ottimale quando entrambi i sets di immagini sono acquisiti con lo stesso posizionamento del paziente.

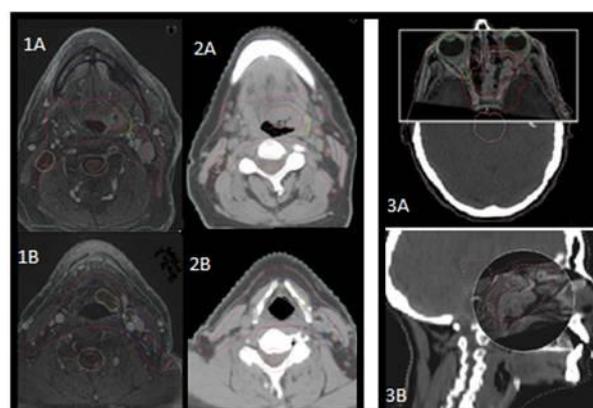


Figura 2: esempio di fusione di immagine tra RM (1A e B) e TC (2A e B). Nelle figg 3A e 3B, due esempi di fusione limitata al solovolume di interesse

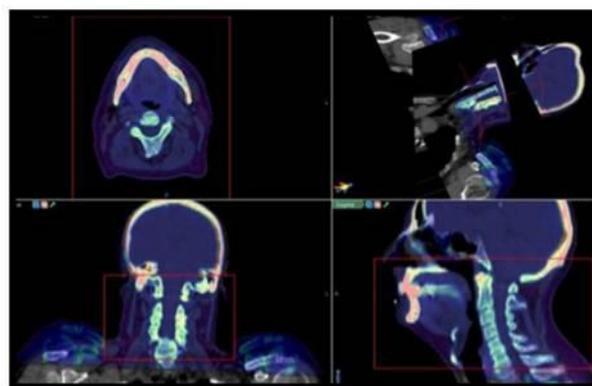


Figura 3: esempio di fusione di immagine tra PET e TC

Recentemente, Fortin (2) ha pubblicato uno studio di confronto retrospettivo dei risultati dosimetrici ottenuti utilizzando la fusione

rigida e la fusione deformabile in 10 pazienti affetti da neoplasia polmonare e 10 pazienti affetti da neoplasia del distretto cervico-cefalico. Lo spostamento medio del GTV nel contornamento con le due modalità di fusione è di 1.8 mm nel caso delle neoplasie polmonari e di 0.7 mm nelle neoplasie del testa-collo, con una deviazione standard di 1 e 0.6 mm rispettivamente. Gli autori concludono che software attualmente in commercio presentano delle limitazioni nell'effettuare una fusione di immagini deformabile, il cui utilizzo non sembra modificare la identificazione del GTV effettuata con sistemi di fusione rigida.

Tecniche di delivering

La continua evoluzione tecnologica delle apparecchiature radioterapiche ha condotto alla possibilità di migliorare la conformazione della distribuzione della dose intorno al volume da irradiare con conseguente riduzione della quota di tessuto sano coinvolto nella irradiazione. In particolare, la IMRT ha la capacità di produrre delle isodosi di forma concava, che, con la radioterapia conformazionale non possono essere ottenute (fig 4). Questo risulta particolarmente utile in caso di organi critici avvolti nel target, come il midollo spinale nelle patologie del testa-collo ed il retto nelle neoplasie prostatiche.

Le diverse metodiche di IMRT vengono distinte in tecniche a gantry fisso e tecniche a gantry dinamico in base al movimento della testata durante l'erogazione del fascio di radiazione. Nel caso del gantry fisso, l'erogazione avviene una volta raggiunta la posizione della testata definita in fase di planning. Le lamelle del collimatore possono essere ferme in una determinata posizione (step and shoot) o possono modificare la loro posizione durante l'erogazione (sliding windows) modificando, quindi, la morfologia del fascio in maniera dinamica e producendone una modulazione.

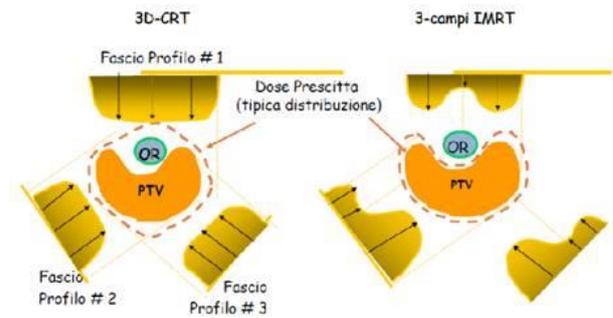


Figura 4: rappresentazione schematica delle differenze tra radioterapia conformazionale ed IMRT. Nella parte sinistra della figura. Nella 3DCRT i fasci di radiazione vengono definiti dall'operatore in termini forma, dimensione e peso. Ne risulta una distribuzione di dose di forma generalmente rettangolare o quadrata. Nella IMRT i fasci e le loro caratteristiche vengono stabilite dal software attraverso un sistema detto di inverse planning. Ne risultano dosimetrie di diverse forme, ben conformate attorno al volume da irradiare, con la possibilità di conferire alle isodosi anche la conformazione concava.

Le tecniche più moderne prevedono una irradiazione durante un movimento continuo del gantry, erogando una radioterapia ad arco. Anche in questo caso la posizione della lamelle viene continuamente modificata, per assecondare le modifiche della morfologia del target nelle varie angolazioni del gantry. Fra queste ultime è annoverata la più recente delle tecnologie di delivering: il VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy).

Il VMAT eroga continuamente il fascio di radiazioni durante uno o più archi di varia lunghezza compiuti dal gantry attorno al paziente. Durante tale erogazione, la modulazione dell'intensità del fascio avviene attraverso la modifica di diversi parametri:

- Forma del collimatore (movimento automatico delle lamelle) fino a volumi compresi nella apertura massima del MLC (40 cm x40 cm)
- Dose-rate (quantità di radiazione assorbita per unità di tempo, misurato in Unità Monitor)
- Velocità di rotazione del gantry
- Rotazione del collimatore multi lamellare (MLC)

Il vantaggio principale dell'utilizzo delle tecniche volumetriche confrontate con le

tecniche di IMRT statica, oltre ad un miglioramento della qualità del trattamento in termini di omogeneità della dosimetria all'interno del target ma non di conformità della dose attorno al target stesso(3,4), nella notevole riduzione dei tempi di erogazione. Questo comporta una riduzione del rischio di errore legato al movimento del paziente sul lettino e del movimento d'organo durante la seduta.

Radioterapia guidata dalle immagini: IGRT

Come già precedentemente descritto, la moderna radioterapia impone che l'erogazione della dose sia basata su una conoscenza istante per istante della localizzazione del volume del target, sia durante il planning, attraverso una migliore definizione del GTV e del CTV, già descritta, sia durante il trattamento, attraverso l'acquisizione di "in room imaging" e la diminuzione errori set-up e organ motion.

La IGRT è una componente del processo della radioterapia che consente di riallineare, con un piccolo margine di errore, la posizione del paziente tra la fase di simulazione con la fase del trattamento radiante. La accuratezza di tale processo viene raggiunta attraverso un controllo del movimento del target, della riproducibilità del posizionamento del paziente, delle modifiche del volume del tumore durante il trattamento (aumento o riduzione) e delle variazioni della forma del tumore e dell'anatomia ad esso circostante.

L'evoluzione delle metodiche di controllo del trattamento radioterapico attraverso le immagini inizia nel 1980 con l'avvento delle prime tecniche di rilevazione di immagini in 2D che sfruttavano la radiazione emessa dalla macchina per radioterapia; tali immagini venivano rilevate inizialmente su lastra radiografica (Portal Film) e successivamente da sistemi digitalizzati connessi all'acceleratore lineare (EPID). L'impiego dell'EPID ha dato origine all' "era

IGRT". I suoi vantaggi sono rappresentati dalla possibilità di acquisizione dell'immagine anche durante ogni seduta radioterapica e dall' utilizzo on-line, che permette la correzione di eventuali errori di posizionamento del paziente prima dell'erogazione del fascio. Inoltre esistono in commercio dei software che facilitano il confronto manuale con DRR (immagine di riferimento prodotta dal piano di cura) attraverso il matching delle due immagini.

Gli svantaggi di questa metodica consistono, nella qualità relativamente bassa delle immagini ottenute, nell'esposizione addizionale significativa del paziente a radiazioni e nelle limitate possibilità di registrazione automatica.

Negli anni 2000 cominciano ad essere perfezionate tecniche di acquisizione di immagini tomografiche.

I sistemi di acquisizione di immagini per radioterapia di ultima generazione sono rappresentati dalle Cone-beam CT (CBCT), accessori montati sull'acceleratore lineare che, sfruttando le radiazioni da esso emesse, producono immagini volumetriche, consentendo un continuo monitoraggio della accuratezza di ogni seduta radioterapica. La CBCT acquisisce un elevato numero di immagini 2D del volume di interesse nelle diverse proiezioni e le ricostruisce in modo da ottenere un volume tridimensionale paragonabile a quello della TC acquisita in fase di planning. Le immagini TC di localizzazione vengono poi registrate con quelle di pianificazione attraverso algoritmi automatici (bone, grey) o manualmente. (fig 5) I vantaggi correlati all'utilizzo di questa tecnica sono:

- possibile alta frequenza di rilevazioni, on-line
- buona qualità delle immagini (kV, MV)
- software per registrazione automatica
- possibilità di ri-pianificazione
- correzioni anche rotazionali (lettino 6 gradi libertà)

Gli Svantaggi sono rappresentati dalla qualità delle immagini ancora non ottimale e

dall'aumento significativo delle radiazioni a cui viene esposto il paziente.

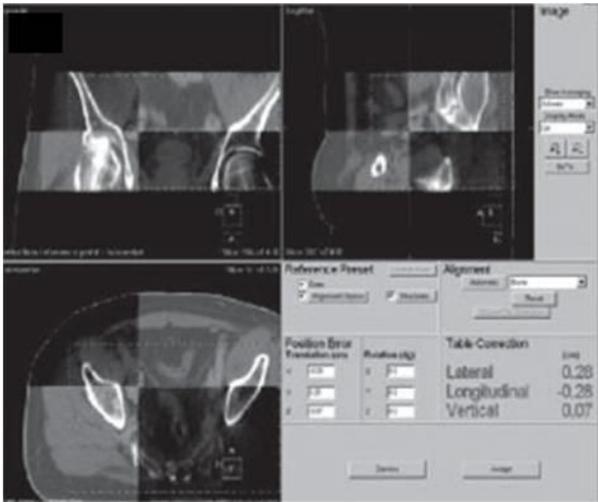


Figura 5: esempio di fusione tra immagini TC di centratura ottenute in fase di simulazione del trattamento e immagini ottenute con cone-beam CT durante la seduta radioterapica. Nel riquadro in basso a destra, spostamenti tra la posizione del target individuata in fase di planning e quella riscontrata sulle immagini acquisite prima della seduta.

Adaptive Radiotherapy

La Adaptive Radiotherapy (ART) rappresenta l'ultima evoluzione della radioterapia e prevede che la distribuzione di dose venga modificata per adattarsi ad un target mobile o deformabile. Essa consta di due componenti: il seguire il movimento d'organo attraverso le tecniche di IGRT ed il seguire la deformazione e modifica di volume di tumore e organi a rischio.

Esistono 4 possibilità di correzione dell'eventuale errore rilevato nella posizione del target:

- Movimento del lettino
- Movimento elettronico del fascio
- Movimento del braccio dell'acceleratore
- Modifica dell'apertura del MLC

La ART off-line è diretta alla correzione degli errori sistematici (di "preparazione") del trattamento radioterapico, definiti come errori che possono avere origine in diverse fasi del processo e si propagano fino alla fine

dello stesso, presentandosi in modo identico e ricorrente in ciascuna frazione. Tali errori vengono individuati e corretti attraverso il monitoraggio (IGRT) del posizionamento del paziente durante le prime frazioni, allo scopo di adattare i margini di trattamento e/o i piani di trattamento per le restanti sedute, su base individuale.

La ART on-line è invece volta alla correzione degli errori random (di "esecuzione"), che possono variare di giorno in giorno, presentandosi in modo diverso per ciascuna frazione del trattamento. L'individuazione e la correzione di tali errori avviene monitoraggio (IGRT) del posizionamento del paziente durante tutte le frazioni per la misura e la correzione giornaliera degli errori di set-up del paziente (eliminazione errore sistematico + errore random).

La correzione degli errori avviene attraverso il movimento del lettino su cui è posizionato il paziente. I lettini di ultima generazione dispongono di un movimento con 6 gradi di libertà. Oltre al movimento di lateralità (asse X), di longitudinalità (asse Y) e di altezza (asse Z) essi possiedono infatti la capacità di effettuare dei movimenti di rotazione (fig 6)

Le prospettive future della ART online sono rappresentate dalla possibilità di ricalcolare il piano di cura, qualora venga individuato un errore non correggibile con il riposizionamento del paziente. Allo stato attuale, questo non è possibile a causa dei lunghi tempi di calcolo che gravano i Treatment Planning Systems.

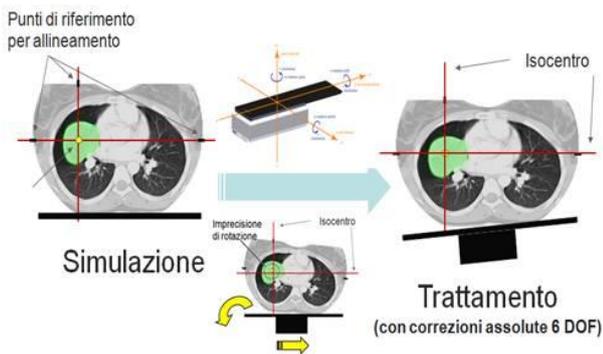


Figura 6: schematizzazione del letto con 6 gradi di libertà

Discussione

L'Osservatorio Regionale per l'Innovazione dell'Emilia Romagna si è interrogato nel dossier 199 del 2010 sulla utilità clinica delle innovazioni tecnologiche in Radioterapia, concludendo che le evidenze in tal senso sono ancora molto limitate.

Nello stesso anno anche la AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) ha tentato di rispondere alle domande sulla efficacia reale della IMRT rispetto alle tecniche standard e conformazionali in termini sia di riduzione degli eventi avversi e quindi di qualità di vita sia di controllo della malattia neoplastica. Le conclusioni suggeriscono che, a dispetto di insufficiente evidenza che la IMRT sia più efficace delle tecniche standard e conformazionali nella cura della malattia, sicuramente essa è significativamente meno tossica e di conseguenza produce un miglioramento della qualità di vita del paziente irradiato (6).

Tali conclusioni vengono confermate dai risultati degli studi sia randomizzati che non pubblicati dal 2000 ad oggi, che suggeriscono una maggior capacità di risparmio degli organi sani quando si utilizzino metodiche di modulazione di intensità (7-12)

Conclusioni

L'evoluzione tecnologica ha sicuramente apportato una notevole riduzione della tossicità dei trattamenti radioterapici, in seguito alla riduzione dei volumi conseguente alla maggior

riproducibilità del trattamento grazie alle metodiche IGRT. Studi ulteriori sono necessari per chiarire se le moderne tecnologie siano in grado anche di aumentare la probabilità di controllo della patologia neoplastica.

Bibliografia

- [1] Weiss and Hess "The Impact of Gross Tumor Volume (GTV) and Clinical Target Volume (CTV) Definition on the Total Accuracy in Radiotherapy" *Strahlentherapie und Onkologie* Jan 2003, 179: 21
- [2] Dominique Fortin, Parminder S Basran, Tanya Berrang, David Peterson and Elaine S Wai "Deformable versus rigid registration of PET/CT images for radiation treatment planning of head and neck and lung cancer patients: a retrospective dosimetric comparison" *Radiation Oncology* 2014, 9: 50
- [3] Andrea Holt, Dirk Van Gestel, Mark P Arends, Erik W Korevaar, Danny Schuring, Martina C Kunze-Busch, Rob JW Louwe and Corine van Vliet-Vroegindewei "Multi-institutional comparison of volumetric modulated arc therapy vs. intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: a planning study" *Radiation Oncology* 2013, 8:26
- [4] Lee TF, Chao PJ, Ting HM, Lo SH, Wang YW, Tuan CC, Fang FM, Su TJ "Comparative analysis of SmartArc-based dual arc volumetric-modulated arc radiotherapy (VMAT) versus intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for nasopharyngeal carcinoma" *J Appl Clin Med Phys.* 2011 Nov 15;12(4):3587
- [5] Jaffray, DA; JP Bissonnette; T Craig "X-ray Imaging for Verification and Localization in Radiation Therapy in Modern Technology of Radiation Oncology (suppl. 1)". *Modern Technology of Radiation Oncology.* Madison, WI: Medical Physics Pub. (1999)
- [6] Samson DJ, Ratko TA, Rothenberg BM, et al. "Comparative effectiveness and safety of radiotherapy treatments for head and

- neck cancer*” Comparative Effectiveness Review No. 20 (Prepared by Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center under Contract No. 290-02-0026.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2010
- [7] Qiuwen Wu, Matthew Manning, Rupert Schmidt-Ullrich, Radhe Mohan: *“The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study”* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000, 46 (1): 195
- [8] K.S.Clifford Chao, Gokhan Ozyigit, Binh N. Tran, Mustafa Cengiz, James F. Dempsey, Daniel A. Low: *“Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer”* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003, 55(2): 312
- [9] Luca Cozzi, Antonella Fogliata, Alessandra Bolsi, Giorgia Nicolini, Jacques Bernier: *“Three-dimensional conformal vs. intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancer patients: comparative analysis of dosimetric and technical parameters”* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004, 58(2): 617
- [10] Edmond H.N. Pow, Dora L.W. Kwong, Anne S. McMillan, May C.M. Wong, Jonathan S.T. Sham, Lucullus H.T. Leung, W. Keung Leung: *“Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial”* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, 66(4): 981
- [11] Michael K.M. Kam, Sing-Fai Leung, Benny Zee, Ricky M.C. Chau, Joyce J.S. Suen, Frankie Mo, Maria Lai, Rosalie Ho, Kin-yin Cheung, Brian K.H. Yu, Samuel K.W. Chiu, Peter H.K. Choi, Peter M.L. Teo, Wing-hong Kwan and Anthony T.C. Chan: *“Prospective Randomized Study of Intensity-Modulated Radiotherapy on Salivary Gland Function in Early-Stage Nasopharyngeal Carcinoma Patients”* JCO 2007, 25(31): 4873
- [12] Christopher M Nutting, James P Morden, Kevin J Harrington, Teresa Guerrero Urbano, Shreerang A Bhide, Catharine Clark, Elizabeth A Miles, Aisha B Miah, Kate Newbold, MaryAnne Tanay, Fawzi Adab, Sarah J Jefferies, Christopher Scrase, Beng K Yap, Roger P A'Hern, Mark A Sydenham, Marie Emson, Emma Hall, and on behalf of the PARSPORT trial management group: *“Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial”* Lancet Oncology 2011, 12(2): 127