

## RADIOTERAPIA ONCOLOGICA BASATA SULL'IMAGING BIOMOLECOLARE ED IN FUNZIONE DEI NUOVI DATI RADIOBIOLOGICI

Filippo Alongi <sup>1,2</sup>, Nadia Di Muzio <sup>1</sup>

### Riassunto

La radioterapia è una delle più importanti armi per distruggere i tumori solidi. L'implementazione dell'alta tecnologia nella pratica quotidiana sta cambiando l'efficacia e la sicurezza per i pazienti dell'uso delle radiazioni a scopo terapeutico. L'imaging molecolare permette anche nuove possibilità di definire e descrivere nella neoplasia sub-volumi dei tessuti tumorali con caratteristiche diverse, come diverse capacità di risposta alle radiazioni o a nuovi farmaci. In questo modo, un approccio innovativo ai pazienti affetti da tumore potrebbe ottenere una maggiore personalizzazione della terapia basata sul profilo individuale del tumore nel singolo paziente, grazie ad immagini caratterizzate biologicamente e sulla base dei nuovi sviluppi in proteo-genomica e radiobiologia.

**Keywords:** radioterapia, tomoterapia, imaging biomolecolare, proteogenomica, radiobiologia

### Address of the authors:

<sup>1</sup> Radioterapia, Istituto Scientifico "San Raffaele", Milano.

<sup>2</sup> Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare — Consiglio Nazionale delle Ricerche, Milano.

### Send correspondence:

Dr. Filippo Alongi  
alongi.filippo@hsr.it

**Received:** December 19th, 2008

**Revised:** January 8th, 2009

**Accepted:** January 17th, 2009

**Language of the Article:** Italian.

*No conflicts of interest were declared.*

© CAPSULA EBURNEA, 2009  
ISSN: 1970-5492

DOI: 10.3269/1970-5492.2009.4.1

### Introduzione

Le armi a disposizione per il trattamento dei tumori solidi sono principalmente tre: la chirurgia, la terapia farmacologica e la radioterapia. Mentre la chirurgia oncologica ha concentrato i suoi interessi verso la conservazione d'organo e la ridotta demolitività, la terapia farmacologica oggi offre un ventaglio di proposte terapeutiche sempre più sofisticate e mirate. E' di recente introduzione l'uso routinario di molte terapie a bersaglio molecolare denominate "Target Therapy" che si affiancano ai già efficaci chemioterapici. Inoltre, sempre più vicino è l'uso delle conoscenze di proteo-genomica per una maggiore personalizzazione del trattamento oncologico su base molecolare. In questo contesto si inserisce la radioterapia moderna, con nuove acquisizioni biologiche e continue innovazioni tecnologiche.

### La radioterapia oncologica oggi

Nel campo della radioterapia è in atto una continua evoluzione principalmente in due ambiti: l'avanzamento tecnologico e l'oncologia molecolare, quest'ultima con l'acquisizione di sempre più dettagliate informazioni predittive biologiche. Dal punto di vista tecnologico si è passati, in poco più di due decenni, dalla radioterapia 2D, cioè in due dimensioni, in cui il volume di trattamento era definito solo in funzione della sua posizione anatomica rispetto ai reperi ossei radiografici, ad una radioterapia 3D conformazionale, quest'ultima nata con la definizione del volume morfologico da irradiare su immagini di tomografia computerizzata

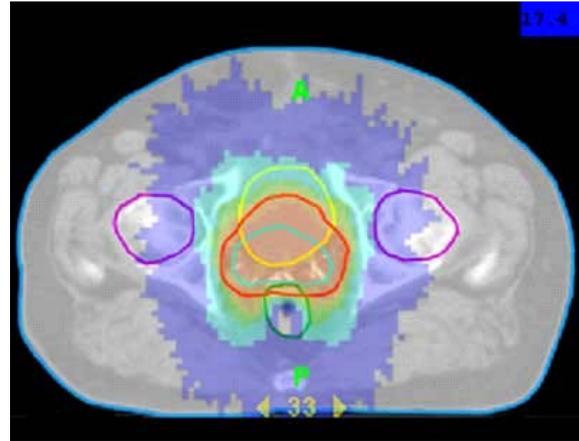
(TC) grazie ad una ricostruzione in tre dimensioni dei volumi di radioterapia. Il passaggio recente, in termini di tecnologia radioterapica, è verso la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) e verso la radioterapia guidata dalle immagini (IGRT). L'IMRT permette, grazie a dei software complessi, di definire a priori i limiti di dose per gli organi sani circostanti e, grazie a meccanismi tecnologici delle apparecchiature di radioterapia, di cedere la dose terapeutica sul tumore in modo da risparmiare al meglio gli organi a rischio. La IGRT è invece basata sulla presenza di immagini di alta definizione durante il trattamento e in posizione di terapia. Questa metodica si ottiene grazie a moderne apparecchiature di radioterapia che hanno incorporati dei sistemi tecnologici per la visualizzazione delle immagini.

La Tomoterapia è una apparecchiatura di radioterapia che presenta entrambe le caratteristiche (fig. 1). E' infatti dotata di un software e di elementi tecnologici per effettuare una modulazione della intensità della dose. Contemporaneamente, installata sulla Tomoterapia, è presente una apparecchiatura in grado di elaborare immagini di TC del paziente in posizione di trattamento, durante ogni seduta (fig. 2). Inoltre il software di comando dà la possibilità all'operatore clinico di correggere eventuali errori della posizione del paziente o di condizioni anatomiche non idonee alla effettuazione.

Questa duplice potenzialità tecnologica (IMRT e IGRT) attribuisce alla Tomoterapia una maggiore accuratezza del tratta-



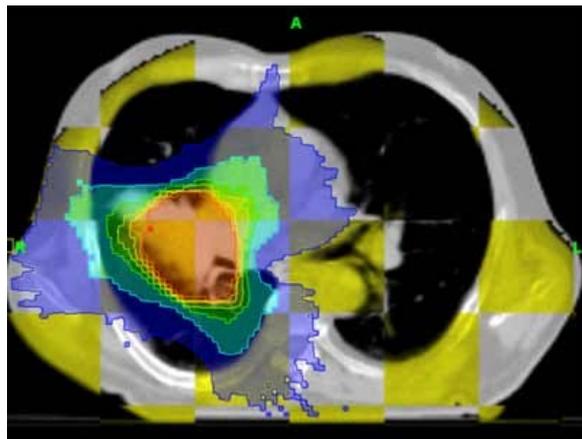
*Fig. 1: la tomoterapia: apparecchiatura di radioterapia con possibilità di erogare fasci modulati di intensità con modalità elicoidale. Consente inoltre di effettuare immagini TC in 3 proiezioni in posizione di trattamento, per il controllo del paziente durante le singole sedute. Riprodotta con permesso da [www.tomoterapia.it](http://www.tomoterapia.it).*



*Fig. 2: immagine TC in Megavoltaggio effettuata durante il trattamento radiante sulla prostata con la distribuzione della dose prescritta sul volume tumorale e sugli organi a rischio della pelvi.*

mento in termini di precisione nella erogazione della dose terapeutica sul tumore, ma anche di minimizzazione della compromissione degli organi sani vicini al tumore (fig. 3) (1-4).

La possibilità di effettuare uno studio pre-Tomoterapia con una PET/TC in posizione di trattamento consente di aggiungere al dato anatomico della TC/RM di centratura e di trattamento anche un dato biologico, quello dell'aspetto metabolico funzionale del tumore. La Tomoterapia a guida metabolica realizza quindi la sintesi dell'integrazione tra metodiche di immagi-



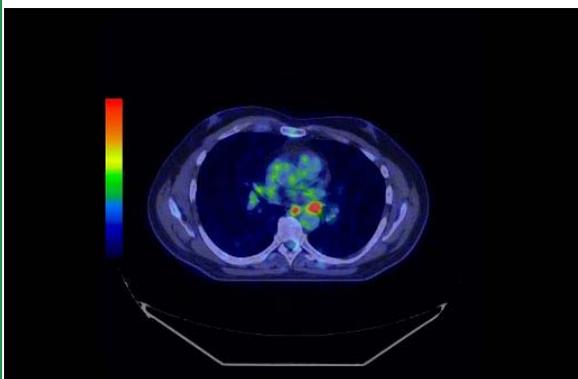
*Fig. 3: Co-registrazione o matching delle immagini della TC in Megavoltaggio effettuata durante la seduta di tomoterapia (in giallo) sulle immagini della medesima scansione effettuate durante la fase di centratura pre-trattamento (con la scala dei grigi). Riprodotta con permesso da [www.tomoterapia.it](http://www.tomoterapia.it).*

ne funzionali-metaboliche con quelle anatomiche, al fine di migliorare la definizione e conseguentemente la curabilità del tumore da irradiare, con una terapia radiante sempre più personalizzata sulla malattia del paziente (figg. 4, 5).

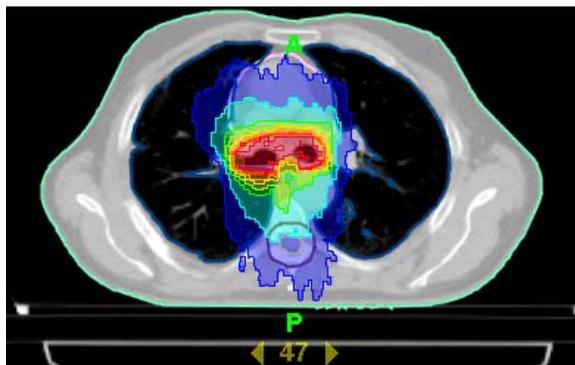
L'imaging nella moderna radioterapia ha un ruolo chiave. E' stato infatti dimostrato che l'errore nella definizione del volume bersaglio da irradiare può essere l'elemento più importante nel fallimento dell'intero trattamento radiante in molti distretti. Nel polmone ad esempio la TC spesso non è in grado di distinguere tessuto maligno da tessuto atelectasico, fibrotico o necrotico, così come non è utile nel riconoscere malattia tumorale in linfonodi inferiori ad 1,0-1,5 cm (5).

Alcuni studi hanno dimostrato la superiorità della fusione della tomografia ad emissione di positroni con la TC (PET/TC) rispetto alla sola TC, alla sola PET e alla fusione sequenziale di immagini PET e TC ad esempio per la stadiazione del tumore polmonare NSCLC (non small cell lung cancer) (6). L'accuratezza della PET è risultata ad esempio pari al 95% per lesioni focali della pelvi e pari al 98% per metastasi epatiche, dimostrandosi in entrambi i casi superiore all'accuratezza della TC (65% e 93% rispettivamente) ed a quella dell'ecografia per quanto riguarda le sole lesioni metastatiche (93%).

Questi ed altri dati convergono su un ruolo chiave della PET/TC in gran parte delle neoplasie soggette a trattamento radiante e quindi a radioterapia. In particolare si definisce "radioterapia a guida metabolica" quel processo terapeutico che, in fase



*Fig. 4: Immagine PET/TC con FDG effettuata a scopo di stadiazione e centratura pre-trattamento di tomoterapia per la definizione morfo-funzionale della lesione da irradiare.*



*Fig. 5: immagine TC in Megavoltaggio effettuata durante il trattamento radiante sulla trachea con distribuzione della dose prescritta sul volume tumorale e sugli organi a rischio del mediastino.*

di pianificazione, utilizza le immagini PET per l'identificazione del BTV (Biological Target Volume), e in fase post-trattamento per la valutazione della risposta al trattamento stesso. Attualmente la definizione del BTV, da integrare con il GTV (Gross Tumor Volume) nel CTV (Clinical Target Volume) e poi nel PTV (Planning Target Volume), è su base visivo-qualitativa, cioè principalmente sulla esperienza dal medico nucleare.

Sono in corso studi per correlare il dato anatomo-patologico al grado di SUV (Standard Uptake Value) della PET con FluoroDessossiGlucosio (FDG), il tracciante più comunemente utilizzato.

E' inoltre ancora oggetto di dibattito e di studio la tempistica adeguata per la valutazione della risposta con PET/TC in ordine al riscontro di reperti infiammatori che possono mascherare la risposta metabolica al trattamento stesso (prima valutazione PET/TC a 1 e 3 o 6 mesi). La PET/TC con FDG con le immagini acquisite in 4D, cioè valutandone la componente dello spostamento nel tempo, permette inoltre di avere una stima del movimento d'organo (polmone, fegato, ecc.) riducendo il margine precauzionale dell'ITV (Internal Target Volume), restringendo il volume di trattamento finale PTV e quindi la quota di tessuto sano compreso nelle aree ad alte dosi di prescrizione.

A questa modalità di definizione del movimento d'organo con PET/TC in 4D potrebbe attribuirsi una riduzione delle complicanze previste, espresse dal formalismo radiobiologico dell'NTCP (Normal Tissue Control Probability), che per ogni dose

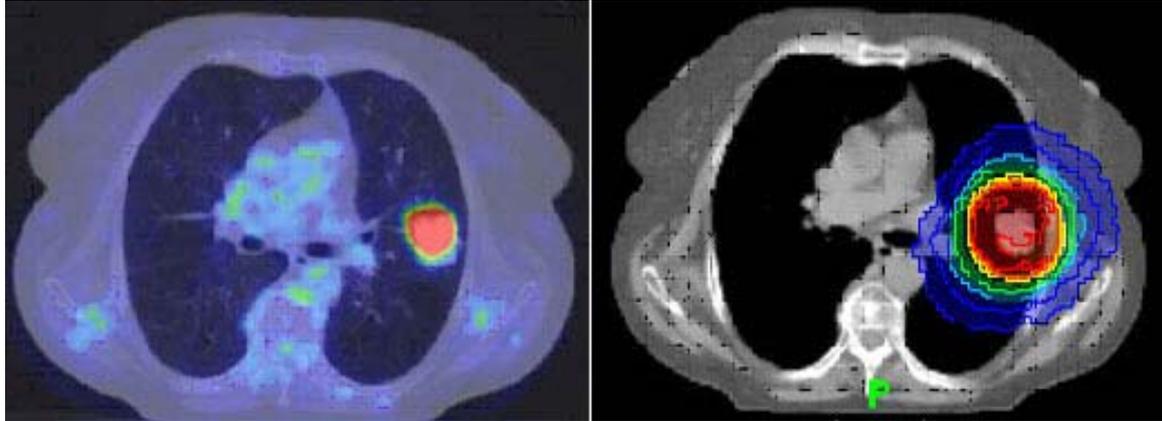


Fig 6: immagine PET/TC sulla sinistra con accumulo patologico di tracciante in sede polmonare parenchimale. Accanto immagine della distribuzione della dose dopo pianificazione con Tomoterapia sulla suddetta lesione.

prevede possibili effetti collaterali nell'area irradiata.

E' indubbio comunque il valore additivo fornito dalla PET/TC rispetto alla sola TC per stimare l'esito del trattamento radiante, e quindi anche tomoterapico, assumendo un importante ruolo nel follow-up di questi pazienti (fig. 6).

Quindi la Radioterapia moderna si avvale, per molte patologie tumorali nelle quali è indicato, dell'uso ormai routinario della PET/TC con FDG. Inoltre sono in corso studi per stabilire il ruolo di nuovi traccianti per indicare alcune caratteristiche metaboliche e molecolari della neoplasia (CuATSM, F-Misonidazolo, FAZA, ecc), utili per una definizione ad esempio delle aree di ipossia tumorale come indice di radioresistenza, o altri come indice di proliferazione tumorale (F-FLT) o di apoptosi (Annessina), sulle quali prescrivere quindi un sovradosaggio di radioterapia o modificare in corso di trattamento le dosi in modo da personalizzare sul singolo paziente la dose ed i volumi di trattamento radiante più adeguati.

### Conclusioni

In conclusione, da tutti questi dati riportati emerge che la nuova acquisizione di dati in radioterapia moderna, grazie all'avanzamento tecnologico e all'integrazione con le metodiche di imaging più moderne, si traduce in una ottimizzazione delle procedure terapeutiche in termini di precisione e di accuratezza del trattamento. In un futuro prossimo, i dati genetici e di proteomica del profilo del paziente e della sua malattia neoplastica (theragnostic parameters), potranno essere adeguatamente individuati e utilizzati per

una personalizzazione del trattamento oncologico, anche in radioterapia.

### Bibliografia

1. Fiorino C, Alongi F, Broggi S, Cattaneo M, Cozzarini C, Di Muzio N, Maggiulli E, Mangili P, Perna L, Valdagni R, Fazio F, Calandrino R. Physics aspects of Prostate tomotherapy: Planning Optimization and Image-Guided Issues. *Acta Oncol* 2008;47:1309-1316.
2. Alongi F, Di Muzio N, Motta M, Broggi S, De Martin E, Bolognesi A, Cattaneo M, Calandrino R, Fazio F. Adenoid Cystic Carcinoma (ACC) of trachea treated with adjuvant hypo-fractionated Tomotherapy: case report and literature review. *Tumori* 2008;94:122-125.
3. Cozzarini C, Fiorino C, Di Muzio N, Valdagni R, Salonia A, Alongi F, Broggi S, Guazzoni G, Montorsi F, Rigatti P, Calandrino R, Fazio F. Hypofractionated adjuvant radiotherapy with helical Tomotherapy after radical prostatectomy: Planning data and toxicity results of a Phase I-II study. *Radiother Oncol* 2008;88:26-33.
4. Di Muzio N, Fiorino C, Cozzarini C, Alongi F, Broggi S, Mangili P, Guazzoni G, Valdagni R, Calandrino R, Fazio F. Phase I-II study of Hypofractionated Simultaneous Integrated Boost with Tomotherapy for prostate cancer. *International J Rad Oncol Biol Phys* 2008, in press.
5. Alongi F, Ragusa P, Montemaggi P, Bona C. Combining independent studies of diagnostic tests Fluoro-Deoxy-Glucose-positron

Emission Tomography in mediastinal lymph node staging for Non Small Cell Lung Cancer. Tumori 2006;92:327-333.

6. Lardinois D, Weder W, Hany TS, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med 2003;348:2500-2507.

---

**RADIATION ONCOLOGY BASED ON BIOMOLECULAR IMAGING AND NEW RADIOBIOLOGY**

Radiotherapy is one of the most important means of treating solid cancers. The implementation of new high technology tools is improving the effectiveness and safety of therapeutic radiation in daily practice. Research in molecular imaging is achieving new possibilities in the definition of neoplasms and in the description of tumor tissue subvolumes with various characteristics such as the capability to respond to radiation or to new drugs. In this way an innovative approach to treating cancer patients could personalize therapy on individual tumor profiles in individual patients thanks to biological images and new information regarding proteo-genomics and radiobiology.

**Keywords:** radiotherapy, tomotherapy, bio-molecular imaging, proteogenomics, radiobiology.

CAPSULA EBURNEA, 4(1):1-5, 2009

---