

NUOVE MODALITÀ TERAPEUTICHE NELLA RADIAOTERAPIA DEL CERVICO-CARCINOMA

Leonarda La Paglia*, Eliana Tumminello*, Lorena Moscadini*, Michele Bono**

*Scuola di Specializzazione in Radioterapia- Istituto di Radiologia - Policlinico Università di Palermo

**U.O. Radioterapia, Ospedale Oncologico M. Ascoli- Arnas Civico Palermo

Indirizzo per corrispondenza: Dott.ssa Leonarda La Paglia

Ospedale Oncologico Maurizio Ascoli

Via Carmelo Lazzaro 1- 90100 Palermo (PA) Italia

tel: +39 3202224732; fax: +39 0916664045; e-mail: dinalapaglia1@alice.it

ABSTRACT

During the last few years new techniques have been introduced in radiotherapy treatment for cervicocarcinoma like three dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) and intensity modulated radiotherapy (IMRT) that allow a better conformation of the dose to the target with a greater saving the surrounding normal tissues. Moreover, the improvements in the planning of the treatment due to the greater use of CT, RM, PET images and the digital three-dimensional reconstructions, permit a better location of the tumoral target.

Key words: *cervix cancer, radiotherapy, brachiterapia*

RIASSUNTO

Il cervicocarcinoma invasivo è una delle neoplasie che si presta meglio ad essere radiotrattata ed è tra i tumori più radiosensibili dell'apparato genitale femminile. Negli ultimi anni sono state introdotte nuove tecniche di trattamento come la radioterapia conformazionale (3D-CRT) e la radioterapia ad intensità modulata di dose (IMRT) che permettono una migliore conformazione della dose al target tumorale con un risparmio maggiore dei tessuti sani circostanti. Inoltre sono stati apportati dei miglioramenti anche nella pianificazione del trattamento resi possibili, sia per la radioterapia a fasci esterni che per la brachiterapia, dal maggiore utilizzo delle immagini TC (Tomografia Computerizzata), RM (Risonanza Magnetica), PET (Tomografia ad emissione di positroni) e dalle ricostruzioni digitali in 3-dimensioni che consentono una migliore individuazione del target tumorale.

Parole chiave: *cervivocarcinoma, radioterapia, brachiterapia*

INTRODUZIONE

Fino alla metà del secolo scorso il cervicocarcinoma costituiva la prima causa di morte per neoplasia nel sesso femminile; oggi la diffusione dei programmi di screening miranti ad ottenere una diagnosi precoce insieme al miglioramento ed all'integrazione delle diverse tecniche di trattamento hanno permesso d'ottenere una drastica riduzione del tasso d'incidenza delle forme diagnostiche in stadio avanzato e quindi della mortalità. Pur restando valido il principio secondo il quale il cervicocarcinoma è una neoplasia molto radiosensibile, anche nelle forme avanzate, rimane fondamentale effettuare un'attenta valutazione pluridisciplinare, coinvolgente le figure professionali di oncologo medico, oncologo radioterapista, patologo e ginecologo oncologo, mirata all'individuazione della modalità di trattamento più efficace, optando tra trattamento chirurgico o radiante esclusivi o integrati tra loro e con la chemioterapia. Ad oggi i fattori che influenzano questa scelta sono il volume tumorale, lo stadio, le caratteristiche istologiche, il coinvolgimento linfonodale e l'età della paziente. L'odierno approccio terapeutico prevede che le lesioni intraepiteliali vengano trattate con tecniche ablative superficiali, il carcinoma microinvasivo (stadio IA1) con *chirurgia conservativa* (conizzazione escissionale o

isterectomia extrafasciale), il tumore in stadio IA2 e IB1 e alcuni piccoli tumori allo stadio IIA con *chirurgia radicale* o *radioterapia*, le forme localmente avanzate (stadio IB2-IVA) con trattamenti integrati di *radio-chemioterapia*. Nell'ultima decade in ambito radioterapico sono state introdotte nuove tecniche di trattamento come la radioterapia conformazionale (3DCRT) e la radioterapia ad intensità modulata di dose (IMRT), che hanno permesso d'ottenere una più omogenea distribuzione della dose al volume trattato (target) con maggior risparmio dei tessuti sani circostanti; e questo, insieme al miglioramento delle modalità di pianificazione del trattamento radiante, sia per la radioterapia a fasci esterni (EBRT) che per la brachiterapia (BRT), resi possibili dalla diffusione di più moderne tecniche di imaging morfologico e funzionale (TC, RMN, PET) ed alle ricostruzioni digitali tridimensionali, che consentono una migliore individuazione del target, ha permesso d'ottenere alti tassi di guarigione.

MODALITÀ DI TRATTAMENTO IN RADIAOTERAPIA

Il trattamento radiante del carcinoma cervicale può essere realizzato facendo ricorso a due distinte modalità: EBRT ed BRT, intesi sia

come trattamenti esclusivi, che consequenziali.

L'EBRT viene realizzata adoperando sorgenti di radiazione ad alta energia quali la telecobaltoterapia e più recentemente gli acceleratori lineari, generalmente è adoperata come trattamento adiuvante alla chirurgia a partire dallo stadio FIGO IIB, in caso di coinvolgimento linfonodale istologicamente accertato indipendentemente dallo stadio, nel caso in cui sia stato effettuato un intervento non adeguato al caso o in caso di margini close (cellule neoplastiche presenti ad una distanza inferiore ai 5 mm dal margine di resezione). Può inoltre essere adoperata insieme alla BRT come trattamento esclusivo negli stadi IB e IIA, ed ancora associata alla chemioterapia nel IV stadio.

La BRT endocavitaria, effettuata un tempo con radium e più recentemente con i suoi sostituti artificiali (*cesio, iridio*), è una modalità di trattamento sia esclusiva che integrata ad EBRT.

Qualora la brachiterapia non possa essere effettuata per una anomala configurazione anatomica della pelvi, che non permette ad esempio di individuare il canale cervicale, o perché il tumore è ancora troppo esteso, il sovradosaggio può essere somministrato con EBRT su un volume comprendente il solo collo uterino. Il mancato sovradosaggio sembra essere correlato ad un minor tasso di guarigione ed ad un aumento d'incidenza delle recidive, come dimostrato da Hanks et al. (1) che hanno riportato una più alta incidenza di recidive centrali pelviche in pazienti con stadio III trattate con sola radioterapia a fasci esterni rispetto a quelle trattate anche con brachiterapia. Nel trattamento post-chirurgico vengono erogati 45Gy in 25 sedute su un volume comprendente il moncone vaginale i linfonodi otturatori, iliaci interni, iliaci comuni fino alla confluenza delle vene iliache nella vena cava, mentre nel trattamento integrato a BRT vengono successivamente somministrate dosi radiobiologicamente equivalenti a 25 Gy in 5 sedute. Nel caso d'infiltrazione dei parametri si procederà ad un ulteriore sovradosaggio sugli stessi con una dose di 10 Gy in 5 frazioni

Radioterapia a fasci esterni

Con l'irradiazione esterna si cerca di agire sul T primitivo, ove presente, sulla diffusione locale del tumore ai parametri e agli organi adiacenti e alle stazioni di drenaggio linfonodali loco-regionali.

La diffusione nella pratica clinica di indagini strumentali quali TC (Tomografia Computerizzata) e RM (Risonanza Magnetica) ha permesso di ottenere una visione tridimensionale delle strutture pelviche e quindi di individuare con maggiore precisione le aree da irradiare; nello stesso momento l'introduzione di nuove tecniche di trattamento radioterapico quali la radioterapia conformazionale tridimensionale (3DCRT) e la radioterapia ad intensità modulata di dose (IMRT), hanno consentito di ottenere una migliore copertura dei volumi e una distribuzione di dose più omogenea con risparmio degli organi adiacenti, ove non necessario, e riducendo quindi la tossicità a loro carico. (2).

Gerstner et al. (3) hanno confrontando la distribuzione di dose dei piani ottenuti con tecnica 3DCRT con quella della tecnica a quattro campi (Box) bidimensionale, hanno dimostrato che la pianificazione 3DCRT apporta una riduzione del volume di piccolo intestino incluso nel volume trattato pari al 10%. Roeske et al. (4) hanno valutato l'efficacia dell' IMRT nel ridurre il volume di piccolo intestino irradiato nelle donne con tumori ginecologici sottoposte a radioterapia a fasci esterni ed hanno concluso che l' IMRT riduce il percentuale di volume di intestino irradiato rispetto alla tecnica conformazionale con conseguente riduzione della tossicità acuta e tardiva. Portelance et al. (5) hanno stimato che l'IMRT pur continuando ad ottenere un'adeguata copertura delle stazioni linfonodali pelviche e para-

aortiche, permette anche di ridurre ulteriormente la quota di intestino tenue, retto e vescica compresi nel volume di trattamento, di circa il 50%.

Mundt et al. (2) hanno confrontato l'incidenza della tossicità intestinale nelle pazienti trattate con tecnica IMRT rispetto a quelle trattate con tecnica conformazionale riportando una minore tossicità acuta gastrointestinale di grado II nel primo gruppo (60 vs 91%).

Ai fini della valutazione della tossicità è importante conoscere il ruolo del possibile movimento degli organi pelvici in corso di trattamento anche se, ad oggi, sono disponibili pochi dati. Gerstner et al. hanno dimostrato l'esistenza di una relazione tra riempimento vescicale (volume totale di vescica) e intestino inclusi nel volume irradiato e relativa tossicità (3). Buchali et al. (6) hanno cercato di quantificare l'impatto dello stato di riempimento vescicale e rettale sulla mobilità uterina in corso di trattamento radioterapico riportando uno spostamento dell'utero di circa 7 mm in senso cranio/caudale e di circa 4 mm in direzione postero/anteriore rispetto ai riempimenti massimi e minimi di vescica e retto. Secondo la International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) report 62 (7), devono essere considerate nella definizione dei volumi da trattare sia la variazione intrafrazionale (variazione durante una singola frazione) che la variazione interfrazionale (variazione durante l'intero corso di trattamento) della posizione degli organi pelvici. Inoltre, è stato valutato lo spostamento della cervice uterina durante il trattamento radiante, mediante l'introduzione di un marker radiopaco. Da questa analisi è risultata la necessità di attribuire dei margini di circa 0.5 cm al volume da trattare.

Brachiterapia endocavitaria

La brachiterapia endocavitaria è modernamente effettuata con sostituti del radium (^{137}Cs , ^{192}Ir) e prevede il posizionamento di applicatori endouterini "precaricati" (come nelle tradizionali applicazioni di radium) o "postcaricati" come nelle attuali tecniche di afterloading e di remote after loading.

Hanks et al. (1) hanno riportato una più alta incidenza di recidive centrali pelviche in pazienti con stadio III trattate con sola radioterapia a fasci esterni rispetto a quelle trattate anche con brachiterapia.

Akine et al. (8) hanno analizzato i dati relativi a 104 pazienti con carcinoma cervicale trattate con sola irradiazione esterna (AP-PA o tecnica a quattro campi) riportando il 27% di controllo locale nello stadio II, il 19 % nello stadio III e del 15% nello stadio IVA ed una sopravvivenza a 5 anni del 36 %, 17 % e 5% rispettivamente.

La prescrizione della dose viene fatta al punto A e al punto B come definiti dalla International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)

Il punto A, situato 2 cm al di sopra e 2 cm a lato dell'orifizio uterino esterno corrisponde, in condizioni standard, all'incrocio tra uretere e arteria uterina e può essere considerato come indicatore di dose minima del tumore; il punto B, situato 3 cm a lato del punto A, corrisponde ai linfonodi otturatori e può essere considerato un indicatore di dose ai linfonodi regionali. L'ideale caricamento del tandem vaginale e degli ovoidi produce una distribuzione a forma di pera che libera un'alta dose alla cervice e ai tessuti paracervicali, rispetto a quella di retto e alla vescica.

Brachiterapia – Imaging Guidata

Diversi studi hanno mostrato che con la realizzazione della pianificazione tridimensionale del trattamento brachiterapico si riesce ad ottenere un migliore adattamento individuale della distribuzione della dose al target volume (9, 10).

La TC è stata già ampiamente usata da diversi gruppi di studio. L'efficienza di tale tecnica è limitata dallo scarso contrasto tissutale e dalla limitata capacità della TC nel differenziare il tumore dai normali tessuti cervicali, uterini e parametriali.

In un recente studio Wachter-Gerstner et al (11) hanno paragonato la precisione di RM e TC nella definizione del volume tumorale e delle strutture a rischio. Analizzando 20 pazienti, 10 delle quali sottoposte a RM e 10 a TC, hanno dimostrato la superiorità della RM nella definizione del volume tumorale e le strutture a rischio.

Krempien *et al.* (12) hanno confrontato l'utilità delle fusione di immagini CT-RM nella pianificazione del trattamento brachiterapico rispetto a quello effettuato adoperando solo immagini TC, ed hanno riportato un netto vantaggio nella definizione degli organi adiacenti adoperando la tecnica di fusione d'immagini.

CONCLUSIONI

La Radioterapia è ormai considerata componente essenziale della terapia del carcinoma della cervice uterina, sia a scopo radicale che integrata ad altre strategie terapeutiche, quali Chemioterapia o Chirurgia.

Le nuove tecniche introdotte negli ultimi anni come la Radioterapia conformazionale (3D-CRT) e la Radioterapia ad intensità modulata di dose (IMRT) hanno permesso di ottimizzare il trattamento RT, consentendo una migliore conformazione della dose al target con riduzione della dose ai tessuti sani circostanti, con conseguente notevole riduzione dell'incidenza e della severità delle complicanze acute e tardive, soprattutto gastrointestinali.

BIBLIOGRAFIA

1. Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the national practice in cancer of the cervix. *Cancer* 1983;51(5):959-67.
2. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, et al. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5): 1330-7.
3. Gerstner N, Wachter S, Knocke TH, et al. The benefit of beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer. *Radiother Oncol* 1999;51(1): 71-8.
4. Roeske JC, Lujan A, Rotmensch J, et al. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(5):1613-21.
5. Portelance L, Chao KS, Grisby PW, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(1):261-6.
6. Buchali A, Koswig S, Dinges S, et al. Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer. *Radiother Oncol* 1999;52(1):29-34.
7. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Washington 1999
8. Akine Y, Hashida I, Kajiura Y, Watai K, et al. Carcinoma of the urine cervix treated with external irradiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12(9):1611-6.
9. Kim RY, Shem S, Duan J. Image-based three dimensional treatment planning of the intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: dose-volume histograms of the bladder, rectum, sigmoid colon, and small bowel. *Brachytherapy* 2007; 6(3):187-94.
10. Schoepfel SL, La Vigne ML, Martel MK, et al. Three-dimensional treatment planning of intracavitary gynecologic implants: analysis of ten cases and implications for dose specification. *Int J Oncol Biol Phys* 1994;28(1):277-83.
11. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, et al. The impact of selectional imaging on dose escalation in endocavitary HDR-brachytherapy of cervical cancer: results of a prospective comparative trial. *Radiother Oncol* 2003;68(1):51-9.
12. Krempien RC, Daeuber S, Hensley FW, et al. Image fusion of CT and MRI data enables improved target volume definition in 3-D brachytherapy treatment planning. *Brachytherapy* 2003;2(3):164-71.