

IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEL CANCRO DEL POLMONE

Dott.ssa Sofia Meregalli

S.C. RADIOTERAPIA ED ONCOLOGIA - A.O. SAN GERARDO-MONZA

Introduzione

La radioterapia (RT) è una delle modalità di trattamento principali nel cancro polmonare, sia per la cura che per la palliazione. L'irradiazione del torace è stata tradizionalmente considerata lo standard negli stadi III di NSCLC inoperabili. Nonostante le innovazioni tecnologiche e l'aggiunta della chemioterapia (CT), il potenziale curativo della radioterapia in questi pazienti è di ridotta efficacia. Il ruolo della RT in aggiunta alla chirurgia (RT preoperatoria o postoperatoria) è ancora oggetto di discussione per determinati stadi. Una importante applicazione della RT è la palliazione dei sintomi correlati al tumore, sia nel distretto toracico che nelle sedi di metastasi, come ossa ed encefalo. Nel microcitoma, applicazioni di routine sono rappresentate dall'irradiazione del torace in caso di malattia limitata e dall'irradiazione profilattica dell'encefalo nei casi di risposta completa alla CT, ognuna delle quali aumenta la sopravvivenza del 5% circa.

CARCINOMA DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

La radioterapia può avere differenti finalità:

- Radioterapia preoperatoria
- Radioterapia postoperatoria
- Radioterapia radicale
- Radioterapia palliativa

RT preoperatoria

OBIETTIVI:

- ridurre le dimensioni della neoplasia
- aumentare la reseccabilità chirurgica
- ridurre la diffusione metastatica

Dose di RT: 40 – 45 Gy con Frazionamento Convenzionale (non si usa l'ipofrazionamento perché condizionerebbe il proseguimento della RT qualora il paziente non fosse reseccabile).

Efficacia:

- incremento dell'operabilità pari al 50%
- nessun impatto significativo sulla sopravvivenza

L'obiettivo dell'irradiazione preoperatoria è la riduzione della massa tumorale, tale da renderla aggredibile chirurgicamente. La RT preoperatoria è stata confrontata con la chirurgia in una serie di studi randomizzati. Benché questi studi abbiano dei bias, e si sia osservata un aumento della resecabilità della neoplasia fino al 50%, tuttavia con questa strategia non si è osservato un vantaggio nella sopravvivenza. Con l'avvento della CT d'induzione è stata dimostrata la fattibilità di un approccio combinato di radiochemioterapia concomitante prima della chirurgia anche se gravato da maggiore tossicità.

RT postoperatoria

Obiettivo:

- ridurre le recidive locoregionale: dal 31% di recidive dopo sola chirurgia al 3% dopo RT

INDICAZIONI:

- CASI N+
- MARGINI INTERESSATI

DOSE:

- 45 – 50 GY CON FRAZIONAMENTO CONVENZIONALE

EFFICACIA:

- DUBBIA (N1)
- NESSUN IMPATTO SULLA SOPRAVVIVENZA

La probabilità di recidiva locale aumenta in relazione allo stadio di malattia, ed è particolarmente alta se vi è coinvolgimento dei linfonodi regionali. Lo scopo della RT postoperatoria è quello di sterilizzare eventuale malattia microscopica, riducendo il tasso di recidive e/o prolungando la sopravvivenza. Per questo, la RT postoperatoria è stata impiegata in caso di interessamento linfonodale mediastinico o in caso di margini interessati. Diversi studi randomizzati hanno dimostrato un vantaggio nell'aggiunta

della RT dopo la chirurgia limitatamente alle riprese locoregionali. Anche se differenti nel disegno, criteri di selezione e numero di pazienti, tuttavia i risultati sono stati complessivamente omogenei: nonostante il calo del tasso di recidiva locale, la RT non ha mostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza.

Tuttavia va sottolineato che questi studi non sono assolutamente confrontabili per geometria di irradiazione (obsoleta e con limiti tecnici) e per dosi erogate con le tecniche attualmente impiegate (conformazionale 3D).

Una delle ragioni più frequenti nei casi di mancato beneficio della RT postoperatoria sta nella storia naturale della malattia e la comparsa di metastasi a distanza.

Nonostante i limiti degli studi disponibili, la RT postoperatoria viene comunemente impiegata in pazienti con malattia linfonodale mediastinica (N2) e di malattia microscopica residua, a causa del suo innegabile beneficio sul controllo delle recidive locali (testate intorno al 30% dopo solo chirurgia e ridotte al 3% dopo l'aggiunta della radioterapia). Si può sostenere che, con l'avvento delle nuove tecniche, la RT possa avere anche un ruolo nel miglioramento della sopravvivenza. Studi sulla 3D conformazionale nei pazienti operati potranno fare chiarezza su questa questione.

RT radicale

Nei casi localmente avanzati non resecabili o nella recidiva locale, dopo radioterapia la sopravvivenza a 5 anni varia tra il 5% e il 10%.

Negli stadi meno avanzati, i risultati sono migliori, ma ancora lontani da quelli ottenuti con la chirurgia. Le ragioni principali sono due: importanti bias di selezione dei pazienti rispetto alla chirurgia (comorbidità associate) e stadiazione solo clinica, a ciò si aggiunga la scarsa radiosensibilità del tumore e verosimilmente la presenza di micrometastasi a distanza già al momento della diagnosi.

La RT nel NSCLC è stata tradizionalmente effettuata utilizzando una geometria che consentisse di erogare una dose di 60 Gy con frazionamento convenzionale (una frazione al giorno di 1.8- 2 Gy). Con questa dose il mancato controllo locoregionale è ancora alto.

Nuove tecniche sono state introdotte per cercare di migliorare questi risultati. Attualmente lo standard è rappresentato dalla RT 3D conformazionale con pianificazione TC. Il metodo permette una dose escalation del 10%, con risparmio degli organi a rischio (es. midollo spinale, cuore, esofago e polmone). Un'altra modalità di imaging è la PET, che può aiutare nella definizione del volume da irradiare permettendo ad es. di distinguere la massa neoplastica dall'atelettasia, e riducendo le

dimensioni dei campi di irradiazione ne risulta diminuita la tossicità associata al trattamento.

Una tecnica promettente è la radioterapia a modulazione di intensità (IMRT). Questa metodica permette un ulteriore incremento della dose senza eccessiva irradiazione degli organi sani. Un problema importante nell'irradiazione polmonare sono i movimenti respiratori, problema che può essere risolto mediante le tecniche di gating respiratorio e con le metodiche 4D.

Una tecnica RT emergente utilizzabile in pazienti con tumori di piccole dimensioni è la RT stereotassica ipofrazionata, che tiene conto sia della dose escalation che dei movimenti respiratori. Questa metodica ha mostrato un controllo locale dell'80-95% ed è generalmente ben tollerata, anche se impone una accurata selezione dei pazienti. Non sono ancora disponibili studi di fase III, l'utilizzo di queste metodiche è limitato a studi clinici e non esistono forti raccomandazioni.

Un altro approccio per aumentare l'efficacia della RT nel carcinoma polmonare è l'utilizzo di frazionamenti differenti rispetto a quello convenzionale: l'iperfrazionamento (HRT) e il frazionamento accelerato (ART).

L' HRT usa dosi/frazione più basse due volte al giorno per migliorare l' indice terapeutico risparmiando i tessuti sani. In uno studio randomizzato di fase III l'iperfrazionamento (con dosi da 1.2 Gy bigiornaliere sino a una dose totale 69.6 Gy) è stato confrontato con la RT convenzionale (2Gy / die singola fraz sino a una dose complessiva di 60 Gy), dimostrando un modesto beneficio (sopravvivenza media di 12.3 mesi e sopravvivenza a 1 anno del 51% nell'HRT, vs 11.4 mesi e 46% nella RT convenzionale).L'altro approccio, ART, è basato sul concetto di superare il problema della ripopolazione cellulare neoplastica accorciando al massimo i tempi di trattamento. In questo modo la RT viene erogata mediante 3 frazioni al giorno da 1,5 Gy ciascuna, per un totale di 54 Gy, in 12 giorni consecutivi (continuous hyperfractionated accelerated RT, CHART). La CHART ha evidenziato in uno studio randomizzato un'efficacia superiore a quella ottenuta con il frazionamento convenzionale (sopravvivenza a 2 anni del 29% e del 20% rispettivamente). La tossicità acuta si è stata leggermente maggiore nel braccio trattato con CHART, senza importanti differenze nella tossicità a lungo termine. L'applicazione della CHART nella pratica clinica routinaria è logisticamente difficile, ma può trovare spazio in pazienti selezionati. Più recentemente, un ampio studio randomizzato ha confrontato l'iperfrazionamento accelerato (3 frz al giorno da 1,5 Gy per un totale di 60 Gy in 2,5 settimane) con la RT convenzionale (66 Gy in 6,5 settimane). Non è stato dimostrato il vantaggio in termini di sopravvivenza nel trattamento iperfrazionato ma questo studio ha evidenziato che il fattore tempo ha un suo impatto rispetto alla dose

Radioterapia palliativa

Risoluzione dei sintomi globalmente (emoftoe, dispnea, dolore, disturbi neurologici) sino al 52%

Sopravvivenza media : 5-6 mesi

Dosi di RT : 30 Gy / 10 fraz

20 Gy / 5 fraz

Suggerito l'ipofrazionamento