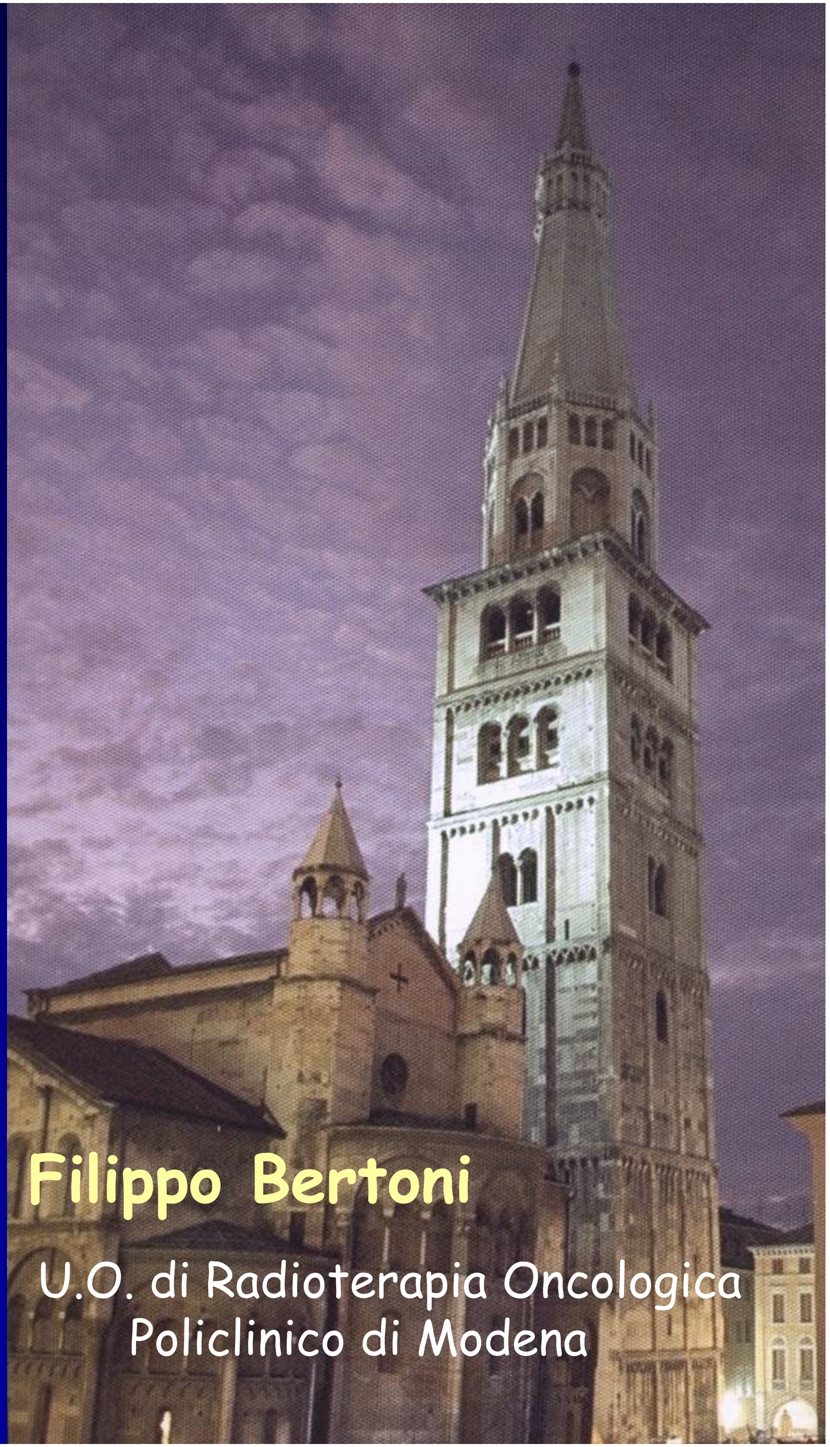
Evoluzione della Radioterapia e prospettive future



Filippo Bertoni

U.O. di Radioterapia Oncologica
Policlinico di Modena

RADIOTERAPIA ONCOLOGICA

Disciplina medica che utilizza radiazioni ionizzanti per il trattamento di neoplasie o altre patologie

- **Scoperta raggi X : 1895**
- **Scoperta del radio : 1898**
- **Primo paziente : 1899**

1922

Radioterapia clinica , come disciplina

(Congresso Internazionale di Parigi)

L'iniziale lavoro dei Padri della radioterapia

Non esistevano all'epoca gli strumenti atti a fornire sistematicità a successi già allora evidenti ma fondati più sulla capacità di osservare e sperimentare del singolo clinico che su una impostazione razionale del lavoro.

I progressi nelle conoscenze vennero da studi soprattutto europei.

Da una condizione di totale empirismo, con la ricerca di effetti qualche volta dimostratisi inesistenti, si giunse gradualmente alla quantificazione delle risposte biologiche, alla definizione di metodologie di studio, allo sviluppo di tecniche di trattamento.

In altre parole nacquero le basi scientifiche della radioterapia.

Si definirono nei primi quaranta anni del novecento due gruppi di tecniche radioterapiche:

- la radioterapia transcutanea, la roentgenterapia, all'epoca effettuata con fotoni X di energia sino a 300 kV;
- la curieterapia o brachiterapia con Radio, Radon, Torio;

nei loro complessi rapporti tra dose e tempo di trattamento.

Si cominciarono ad ottenere risultati clinici di rilievo.

IMPORTANZA ODIERNA DELLA RT

La RT è un trattamento loco-regionale importante per il controllo locale delle neoplasie

USA	New cases/year	Deaths/year	Distribution of failures (deaths): L-R only	Combination LR + DM	DM only	Total deaths L-R tumor
Lung	177,000	158,700	55,545	55,545	47,610	111,090
Colon and rectum	133,500	54,900	5,490	13,725	35,685	19,215
Breast	185,700	44,560	6,684	26,736	11,140	33,420
Prostate	317,100	41,400	6,210	26,910	8,280	33,120
Uterus*	49,700	4,900	980	2,450	1,470	3,430
Oral, pharynx, larynx	41,090	12,510	6,255	3,753	2,502	10,008
Bladder	52,900	11,700	3,510	2,925	5,265	6,435
Lymphomas	52,700	23,300	4,660	4,660	13,980	9,320
Pancreas, biliary	46,200	43,000	8,600	25,800	8,600	34,400
Esophagus, stomach	35,100	25,200	7,560	12,600	5,040	20,160
Leukemia	27,600	21,000	8,400	8,400	4,200	16,800
Ovary	26,700	14,800	11,840	740	740	12,580
Brain, CNS	17,900	13,300	12,834	333	133	13,167
Total	1,163,190	469,270	138,568	184,577	144,645	323,145 (69%)

% decessi con sola malattia L-r : 30%

% decessi con malattia Loco-regionale: 69%

50 – 70 % dei pazienti oncologici effettuerà un trattamento Radioterapico

con finalità :

- Sintomatiche
- Palliative
- Radicali

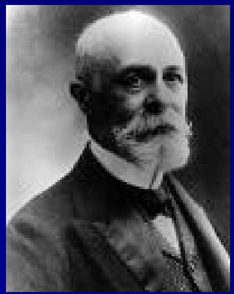
ESPERIENZE RADIOTERAPICHE

- 1910 Paschkis (Austria) radio (cateteri - applicatori - aghi)
- 1934 Widmann (US) RT ortovoltaggio
- 1962 Bagshaw (US) RT Acc. Lineare
- 1964 Budhraja (UK) TCT
- 1972-77 Carlton-Hilaris-Court Au198 - I125 - Ir192
- 1979 Shipley (US) protoni
- 1979 von Essen (US) pi-mesoni negativi
- 1985 Laramore (US) neutroni

Un poco di Storia:

la scoperta delle sorgenti di radiazioni

- 8 novembre 1895: nella “memorabile notte” Wilhelm Konrad Roentgen scopre i Raggi X.



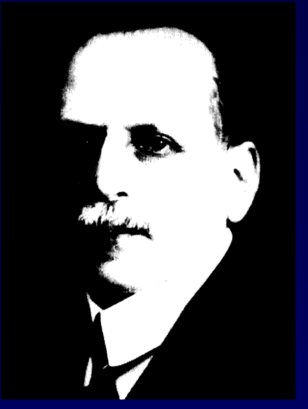
- 1896: Antoine Henri Becquerel scopre la radioattività naturale

- Dicembre 1898: Marie e Pierre Curie annunciano la scoperta del Radio.

L'esordio in medicina:

……molte incertezze sulle prime osservazioni cliniche

- gennaio 1896: E.H. Grubbé di Chicago usa i raggi X per trattare una paziente con carcinoma della mammella.
- 1897: compaiono le prime notizie su danni da esposizione eccessiva ai raggi X
- 1900: primo caso documentato di guarigione di un tumore (cutaneo del viso) ottenuta con 150 sedute irradiatorie (Tor Stenbeck, Svezia)
- 1903: Graham Bell suggerisce l'impiego interstiziale del Radio

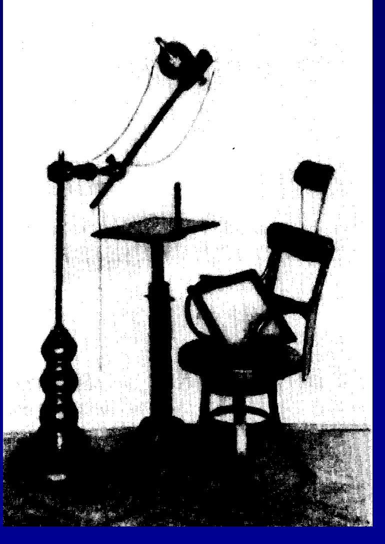


L. Freund (Vienna)24/11/1896: Nevo cutaneo

E.H Grubbé (Chicago)29/1/1896: recidiva ca. mammella

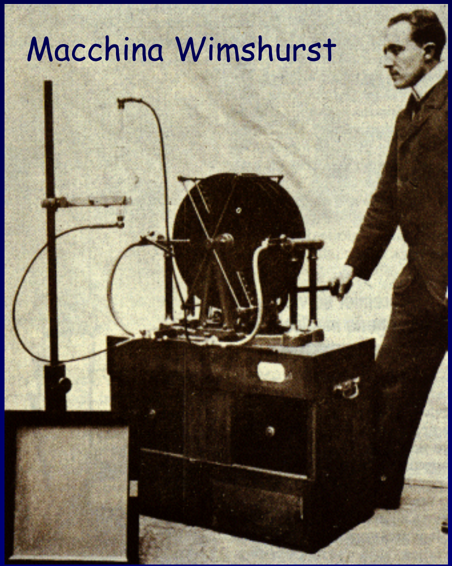
F.H. Williams (Boston)11/1896 : mammella

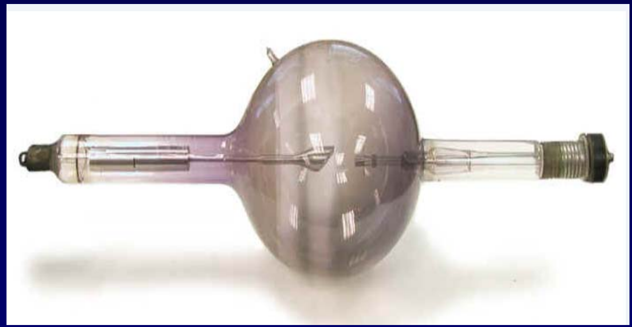
V. Despeignes (Lione)16/7/1896: ca gastrico avanzato

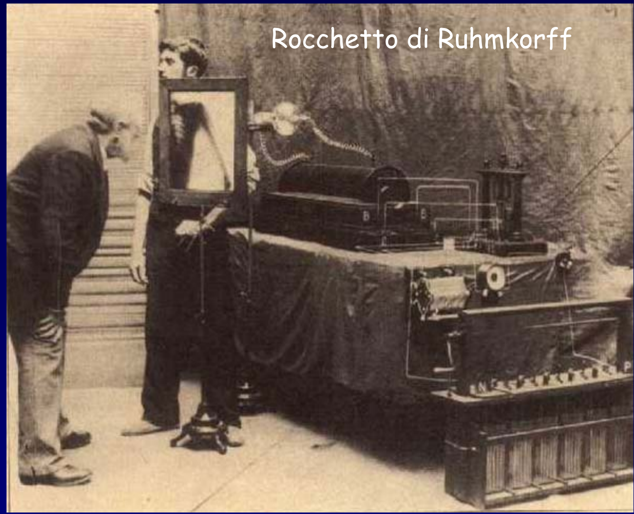


- Unità per Radioterapia (1903)
- Paziente di 5 anni con nevo prima e dopo 1 settimana dalla RT
- Foto 75 anni dopo

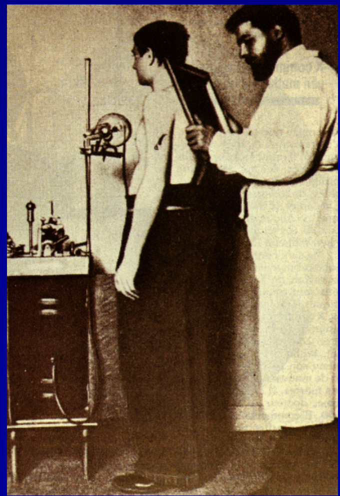
Prime sorgenti per raggi X







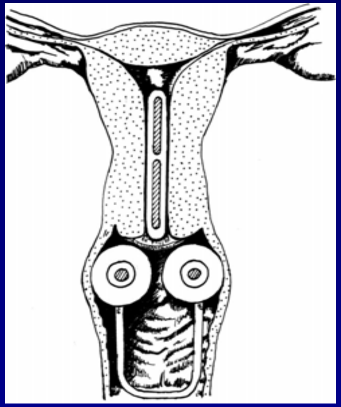
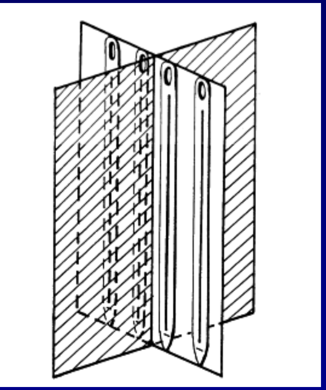
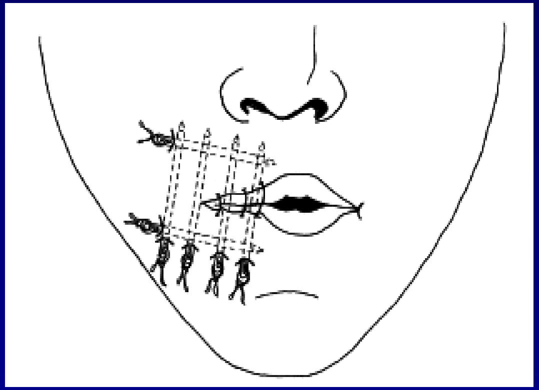
Prime indagini Radiologiche



Primo trattamento brachiterapico

Golden e London (S.Pietroburgo): trattamento di un basalioma del viso 1903

I veri pionieri: … Pierquin, Richard

Collare con sorgenti di radio - Brachiterapia endocavitaria -Sistema di Parigi e di Manchester

“I ciarlatani” :…Il radio è utile per tutto: inalazione crema di bellezza, bagno stimolante…??

Radioterapia: prime unità di "Teleradioterapia "

- 1919: prima unità di terapia con sorgente di 2,5 g di Radio (Middlesex Hospital). Campo fisso , SSD di 8-12 cm

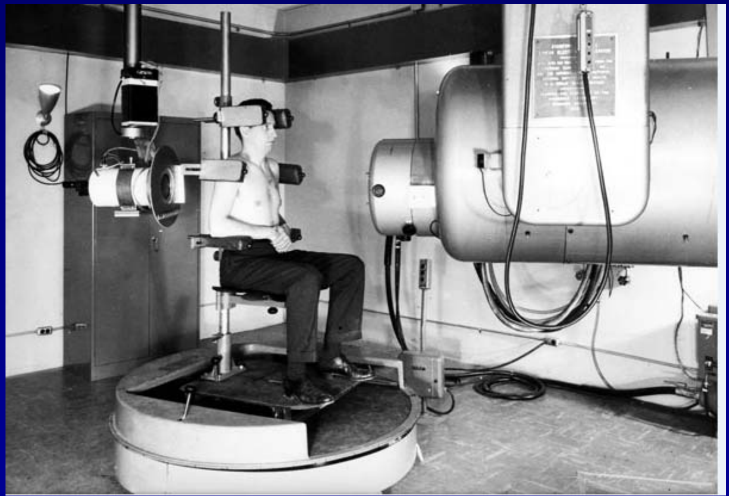
15/1/1934 (Pierre e Irene Curie)

Scoperta della radioattività artificiale (Polonio con target in Alluminio)

Dal 1950: Ir 192, Ce 137, Co60, I125:

Uso medico del ^{226}Radio sospeso in Francia dal 5/10/1976.

I primi acceleratori: LINAC



La Prima Unità di Cobaltoterapia in Italia

...la " Bomba al Cobalto" di Borgo Valsugana

31/10/1953

I Maestri dell'Istituto del Radio di Brescia

- Olindo Alberti : Parma 1889- Brescia 1937
  - Specializzazione: Milano " Felice Perussia" 1920
  - 1922-1937 Istituto di Radiologia e Terapia fisica Spedali Civili di Brescia

- Giovanni Paltrinieri : S. Felice sul Panaro (MO) 1899- Brescia 1958
  - Ist P. Curie di Parigi : "…impiego delle gasemanazioni del Radio e valutarne i risultati sui cancerosi…" Specializzazione: Bologna 1928
  - Radiologia a Brescia 1938 (1945 : Istituto del Radio " O. Alberti " autonomo dalla radiologia)

…poi …..Prof. Mauro Piemonte e il Prof. Lorenzo Magno

Che cosa abbiamo imparato…….

Precisazioni radiobiologiche

radiazioni

↓

MATERIA

fase fisica

fase chimica

fase biologica

basso LET

- X
- gamma
- elettroni

alto LET

- Neutroni
- protoni, part. Alfa
- mesoni, ioni pesanti

DIRETTAMENTE IONIZZANTI

Elettroni, Protoni, part. alfa

INDIRETTAMENTE IONIZZANTI

Fotoni, neutroni

EFFETTI STOCASTICI

- Leucemie
- Neoplasie solide
- Anomalie genetiche

(malfor., malattie genetiche)

Progressi in radioprotezionistica

EFFETTI GRADUATI

- Acuti (entro 6 settimane)
- Subacuti (tra 6 e 12 mesi)
- Cronici (dal 2° al 5° anno)
- Tardivi (dopo i 5 anni)

Progressi nell'uso clinico sul paziente

Esistono…

FATTORI che influenzano
la risposta al trattamento radiante

Fattori che influenzano la risposta alla RT

- FISICI
  - Tipo di energia
  - Dose assorbita
  - Distribuzione della dose nello SPAZIO e nel TEMPO
- BIOLOGICI
  - Caratteristiche intrinseche: **sucettibilità, N° unità esposte, cinetica, attività metabolica, recupero , riparazione**
  - Caratteristiche ambiente locale e generale: **nutrizione, vascolarizzazione, ossigenazione, omeostasi, reattività immunitaria**

RADIOSENSIBILITA' = risposta intrinseca all'irradiazione

RADIOCURABILITA' = deriva dal concorso di più fattori

Radiosensibilità intrinseca

Volume neoplastico

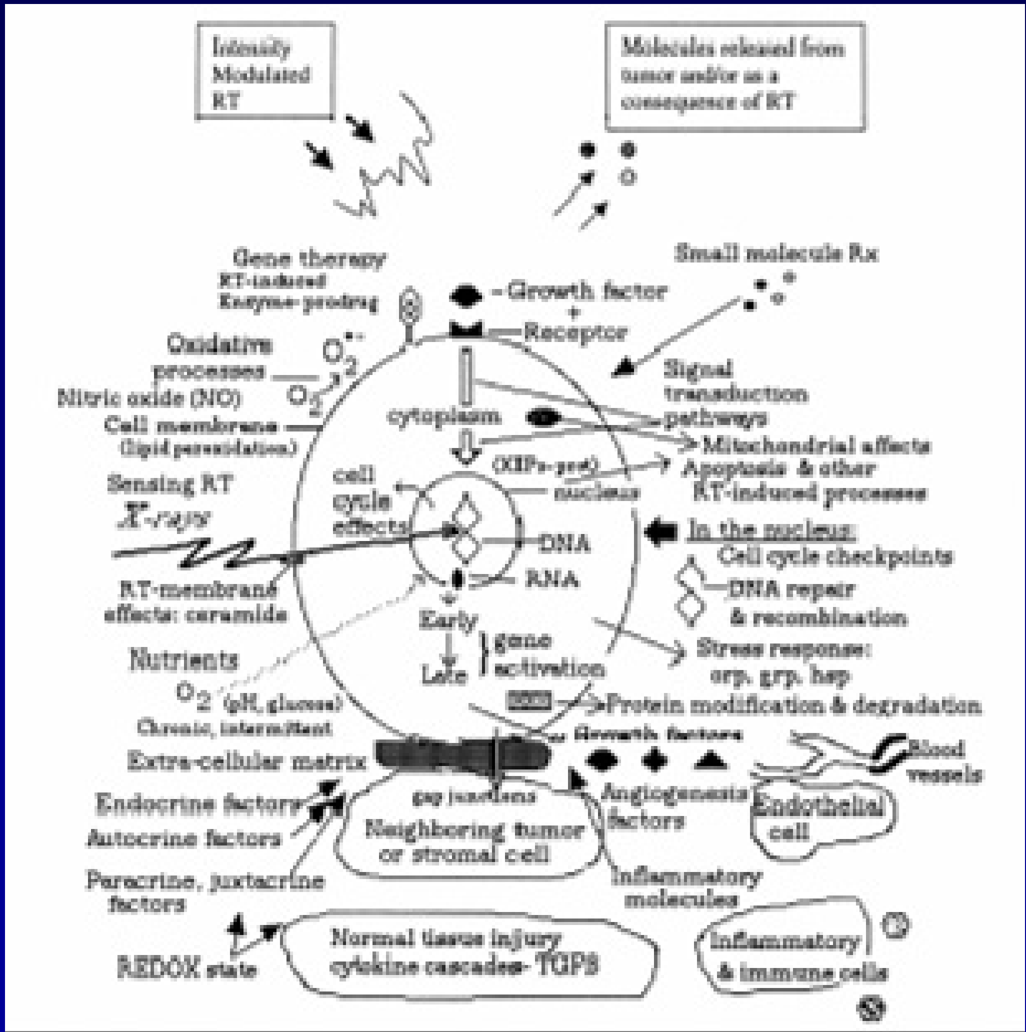
Vascolarizzazione

Estensione locale (N) e a distanza (M)

Stato generale del paziente

Tolleranza dei tessuti sani

La ricerca traslazionale e i TARGET COMPLEMENTARI

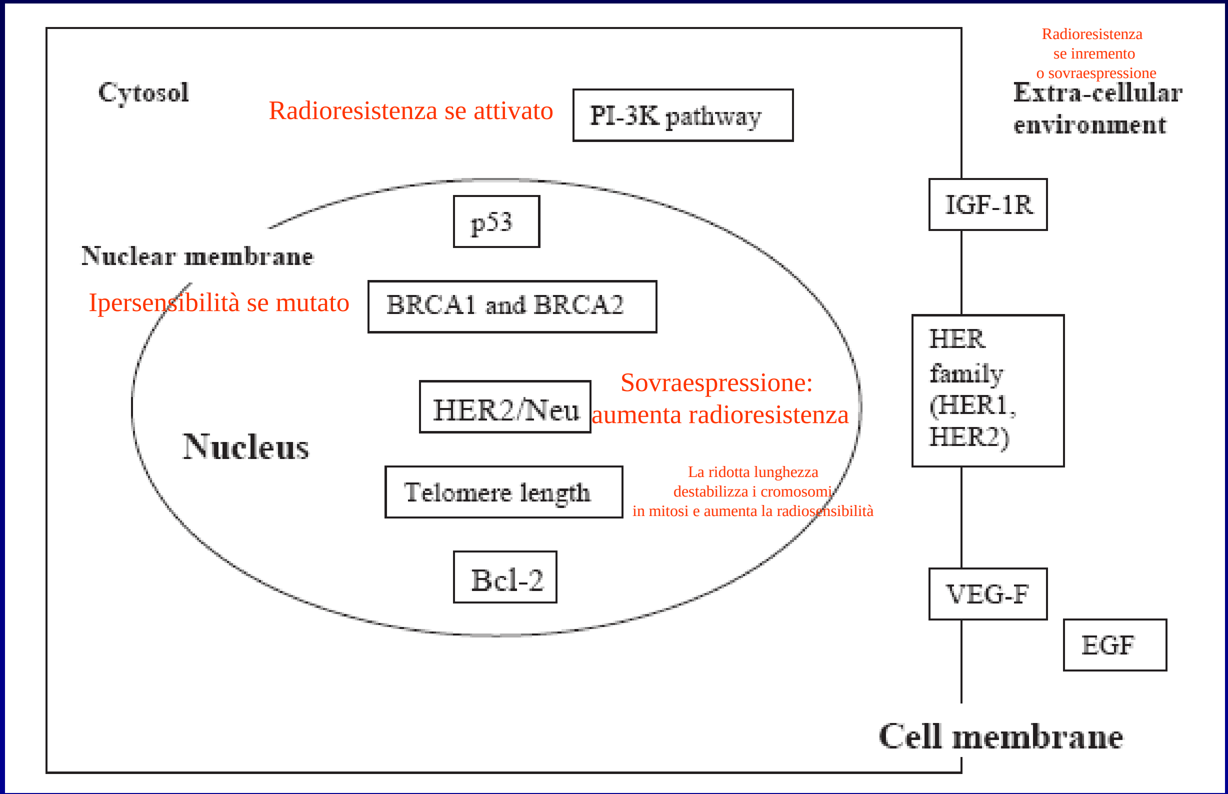


- Sistemi di riparazione del DNA
- Apoptosi
- Trasduttori di segnale
- Stress response-protection
- Proteine post-translazionali
- Microambiente tumorale:

  angiogenesei e COX2 inibitori , recettori e fattori di crescita….

RADIORESISTENZA ?

Gene-expression signature ed altro..Esempi



- IGF-IR : recettori per Insulin-like Growth factor
- HER: recettori per Human epidermal growth factor
- PI-3K: Fosfatidil-Inositol -3chinasi (Serina/treonina protein chinasi AkT), effettore chiave della proliferazione cellulare ; attivano la fase S e G2
- P53, BRCA 1-2, Lunghezza telomero, BcL2(B-cell Leukemia)protooncogene che blocca l'apoptosi e aumenta la sopravvivenza cellulare

J.K. Jameel : The Breast 2004

LE DOSI NECESSARIE.....

DOSI CURATIVE per diverse neoplasie

20–30 Gy
- Seminoma
- Dysgerminoma
- Acute lymphocytic leukemia

30–40 Gy
- Seminoma (bulky)
- Wilms' tumor
- Neuroblastoma

40–50 Gy
- Hodgkin's disease
- Lymphosarcoma
- Seminoma
- Histiocytic cell sarcoma
- Skin cancer (basal and squamous cell)

50–60 Gy
- Lymph nodes, metastatic (N0, N1)
- Squamous cell carcinoma, cervix cancer, and head neck cancer
- Embryonal cancer
- Breast cancer, ovarian cancer
- Medulloblastoma
- Retinoblastoma
- Ewing's tumor
- Dysgerminomas

60–65 Gy
- Larynx (<1 cm)
- Breast cancer, lumpectomy

70–75 Gy
- Oral cavity (<2 cm, 2–4 cm)
- Oro-naso-laryngo-pharyngeal cancers
- Bladder cancers
- Cervix cancer
- Uterine fundal cancer
- Ovarian cancer
- Lymph nodes, metastatic (1–3 cm)
- Lung cancer (<3 cm)

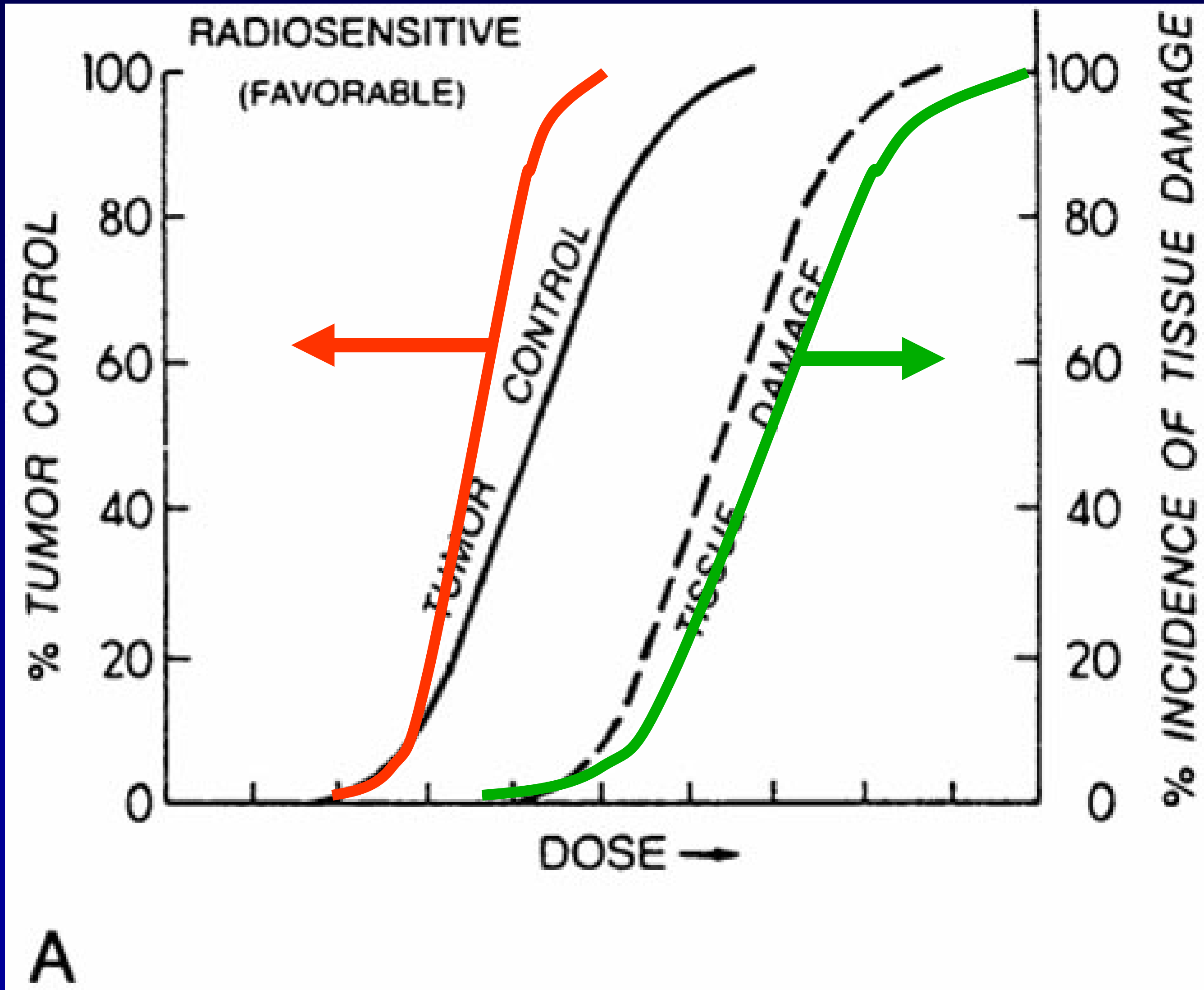
≥80 Gy
- Head and neck cancer (>4 cm)
- Breast cancer (>5 cm)
- Glioblastomas (gliomas)
- Osteogenic sarcomas (bone sarcomas)
- Melanomas
- Soft tissue sarcomas (>5 cm)
- Thyroid cancer
- Lymph nodes, metastatic (>6 cm)

DOSI DI TOLLERANZA dei tessuti sani

ORGANO	DANNO a 5 anni	DT5/5	DT50/5
Polmone	Polmonite ,fibrosi	15	30
Cuore	Pericardite, pancardite	40	60
Osso	Necrosi, frattura	60	100
Encefalo	Necrosi ,	50	60
Midollo	Necrosi, mielite	50	55
Cristallino	Cataratta	5	12
Occhio	Panoftalmite	55	100
Tiroide	Ipotiroidismo	45	150
Muscolo	Atrofia	>100	-
Midollo osseo	Ipoplasia	2	5
Feto	Morte	2	4.5

CURVE TCP e NTCP

DIFFERENZIALE TERAPEUTICO

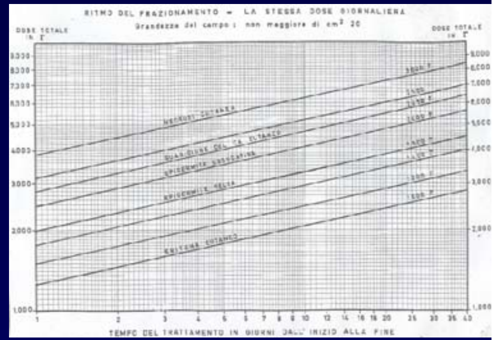


Come incrementare il controllo neoplastico, superare l'ipossia e il ripopolamento senza determinare tossicità tardive ?

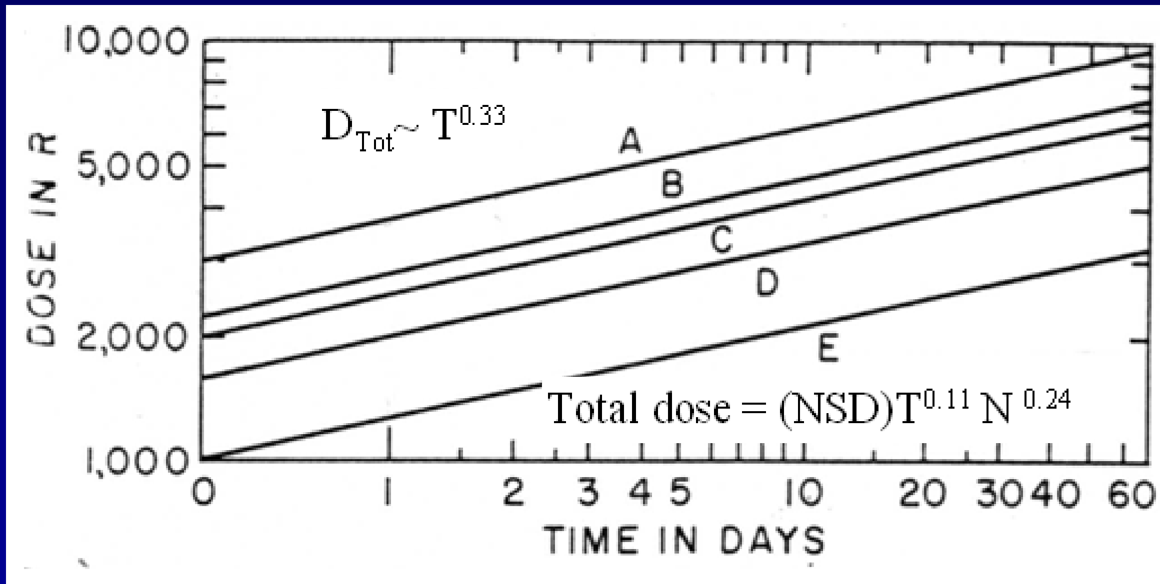
ATTUALI AMBITI DI RICERCA

- SCHEMI DI FRAZIONAMENTO NON CONVENZIONALI
- IMPIEGO DI FARMACI MODIFICATORI DELLA RISPOSTA
- AVANZAMENTO TECNOLOGICO

Il frazionamento e la risposta clinica

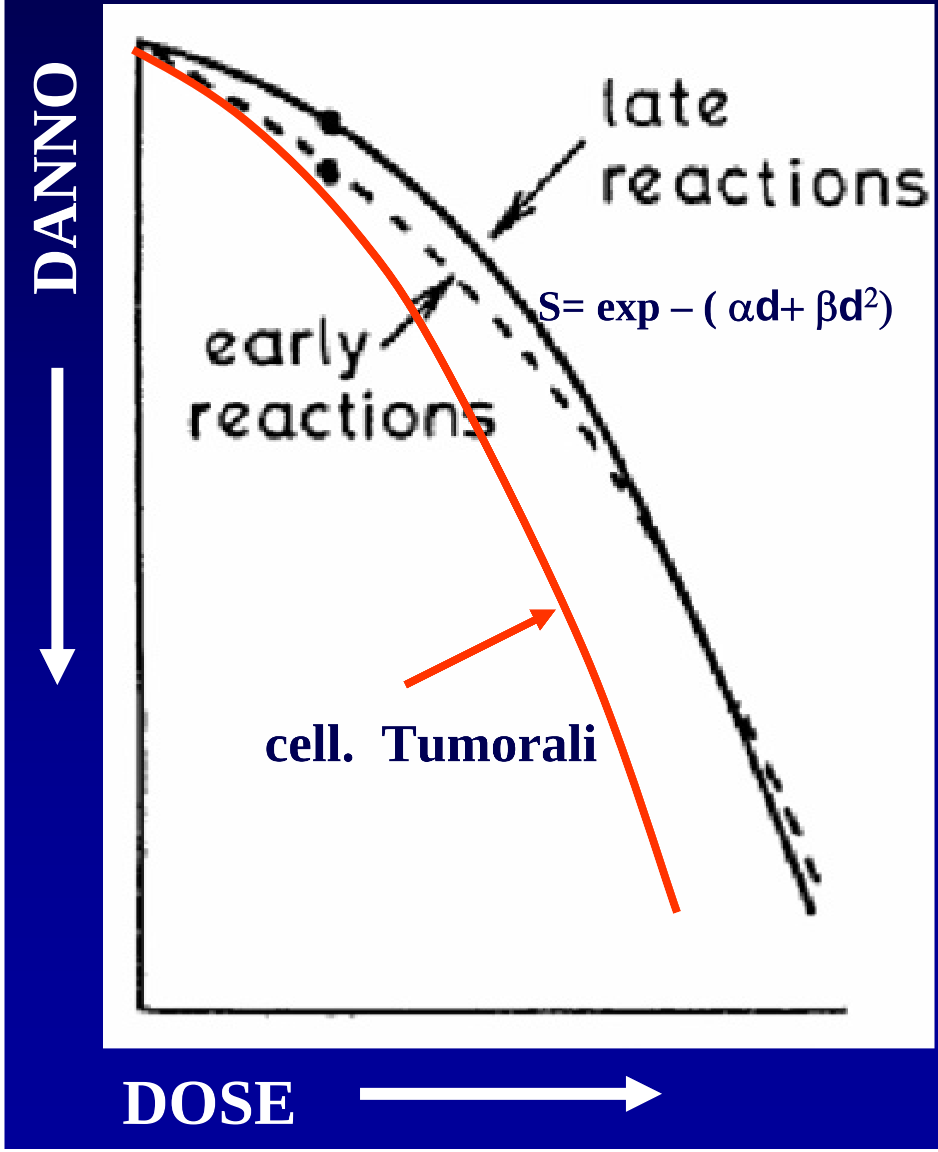


… dai formalismi empirici
ai modelli teorici



Strandquist e NSD di Ellis….

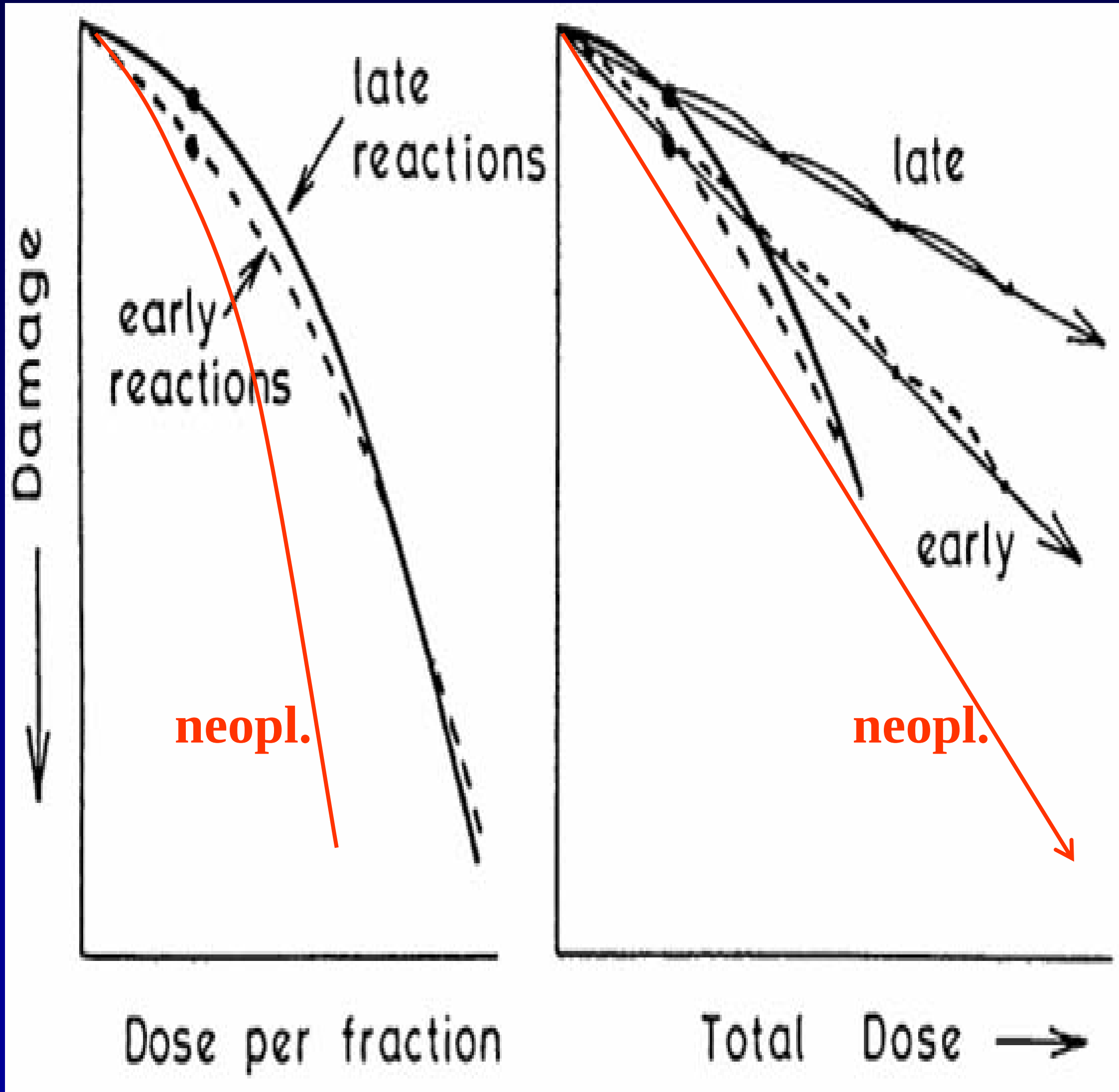
Modello α/β : curve dose – risposta



Neoplasie
α/β : 6 – 25
T, metastasi

Early responding tissue
α/β: 7 – 13
Mucosa , cute, midollo osseo

Late responding tissue
α/β : 1.4 – 5
Rene, polmone, fegato
midollo spinale, derma



FRAZIONAMENTO

- Convenzionale
- Slit – course
- Accelerato
- Iperfrazionato
- Iperfrazionato –accel.

FRAZIONAMENTO

ACCEL. – IPERFRAZ. E AUMENTO DOSI TOTALI

- Nei tumori dell'orofaringe l'impiego di frazionamenti accelerati o iperfrazionati (70 Gy in 5 settimane o 1,15 Gy/big fino ad 80,5 Gy) incrementa del 15% la sopravvivenza senza incremento delle complicanze tardive
- Le sperimentazioni che hanno dato vantaggi prevedevano ≥ 60 Gy in 6 settimane
- Proposta di boost contemporanei

FEBBRAIO 2003

Dal 10/02 : DDP+5FU inf.cont.
poi 3 cicli VBM fino a 2 / 2003

MAGGIO 2003

Dal 24/02 al 9/04/2003: total neck , 5 campi, fotoni da 4 MV, 1,8Gy/f fino a 54 Gy con : boost concomitante, 3 campi, dal 24/3 al 9/4 : 1,5Gy/f fino a 18 Gy (tot 72 Gy ICRU))

TRATTAMENTI ASSOCIATI
Chemioterapia concomitante

- NSCLC: 6/11 trial e 2 metanalisi dimostrano piccole ma significativi vantaggi in sopravvivenza e controllo locale
- Ca portio : 5 trial hanno dimostrato incrementi in controllo locale e sopravvivenza (RR= 0.5 – 0.75)
- ORL : 1 metanalisi riporta incremento dell'8% nella spettanza di vita
- ESOFAGO, ANO –RETTO, VESCICA: consente trattamenti conservativi

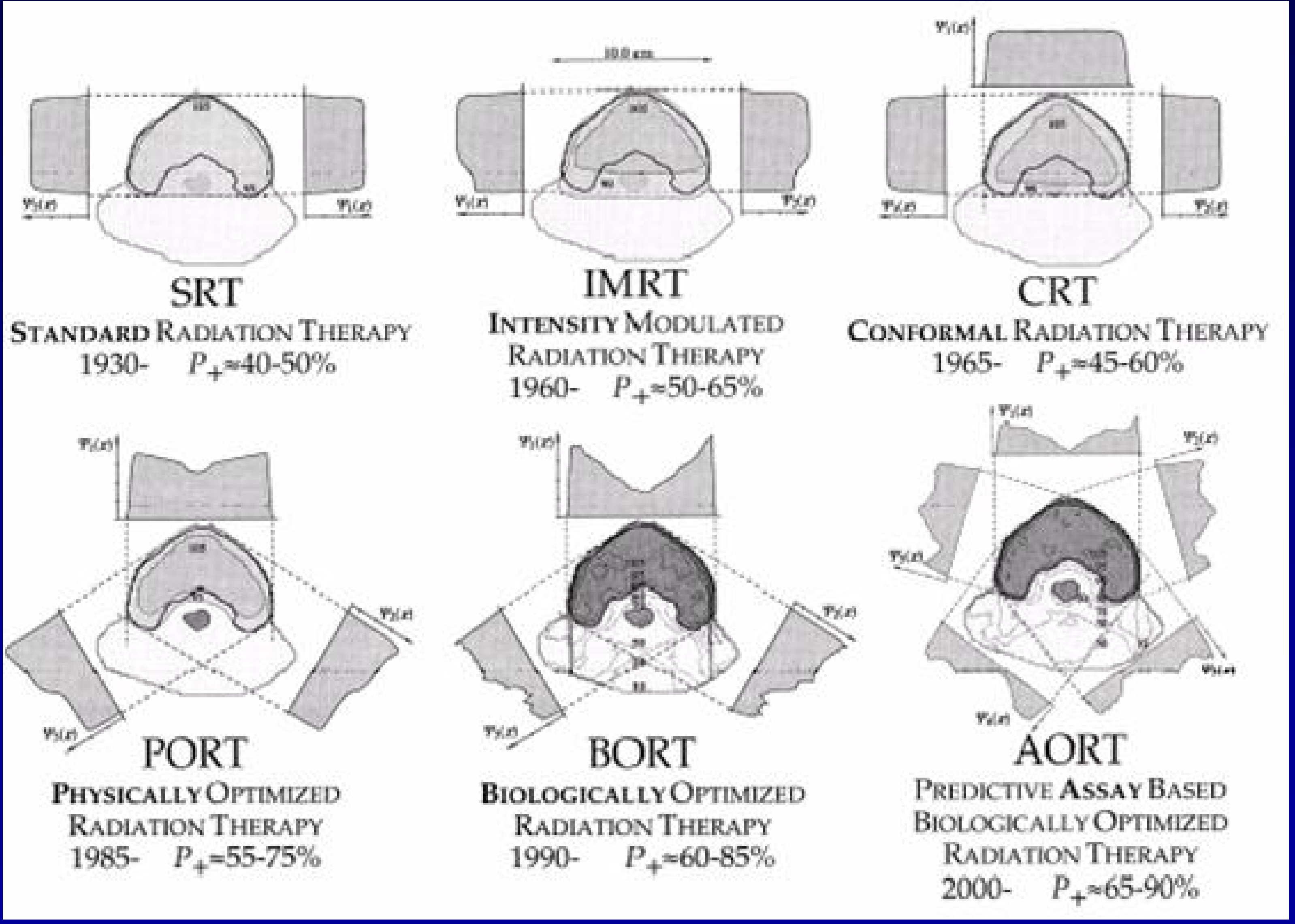
……. e altro : radiosensibilizzanti, radiopotenzianti, radioprotettori, radiosensibilizzanti ipossici

AVANZAMENTO TECNOLOGICO

- Prevalentemente in RTT, ma ora anche in ambito curieterapico e intraoperatorio

- Imaging funzionale (MRN, SPECT, PET, CT-PET)
- Imaging durante la RT (IGRT)
- Modellistica matematica: per passare dal CTV al BTV
- Sistemi di immobilizzazione e verifica
- Unità di RTT

AVANZAMENTO TECNOLOGICO BALISTICO E TCP
(tumori laringei)



A.Brahme : Int J. Rad. Oncol. Biol. Phys 2001

MODERNE TECNOLOGIE DISPONIBILI

RTT transcutanea

- fotoni
- elettroni
- alto LET

Brachiterapia

- endocavitaria
- interstiziale
- da contatto

IORT

IMRT

IGRT

ART

RT STEREOTASSICA

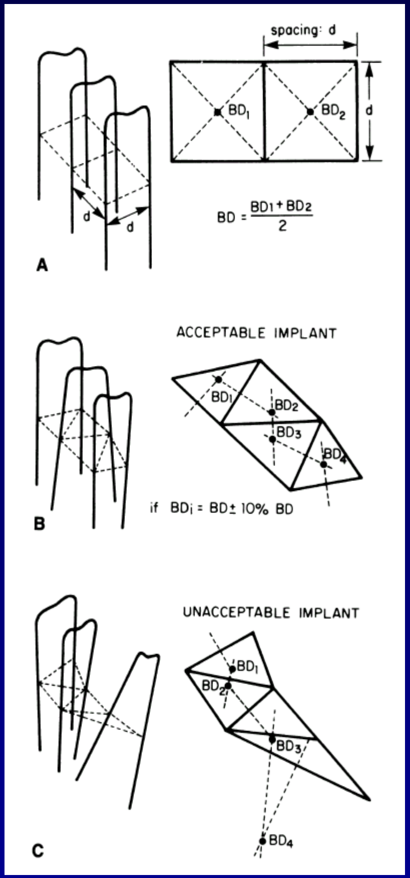
- Radiochirurgia
- RT stereotassica frazionata
- Curieterapia stereotassica

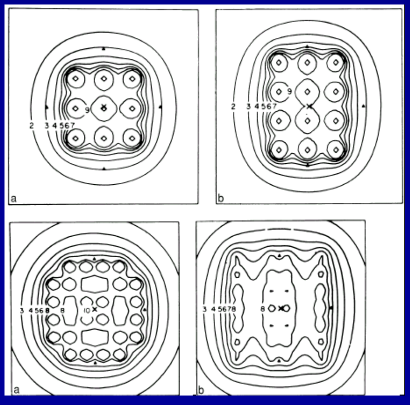
BRACHITERAPIA

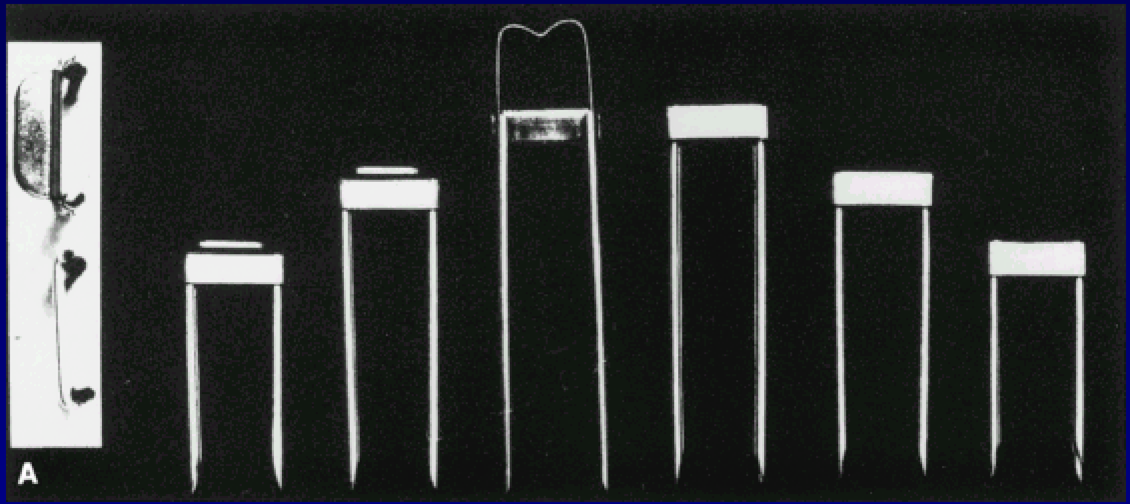
- Nuovi isotopi per curieterapia interstiziale , endocavitaria, metabolica: ^{60}Co, ^{137}Cs, ^{192}Ir, ^{125}I, ^{252}Cf, ^{103}Pd, ^{169}Yb, ^{75}Se, ^{145}Sm
- Tecniche di after – loading : manuale o remote loading
- Modifiche di dose-rate :
  - LDR (0,4 – 2 Gy/h)
  - MDR (2 – 12 Gy/h)
  - HDR (12- Gy/h)

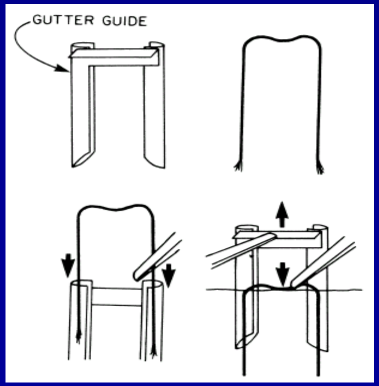
Brachiterapia Interstiziale Low dose-rate

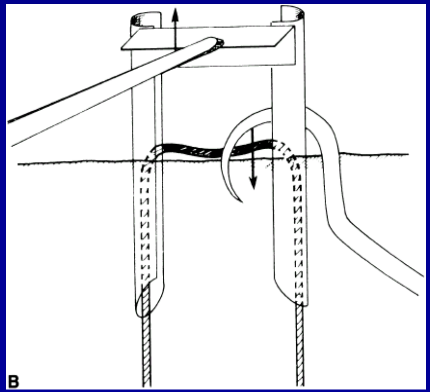
Forcine di Iridio con gronde vettrici





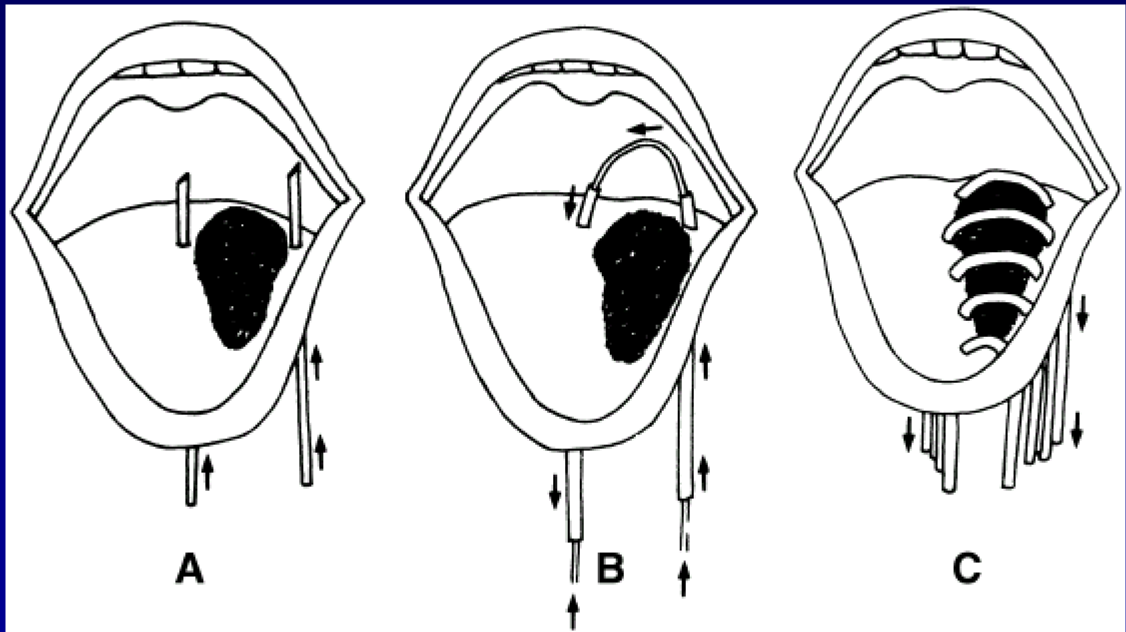


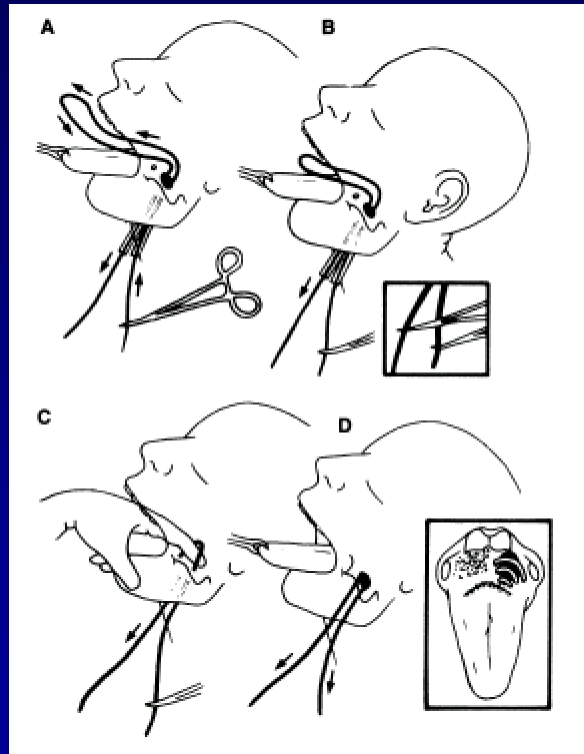




Brachiterapia Interstiziale Low dose-rate

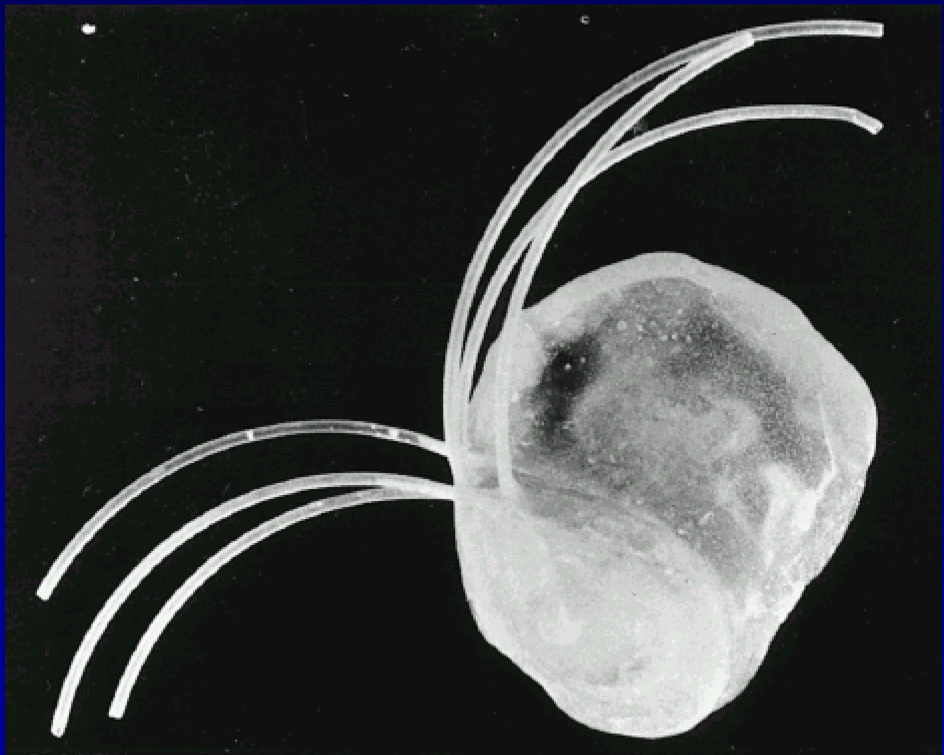
Cateteri in teflon e tubi di nylon con fili di Iridio

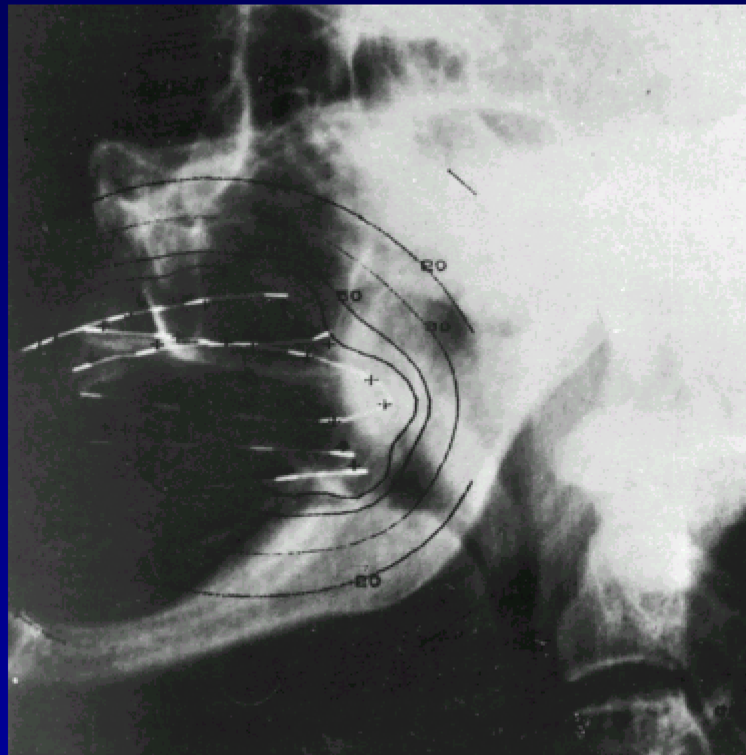




Brachiterapia Interstiziale Alto dose-rate

Cateteri in teflon e tubi di nylon con fili di fili di Iridio e moulage



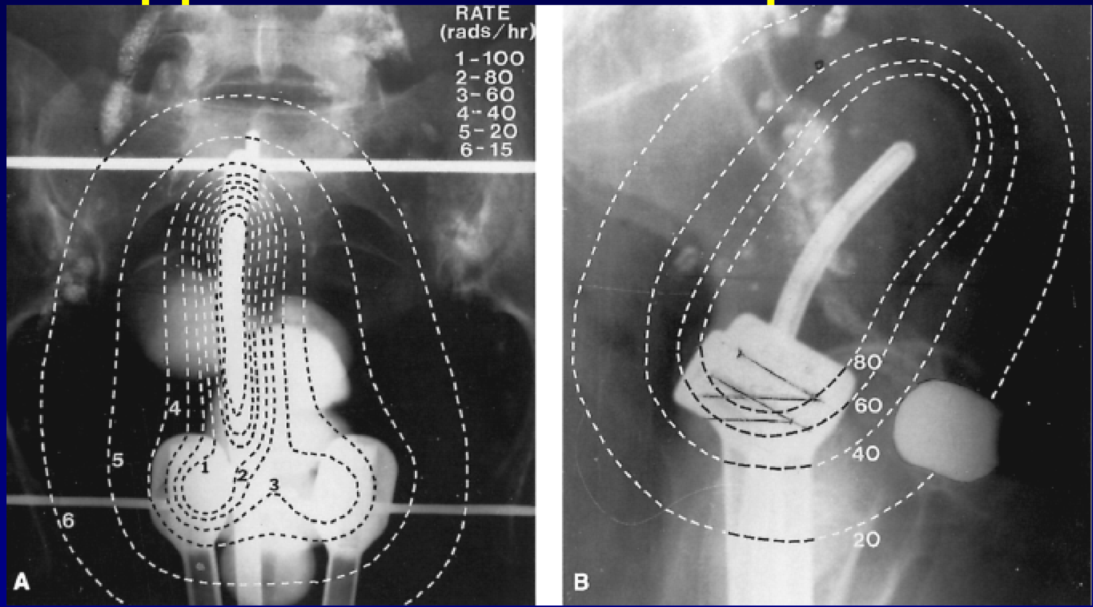


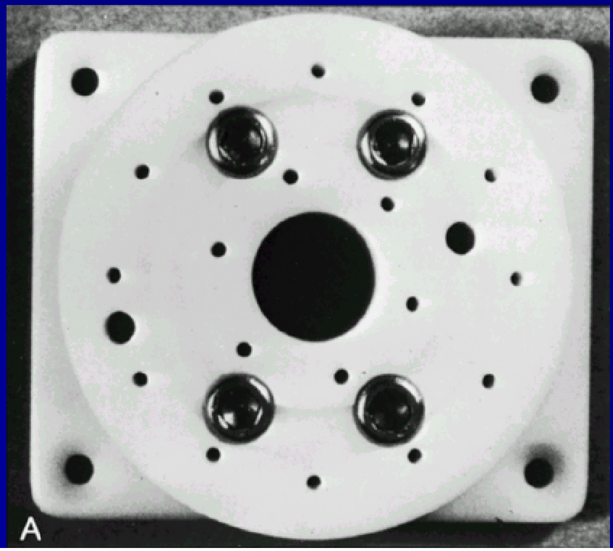
PROIETTORI DI CARICHE

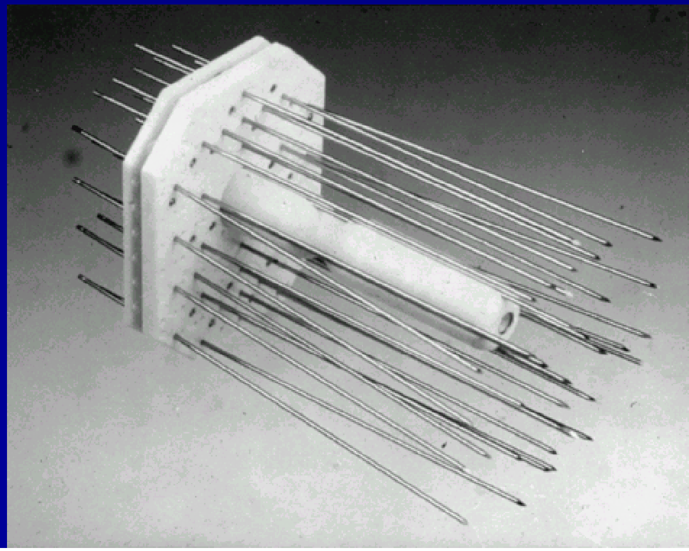
CURIETERAPIA REMOTE- LOADING

Brachiterapia endocavotaria e interstiziale ad alto dose rate

Applicatori con templete

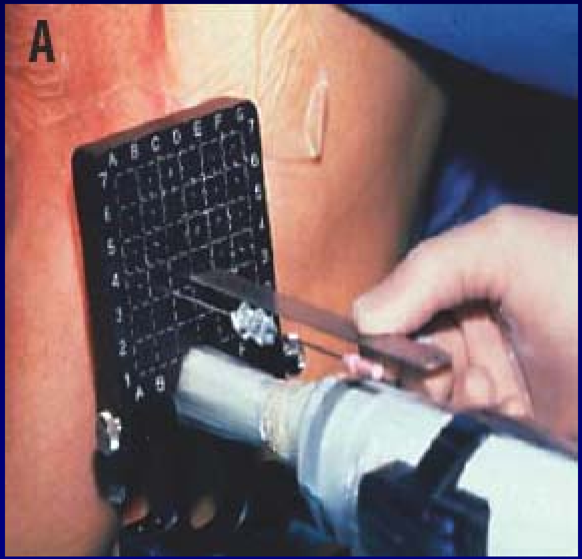


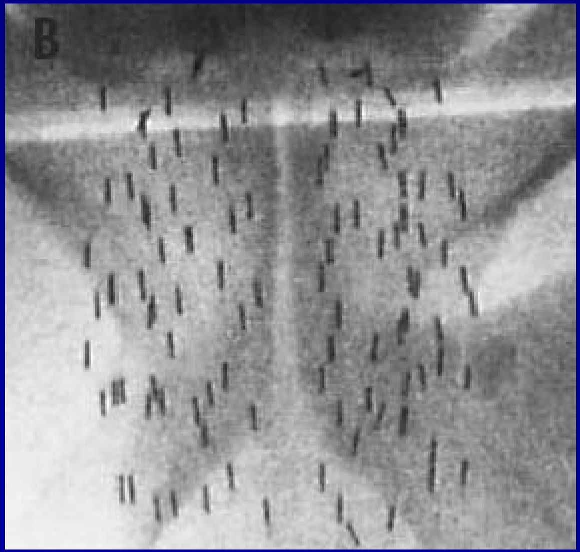




BRACHITERAPIA (trans-perineal implantation)

- Sorgenti radioattive inserite direttamente nella prostata
- Radioisotopi utilizzati: Iridio192, Iodio125 e Palladio 103
- I migliori candidati per la brachiterapia sono i migliori candidati della chirurgia (T1-2, GPS < 7, PSA =< 10, non TURP precedente, volume < 60 ml)





RT

TRANSCUTANEA

Imaging

migliore definizione del target e degli organi critici

ECOGRAFIA

TAC spirale

RMN

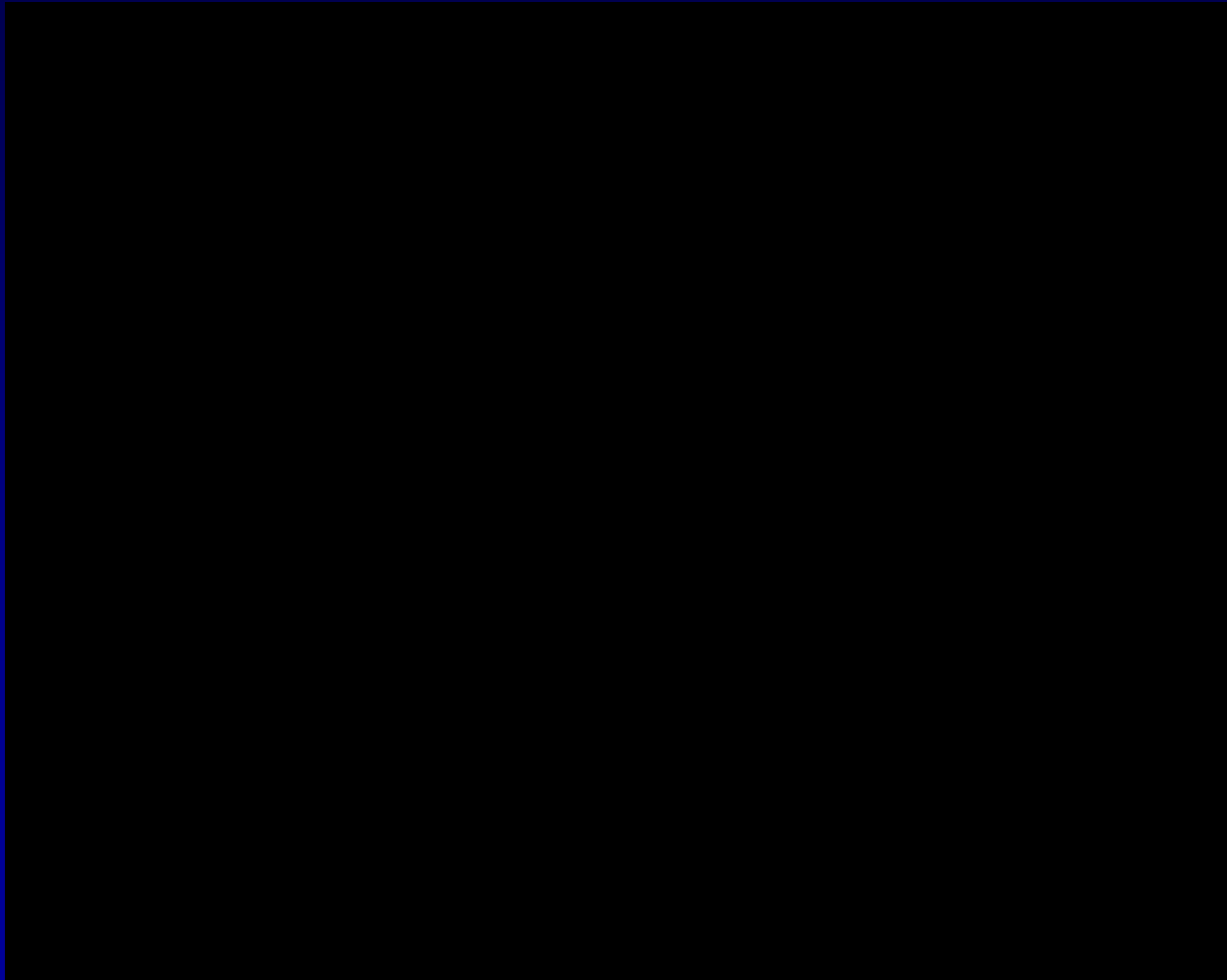
SPECT

PET

Fusione di immagini

TAC-RMN, CT-PET

Fusione di immagini TAC - RMN



SISTEMI DI CENTRATURA

- Simulatore
- TAC
- RMN
- PET-CT

Simulatore

TAC per RT

UNITA' DI TERAPIA

- Gestione computerizzata
- Collimatori asimmetrici
- Dispositivi porta schermi
- Multileaf collimator

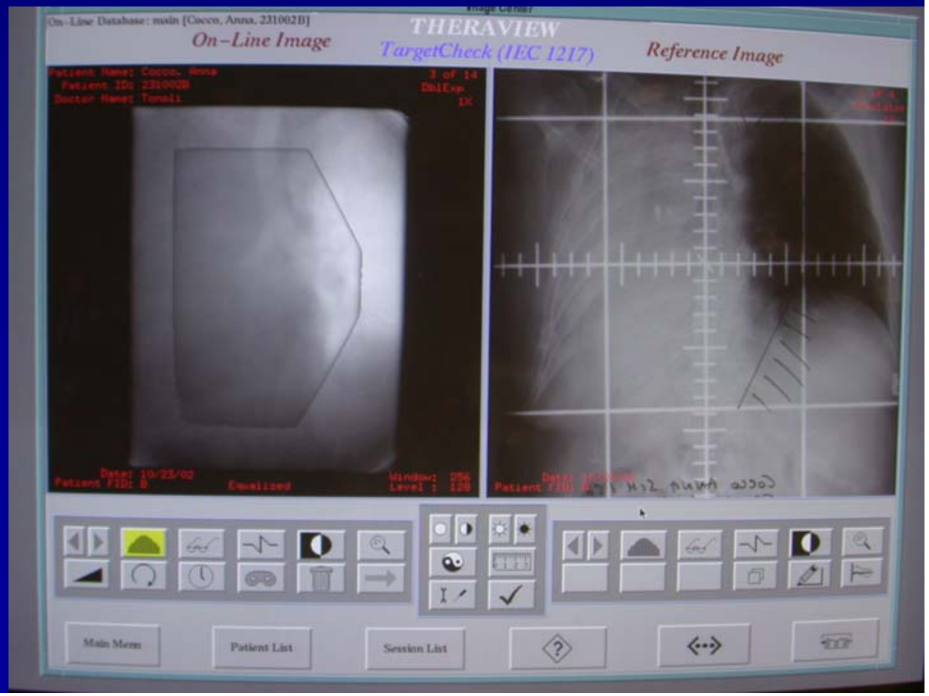
<u>monitoraggio in tempo reale</u>

dell' adeguatezza del trattamento

- EPID
- portal film
- dosimetria in vivo
- RVS

RVS

EPID



Sistemi per

RIDURRE GLI ERRORI

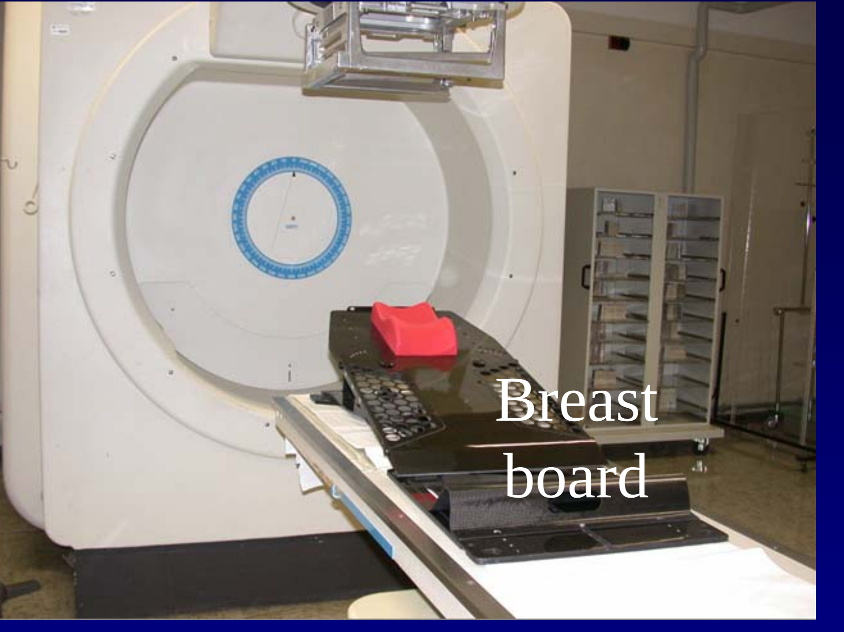
di esecuzione del trattamento

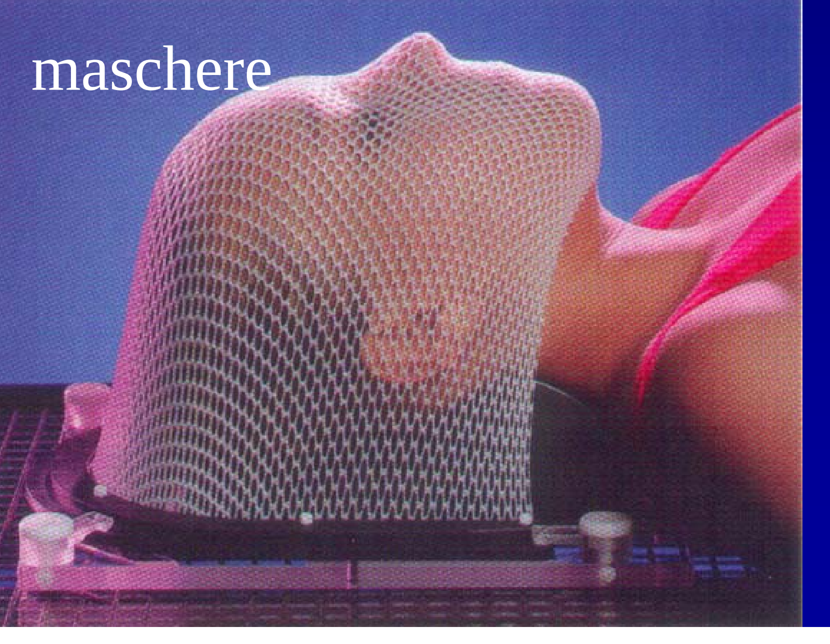
Telemetri

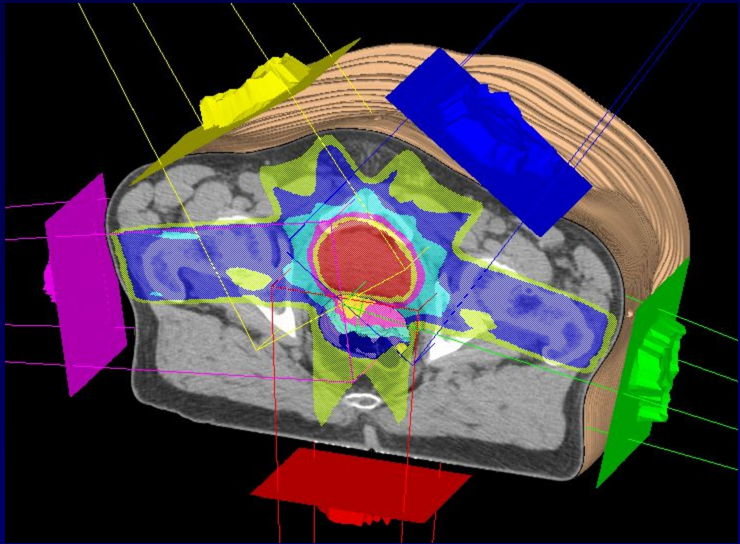
L.A.S.E.R. di allineamento

Sistemi di immobilizzazione

EPID







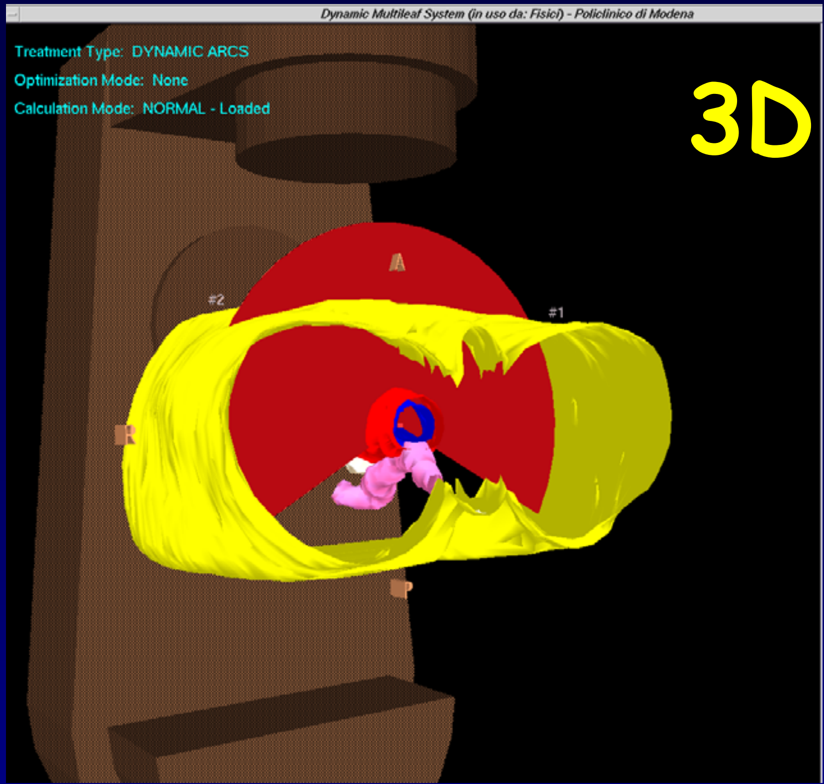
TPS e Elaborazione dei piani di cura

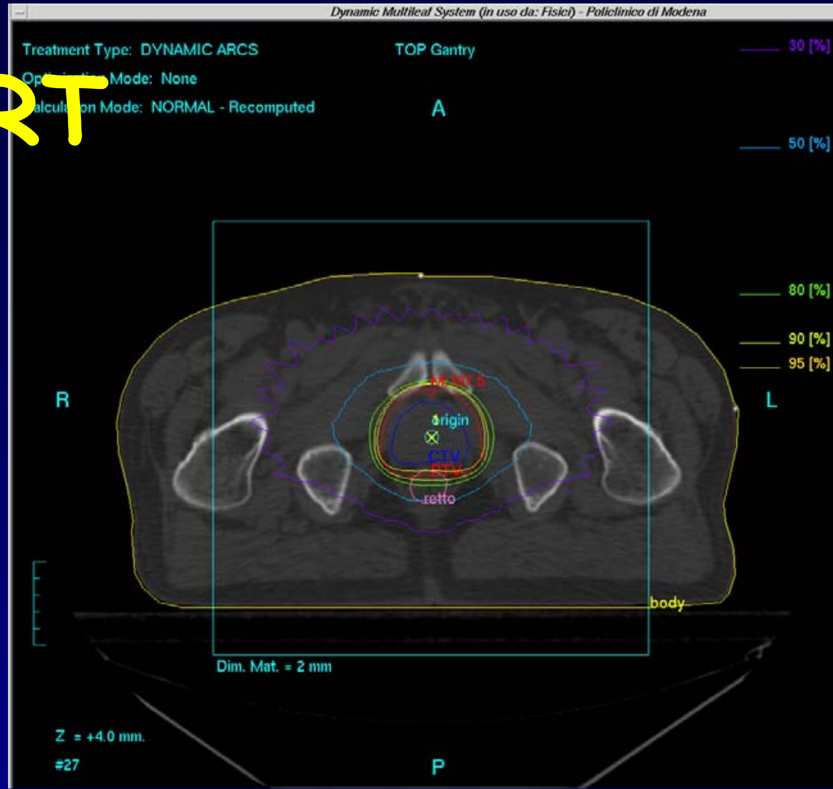
- Definizione automatica di contorni e di volumi isodensi
- Ricostruzione digitale delle immagini
  - Fusione immagini , Beam Eye View,Room Eye View
  - Stampa e memorizzazione delle immagini
- Simulazioni virtuali in 3 D

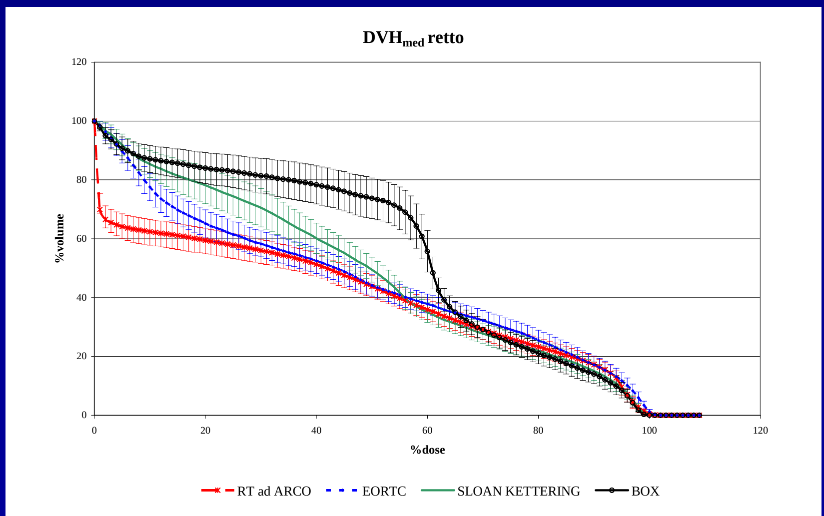
Tecniche di irradiazione sempre più sofisticate e personalizzate: 3D-CRT, IMRT, IGRT, ART

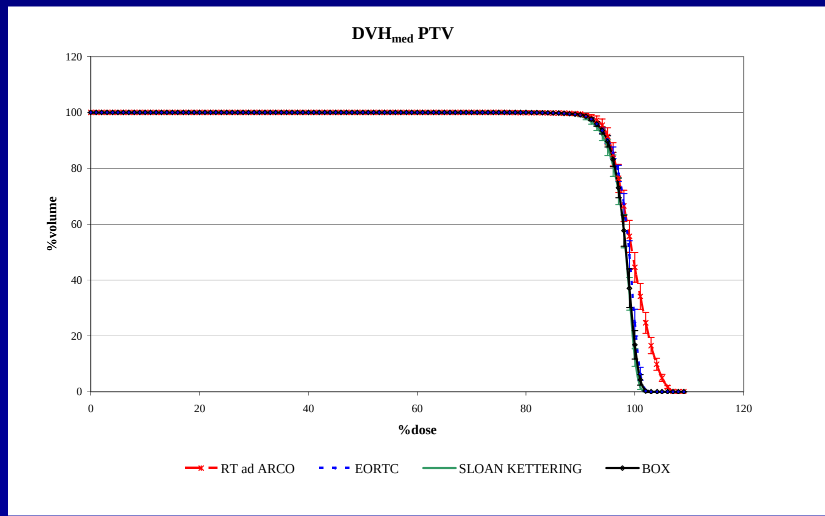
Stime dosimetriche in 3 D , 4D??

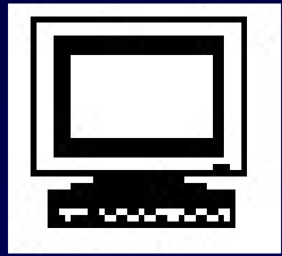
3D-CRT

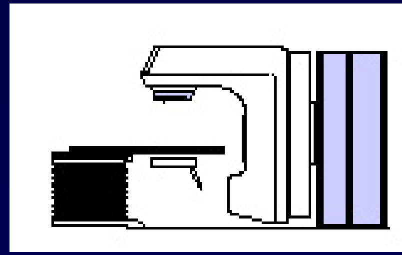

Dynamic Multileaf System (in uso da: Fisici) - Policlinico di Modena
Treatment Type: DYNAMIC ARCS
Optimization Mode: None
Calculation Mode: NORMAL - Loaded
A
#2
#1
R
P


Dynamic Multileaf System (in uso da: Fisici) - Policlinico di Modena
Treatment Type: DYNAMIC ARCS
TOP Gantry
Calculation Mode: NORMAL - Recomputed
A
30 [%]
50 [%]
80 [%]
90 [%]
95 [%]
R
L
origin
CTV
retto
body
Dim. Mat. = 2 mm
Z = +4.0 mm.
#27
P

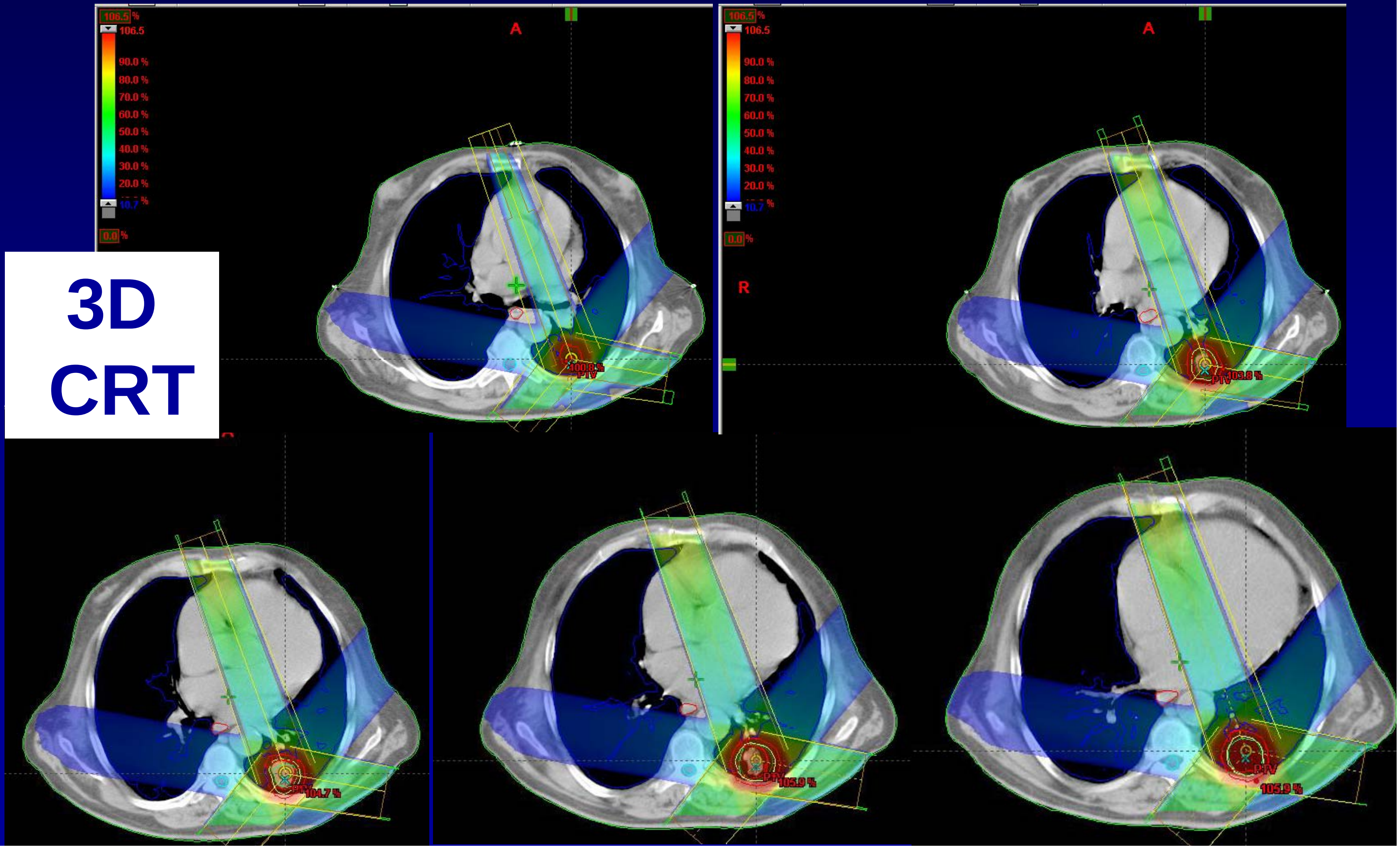

DVHmed retto
%volume
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
120
%dose
RT ad ARCO
EORTC
SLOAN KETTERING
BOX


DVHmed PTV
%volume
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
120
%dose
RT ad ARCO
EORTC
SLOAN KETTERING
BOX





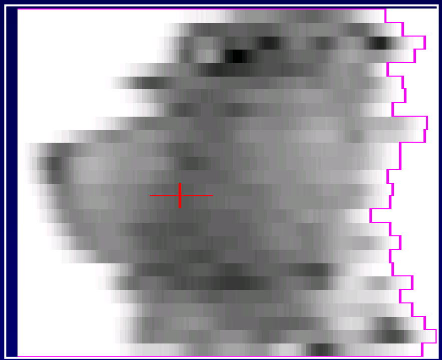
3D CRT

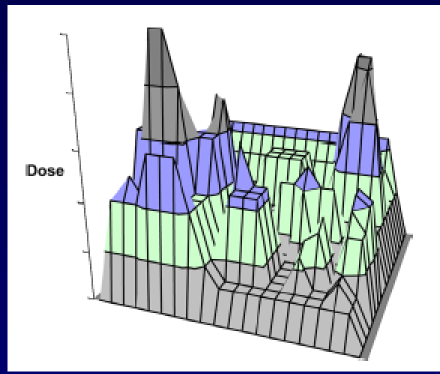


distribuzioni di dose volutamente disomegenee

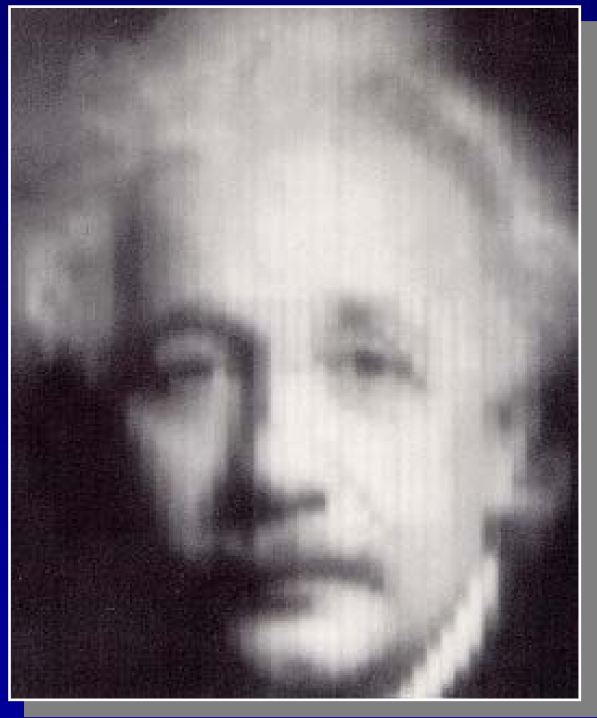
IMRT

caratterizzate da rapidi gradienti

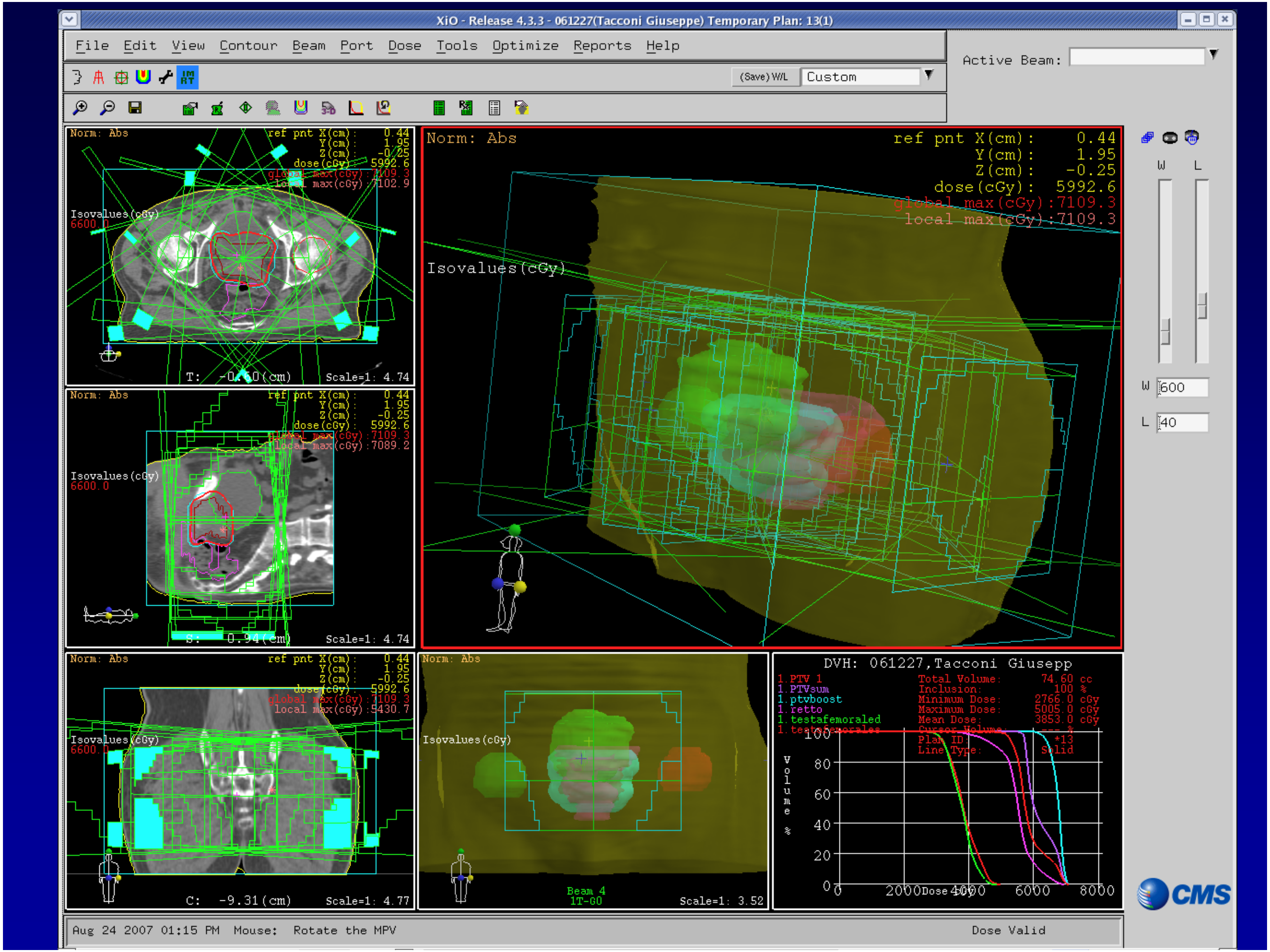




capaci di conformare le alte dosi al target ma anche le basse dosi agli organi a rischio e quindi di



adattarsi a bersagli di qualunque forma


XiO - Release 4.3.3 - 061227(Tacconi Giuseppe) Temporary Plan: 13(1)
File Edit View Contour Beam Port Dose Tools Optimize Reports Help
(Save) W/L Custom
Active Beam:
Norm: Abs
ref pnt X(cm): 0.44
Y(cm): 1.95
Z(cm): -0.25
dose(cGy): 5992.6
global max(cGy):7109.3
local max(cGy):7109.3
Isovalues(cGy)
6600.0
Scale=1: 4.74
S: 0.94(cm)
C: -9.31(cm)
Scale=1: 4.77
Beam 4
1T-G0
Scale=1: 3.52
W 600
L 40
DVH: 061227,Tacconi Giusepp
1.PTV 1
1.PTVsum
1.ptvboost
1.retto
1.testafemoraled
Total Volume: 74.60 cc
Inclusion: 100 %
Minimum Dose: 2766.0 cGy
Maximum Dose: 5005.0 cGy
Mean Dose: 3853.0 cGy
Plan ID: +13
Line Type: Solid
Volume %
Dose
0 2000 4000 6000 8000
0 20 40 60 80 100
Aug 24 2007 01:15 PM Mouse: Rotate the MPV
Dose Valid
CMS

IMRT

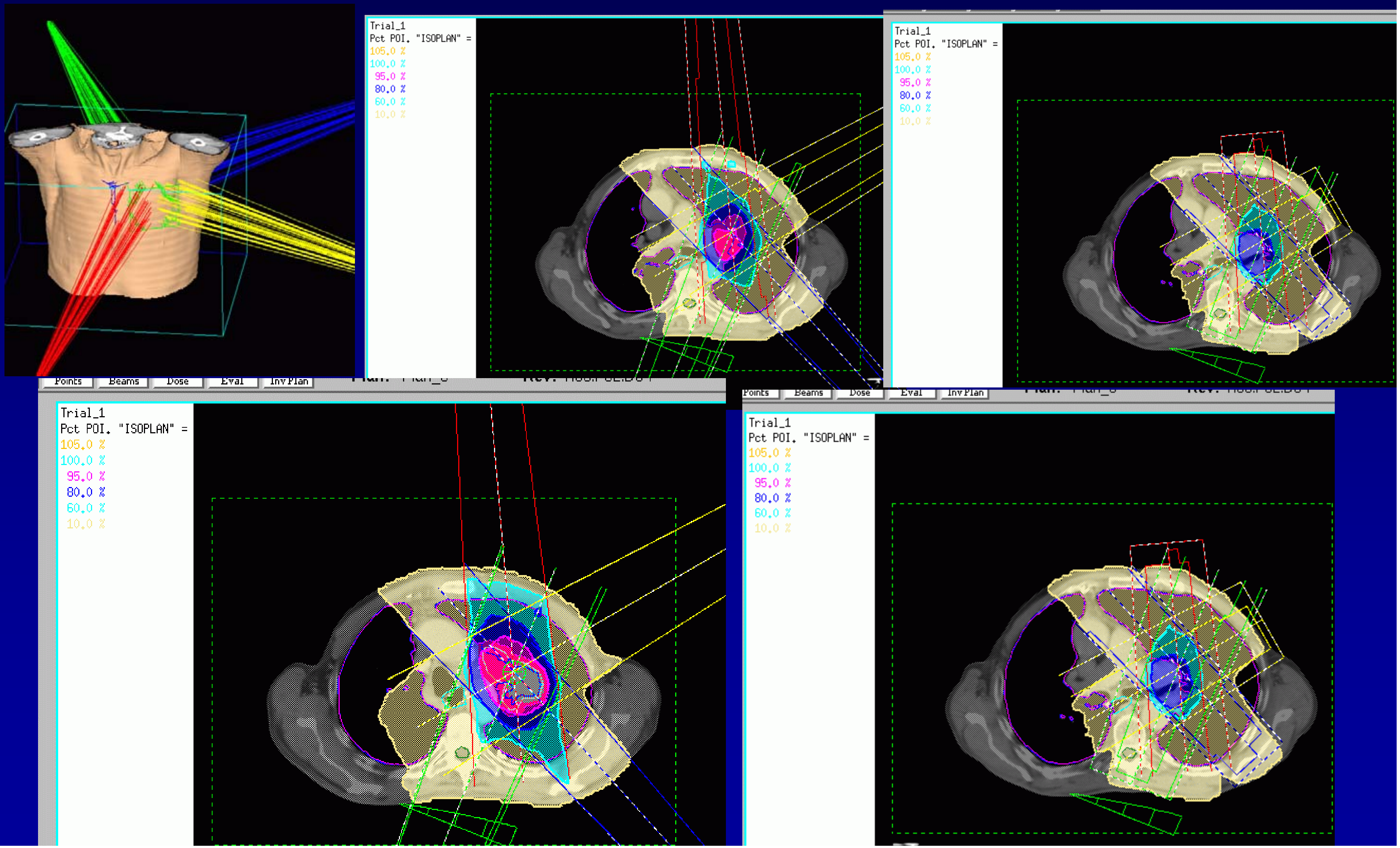
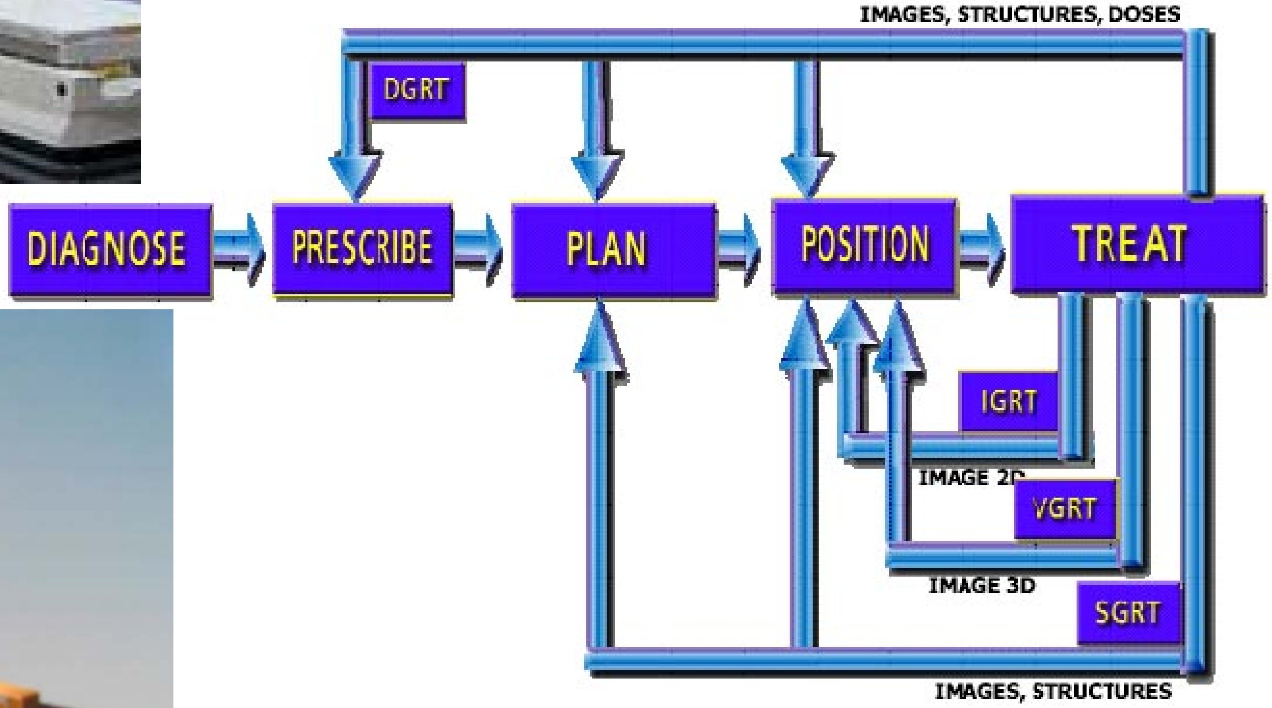
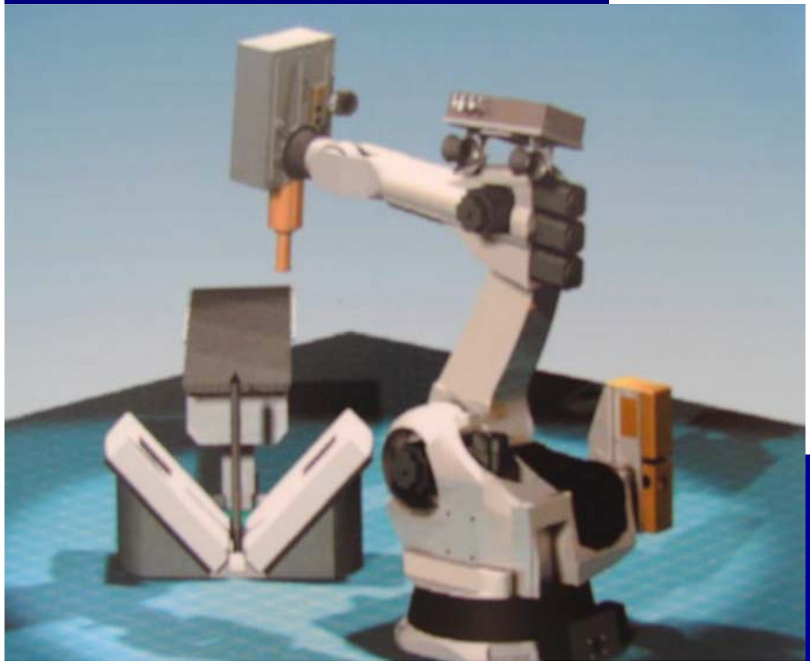
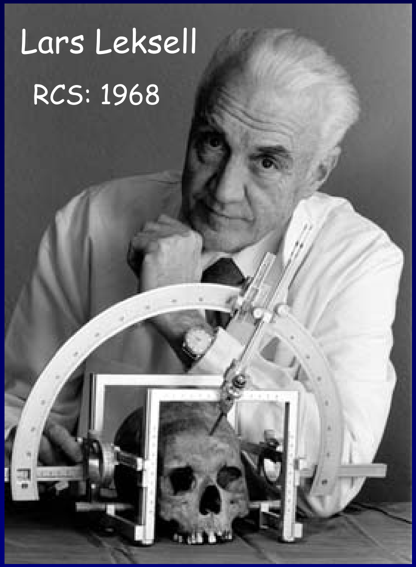

Trial_1
Pct POI. "ISOPLAN" =
105.0 %
100.0 %
95.0 %
80.0 %
60.0 %
10.0 %
Trial_1
Pct POI. "ISOPLAN" =
105.0 %
100.0 %
95.0 %
80.0 %
60.0 %
10.0 %
Points
Beams
Dose
Eval
Inv Plan
Trial_1
Pct POI. "ISOPLAN" =
105.0 %
100.0 %
95.0 %
80.0 %
60.0 %
10.0 %
Points
Beams
Dose
Eval
Inv Plan
Trial_1
Pct POI. "ISOPLAN" =
105.0 %
100.0 %
95.0 %
80.0 %
60.0 %
10.0 %

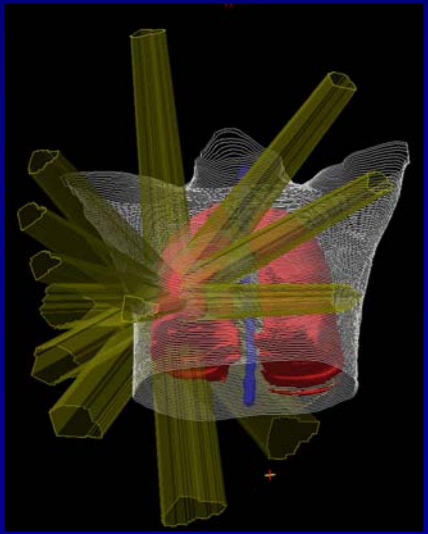
Image guided
IGRT - Cyberknife





RT STEREOTATTICA BODY ED ENCEFALICA





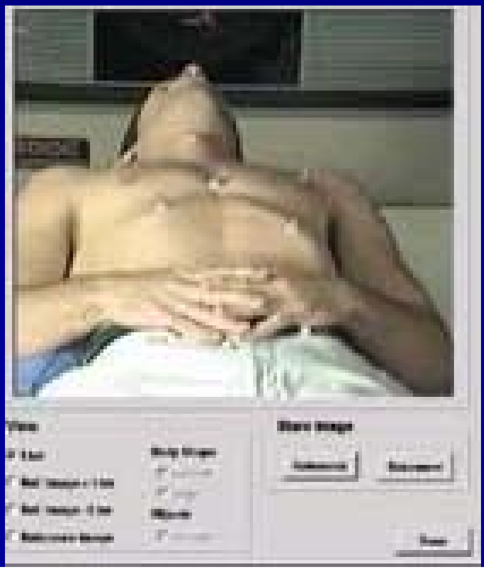
Procedura caratterizzata da :

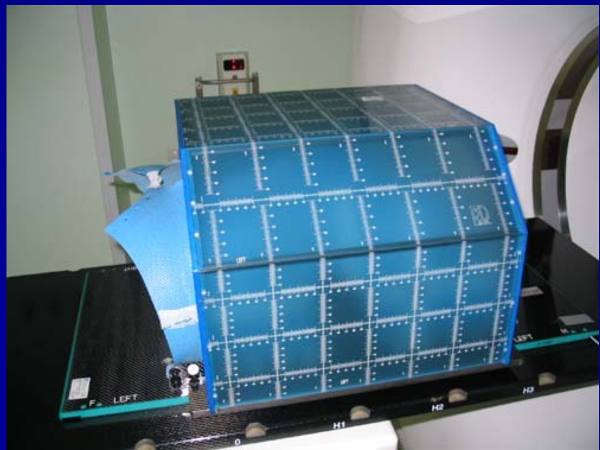
- Studio PDT con imaging multimodale: TC- RMN-PET
- Sistemi di immobilizzazione stereotassici
- Dosi prescritte elevate
- Dosi disomogenee al target
- Radiochirurgia - Ipofrazionamento della dose

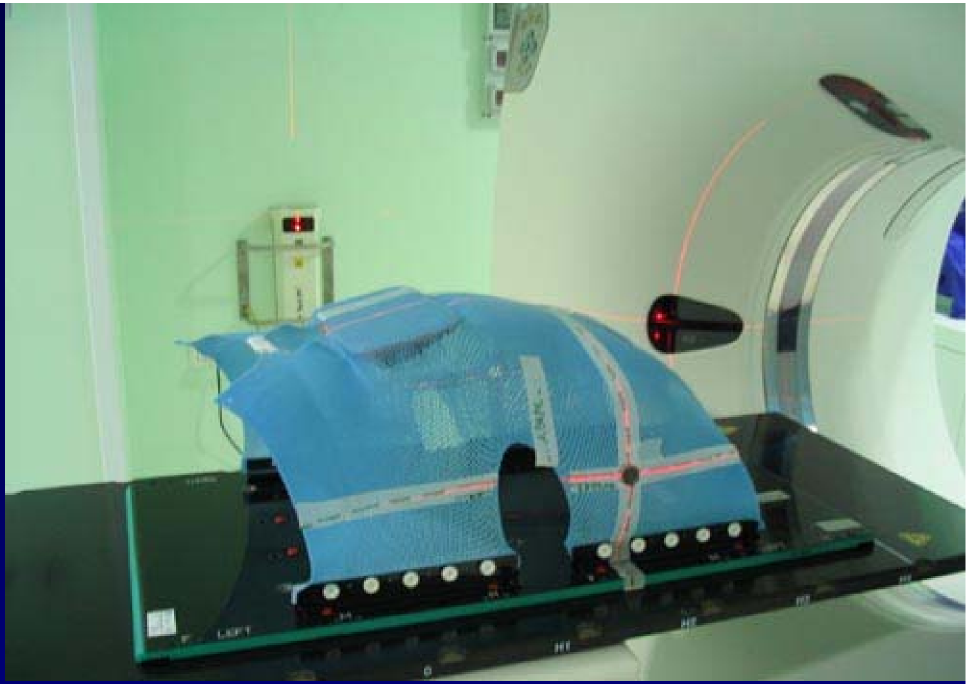
Stereotactic frames

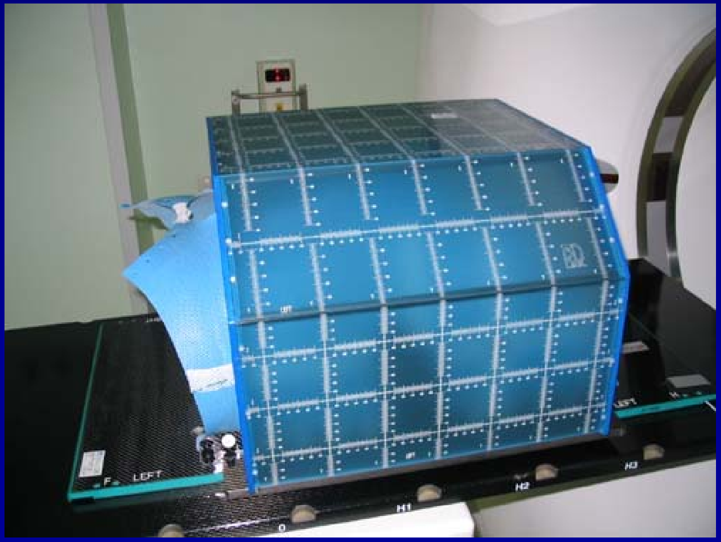
Frameless

Image guided

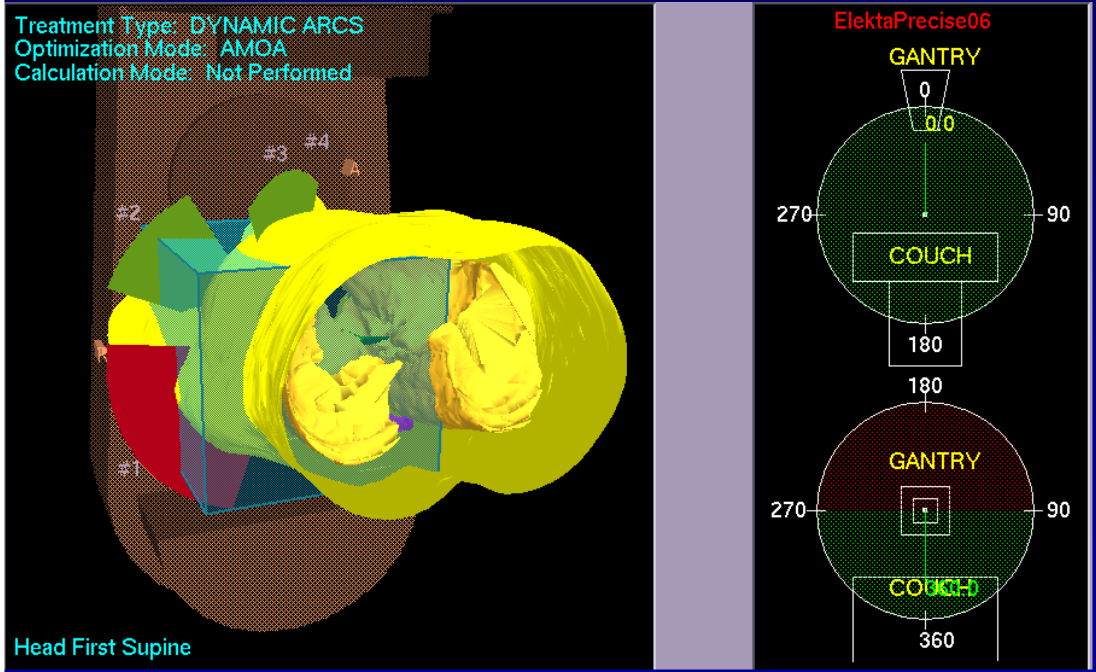


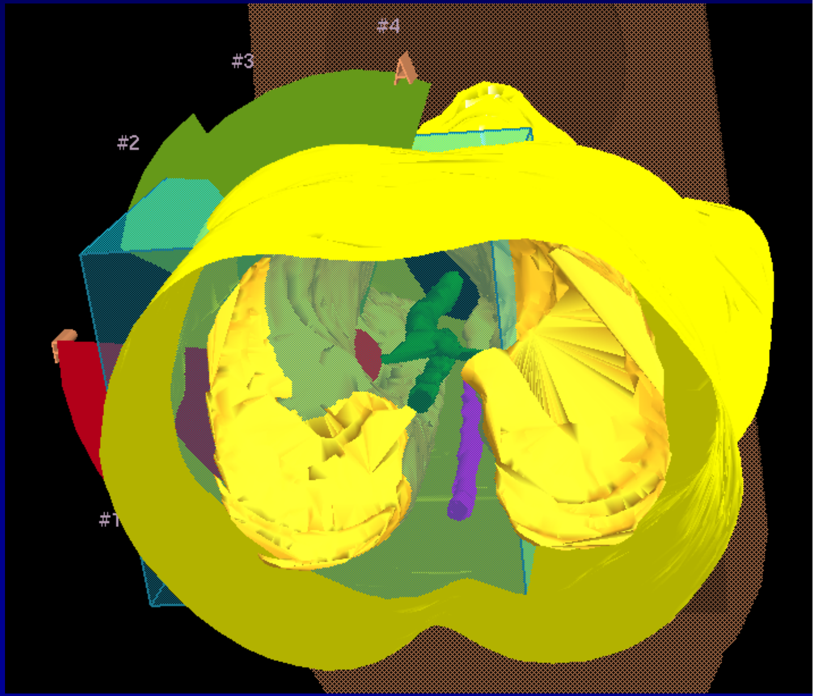




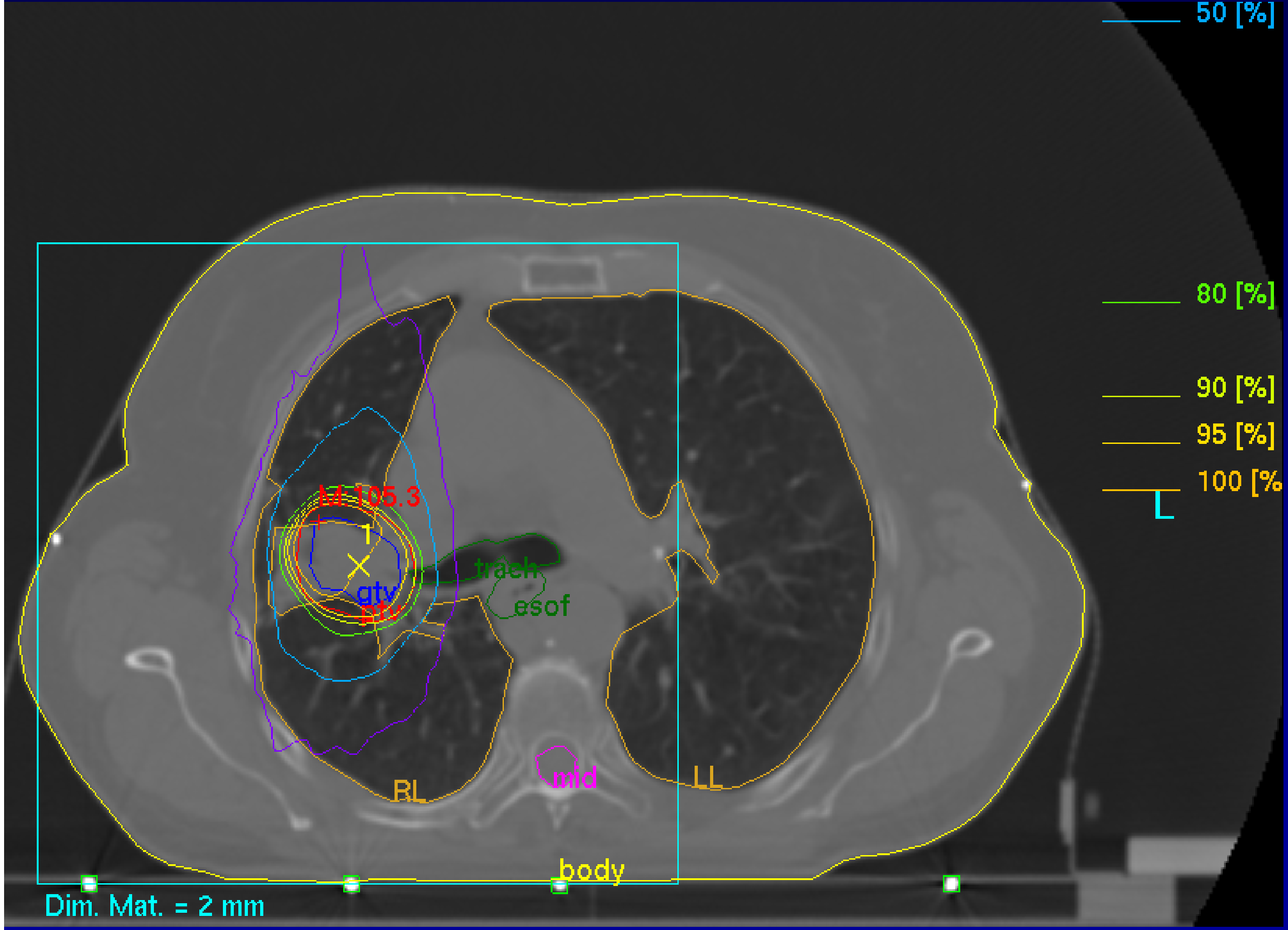


Recidiva parailare dx di NSCLC





Recidiva parailare dx di NSCLC

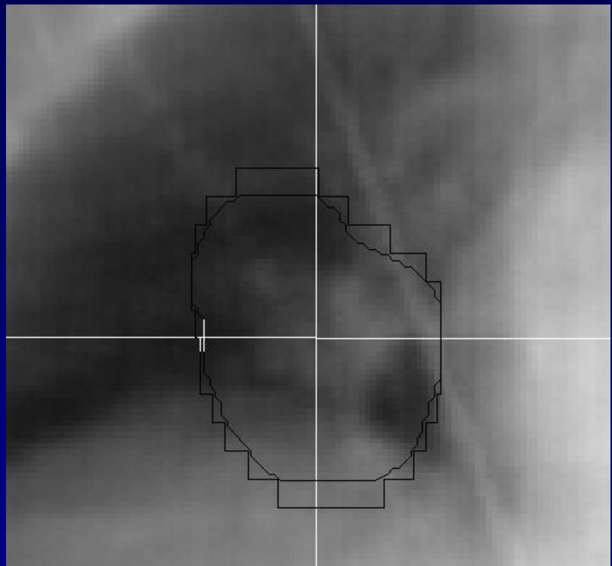


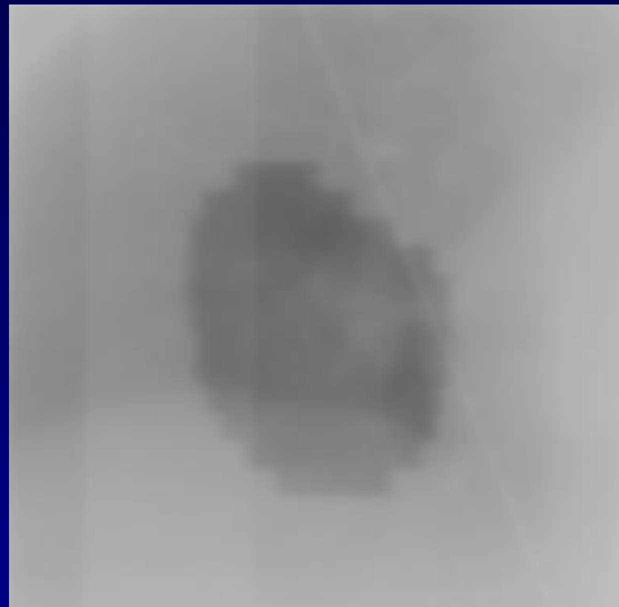
RT precedente 56Gy

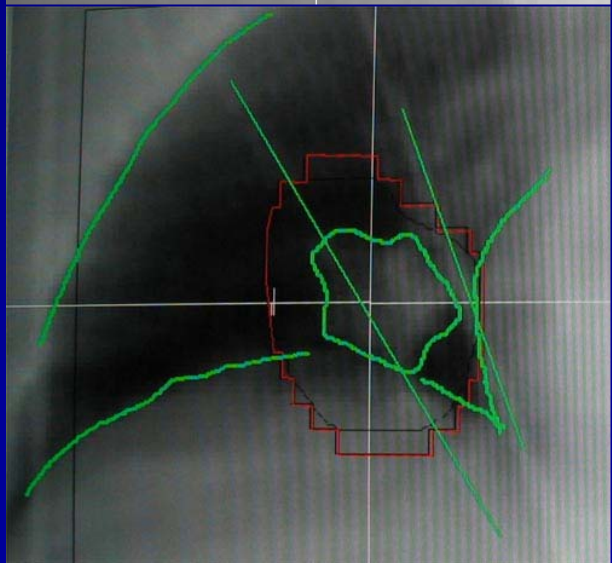
- Lesione parailare dx
- Cinetica a 4 archi
- 5,35 Gy x 5 f ISOC
- Vol. PTV: 28 cc
  - Max 107%
  - Min 80%
- CI 0.79

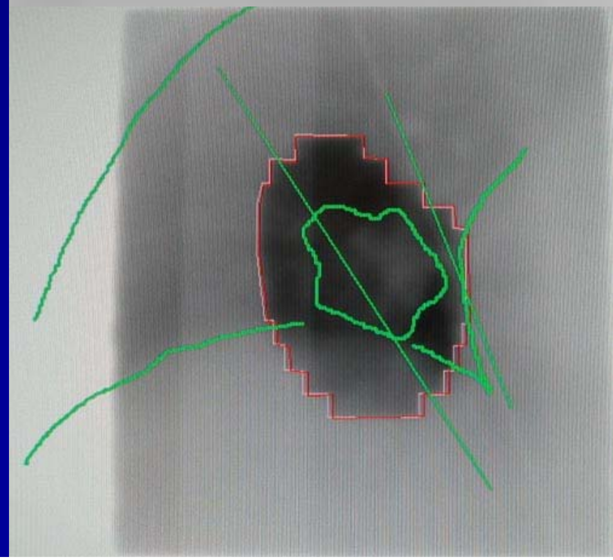
Controllo pre-terapia , IGRT-2D

(scostamento misurato : < 1 mm)

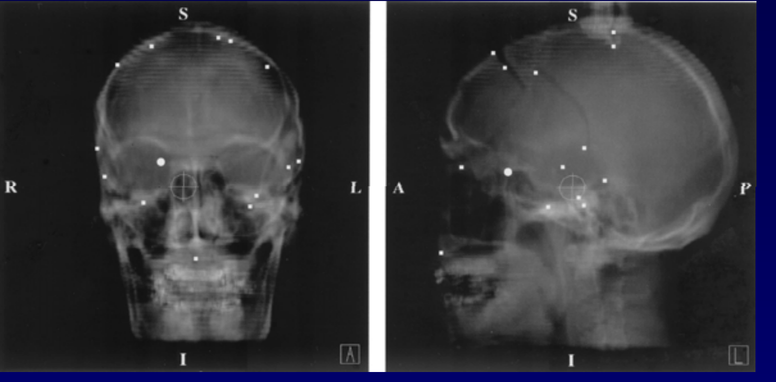




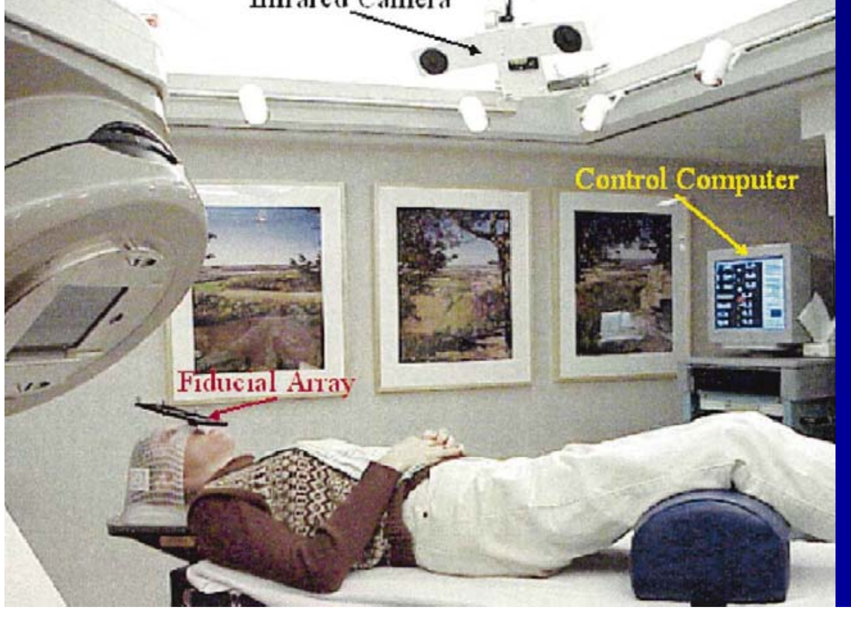


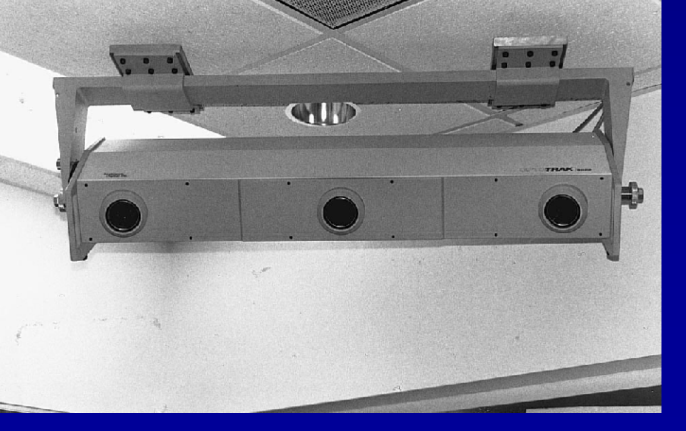


Sistemi con impianto di fiduciali



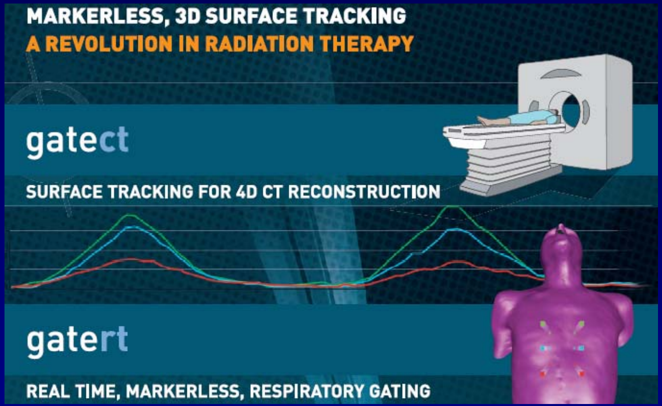
Optic-guided STR

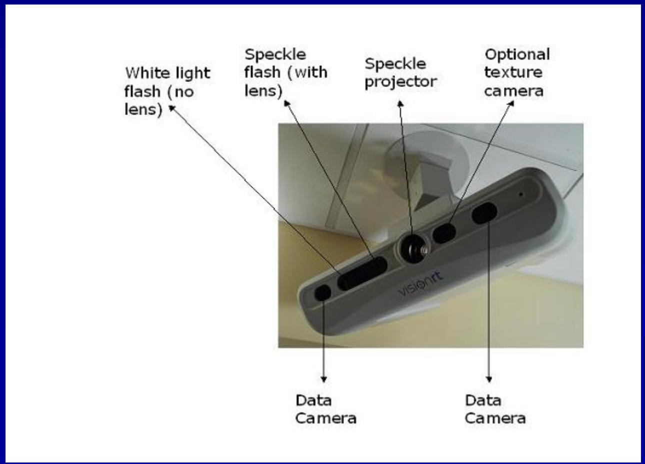


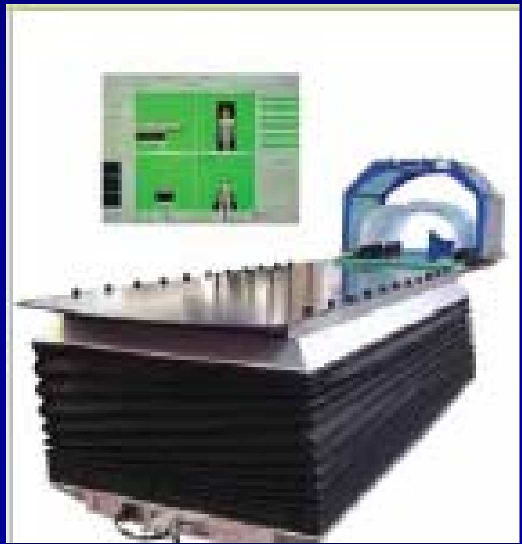


VisionRT – DYNATRAC- Lettino Slim POD

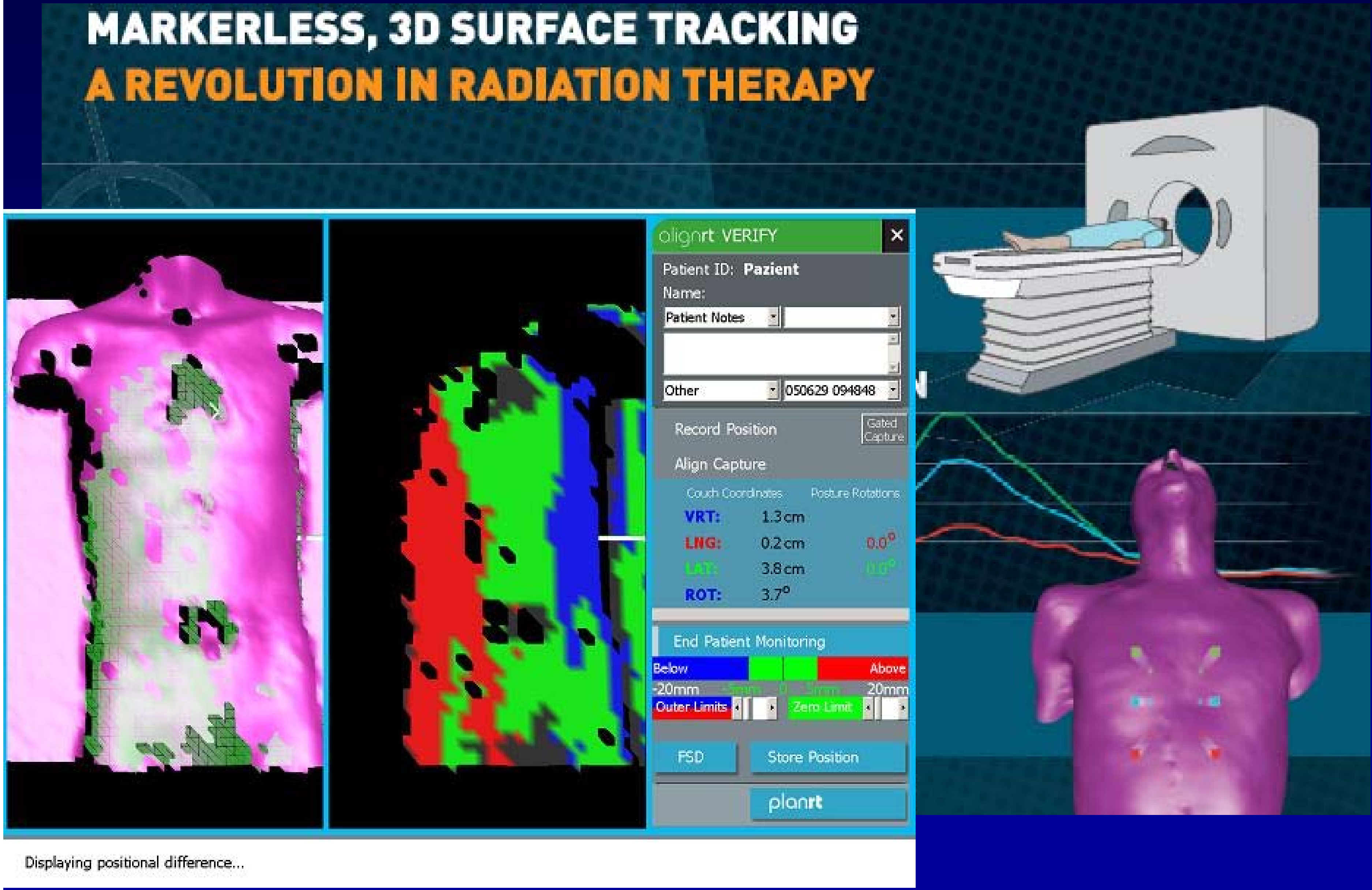
- Analisi del movimento d'organo e lettino motorizzato

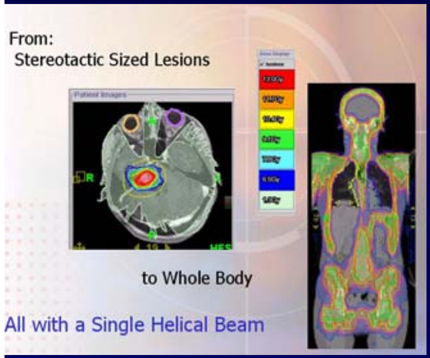




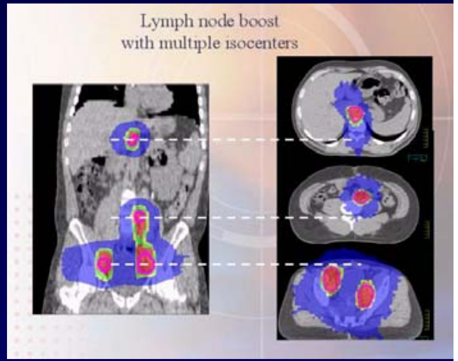


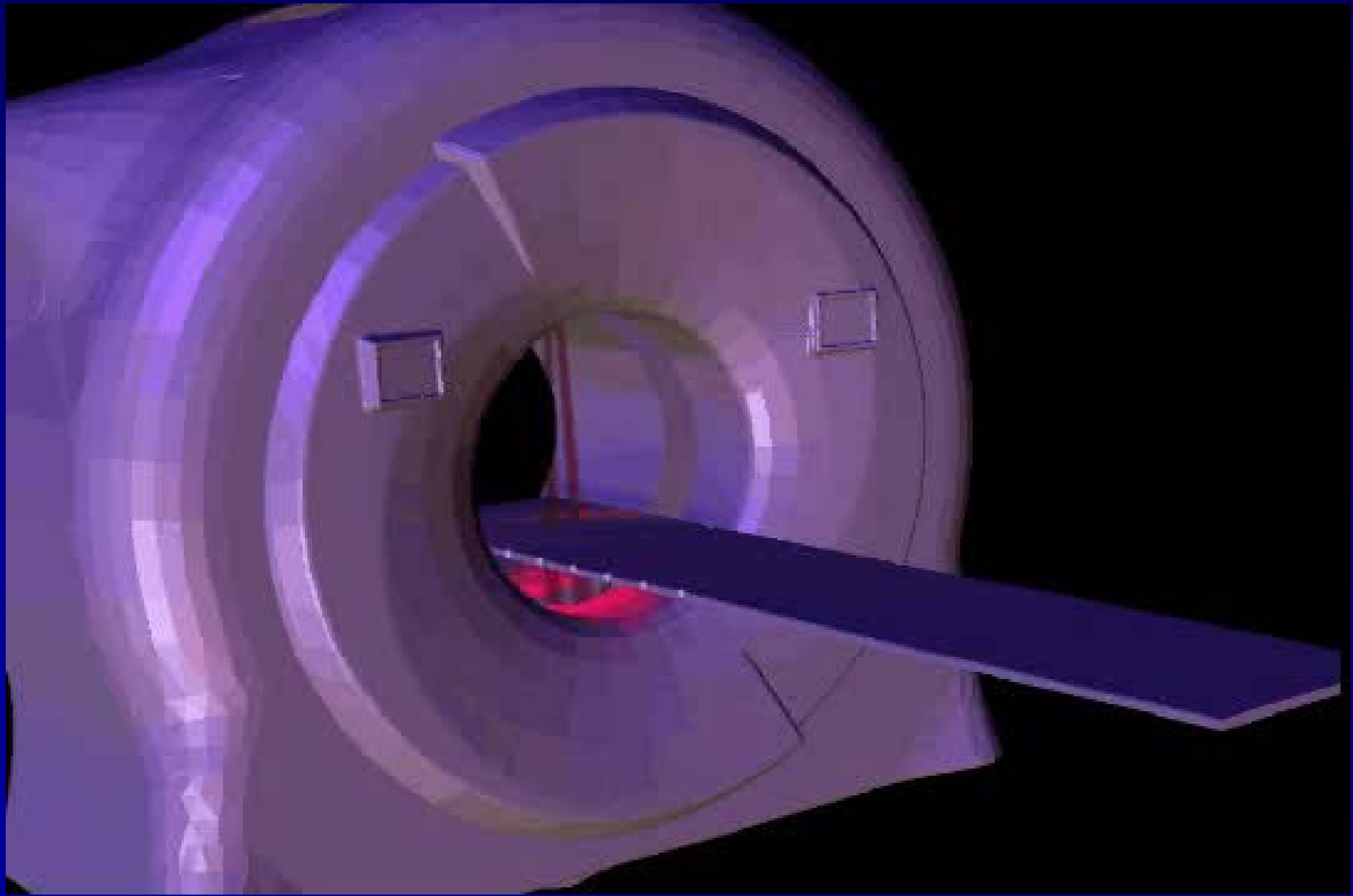
Vision RT- Align RT

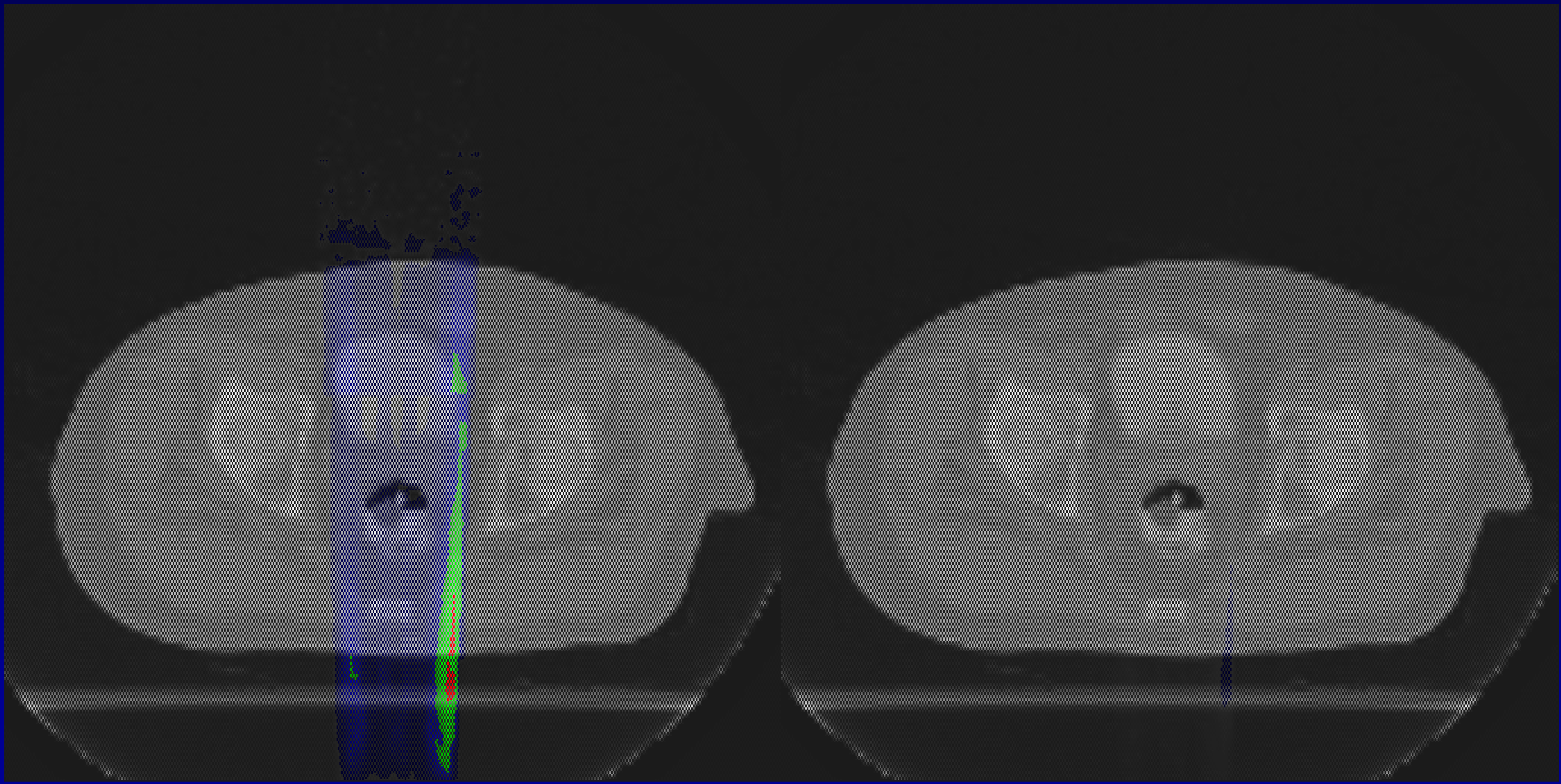




IGRT Tomotherapy







TOMOTHERAPY

a

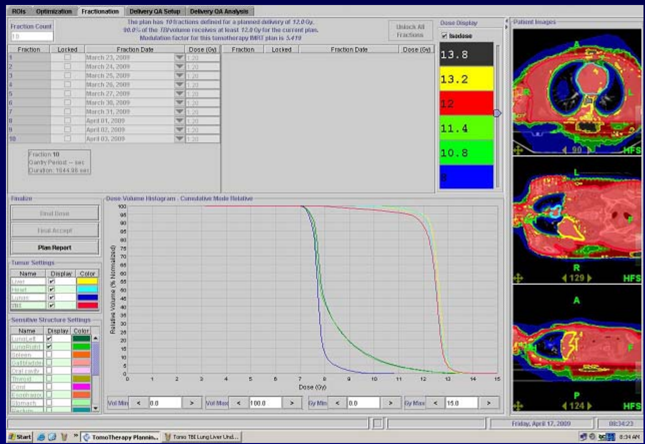
MODENA

6 Clinical Research Program to acquire Tomotherapy

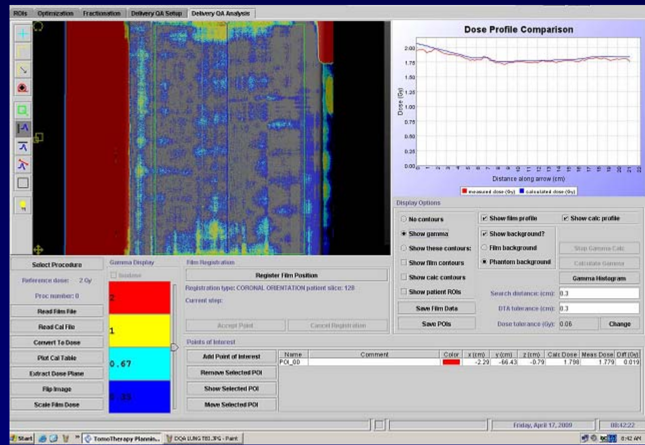
1. **NSCLC** : Efficacy and tolerances of exclusive and post-surgery radiation therapy treatments with/without chemo association, using CT-PET and Dynamic IMRT. Patients survival and/or time to progression analysis. Procedures and cost-benefit evaluation. (Prof. L.Fabbri, Prof. U.Morandi, Prof. B.Bagni, Dr. F.Bertoni, Dr. C.Danielli)
2. **H&N** : Radical treatments with concomitant chemotherapy using SIB, Dynamic IMRT, IGRT and Adaptive Radiation Therapy. Treatment conformity index, patients tolerance, efficacy and cost-benefit evaluation using Tomotherapy (Prof. P.F.Conte, Prof. A.Falchi, Dr. F.Bertoni, Dr. C.Danielli)
3. **TBI** (National Health Research - PIO V): Clinical and dosimetric evaluation of Total Body Irradiation using Tomotherapy. Transplant procedure, adequacy and safety evaluations of the treatments using Tomotherapy. Problem solving, efficacy and efficiency. (Prof. G.Torelli, Dr. F.Bertoni, Dr. C.Danielli)
4. **PAEDIATRIC** : Clinical evaluation of paediatric treatments. Paediatric patients management and performance assessment for high conformal and complex treatment using Tomotherapy. Clinical advantages and disadvantages. (Prof. P.Paolucci, Dr. F.Bertoni, Dr. C.Danielli)
5. **BRAIN** : Clinical study for brain tumors using Tomotherapy. Clinical advantages and disadvantages, cost-benefit impact and patient management (Prof. G.Pinna, Dr. L.Mavilla, Prof. B.Bagni, Dr. F.Bertoni, Dr. C.Danielli)
6. **TECHNOLOGY ASSESSMENT**: Technical, dosimetric and cost-benefit evaluation of a Tomotherapy Unit. Routine applicability in a Public Hospital of high conformal, IGRT and Adaptive Radiation Therapy treatments. Develop and optimization of treatment delivery, commissioning and Quality Assurance procedures. Time estimation and requirements to implement protocols and techniques (Dr. F.Bertoni, Dr. C.Danielli, Dr. Eng. M.Lugli)

Research supported by Fondazione Cassa di Risparmio di Modena

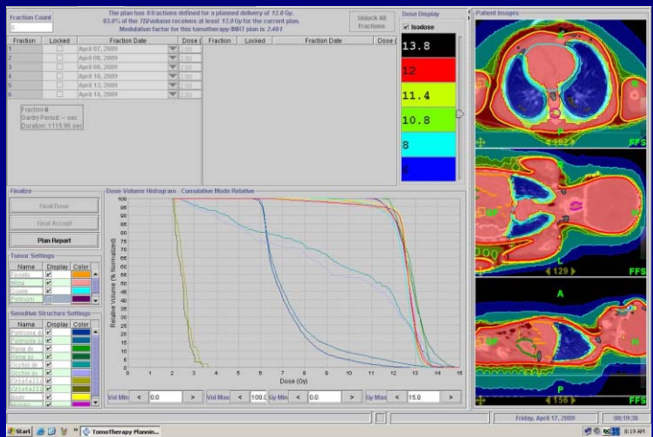
Preliminary evaluation of technical problems with Total Body Irradiation using Tomotherapy



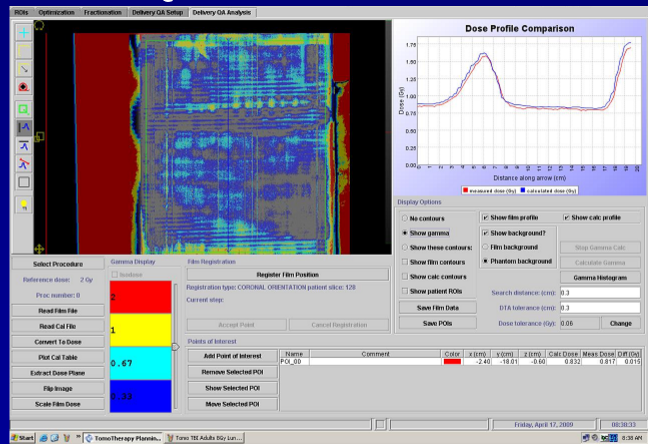
Adult TBI



DQA



Paediatric TBI



DQA Lung

Clinical and dosimetric evaluation for adult and paediatric TBI: optimal dose modulation to PTVs and OARs

Courtesy of G.Guidi – Policlinico di Modena
In memory of Marco Corni (2008)

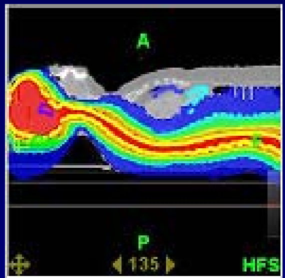
Policlinico di Modena

National Research and Collaboration (Project N°5 : Program PIO V)

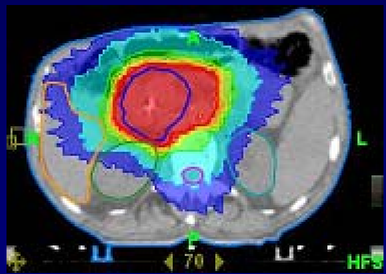
Evolution of the Image Guided Radiation Therapy (IGRT) using Tomotherapy: feasibility and efficacy of Adaptive Radiation Therapy Techniques (ART), Hypo-Fractionation (HF), Target Biological Definition (BTV) and Total Body Irradiation (TTBI)

- MAIN RESEARCH CENTER
  - IRCCS – Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (1)
- MULTI-CENTER COLLABORATION:
  - IRCCS – Ospedale S. Raffaele di Milano (2)
  - Regione Emilia Romagna - Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia (3)
  - Regione Emilia Romagna - Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena (4)
- Objective
  1. Efficacy, efficiency and clinical evaluation of Adaptive Radiation Therapy system using multiple national health institutions, where Tomotherapy units are installed
  2. Prostate hypo-fractionated techniques evaluation to reduce the treatment time and assessment of dose escalation program to reduce the dose per fraction for adjuvant treatments after surgery. Local – Regional control and toxicity evaluation.
  3. Evaluation and definition of multi-modal imaging techniques for radiotherapy biological target definition (BTV). Clinical application and dose distribution optimization using physics and radio-biological parameter to improve clinical treatment efficacy
  4. **Clinical and dosimetric evaluation of Total Body Irradiation using Tomotherapy. Treatment and transplant procedure, adequacy and safety evaluations using Tomotherapy. Problem solving, efficacy and efficiency for human and paediatric treatments.**

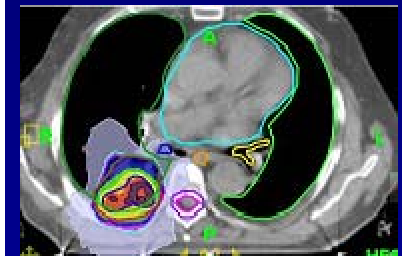
Present indications for routine clinical practice in Modena



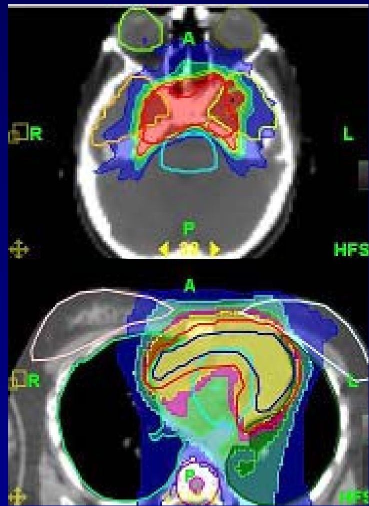
Carniospinal - RT



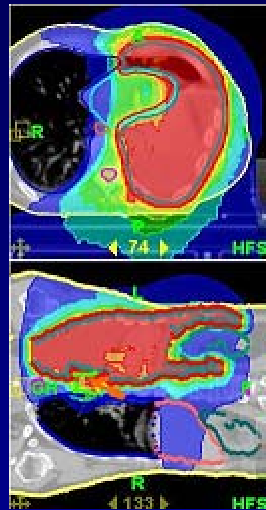
Pancreas



Prostate

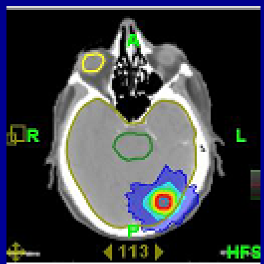


Reirradiation



Mesothelioma

H-N



RS

……..and preliminary data are consistent with a better tolerance and lower acute toxicity of tomotherapy treatment compared with our other standard treatments (LINAC 3DCRT-IMRT- RCS)

La ricerca: 4D-RT

Riduzione dei volumi di trattamento con metodiche 4D

Parameter	3D standard	3 Multiphase CT	4D Union
Planning CT scan	Free-breathing slice-based	Max. inspiration and expiration breath holding +free-breathing CTs	4D CT
GTV	Standard GTV	GTV_free U GTV_insp U GTV_exp	GTV1 U GTV2 U ... U GTVn
CTV	GTV+0.0 cm	GTV+0.0 cm	GTV+0.0 cm
ITV	CTV+population based tumor motion	ITV=CTV (incl. tumor motion)	ITV=CTV (incl. tumor motion)
PTV	ITV+0.5 (cm) setup	ITV+0.5 cm (setup)	ITV+0.5 cm (setup)

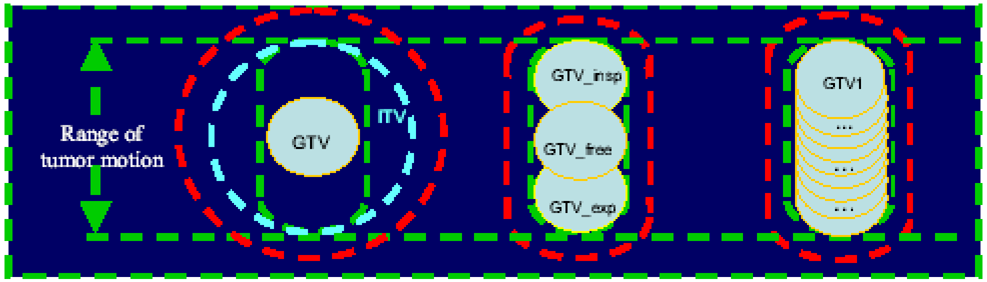
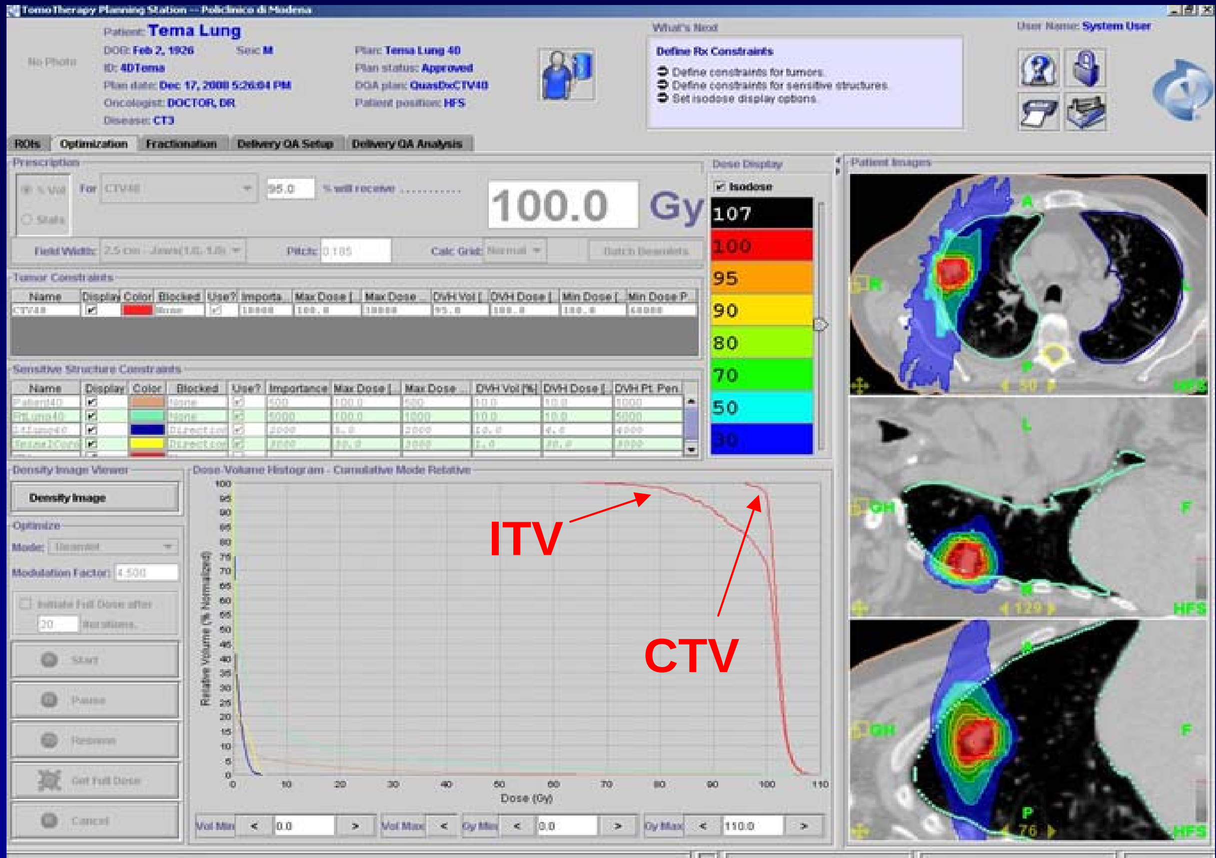


Fig. 10. Schematical comparison between our target definition (second column) with conventional definition (first column) and definition used in four-dimensional (4D) computed tomography (CT) approaches (third column). Conventionally, a target is outlined from a free-breathing CT scan. The gross tumor volume (GTV) is grown either isotropically with a uniform margin using typical site-specific motion values published in the literature. In the 4D CT approach, targets are contoured from each set of CT images resorted according to respiratory breathing phases. Abbreviations as in Fig. 4.

L. Wang et Al : Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2006

Preliminary evaluation of potential dosimetric uncertanties related to organ motion (ITV 4D)



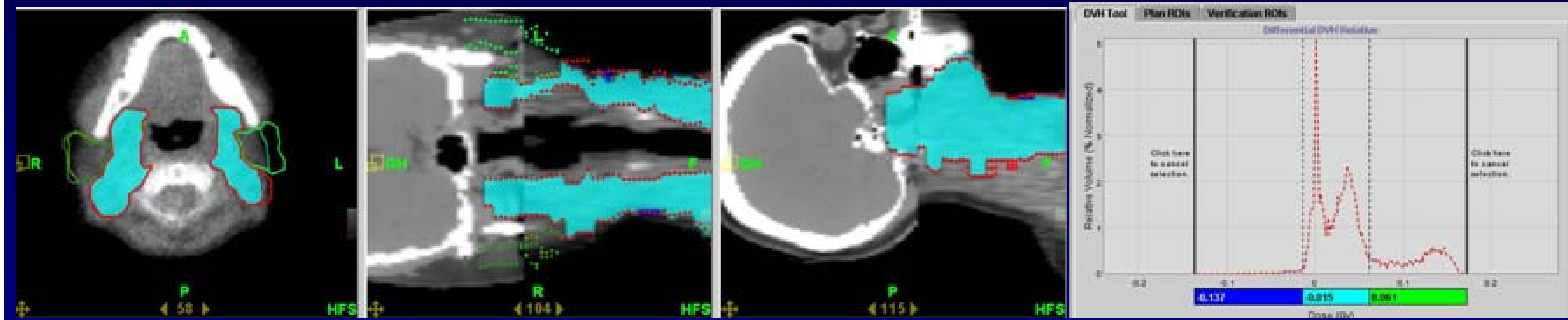
Simulation of a Lung treatment
Comparison of the plan calculated on the CTV vs. ITV
The ITV is defined as integrated target of the multiple respiratory phases (20-60%)

Under-dosage of the ITV without 4D evaluation of the CTV

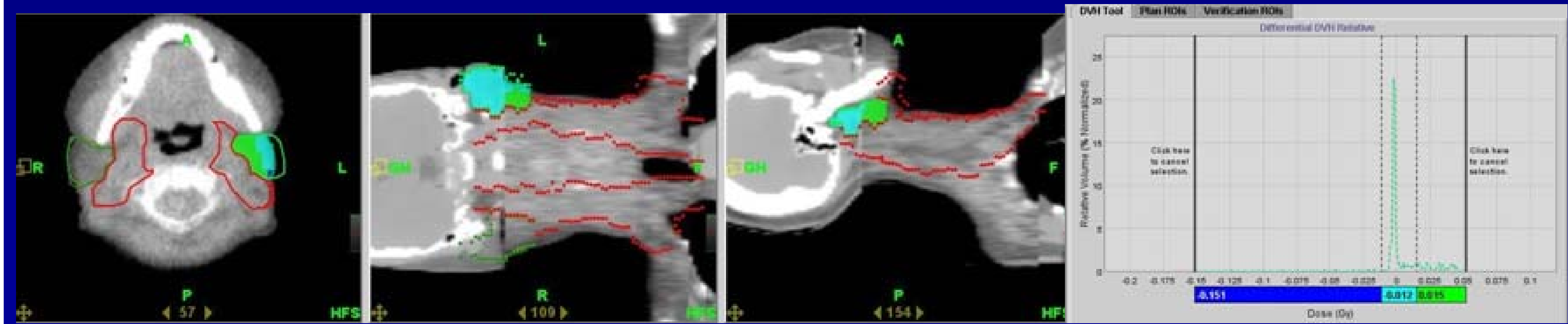
Tomotherapy consente Adaptive RT

……During treatment, weight loss of 11 kg changed the anatomy…….

The dosimetric evaluation calculated for re-contoured volumes on MVCT shows…..



5% of PTV vol. received 0,01 Gy /F less and a maximum of 0,06 Gy /F more (~1%Vol)



20 % of left parotid gland vol. received 0,01 Gy / F less

RT con particelle ad alto LET

neutroni

p - mesoni negativi

ioni elio e neon

Protoni , ioni carbonio

Stesso razionale della RTT conformazionale

- ERB variabile da 1,3 a 3,5

……i risultati clinici sono contrastanti

RT ad alta conformabilità con MLC o adroterapia ?

3D-CRT - IMRT vs. ADROTERAPIA

Protoni, Ioni Carbonio

(effetto biologico incrementato di un fattore 3)

- Rispetto alla IMRT : uguale l'omogeneità al PTV ma ridotta dose fuori dal target
- Protoni proposti per: Rabdomiosarcomi, retinoblastomi, Ca. fosse nasali;
- INDICAZIONI CONVALIDATE per :Condrosarcomi (controllo 80 – 90%), cordomi, ghiandole salivari

.....collaboriamo con Trento per la RT con protoni e Pavia per la Radioterapia ioni carbonio

WHO, WHERE	COUNTRY	PARTICLE	MAX. CLINICAL ENERGY (MeV)	BEAM DIRECTION	NO. OF TREATMENT ROOMS	START OF TREATMENT PLANNED
RPTC, Munich*	Germany	p	250 SC cyclotron	4 gantries, with scanning, 1 horiz.	5	2007
PSI, Villigen*	Switzerland	p	250 SC cyclotron	Additional gantry, 2D parallel scanning, 1 horiz.	3	2007/08 (OPTIS2/ Gantry2)
NCC, Seoul*	Korea	p	230 cyclotron	2 gantries 1 horiz.	3	2007
UPenn	USA	p	230 cyclotron	4 gantries 1 horiz.	5	2009
Med-AUSTRON	Austria	p, ion	synchrotron	2 gantries 1-2 horiz.	3-4	2011?
Trento	Italy	p	? cyclotron	1 gantry 1 horiz.	2	2010?
CNAO, Pavia*	Italy	p, ion	430/u synchrotron	1 gantry? 3 horiz. 1 vert	3-4	2009?
Heidelberg/GSI Darmstadt*	Germany	p, ion	430/u synchrotron	1 gantry, raster scanning, 2 fixed beams	3	2007
iThemba Labs	South Africa	p	230 cyclotron	1 gantry 2 horiz.	3	2009?
RPTC, Koeln	Germany	p	250 SC cyclotron	4 gantries 1 horiz.	5	2009?
WPE, Essen*	Germany	p	230 cyclotron	3 gantries 1 horiz.	4	2009
CPO, Orsay	France	p	230 cyclotron	1 gantry, 4 fixed beams	3	2010?
PTC, Marburg	Germany	p, ion	430/u synchrotron	3 horiz. fixed beams, 1 45 degrees fixed beam	4	2010?
Northern Illinois PT Res.Institute, W. Chicago, IL	USA	p	250 accelerator	2-3 gantries, 1-2 horiz.	4	2011

NECESSITA' DI ADROTERAPIA

Numero di pazienti potenziali in Italia

Terapia con raggi X (fotoni da 5 - 20 MeV)

20'000 pazienti/anno ogni 10 milioni di abitanti

Protonterapia

Categoria A: 1% dei pazienti X = 200 pz/anno ogni 10 M

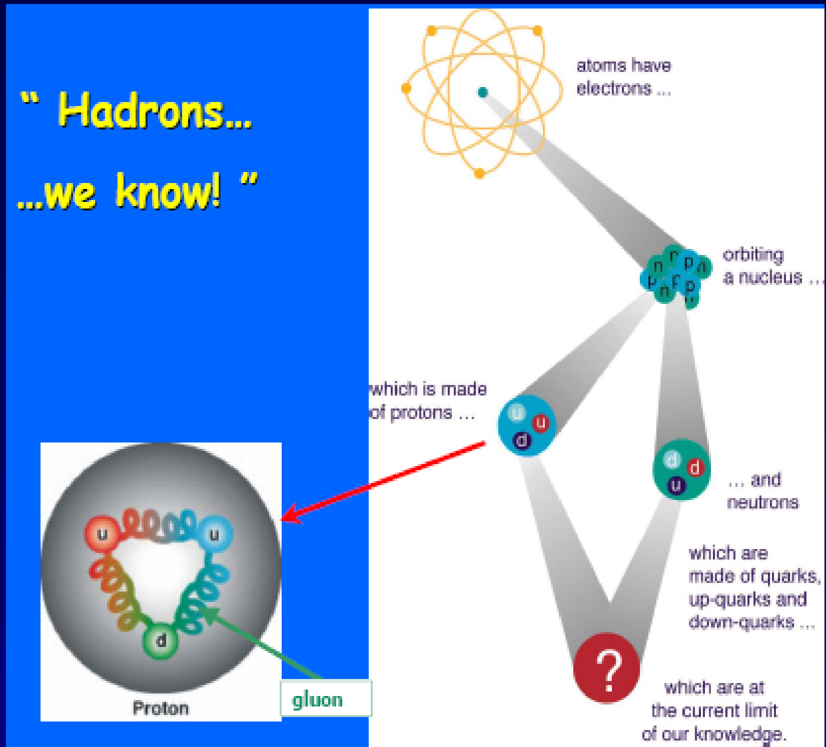
Categoria B: 10% dei pazienti X = 2'000 pz/anno ogni 10 M

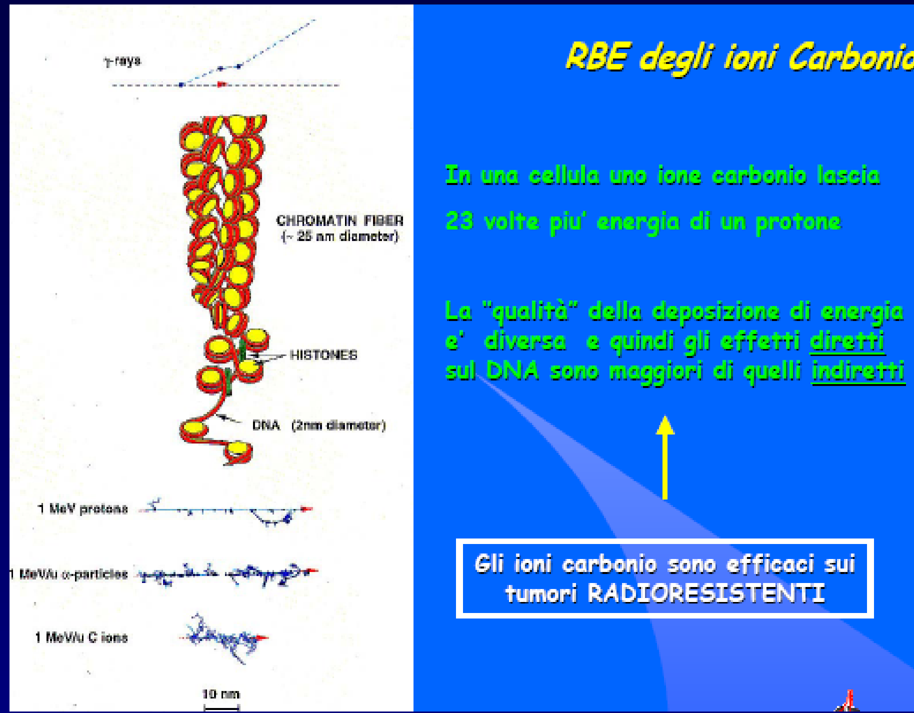
Terapia con ioni carbonio dei tumori radioresistenti

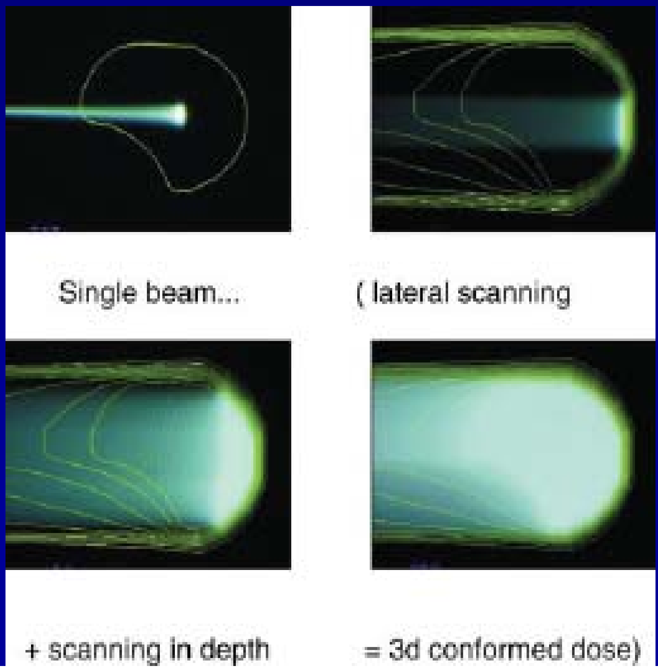
10% dei pazienti X = 2'000 pz/anno ogni 10 M

Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica - AIRO:

in Italia 1 centro per carbonio e 3-5 centri per protoni


" Hadrons...
...we know! "
atoms have electrons ...
orbiting a nucleus ...
which is made of protons ...
... and neutrons
which are made of quarks, up-quarks and down-quarks ...
which are at the current limit of our knowledge.
Proton
gluon


RBE degli ioni Carbonio
γ-rays
CHROMATIN FIBER (~ 25 nm diameter)
HISTONES
DNA (2nm diameter)
1 MeV protons
1 MeV/u α-particles
1 MeV/u C ions
10 nm
In una cellula uno ione carbonio lascia
23 volte piu' energia di un protone
La "qualità" della deposizione di energia e' diversa e quindi gli effetti diretti sul DNA sono maggiori di quelli indiretti
Gli ioni carbonio sono efficaci sui tumori RADIORESISTENTI


Single beam...
(lateral scanning
+ scanning in depth
= 3d conformed dose)

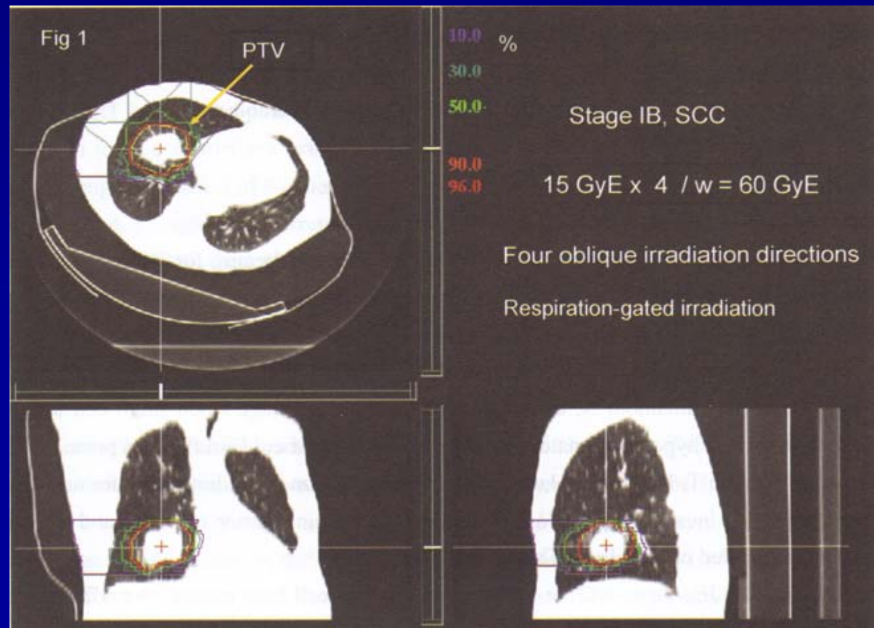
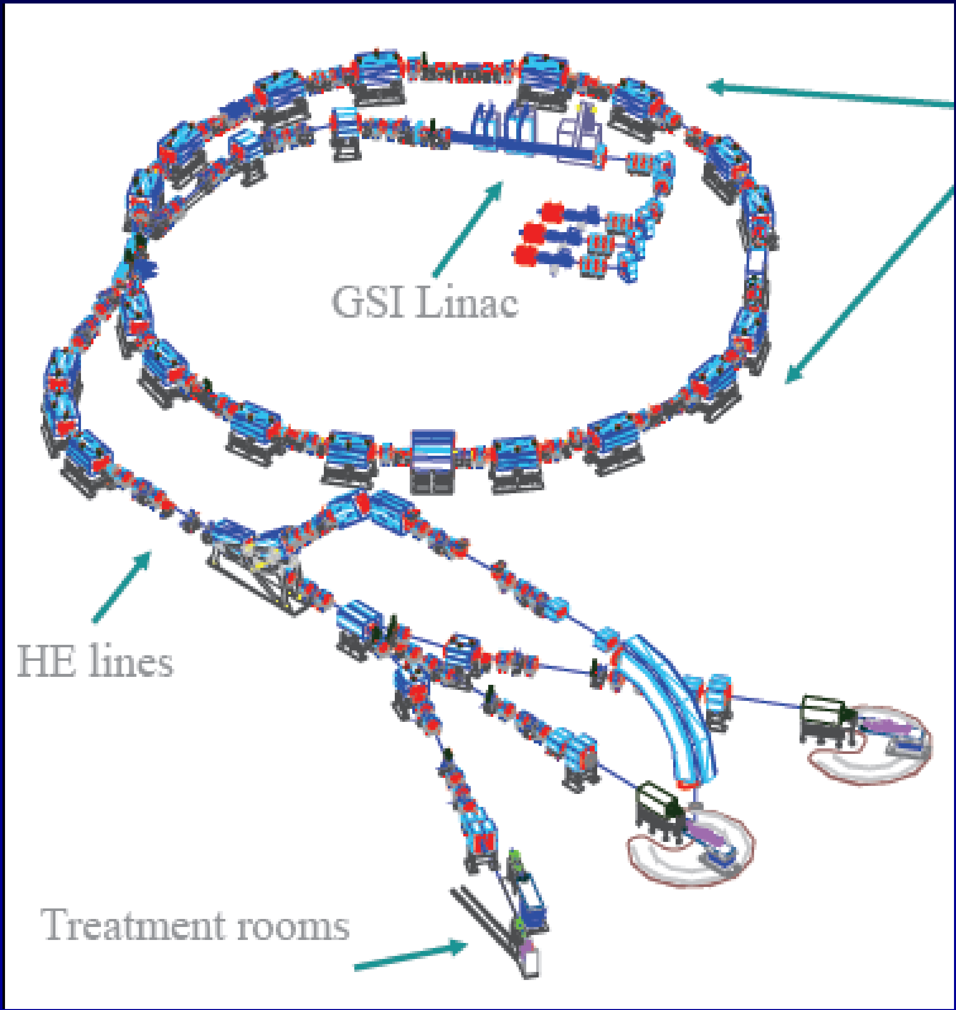
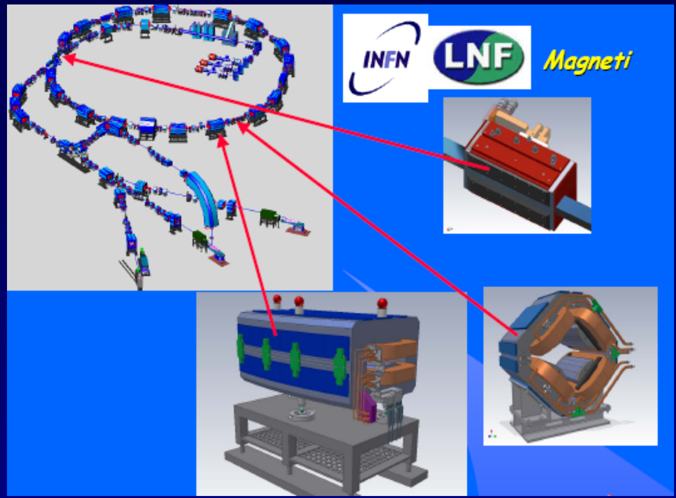


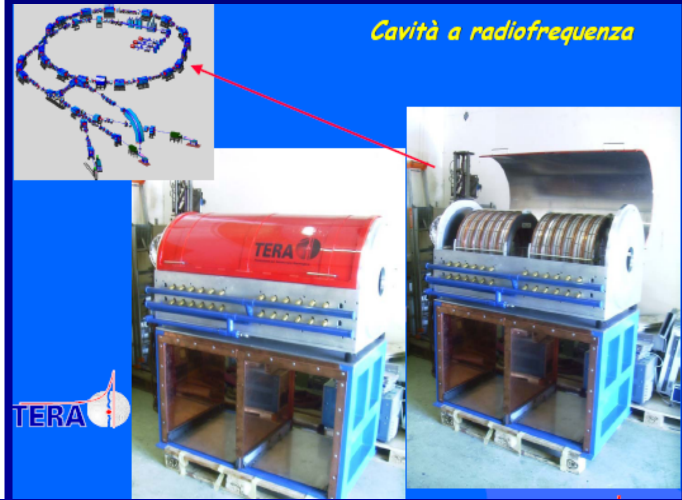
Fig 1
PTV
10.0
30.0
50.0
90.0
96.0
%
Stage IB, SCC
15 GyE x 4 / w = 60 GyE
Four oblique irradiation directions
Respiration-gated irradiation

IL C.N.A.O di PAVIA

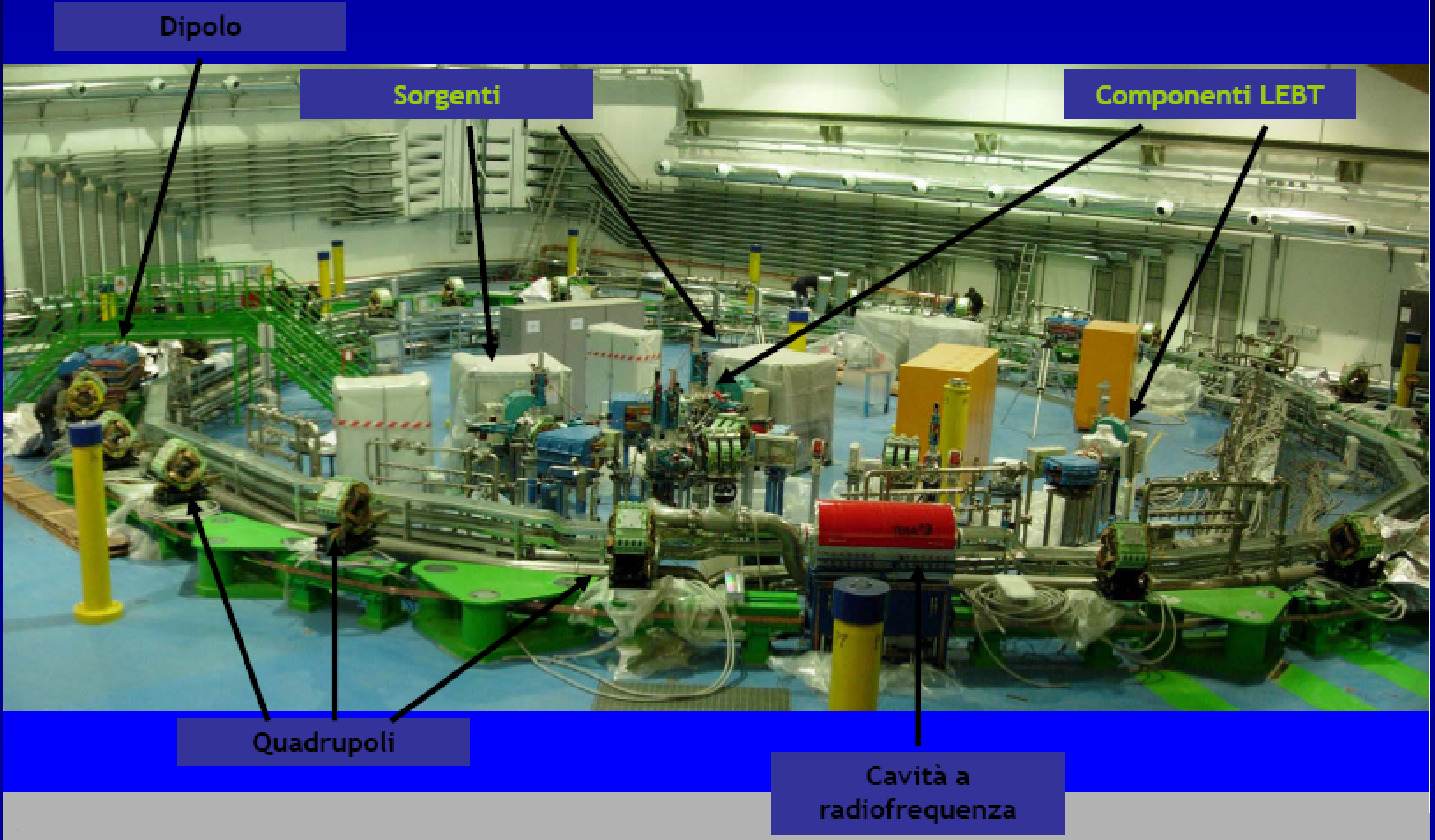
Il Sincrotrone di Pavia





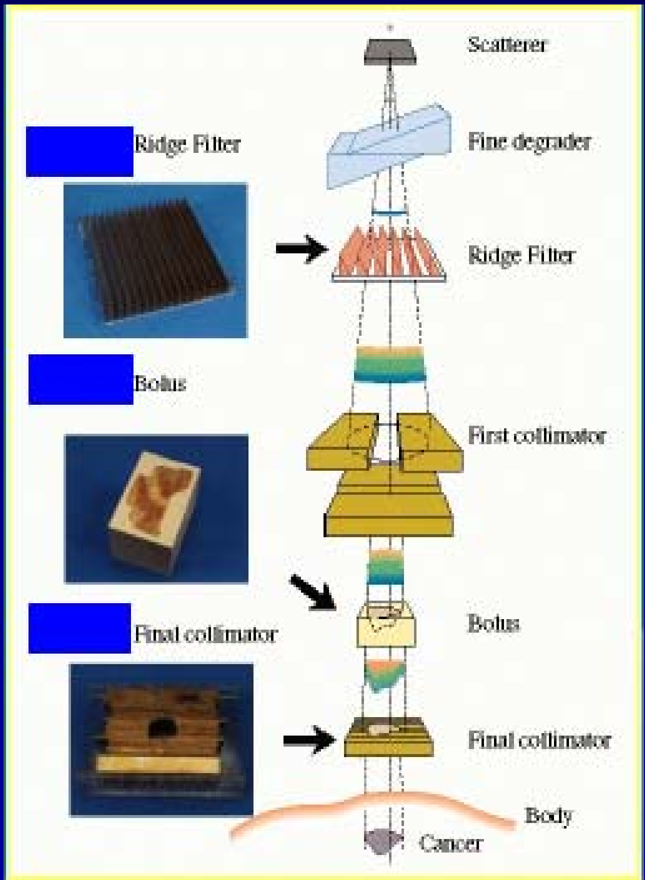


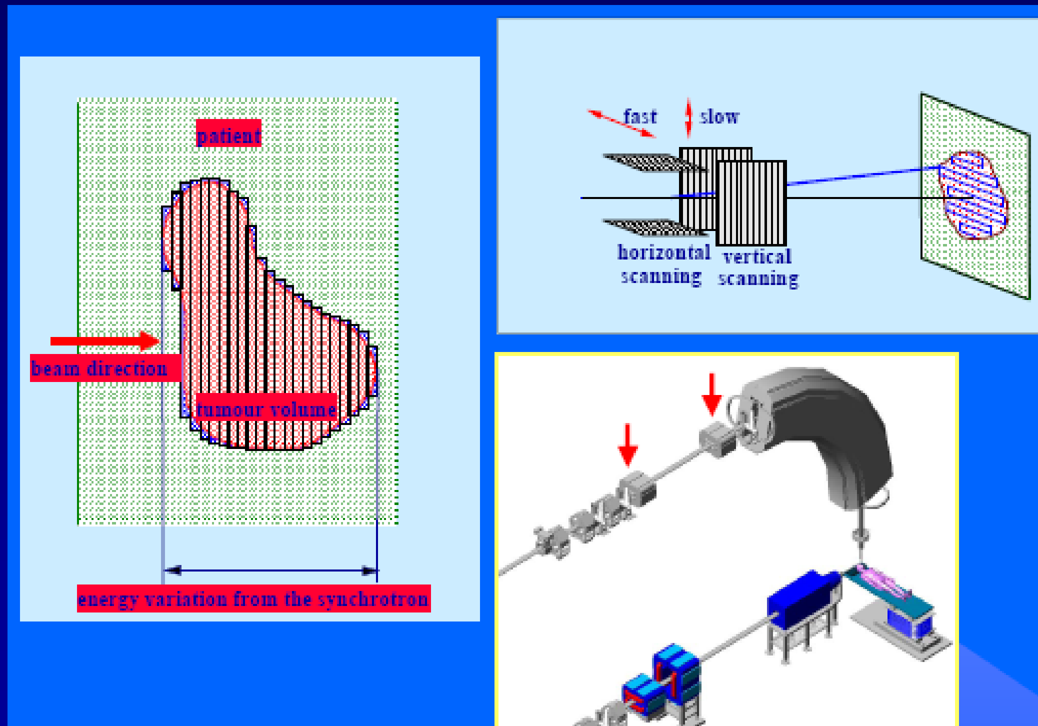
Interno della sala del sincrotrone



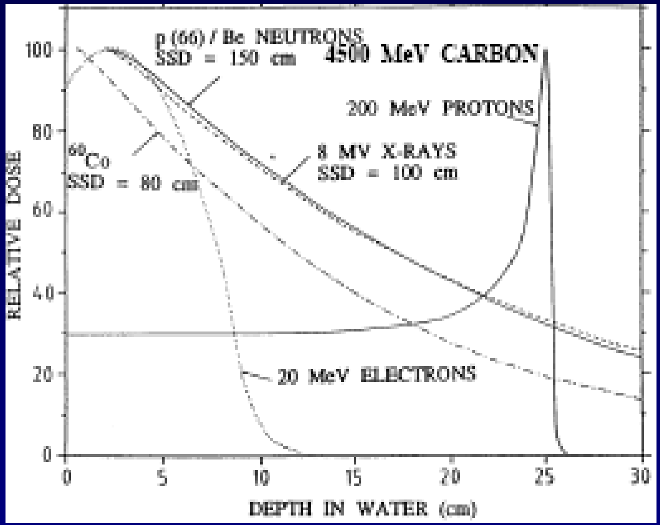
Scanning passivo

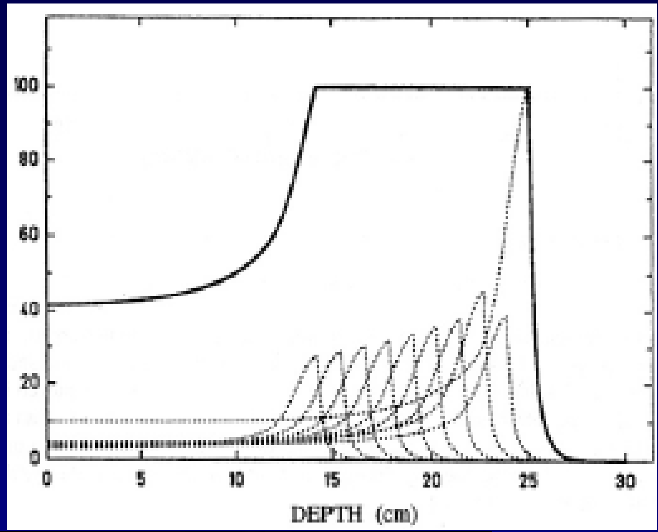
Scanning attivo !

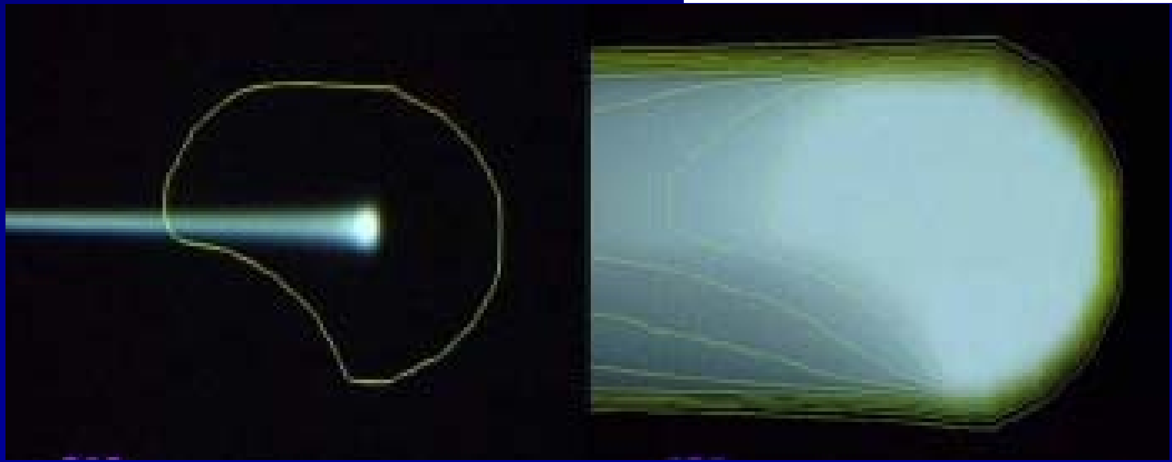




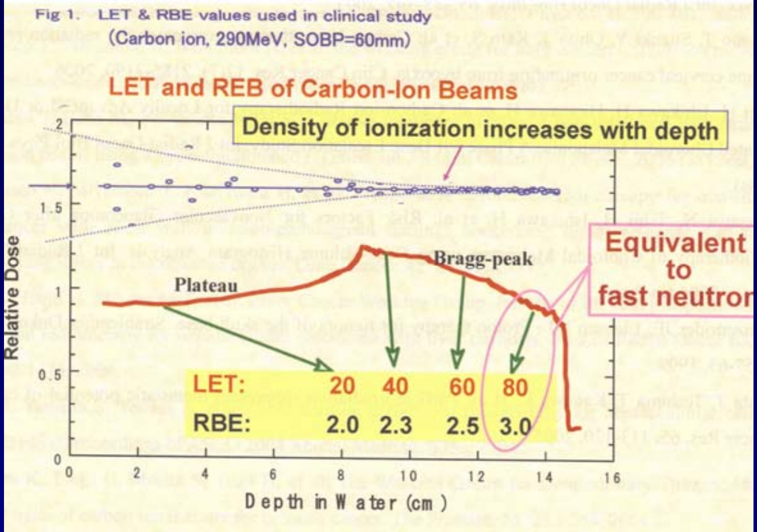
La distribuzione della dose







I vantaggi radiobiologici



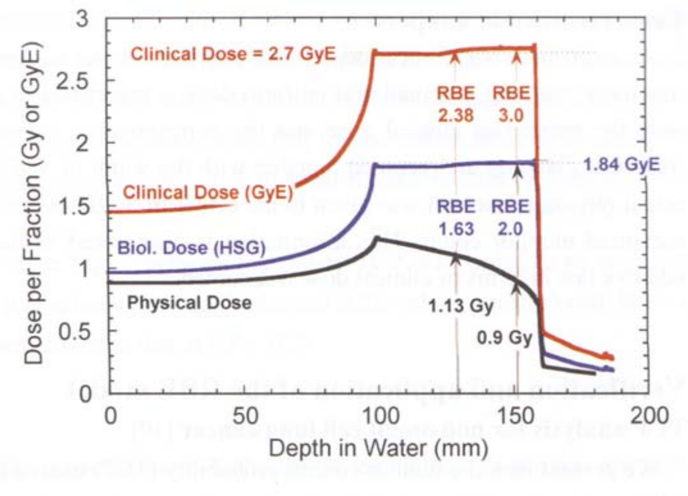
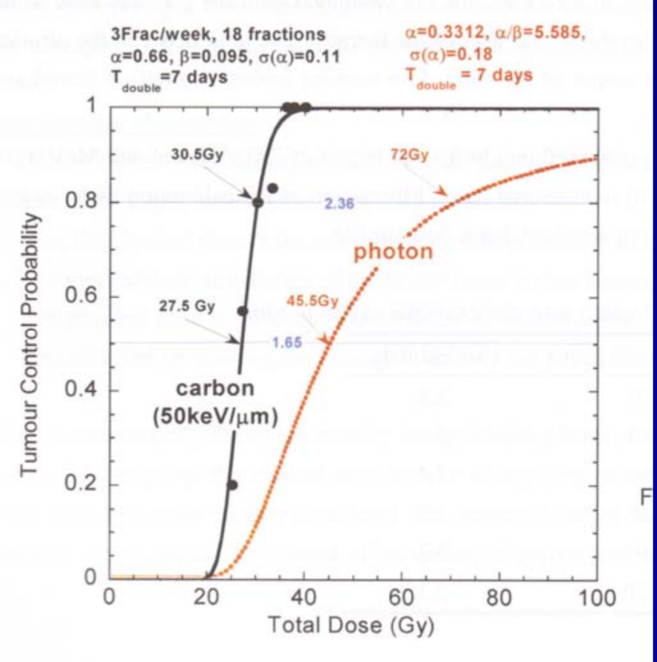
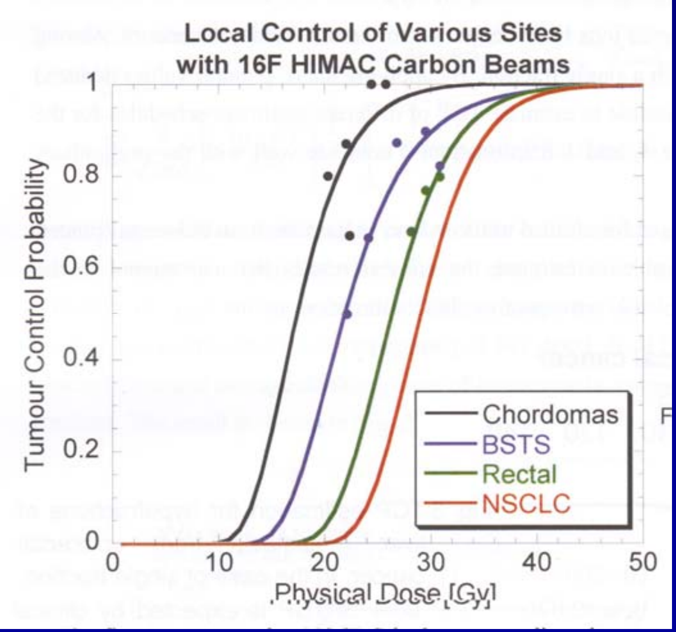


Fig. 1. Schematic method used to determine RBE at the center of SOBP for the clinical situation.

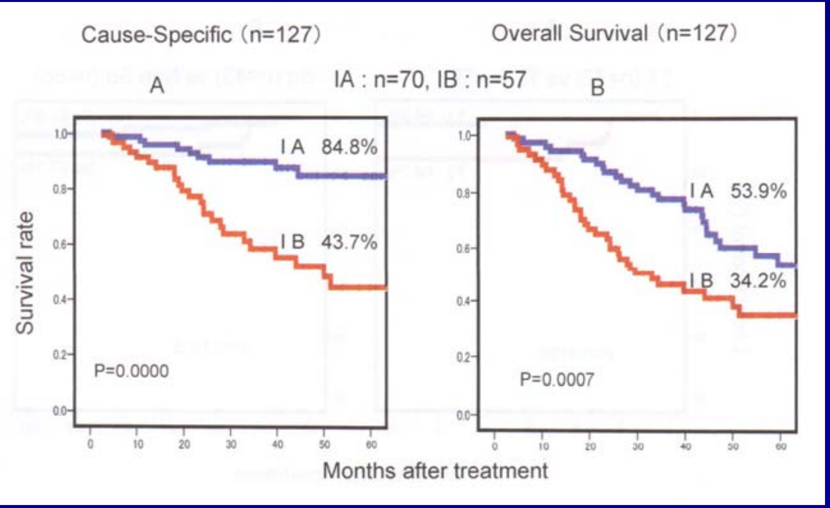




Risultati preliminari sulle neoplasie polmonari
Ciba (Giappone)

NSCLC: (Stage I)	Peripheral type	90.0 / 18 / 5	5.0	135.0	270.0
		72.0 / 9 / 3	8.0	129.6	302.4
		60.0 / 4 / 1	15.0	150.0	420.0
		42.0 / 1 / 1dy	42.0	-	-
	Hilar type	57.6 / 9 / 3	6.4	94.5	205.1

Protocol	Pha-se	Tumors	GyE / frs / wk	No. Pats	3-year Local Control	Overall Survival 3-yr	Overall Survival 5-yr
Lung-1 (9303)	I / II	Stage I (Peripheral type)	59.4~95.4/18/6	47	65%	-	42%(61%) *
Lung-2 (9701)	I / II	Stage I (Peripheral type)	72.0~79.2/9/3	34	91%	-	41%(60%) *
Lung-3 (9802)	II	Stage I (Peripheral type)	72.0/9/3	50	95%	-	50%(76%) *
Lung-4 (0001)	I / II	Stage I (Peripheral type)	52.8~60.0/4/1	79	90%	-	41%(62%) *
Lung-3+4	-	Stage I (Peripheral type)	4 and 9 fractions	129	98%	-	57%(79%) *
		- I A(<3cm)		71	99%	-	63%(90%) *
		- I B(>3cm)		58	90%	-	50%(63%) *
Lung-5 (0201) **	I / II	Stage I (Peripheral type)	28~44(Single irrad)	116	-	-	-
Lung-6 (9801)	I / II	Stage I (Central type)	57.6~61.2/9/3	23	91%	-	21%(39%)
Lung-7 (9903)	I / II	Locally advanced	68~76/16/4	37	88%	-	38%(55%)



Per concludere:

La radioterapia consente oggi trattamenti conservativi, rispettosi della integrità fisica e psicologica del malato, ma non abbiamo raggiunto il tetto dei risultati clinici ottenibili…

….ci attendono in futuro ottime prospettive per un ulteriore miglioramento dei risultati

Non vi sono tuttavia solo difficoltà nei riguardi della ricerca scientifica…..

Per una buona radioterapia è necessario disporre di apparecchiature sempre aggiornate, capaci di fornire trattamenti ottimizzati sul piano fisico e biologico,

le conoscenze coinvolte impongono squadre bene dimensionate di professionisti competenti aperti a collaborazioni interdisciplinari.

……e investimenti accuratamente programmati.

I miglioramenti dei risultati, che ci saranno certamente, investiranno aspetti diversi della disciplina e dipendono dal progresso in campo tecnologico, biologico, clinico.

Ma non vi è progresso possibile senza un intelligente, flessibile supporto politico e amministrativo che consenta agli oncologi radioterapisti in primo luogo di attuare per i malati trattamenti allo stato dell'arte, e poi di studiare cure innovative ovviamente anche in un ambito multidisciplinare, laddove risulti utile.

Grazie per l'attenzione