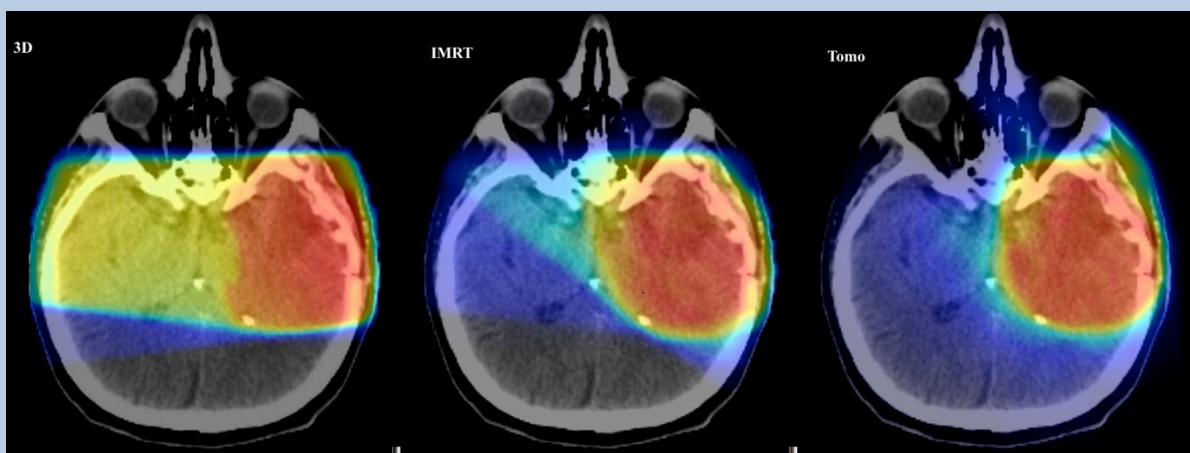




Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

Linee guida AIRO

per la definizione degli OAR e dei limiti di dose del sistema nervoso centrale



**A cura del gruppo di studio AIRO sulle
neoplasie SNC (2011-2013)
Coordinatore: Michela Buglione**

Estensori:

Dott. Paolo Borghetti (Radioterapia – Università di Brescia)

Dott.ssa Patrizia Ciammella (Radioterapia – Reggio Emilia)

Dott. Gianpaolo Montesi (Radioterapia – Università di Perugia)

Revisori:

Prof Vincenzo Tombolini (Radioterapia – Università la Sapienza, Roma)

Dr. Filippo Bertoni (Radioterapia – Modena)

Encefalo	pag 3
Occhio ed annessi	pag 7
Tronco encefalo e midollo	pag 15
Orecchio	pag 21
Ippocampo	pag 39

Encefalo

Gli effetti collaterali acuti più frequenti dopo l'irradiazione di tutto o parte dell'encefalo sono prevalentemente transitori, rispondono alla terapia medica e sono rappresentati essenzialmente da nausea, vomito e cefalea. Gli effetti tardivi più frequenti sono invece la radio necrosi ed il deterioramento neuro cognitivo.

Per trattamenti radio chirurgici a carico dell'encefalo, il rischio che si manifesti una radio necrosi dipende principalmente dalla dose, dal volume e dalla regione irradiata¹⁻¹⁰.

Flickinger et al. hanno pubblicato molti studi che hanno dimostrato che il rischio di radio necrosi aumenta con l'aumentare delle dosi e dei volumi di tessuto irradiato¹¹⁻¹⁵. L'RTOG ha condotto uno studio di dose-escalation¹⁶ per definire la dose massima per target di differenti volumi in pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia pan encefalica. La massima dose tollerata per target di volume compreso tra 31-40 mm era di 15 Gy e per target di 21-30 mm di diametro era 18 Gy. Per target di diametro minore di 20 mm la massima dose tollerata era maggiore di 24 Gy. Questo studio ha dimostrato inoltre una correlazione tra il volume di tessuto cerebrale che riceve una dose pari o maggiore di 12 Gy e l'incidenza di radio necrosi anche asintomatica (alterazioni radiologiche). Lo studio RTOG 95-08¹⁷ ha randomizzato 333 pazienti con 1-3 metastasi cerebrali a trattamento radioterapico pan encefalico più o meno radiochirurgia, utilizzando i livelli di dose individuati nello studio di fase I RTOG 90-05¹⁶. Tossicità acuta di grado ≥ 3 è stata riportata nel 3% dei pazienti sottoposti a radiochirurgia mentre nessun paziente sottoposto a sola radioterapia pan encefalica ha manifestato tossicità acute gravi. Questa differenza si è manifestata anche in termini di tossicità tardiva (6% vs 3%) anche se non ha raggiunto la significatività statistica. In un altro studio, 160 pazienti con 468 metastasi cerebrali di diametro ≤ 2 cm sono stati sottoposti a radiochirurgia. Con un follow-up mediano di 7 mesi una dose maggiore di 20 Gy è risultata correlata ad un maggior tasso di tossicità neurologica di grado 3-4¹⁸. Molti altri studi hanno correlato il rischio di tossicità cerebrale (principalmente radio necrosi) con il volume di tessuto che riceve una dose superiore a 10-12 Gy (V10-12)¹⁹⁻²³ mentre altri hanno correlato il rischio di tossicità con il volume di trattamento^{24,25}, anche se quest'ultimo parametro non è attendibile per targets che ricevono dosi marginali più basse (≤ 12 Gy).

Tutti questi studi però introducono un'enorme variabilità in termini di dose totale, tecniche e volumi di trattamento nonché natura della malattia (lesioni benigne verso lesioni tumorali, primitive o secondarie), cosa che rende poco confrontabili i risultati. Ci sono molte domande senza risposta su come utilizzare al meglio i rapporti dose-volume. Ad esempio, *Milano et al.* pongono l'attenzione sul numero di lesioni trattate e quindi sull'utilizzo della V10-12 su singola lesione o sul totale del volume sottoposto a radiochirurgia. Il numero delle lesioni trattate non è risultato significativamente associato ad un maggior rischio di tossicità⁸ anche se è ragionevole aspettarsi che un dato volume $> 10-12$ Gy è più suscettibile di provocare necrosi se quel volume non è distribuito su lesioni multiple. Inoltre il valore di V10-12 è da calcolarsi sull'intero PTV o solo sul tessuto cerebrale sano (PTV – GTV)? La maggior parte degli studi^{2,7} hanno analizzato l'intero volume di trattamento (lesione più tessuto cerebrale sano circostante). In almeno due studi il valore di V10-12 dell'intero volume di trattamento è risultato statisticamente associato al rischio di tossicità, mentre ciò non è stato confermato analizzando il solo tessuto cerebrale sano (PTV – lesione). Un'altra questione aperta è il ruolo delle basse dosi? Forse parametri come la V4-8 del tessuto cerebrale sano correla con il rischio di tossicità acuta o con deficit neurologici tardivi, ed è probabile che parametri ancora diversi, come la V1-2, correlino con il rischio di secondi tumori cerebrali. Per cui concludendo si può dire che per i trattamenti radio chirurgici il rischio di complicazioni aumenta con l'aumentare del volume da irradiare. La tossicità aumenta rapidamente quando il volume del cervello esposto a > 12 Gy è $> 5-10$ cm³. La variazione sostanziale tra i parametri di trattamento segnalate e risultati provenienti da diversi centri non consentono oggi di dare indicazioni più precise.

Per quanto riguarda i trattamenti radioterapici ipofrazionati di tipo stereotassico delle metastasi cerebrali, molti studi hanno dimostrato risultati in termini di controllo di malattia e tossicità assolutamente sovrapponibili a quelli ottenuti con la radiochirurgia, anche se nel gruppo di pazienti sottoposti a radioterapia stereotassica erano incluse lesioni di grosse dimensioni o localizzate in aree eloquenti^{26,27}. Dal punto di vista radiobiologico il trattamento radioterapico ipofrazionato stereotassico può risultare meno efficace in termini di controllo di malattia e/o più tossico rispetto ad un trattamento convenzionale soprattutto quando si tratta di tessuti con basso rapporto alfa/beta^{28,29}.

In uno studio di *Erlangen et al.*, analizzando 51 pazienti affetti da metastasi cerebrali non considerati candidabili a radiochirurgia in singola frazione (a causa del volume o della vicinanza ad organi a rischio), un volume di tessuto cerebrale sano che ha ricevuto 4 Gy per frazione ≥ 23 ml è risultato associato ad un

aumentato rischio di radio necrosi (70% verso 14% in quelli che hanno ricevuto 4Gy a meno di 23 ml , p=0.001) ³⁰. In un altro studio in cui sono stati analizzati 150 pazienti con 228 metastasi encefaliche, un volume bersaglio ≥ 17 ml (corrispondente ± 3 cm di diametro) è risultato associato ad un aumentato rischio di tossicità neurologica; inoltre con l'aumentare del numero delle frazioni (5 x 6-7 Gy verso 5 x 5 Gy verso 10 x 4 Gy) in rischio di tossicità neurologica diminuisce (22%, 7% e 0%) sebbene i regimi ipofrazionati siano associati ad una maggiore risposta della malattia ³¹.

Anche nel caso di trattamenti radioterapici con frazionamento convenzionale esiste indubbiamente una relazione dose/risposta tale per cui l'incidenza di tossicità aumenta con l'aumentare della dose biologica equivalente passando da un 5% per una BED di 120 Gy (equivalente a 72 Gy) a più del 10% per una BED di 150 Gy (corrispondente a 90 Gy). Per schemi di frazionamento che prevedono due sedute al giorno, il rischio di tossicità sembra aumentare per una dose equivalente > 80 Gy.

Per quanto riguarda il rischio di deficit cognitivi indotti dall'irradiazione encefalica, alcuni studi hanno dimostrato che nei bambini una dose superiore a 18 Gy a tutto l'encefalo è correlata con un maggior rischio di declino cognitivo. Nell'adulto tale correlazione non è ancora ben definita poiché gli studi condotti fin'ora sono poco confrontabili in quanto utilizzano degli strumenti e degli score di valutazione del deficit cognitivo diversi ³²⁻⁴³. Due piccoli studi hanno suggerito che l'irradiazione panencefalica sia più dannosa in termini di declino cognitivo dell'irradiazione di piccoli volumi ⁴⁴⁻⁴⁶. Questi risultati non sono stati confermati da un recente studio randomizzato ⁴⁴ che però ha un breve periodo di follow up e soprattutto non ha utilizzato uno strumento di valutazione dell'outcome neurocognitivo. Una recente review ⁴⁷ ha analizzato l'outcome neurocognitivo in tutti i pazienti affetti da tumori cerebrali (primitivi e secondari) sottoposti a trattamenti radioterapici. Per quanto riguarda le metastasi cerebrali il punto di dibattito principale è se l'irradiazione panencefalica +/- la radiochirurgia impatta negativamente sull'outcome cognitivo e quindi sulla qualità di vita dei pazienti. In questo scenario ci sono da prendere in considerazione alcuni importanti fattori confondenti, quali ad esempio la presenza di deterioramento cognitivo pre-radioterapia, la progressione di malattia, l'età, il KPS e la chemioterapia concomitante. Tutti questi fattori si sono dimostrati essere correlati con un peggior outcome neuro cognitivo ⁴⁸⁻⁵⁶. In letteratura sono presenti cinque studi di fase III che confrontano un trattamento locale (radiochirurgia) ed un trattamento combinato di radiochirurgia + irradiazione panencefalica adiuvante, con l'obiettivo di dimostrare che omettere il tempo dell'irradiazione panencefalica non aumenta il rischio di recidiva intracranica di malattia ma che di contro riduce il rischio di neurotossicità ^{46,51,57,58}. Nello studio giapponese ⁴⁶ i pazienti trattati con modalità combinata (WBRT + RS) manifestavano un declino neuro cognitivo prolungato rispetto ai pazienti trattati con sola radiochirurgia, nonostante non siano state riportate differenze statisticamente significative in termini di deterioramento del punteggio rilevato al MMSE. Nello studio di *Chang et al.* i pazienti trattati con radiochirurgia e radioterapia panencefalica manifestavano a 4 mesi dalla terapia un peggioramento delle funzioni di apprendimento e di memoria significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati con sola radiochirurgia ⁵¹; un limite importante di questo studio era però che l'outcome neuro cognitivo veniva valutato una sola volta e a 4 mesi dalla terapia (quando alcuni studi hanno evidenziato che il decadimento neuro cognitivo può manifestarsi anche molti mesi dopo il trattamento ³⁸). Lo studio EORTC 22285-26001 ⁵⁷ ha evidenziato alcune differenze significative in termini di qualità di vita globale, funzione cognitiva ed abilità fisiche tra i due bracci di trattamento (radiochirurgia vs radiochirurgia + panencefalica) anche se tali differenze non sono state confermate ad un follow up più lungo. E' attualmente in corso uno studio di fase III del North Central Cancer Treatment Group/ ECOG/ RTOG che investiga il ruolo della radioterapia panencefalica in aggiunta alla radiochirurgia in pazienti affetti da 1-3 metastasi cerebrali con particolare attenzione all'outcome neuro cognitivo e alla qualità di vita. I risultati di questo studio potranno fornire indicazioni riguardo all'impatto dell'irradiazione panencefalica sull'outcome neuro cognitivo di questi pazienti. Alcuni studi hanno investigato anche il ruolo di diversi frazionamenti nell'irradiazione delle metastasi cerebrali, ma nessuno di questi ha dimostrato differenze significative in termini di controllo di malattia o tossicità acuta ³⁶. Solo due studi hanno valutato l'outcome neuro cognitivo e la qualità di vita con differenti frazionamenti. *Regine et al.* ⁴⁹ non hanno evidenziato alcuna differenza in termini di deterioramento neurocognitivo valutato con l'MMSE nei pazienti randomizzati a radioterapia panencefalica con dose di 30 Gy in 10 sedute o 54.4 Gy in 34 frazioni bi giornaliere, mentre hanno evidenziato che la progressione della malattia intracranica impatta negativamente sulla performance neuro cognitiva. Anche *Graham et al.* ⁵² non hanno evidenziato differenze tra i pazienti trattati con 20 Gy in 5 frazioni e 40 Gy in 20 frazioni due volte al giorno. Non ci sono però studi di fase III che abbiano valutato l'impatto del frazionamento sull'outcome neuro cognitivo. Negli ultimi anni sta emergendo il ruolo delle cellule staminali neuronali come maggiormente responsabili dei danni indotti dalle radiazioni ⁵⁹. Questa popolazione di cellule multipotenti è localizzata prevalentemente nell'ipocampo,

ed è responsabile del ripopolamento cellulare dopo un danno tissutale ⁶⁰. Sia la radioterapia che la chemioterapia possono ridurre la funzionalità di queste cellule e quindi provocare un danno cerebrale irreversibile ^{61,62} infatti la severità del deterioramento neuro cognitivo sembra correlato al volume di tessuto irradiato e alla dose ricevuta dall'ippocampo ⁶³. Le nuove tecniche di pianificazione ed erogazione del trattamento radioterapico (es. IMRT) possono consentire un risparmio dell'ippocampo con un'attesa riduzione della tossicità neuro cognitiva e con un pari controllo di malattia rispetto ad una classica irradiazione pan encefalica (il rischio di progressione di malattia nelle aree ippocampali è stimato essere molto basso ⁶⁴. In questo scenario è stato progettato uno studio di fase II dell'RTOG (RTOG-0933), tutt'ora in corso, che valuta prospetticamente la fattibilità clinica del risparmio dell'ippocampo durante l'irradiazione pan encefalica di metastasi cerebrali.

Per quanto riguarda la tossicità neuro cognitiva correlata all'irradiazione per linfoma primitivo del cervello, alcuni studi hanno dimostrato che fattori legati al paziente (età ⁶⁵⁻⁶⁸, comorbidità ⁶⁵) o a precedenti trattamenti sistemici (MTX, Citarabina, Nitrosouree, vincristina ^{69,70}) sono implicati nello sviluppo di neurotossicità. Alcuni studi prospettici hanno riportato un tasso di neurotossicità del 29% ^{65-68,71-76} nei pazienti sottoposti ad irradiazione pan encefalica e MTX ad alte dosi con un tasso di mortalità del 17.9% ⁷¹. Purtroppo questi studi hanno molte limitazioni, quali il numero di pazienti arruolati, l'eterogeneità degli schemi di chemioterapia utilizzati, la valutazione dell'outcome cognitivo spesso basato solo sulla valutazione clinica, l'assenza di un gruppo di controllo e l'assenza di una valutazione basale. La più importante limitazione nella valutazione dell'impatto dell'irradiazione encefalica sull'outcome neuro cognitivo di questi pazienti resta il contributo della diffusione microscopica e della progressione della malattia di base, che già di per se provocano un danno da infiltrazione periva scolare in grado di giustificare un deterioramento neuro-cognitivo ⁷⁷. Alcuni studi hanno valutato, nell'ottica di ridurre il rischio di neurotossicità, la riduzione di dosi e di volumi radioterapici. Ad esempio *O'Brien et al.* ⁷¹ hanno dimostrato che un'irradiazione pan encefalica a dosi ridotte (23.4 Gy in 13 sedute) in pazienti che hanno ottenuto una risposta completa alla chemioterapia sembra garantire un'efficacia in termini di controllo di malattia sovrapponibile a quello ottenuta con radioterapia pan encefalica a dosi standard (sopravvivenza a 2 aa = 89%; sopravvivenza libera da progressione di malattia a 2 aa = 79%) con un più basso rischio di tossicità neuro cognitiva. Una strategia alternativa per tentare di ridurre il rischio di tossicità neuro cognitiva è quella di ridurre i volumi da irradiare, passando da l'irradiazione pan encefalica all'irradiazione focale. Tale tentativo si è dimostrato però non perseguibile in quanto, a causa della natura multifocale ed estesamente micro-infiltrativa dei linfomi primitivi del cervello, espone ad un tasso maggiore di recidiva di malattia ⁷⁸. Inoltre non ci sono dati riguardo al risparmio dell'ippocampo nell'irradiazione pan encefalica dei linfomi cerebrali.

Alcune strategie sono invece perseguibili per ridurre il rischio di neurotossicità quali ad esempio evitare l'irradiazione prima della chemioterapia ^{68,79}, utilizzare chemioterapia intratecale ⁸⁰ e minimizzare l'uso di farmaci neurotossici ⁶⁹.

Per quanto riguarda i gliomi di alto grado, esistono pochi studi sulla valutazione neuro cognitiva, in parte a causa del pessimo outcome di questi pazienti. Alcuni studi hanno dimostrato un progressivo deterioramento nelle funzioni neuro cognitive e nella qualità di vita dei pazienti affetti da glioblastoma ^{81,82} correlati principalmente al paziente (età, comorbidità, ⁸³), al disagio psicologico ⁸⁴, al tumore e al trattamento. Il tumore ed i suoi sintomi (edema, sintomi neurologici, disturbi psichiatrici) impattano già di per se sulla qualità di vita di questi pazienti ⁸¹. *Talacchi et al.* ⁸⁵ hanno infatti evidenziato come, prima della chirurgia, il 79% dei pazienti affetti da glioma abbiano deficit di memoria o di funzioni esecutive e che la severità di questi disturbi è correlata a fattori quali l'edema, il volume della lesione ed il grading istologico. Anche la progressione tumorale impatta ovviamente sulla qualità di vita dei pazienti; in uno studio di fase II in pazienti con glioblastoma alla prima recidiva gli autori hanno dimostrato che la sopravvivenza libera da progressione è direttamente correlata alla qualità di vita percepita, indipendentemente dal trattamento eseguito ⁸⁶. Riguardo all'impatto della radioterapia, esiste un solo studio di fase III che non ha evidenziato differenze statisticamente significative in termini di deterioramento neuro-cognitivo tra i pazienti irradiati e quelli sottoposti a terapie di supporto ⁸⁷. Poiché il deterioramento neuro cognitivo dei pazienti con glioma potrebbe essere associato al volume irradiato, le nuove tecniche di pianificazione radioterapica potrebbe ridurre il rischio di sequele radio-indotte ⁸⁸.

In conclusione, il declino neurologico dei pazienti con tumori cerebrali (primitivi e secondari) ha un'eziologia sicuramente multifattoriale (alcuni dei quali prescindono al trattamento eseguito).

Per quanto riguarda la radio necrosi, sicuramente la dose giornaliera, la dose totale ed il volume irradiato possono impattare sul rischio di sviluppare tossicità; nonostante la sede non sembri essere correlata con un maggior rischio di radio necrosi, alcune sedi sono più sintomatiche di altre (corpo calloso, tronco encefalico)

⁸⁹. Altri autori suggeriscono alcuni fattori di rischio per la radio necrosi quali ad esempio l'utilizzo di chemioterapia, basso conformity index, un più breve tempo di trattamento radiante, età avanzata e diabete mellito ⁹⁰⁻⁹². Molti studi hanno utilizzato il modello lineare quadratico per modellizzare il rischio di radio necrosi associata a radioterapia encefalica frazionata ^{90, 93, 94}; secondo questi studi il rapporto alfa/beta del tessuto cerebrale sano è pari a 2.9 ⁹³. Per quanto riguarda i trattamenti radio chirurgici, sono stati proposti una varietà di modelli radiobiologici, ma ad oggi nessuno è stato adeguatamente validato.

Un'attenzione particolare deve essere rivolta ai ritrattamenti a livello encefalico. Una recente meta-analisi non ha dimostrato casi di radio necrosi per dosi totali inferiori a 100 Gy (normalizzate ad un frazionamento convenzionale ed usando un rapporto alfa/beta pari a 2) ⁹⁵.

Raccomandazioni:

La stima originale di Emami per un trattamento radioterapico con frazionamento convenzionale a carico di volumi parziali del cervello secondo la quale una dose di 60 Gy appare correlata ad un 5% di rischio a 5 anni di tossicità risulta oggi molto cautelativa. La recente pubblicazione del QUANTEC conclude infatti che in un trattamento radioterapico convenzionale non panencefalico, la dose per cui si ha il 5% di rischio a 5 anni è pari a 72 Gy (range 60-84 Gy).

Occhio ed annessi

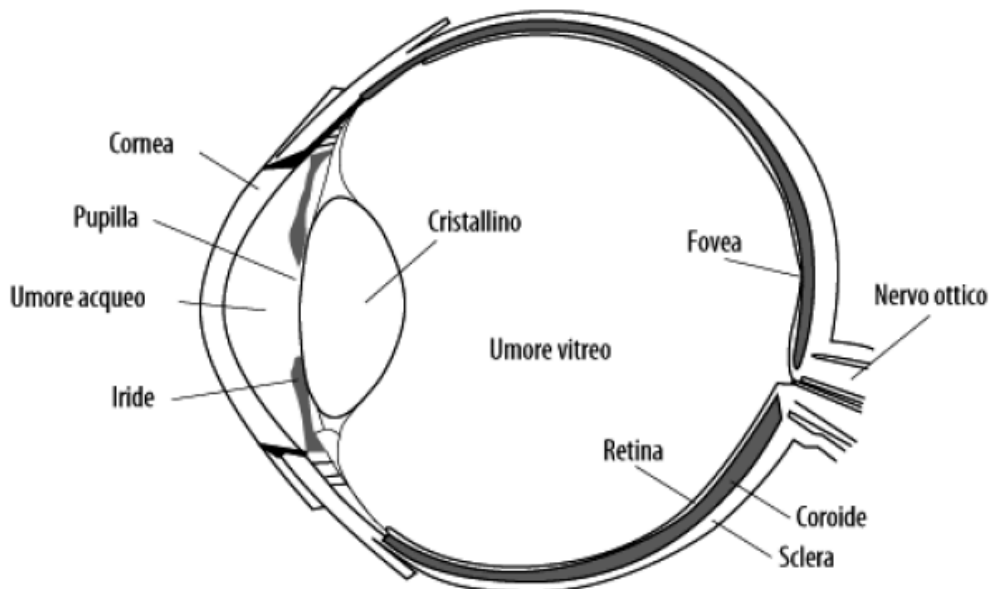
Cenni di anatomia

Il bulbo oculare è collocato nella cavità orbitaria che ha funzione contenitiva e protettiva. La parete del bulbo è formata da tre tuniche concentriche, che dall'esterno all'interno, sono:

- tonaca esterna (fibrosa), formata dalla sclera e dalla cornea;
- tonaca media (vascolare) detta anche uvea, formata dalla coroide, dal corpo ciliare e dal cristallino;
- tonaca interna (nervosa) detta anche retina.

La tonaca esterna funge da attacco per i muscoli estrinseci del bulbo oculare, quelli cioè che permettono la rotazione dell'occhio. Nella sua parte posteriore è formata dalla sclera e nella sua parte anteriore dalla cornea. La tonaca media o uvea è una membrana di tessuto connettivo ricca di vasi ed è interposta tra sclera e retina. Essa è divisa in iride, corpo ciliare e coroide.

L'iride è la struttura che caratterizza il colore degli occhi ed è a diretto contatto con il cristallino. Il corpo ciliare è posteriore all'iride ed è rivestito all'interno da una porzione di retina detta "cieca" perché non contiene alcun fotorecettore e non partecipa alla visione. La coroide è un supporto per la retina ed è molto vascolarizzata, è di colore bruno per la presenza di un pigmento che assorbe i raggi luminosi impedendone la riflessione sulla sclera.



La retina si estende dal punto di emergenza del nervo ottico fino al margine pupillare dell'iride. È una sottile membrana trasparente formata da dieci strati di cellule nervose tra cui nella sua porzione non cieca, detta retina ottica, i bastoncelli ed i coni, che sono i fotorecettori responsabili della funzione visiva. Questi ultimi sono concentrati nella fovea centrale la quale rappresenta la sede della visione distinta. I prolungamenti nervosi dei coni e dei bastoncelli si uniscono a formare la papilla ottica. Quest'ultima viene definita come il punto di emergenza del nervo ottico, ma anche dell'arteria e della vena centrale della retina.

Il nervo ottico è il secondo delle 12 paia di nervi cranici ed è considerato come parte del sistema nervoso centrale. Il nervo ottico è lungo circa 5 centimetri, lascia l'orbita attraverso il canale ottico e raggiunge il chiasma ottico in cui si assiste ad una parziale decussazione delle fibre nervose: le fibre provenienti dalle emiretine nasali incrociano la linea mediana, mentre quelle provenienti dalle emiretine temporali rimangono dallo stesso lato. In questo modo si ottiene un incrocio funzionale delle informazioni visive: quelle che provengono dalla sinistra del corpo si portano alla metà destra del cervello. Inoltre in ciascun occhio, l'emiretina nasale vede il campo visivo dello stesso lato, mentre l'emiretina temporale vede quello controlaterale.

Il chiasma è situato nella sella turcica in stretto rapporto con l'ipofisi, l'arteria carotide interna ed il terzo ventricolo, ed è in stretto rapporto con i vasi del circolo di Willis.

Passato il chiasma, l'informazione visiva viaggia nei tratti ottici che raggiungono i corpi genicolati laterali, e risultano pertanto costituiti dalle fibre che provengono dalla metà temporale della retina omolaterale e dalla metà nasale controlaterale. Nel tratto ottico di un lato si trovano quindi le fibre nervose che raccolgono le informazioni visive provenienti dalla metà del campo visivo controlaterale. Questa disposizione è mantenuta anche nelle radiazioni ottiche che si portano alla corteccia visiva primaria

In base ai rapporti che il nervo ottico contrae, il suo decorso è distinto in 4 parti:

- parte intra-bulbare : attraverso la membrana corioidea e la sclera dell'occhio
- parte intra-orbitale: dal polo posteriore dell'occhio al foro ottico dello sfenoide
- parte intra-canalicolare: attraverso il foro ottico dello sfenoide
- parte intra-cranica: dal foro ottico dello sfenoide al chiasma ottico

Danni da radiazioni

Le strutture dell'occhio che possono sviluppare danni da esposizione a radiazioni sono il cristallino, la cornea, gli annessi cutanei, la ghiandola lacrimale, le ossa dell'orbita, la retina, il nervo ottico ed il chiasma ottico.

Per la complessità della funzione dell'occhio, occorre tenere in considerazione, oltre alle variabili legate al trattamento radioterapico, anche le variabili legate al paziente, quali comorbidità preesistenti ed età.

Le variabili legate alla radioterapia che possono impattare sulla tolleranza ai trattamenti radianti sono:

- di trattamento: dose totale, frazionamento, dose rate, tempo totale di terapia, volume trattato, energia utilizzata, modificatori biologici e terapia medica associata
- di organo: organizzazione parallela o seriale, sviluppo di tossicità acuta severa
- di malattia: infiltrazione o compromissione della funzione d'organo

L'occhio ed i suoi annessi sono costituiti da diversi tipi di tessuto con diverse architetture e quindi diverse tolleranze alle radiazioni. La retina, ad esempio, ha un'architettura parallela, i nervi ottici invece sono considerati un organo seriale, in cui l'irradiazione oltre ad una certa dose di un parte del nervo, qualunque sia il volume irradiato, può causare cecità irreversibile nell'occhio corrispondente. La cornea invece ha un'architettura parallela per cui è fondamentale valutare oltre che la dose anche il volume irradiato. Per quanto riguarda gli altri organi che sono di piccolo volume, è difficile definirne la struttura seriale o parallela.

Gli effetti collaterali a carico dell'occhio e dei suoi annessi si distinguono in precoci e tardivi. I primi coinvolgono essenzialmente gli annessi, come le palpebre in cui può comparire una dermatite con eritema, epiteliosi e nei casi più gravi ulcerazioni e necrosi. Dal punto di vista congiuntivale si può osservare iperemia, stilloidismo e necrosi nei casi più gravi. Di solito gli effetti acuti a carico di questi organi compaiono dopo la seconda settimana di trattamento. Un danno acuto da radiazioni a carico delle ghiandole lacrimali può causare un'alterazione del film lacrimale che riveste la congiuntiva e la cornea e che si può manifestare con una sindrome secca, la cui insorgenza però non dipende solo dalla dose di radiazioni ma anche da condizioni preesistenti, quali ad es. la sindrome di Sjögren. Questa alterazione del film lacrimale se persiste per lungo tempo può portare a cheratite.

Gli effetti collaterali tardivi possono interessare più parti dell'apparato oculare provocando diversi scenari di quadri clinici. Gli effetti collaterali tardivi possono così essere riassunti in base all'organo interessato:

- Palpebra

La tossicità cronica radioindotta può manifestarsi a carico della palpebra con comparsa di teleangectasie, ipercromia e perdita delle ciglia⁹⁶. Nei casi più gravi può comparire un'atrofia della cartilagine della palpebra superiore e sclerosi della palpebra con conseguente grave malfunzionamento della protezione oculare con rischio di danni alla cornea. Per quanto riguarda la palpebra inferiore, i danni tardivi sono meno frequenti ma la comparsa eventuale di ectropion o entropion accompagnata o meno da trichiasi può creare molti disagi al paziente. Una sindrome secca causata dall'irradiazione della ghiandola lacrimale può causare delle ulcere corneali.

- Cornea

L'irradiazione della cornea può portare ad alterazione dell'epitelio corneale con mancata rigenerazione che favorisce la comparsa di cicatrici ed opacità corneali alterando più o meno la rifrazione e l'acuità visiva. Questo danno può evolvere anche in ulcere corneali con perforazione della cornea, ed in alcuni casi perdita dell'occhio.

- Cristallino

L'evento tardivo più frequente che si sviluppa a causa del danno al cristallino è indubbiamente la cataratta. Di solito si verifica da uno a tre anni dopo l'irradiazione. Essa si traduce in una graduale opacità del cristallino la cui intensità è multifattoriale (trattamento-dipendente o costituzionale) 97. Le radiazioni ionizzanti provocano la proliferazione delle cellule germinali situate nella porzione antero-equatoriale del cristallino. Queste cellule si dividono e migrano indietro a formare una opacità capsulare a volte responsabile di una diminuzione dell'acuità visiva.

- Sclera

La sclera non è considerata una struttura radiosensibile a causa della sua natura fibrosa senza cellule in divisione 98.

- Retina

L'effetto avverso più frequente derivante dall'irradiazione della retina è la cosiddetta retinopatia che si può manifestare come progressiva perdita di acuità visiva dell'occhio in questione, fino alla cecità completa. Essa si manifesta tendenzialmente come evento tardivo rispetto all'irradiazione, di solito da uno a otto anni con una media di 2,5 anni 98-102. È causata da un'occlusione dei capillari retinici e dei vasi di grandi dimensioni, che può portare ad una riduzione dell'acuità visiva, neovascolarizzazione e nucleazione della retina e saltuariamente glaucoma neovascolare secondario. Ci sono due tipi di retinopatia, ischemica e proliferativa. I sintomi clinici dipendono dalla regione di retina irradiata: i cambiamenti vascolari a carico della porzione centrale della retina si manifestano abbastanza precocemente con segni clinici mentre i danni periferici sono spesso asintomatici.

- Orbita

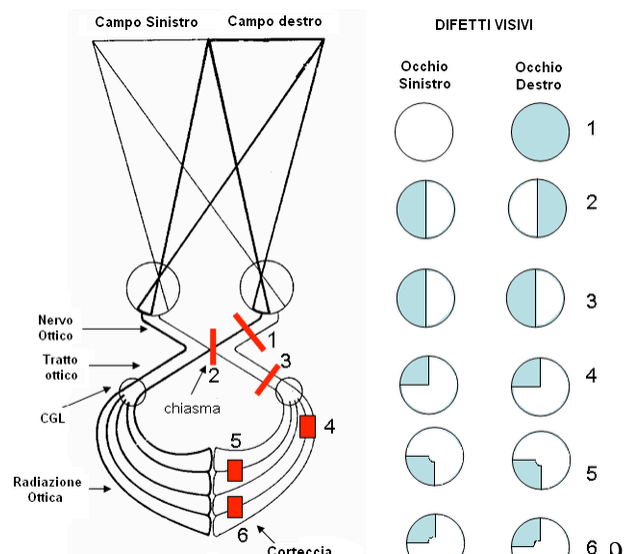
Cambiamenti tardivi dell'orbita si verificano più spesso in bambini dopo radioterapia per il retinoblastoma o rhabdomyosarcoma, con ipoplasia muscolare specialmente ossea ed atrofia dei tessuti molli. La gravità del danno è inversamente proporzionale all'età del bambino al momento dell'irradiazione. L'atrofia dei tessuti molli e la conseguente fibrosi può portare enoftalmo. Dopo una enucleazione ed irradiazione orbitale, l'ipoplasia ossea e l'atrofia dei tessuti molli irradiati possono essere molto pronunciate, causando una perdita di volume e limitando il posizionamento di una protesi.

- Vie ottiche

Nervi ottici hanno un'architettura prevalentemente seriale anche se la neuropatia ottica ischemica anteriore data dall'irradiazione della papilla ottica dipende in buona parte dalla superficie irradiata 115. La neuropatia ottica può essere distinta in ischemia ottica anteriore dovuta a lesioni vascolari che interessano testa del nervo (papilla) e neuropatia ottica retrobulbare in genere dovuta al danneggiamento della parte più prossimale del nervo. La neuropatia ottica retrobulbare porta alla perdita visiva progressiva, per poi passare all'atrofia ottica con pallore papillare. Il tempo di insorgenza della cecità dopo irradiazione è più spesso 1-4 anni, ma può arrivare fino a dieci anni dopo l'irradiazione. La neuropatia ottica ischemica si manifesta con perdita improvvisa della vista spesso accompagnata da edema della papilla, che evolve poi ad atrofia ottica secondaria.

In sintesi il danno delle vie ottiche può così riassumersi:

1. La sezione del nervo ottico abolisce interamente la funzione dello stesso occhio.
2. La sezione del chiasma interrompe le fibre originate dalle emiretine nasali: si ha la perdita della vista nei corrispondenti emicampi temporali
3. Nella lesione del tratto ottico sono interrotte le fibre provenienti dalle emiretine temporali dello stesso lato e quelle provenienti dalle emiretine nasali del lato opposto: la conseguenza è la perdita del campo visivo controlaterale
4. Nel tratto del nucleo genicolato laterale alla corteccia visiva primaria, le fibre della radiazione



ottica formano un ampio arco (ansa di Meyer). Le fibre che portano informazioni dalla parte inferiore del campo visivo (originano dalle parti superiori della retina) sono disposte più internamente rispetto a quelle relative alla parte superiore del campo visivo (che originano dalle parti inferiori della retina). Una lesione parziale della radiazione ottica, quindi, può portare a cecità in un solo quadrante del campo visivo, sempre controlateralmente al lato della sezione stessa.

5-6. Una lesione della superficie corticale porta a un effetto simile a quello della radiazione ottica, ma la fovea viene spesso risparmiata, in quanto la zona di rappresentazione è profonda, sulle pareti della scissura calcarina

Dosi di tolleranza

Come con altri tessuti del corpo, l'occhio ed i suoi annessi hanno una sensibilità intrinseca alle radiazioni ionizzanti e la tolleranza all'irradiazione dipende dalla dose totale, frazionamento e volume del tessuto irradiato.

-Cornea

Il rischio di cheratite, edema e ulcerazione della cornea esistono per dosi di 30 a 50 Gy in frazionamento convenzionale con un rischio di perforazione oltre 60 Gy¹⁰³. Di solito l'esposizione a dosi <50Gy determinano danni reversibili.

-Cristallino

L'incidenza di cataratta è correlata con la percentuale di cristallino irradiato. La cataratta può svilupparsi anche se meno un quarto della lente è irradiata¹⁰⁴. Tuttavia, in un organo così piccolo è difficile definire il volume massimo da irradiare per avere un basso rischio di tossicità. Secondo *Emami et al.*, le TD5 e TD50 (5 e il 50% degli effetti gravi) a cinque anni per l'irradiazione di tutta la lente relativamente al rischio di cataratta è 18 Gy a 10 anni¹⁰⁵⁻¹⁰⁶. Uno studio prospettico di *Henk et al.* condotto su 40 pazienti trattati per linfoma orbitale ha mostrato che l'incidenza di cataratta indotta dalle radiazioni aumenta per dosi maggiori di 40 Gy in 20 frazioni¹⁰⁶. Le opacità lenticolari compaiono di solito tra tre e nove anni dopo l'irradiazione e l'incidenza è fortemente correlata alla dose ricevuta dal cristallino: non sono state osservate opacità per dosi inferiori a 5 Gy, mentre il rischio di opacità lenticolari è pari al 100% per dosi superiori a 16.5 Gy. Il rischio di cataratta dipende in buona misura anche dal frazionamento: uno studio su 277 pazienti sottoposti ad irradiazione corporea totale ha evidenziato che la cataratta compare nel 70% dei pazienti che ricevono una dose maggiore di 10 Gy in seduta unica, mentre solo 18% dei pazienti che ricevono 14 Gy in frazionamento convenzionale sviluppa opacità lenticolari¹⁰⁷.

-Retina

La tolleranza della retina alle radiazioni dipende dalla dose totale e dalla dose per frazione. Secondo *Emami et al.*¹⁰⁵, le TD5 e TD50 a 5 anni sono rispettivamente per l'irradiazione dell'intera retina relativamente al rischio di cecità di 45 e 65 Gy. Per una dose più bassa di 40 Gy in frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy x frazione) lo sviluppo della retinopatia è rara eccetto che nei pazienti con diabete o che ricevono chemioterapia concomitante. *Parsons et al.* hanno stabilito una curva di incidenza della retinopatia indotta da radiazioni a seconda della dose totale somministrata alla retina in frazionamento convenzionale (≤ 2 Gy / frazione)¹⁰¹. Nella loro serie di 64 pazienti irradiati tra il 1964 e il 1989, il rischio di retinopatia dopo irradiazione per tumori dei seni paranasali, rinofaringe, cavità nasali o orbita è risultato essere pari al 50% per dosi superiori a 45 Gy, pari all'83% per dosi comprese tra 55-65 Gy e del 100% per dosi superiori a 65 Gy. Inoltre questo studio ha dimostrato che per dosi erogate alla retina comprese tra 45 e 55 Gy il rischio di retinopatia diminuiva con il ridursi della dose per frazione. *Pradhan et al.* hanno infatti evidenziato in una coorte di pazienti trattati per retino blastoma che una dose media di 45 Gy con schema ipofrazionato (3.75 Gy per frazione) era correlata ad un rischio pari a 24% di retinopatia radio-indotta¹⁰⁸. L'importanza del volume di retina irradiata è stata evidenziata da *Takeda et al.*¹⁰² in una serie di 21 occhi irradiati con una dose alla retina di almeno 50 Gy: l'incidenza di retinopatia radio indotta è stata pari al 57% in pazienti in cui più del 60% del volume retinico è stato irradiato e del 12.5% in quelli in cui meno del 60% del volume retinico era stato irradiato. Inoltre, il rischio di retinopatia indotta dalle radiazioni sembra dipendere anche dalle comorbidità presenti e dai trattamenti sistemici associati; infatti una storia di diabete mellito o di una chemioterapia concomitante sembra aumentare il rischio di retinopatia indipendentemente dai parametri radiobiologici. Qualunque sia i termini della radiazione, sembra che l'incidenza della

retinopatia dipende anche dalla malattia e trattamenti associati. Una storia di diabete e chemioterapia concomitante emergere come i fattori di rischio indipendente da retinopatia ¹⁰⁹⁻¹¹⁰.

-Annessi

Nakissa et al. ¹⁰³ hanno definito la relazione dose-effetto per il frazionamento convenzionale per gli annessi oculari. Per quanto riguarda il danno postattinico a dosi di 30 Gy possono manifestarsi teleangectasie a livello della cute delle palpebre, eritemi per dosi di 30-40 Gy. Una dermatite essudativa potrebbe comparire per dosi di 50-60 Gy. La sclera è abbastanza resistente alle radiazioni ma un'atrofia potrebbe comparire a 40-50 Gy che può evolvere in ectropion o entropion per dosi superiori a 60 Gy. L'irradiazione della ghiandola lacrimale può portare ad una sindrome dell'occhio secco anche a dosi di 30-40 Gy. La perdita transitoria delle ciglia compare per dosi di 30-40 Gy ma può diventare definitiva per dosi superiori a 50 Gy ¹¹¹.

-Orbite

I tessuti molli dell'orbita non sembrano subire danni permanente per dosi di 20-37,5 Gy ¹¹². Nella loro serie di 50 bambini irradiati per rhabdomyosarcoma ad una dose da 50- 60 Gy, *Heyn et al.* hanno notato una ipoplasia delle ossa in 24 bambini con asimmetria del volto in 19 bambini ¹¹³. Tra 12 bambini irradiati con una dose di 60 Gy in frazioni 2 Gy, *Fiorillo et al.* hanno riportato enoftalmo in quattro bambini ¹¹⁴.

- Nervi ottici e chiasma

Il danno radio indotto a carico dei nervi ottici dipende in buona parte dalla dose massima ricevuta e dalla dose per frazione. Secondo Emami et al. ¹⁰⁵ la TD5 e TD50 a 5 aa di cecità sono rispettivamente di 50 e 65 Gy.

Due studi hanno evidenziato, in 131 pazienti sottoposti a radioterapia tra il 1964 e il 1989 per neoplasie del distretto cervico-cefalico, un rischio di neuropatia ottica a 15 aa del 25% per dosi superiori a 60 Gy in frazionamento convenzionale ^{101,116}. Nessun evento è comparso per dosi inferiori a 59 Gy, mentre per dosi superiori ai 60 Gy il rischio di neuropatia correla con la dose per frazione, ed appare essere pari all'8% a 5 aa per dosi per frazione <1.9 Gy, del 40% per dosi per frazione superiore ai 1.9 Gy. Per una dose totale superiore ai 60 Gy con una dose per frazione inferiore a 1.9 Gy il rischio di neuropatia non sembra essere correlato alla dose totale massima, mentre per dosi totali superiori a 60 Gy con una dose per frazione superiore a 1.9 Gy, il rischio di complicanze tardive è esponenziale e proporzionale alla dose totale. Jiang et al. hanno riportato, in una coorte di 219 pazienti sottoposti a radioterapia per neoplasie del distretto cervico-cefalico, un tasso di neuropatia pari a zero nei casi in cui i nervi ottici hanno ricevuto una dose inferiore ai 56 Gy ed un tasso pari al 5% a 10 anni per una dose inferiore a 60 Gy (2.5 Gy per frazione) e del 5% a 5 anni per una dose totale compresa tra i 60 ed i 70 Gy erogati con frazionamento convenzionale ¹¹⁷.

Spesso la dose di radiazioni utilizzata nel trattamento dei tumori del sistema nervoso centrale e dei tumori del distretto testa-collo è determinata dalla radio-tolleranza delle strutture ottiche.

I nervi ottici ed il chiasma ottico sono le strutture deputate alla trasmissione degli impulsi visivi alla corteccia. Il danno visivo dovuto alla neuropatia radio indotta (RION) è poco frequente ma estremamente disabilitante. La tossicità radio indotta si manifesta con dolore, riduzione dell'acuità visiva, deficit campimetrici o perdita della vista che nella maggior parte dei casi si verifica entro i tre anni dall'irradiazione. Nella patogenesi della neuropatia radio indotta sembra svolgere un ruolo fondamentale il danno vascolare. In considerazione della mancanza di un possibile trattamento per il danno visivo radio indotto, appare evidente come la determinazione delle dosi massime tollerate dalle strutture ottiche sia di fondamentale importanza.

Da un'attenta review (QUANTEC) di numerosi studi, si evince che l'incidenza di RION è rara per Dmax<55 Gy, in particolare se si utilizza una dose/frazione <2 Gy. Il rischio aumenta al 3-7% con dose di 55-60 Gy e diventa statisticamente rilevante (>7-20%) se la dose massima supera i 60 Gy nonostante venga mantenuta una dose frazione al di sotto dei 2 Gy. Questi dati però non si possono applicare ai pazienti irradiati a livello encefalico per adenomi ipofisari. Infatti, in questi pazienti la tolleranza radioterapica si è dimostrata essere inferiore e la dose al di sopra della quale si è evidenziata un'importante incidenza di RION si attesta a circa 46 Gy con 1.8 Gy/frazione. Inoltre in questi pazienti la latenza media di sviluppo delle complicanza visive è risultata essere minore.

Per quanto riguarda la tecnica SRS (Stereotactic Radiosurgery) con singola frazione, gli studi mostrano che l'incidenza di RION è rara quando si somministrano dosi massime al di sotto degli 8 Gy, aumenta progressivamente con dosi che vanno dagli 8 ai 12 Gy e supera il 10% quando si raggiungono dosi di 12-15 Gy.

Tab. 1: Dosi di tolleranza da Emami et al.:

Organo	TD _{5/5} (Gy)-Volume						TD _{50/5} (Gy)-Volume						End-point
	1/3		2/3		3/3		1/3		2/3		3/3		
	clin	calc	clin	Calc	clin	calc	clin	calc	clin	calc	clin	calc	
Cristallino	-	10	-	10	10	10	-	18	-	18	18	18	Cataratta
Nervo ottico	-	50	-	50	50	50	-	65	-	65	65	65	Cecità
Chiasma	-	50	-	50	50	50	-	65	-	65	65	65	Cecità
Retina	-	45	-	45	45	45	-	65	-	65	65	65	Cecità

Tab. 2: Dosi di normale tolleranza tissutale con il 95% “confidence interval” (Gy) (dati combinati da Emami ed altri ricercatori):

Organo	TD _{5/5} (1/3) +/- 95%CI	TD _{5/5} (2/3) +/- 95%CI	TD _{5/5} (3/3) +/- 95%CI	TD _{50/5} (1/3) +/- 95%CI	TD _{50/5} (2/3) +/- 95%CI	TD _{50/5} (3/3) +/- 95%CI
Cristallino (cataratta)	6.762 (4.29-9.23)	6.762 (4.294-9.229)	6.762 (4.294-9.229)	6.762 (4.294-9.229)	16.86 (14.39-19.32)	16.86 (14.39-19.32)
Nervo ottico (cecità)	49.34 (46.06-52.62)	49.34 (46.06-52.62)	49.34 (46.06-52.62)	67.02 (63.74-70.31)	67.02 (63.74-70.31)	67.02 (63.74-70.31)
Chiasma ottico (cecità)	49.54 (37.54-61.54)	49.54 (37.54-61.54)	49.54 (37.54-61.54)	84.57 (72.57-96.57)	84.57 (72.57-96.57)	84.57 (72.57-96.57)
Retina (cecità)	44.67 (43.04-46.29)	44.67 (43.04-46.29)	44.67 (43.04-46.29)	61.58 (59.95-63.20)	61.58 (59.95-63.20)	61.58 (59.95-63.20)

Raccomandazioni:

Cornea: si raccomanda di non superare 30 Gy di dose massima all'intera cornea.

Retina e Coroide: la comparsa di un danno nel 5% dei casi avviene dopo esposizione a dosi di 45 Gy. La probabilità sale al 50% per dosi ≥ 65 Gy. Si consiglia quindi di non superare una dose di 45 Gy a più del 50% della retina ($V45 \leq 50\%$) in frazionamento convenzionale. Il danno di riferimento è la cecità.

Nervi ottici e chiasma: la comparsa di un danno nel 5% dei casi avviene dopo esposizione a dosi di 50 Gy. Anche per queste strutture il rischio aumenta al 50% per dosi ≥ 65 Gy e il danno di riferimento è la cecità. Si consiglia quindi di non superare i 55 Gy di dose massima in frazionamento convenzionale.

Cristallino: il concetto di cristallino come organo a rischio è relativo perché la chirurgia della cataratta è un atto comune relativamente semplice e il risultato non dipende dalla dose ricevuta dalla lente. Esso non deve compromettere la qualità del trattamento. Così, dopo irradiazione per un tumore intraoculare o vicino all'occhio, la dose ricevuta dalla lente è secondario nella decisione trattamento se essa non è compatibile con irradiazione ottimale del volume tumorale. La cataratta inoltre può comparire con probabilità di TD_{5/5} anche ad esposizione a basse dosi ed è certa per dosi superiori a 18 Gy in frazionamento convenzionale. Quindi si raccomanda di non superare la dose massima di 15 Gy ($D_{100} < 15$ Gy) con una Dose media $< 5-10$ Gy.

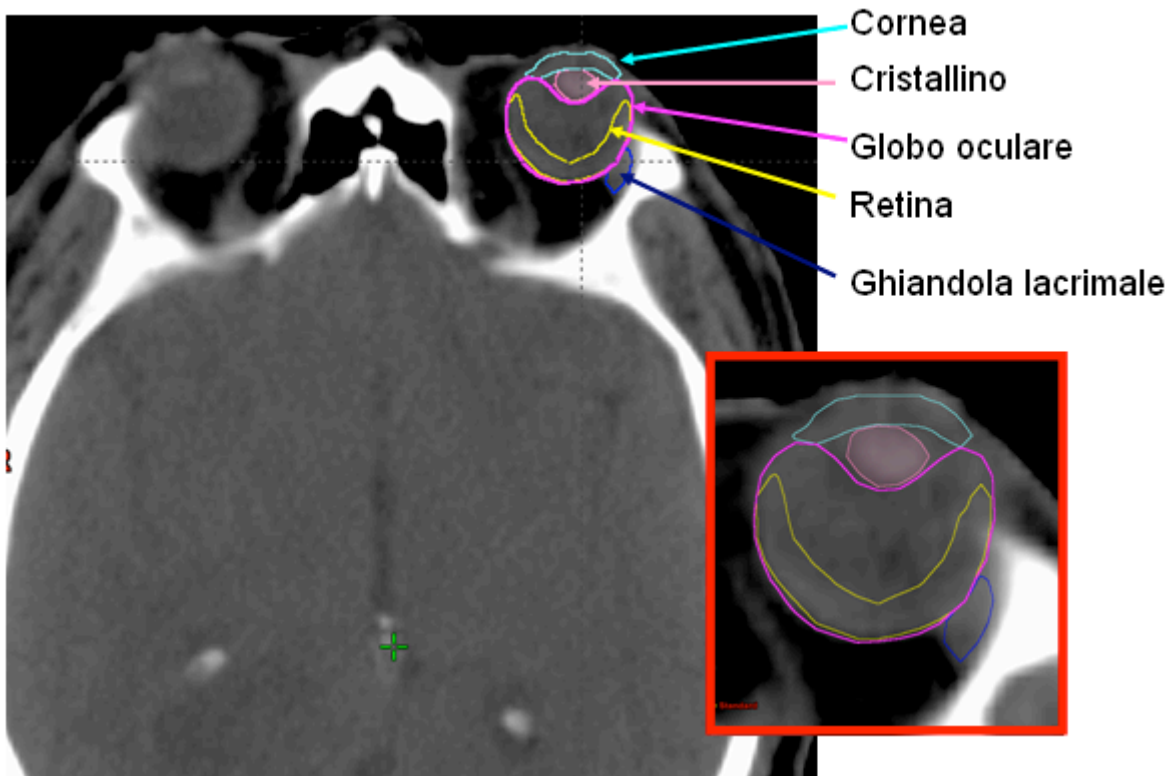
Contouring

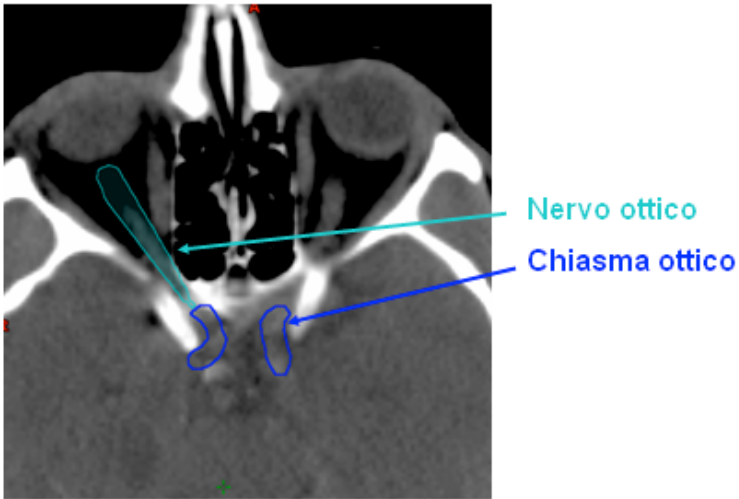
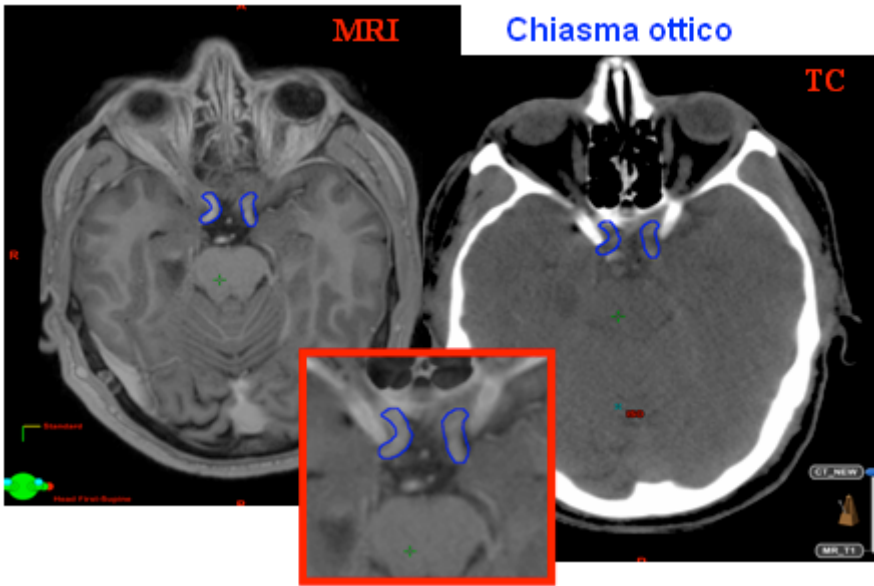
- Cristallino: questa struttura è facilmente identificabile con esame TC-simulazione, anche senza utilizzare procedure particolari.

- Retina e coroide: queste due strutture fanno parte del bulbo oculare ed assieme ai tratti dei nervi ottici intrabulbari ed intraorbitale, sono allocate nella cavità oculare e delimitate sia dai muscoli oculari che dalle strutture ossee. Sono facilmente identificabili sulla TC di centratura.

- Nervi ottici e chiasma: le parti intracanalicolare ed intracranica del nervo ottico e la localizzazione nella sella turcica del chiasma ottico possono essere definite in relazione alle strutture ossee presenti sono strutture molto sottili (< 5 mm di diametro), quindi per poter visualizzare tali strutture in maniera ottimale sono

necessarie scansioni di RMN T1 o T2 pesate ad alta risoluzione (≤ 3 mm). La definizione su scansioni TC dei nervi ottici e del chiasma è difficoltoso, ed è importante che queste strutture siano disegnate in continuità, cioè senza interruzioni nel contornamento). L'appropriato contornamento di tali strutture è facilitato dalla visualizzazione di più sezioni e dall'uso di fusione di immagini (per esempio utilizzando immagini della risonanza magnetica in sezione assiale e coronale per individuare i nervi ottici ed il chiasma e sezioni sagittali di immagini TC per individuare la sella turcica)





Tronco encefalico e midollo spinale

Cenni di anatomia

Il tronco dell'encefalo è quella porzione del SNC posta fra il midollo spinale (porzione cervicale) ed il diencefalo. E' una struttura di cruciale importanza, sia per il passaggio delle fibre nervose ascendenti e discendenti, sia come sede di numerosi nuclei grigi, origine di nervi cranici, sia di nuclei grigi del tronco stesso. Il tronco dell'encefalo consta di tre porzioni, che procedendo in senso caudo-craniale sono: il Bulbo (o midollo allungato), il Ponte e il Mesencefalo.

- **BULBO:** I limiti convenzionalmente stabiliti per il bulbo sono, in basso, il piano immaginario passante a meta' fra l'emergenza del 1° paio di nervi spinali e quella del nervo ipoglosso (XII paio di n. c.); in alto il piano passante per il solco bulbo-pontino. Così' delimitato il bulbo assume una forma di cono tronco capovolto e le sue dimensioni sono circa 25 mm di altezza, 22 mm di larghezza e 14 mm di spessore. Prende contatto anteriormente con il corpo dell'osso occipitale e con l'apice del dente dell'epistrofeo e posteriormente con il cervelletto e con la membrana occipito-atlantoidea. La sua faccia anteriore presenta un solco verticale, fessura mediana anteriore, che è la prosecuzione di quella midollare; tale fessura si presenta interrotta ad un certo punto per la presenza di fibre nervose disposte obliquamente, le quali costituiscono la decussazione delle piramidi, ovvero il punto in cui le fibre cortico-midollari si incrociano fra loro scavalcando la linea mediana. Lateralmente alla fessura mediana anteriore si trovano due rilievi longitudinali denominati piramidi, che in basso si perdono nella decussazione delle piramidi (Fig. 1), ed in alto terminano con il solco Bulbo-Pontino. Anche la fessura longitudinale anteriore termina in alto nel solco bulbo-pontino, a livello del foro cieco. Lateralmente alla piramide, separato dal solco laterale anteriore, si trova il cordone laterale (continuazione di quello midollare) che termina in alto con un rilievo detto oliva bulbare. Dalla fessura mediana anteriore nascono le fibre arciformi esterne che, passando sotto l'oliva descrivendo una concavità superiore, raggiungono il peduncolo cerebellare inferiore. Sulla faccia posteriore del midollo allungato si identificano una superficie inferiore libera ed una superficie superiore che contribuisce a formare il pavimento del IV ventricolo. La superficie libera è percorsa dal solco mediano posteriore, continuazione di quello midollare, lateralmente al quale si identificano i due cordoni posteriori, ciascuno solcato verticalmente dal solco intermedio posteriore, che segna il confine tra il fascicolo gracile, medialmente, e quello cuneato, lateralmente. Questi due fascicoli terminano in alto con due tubercoli: la clava ed il tubercolo cuneato. Le due clave si allontanano un po' verso l'alto, ma rimangono pur sempre unite da una lamella grigia che costituisce il bordo posteriore dell'orifizio di apertura del canale midollare: l'obex. Sempre sulla superficie libera troviamo i peduncoli cerebellari posteriori che, continuando dalla clava a dal tubercolo cuneato, piegano indietro verso il cervelletto. La superficie superiore della faccia posteriore del bulbo ha forma di triangolo capovolto e costituisce il pavimento del IV ventricolo. Essa è percorsa verticalmente dal solco mediano del pavimento del IV ventricolo, lateralmente al quale trovasi l'ala bianca interna, l'ala cinerea e l'ala bianca estrema. A livello del bulbo troviamo l'emergenza di molti nervi cranici. Nei solco bulbopontino, sopra alla piramide, si trova la radice del nervo abducente; dal solco laterale anteriore emergono le radici del nervo ipoglosso; dal solco laterale posteriore le radici del nervo accessorio del vago, del vago stesso e del nervo glosso faringeo; dalla fossetta retrolivare originano il nervo acustico e il nervo facciale.

- **PONTE:** Detto anche ponte del Varolio, è compreso tra i peduncoli cerebrali del mesencefalo in alto ed il bulbo in basso, i cui limiti anatomici sono rispettivamente il solco mesencefalo pontino (depressione orizzontale tra il ponte e peduncoli cerebrali) ed il solco bulbo-pontino. Posteriormente il ponte continua nei peduncoli cerebellari medi, senza apparenti limiti anatomici, per cui il confine convenzionale è costituito dal piano sagittale che passa tra l'emergenza del nervo trigemino e quella del facciale. Le dimensioni del ponte sono all'incirca 2,5 cm di altezza, 3,5 di larghezza e 2,5 di spessore. La faccia anteriore prende contatto con il clivo dell'osso occipitale e con la lamina quadrilatera dello sfenoide; posteriormente è rivolto verso il cervelletto dal quale è separato dal IV ventricolo. La faccia anteriore presenta il solco basilare anteriore, che ha direzione verticale. Lateralmente ad esso si trova la prominente piramidale e poi l'emergenza del nervo trigemino, con le sue radici, quella motoria e quella sensitiva. La faccia posteriore costituisce la porzione superiore del pavimento del IV ventricolo e presenta un solco longitudinale al lato del quale si apprezza il collicolo facciale, l'eminenza acustica ed il locus coeruleus. La superficie ventricolare del ponte è delimitata dai peduncoli cerebellari.

- **MESENCEFALO:** È costituito anteriormente da entrambi i peduncoli cerebrali e dalla lamina quadrigemina posteriormente; queste due strutture sono in diretta continuità. I peduncoli cerebrali, portandosi in alto ed in fuori, penetrano nei rispettivi emisferi cerebrali. Nella loro salita si divaricano

individuando fra loro la fossa interpeduncolare, la quale è occupata da una superficie di sostanza grigia che è la sostanza perforata posteriore, attraversata dai fori vascolari. Ciascun peduncolo è circoscritto medialmente da un solco, che costeggiando la fossa interpeduncolare, si porta in alto ed in fuori ed è detto solco dell'oculomotore, da cui fa emergenza l'omonimo nervo. Lateralmente è delimitato dal solco del mesencefalo. I peduncoli cerebrali sono lunghi circa 1.8cm e larghi 1,4 cm e la loro superficie appare di colore bianco e con delle striature elicoidali espressione di fibre nervose. In avanti contraggono rapporto con la lamina dello sfenoide, lateralmente con il foro ovale del tentorio del cervelletto. La lamina quadrigemina è nascosta tra gli emisferi cerebrali e contrae rapporto con il foro ovale. Misura circa 13 mm per 23 mm, confina inferiormente con i due peduncoli cerebellari superiori, e da cui è separata da un solco trasversale nel quale si trova l'emergenza del nervo trocleare. In alto prende rapporto con la commessura posteriore, nel mezzo e con le estremità posteriori dei talami, sui lati. La lamina quadrigemina presenta quattro rilievi emisferici disposti in due coppie: i tubercoli quadrigemini inferiori e i tubercoli quadrigemini superiori. Gli inferiori sono più bianchi e più piccoli di quelli superiori. Ciascun tubercolo inferiore si continua con il braccio quadrigemino inferiore che si porta al corpo genicolato mediale. Il tubercolo quadrigemino superiore si continua con l'omonimo braccio quadrigemino fino a raggiungere il corpo genicolato- laterale. Il mesencefalo, nel suo interno, in posizione dorsale, presenta l'acquedotto mesencefalico che è un sottile canale che percorre longitudinalmente il mesencefalo in posizione dorsale, al limite tra i peduncoli e la lamina quadrigemina. Esso mette in comunicazione la cavità del III ventricolo che spetta al diencefalo, con il IV ventricolo. Ha calibro variabile, così come la forma; nelle sezioni alte esso appare pressoché triangolare, in quelle basse risulta ellittico o circolare.

ORGANIZZAZIONE INTERNA DEL TRONCO ENCEFALICO:

Il tronco encefalico presenta un'organizzazione interna diversa rispetto a quella del midollo spinale in quanto manca una regolare mielomeria. Tuttavia si rileva una struttura interna cranio-caudale che ricorda quella dei nervi spinali. Nel contesto del tronco reperiamo non solo i nuclei dei nervi encefalici, ma anche altre strutture di sostanza grigia costituenti i nuclei propri del tronco, in quanto non connessi direttamente con fibre dei nervi cranici. In termini di organizzazione generale si possono stabilire analogie fra tronco encefalico e midollo spinale. Nel tronco encefalico si trovano infatti i centri per l'innervazione somatomotrice e somatosensitiva della testa; per questo complesso di centri e di vie, le analogie con il midollo spinale e un'organizzazione segmentaria sono abbastanza evidenti. Per quanto riguarda l'innervazione viscerale, sia effettore che sensitive, il tronco encefalico è sede di importanti centri del sistema parasimpatico che controllano l'attività dei visceri della testa, del collo, del torace e dell'addome. Nel tronco encefalico non si trovano i centri parasimpatici per i visceri pelvici, che sono invece situati a livello sacrale. Anche i centri effettori della componente ortosimpatica effettore che si distribuisce ai visceri della testa ha sede nella porzione più craniale del nucleo intermedio laterale del midollo spinale e si distribuisce attraverso la catena gangliare laterovertebrale e i plessi ortosimpatici perivascolari. Il tronco encefalico differisce dal midollo spinale per una diversa disposizione dei centri e delle vie. La sostanza grigia del tronco encefalico non è raccolta in un'unica formazione, ma è suddivisa in vari nuclei in parte dei nervi encefalici.. A livello del bulbo, del ponte e del mesencefalo si distingue, una parte ventrale, prevalentemente di sostanza bianca, e una parte dorsale, occupata dalle principali formazioni grigie. La porzione ventrale del mesencefalo è detta piede e costituisce, per la sua origine filogenetica più recente, un territorio neoencefalico; la parte dorsale è paleoencefalica e viene detta callotta o tegmento.

NUCLEI PROPRI DEL TRONCO ENCEFALICO: Si tratta di nuclei non direttamente connessi all'origine dei nervi encefalici. I nuclei propri sono intercalati su sistemi proiettivi ascendenti e discendenti che percorrono il tronco encefalico e si trovano inoltre sul decorso di alcune vie sensitive centrali specifiche a partenza da nuclei dei nervi encefalici. Sono distinti in: nuclei propri del bulbo, del ponte e del mesencefalo. A parte è da considerarsi la formazione reticolare, sia per la localizzazione estesa a tutto il tronco encefalico sia per la varietà di connessioni a diverso significato funzionale.

NUCLEI PROPRI DEL BULBO: Sono delle stazioni interposte sul decorso delle vie di senso provenienti dal midollo spinale o dalla porzione craniale. Sono i nuclei del fascicolo gracile e del fascicolo cuneato: si trovano nella parte dorsoinferiore del bulbo, visibili come rilievi superficiali in corrispondenza della clava (nucleo del fascicolo gracile) e del tubercolo cuneato (nucleo del fascicolo cuneato). Nucleo cuneato accessorio: è individuabile lateralmente al nucleo cuneato ed è omologo della colonna dorsale (di Clarke) del midollo spinale. Nucleo del cordone laterale: Si trova nel terzo inferiore del bulbo, lateralmente alla faccia profonda del cordone laterale. Nucleo olivare inferiore: Formazione grigia sita nella porzione infero-ventrale del bulbo, che determina una sporgenza superficiale, lateralmente alle piramidi. Nel nucleo olivare inferiore

si distinguono una parte principale e i due nuclei accessori, le paraolive, mediale e dorsale. Il nucleo olivare principale è una lamina di sostanza grigia ripiegata su se stessa e aperta in direzione mediale dove si trova un ilo che rappresenta il punto di uscita delle fibre; le fibre in arrivo al nucleo si addensano invece in uno strato bianco che circonda la lamina grigia.

- **NUCLEI PROPRI DEL PONTE:**

Sono soprattutto formazioni grigie: i nuclei basilari, intercalati sul decorso di vie nervose che dalla corteccia telencefalica vanno alla corteccia cerebellare; altri nuclei propri si trovano sul decorso della via acustica centrale. Nuclei basilari del ponte: Appaiono come piccole raccolte di neuroni sparse nel piede del ponte, tra i molteplici sistemi di fibre longitudinali e trasversali che decorrono nella sostanza bianca del tronco. Presentano il maggior volume nella parte centrale del piede pontino e in prossimità della callotta. Nucleo olivare superiore, nucleo del corpo trapezoide, nucleo del lemnisco laterale: Sono formazioni grigie intercalate, con diverso significato, sul decorso della via acustica centrale.

- **NUCLEI PROPRI DEL MESENCEFALO:** Sono stazioni intercalate nel decorso di vie discendenti del sistema extra piramidale, siti soprattutto nel tegmento del mesencefalo: il nucleo rosso, i nuclei del fascicolo longitudinale mediale, il nucleo interpeduncolare e la sostanza nera. Nucleo rosso: Localizzato nella callotta mesencefalica, rostralmente raggiunge il diencefalo e la regione subtalamica. Appare tondeggiante e percorsa dalle fibre radicolari del nervo oculomotore comune e da quelle del fascio abducento-interpeduncolare. Nel nucleo rosso si distingue una parte magnicellulare (paleorubrum) localizzata caudalmente e una parte parvicellulare cranialmente (neorubrum). Nuclei mesencefalici del fascicolo longitudinale mediale: Nel mesencefalo e nel diencefalo si trovano nuclei che danno origine ai contingenti più alti di fibre discendenti del fascicolo longitudinale mediale. Essi sono: il nucleo interstiziale (di Cajal), nella parete laterale del III ventricolo in vicinanza dello sbocco dell'acquedotto mesencefalico; il nucleo del tubercolo quadrigemello superiore ed i nuclei delta commessura posteriore, dorsale del tegmento e di Darkschewitsch nella regione pretettale. Nucleo interpeduncolare: è una masserella grigia, impari e mediana, localizzata nel terzo inferiore del mesencefalo, tra i due nuclei rossi, dorsalmente alla fossa interpeduncolare. Sostanza nera: è un nucleo laminare sito tra il piede e la callotta mesencefalica che si estende fino alla regione subtalamica del diencefalo, così chiamato perché ricco di neuroni dal pigmento melanico. Osservandolo in sezione sono individuabili una parte compatta dorsale e una parte reticolare ventrale.

- **FORMAZIONE RETICOLARE:** Essa è una formazione nervosa dalla citoarchitettura caratteristica, costituita da varie tipologie neuronali aggregate in piccoli gruppi nell'ambito di un complesso reticolato di fibre nervose. La formazione reticolare è filogeneticamente antica e nei vertebrati superiori occupa la callotta di tutto il tronco encefalico fino ai primi neuomeri del midollo spinale e all'area subtalamica del diencefalo. Nella parte caudale del bulbo, la formazione reticolare è situata a livello della decussazione delle piramidi e dorsalmente ai nuclei olivari inferiori. Nel ponte essa si trova al centro, ventralmente al pavimento del IV ventricolo e dorsalmente al piede. Nel mesencefalo appare ridotta rispetto al ponte ed è localizzata nel tegmento intorno all'acquedotto mesencefalico e dietro alla sostanza nera. Nel contesto della formazione reticolare del tronco si osservano raggruppamenti di neuroni dal significato di veri e propri nuclei. Nel bulbo si individuano un nucleo reticolare laterale, un nucleo ventrale e un nucleo reticolare gigantocellulare, un nucleo reticolare parvicellulare. Anche nella formazione reticolare pontina sono state distinte varie formazioni nucleari, quali il nucleo reticolare del tegmento pontino o reticolotegmentale, il nucleo centrale superiore. Nel mesencefalo troviamo il nucleo peduncolopontino del tegmento e i nuclei cuneiforme e subcuneiforme, e inoltre alcuni nuclei danno origine a fibre del fascicolo longitudinale mediale, quali il nucleo della commessura posteriore, il nucleo interstiziale di Cajal, il nucleo dorsale del tegmento e il nucleo di Darkschewitsch. Anche la regione periacqueduttale costituisce un nucleo proprio del mesencefalo.

- **NUCLEI DEI NERVI ENCEFALICI:** Sono tutti localizzati nella callotta del tronco encefalico e occupano una posizione caratteristica in relazione al loro significato funzionale. Analogamente alla suddivisione ventrodorsale in quattro regioni (somatomotori, visceroeffettori, viscerosensitivi e somatosensitivi) nella sostanza grigia del midollo spinale, nel tronco encefalico è individuabile una localizzazione nucleare degli stessi territori, ma in senso mediolaterale. A questi si aggiungono nuclei che svolgono funzioni "specifiche" di cui non esiste l'equivalente nel midollo spinale. Così territori del tronco risultano individuabili sulla base di sei zone di localizzazione nucleare. È possibile distinguere la sensibilità viscerale e la sensibilità somatica in generale e specifica.

- **NUCLEI SOMATOMOTORI DEL TRONCO ENCEFALICO:** I nuclei somatomotori del tronco encefalico occupano due sedi: la 1a posizione, dorsomediale, in vicinanza cioè del pavimento del IV ventricolo o dell'acquedotto mesencefalico, e la 2a posizione in sede più ventrolaterale, I nuclei somatomotori del tronco

encefalico appartengono ai nervi del 12°, 11°, 10°, 9°, 7°, 6°, 5°, 4° e 3° paio. Sono costituiti da cellule radicolari di tipo alfa e di tipo gamma.

- **NUCLEI VISCEROEFFETTORI DEL TRONCO ENCEFALICO:** I nuclei visceroeffettori si trovano in posizione dorsale nella calotta del tronco encefalico, lateralmente ai nuclei somatomotori. Costituiscono così la zona visceroeffettrice (o zona 2); fibre visceroeffettrici si trovano nei nervi encefalici del 10°, 9°, 7°, 5° e 3° paio. I nuclei visceroeffettori sono formati da neuroni parasimpatici che inviano fibre effettrici per tutti i visceri della testa, del collo, del torace e dell'addome. Questi neuroni danno origine a fibre pregangliari che fanno sinapsi con i neuroni dei gangli parasimpatici. Pertanto, a tutti i nervi encefalici che contengono una componente visceroeffettrice sono annessi dei gangli parasimpatici.

- **NUCLEI VISCEROSENSITIVI DEL TRONCO ENCEFALICO:** Si trovano lateralmente ai nuclei visceroeffettori e ricevono gli stimoli sensitivi viscerali che afferiscono al tronco encefalico e rientrano nell'ambito della sensibilità viscerale generale e della sensibilità viscerale specifica. La sensibilità dolorifica viscerale viene invece convogliata tramite le connessioni della catena gangliare paravertebrale e trasportata ai centri superiori attraverso il lemnisco spinale. La sensibilità dolorifica dei visceri della testa e l'unica ad afferire al tronco encefalico dove segue la via del lemnisco trigeminale. Non si può dunque distinguere tra vie del dolore somatico e vie del dolore viscerale. Fibre viscerosensitive sono reperibili in tre nervi encefalici: nervo vago, nervo glossofaringeo e nel nervo intermedio.

- **NUCLEI SOMATOSENSITIVI DEL TRONCO ENCEFALICO:** Si trovano ancor più lateralmente dei nuclei viscerosensitivi e possono situarsi dorsalmente oppure ventralmente; individuando così nuclei superficiali e nuclei profondi. Si dividono in nuclei della sensibilità generale e nuclei che fanno parte di sistemi sensitivi specifici.

- **NUCLEI SOMATOSENSITIVI GENERALI:** La sensibilità somatica generale della faccia è di competenza trigeminale, con piccole componenti anche per il 10°, 9° e 7° paio.

- **NUCLEI SOMATOSENSITIVI SPECIFICI:** L'8° paio dei nervi encefalici trasporta al tronco encefalico stimoli specifici della sensibilità somatica. Si distinguono in esso due componenti: il nervo vestibolare e il nervo cocleare. Il nervo vestibolare riceve e trasporta stimoli di gravità e di accelerazione che appartengono alla sensibilità somatica propriocettiva. Il nervo cocleare riceve e trasporta stimoli acustici che rientrano nella sensibilità somatica esteroceettiva.

Dosi di tolleranza

Gli studi attualmente disponibili in letteratura in materia di tossicità tronco-encefalica radio indotta riguardano casistiche limitate, con una numerosità campionaria inferiore a 100 pazienti. Tuttavia, alcuni di essi sono in grado di individuare ugualmente i limiti di dose e le curve dose-volume (DVH) potenzialmente corrispondenti ad un profilo di neurotossicità¹¹⁷⁻¹³⁷. Analisi multivariate hanno dimostrato che una Dmax per il tronco encefalico (TE) >16 Gy costituisce il fattore di rischio più importante per l'insorgenza di una neuropatia cranica tardiva. In termini di modelli matematici/radiobiologici, sulla base del tentativo di *Meeks et al.*¹³⁸ di applicare il modello di Lyman-Kutcher-Berman (LKB), in combinazione con il modello lineare quadratico (LQ), agli outcomes di neurotossicità (neuropatia cranica) e DVH di 118 pazienti sottoposti a radiochirurgia "LINAC-based" per neurinoma del nervo acustico, la QUANTEC review ha di recente individuato valori di NTCP (normal tissue complication probability, secondo i parametri classici del modello LKB $n = 0.16$, $m = 0.14$, con una TD50 pari a 65 Gy e $\alpha/\beta = 3.3$ Gy) pari all' 1%, 13%, 61% e 94%, relativi all'irradiazione di un volume parziale, corrispondente ad un terzo del tronco encefalico, rispettivamente alle dosi di 12.5, 14.2, 16 and 17.5 Gy; mentre la Dmax al TE comporta valori di NTCP pari rispettivamente allo 0.2%, 3.2%, 26% and 68%.

Dal confronto tra dati selezionati relativi alla tolleranza tronco encefalica e constraints di dose estrapolati dal modello LQ, emerge che dosi al TE pari a 54 Gy, erogate secondo uno schema di frazionamento convenzionale, si associano ad un rischio limitato di danni neurologici gravi o permanenti¹³⁹. Piccole porzioni dell'organo (volumi nell'ordine di 1-10 cc), invece, possono essere irradiate con dosi massime di 59 Gy/dose per frazione ≤ 2 Gy. Il rischio sembra aumentare significativamente per dosi >64 Gy, tuttavia non sono disponibili informazioni a sufficienza per stabilire se si possa verificare, in tal caso, un ulteriore effetto volumetrico. Mancano anche informazioni in merito all'intervallo dosimetrico tra 4 e 8 Gy, dal momento che non è ancora nota l'applicabilità delle curve, ottenute mediante il modello LQ a regimi ipofrazionati, relative al suddetto range di valori.

Per quanto riguarda la radiochirurgia stereotassica (SRS), una Dmax al TE = 12.5 Gy sembra associarsi ad un basso rischio neurotossico (<5%), mentre sono necessari studi più a lungo termine per poter affermare con certezza che dosi più alte al TE (15-20 Gy), siano relativamente sicure¹⁴⁰.

La SRS comporta anche un certo rischio di perdita dell'udito. Allo stato attuale non è chiaro se l'organo a rischio (OAR), limitante la dose al volume bersaglio, sia rappresentato dal nervo acustico, la coclea od i nuclei cocleari (localizzati, per l'appunto, a livello tronco encefalico); in generale, l'aumento della dose prescritta aumenta inevitabilmente la dose erogata a tutte queste strutture. Gli outcome di neurotossicità relativi a metastasi tumorali localizzate al tronco encefalico, inoltre, sembrano essere correlati con un ampio range di valori di dose alla periferia del target (9-30 Gy, con un valore medio della stessa dose nell'ordine di 15-20 Gy): gli effetti tossici riportati comprendono emiparesi, atassia, paralisi del nervo facciale e convulsioni, mentre la tossicità di grado 3-4 (i comuni criteri di tossicità contenuti nel Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) classificano il danno tronco encefalico sulla base dei sintomi: Grado 1 – scarsamente sintomatico od asintomatico; Grado 2 – sintomatologia moderata, che non interferenze con le comuni attività quotidiane; Grado 3 – grave interferenza con le attività quotidiane, possibile intervento; Grado 4 – pericolo di vita o disabilità, intervento consigliato; Grado 5 – morte¹⁴¹) non è molto comune, a causa della bassa probabilità di sopravvivenza di questi pazienti (sopravvivenza media 5-11 mesi, per cui la tossicità tardiva da radioterapia encefalica non ha l'opportunità di manifestarsi). Infine, per tumori benigni che esercitano una compressione sul TE, dosi pari a 13 Gy sembrano essere ben tollerate.

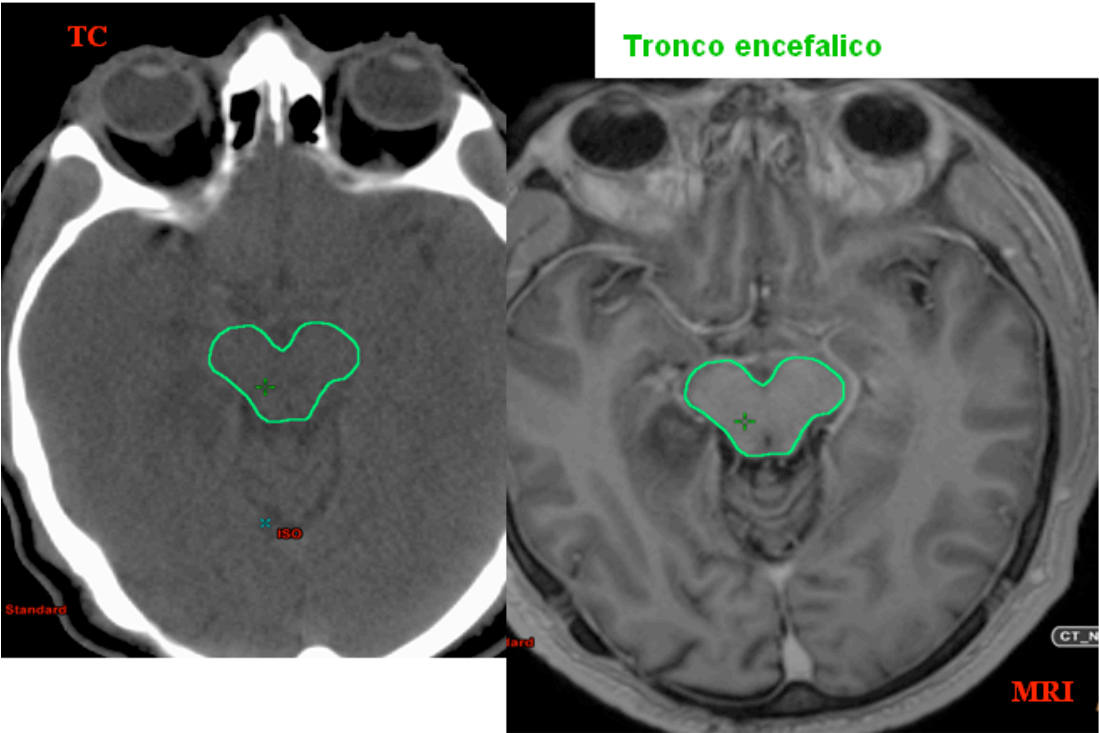
Un incremento degli effetti neurotossici e della rapidità con cui essi si manifestano si riscontra in presenza di volumi bersaglio di dimensioni maggiori, situati nelle immediate vicinanze del tronco encefalico, nonché in assenza di un MRI-based planning¹³⁹, e in relazione al numero di interventi chirurgici ed alla presenza di idrocefalo, diabete ed ipertensione quali comorbidità associate^{119,123,139}.

Nel complesso, basandosi sugli studi attualmente disponibili in letteratura, una Dmax al TE di 10-12 Gy dovrebbe comportare un rischio minimo (<1-2%) di danno d'organo. In particolare, dosi periferiche <12-13 Gy per tumori dell'angolo ponto-cerebellare sembrano minimizzare il rischio di perdita dell'udito. Così, gli autori del QUANTEC in questo caso suggeriscono di limitare la dose periferica a 12-14 Gy per la SRS, mentre per la radioterapia stereotassica (SRT) propongono un protocollo di 21-30 Gy con 3-7 Gy/frazione, sebbene i dati relativi alla SRT siano ancora limitati.

Il vincolo di dose al TE comunemente accettato quando si fa uso della SRS è nell'ordine di 12 Gy. Ne consegue che la Dmax al TE dovrebbe essere mantenuta nel range di 10-12 Gy se possibile; tuttavia, una Dmax al TE più alta può essere ragionevolmente considerata qualora un constraint di dose siffatto comprometta l'erogazione della dose terapeutica al volume bersaglio tanto da rischiare il fallimento della terapia. Importante indicazione a superare la Dmax di 12 Gy al TE potrebbe riguardare, ad esempio, le situazioni in cui si rischia di compromettere il controllo loco-regionale della malattia neoplastica (tumori cerebrali primitivi o maligni), come pure il trattamento della nevralgia trigeminale (quando è possibile che un volume trascurabile di TE riceva dosi >25-50 Gy).

In conclusione, essendo il TE pur sempre parte integrante dell'intero encefalo, si ritiene che comorbidità associate quali il diabete mellito o le malattie collageneo-vascolari, oppure pregressi trattamenti come l'irradiazione whole brain o la chirurgia eseguita prima di SRS/SRT, possano aumentare il rischio di neurotossicità post-radioterapia dell'encefalo. Inoltre, i valori della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa sembrano essere parametri critici nei pazienti con anamnesi positiva per intervento chirurgico in prossimità del TE. Infine, anche convulsioni post-operatorie, fenomeni di apnea e l'ipertensione endocranica possono essere predittori di effetti neurotossici tardivi, così come l'ischemia dovuta all'effetto combinato della neoplasia e/o della chirurgia, e la presenza di eventuali alterazioni strutturali.

Contouring



Orecchio

Cenni di anatomia

L'orecchio umano consta di tre parti:

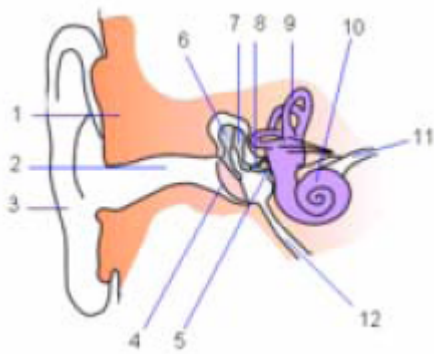
- orecchio esterno: costituito dal padiglione auricolare [3] (formato da cartilagine rivestita dalla cute strettamente adesa ad una membrana sottostante di tessuto connettivo, detto pericondrio [1]) e dal condotto uditivo esterno [2], piccolo cunicolo con pareti lisce provviste di peli e di ghiandole sebacee il cui secreto ha funzione protettiva.
- orecchio medio: costituito dal timpano [4] che è una sottile membrana sensibile alle onde sonore. Le vibrazioni qui raccolte vengono trasmesse a tre ossicini: il martello [6], direttamente a contatto con la membrana del timpano, l'incudine [7] e la staffa [8]. Quest'ultima prende contatto con il labirinto. I tre ossicini sono contenuti nella cassa del timpano, che comunica all'esterno attraverso un piccolo canale lungo 3-4 cm, la Tromba di Eustachio [12], che sbocca nel faringe.
- orecchio interno: è la parte interna dell'apparato stato-acustico, divisibile in due porzioni, il labirinto osseo ed il labirinto membranoso.

Il labirinto osseo presenta una parte centrale cava, detta scala vestibolare, comunicante anteriormente con la coclea [10] e posteriormente con i tre canali semicircolari [9] in cui si trovano i recettori dell'equilibrio o recettori stato-cinetici. La scala vestibolare presenta inoltre due aperture: la finestra ovale [5] e la finestra rotonda.

Dal punto di vista fisiologico, le funzioni principali dell'orecchio sono l'equilibrio e l'udito.

La via vestibolare che coordina la funzione stato-cinetica o dell'equilibrio, origina da neuroni bipolari presenti nel ganglio di Scarpa. I prolungamenti dendritici innervano i recettori, mentre i prolungamenti centrali raggiungono i nuclei vestibolari posti nel midollo allungato.

La via acustica invece origina dal ganglio del Corti, formato anche questo da neuroni bipolari. I prolungamenti dendritici terminano nei recettori, mentre i prolungamenti centrali raggiungono i nuclei cocleari ventrale e dorsale posti nel midollo allungato e nel ponte di Varolio.



Danni da radiazioni

La struttura dell'orecchio può essere divisa in due compartimenti in relazione al potenziale danno da radiazioni: uno costituito dall'orecchio esterno e dall'orecchio medio (formati da tessuti cutanei, cartilaginei ed ossei), l'altro rappresentato dall'orecchio interno, in cui sono prevalenti le strutture nervose. Il danno a carico dell'orecchio esterno-medio si può manifestare con otiti (infezioni) sierose acute e croniche, associate ad edema del condotto uditivo esterno e con necrosi cutanea, cartilaginea ed ossea (osteoradionecrosi dell'osso temporale). La sordità può insorgere anche per rigidità della membrana timpanica e della catena ossiculare (martello/incudine/staffa).

A carico dell'orecchio interno il danno è prevalentemente neurologico e comporta sintomatologia specifica (vertigine e/o perdita dell'udito). Il danno neurologico può interessare anche il V nervo cranico con perdita della funzione motoria e sensoriale.

Dosi di tolleranza

- **orecchio esterno-medio:** l'orecchio esterno-medio è raramente incluso nei volumi di trattamento, anche per la stretta prossimità alle parotidi. Le dosi di tolleranza dell'orecchio esterno-medio dipendono dalle strutture che lo compongono, così il rischio di necrosi cartilaginea pare essere simile allo stesso tipo di danno a carico di altre cartilagini (tipo cartilagine laringea) e quindi una TD 5/5 di 68 Gy ed una TD 50/5 di 79 Gy in frazionamento convenzionale. La tolleranza cutanea è simile a quelle delle strutture cutanee ed in generale buona anche dopo esposizioni a dosi elevate. Le otiti acute sono facilmente gestibili con terapia antibiotica specifica. Si consiglia comunque di non superare la dose di 60 Gy, limite per elevato rischio di comparsa di otite sierosa cronica.

Tab. 1: Dosi di tolleranza di Emami et al. (1991)

Organo	TD _{5/5} (Gy) Volume						TD _{50/5} (Gy) Volume						End point
	1/3		2/3		3/3		1/3		2/3		3/3		
	Clin	Calc	Clin	Calc	Clin	Calc	Clin	Calc	Clin	Calc	Clin	Calc	
Orecchio E/M	30	30	30	30	30	30	40	40	40	40	40	40	Otite sierosa acuta
Orecchio E/M	55	55	55	55	55	55	65	65	65	65	65	65	Otite sierosa cronica
Orecchio E/M	79	78	70	72	70	68	90	89	80	83	80	79	Necrosi cartilaginea
Orecchio Int	-	50	-	50	-	50	-	65	-	65	-	65	Vertigini-sordità

Tab. 2: Dosi di normale tolleranza tissutale con il 95% "confidence interval" (Gy) (dati combinati da Emami ed altri ricercatori):

Organo	TD _{5/5} (1/3) +/- 95%CI	TD _{5/5} (2/3) +/- 95%CI	TD _{5/5} (3/3) +/- 95%CI	TD _{50/5} (1/3) +/- 95%CI	TD _{50/5} (2/3) +/- 95%CI	TD _{50/5} (3/3) +/- 95%CI
Orecchio E/M (otite sierosa acuta)	29.99 (29.99-30)	29.99 (29.99-30)	29.99 (29.99-30)	39.99 (39.99-40)	39.99 (39.99-40)	39.99 (39.99-40)
Orecchio E/M (otite sierosa cronica)	57.30 (54.74-60.87)	56.41 (53.85-58.98)	55.90 (53.33-58.46)	68.66 (66.06-71.22)	67.77 (65.21-70.33)	67.25 (64.69-69.81)
Orecchio E/M (necrosi cart.)	Dati non disponibili					
Orecchio Int	Dati non disponibili					

- **orecchio interno:** La radioterapia (RT) può danneggiare la coclea e le strutture dell'orecchio interno causando una perdita dell'udito di natura neurosensoriale (SNHL)¹⁴²⁻¹⁴⁵, con conseguente compromissione duratura della qualità della vita. La maggior parte della letteratura attualmente disponibile si concentra sulla RT frazionata, su schedule di ipofrazionamento per tumori del distretto testa-collo, e Schwannomi vestibolari. (VS). L'ipoacusia neurosensoriale (SNHL) è tradizionalmente definita come un aumento significativo della soglia di conduzione ossea (BCT) per le frequenze fondamentali del linguaggio parlato: (0,5-4,0 kHz), in un test audiometrico. Tuttavia, è presente una significativa eterogeneità nella valutazione di tale parametro dopo RT frazionata es. per quel che riguarda le frequenze analizzate: valutati (2 o 4 kHz (5,6) e/o le medie tonali pure (PTA) delle frequenze tra 0.5-3.0 kHz)¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Sono inoltre presenti variazioni di valutazione pre e post-trattamento (es, pre-RT: BCT orecchio omolaterale (10) o post-RT: BCT orecchio controlaterale (5), o gli standard audiometrici età specifici); (c) o infine la variazione di BCT (Δ BCT), definita come " clinicamente significativa" (ad esempio, 20 dB (5, 6), 15 dB (7, 8) o 10 dB¹⁴⁹. Il grado di perdita dell'udito dopo irradiazione per neoplasie del distretto cervico-cefalico, è maggiore a frequenze più alte, Sebbene cambiamenti precoci della funzione uditiva possono essere transitori, la SNHL sembra aumentare continuamente nel tempo¹⁵⁰. La funzionalità uditiva dopo radiochirurgia (SRS) per VS viene valutata utilizzando la Gardner-Robertson hearing scale (GRHS) *fig.1* che comprende PTA e punteggi di discriminazione vocale (SD)¹⁵¹. SNHL acuta è stata riportata dopo SRS¹⁵², ma non dopo RT frazionata.

Una compromissione dell'udito è stata riportata entro 3-24 mesi dopo la singola frazione SRS^{152,153}, con un tempo medio di insorgenza di 4 mesi^{153,154}. Anche se può verificarsi già a 3 mesi dopo il completamento della RT frazionata, la latenza mediana è 1,5-2,0 anni¹⁵⁵.

Gardner-Robertson Hearing Scale

Grade	PTA (dB)	SD (%)
I: Good	0-30	70-100
II: Serviceable	31-50	50-69
III: Non-serviceable	51-90	5-49
IV: Poor	90-100	1-4
V: Deaf	0	0

PTA = pure tone average

SD = speech discrimination score

Una definizione di precisi rapporti dose volume per la coclea risulta essere difficoltosa proprio a causa delle sue esigue dimensioni. Diversi studi hanno cercato di correlare la dose media o mediana all'ipoacusia neurosensoriale persistente.

*Pan et al.*¹⁴⁹ hanno studiato prospetticamente l'insorgenza dell'aumento della BCT in 31 pazienti 1 e 36 mesi dopo una RT monolaterale con frazionamento standard utilizzando come riferimento i cambiamenti osservati nell'orecchio controlaterale (Δ BCTs) con soglie di BCT comprese tra (0,25-8 kHz). Δ BCTs > 10 dB sono stati osservati molto raramente a meno che la differenza della dose media cocleare (quindi tra coclea ipsilaterale al trattamento e controlaterale) non fosse superiore o uguale a 45 Gy. Le dosi assolute alla coclea controlaterale variavano tra 0,5 e 31.3 Gy (media, 4.2 Gy). *Honore et al.*¹⁵⁵ hanno stimato in modo retrospettivo la dose cocleare media in 20 pazienti con tumore del distretto testa-collo (1,8-4,3 Gy / frazione) e osservata Δ BCT (7-79) mesi post-RT. La distribuzione di dose è stata elaborata sulla TC del paziente o su fantoccio. Una relazione dose-risposta è stata osservata per Δ BCT > 15 dB a 4 kHz, ma non ad altre frequenze. *Chen et al.*¹⁵⁶ hanno studiato retrospettivamente 22 pazienti trattati con RT per il ca. nasofaringeo (1,6-2,3 Gy/frazione e chemioterapia concomitante / adiuvante) e studiata la Δ BCT (12-79 mesi) post-RT. Un aumento significativo dell'incidenza di NSHL è stata evidenziata: (Δ BCT \geq 20 dB per una singola frequenza o \geq 10 per 2 frequenze consecutive) per frequenze comprese tra 0,5 e 4 kHz, per dosi media cocleare > ai 48 Gy. *Van der Putten et al.*¹⁵⁷ hanno valutato in modo retrospettivo Δ BCT 2-7 anni dopo la RT in 21 pazienti con tumore monolaterale della parotide trattati con frazionamento pari a 1,8-3,0 Gy/frazione. Utilizzando i parametri audiometrici dell'orecchio controlaterale come controllo è emersa un'incidenza di SNHL (Δ BCT > 15 dB in più di 3 frequenze in un range tra 0.25 e 12 kHz è quando la dose media alla coclea era > 50 Gy. *Oh et al.*¹⁵⁸ hanno valutato in maniera prospettica in 25 pazienti con carcinoma rinofaringeo la Δ BCT (0,25-4 kHz) a 3-12 mesi post-RT (2 Gy/frazione). In questo studio, le dosi dell'orecchio interno erano elevate (63-70 Gy) e l'ipoacusia (Δ BCT \geq 15 db dall'iniziale) era correlata alla dose totale all'orecchio interno

SRS per Schwannomi vestibolari (VS)

Rapporto volume/lunghezza: Premettendo ancora una volta che una corretta analisi dose-volume non è fattibile a causa delle esigue dimensioni dell'organo e la scarsa visibilità dello stesso, dettata anche dalla differenza di spessore delle fette TC negli studi analizzati (in alcuni molto al di sopra di 1mm). Tuttavia, la posizione e la lunghezza dell'ottavo paio di nervi cranici coinvolti dalla neoplasia e la dose marginale al nervo cocleare¹⁵⁹ sembrano essere correlati all'insorgenza di danno acustico. Per esempio, il nervo cocleare può ricevere meno dose se si trova sulla superficie del tumore rispetto ad una posizione centrale, inglobato dalla lesione. Inoltre è emerso come i trattamenti radiochirurgici risultano essere meno gravati da tossicità se effettuati su lesioni inferiori a <3 cm¹⁶⁰.

Quando SRS è usato per trattare VS intracanalicolari con una lunghezza effettiva irradiata del nervo di 4-12mm, né la posizione del tumore nel canale uditivo interno (laterale VS mediale) né la lunghezza del nervo correlano con la conservazione a lungo termine dell'udito. Tuttavia, la dose marginale al tumore risultava significativa per l'insorgenza di NHSL¹⁶¹. Così dicasi pure per la dose al tumore che si estende oltre il volume della neoplasia stessa, all'interno del canale uditivo interno

Quest'ultima individuata come fattore prognostico principale per lesioni del nervo cocleare⁹⁷. Inoltre un volume del tumore intracanalicolare (<100mm³ vs \geq 100mm³) e la dose integrata intracanalicolare

(dose*volume). Sono in grado di influenzare l'insorgenza di sordità neurosensoriale per trattamenti radiochirurgici ¹⁶⁰.

Effetto della dose totale: In uno studio i pazienti che ricevevano una dose massima media al nucleo pontino dell'VIII nervo cranico di 6.9 Gy e una dose cocleare media di 9.1 Gy, non presentavano danni all'udito, mentre quelli che ricevevano 7,8 Gy e 11.1 Gy presentavano danni ¹⁶². In un altro lavoro, la funzionalità uditiva veniva preservata nel 100% dei pazienti che ricevevano una dose marginale alla neoplasia ≤ 14 Gy, crollando al 20% sopra i 14 Gy 20% ¹⁵¹. In altri studi vengono presentati differenti cut-off di dose marginale 10–16 (vs. 25) Gy ¹⁶³, and 12–14 (vs. 16–20) Gy ¹⁶⁴⁻¹⁶⁵. Comunque tendenzialmente i 14 Gy sembrano essere gravati da scarsa tossicità. inoltre è opportuno ricordare come tali dati si confermino nello studio di *Milano et al.* ¹⁶⁶. Nel quale vengono analizzati separatamente 4 lavori ¹⁶⁷⁻¹⁷⁰ con follow-up mediani dai 35 ai 93 mesi, dove si evidenzia una riduzione della preservazione d'organo e conseguente aumento dei tassi di ipoacusia neurosensoriale raggiungendo specificatamente la dose periferica di 14 Gy, per trattamenti di neurinomi dell'acustico. La rappresentazione nomografica degli studi in analisi risalta tale affermazione e potrebbe risultare d'aiuto al clinico per la sua scelta terapeutica.

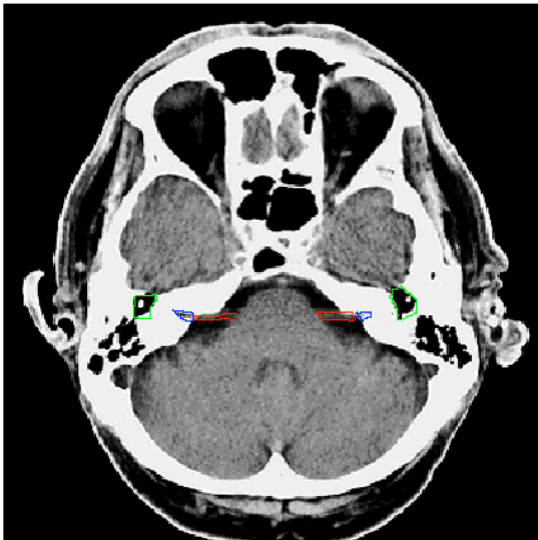
Raccomandazioni:

- orecchio esterno-medio (danno acuto): TD 5/5 30 Gy e TD 50/5 40 Gy in frazionamento convenzionale
- orecchio esterno-medio (danno cronico): TD 5/5 50 Gy e TD 50/5 65 Gy in frazionamento convenzionale
- orecchio interno: in generale YD 5/5 50 Gy e TD 50/5 65 Gy in frazionamento convenzionale. Nello specifico, per la coclea, si consiglia di mantenere la dose media al di sotto dei 45 Gy in modo da minimizzare il rischio di SNHL o in maniera estremamente precauzionale al di sotto dei 35 Gy. Più in generale non emergendo un limite di dose dai lavori analizzati, il suggerimento è quello di mantenersi sempre sulle dosi più basse specialmente in regimi che prevedono la somministrazione di chemioterapia concomitante con Cisplatino. Per trattamenti SRS per VS si consiglia di mantenere la dose marginale al tumore compresa tra 12 e 14 Gy. Un trattamento radiochirurgico dovrebbe essere effettuato su lesioni < a 3 cm. Un ipofrazionamento suggerito per VS, in grado di fornire un soddisfacente controllo del tumore e preservare l'udito non dovrebbe superare i 21-30 Gy di dose totale con 3-7 Gy/frazione per una durata totale di circa 3-10 giorni, sebbene i dati su questo tipo di frazionamento siano fortemente limitati.

Contouring

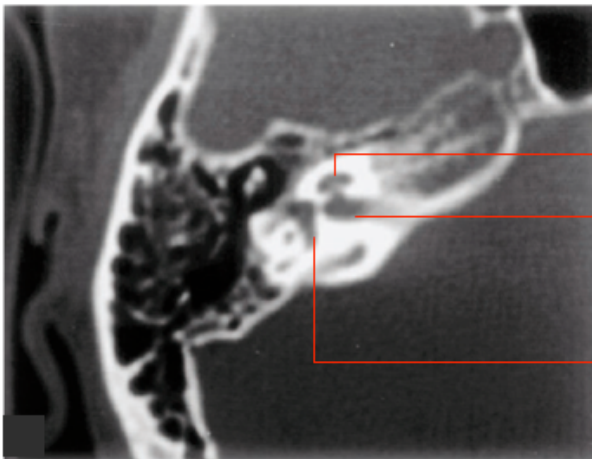
Alla luce di quanto premesso sulla tolleranza delle strutture dell'orecchio esterno-medio ed interno, la struttura che necessita di essere identificato e risparmiato durante la pianificazione di un trattamento radioterapico è la coclea.

La coclea è un organo di dimensioni estremamente ridotte, il suo volume può variare da 0,13 a circa 0,90 ml. Per la definizione del volume cocleare è dunque opportuno trovare dei limiti anatomici. Pertanto è consigliato (in relazione alla regione anatomica) utilizzare una finestra per l'osso. Nella slice craniale possiamo individuare il canale acustico interno (IAC) o meato acustico interno, nel quale, con la finestra per il parenchima cerebrale, è possibile in alcuni casi visualizzare le voluminose emergenze del VII e VIII nc medialmente. Lateralmente è visibile l'antro mastoideo.



- VII e VIII nc. ■
- Antro mastoideo ■
- IAC ■

La slice successiva in dettaglio mostra l'apparato cocleovestibolare contenuto nel labirinto osseo, che avvolge la coclea costituendone il limiti anteriore e laterale. Il limite posteriore è costituito dallo IAC mentre quello postero laterale dal vestibolo.

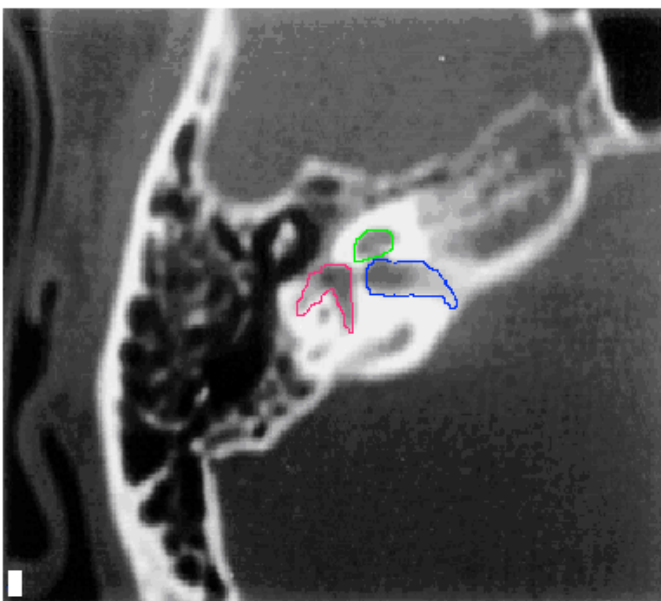


Coclea

IAC

Vestibolo

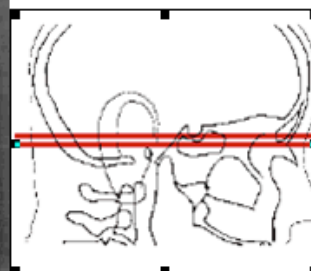
Di seguito il dettaglio in contouring



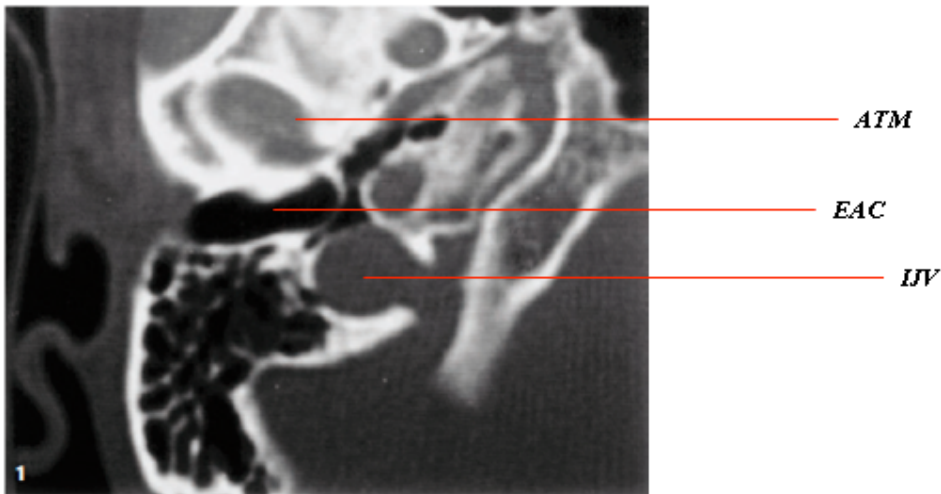
Coclea ■

Vestibolo ■

IAC ■



La slice caudale in dettaglio presenta, ben riconoscibile il canale uditivo esterno (EAC), dove in alcuni casi, sempre utilizzando la finestra per l'osso è visibile anteriormente l'ATM e postero-medialmente la vena giugulare interna (IJV).

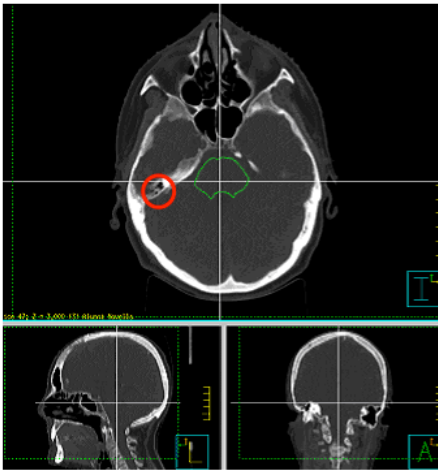


Infine esempio delle strutture descritte individuabili tutte sulla stessa slice

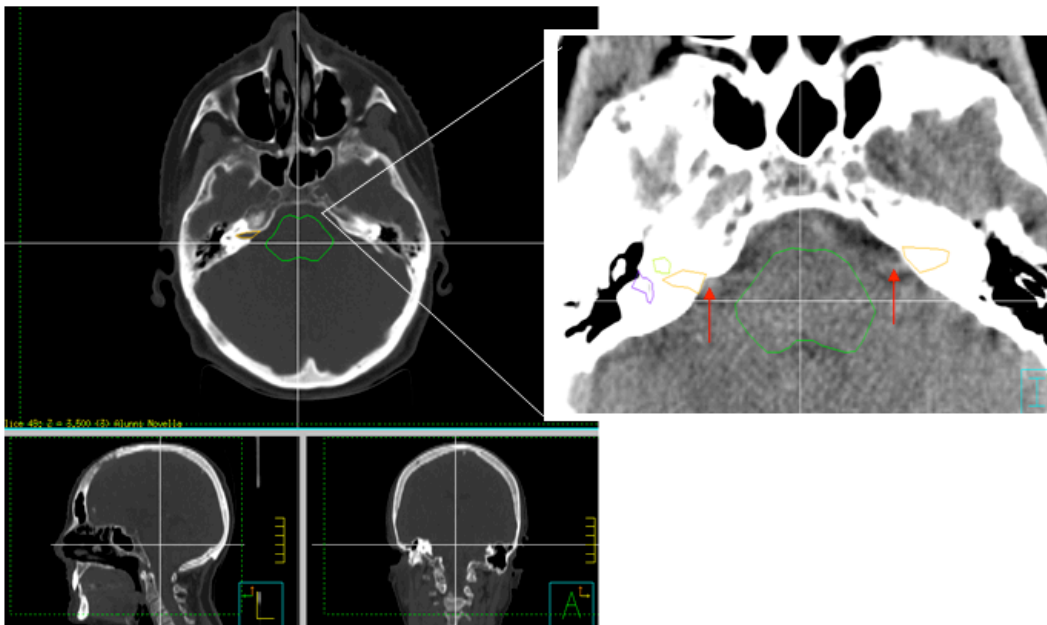


Consigli per la contornazione:

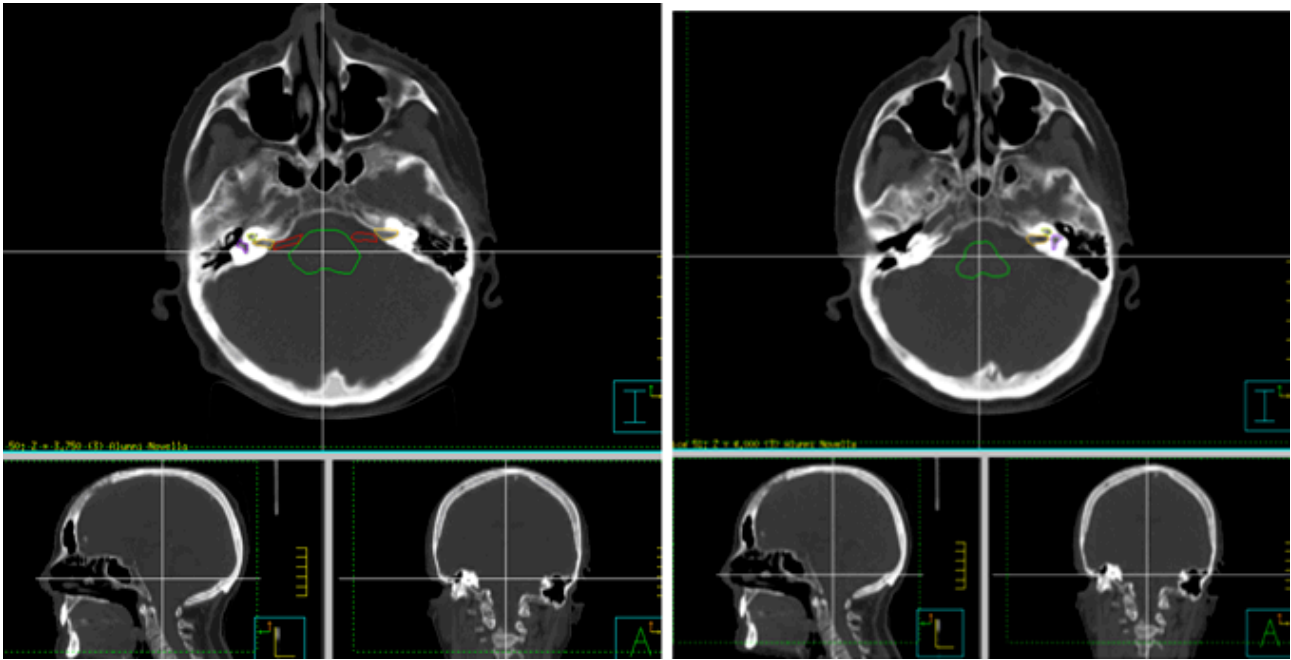
- Individuare cranialmente l'inizio del processo mastoideo dell'osso temporale (in rosso) nella sua porzione petrosa; nelle sezioni coronali e sagittali è possibile vedere il livello a cui si trovano le strutture in questione.
- Visualizzare i rapporti con il tronco encefalico (ponte), in verde.



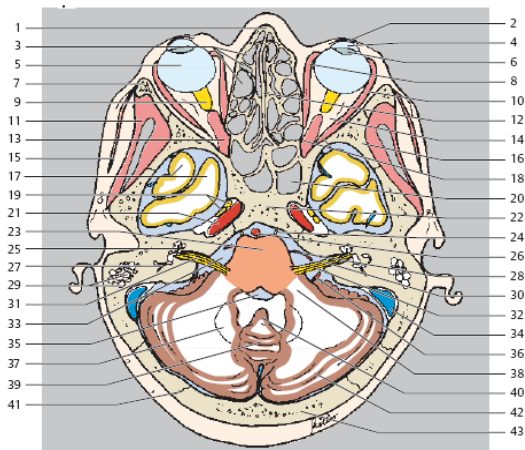
- Individuare causalmente il canale uditivo interno. Nel dettaglio si possono localizzare, con la finestra per il parenchima encefalico, le due emergenze del VII e VIII nc evidenziate dalla freccia rossa.



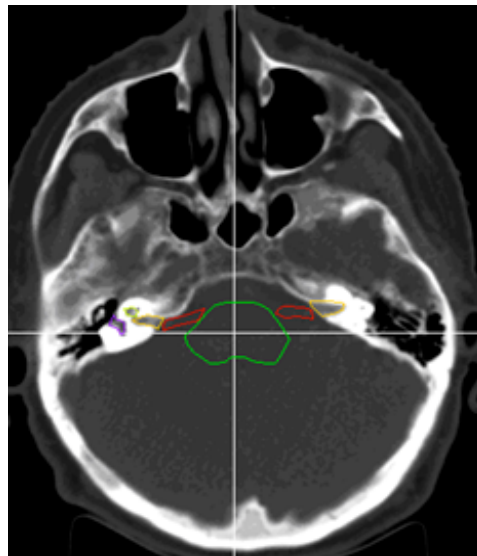
- Nella slice sottostante, appaiono distintamente a dx le 3 strutture della coclea (giallo), vestibolo (viola) e IAC (arancio). L'immagine mostra in verde il tronco encefalico (ponte) e l'emiapparato cocleovestibolare di sx.



- La tavola anatomica seguente mostra nel dettaglio le strutture individuabili a questo livello in FCP

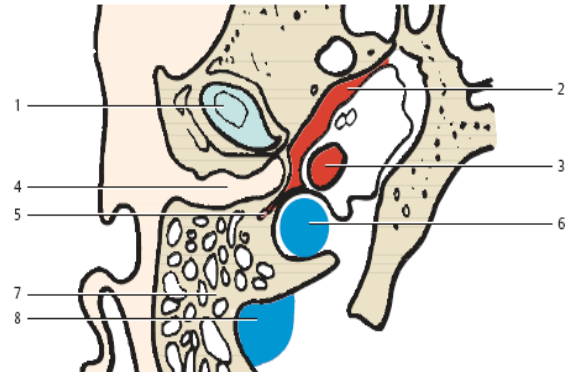
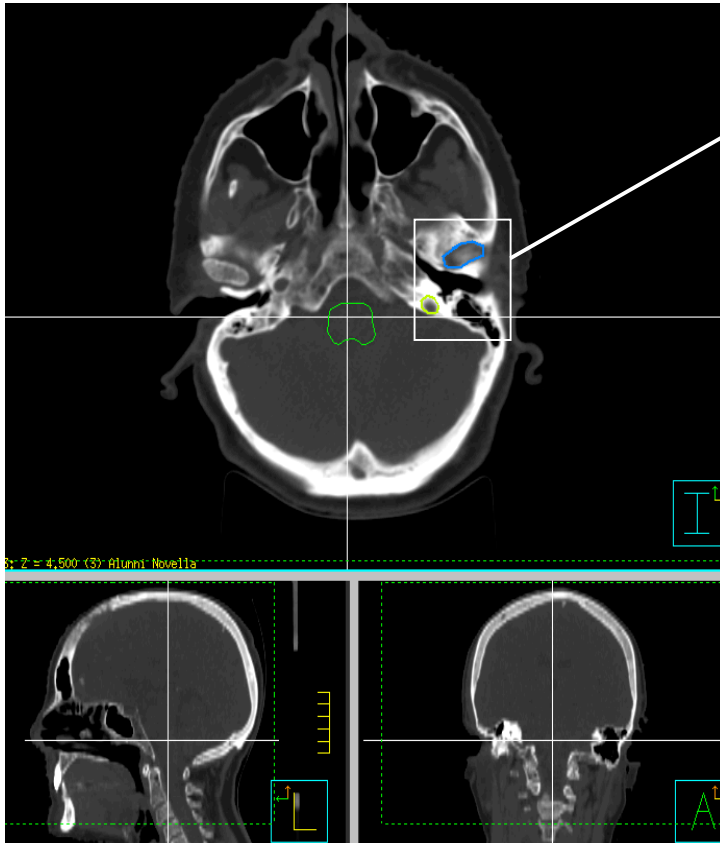


- | | |
|---|--|
| 11 Temporal muscle | 27 Posterior semicircular canal |
| 12 Nasal septum | 28 Superior cerebellar artery |
| 13 Superior rectus muscle and levator palpebrae superioris muscle | 29 Mastoid cells |
| 14 Retro-orbital fatty tissue | 30 Facial nerve (VII) and intermediate nerve |
| 15 Temporoparietal muscle | 31 Internal acoustic meatus |
| 16 Sphenoidal bone | 32 Vestibulocochlear (auditory) nerve (VIII) |
| 17 Temporal pole | 33 Pontocerebellar cistern |
| 18 Superior orbital fissure | 34 Sigmoid sinus |
| 19 Maxillary and mandibular nerves | 35 Fourth ventricle |
| 20 Sphenoidal sinus | 36 Anterior inferior cerebellar artery |
| 21 Internal carotid artery | 37 Dentate nucleus |
| 22 Clivus | 38 Middle cerebellar peduncle |
| 23 Pons | 39 Vermis of cerebellum |
| 24 Abducent nerve (VI) | 40 Uvula of vermis |
| 25 Cochlea | 41 Lambdoid suture |
| 26 Basilar artery | 42 Caudal lobule of cerebellum |
| | 43 Occipital bone |



Moeller, Reif: Atlas of sectional anatomy. Vol 1, III ed.

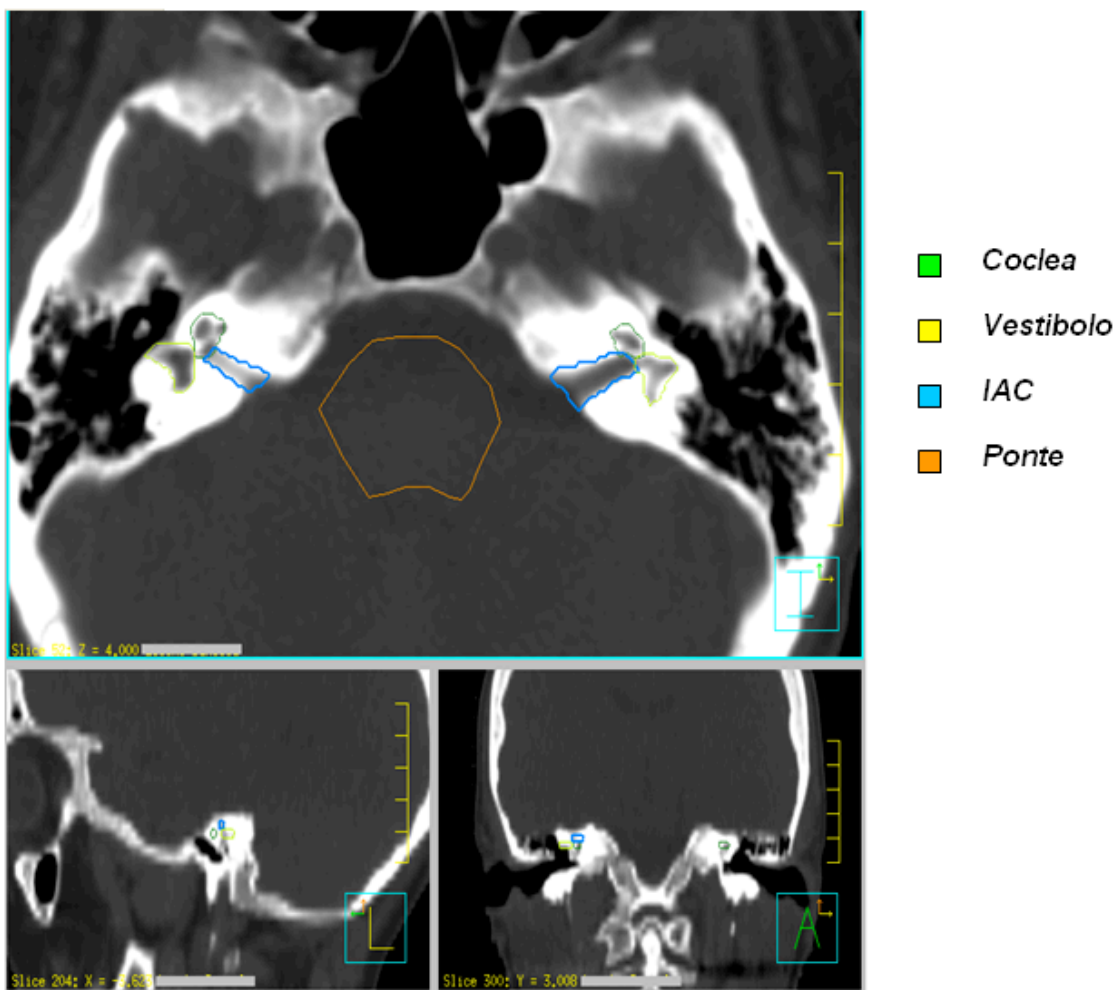
- Infine, caudalmente sono visibili il condilo mandibolare e l'ATM (in celeste) e la vena giugulare interna (in giallo), costituenti il limite inferiore dell'apparato cocleovestibolare..



- | | |
|---|----------------------------------|
| 1 Temporomandibular joint (glenoid roof and articular disc) | 9 Carotid canal |
| 2 Pharyngotympanic tube (auditory tube) | 10 Malleus (handle) |
| 3 Internal carotid artery | 11 Tensor tympani muscle (canal) |
| 4 External acoustic meatus | 12 Middle ear |
| 5 Facial canal | 13 Incus (long limb) |
| 6 Internal jugular vein | 14 Cochlea (basal turn) |
| 7 Mastoid process | 15 Sinus tympani |
| 8 Sigmoid sinus | 16 Vestibular aqueduct |
| | 17 Round window |

Moeller, Reif: Atlas of sectional anatomy. Vol 1, III ed

In conclusione un esempio di apparato cocleovestibolare contornato bilateralmente sulla stessa slice, nelle 3 ricostruzioni.



Bibliografia

1. Lax I, Karlsson B. Prediction of complications in gamma knife radiosurgery of arteriovenous malformation. *Acta Oncol* 1996; 35:49–55.
2. Voges J, Treuer H, Sturm V, et al. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36: 1055–1063.
3. Miyawaki L, Dowd C, Wara W, et al. Five year results of LINAC radiosurgery for arteriovenous malformations: Outcome for large AVMS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44: 1089–1106.
4. Chin LS, Ma L, DiBiase S. Radiation necrosis following gamma knife surgery: A case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. *J Neurosurg* 2001; 94:899–904
5. Nakamura JL, Verhey LJ, Smith V, et al. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1313–1319.
6. Barker FG II, Butler WE, Lyons S, et al. Dose-volume prediction of radiation-related complications after proton beam radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2003;99:254–263.
7. Friedman WA, Bova FJ, Bollampally S, et al. Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery* 2003;52:296–307.

8. Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjan A, et al. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:452–464.
9. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:419–424.
10. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, et al. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: Multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:485–490.)
11. Flickinger JC. An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17:879–85.
12. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D. Dose–volume considerations in radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991;57:99–105.
13. Flickinger JC, Lunsford LD, Wu A, Kalend A. Predicted dose–volume isoeffect curves for stereotactic radiosurgery with the 60Co gamma unit. *Acta Oncol* 1991;30:363–7.
14. Flickinger JC, Schell MC, Larson DA. Estimation of complications for linear accelerator radiosurgery with the integrated logistic formula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:143–8.
15. Flickinger JC, Steiner L. Radiosurgery and the double logistic product formula. *Radiother Oncol* 1990;17:229–37
16. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:291–298
17. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363:1665–72.
18. Shehata MK, Young B, Reid B, Patchell RA, St Clair W, Sims J, et al. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases < or =2 cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:87–93.
19. Voges J, Treuer H, Sturm V, Buchner C, Lehrke R, Kocher M, et al. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1055–63.
20. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, Wessels BW, Pillai K, Maciunas RJ, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:419–24.
21. Chin LS, Ma L, DiBiase S. Radiation necrosis following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. *J Neurosurg* 2001;94:899–904.
22. Friedman WA, Bova FJ, Bollampally S, Bradshaw P. Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery* 2003;52:296–307.
23. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:996–1001
24. Miyawaki L, Dowd C, Wara W, Goldsmith B, Albright N, Gutin P, et al. Five year results of LINAC radiosurgery for arteriovenous malformations: outcome for large AVMS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1089–106.
25. Nakamura JL, Verhey LJ, Smith V, Petti PL, Lamborn KR, Larson DA, et al. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1313–9.
26. Kim YJ, Cho KH, Kim JY, Lim YK, Min HS, Lee SH, et al. Single-Dose Versus Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011.
27. Feuvret L, Vinchon S, Lamproglou I, Lang P, Assouline A, Hemerey C, et al. Trifractionated stereotactic radiotherapy for large single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:S284.
28. Shrieve DC, Hazard L, Boucher K, Jensen RL. Dose fractionation in stereotactic radiotherapy for parasellar meningiomas: radiobiological considerations of efficacy and optic nerve tolerance. *J Neurosurg* 2004;101(Suppl 3):390–5.
29. Vernimmen FJ, Slabbert JP. Assessment of the alpha/beta ratios for arteriovenous malformations, meningiomas, acoustic neuromas, and the optic chiasma. *Int J Radiat Biol* 2010;86:486–98

30. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, Sauer R, Grabenbauer G. Phase II trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity. *Radiother Oncol* 2006;81:18–24
31. Fahrig A, Ganslandt O, Lambrecht U, Grabenbauer G, Kleinert G, Sauer R, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases – results from three different dose concepts. *Strahlenther Onkol* 2007;183:625–30
32. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; 39:789–796.
33. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al., for the United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: Results of a multicentre randomised trial. *Eur J Cancer* 1997;33:1752–1758.
34. Steinvorth S, Wenz F, Wildermuth S, et al. Cognitive function in patients with cerebral arteriovenous malformations after radiosurgery: Prospective long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1430–1437.
35. Steinvorth S, Welzel G, Fuss M, et al. Neuropsychological outcome after fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for base of skull meningiomas: A prospective 1-year follow-up. *Radiother Oncol* 2003;69:177–182.
36. Khuntia D, Brown P, Li J, et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 2006;24: 1295–1304.
37. Armstrong C, Ruffer J, Corn B, et al. Biphasic patterns of memory deficits following moderate-dose partial-brain irradiation: Neuropsychologic outcome and proposed mechanisms. *J Clin Oncol* 1995;13:2263–2271.
38. Li J, Bentzen SM, Renschler M, et al. Regression after whole brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007;25:1260–1266.
39. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, et al. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: Initial prospective findings. *Neurology* 2002;59:40–48.
40. Vigliani MC, Sichez N, Poisson M, et al. A prospective study of cognitive functions following conventional radiotherapy for supratentorial gliomas in young adults: 4-Year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:527–533.
41. Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, et al. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: Effect of prophylactic cranial irradiation. *Cancer* 2008;112:589–595.
42. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:183–190.
43. Klein M, Heimans J, Aaronson N, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: A comparative study. *Lancet* 2002;360:1361–1368.
44. Gregor A, Cull A, Traynor E, et al. Neuropsychometric evaluation of long-term survivors of adult brain tumours: Relationship with tumour and treatment parameters. *Radiother Oncol* 1996;41:55–59.
45. Kleinberg L, Wallner K, Malkin MG. Good performance status of long-term disease-free survivors of intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:129–133.
46. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483–2491.
47. Scocianti S, Detti B, Cipressi S, Iannalfi et al. Changes in neurocognitive functioning and quality of life in adult patients with brain tumors treated with radiotherapy. *J Neurooncol.* 2012 Jun;108(2):291-308.
48. Meyers CS, Smith JA, Bezjak A et al (2004). Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 22: 157-165
49. Regine WF, Scott C, Murray K et al. (2001) Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated fractionation vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy: an analysis from radiation therapy group study 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:711-717

50. Aoyama H, Tago M, Kato N et al (2007) Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1388–1395
51. Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al (2009) Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole brain irradiation: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 10:1037–1044
52. Graham PH, Bucci J, Browne L (2010) Randomized comparison of whole brain radiotherapy, 20 Gy in four daily fractions versus 40 Gy in 20 twice-daily fractions, for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:648–654; 37
53. Soffiatti R, Mueller M, Abacioglu S et al (2010) Quality of life results of an EORTC phase III randomized trial of adjuvant whole brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases of solid tumors. *J Clin Oncol* 28:15
54. Scott C, Suh J, Stea B, Nabid A, Hackman J (2007) Improved survival, quality of life and quality-adjusted survival in breast cancer patients treated with efaproxiral (Efaproxyn) plus whole radiation therapy for brain metastases. *Am J Clin Oncol* 30:580–587
55. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT et al (2002) Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in longterm survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 20:485–493
56. Soussain C, Ricard D, Fike JR et al (2009) CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 374:1639–1651
57. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U et al (2011) Adjuvant whole brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1–3 cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 29:134–141
58. Roos DE, Wirth A, Burmeister BH et al (2006) Whole brain irradiation following surgery or radiosurgery for solitary brain metastases: mature results of a prematurely closed randomized Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 98.05). *Radiother Oncol* 80:318–322
59. Tofilon PJ, Fike JR (2000) The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiat Res* 153:357–370
50. Monje ML, Palmer T (2003) Radiation injury and neurogenesis. *Curr Opin Neurol* 16:129–134
60. Monje ML, Palmer T (2003) Radiation injury and neurogenesis. *Curr Opin Neurol* 16:129–134
61. Shors TJ, Miesgaes G, Beylin A, Whao M, Rydel T, Gould E (2001) Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature* 410:372–376
52. Byrne TN (2005) Cognitive sequelae of brain tumor treatment. *Curr Opin Neurol* 18:662–666.
63. Rola R, Raber J, Rizk A et al (2004) Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice. *Exp Neurol* 188:316–330
64. Gondi V, Tome` WA, Marsh J et al (2010) Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole brain radiotherapy: safety profile for RTOG 0933. *Radiother Oncol* 95:327–331.
65. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J (1998) Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 16:859–863; 62.
66. Bessell EM, Lo´pez-Guillermo A, Villa` S et al (2002) Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol* 20:231–236.
67. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE (2006) Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 24:4570–4574.
68. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM (2000) Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 18:3144–3150.
69. Abrey LE, Correa DD (2005) Treatment-related neurotoxicity. *Hematol Oncol Clin N Am* 19:729–738.
70. Fisher B, Seiferheld W, Schultz C et al (2005) Secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group study (RTOG) 9310: an intergroup phase II combined modality treatment of primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 74:201–205.
71. O’Brien PC, Roos DE, Pratt G et al (2006) Combined-modality therapy for primary central nervous system lymphoma: long-term data from a Phase II multicenter study (Trans-Tasman Radiation Oncology Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:408–413.

72. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC et al (2002) Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous lymphoma. Radiation Therapy Oncology Group 93–100. *J Clin Oncol* 21:4643–4648.
73. Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H et al (2003) High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol* 21:4483–4488.
74. Harder H, Holtel H, Bromberg JE et al (2004) Cognitive status and quality of life after treatment for primary CNS lymphoma. *Neurology* 62:544–547
75. Montemurro M, Kiefer T, Schüller F et al (2007) Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamato-Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann Oncol* 18:665–671.
76. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al (2009) High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 374:1512–1520.
77. Lai R, Abrey LE, Rosenblum MK, DeAngelis LM (2004) Treatment-induced leukoencephalopathy in primary CNS lymphoma: a clinical and autopsy study. *Neurology* 62: 451–456.
78. Shibamoto Y, Hayabuchi N, Hiratsuka J et al (2003) Is wholebrain irradiation necessary for primary central nervous system lymphoma? Patterns of recurrence after partial-brain irradiation. *Cancer* 97:128–133.
79. Shaw EG, Rosdhal R, D’Agostino RB et al (2006) Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life. *J Clin Oncol* 24:1415–1420.
80. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC et al (2002) Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous lymphoma. Radiation Therapy Oncology Group 93–100. *J Clin Oncol* 21:4643–4648.
81. Henriksson R, Asklund T, Poulsen HS (2011) Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: a review. *J Neurooncol* 104:639–646.
82. Corn BW, Wang M, Fox S et al (2009) Health related quality of life and cognitive status in patients with glioblastoma multiforme receiving escalating doses of conformal three dimensional radiation on RTOG 98-03. *J Neurooncol* 95:247–257.
83. Veilleux N, Goffaux P, Boudrias M et al (2010) Quality of life in neurooncology-age matters. *J Neurosurg* 113:325–332.
84. Klein M, Taphoorn MJ, Heimans JJ et al (2001) Neurobehavioral status and health-related quality of life in newly diagnosed high grade glioma patients. *J Clin Oncol* 19:4037–4047.
85. Talacchi A, Santini B, Savazzi S, Gerosa M (2011) Cognitive effects of tumour and surgical treatment in glioma patients. *J Neurooncol* 103:541–549.
86. Yung WK, Albright RE, Olson J et al (2000) A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83:588–593.
87. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L et al (2007) Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356:1527–1535.
88. Hottinger AF, Yoon H, DeAngelis LM, Abrey LE (2009) Neurological outcome of long-term glioblastoma survivors. *J Neurooncol* 95:301–305
89. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, et al. Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: How location affects outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:273–278.
90. Lee AW, Kwong DL, Leung SF, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: Significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:75–85.
91. Ruben JD, Dally M, Bailey M, et al. Cerebral radiation necrosis: Incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:499–508.
92. Smith MC, Ryken TC, Buatti JM. Radiotoxicity after conformal radiation therapy for benign intracranial tumors. *Neurosurg Clin North Am* 2006;17:169–180.
93. Lee AW, Foo W, Chappell R, et al. Effect of time, dose, and fractionation on temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:35–42.

94. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989;62:679–694.
95. Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1350–1360.
96. Fitzpatrick PJ, Thomson GA, Easterbook WM, Gallie BL, Payne DG. Basal and squamous cell carcinoma of the eyelids and their treatment by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10:449-54
97. Ingraham HJ, Donnenfeld ED, Abramson DH. Effects of ionizing radiation of the conjunctiva, cornea, and lens. *Radiotherapy of intraocular and orbital tumors*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag: 2003.
98. Goldman AI, Ham Jr WT, Mueller AH. Ocular damage thresholds and mechanism for ultrashort pulses of both visible and infrared laser radiation in the rhesus monkey. *Exp Eye Res* 1977; 24:45-56.
99. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Savino PJ, Schatzka NJ. Radiation retinopathy. *Ophthalmology* 1982;89:1494-501.
100. Lumbroso L, Dendale R, Fourquet A, Desjardins L. Radiation-induced retinopathy. *Cancer Radiother* 2002; 6:289-95
101. Parson JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:765-73
102. Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S, Fujii M, Kawata T, Kawaguchi O, et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies : relationship between irradiated-dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:599-605.
103. Nakissa N, Rubin P, Strohl R, Keys H. Ocular and orbital complications following radiation therapy of paranasal sinus malignancies and review of literature. *Cancer* 1983;51:980-6.
104. Meecham WJ, Char DH, Kroll S, Castro JR, Blakely EA. Anterior segment complications after helium ion radiation therapy for uveal melanoma. *Radiation cataract*. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:197-203
105. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 199;21:109-22
106. Henk JM, Whitelocke RA, Warrington AP, Bessel EM. Radiation dose to the lens and cataract formation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25:815-20
107. Deeg HJ, Flournoy N, Sullivan KM, Sheehan K, Buckner C, Sanders J, et al. Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation. A sparing effect of dose fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10:957-64.
108. Pradhan DG, Sandrige AL, Mullaney P, Abboud E, Karcioğlu ZA, Kandil A, et al. Radiation Therapy for retinoblastoma: a retrospective review of 120 patients. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:3-13.
109. Bessell EM, Henk JM, Whitelocke RA, Wright JE. Ocular morbidity after radiotherapy of orbital and conjunctival lymphoma. *Eye* 1987; 1(pt1):90-6
110. Gragoudas ES, Li W, Lane AM, Munzenrider JE. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology* 1999; 106:1571-7.
111. Gordon KB, Char DH, Sagerman RH. Late effects of radiation on the eye and ocular adnexa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1123-39.
112. Circutt JC, Garner A, Henk JM, Wright JE. Treatment of idiopathic inflammatory orbital pseudotumor by radiotherapy. *Br J Ophthalmol* 1983;67:570-4
113. Heyn R, Ragab A, Raney Jr RB, Ruymann F, Tefft M, Lawrence Jr W, et al. Late effects of therapy in orbital rhabdomyosarcoma in children. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1986; 57:1738-43.
114. Fiorillo A, Migliorati R, Grimaldi M, Vassallo P, Canale G, Tranfa F, et al. Multidisciplinary treatment of primary orbital rhabdomyosarcoma. A single-institution experience. *Cancer* 1991; 67:560-3.
115. Ainsbury EA, Bouffler SD, Dorr W, Graw J, Muirhead CR, Edwards AA, et al. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. *Radiat Res* 2009;172:1-9.
116. Martel MK, Sandler HM, Cornblath WT, Marsh LH, et al. Dose-volume complication analysis for visual pathway structures of patients with advanced paranasal sinus tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38;:273-84

117. Jiang GL, Tucker SL, Guttenberg R, Peters LJ, Morrison WH, Garden AS, et al. Radiation-induced injury to the visual pathway. *Radiother Oncol* 1994;30:17-25.
118. Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, et al. Patterns of failure and toxicity after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:377–385.
119. Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, et al. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:967–975.
120. Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, et al. Dose volume tolerance of the brainstem after high-dose radiotherapy. *Front Radiat Ther Oncol* 1999;33:305–314.
121. Pollock BE, Gorman DA, Brown PD. Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus, and brainstem. *J Neurosurg* 2004;100:210–214.
122. Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, et al. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting—the MSKCC experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:691–702.
123. Foote KD, Friedman WA, Buatti JA, et al. Analysis of risk factors associated with radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 2001;95:440–449.
124. Jian JJ, Cheng SH, Tsai SY, et al. Improvement of local control of T3 and T4 nasopharyngeal carcinoma by hyperfractionated radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:344–352.
125. Daly ME, Chen AM, Bucci MK, et al. Intensity-modulated radiation therapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67: 151–157.
126. Uy NW, Woo SY, Teh BS, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1265–1270.
127. Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1363–1370.
128. Nishimura H, Ogino T, Kawashima M, et al. Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:758–762.
129. Noel G, Habrand JL, Mammari H, et al. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: The Centre de Protonthérapie D’Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51: 392–398.
130. Weber DC, Rutz HP, Pedroni ES, et al. Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: The Paul Scherrer Institut experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:401–409.
131. Kased N, Huang K, Nakamura JL, et al. Gamma Knife radiosurgery for brainstem metastases: The UCSF experience. *J Neurooncol* 2008;86:195–205.
132. Fuentes S, Delsanti C, Metellus P, et al. Brainstem metastases: Management using gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 2006;58:37–42.
133. Maruyama K, Kondziolka D, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations: Factors affecting outcome. *J Neurosurg* 2004;100:407–413.
134. Clark BG, Souhami L, Pla C, et al. The integral biologically effective dose to predict brainstem toxicity of hypo-fractionated stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:667–675.
135. Freeman CR, Krischer JP, Sanford RA, et al. Final results of a study of escalating doses of hyperfractionated radiotherapy in brainstem tumors in children: a Pediatric Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:197–206.
136. Packer RJ, Boyett JM, Zimmerman RA, et al. Outcome of children with brainstem gliomas after treatment with 7800 cGy of hyperfractionated radiotherapy. A Children’s Cancer Group Phase I/II trial. *Cancer* 1994;74:1827–1834.
137. Packer RJ, Prados M, Phillips P, et al. Treatment of children with newly diagnosed brainstem gliomas with intravenous recombinant beta-interferon and hyperfractionated radiation therapy: A Children’s Cancer Group Phase I/II study. *Cancer* 1996;77:2150–2156.
138. Meeks SL, Buatti JM, Foote KD, et al. Calculation of cranial nerve complication probability for acoustic neuroma radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:597–602.
139. Merchant TE, Chitti RM, Li C, et al. Factors associated with neurological recovery of brainstem function following postoperative conformal radiation therapy in infratentorial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:496–503.

140. Lorenzoni JG, Devriendt D, Massager N. Brain stem metastases treated with radiosurgery: prognostic factors of survival and life expectancy. *Surg Neurol* 2009;71:188–196.
141. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0. Publish Date: May 27, 2009. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
142. Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, et al. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev* 2003;29:417–430.
143. Bhide SA, Harrington KJ, Nutting CM. Otolological toxicity after postoperative radiotherapy for parotid tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:77–82.
144. Raaijmakers E, Engelen AM. Is sensorineural hearing loss a possible side effect of nasopharyngeal and parotid irradiation? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2002;65:1–7.
145. Bhandare N, Antonelli PJ, Morris CG, et al. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:469–479.
146. Kwong DL, Wei WI, Sham JS, et al. Sensorineural hearing loss in patients treated for nasopharyngeal carcinoma: A prospective study of the effect of radiation and cisplatin treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:281–289.
147. Oh YT, Kim CH, Choi JH, et al. Sensory neural hearing loss after concurrent cisplatin and radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2004;72:79–82.
148. Committee on Hearing and Equilibrium. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma). American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:179–180.
149. Pan CC, Eisbruch A, Lee JS, et al. Prospective study of inner ear radiation dose and hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1393–1402.
150. Ho WK, Wei WI, Kwong DL, et al. Long-term sensorineural hearing deficit following radiotherapy in patients suffering from nasopharyngeal carcinoma: A prospective study. *Head Neck* 1999;21:547–553.
151. Niranjana A, Lunsford LD, Flickinger JC, et al. Dose reduction improves hearing preservation rates after intracanalicular acoustic tumor radiosurgery. *Neurosurgery* 1999;45:753–762.
152. Pollack AG, Marymont MH, Kalapurakal JA, et al. Acute neurological complications following gamma knife surgery for vestibular schwannoma. Case report. *J Neurosurg* 2005; 103:546–551.
153. Subach BR, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. Stereotactic radiosurgery in the management of acoustic neuromas associated with neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg* 1999;90: 815–822.
154. Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC. Tumor control after stereotactic radiosurgery in neurofibromatosis patients with bilateral acoustic tumors. *Neurosurgery* 1992;31:829–838.
155. Honore HB, Bentzen SM, Moller K, et al. Sensori-neural hearing loss after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Individualized risk estimation. *Radiother Oncol* 2002;65:9–16.
156. Chen WC, Jackson A, Budnick AS, et al. Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2006;106:820–829.
157. van der Putten L, de Bree R, Plukker JT, et al. Permanent unilateral hearing loss after radiotherapy for parotid gland tumors. *Head Neck* 2006;28:902–908.
158. Oh YT, Kim CH, Choi JH, et al. Sensory neural hearing loss after concurrent cisplatin and radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2004;72:79–82.
159. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Dose and diameter relationships for facial, trigeminal, and acoustic neuropathies following acoustic neuroma radiosurgery. *Radiother Oncol* 1996;41:215–219.
160. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. Outcome analysis of acoustic neuroma management: A comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 1995;36:215–229.
161. Massager N, Nissim O, Delbrouck C, et al. Role of intracanalicular volumetric and dosimetric parameters on hearing preservation after vestibular schwannoma radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1331–1340.
162. Paek SH, Chung HT, Jeong SS, et al. Hearing preservation after gamma knife stereotactic radiosurgery of vestibular schwannoma. *Cancer* 2005;104:580–590.

163. Andrews DW, Suarez O, Goldman HW, et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: Comparative observations of 125 patients treated at one institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1265–1278.
164. Combs SE, Volk S, Schulz-Ertner D, et al. Management of acoustic neuromas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT): Long-term results in 106 patients treated in a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:75–81.
165. Williams J. Fractionated radiotherapy for acoustic neuromas. *Congress of Neurological Surgeons: 50th Annual Meeting 2000*. San Antonio, TX: 155.
166. Michael T. Milano, Kenneth Y. Usuki, Kevin A. Walter, Douglas Clark, Michael C. Schell. Stereotactic Radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy, normal tissue dose constraints of the central nervous system.
167. Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, et al. Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med* 1998;339:1426–1433.
168. Chopra R, Kondziolka D, Niranjana A, Lunsford LD, Flickinger JC. Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:845–51.
169. Hasegawa T, Fujitani S, Katsumata S, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: analysis of 317 patients followed more than 5 years. *Neurosurgery* 2005;57:257–65. discussion 65.
170. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, Aranda D, Pitts LH, Cheung SW, et al. A comprehensive analysis of hearing preservation after radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 2010;112:851–9.

IPPOCAMPO

L'aumento della sopravvivenza libera da malattia intracranica dopo terapia radiante, per lesioni secondarie encefaliche e gliomi di basso grado ha fatto sì che la qualità di vita divenisse oggetto di studio e di sempre maggior interesse. In particolar modo la conservazione delle funzioni mnesiche dopo WBRT potrebbe diventare particolarmente importante per quei pazienti con aspettative di vita più lunghe, rispetto alla maggior parte dei pazienti con metastasi cerebrali. È comunque noto il ruolo della WBRT in un setting adiuvante dopo trattamento chirurgico per pazienti generalmente mono o oligometastatici. Inoltre la radioterapia *partial brain* per gliomi di basso grado potrebbe trarre vantaggio dal risparmio dell'ippocampo in virtù della prognosi favorevole di questi pazienti rispetto a quelli affetti da neoplasie di alto grado o anaplastiche. Il ruolo del clinico è quello di preservare tali funzioni superiori mediante l'utilizzo di artifici tecnici come quello di risparmiare l'area deputata alla conservazione della memoria: L'ippocampo.

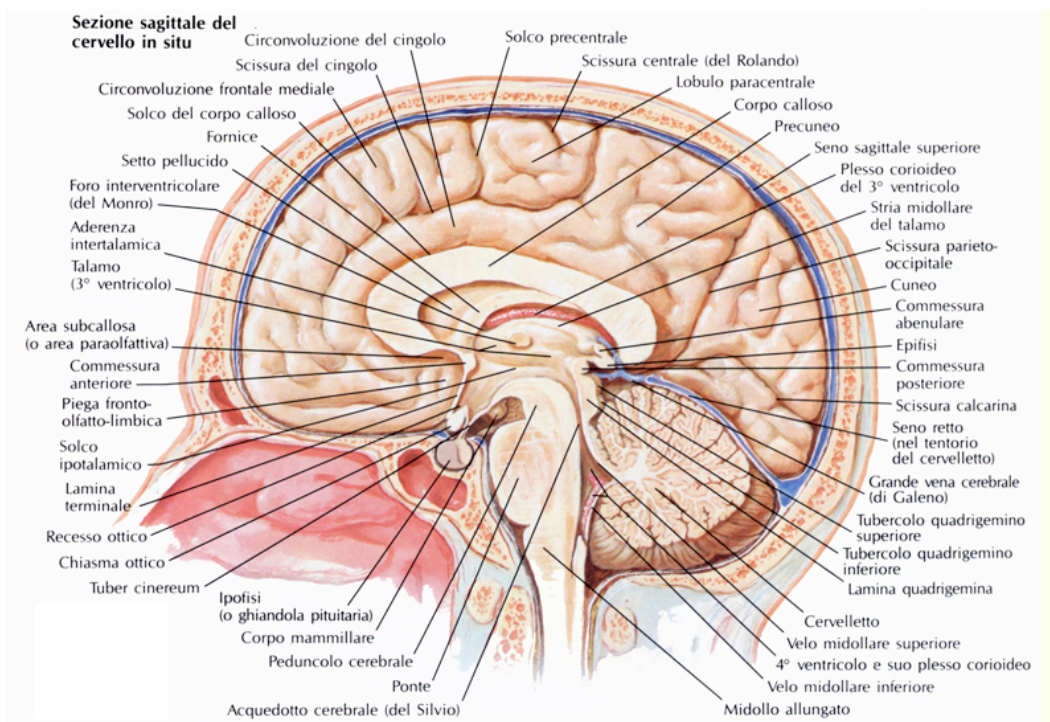
È noto da studi in vitro e su modelli murini come l'irradiazione delle cellule "niche" dello strato subgranulare del giro dentato abbia un effetto pro apoptotico dato dalla intensa reazione infiammatoria perineurale

Dunque la salvaguardia di tali regioni anatomiche comporterebbe una conservazione più duratura delle capacità di memoria. Inoltre modelli matematici suggeriscono come la riduzione della dose per frazione e della dose totale all'ippocampo comportino un miglioramento sensibile della neurogenesi ippocampale e della sopravvivenza delle cellule staminali presenti.

Anatomicamente l'ippocampo è individuabile nel lobo temporale il quale a sua volta si colloca al di sotto dei lobi frontale e parietale, dai quali è separato per mezzo della scissura laterale (di Silvio). Si estende sulla faccia laterale e su quella inferiore degli emisferi, ma non su quella mediale.

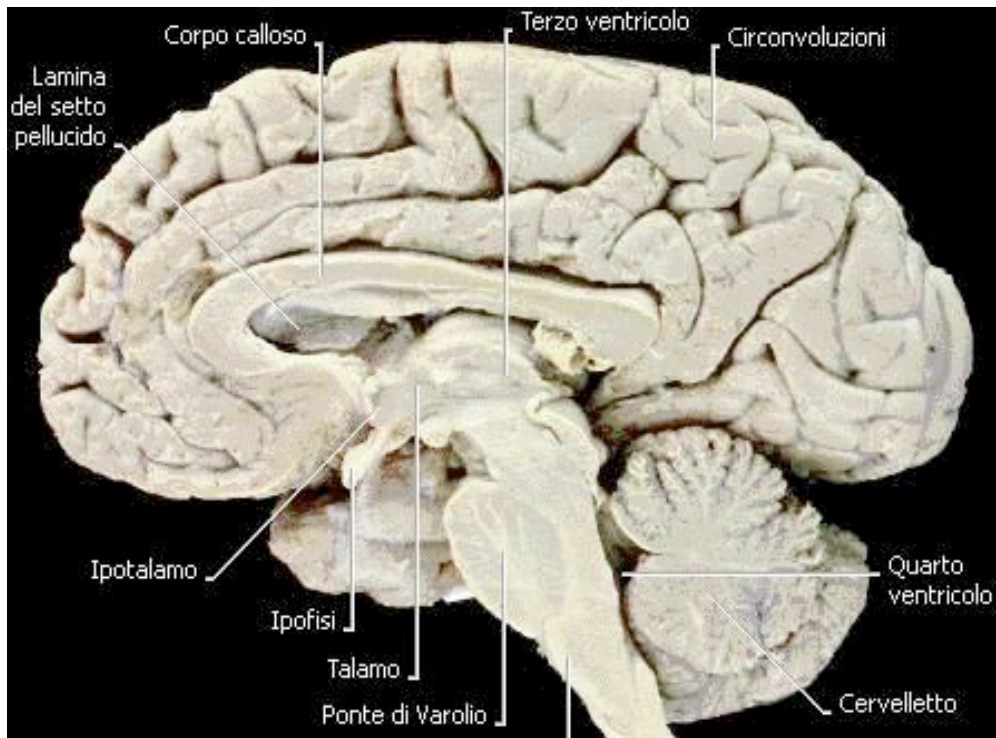
Sulla superficie mediale è invece situata la porzione limbica del lobo temporale o *lobo limbico*

Esso è composto dalla sola *circonvoluzione limbica*, uno spesso giro di sostanza grigia che si dispone attorno al corpo calloso e che ne segue parallelamente il decorso. Questa circonvoluzione viene a sua volta divisa in una porzione anteriore (*circonvoluzione callosa* o *giro del cingolo*) ed in una porzione posteroinferiore (*circonvoluzione dell'ippocampo*), posta sotto lo splenio.



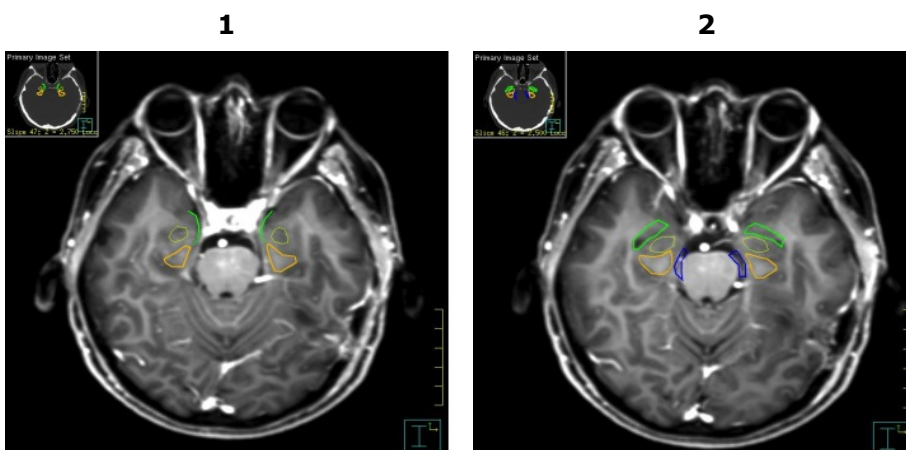
Moeller -Reif "Atlas of sectional anatomy vol 1" 3rd edition

Di seguito in sezione anatomica da cadavere



Contouring

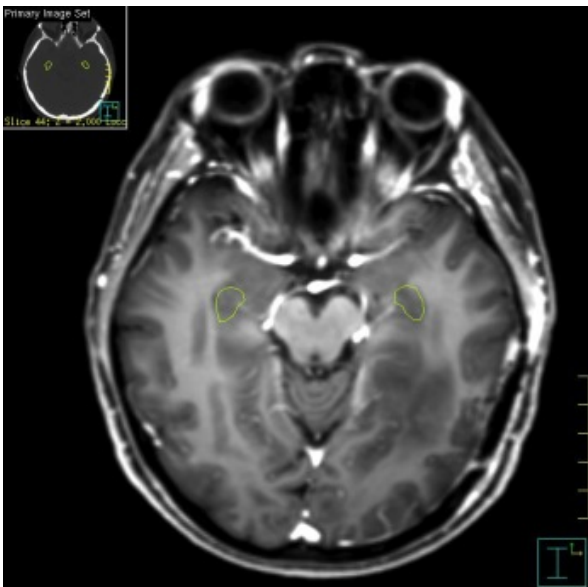
L'ippocampo è composto principalmente di sostanza grigia è dunque utile selezionare le sequenze pesate in T1 ponendo l'attenzione sulle aree ipointense della corteccia del giro del cingolo. La contornazione dell'ippocampo comincia approssimativamente a livello della curvatura del corno temporale estendendosi cranialmente e posteriormente seguendone il profilo.



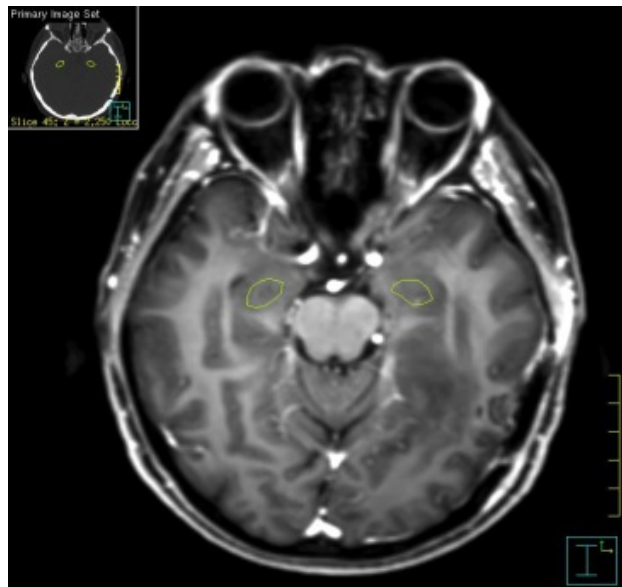
- Curvatura lobo temporale
- Giro paraippocampale
- Amigdala
- Ippocampo
- Cisterna Ambiens

- a) l'ippocampo (giallo) si situa lateralmente al margine mediale del lobo temporale ed è racchiuso da due porzioni iperintense: la fimbria inferomedialmente ed il giro paraippocampale superomedialmente. Medialmente il limite è dato dalla cisterna venosa.

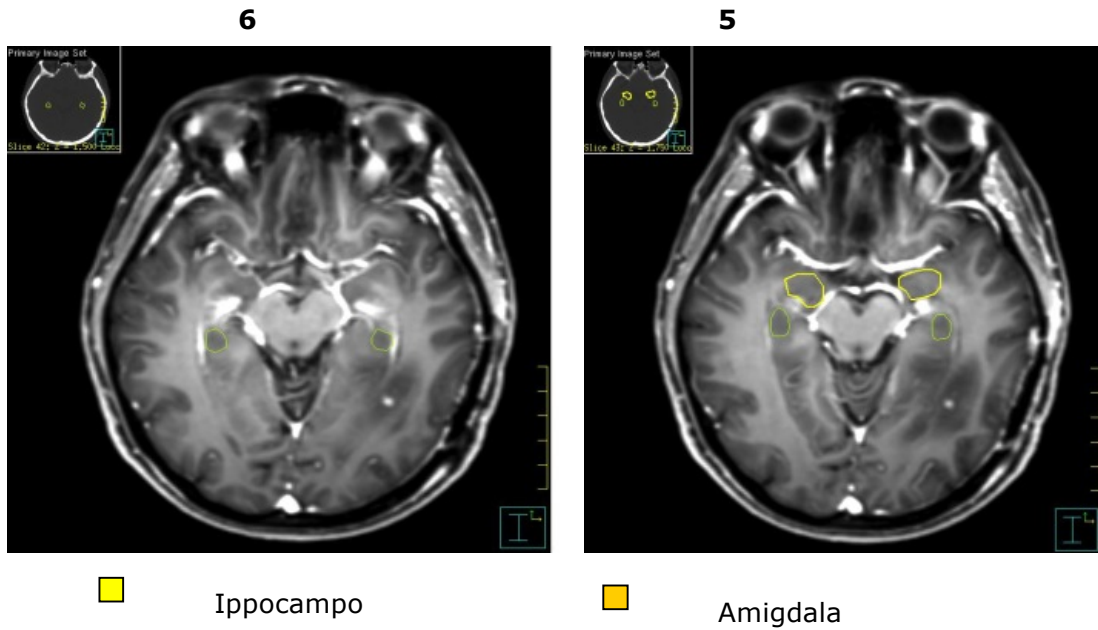
4



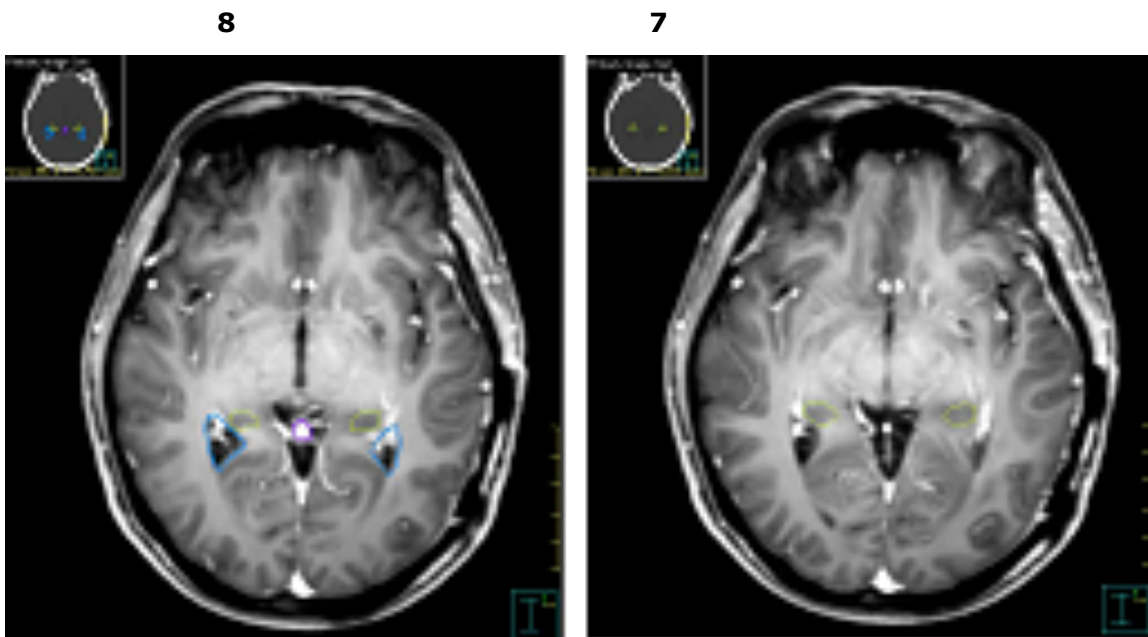
3



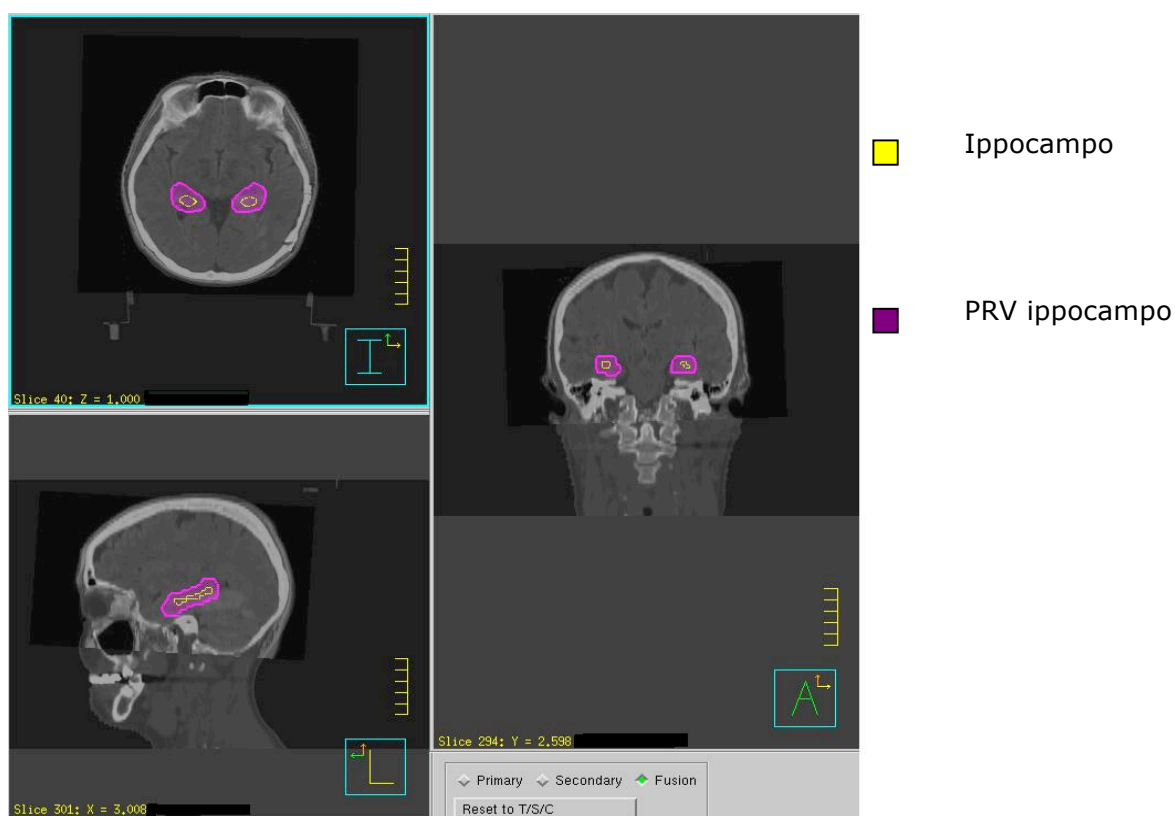
b) muovendosi cranialmente si segue il profilo dell'ippocampo con i reperi sopraccitati



c) salendo, anteriormente all'ippocampo è possibile individuare il recesso uncale del lobo temporale, che lo separa dall'amigdala. Medialmente si situa il mesencefalo con la sua porzione ascendente anteriormente all'amigdala si individua generalmente l'a.cerebrale media negli studi con mdc.



d) Il limite craniale è situato all'altezza della cisterna quadrigemina. Posterolateralmente si discrimina il corno ventricolare con l'ippocampo strettamente adeso.



d) infine una visuale riassuntiva delle tre ricostruzioni. In viola l'espansione raccomandata di 0,5 cm isotropici al PRV o HAR (*Hippocampal avoidance region*)

Una parte estremamente controversa è quella inerente i limiti di dose. È infatti noto come attualmente non vi siano studi di fase II pubblicati dove viene valutata in maniera esaustiva la tossicità neurocognitiva in pazienti sottoposti al “stem sparing” RT. Di conseguenza non è possibile:

- Definire correttamente dei constraints di dose per l'ippocampo.
- Confrontare le tossicità dei trattamenti con risparmio dell'ippocampo con quelli di WBRT convenzionale

Inoltre questo ultimo confronto sarà estremamente complesso poiché difficilmente i pz sottoposti a WBRT arruolati in studi pubblicati negli ultimi anni, sono stati sistematicamente valutati con batterie neurocognitive complete sia in basale che durante il follow-up.

La letteratura può fornire delle sommarie indicazioni per quanto riguarda la pianificazione e la scelta della tecnica

In studi prevalentemente pediatrici risulta evidente come pazienti in età infantile/adolescenziale lungosopravvivenenti e precedentemente irradiati a livello del SNC sono ad aumentato rischio di sviluppare deficit neurocognitivi, tuttavia, esistono pochi dati che colleghino gli esiti con l'esposizione specifica di un'area encefalica irradiata, ma sembrerebbe che un'irradiazione ai lobi temporali > 30 Gy si associ ad un aumentato rischio di deficit della memoria. Su di una casistica molto limitata si è comunque dimostrato fattibile tenere l'ippocampo controlaterale alla lesione trattata al di sotto dei 17 Gy per trattamenti di gliomi di basso e alto grado (non anaplastici). Oltre alla scarsa numerosità dei pazienti è comunque discutibile il metodo di contornazione non strettamente anatomico dell'ippocampo, tendenzialmente sovrastimato. È ovvio che tali limiti dosimetrici possono essere ridotti quando si parla di lesioni metastatiche trattate con WBRT o WBRT+boost. In tal caso tecniche ad intensità modulata Linac-based o volumetriche possono abbassare la dose agli ippocampi bilateralmente. Attualmente in letteratura non possono essere effettuati confronti tra diversi lavori in merito alla tossicità neurocognitiva dopo *stem sparing* WBRT, ma sembrerebbe emergere una lieve superiorità del trattamento con Tomotherapy VS Linac sulla dose massima, mediana e sulla riduzione della dose per frazione all'ippocampo. Il lavoro con dosi più basse erogate prevede una Dmediana di 5,5 Gy e Dmax di 12.8 Gy. Per Tomotherapy e di, 7,8 Gy di dose mediana e 15,3 Gy di dose massima per LINAC-based IMRT. La dose per frazione all'ippocampo (normalizzata per 2Gy/fr. veniva ridotta dell' 87% con HT e dell' 81% con IMRT LINAC-based). Tale studio però è gravato da una serie di controversie e non è largamente utilizzabile nella pratica clinica per l'estrema difficoltà nel raggiungere i limiti dosimetrici sopra citati in corso di pianificazione. Esperienze italiane promettenti hanno dimostrato come sia fattibile produrre modelli di trattamento con vIMRT in grado di mantenere la mean dose all'ippocampo al di sotto rispettivamente di 9.45 Gy, 10.15 Gy, and 11.70 Gy per lesioni da 1 a 3 cm di diametro massimo. Tali sforzi sono promettenti, ma devono indurre la comunità scientifica ad intraprendere lavori su più ampia scala, multicentrici, standardizzati su limiti dosimetrici condivisi e che analizzino come outcome primario la tossicità neurocognitiva valutata con batterie neuropsicologiche complete. Solo così si potrà giungere ad un consensus e a delle raccomandazioni per la pianificazione e il trattamento di pazienti affetti da gliomi di alto grado e soprattutto da metastasi cerebrali. Tali indicazioni ad oggi non risultano disponibili e non possono essere inserite in linee guida nazionali.

Bibliografia

1. Benjamin W. Corn, Minesh P. Mehta. Health related quality of life and cognitive status in patients with glioblastoma multiforme receiving escalating doses of conformal three dimensional radiation on RTOG 98-03 J Neurooncol. 2009 November ; 95(2): 247–257. doi:10.1007/s11060-009-9923-3.
2. Vinai Gondi, M.D., Wolfgang A. Tomé, Ph.D, Minesh P. Mehta, M.D. Why Avoid the Hippocampus? A Comprehensive Review RadOnc 2010 December ; 97(3): 370–376. doi:10.1016/j.radonc.2010.09.013
3. James C Marsh, G Ellis Ziel, Aidnag Z Diaz, Julie A Wendt, Rohit Gobole and Julius V Turian Integral dose delivered to normal brain with conventional intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and helical tomotherapy IMRT during partial brain radiotherapy for high-grade gliomas with and without selective sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment
4. Vinai Gondi, M.D., Ranjini Tolakanahalli, M.S., Minesh P. Mehta, M.D., Dinesh Tewatia, M.S., Howard Rowley, M.D., John S. Kuo, M.D., Ph.D., Deepak Khuntia, M.D., and Wolfgang A. Tomé, Ph.D Hippocampal-Sparing Whole Brain Radiotherapy: A “How-To” Technique, Utilizing Helical Tomotherapy and LINAC-based Intensity Modulated Radiotherapy IJROBP 2010 November 15; 78(4): 1244–1252. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.01.039
5. Silvia Chiesa, Mario Balducci, Luigi Azario, Simona Gaudino, Francesco Cellini, Gian Carlo Mattiucci, Cesare Colosimo, and Vincenzo Valentini Development of a Modelling to Correlate

- Site and Diameter of Brain Metastases with Hippocampal Sparing Using Volumetric Modulated Arc Therapy BioMed Research International Volume 2013, Article ID 568597
6. Grattan-Smith PJ, Morris JG, Shores EA, et al. Neuropsychological abnormalities in patients with pituitary tumours. *Acta Neurol Scand* 1992;86:626–31.
 7. Meyers CA, Geara F, Wong PF, et al. Neurocognitive effects of therapeutic irradiation for base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46: 51–5
 8. Saskia Harth Yasser Abo-Madyan , Lei Zheng, Kerstin Siebenlist , Carsten Herskind ,Frederik Wenz, Frank A. Giordano. Estimation of intracranial failure risk following hippocampal-sparing whole brain radiotherapy *RadOnc* 2013.09.009
 9. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1001–6.
 10. James C Marsh, Rohit Godbole, Aidnag Z Diaz, Benjamin T Gielda and Julius V Turian Sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment during partial brain radiotherapy for glioma: A dosimetric feasibility study *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 55 (2011) 442–449
 11. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, et al. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med.* 2002; 8:955–962.
 12. Mizumatsu S, Monje ML, Morhardt DR, et al. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer Res.* 2003; 63:4021–4027.
 13. Raber J, Rola R, LeFevour A, et al. Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis. *Radiat Res.* 2004; 162:39–47.
 14. Nagai R, Tsunoda S, Hori Y, et al. Selective vulnerability to radiation in the hippocampal dentate granule cells. *Surg Neurol.* 2000; 53:503–506. discussion 506–507.
 15. D. D. Roman and P. W. Sperduto, “Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions,” *IJROBP* 31- 4, pp. 983–998, 1995.
 16. B. S. Chera, R. J. Amdur, P. Patel, and W. M. Mendenhall, “A radiation oncologist’s guide to contouring the hippocampus,” *American Journal of Clinical Oncology*, vol. 32, no. 1, pp. 20–22,2009.
 17. F. Hsu, H. Carolan, A. Nichol et al., “Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneous integrated boost for 1-3 brainmetastases: a feasibility study using volumetric modulated arc therapy,” *IJROBP.* 76 n 5, pp. 1480–1485, 2010.
 18. G. Bauman, S. Yartsev, B. Fisher et al., “Simultaneous infield boost with helical tomotherapy for patients with 1 to 3 brain metastases,” *American Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, no. 1, pp. 38–44, 2007.
 19. A. Guti´errez, D. C. Westerly, W. A. Tom´e et al., “Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study,” *IJROBP* vol. 69, pp. 589–597, 2007.
 20. Arruda Viani G, Campiolo Boin A, Yuri Ikeda V, Silveira Vianna B, Salvador Silva R, Santanella F. Thirty years of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Bras Pneumol* 2012;38:372–81.
 21. M.B. Pinkham K.C. Bertrand , S. Olson , D. Zarate f, J. Oram A. Pullar , M.C. Foote Hippocampal-sparing radiotherapy: The new standard of care for World Health Organization grade II and III gliomas? *Journal of Clinical Neuroscience* 2012