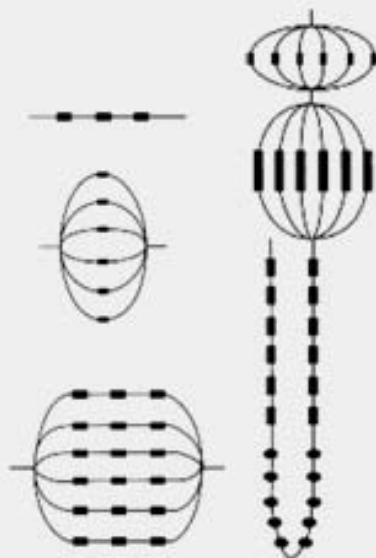




Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

Organi a rischio e constraints di dose



A CURA DEL GRUPPO AIRO REGIONALE EMILIA ROMAGNA – MARCHE
Coordinatore Giovanna Mantello

Questa e' la prima versione di un elaborato che ha impegnato per diversi mesi il GRUPPO REGIONALE AIRO EMILIA ROMAGNA MARCHE.

Il metodo di lavoro scelto ha previsto una fase iniziale di revisione della letteratura, una seconda fase di stesura del testo ed una terza fase di verifica crociata degli elaborati.

Per ogni argomento abbiamo proposto una sintesi finale, per semplificarne la consultazione.

Siamo consapevoli del fatto che, se da una parte l'argomento trattato e' di estrema rilevanza ed attualita', esso e' altrettanto delicato per le implicazioni che puo' avere nella pratica quotidiana dove il radioterapista deve costantemente effettuare una scelta tra i rischi e i benefici del trattamento proposto.

Quanto proponiamo in questo testo e' da considerarsi un supporto alla nostra attivita'. Esso NON puo' essere definito una LINEA GUIDA per la semplice ragione che la scelta dei constraints di dose da imporre ad ogni trattamento radiante puo' essere influenzata da cosi' tante variabili da rendere difficile attenersi ad uno schema troppo rigido.

Giovanna Mantello
Coordinatore
Gruppo Regionale AIRO
Emilia Romagna-Marche

INDICE

Introduzione (Giovanna Mantello)	pag. 4
Scale di tossicità (Francesca Cucciarelli)	pag. 6
NTCP (Lisa Vicenzi)	pag. 10
 <u>Constraints per distretti:</u>	
- SNC e midollo (Francesco Fiorica)	pag. 13
- Laringe, occhio, cristallino, orecchio (Massimo Giannini)	pag. 15
- Parotide, tiroide, articolazione temporo-mandibolare (Annalisa Venturini)	pag. 24
- Polmone (Fabrizio Salvi)	pag. 31
- Esofago (Feisal Bunkheila)	pag. 34
- Fegato (Silvia Palazzi)	pag. 36
- Rene (Nunzia D'abbiero)	pag. 41
- Retto (Giovanna Mantello)	pag. 43
- Intestino tenue (Celestino Giorgetti)	pag. 49
- Vescica (Annalisa Venturini, Carla Fasano)	pag. 62
- Teste femorali, gonadi (Enrico Raggi)	pag. 67
 Tabelle riassuntive dei constraints di dose	 pag. 71

INTRODUZIONE AI CONSTRAINTS DI DOSE

Giovanna Mantello

La tolleranza dei tessuti sani alle radiazioni è uno dei principali fattori limitanti la scelta della dose radioterapica.

Nel 1991, Emami e collaboratori hanno pubblicato un articolo in cui è stata rivisitata in modo esaustivo la dose di tolleranza dei tessuti sani basandosi su un'ampia review di letteratura. In tale articolo si correlava la dose che determinava un rischio di complicanze pari al 5% (TD5/5) ed al 50% entro i 5 anni (TD50/5) con la frazione di tessuti sani irradiata (1/3, 2/3 o l'intero organo). Le casistiche di riferimento comprendevano pazienti trattati con tecniche 2D.

Negli ultimi venti anni, l'impiego dell'istogramma dose volume (DVH), disponibile nella pianificazione 3D ha consentito la quantificazione accurata della % di volume di tessuto che riceve una determinata dose. È stato possibile quindi individuare dei cut off di dose riferiti a volumi di OAR (constraints) oltre i quali gli effetti collaterali tardivi si presentano con una maggiore frequenza.

Esiste uno spettro di variabili che possono influenzare la tolleranza dei tessuti sani. In generale, queste variabili possono essere classificate in trattamento-, ospite-, organo-, tumore-correlate. Un esempio di variabile correlata al trattamento include il frazionamento e la dose totale, il dose rate, il tempo complessivo di trattamento, l'energia del trattamento, il volume di trattamento, l'utilizzo di una chemioterapia concomitante, radiation protectors o altri modificatori biologici e l'intervallo tra i cicli di radioterapia in pazienti che devono essere sottoposti a un secondo ciclo di trattamento radiante. Le variabili legate all'ospite includono le co-morbidità (ad esempio diabete e patologie vascolari), la risposta dell'ospite alle radiazioni e l'età del paziente.

Le variabili correlate all'organo includono la compromissione o perdita della funzionalità di un organo pre-irradiato, sviluppo di tossicità acuta severa (che comporta conseguentemente degli effetti tardivi), variazioni anatomiche di radiosensibilità all'interno di un organo e la organizzazione gerarchica dell'organo (per esempio se il danno di una parte dell'organo colpisce solo tale porzione o si diffonde ad altre parti dell'organo).

Esistono organi fortemente radiosensibili (occhio, ovaio, testicolo), altri meno radiosensibili (intestino tenue, cuore, polmone) e altri poco radiosensibili (ossa, muscoli, grossi vasi). Inoltre, alcuni organi sono responsabili di funzioni vitali e per tale motivo devono mantenere la propria funzionalità dopo trattamento radiante (tronco cerebrale, midollo, polmone, cuore), mentre altri assicurano funzioni non vitali ma la cui preservazione permette di mantenere una buona qualità della vita dopo il trattamento (ghiandole salivari, intestino, occhio, ossa).

Alcune condizioni patologiche possono rendere gli organi maggiormente sensibili alle radiazioni, soprattutto il diabete e le patologie ereditarie (atassia teleangectasica). Esistono, infine, delle suscettibilità individuali che possono esporre il paziente a tossicità inattese. Le terapie associate, come la chemioterapia e la chirurgia possono portare a modificazioni significative di queste dosi di tolleranza. Tali associazioni terapeutiche ed i loro effetti secondari devono essere quindi presi in considerazione nella scelta delle indicazioni terapeutiche.

La maggior parte degli organi a rischio sono costituiti da diversi tipi di tessuti, alcuni soggetti a reazioni precoci, altri a reazioni tardive. La tolleranza globale di un organo alla irradiazione deve quindi tenere conto dei diversi tessuti che lo costituiscono: per esempio, l'esofago è costituito da una mucosa (tessuto a rapido rinnovamento) responsabile dell'esofagite acuta in corso di irradiazione ma anche da tessuti di congiunzione di supporto (tessuti a lento rinnovamento) che possono portare a una fibrosi e ad una stenosi post-attinica tardive. La tolleranza funzionale degli organi all'irradiazione dipende dalla loro capacità di continuare a funzionare come entità e quindi dalla loro architettura.

Ciascun organo è considerato come costituito da sottounità dotate di un'organizzazione particolare:

- Tessuti con strutture in serie (midollo osseo, tubo digestivo, nervi): la distruzione di una sotto-unità dell'organo altera tutta la funzione di quest'organo (come l'anello di una catena): una dose elevata su un piccolo volume è pertanto tossica; la dose di tolleranza è rappresentata dalla dose massimale.
- Tessuti con struttura in parallelo (polmone, rene, fegato, parotide): l'organo è costituito da sotto-unità indipendenti tra loro. La funzione dell'organo è alterata quando un certo numero di sotto-unità vengono distrutte. L'organo nel suo insieme è molto sensibile all'irradiazione, ma una dose elevata su un piccolo volume è tollerabile: per esempio, mentre la dose di 20 Gy non deve essere erogata in più del 35% del volume polmonare, si può erogare una dose di 65 Gy in un volume molto piccolo di polmone (qualche cm³).

La dose di tolleranza agli OAR puo' essere formulata nel modo seguente:

a) D_{max} di X Gy

→ significa che la dose massima erogata all'organo deve in ogni punto dell'organo essere inferiore o uguale a X Gy

Esempio, per il midollo spinale, d_{max} di 45 Gy significa che nessuna porzione del midollo deve ricevere più di 45 Gy.

b) $V_x \leq Y\%$

→ significa che la dose di X Gy non deve essere erogata in più del Y% di volume dell'OAR

Esempio, per il polmone, si definisce $V_{20} \leq 35\%$, che significa che la dose di 20 Gy non deve essere erogata in più del 35% del volume polmonare (sano o funzionale).

La dose media ricevuta dall'OAR ovvero la media dei "punti di dose" calcolati a diversi livelli del volume dell'OAR puo' essere impiegata come constraint per gli organi in parallelo.

L'istogramma dose volume è attualmente, grazie alle dosimetrie in 3D, il metodo più completo per descrivere la dose di tolleranza agli OAR. Esso è una rappresentazione grafica della distribuzione della dose nel volume dell'organo, con in ascissa la dose ed in ordinata la percentuale del volume dell'organo. Esso è tuttavia dipendente dalla qualità del contornamento dell'organo a rischio che deve, in teoria, essere contornato nella sua totalità.

I dati sui constraints di dose riportati in letteratura riguardano prevalentemente la tossicità tardiva nella popolazione adulta trattata con radioterapia con frazionamento convenzionale di 1,8-2 Gy.

SCALE DI TOSSICITA'

Francesca Cucciarelli

La tolleranza dei tessuti sani alle radiazioni rimane il principale fattore limitante per la somministrazione di una dose tumoricida. Le alterazioni somatiche, funzionali e strutturali dei tessuti sani possono insorgere durante il trattamento radiante o manifestarsi dopo mesi o anni dalla fine della radioterapia e progredire nel tempo.

Dal punto di vista biologico e clinico è usuale la distinzione degli effetti collaterali sui tessuti sani in precoci e tardivi.

Gli effetti collaterali precoci, denominati anche acuti, si verificano durante o immediatamente dopo la fine del trattamento radiante, risultano generalmente reversibili e pertanto sono spesso considerati meno rilevanti, perché di durata limitata. In alcuni casi, tuttavia, può residuare un danno, a livello subclinico, che può essere causa di successive complicazioni, specie se insorgono fattori concomitanti, quali traumi, infezioni o si debba eseguire un nuovo trattamento radioterapico o chemioterapico. Gli effetti collaterali acuti, inoltre, se di elevata intensità, possono compromettere il regolare svolgimento del programma terapeutico e quindi richiedere un'interruzione del trattamento stesso o una riduzione della dose da somministrare.

Gli effetti collaterali tardivi, invece, possono verificarsi dopo periodi di latenza di mesi o anni dal termine della radioterapia e rappresentano la principale preoccupazione del radioterapista perché meno facilmente prevedibili.

Non esiste un consenso in letteratura sull'esatta definizione degli effetti collaterali precoci e tardivi. Spesso viene utilizzata una definizione che si basa su un cut-off arbitrario di 90 giorni di latenza, identificando gli effetti tardivi come quelle reazioni avverse che si verificano o che non guariscono dopo 90 giorni dalla fine del trattamento radiante. Quest'ultima definizione sembra più corretta se si estende il periodo di latenza ad alcuni mesi⁽¹⁾. A questo proposito, risulta fondamentale un adeguato follow-up del paziente e l'utilizzo di criteri di riferimento uniformi nella rilevazione e registrazione delle reazioni acute e tardive. Per poter ottenere un "linguaggio comune" in termini di tossicità e quindi un preciso sistema di valutazione e confronto sono state proposte negli anni varie scale di tossicità⁽²⁾.

La prima scala di tossicità è stata la scala WHO (World Health Organization), pubblicata nel 1979 e riguardava gli effetti collaterali acuti della chemioterapia. Nel 1983 è stato creato il National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria system, anch'esso con lo scopo di individuare e classificare gli effetti avversi della chemioterapia. Un anno dopo, nel 1984, sono comparse le prime scale di tossicità per la radioterapia, la RTOG/EORTC - Acute e la RTOG/EORTC - Late, per la tossicità acuta e tardiva rispettivamente. Tuttavia, già nei primi anni 90 risultava evidente l'insufficienza del RTOG/EORTC late scoring system, dando l'avvio allo sviluppo di un nuovo sistema di individuazione, descrizione e classificazione degli effetti collaterali tardivi: la scala LENT/SOMA, elaborata nel 1995. A seguire, nel 1998 il National Cancer Institute ha pubblicato una versione notevolmente rielaborata della classificazione CTC (CTC versione 2.0), che tuttavia, rimaneva focalizzata sugli effetti acuti ed infine, nel 2003, nell'intento di creare un'unica scala di tossicità che potesse comprendere i criteri chirurgici e pediatrici e gli effetti tardivi, è stata messa a punto un'ulteriore revisione sistematica della classificazione CTC, con l'ultima versione denominata Common Terminology Criteria of Adverse Events versione 3.0⁽³⁾.

La scala RTOG/EORTC è stata la prima a stabilire i criteri per la valutazione della tossicità da radioterapia, sia acuta che tardiva ed è tuttora utilizzata nella pratica clinica per valutare la risposta degli organi e tessuti inclusi nel volume target per la sua semplicità di consultazione e di registrazione. I criteri utilizzati sono prevalentemente descrittivi e prendono in considerazione anche l'utilizzo o meno di farmaci sintomatici, analgesici o narcotici. La scala dei valori va dal grado 0 al grado 5, dove per grado 0 si intende nessun effetto e per grado 5 la morte legata agli effetti radio indotti. I criteri per la tossicità acuta sono validi dal giorno di inizio della radioterapia fino al novantesimo giorno; dopodiché vengono utilizzati quelli per gli effetti tardivi. Questa scala di tossicità presenta il vantaggio di essere schematica e facile da utilizzare, anche se ha lo svantaggio di essere, per alcuni aspetti, troppo sintetica e soggettiva nella compilazione⁽⁴⁾.

E', di seguito, riportato un esempio della scala.

Tabella RTOG/EORTC di valutazione della tossicità acuta e tardiva relativa alle mucose

Grado	Tossicità acuta	Tossicità tardiva
0	Nessun effetto	Nessun effetto
1	Ingestione. Può essere presente un debole dolore che non richiede l'uso di analgesici	Leggera atrofia e secchezza
2	Una mucosite a chiazze che può produrre una suppurazione infiammatoria e siero sanguinante. Può essere presente un dolore moderato che richiede l'uso di analgesici	Moderata atrofia e telangectasia; poco muco
3	Mucosite confluyente fibrinosa. Può essere presente un forte dolore che richiede l'uso di narcotici	Atrofia rilevante con completa secchezza
4	Ulcerazione, emorragia o necrosi	Ulcerazione
5	Morte direttamente legata agli effetti delle radiazioni	Morte direttamente legata agli effetti delle radiazioni

La scala SOMA/LENT è, invece, una scala piuttosto complessa per la valutazione degli effetti tardivi sui tessuti sani, che permette l'acquisizione dei dati, come dice il suo acronimo, attraverso metodi differenti: soggettivo, oggettivo, gestionale e analitico. Il criterio soggettivo permette di descrivere accuratamente i sintomi presentati dal paziente con una serie di aggettivi che ne indicano il progressivo peggioramento in termini di intensità, durata e frequenza. Ad esempio, il sintomo dolore nella tossicità sulla mucosa orale e faringea viene descritto come occasionale e minimo per il grado 1 di tossicità, intermittente e tollerabile per il grado 2, persistente ed intenso per il grado 3 e refrattario e lancinante come grado 4. Con un tale corredo di aggettivi è veramente possibile definire con accuratezza la sintomatologia presentata dal paziente, valutarne l'evoluzione e individuare il trattamento più idoneo ed efficace.

Il criterio oggettivo riporta, invece, i segni presentati dal paziente che vengono valutati mediante esami strumentali o laboratoristici. Ad esempio, per quanto riguarda la tossicità polmonare verranno tenute in considerazione le modificazioni radiologiche su una radiografia del torace o i peggioramenti delle prove di funzionalità respiratoria. Pertanto, in questo modo, i gradi di tossicità vengono valutati con modalità oggettiva.

Il criterio gestionale o di management definisce la reversibilità e trattabilità dei sintomi presentati dal paziente, tiene quindi in considerazione il fattore temporale e terapeutico, quale l'utilizzo di farmaci narcotici o non narcotici o il ricorso alla chirurgia, nel caso in cui i segni e sintomi siano refrattari alla terapia medica.

Ad esempio, nel caso della disfagia, il grado 1 necessita di lubrificanti e modifica della dieta, il grado 2 richiede sintomatici, ma non narcotici, il grado 3 richiede narcotici, mentre il grado 4 intubazione, PEG e/o altri interventi chirurgici. Nel caso del dolore, viene descritta l'occasionalità o la regolarità con o senza narcotici e il ricorso all'intervento chirurgico nel grado 4.

Infine, il criterio analitico prende in considerazione esami più complessi quali TC e RM, o test di laboratorio più sofisticati, come ad esempio strisci, colture, esami citologici o bioptici. Tuttavia, non tutti i test, le prove o le indagini strumentali sono graduati, ad esempio, nel caso della tossicità polmonare è possibile confrontare le prove di funzionalità respiratoria effettuate prima e dopo il trattamento radiante e seguirne l'eventuale peggioramento avendo a disposizione dei valori numerici e delle percentuali, mentre risulta più difficile dover graduare i risultati di una TC o RM o di un liquido di lavaggio polmonare.

Il grado di tossicità complessivo nella scala SOMA/LENT è rappresentato da una definizione riassuntiva che comprende tutti i fattori (soggettivi, oggettivi, di management e analitici) relativi a quell'organo o tessuto.

Questa scala presenta il vantaggio di essere molto completa e di inquadrare l'effetto collaterale da vari punti di vista, che permettono di valutarne più accuratamente la gravità e di individuare in maniera più specifica i possibili rimedi; ha dall'altra parte, però, lo svantaggio di essere piuttosto complessa nella compilazione e quindi di richiedere molto più tempo al radioterapista nel follow-up, inoltre spesso è difficile l'assegnazione clinica finale del grado di tossicità, che deve combinare vari aspetti delle caratteristiche SOMA. Tuttavia, la scala SOMA/LENT rappresenta sicuramente uno dei tentativi più ambiziosi e completi per la descrizione, differenziazione e registrazione degli effetti tardivi delle radiazioni sui tessuti sani ^(5,6,7).

Riportiamo, di seguito, un esempio della scala.

Tabella di valutazione SOMA/LENT degli effetti tardivi sulla mucosa orale e faringea

Criterio	Grado			
	1	2	3	4
Subjective				
<i>Dolore</i>	Occasionale e minimo	Intermittente e tollerabile	Persistente e intenso	Refrattario e lancinante
<i>Disfagia</i>	Difficoltà alla ingestione di cibi solidi	Difficoltà alla ingestione di cibi semi liquidi	Ingestione possibile di soli alimenti liquidi	Incapacità totale nel deglutire
<i>Alterazione del gusto</i>	Occasionale e leggera	Intermittente	Persistente	
Objective				
<i>Integrità della mucosa</i>	Atrofia a chiazze e telengectasia	Atrofia diffusa e telengectasia, ulcera superficiale	Ulcera profonda senza esposizione dell'osso o della cartilagine	Ulcera profonda con esposizione dell'osso o della cartilagine
<i>Peso</i>	perdita ≤ del 5%	perdita > del 5-10%	perdita >10-15%	Perdita > 15%
Management				
<i>Dolore</i>	Occasionale senza uso di narcotici	Regolare senza uso di narcotici	Regolare con uso di narcotici	Intervento chirurgico
<i>Ulcera</i>		Pulizia	Antibiotici o ossidanti	Eliminazione dell'ulcera (curettage) + altri interventi chirurgici
<i>Disfagia</i>	Lubrificanti, modifica della dieta	Senza narcotici	Narcotici	Intubazione PEG e/o altri interventi chirurgici
<i>Alterazione del gusto</i>	Piccoli cambiamenti della dieta (non acidi)	Piccoli cambiamenti della dieta (semiliquida)	Rilevanti cambiamenti della dieta (semiliquida)	Rilevanti cambiamenti della dieta (liquida)
Analytic				
<i>Foto a colori,</i>			Verifica di cambiamenti visibili	
<i>Citologia, biopsia, imaging</i>			Escludere persistenza tumore	
<i>Striscio, Coltura e test antifungicida</i>			Escludere candidosi	

La scala CTCAE versione 3, è la più recente, pubblicata nel Marzo 2003 ed è attualmente considerata la scala più completa ed esaustiva per la classificazione degli eventi avversi. Rappresenta un documento unico, che integra senza distinzioni gli eventi avversi acuti e tardivi, poiché l'intervallo tra il trattamento e l'inizio delle complicanze non viene preso in considerazione; non è presente, inoltre, l'attribuzione di una tossicità ad una specifica modalità di trattamento (radioterapia, chirurgia o chemioterapia), perché tale distinzione può risultare difficile in un'era caratterizzata da modalità terapeutiche combinate e concomitanti.

Comprende 28 categorie, che rappresentano un'ampia classificazione basata sull'anatomia e/o sulla fisiopatologia. All'interno di ciascuna categoria gli eventi avversi vengono elencati, accompagnati dalla descrizione della loro severità (grado). I gradi vanno dal numero 1 al 5, dove il grado 1 rappresenta una severità lieve, il grado 2 moderata, il grado 3 severa, il grado 4 minacciosa per la vita o che provoca disabilità e il grado 5 indica la morte legata all'effetto avverso.

Accanto alla definizione dell'evento avverso, che rappresenta qualsiasi segno o sintomo sfavorevole o malattia temporaneamente associata ad un trattamento o procedura medica, c'è una colonna con un nome sintetico o sigla ("short name"), utilizzata per semplificare la dizione dell'evento avverso.

Sotto la denominazione dell'evento avverso, invece, sono presenti i "supra-ordinate terms", preceduti dalla parola "select", che rappresentano i vari tipi di evento avverso appartenenti a quella categoria; ad esempio, nella categoria aritmia cardiaca, sotto l'evento conduzione cardiaca anomala o blocco atrioventricolare, sono specificati i vari tipi, quali: asistolia, blocco atrio-ventricolare di I grado, di II, ecc..

Sono presenti, inoltre, i "remark", che rappresentano un commento o una osservazione per chiarire meglio l'evento avverso ed infine gli "also consider", che indicano effetti collaterali addizionali che devono essere considerati se diventano clinicamente significativi e le "navigation notes", che indicano la posizione di quell'evento avverso all'interno delle varie categorie della classificazione CTCAE ^(3,8).

Riportiamo, di seguito, una delle tabelle della scala, riguardante la tossicità gastro-intestinale.

GASTROINTESTINAL

Page 1 of 10

		Grade				
Adverse Event	Short Name	1	2	3	4	5
NAVIGATION NOTE: Abdominal pain or cramping is graded as Pain – <i>Select</i> in the PAIN CATEGORY.						
Anorexia	Anorexia	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake altered without significant weight loss or malnutrition; oral nutritional supplements indicated	Associated with significant weight loss or malnutrition (e.g., inadequate oral caloric and/or fluid intake); IV fluids, tube feedings or TPN indicated	Life-threatening consequences	Death
ALSO CONSIDER: Weight loss.						
Ascites (non-malignant)	Ascites	Asymptomatic	Symptomatic, medical intervention indicated	Symptomatic, invasive procedure indicated	Life-threatening consequences	Death
REMARK: Ascites (non-malignant) refers to documented non-malignant ascites or unknown etiology, but unlikely malignant, and includes chylous ascites.						
Colitis	Colitis	Asymptomatic, pathologic or radiographic findings only	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Abdominal pain, fever, change in bowel habits with ileus; peritoneal signs	Life-threatening consequences (e.g., perforation, bleeding, ischemia, necrosis, toxic megacolon)	Death
ALSO CONSIDER: Hemorrhage, GI – <i>Select</i> .						
Constipation	Constipation	Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification, or enema	Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas indicated	Symptoms interfering with ADL; obstipation with manual evacuation indicated	Life-threatening consequences (e.g., obstruction, toxic megacolon)	Death
ALSO CONSIDER: Ileus, GI (functional obstruction of bowel, i.e., neuroconstipation); Obstruction, GI – <i>Select</i> .						
Dehydration	Dehydration	Increased oral fluids indicated; dry mucous membranes; diminished skin turgor	IV fluids indicated <24 hrs	IV fluids indicated ≥24 hrs	Life-threatening consequences (e.g., hemodynamic collapse)	Death
ALSO CONSIDER: Diarrhea; Hypotension; Vomiting.						
Dental: dentures or prosthesis	Dentures	Minimal discomfort, no restriction in activities	Discomfort preventing use in some activities (e.g., eating), but not others (e.g., speaking)	Unable to use dentures or prosthesis at any time	—	—

La scala CTCAE versione 3 rappresenta il primo sistema di grading comprensivo e multimodale che include sia gli effetti collaterali acuti che quelli cronici. Questo sistema, se utilizzato nella pratica clinica quotidiana, può costituire un valido strumento per facilitare e standardizzare la registrazione degli effetti collaterali, consentendo anche un confronto tra vari trials e tra istituzioni diverse, promuovendo una più completa descrizione e documentazione degli effetti avversi sui tessuti sani.

Bibliografia

- 1) Bentzen S.M, Dörr W, Anscher M.S, et al. Normal Tissue Effects: Reporting and Analysis. *Semin Radiat Oncol* 13: 189-202, 2003
- 2) Dörr W, Hendry JH, et al. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 61:223-231, 2001
- 3) Trotti A, Colevas D.C, Setser A et al. CTCAE v3.0: Development of a comprehensive Grading System for the Adverse Effects of Cancer Treatment. *Semin Radiat Oncol* 13: 176-181, 2003
- 4) Cox JD, Stetz J, Pajak TF et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1341-1346, 1995
- 5) Rubin P, Constine S, Fajardo L, et al. Overview of Late Effects of Normal Tissues (LENT) Soring System. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1041-1042, 1995
- 6) Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J et al. Late effects damage scoring: The SOMA scale. *Radiother Oncol* 35: 11-60, 1995
- 7) Mornex F, Pavy JJ, Denekamp J, Bolla M, et al. Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the SOMA-LENT scale. *Cancer Radiother* 1:622-668, 1997
- 8) Milano M.T, MD, Phd, et al. Normal tissue tolerance Dose Metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol* 17: 131-140, 2007

NTCP (Normal Tissue Complication Probability)

Lisa Vicenzi

Si definisce NTCP la probabilità d'insorgenza di una complicanza dei tessuti sani.

La stima dell'NTCP, nel contesto della pianificazione di un trattamento radiante, è un elemento fondamentale da tenere in considerazione poiché molto spesso, gli organi cosiddetti "a rischio", limitrofi al tumore da trattare, ricevono una dose di radiazioni elevata comportando, di conseguenza, determinate complicanze che si traducono clinicamente in effetti tossici correlati al trattamento radiante. La pianificazione di quest'ultimo avviene, pertanto, valutando anche la dose agli organi a rischio, che si basa su constraints di dose presenti in letteratura e correlati alla esperienza clinica.

Rubin e Cassarett (1) furono i primi a pubblicare le dosi di tolleranza dei tessuti sani, in termini di TD_{5/5} e TD_{50/5} (cioè il 5% e il 50% di possibilità di sviluppare una complicanza entro 5 anni dal trattamento radiante) per un elevato numero di organi e tessuti sani.

Concetti simili furono ripresi da Emami et al. nel 1991 (2), i quali riportarono specifiche dosi di tolleranza per determinati organi. I loro risultati erano essenzialmente ottenuti basandosi su una review della letteratura e sull'esperienza dei partecipanti al gruppo di lavoro: la maggior parte degli studi analizzati presentavano dati retrospettivi con dettagli precisi sul frazionamento e sulla esposizione ma non sui volumi irradiati. Per tale motivo gli autori furono obbligati a suddividere arbitrariamente i volumi considerati in 1/3, 2/3 e 3/3 dell'organo considerato. Come per Rubin e Cassarett, il risultato era espresso in percentuale di rischio di sopravvivenza a 5 anni (5 o 50%) di una complicanza severa. I risultati ottenuti erano riferibili ad un trattamento con frazionamento convenzionale. Essi però non tennero conto delle complicanze gravi e non utilizzarono precise scale di valutazione della tossicità (3,4).

La tabella seguente fornisce qualche esempio di probabilità di complicanze calcolate in base all'NTCP. Si tratta di dati in gran parte solo teorici, ancora in corso di discussione (3).

Organo	TD 5/5 in Gy (5% delle complicanze severe a 5 aa)			TD 50/5 in Gy (50% delle complicanze severe a 5 aa)			Effetti tardivi grado ≥ 3
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Porzione di volume irradiato	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Parotide	-	32	32	-	46	46	Xerostomia severa
Artic. temporo-mandibolare	65	60	60	77	72	72	Trisma severo
Midollo: lunghezza irradiata	5 cm	10 cm	20 cm	5 cm	10 cm	20 cm	Mielite
Midollo: lunghezza irradiata	50	50	47	70	70	-	Mielite
Tronco cerebrale	60	53	50	-	-	65	Necrosi
Chiasma	-	-	50	-	-	65	Cecità
Retina	-	-	45	-	-	65	Cecità
Nervo ottico	-	-	50	-	-	65	Cecità
Cristallino	-	-	10	-	-	18	Cataratta
Laringe	79	70	70	90	80	80	Necrosi della cartilagine
Cervello	60	50	45	75	65	60	Necrosi
Orecchio	55	55	55	65	65	65	Otite cronica severa

Sono stati proposti diversi modelli per predire l'NTCP (5,6,7), successivamente utilizzati come base per successive analisi più recenti (4).

Uno dei modelli più accreditati è il modello di Lyman (7): è un modello empirico che può essere utilizzato per valutare il rischio di tossicità a carico di tutti gli organi e tessuti dell'organismo. Esso consente di calcolare la probabilità dell'evento in caso di una irradiazione uniforme della totalità o di una parte definita di un volume (9).

Esso utilizza 4 parametri (Vref, TD50, n e m) collegati da 3 variabili di interesse: la probabilità di complicanze dei tessuti normali (NTCP), la dose (D) e il volume parziale (v).

La probabilità di tossicità, funzione della dose somministrata, si sviluppa seguendo l'andamento di una curva sigmoide ed è rappresentata matematicamente dalla seguente funzione:

$$NTCP = (2\pi)^{-1/2} \int_{-\infty}^t \exp(-t^2/2) dt$$

$$\text{Con } t = (D - TD50(v)) / (m * D50(v))$$

v : volume parziale = volume/volume di riferimento (Vref)

Questa equazione è responsabile della forma sigmoide della risposta alla dose, dove:

m = pendenza della curva in corrispondenza della probabilità di complicanze del 50%
 $TD_{50}(1)$ = dose uniforme d'irradiazione di un volume intero (totalità d'organo) che determina il 50% di complicanze
 $TD_{50}(v)$ = dose uniforme d'irradiazione di un volume parziale v che determina il 50% di complicanze.

La variabile V_{ref} è il volume di riferimento per la dose tollerata TD_{50} .

$$TD_{50}(1) = TD_{50}(v) \cdot v^n$$

dove

n = costante definita per ciascun tessuto di valore compreso fra 0 e 1. Un valore di n prossimo allo 0 rappresenta un organo la cui tossicità è poco dipendente dalla quantità di volume irradiato (per esempio nel midollo spinale $n = 0,05$) mentre un valore prossimo ad 1 rappresenta un organo la cui tossicità è molto volume dipendente (per esempio nel polmone n = compreso fra 0,87 ed 1) (9).

Nell'applicare tale modello, Emami et al. hanno elencato una serie di dati per diversi organi: esofago, cervello, fegato, laringe, orecchio, stomaco, ecc. Per tali volumi, è stato creato un insieme di tre curve (probabilità in funzione della dose per tre volumi parziali 1, 2/3, 1/3), al fine di fornire il valore della $TD_{50}(1)$ ed i valori stimati di n e m (figura 1) (10).

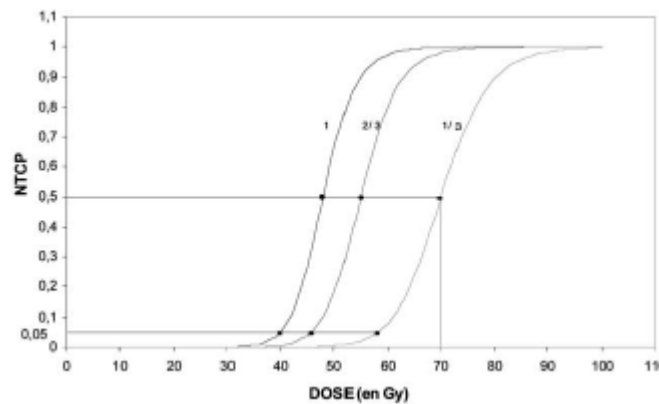


Figura 1: rappresentazione della curva di probabilità di complicanze in funzione della dose per un volume intero (1,0), per 2/3 del volume (0,67) e per 1/3 del volume (0,33)

Il modello di Lyman è applicabile però solo ad un'irradiazione omogenea di un determinato volume. Nella pratica clinica, invece, la dose ricevuta su un certo volume non risulta quasi mai uniforme, è quindi necessario scomporre l'intero volume in piccole parti che ricevono una dose che invece è omogenea. Tale scomposizione può essere effettuata a partire dall'istogramma dose-volume (rappresentazione bidimensionale della distribuzione tridimensionale della dose all'interno di un volume) cumulativo. A partire da questo istogramma i volumi vengono suddivisi in volumi effettivi (figura 2)(10).

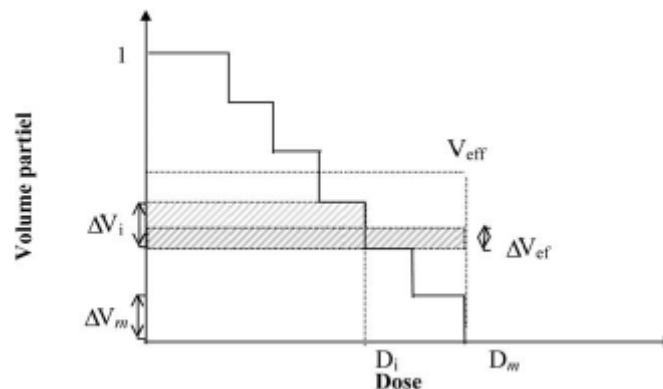


Figura 2. Rappresentazione della decomposizione dell'istogramma dose-volume in volume effettivo

Tale metodica prende il nome di modello di riduzione dei DVH o metodo del volume effettivo. Esso consiste nello stimare, a partire dal DVH di un organo, il volume V^* , che irradiato ad una dose omogenea D^* , sia soggetto alla stessa probabilità di tossicità. Dei numerosi modelli di riduzione proposti, il principale è probabilmente quello di Kutcher e Burman (11) (9).

Questo modello di riduzione permette di estrapolare dai DVH un volume effettivo (V_{eff}), che irradiato alla dose D_{max} , si suppone abbia la stessa probabilità di complicanze del DVH iniziale. Ciascuna porzione dell'istogramma è considerata come indipendente ed obbedisce alla stessa relazione dose/volume dell'organo intero. La riduzione avviene a partire da una porzione di volume ΔV_i verso una porzione di più piccolo volume (ΔV_{eff}) e di dose D_{max} . La riduzione di ciascun segmento è ripetuta fino ad ottenere una sola porzione di dose D_m e di volume:

$$V_{eff} = \sum (D_i/D_{max})^{1/n} \Delta V_i \quad (9).$$

Una volta che l'istogramma è scomposto, l'NTCP può essere ottenuto se si conosce la probabilità di complicanza per una irradiazione uniforme dell'organo parziale alla dose D_{max} e al volume effettivo V_{eff} .

L'interesse a lavorare su un volume effettivo fisso alla D_{max} dell'istogramma è che il volume parziale ottenuto è sempre uguale o più piccolo del volume intero dell'organo.

Le incertezze di questo modello sono legate alla determinazione dei parametri e al movimento dei volumi e degli organi come il polmone, fegato e reni, correlati al ciclo respiratorio, durante la seduta della TC di centratura e dell'irradiazione. Le tecniche di controllo respiratorio gating possono contribuire a limitare tale problematica.

Il ruolo del volume del tessuto trattato è ugualmente cruciale. Nei lavori di Zaider e collaboratori le grosse variazioni tra i modelli di NTCP si ritrovano per volumi limitati o quando la probabilità di complicanza è bassa (< 5%). Come sottolineano gli autori, tali variazioni sono legate all'assenza di dati clinici per questi casi. Essi insistono sull'utilizzo del modello dell'NTCP in condizioni in cui i modelli sono stati validati (distribuzione di dose omogenea per grandi volumi di interesse). Numerose metodiche statistiche sono state sviluppate per limitare le variazioni osservate nei differenti modelli che però restano per la maggior parte ancora da validare (10, 12).

L'NTCP è un elemento fondamentale da considerare nell'ottimizzazione dei piani di trattamento.

La valutazione della distribuzione di dosi disomogenee è essenziale poiché, anche se una distribuzione omogenea in un volume bersaglio, in generale, è considerata come preferibile, una distribuzione parzialmente disomogenea può migliorare l'indice terapeutico diminuendo la dose agli organi a rischio. Inoltre, la distribuzione disomogenea agli organi sani è ciò che si riscontra nella pratica clinica, anche per irradiazioni convenzionali. L'importanza dei criteri radiobiologici sta, pertanto, prendendo sempre più piede, nel contesto della ottimizzazione della distribuzione di una dose fisica, specialmente se questa non è più per definizione omogenea (per esempio nella modulazione d'intensità). La difficoltà principale risiede nel carattere soggettivo di chi effettua il piano, di valutare ciò che è meglio per il paziente in termini di indice terapeutico. Inoltre, i dati clinici sulla relazione tra la dose erogata agli organi critici e morbilità a breve e lungo termine restano purtroppo molto limitati. Tali limiti sono confermati, storicamente, in parte dal poco interesse da parte dei clinici di mettere in atto tecniche di registrazione della morbilità, ma soprattutto dall'assenza di dati precisi sulla distribuzione di dose nel volume degli organi a rischio. L'analisi degli effetti secondari si scontra con numerosi fattori: riproducibilità del trattamento (sistemi di immobilizzazione), effetto volume (definizione bidimensionale), variazioni inter-paziente (malattie associate, antecedenti, ecc...), variabilità tumorale in termini di densità cellulare (cellule clonogeniche) o di sensibilità intrinseca, ecc... Tra questi, alcuni fattori possono attualmente essere conosciuti (riproducibilità, volumi), mentre altri restano ancora ipotetici (fattori biologici). Il fattore preponderante nel controllo locale (TCP = tumor control probability) è la dose totale erogata al volume bersaglio. In termini probabilistici, più la dose aumenta, più la probabilità di uccidere le cellule tumorali staminali clonogeniche sarà elevata. Tale evidenza biologica e clinica si contrappone alla necessità di ridurre la dose agli organi a rischio, rendendo indispensabile l'utilizzo congiunto del TCP e dell'NTCP per dati organici.

Esistono molteplici effetti possibili per uno stesso organo e uno stesso effetto biologico (per esempio una ulcerazione della mucosa) può avere un impatto clinico differente in funzione dei diversi fattori associati (volume dell'ulcerazione, comorbilità). Il problema principale per associare un peso ai valori di NTCP risiede nelle possibili interazioni esistenti tra gli effetti secondari. Una morbilità polmonare si traduce in modo variabile in funzione della capacità ventilatoria del polmone non (o meno) irradiato. La valutazione dei pesi rispettivi di questi organi e la loro inclusione in un modello non è, tuttavia, ancora realizzabile. L'attribuzione potrà essere la somma dei rispettivi effetti o dei loro prodotti, con dei fattori di correzione che restano da determinare. Risulta pertanto indispensabile ottenere dati clinici a riguardo.

L'utilizzo del modello NTCP rimane però ancora da valutare sul piano clinico (10).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rubin P, Cassarett GW. A direction for clinical radiation pathology. In: Vaeth JM, editors. *Frontiers of radiation therapy and oncology VI*. Baltimore: University Park Press; 1972: p. 1-16.
- 2) Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goiten M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22.
- 3) Guide Des Procédures De Radiothérapie Externe 2007 Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 173-179
- 4) Kehwar TS, Analytical approach to estimate normal tissue complication probability using best fit of normal tissue tolerance doses into the NTCP equation of the linear quadratic model *TS J Cancer Res Ther*, September 2005, Volume 1, Issue 3 pag 168-179).

- 5) Kallman P, Agren A, Brahme A. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int J Radiat Biol* 1992;62:249-62.
- 6) Zaider M, Amols HI. Practical considerations in using calculated healthy - tissue complication probabilities for treatment – plan optimization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:439-47.
- 7) Lyman JT. Complication probability as assessed from dose volume histograms. *Radiat Res* 1985;104:513-9.
- 8) Lyman JT et al “Optimization of radiation therapy, a dose volume reduction algorithm” *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17; 433-436.
- 9) O. Chapet. Complications aiguës et tardives des irradiations thoraciques. *Cancer/Radiothérapie* 11 (2007) 92–100
- 10) C. Kulik, J. Mazurier , E. Lartigau. Probabilités de contrôle tumoral et de complications (TCP/NTCP) après radiothérapie: aspects méthodologiques, physiques et biologiques *Cancer/Radiother* 6 (2002) Suppl 1 : 155s–165s
- 11) Kutcher GJ “Calculation of complication probability factors for non uniform normal tissues irradiation: the effective volume model” *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16;1623-1630.
- 12) Zaider A, Amols HI. A little to a lot or a lot to a little: is NTCP always minimized in multiport therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:945–50.
- 13) Zaider A, Amols HI. Practical considerations in using calculated healthy-tissue complications probability for treatment-plan optimization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:439–47.

OAR INTRACRANICI E MIDOLLO

Francesco Fiorica

Il midollo spinale è un classico esempio di organo a rischio seriale. Numerosi studi, a partire dal 1968, sono stati eseguiti per cercare di correlare la patologia radioindotta con la dose somministrata. Il danno radioindotto può essere classificato tra i danni subacuti, si presenta, infatti, tra i 9 e i 15 mesi dalla fine del trattamento. Secondo uno studio di Lambert et al. (*Cancer* 1989) si può presentare fino ai tre anni. Si manifesta con parestesie talora dolorose, deficit motori e sfinterici, paraplegia o quadripiegia in rapporto al livello lesionale. L’evoluzione è nella maggior parte dei casi sfavorevole, con limitate possibilità di recupero funzionale. Reagan et al. (*Jama* 1968) ha classificato la patologia attinica del midollo spinale in quattro categorie:

- 1) mielopatia transitoria che si accompagna ai segni di Lhermitte (ipoestesia e parestesia distali e sensazione di scossa elettrica dopo flessione del capo e del collo, senza turbe di carattere motorio);
- 2) paraplegia o quadripiegia per danno dei vasi midollari;
- 3) malattia del motoneurone inferiore agli arti superiori o inferiori (in dipendenza della sede midollare irradiata), probabilmente da correlare a un danno selettivo dei motoneuroni del corno anteriore;
- 4) mielopatia attinica cronica progressiva: progressiva, permanente e spesso fatale per le complicazioni infettive e tromboemboliche. In questi casi, alcuni pazienti si stabilizzano, presentando una sindrome di tipo Brown-Sequard. La causa è da ricercare in un danno degli oligodendrociti che si manifesta con necrosi e demielinizzazione della sostanza bianca.

Molti studi hanno individuato la dose di tolleranza del midollo spinale in 45 Gy in 23-5 sedute, questi dati sono estrapolati da trattamenti del distretto otorinolaringoiatrico (ORL) e presumibilmente non tengono conto della dose di scatter provocato dal blocco midollare, che è responsabile di un aumento di dose di 6.2 Gy. Sulla base di queste numerose serie pubblicate, si può evincere che una dose nominale di 45 Gy, erogata in maniera convenzionale, comporta un rischio di sviluppare una mielopatia dello 0.2%. Un rischio del 5% è da tenere in considerazione con dosi di 57-61Gy e un rischio del 50% con dosi comprese tra i 68 e 73Gy.

Non esistono in letteratura dati a sostegno di una maggiore tolleranza di un distretto spinale rispetto ad un altro, anche se l’apporto ematico a livello del midollo spinale toracico è maggiore che non negli altri distretti e ciò permetterebbe la creazione di circoli collaterali adeguati all’ eventuale danno radioindotto a livello dei vasa nervorum.

Esistono poche evidenze sul ritrattamento di localizzazioni neoplastiche che richiedono una ulteriore irradiazione del midollo spinale, tuttavia Tan, nel 1968, segnalò tre mielopatie in una serie di 22 pazienti ritrattati per recidiva di carcinoma rinofaringeo. La dose complessiva al midollo era valutata complessivamente in 80 Gy con un intervallo di tempo tra i due trattamenti radioterapici di 8 mesi in due casi e di 4.5 anni nell’ altro caso. Esiste quindi, secondo questi autori, la possibilità di un ritrattamento, accettando un rischio tanto maggiore quanto minore è il tempo intercorso tra le due radioterapie (massimo rischio se il tempo è minore di 2 anni).

Sembra ragionevole utilizzare delle dosi di radioterapia che rispettino questi constraints sul midollo spinale:

Stereotassi: dose massima al midollo spinale: ≤ 6 Gy / frazione x 3 frazioni, secondo il protocollo RTOG (dose al tumore 60 Gy / 3 frazioni)

Brain stem

I dati di tolleranza del midollo allungato sono ricavabili principalmente da uno studio di Debus, su analisi di una casistica di 367 pazienti trattati con radioterapia per cordomi o condrosarcomi a basso grado della base cranica. Gli effetti collaterali tardivi sono stati misurati secondo la scala RTOG e LENT-SOMA:

Grade	1	2	3	4	5
Brain stem motor	minor loss of strength	Weakness interfering with normal activities	persistent weakness preventing basic activities	paralysis	death
Brain stem sensory	minimal change	mild sensory loss works with some difficulties	unilateral numbness, needs assistance	complete numbness of the body, danger of self-injury	death
Brain stem cerebellar	minor cerebellar signs	mild cerebellar signs, interfering with normal activities	severe cerebellar signs, needs assistance	uncontrolled movements, needs permanent assistance	death
Clinical cranial nerve (CN) score	minor CN symptoms that do not interfere significantly with function	significant symptoms interfering with normal activities	severe neurological deficit that interferes with daily activities	complete neurological deficit requiring continuous care	death
Management	occasional nonnarcotic analgesics	intermittent low-dose steroids	intermittent high dose steroids	persistent high dose steroids	

La tolleranza del midollo allungato sembra correlata principalmente alla quantità di tessuto nervoso nel campo di radiazioni ad alte dosi, piuttosto che alla dose massima.

La tolleranza, nell'analisi univariata, era influenzata dalla dose massima al midollo allungato, dal volume che riceve più di 50 Gy, 55Gy e 60 Gy, dal numero di procedure chirurgiche eseguite sulla base cranica prima della radioterapia e dalla prevalenza di diabete e ipertensione.

Nell'analisi multivariata, il numero di procedure chirurgiche eseguite prima della radioterapia e il volume di midollo allungato che riceve più di 60 Gy erano fattori predittivi di tossicità.

Variable	Significance in univariate analysis	Significance in multivariate analysis	"Threshold"	Actuarial risk ratio
Prescribed tumor dose	0.3	0.5	70 CGE	1.1
Maximum dose at brainstem	0.001	0.09	64 CGE	1.3
Volume of brainstem receiving ≥ 50 CGE	0.001	0.1	≥ 5.9 cc	1.3
Volume of brainstem receiving ≥ 55 CGE	0.001	0.08	≥ 2.7 cc	1.5
Volume of brainstem receiving ≥ 60 CGE	0.0001	0.001	≥ 0.9 cc	11.4
History of smoking	0.08	0.2	yes/no	1.4
Diabetes	0.04	0.01	yes/no	5.7
High blood pressure	0.1	0.3	yes/no	1.4
Surgical procedures at the base of skull	0.0006	0.001	≥ 2	2.6

Optic pathway

Il danno visivo dopo irraggiamento del nervo ottico e/o del chiasma è di tipo subacuto, si manifesta con un tempo di latenza medio di 27 mesi (7-50 mesi).

In una serie di 219 pazienti analizzati all' University of Texas MD Anderson Cancer Center (Jiang GL et al. 1994), il danno visivo si sviluppa 27 mesi dopo la radioterapia (mediana, range 7-50), l' endpoint studiato era la visual acuity $< 20/100$.

- con dosi < 56 Gy \rightarrow non è stato osservato nessun danno

- con dosi fino a 60Gy (dose per frazione massima 2.5 Gy/die) \rightarrow è stata riscontrata un'incidenza minore del 5% a dieci anni

- con dosi più alte di 60Gy \rightarrow l'incidenza a 10 anni era del 34%

In una serie di 64 pazienti analizzati all' University of Florida è stato osservato:

- un aumento dell' incidenza di neuropatia del nervo ottico dopo i 60Gy

- con dosi ≥ 60 Gy \rightarrow incidenza a 15 anni dell' 11% con dosi giornaliere < 1.9 Gy e del 47% con dose per frazione > 1.9 Gy.

CONSTRAINTS CONSIGLIATI:

OAR midollo: % cc a 45 Gy = 0.9
% cc a 50 Gy = 0
Dose massima= 48 Gy

OAR brain stem: dose massima 54 Gy (1cc sopra 56Gy).

OAR optic pathway: dose inferiore a 54Gy (anche perchè massima dose cristallino 10 Gy) se GTV molto vicino; 60 Gy con rischio del 10 % di tossicità.

LARINGE

Massimo Giannini

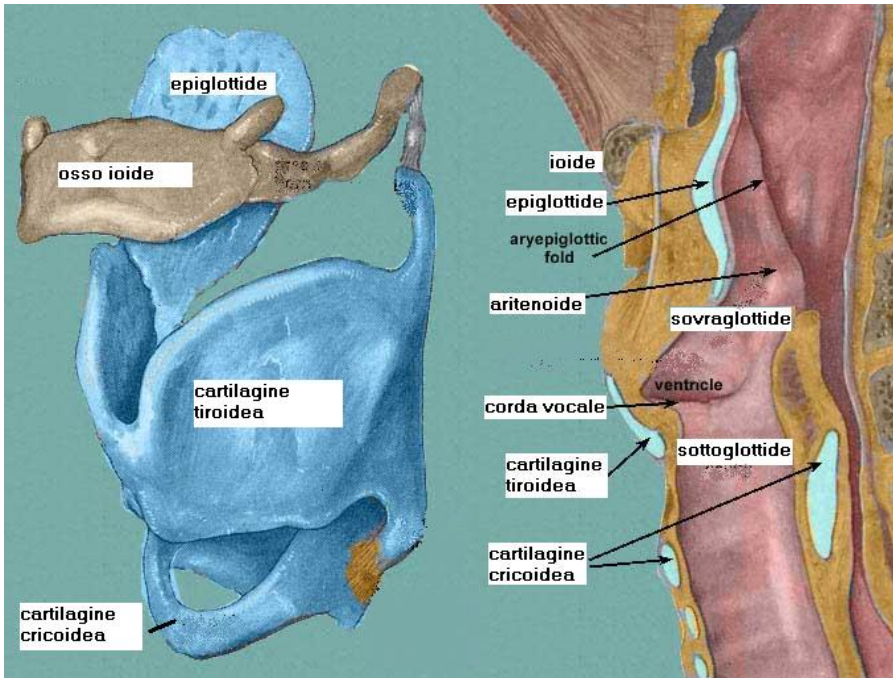
Anatomia e Fisiologia (struttura)

La laringe, organo della fonazione impari e mediano, è posta nella parte anteriore del collo sotto l'osso ioide e, vista esternamente, ha la forma di una piramide tronca con base in alto. E' costituita da uno scheletro cartilagineo che, con una serie di muscoli e con un rivestimento mucoso che tappezza le pareti interne, va a costituire un organo cavo che continua con la trachea in basso e con il faringe in alto. È mobile e si sposta fisiologicamente durante la deglutizione, la fonazione e i movimenti della tosse.

Lo scheletro cartilagineo è composto da sei cartilagini. Le cartilagini impari sono **cricoide**, **tiroide** (il cui rilievo anteriore, più accentuato nei maschi, costituisce il pomo d'Adamo) ed **epiglottide**. Quelle pari e simmetriche sono le **aritenoidi**, le **corniculate** e le **cuneiformi**. Le cartilagini sono articolate tra loro da fasci e lamine elastiche e mosse da muscoli striati. Questi si distinguono in intrinseci (cricotiroidei, cricoaritenoidi, tiroaritenoidi, ariaritenoidi, ariepiglottici e tiroepiglottici), la cui funzione consiste essenzialmente nel dilatare e restringere la glottide, ed estrinseci (tiroioideo, sternioioideo, stilofaringeo, faringopalatino e costrittore inferiore della faringe).

La cartilagine epiglottide ha la forma di una foglia il cui picciuolo si inserisce nell'angolo formato dalle due ali tiroidee ed è diretta in alto e indietro verso la base linguale. Facendo leva sul picciuolo, l'epiglottide può spostarsi all'indietro chiudendo con meccanismo "a valvola" l'ingresso della laringe. Tale movimento avviene durante la **deglutizione** per cui il bolo alimentare può scivolare sull' epiglottide e prendere la strada dell'esofago senza penetrare nell'albero respiratorio.

La cavità laringea, ricoperta da mucosa che si continua, in alto, con quella faringea e buccale e, in basso, con quella tracheale, ha grosso modo la forma di una clessidra. La parte ristretta è determinata dalla presenza delle **corde vocali**, pieghe pari e simmetriche presenti in numero di due per lato, due false (superiori) e due vere (inferiori), che circoscrivono il punto di maggior importanza funzionale (rima della glottide). Per la **fonazione** vengono usate solo quelle "vere" : sono ripiegature della mucosa laringea, spesse, di colore bianco perlaceo, convergenti fra loro in avanti e divergenti dietro, lasciando così fra loro un'apertura triangolare ("glottide"), dalla quale passa l'aria. Nella normale respirazione le corde mantengono questo spazio per permettere all'aria di passare; nella fonazione, invece, si avvicinano formando una stretta fessura attraverso la quale l'aria, passando, le fa vibrare generando così il suono.



Danni da esposizione

L'esposizione della laringe a fattori ambientali (come l'assunzione di sostanze alcoliche ed il fumo) e l'associazione con interventi chirurgici (stripping o escissione rispetto a semplice biopsia) possono accentuare la comparsa di tossicità da radioterapia.

Le strutture più frequentemente coinvolte sono le cartilagini e le corde vocali.

La reazione acuta da radioterapia, eseguita con frazionamento di tipo convenzionale, è rappresentata da un'alterazione della voce, che può diventare rauca, associarsi a mal di gola, ma con rapido miglioramento nelle settimane successive.

L'edema laringeo è il più comune danno tardivo e si manifesta con modificazioni della voce, anche se, nei casi più gravi, può determinare una stenosi marcata della laringe.

Il danno a carico delle cartilagini si verifica con la comparsa di fibrosi e necrosi cartilaginea, caratterizzate clinicamente da raucedine, mal di gola, dolore, edema e difficoltà alla deglutizione. La terapia è basata sull'uso di corticosteroidi e antibiotici, ma non si può escludere la necessità di ricorrere a tracheotomia o laringectomia di salvataggio.

Le variabili terapeutiche, che impattano sulla tolleranza tissutale ai trattamenti radianti, sono principalmente legate alle variabili del trattamento (dose totale, frazionamento, intensità di dose ["dose rate"], tempo totale di terapia, volume trattato, energia utilizzata, modificatori biologici, terapia medica).

Constraints

La laringe normalmente tollera discretamente l'esposizione a dosi standard con frazionamento convenzionale.

L'edema laringeo compare anche per dosi di 45 Gy, ma è facilmente controllabile con la terapia medica. Dai dati di letteratura sembra, comunque, che gli effetti tardivi siano più marcati con dosi ipofrazionate rispetto al frazionamento convenzionale.

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

Organo	TD _{5/5} (Gy) - Volume						TD _{50/5} (Gy) - Volume					
	1/3		2/3		3/3		1/3		2/3		3/3	
End point	Clin	Calc	Clin	Calc	Clin	Calc	Clin	Calc	Clin	Calc	Clin	Calc
Laringe	Clin	Calc	Clin	Calc	Clin	Calc	Clin	Calc	Clin	Calc	Clin	Calc
Necrosi cartilaginea	79	78.02	70	71.56	70	67.90	90	89.36	80	82.90	80	79.25
Edema laringeo	--	45	45	45	45	45	--	80	--	80	80	80

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
Laringe (necrosi cartilaginea)	77.90 (76.52-79.26)	71.57 (70.19-72.96)	67.88 (66.49-69.26)	89.24 (87.85-90.62)	82.91 (81.53-84.29)	79.21 (77.83-80.60)
Laringe (edema)	41.05 (37.14-44.96)	55.69 (51.78-59.60)	64.25 (60.34-68.17)	64.92 (61.01-68.84)	79.56 (75.65-83.48)	88.13 (84.21-92.04)

Tab. 3: Valori del rapporto alfa/beta e dei valori calcolati di alfa e beta da Emami et al.

Organo		Emami		Emami + altri			Reference
	a/b (Gy)	a (Gy)	a (Gy)	b (Gy)	a (Gy)	End point	
Laringe	» 3.4	»0.0813	»0.0239	»0.0813	»0.0239	Necrosi cartilaginea	Henk e James 1978 Horiot 1972 Fletcher 1974 Stell 1973
	<4.4	0.0888	0.0202	0.0888	0.0202		
	<4.2	0.0875	0.0208	0.0875	0.0208		
Laringe	3.8	0.0274	0.0072	0.0402	0.0106	Edema laringeo	Maciejewski 1986

CONSTRAINTS CONSIGLIATI

Edema TD_{5/5} 45 Gy fc TD_{50/5} 80 Gy fc

Necrosi cartilaginea TD_{5/5} 68 Gy fc TD_{50/5} 79 Gy fc

Bibliografia

- 1) Perez CA, Brady LW, et al. Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th edition, LWW. Ch 40:1094-1116, 2004.
- 2) Milano MT, Costine LS, Okunieff P : Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. Sem Rad Onc 17, N°2: 131-140, 2007
- 3) Kehwar TS, Sharma SC : Use of normal tissue tolerance doses into linear quadratic equation to estimate normal tissue complication probability. Sul WEB.
- 4) Agarwal JP, Baccher GK, Waghmare CM, et al.: Factors affecting the quality of voice in the early glottic cancer treated with radiotherapy. Radiotherapy and Oncology 90 (2009) 177-182.

OCCHIO

Massimo Giannini

Anatomia dell'occhio (struttura)

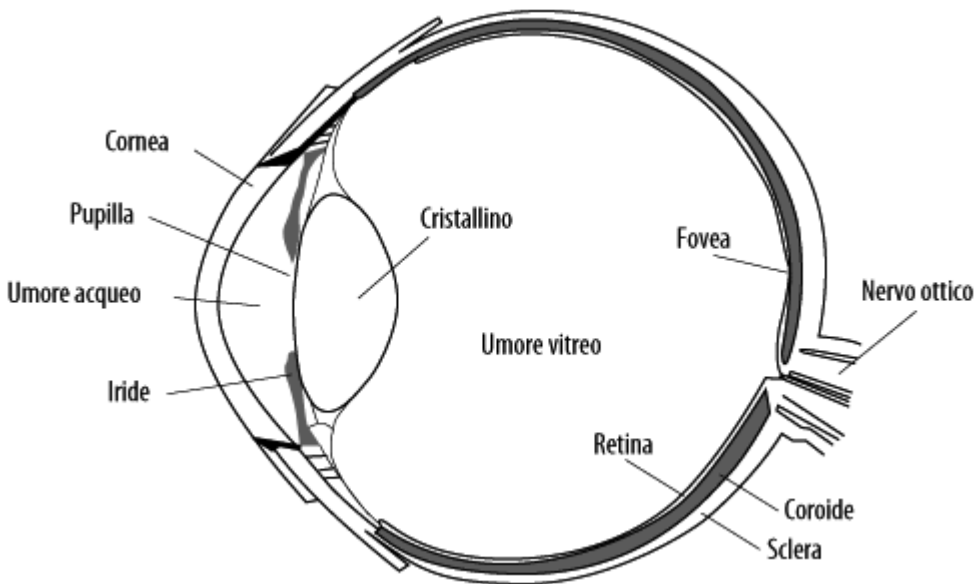
Il **bulbo oculare** è allocato nella **cavità orbitaria**, struttura ossea a forma di piramide, con apice posteriore e base anteriore, con funzione contenitiva e protettiva.

La parete del bulbo è formata da tre tuniche concentriche che, dall'esterno all'interno, sono:

1. **Tonaca esterna** (fibrosa), formata dalla **sclera** e dalla **cornea**;
2. **Tonaca media** (vascolare) detta anche **uvea**, formata dalla **coroide**, dal **corpo ciliare** e dal **cristallino**;
3. **Tonaca interna** (nervosa), la **retina**.

La tonaca esterna funge da attacco per i **muscoli** estrinseci del bulbo oculare, quelli cioè che permettono la rotazione verso basso/alto e verso destra/sinistra ed obliquamente, verso l'interno e l'esterno. Nei suoi cinque sesti posteriori è formata dalla **sclera**, membrana resistente ed opaca ai raggi luminosi, e nel suo sesto anteriore dalla **cornea**, struttura trasparente priva di vasi sanguigni, e che viene perciò nutrita da quelli della sclera.

La tonaca media o uvea è una membrana di tessuto connettivo (collagene) ricca di vasi e di pigmento ed è interposta tra sclera e retina. Ha funzione di sostegno e nutrizione per gli strati della retina che sono a contatto con essa. È divisa, in senso antero-posteriore, in iride, corpo ciliare e coroide.



L'**iride** è la struttura che tipicamente caratterizza il colore degli occhi. È a diretto contatto con il cristallino ed ha un foro centrale, la **pupilla**, attraverso cui passano i raggi luminosi.

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 perciò alla visione.

La **coroide** è un supporto per la retina ed è molto vascolarizzata, proprio per nutrire l'epitelio retinico. È di colore bruno ruggine, per la presenza di un pigmento che assorbe i raggi luminosi impedendone la riflessione sulla sclera.

La tonaca interna è formata dalla **retina**. Essa si estende dal punto di emergenza del nervo ottico fino al margine pupillare dell'iride. È una sottile pellicola trasparente formata da dieci strati di cellule nervose (neuroni a tutti gli effetti), tra cui, nella sua porzione non cieca, detta retina ottica, i bastoncelli ed i coni, che sono i fotorecettori deputati alla funzione visiva.

Questi ultimi sono concentrati quasi tutti nella **fovea centrale**, che è un'area a forma di ellissi e che coincide con l'estremità posteriore dell'**asse ottico** (la linea che passa per il centro del bulbo oculare). Essa rappresenta la sede della visione distinta.

I prolungamenti nervosi dei coni e dei bastoncelli si uniscono in un'altra importante porzione di retina, che è la **papilla ottica**. Essa viene definita come il punto di emergenza del **nervo ottico** (che porta l'informazione visiva alla corteccia

cerebrale, la quale, a sua volta, la rielabora e ci permette di vedere le immagini), ma anche dell'arteria e della vena centrale della retina. La papilla non è ricoperta da retina ed è cieca.

Il nervo ottico è il secondo delle 12 paia di nervi cranici, è considerato come parte del sistema nervoso centrale, infatti, le fibre sono ricoperte dalla mielina prodotta dagli oligodendrociti, e il nervo ottico è avvolto nelle meningi (dura madre, aracnoide, pia madre). Tecnicamente è una continuazione del sistema nervoso centrale.

Il nervo ottico, lungo circa 5 centimetri, lascia l'orbita attraverso il canale ottico e raggiunge il chiasma ottico, in cui si assiste ad una *parziale decussazione* (incrocio) delle fibre nervose: infatti quelle provenienti dalle emiretine nasali si incrociano e proseguono nel tratto ottico controlaterale. Il chiasma è situato nella sella turcica in stretto rapporto con l'ipofisi, l'arteria carotide interna e il terzo ventricolo (fa parte della serie di cavità in cui scorre il liquido cefalorachidiano). La maggior parte degli assoni del nervo ottico termina nel corpo genicolato laterale, da dove le informazioni visive vengono trasmesse alla corteccia visiva.

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

- parte intra-bulbare: attraverso membrana corioidea e 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 giunge al chiasma ottico

Fisiologia dell'ottica

La luce è una forma di energia radiante che permette la visione degli oggetti che ci circondano. In un mezzo trasparente la luce ha un percorso rettilineo; per convenzione si dice che viaggia sotto forma di raggi. Un fascio di raggi può essere formato da raggi convergenti, divergenti o paralleli.

I raggi provenienti dall'infinito, che in ottica viene considerato già a partire da una distanza di 6 metri, si dicono paralleli. Il punto in cui i raggi convergenti o divergenti s'incontrano è detto **fuoco**. La proprietà fondamentale dell'occhio è la capacità di modificare le sue caratteristiche a seconda dell'oggetto osservato, in modo tale che la sua immagine cada sempre sulla retina. Per questo l'occhio viene considerato come un diotro composto, costituito da più superfici. La prima superficie di separazione è la cornea, la seconda è il cristallino. Esse formano un *sistema di lenti convergenti*.

Gli occhi degli animali possono essere paragonati a semplici macchine fotografiche, in quanto il cristallino forma sulla retina fotosensibile, che corrisponde a una pellicola fotografica, una immagine capovolta degli oggetti.

Nell'occhio la messa a fuoco viene ottenuta con l'appiattimento o l'arrotondamento del cristallino: tale processo viene chiamato accomodazione. In condizioni normali, l'accomodazione non è necessaria per vedere oggetti lontani: il cristallino, appiattito dal legamento sospensore, mette a fuoco questi oggetti sulla retina. Per vedere oggetti più vicini, il cristallino viene progressivamente arrotondato dalla contrazione del corpo ciliare, che fa rilassare il legamento.

Un bambino in tenera età riesce a vedere chiaramente a una distanza di soli 6,3 cm; con il passare degli anni, il cristallino gradualmente si indurisce, al punto che i limiti della visione da vicino sono circa 15 cm a 30 anni e 40 cm a 50 anni. Con l'avanzare dell'età, in genere si verifica una perdita della capacità di adattare gli occhi a normali distanze di lettura o di lavoro da vicino.

Danni da esposizione

Le strutture dell'occhio che possono sviluppare danni da esposizione alle radiazioni sono: nervo ottico, chiasma ottico, cristallino, retina.

Anche le altre strutture dell'occhio (la cornea, gli annessi cutanei, la ghiandola lacrimale, le ossa dell'orbita) possono sviluppare effetti attinici, ma la loro tolleranza è generalmente alta e spesso paragonabile alle strutture di tipo epiteliale.

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

Le variabili terapeutiche, che possono impattare sulla tolleranza tissutale ai trattamenti radianti, possono essere:

1. *di trattamento*: dose totale, frazionamento, intensità di dose ("dose rate"), tempo totale di terapia, volume trattato, energia utilizzata, modificatori biologici, terapia medica
2. *di organo*: sviluppo di tossicità acuta severa, organo seriale
3. *di malattia*: infiltrazione o compromissione della funzione dell'organo (da compressione vascolare o nervosa).

Cornea: La cornea può sviluppare perforazione se esposta a dosi elevate ipofrazionate (>70 Gy in 8 giorni), mentre l'esposizione a dosi di 50 Gy con frazionamento convenzionale determina danni reversibili.

Cute ed annessi: Le modificazioni cutanee possono includere eritema, discromie, atrofia, telangectasia. Si può manifestare perdita delle ciglia della palpebra e del sopracciglio, che può diventare anche permanente.

Ghiandola lacrimale: Il danno da radioterapia si può manifestare con riduzione della secrezione lacrimale e xerostomia congiuntivale e corneale.

Ossa orbitali: Il danno risulta evidente nei bambini con arresto dello sviluppo laterale dell'orbita e successiva osteomalacia. Raramente, anche se con esiti drammatici, può comparire sarcoma osteogenico.

Cristallino: La tolleranza del cristallino è da sempre considerata molto bassa e l'esposizione alle radiazioni determina la comparsa di cataratta. Anche se ad alto rischio, non c'è giustificazione clinica a limitare le dosi, per la possibilità di risolvere la cataratta chirurgicamente.

Retina e coroide: Le modificazioni a carico della retina e della coroide si manifestano per esposizione a dosi superiori ad almeno 45 Gy. Il danno di riferimento è la cecità.

Nervo e chiasma ottico: Le due strutture sono un continuum e la tolleranza è simile; il rischio di neuropatia anche con dosi elevate ma frazionate convenzionalmente è basso. Il danno neuropatico aumenta utilizzando frazioni di dose elevate. Anche per queste strutture il danno di riferimento è la cecità.

Constraints

La dose di tolleranza di alcune strutture non può essere analizzata analiticamente per il loro piccolo volume, e quindi può risultare difficile anche la suddivisione in terzi, come proposta da Emami. E' d'altra parte più facilmente definibile la probabilità percentuale (TD 5/5 e TD 50/5) di sviluppare tossicità in relazione alla dose di esposizione.

Cristallino: La cataratta può comparire con probabilità di TD 5/5 anche ad esposizione a basse dosi, sicura per esposizione a dosi di 18 Gy frazionate convenzionalmente.

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% dopo esposizione a dosi di 65 Gy.

Il danno di riferimento è la cecità.

Nervo e chiasma ottico: La comparsa di un danno nel 5% dei casi avviene dopo esposizione a dosi di 50 Gy. Anche per queste strutture la probabilità sale al 50% dopo esposizione a dosi di 65 Gy e il danno di riferimento è la cecità.

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)

Indicazioni terapeutiche

Cristallino: La struttura è facilmente identificabile con esame TC-simulazione, anche senza utilizzare procedure particolari, per cui può essere segnalata nel contouring.

Tuttavia, anche se ad alto rischio, non c'è giustificazione clinica a limitare le dosi al cristallino, per la possibilità di risolvere la cataratta chirurgicamente.

Retina, coroide, nervo ottico: La retina e la coroide fanno parte del bulbo oculare, ed assieme ai tratti di nervo ottico intrabulbare ed intraorbitale, sono allocate nella cavità oculare e delimitate sia dai muscoli oculari che dalle strutture ossee.

Sono pertanto facilmente identificabili. Utilizzando campi conformati o tecniche di modulazione di intensità, si può ridurre il rischio di tossicità a retina, coroide e nervo ottico.

Nervo e chiasma ottico: 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.

Si consiglia, comunque, ove possibile, di procedere ad esame RM con fusione delle immagini per un contouring meglio definito ed evitare così l'esposizione di questi volumi a dosi per frazione o dose totale elevate, mediante tecniche di conformazione o modulazione.

CONSTRAINTS INDICATI

Cristallino	TD _{5/5} 10 Gy fc	TD _{50/5} 18 Gy fc
Retina-nervo ottico	TD _{5/5} 45 Gy fc	TD _{50/5} 65 Gy fc

Bibliografia

- 1)Perez CA, Brady LW, et al. Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th edition, LWW. Ch 31:876-896, 2004.
- 2)Milano MT, Costine LS, Okunieff P : Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. Sem Rad Onc 17, N°2: 131-140, 2007.
- 3)Kehwar TS, Sharma SC : Use of normal tissue tolerance doses into linear quadratic equation to estimate normal tissue complication probability.

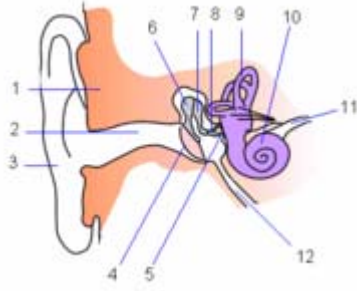
ORECCHIO

Massimo Giannini

Anatomia e fisiologia dell'orecchio (struttura)

L'orecchio umano si compone di tre parti:

- Orecchio esterno, il collegamento con l'esterno, da cui entrano i suoni;
- Orecchio medio, il tramite tra l'esterno e l'interno;
- Orecchio interno, l'elemento organizzatore e recettore dei suoni.



Orecchio esterno: è formato dal padiglione auricolare[3] (costituito da cartilagine rivestita dalla cute strettamente adesa ad una sottostante membrana di tessuto connettivo, il pericondrio[1]) e dal condotto uditivo[2] esterno, galleria con pareti lisce provvista di peli e di ghiandole sebacee e ceruminose, il cui secreto ha funzione protettiva. La sua funzione è quella di raccogliere i suoni per inviarli all'interno del condotto uditivo.

Orecchio medio: al termine del condotto uditivo si trova il timpano [4], che è una sottile membrana sensibile alle onde sonore. Le vibrazioni qui raccolte vengono trasmesse a tre ossicini, i più piccoli del corpo umano: 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 nella faringe. In questo modo, l'orecchio è collegato con la gola e ciò permette di mantenere in equilibrio la pressione dell'aria al di là e al di qua del timpano.

Orecchio interno: è la parte interna dell'apparato stato-acustico, divisibile in due porzioni, il labirinto osseo (o parte ossea), e il labirinto membranoso, presente internamente al labirinto osseo; in esso sono individuabili organi a parete connettivale.

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] (anteriore, superiore e laterale) in cui trovano alloggio i recettori dell'equilibrio, o recettori stato-cinetici). La scala vestibolare, inoltre, presenta 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 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 esposizione

La struttura dell'orecchio può essere distinta in due compartimenti in relazione al potenziale danno da esposizione alle radiazioni: uno costituito dall'orecchio esterno e dall'orecchio medio (Orecchio E/M), costituiti da tessuti cutanei, cartilaginei ed ossei e l'altro rappresentato dall'orecchio interno, in cui sono prevalenti le strutture di tipo nervoso. Il danno a carico dell'orecchio esterno-medio si può manifestare con otiti (infezioni) sierose acute o 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.

E' necessario segnalare la particolare ototossicità che si può manifestare nei pazienti trattati con radioterapia e chemioterapia a base di cisplatino: accanto alle variabili legate a precedenti patologie ed alle caratteristiche del

trattamento, occorre considerare anche l'aumentato rischio di tossicità iatrogena legato ai farmaci ed al loro metabolismo (funzionalità renale ed età).

Le sequele sono più frequenti se si sono verificati precedenti chirurgici, anche se per altre patologie (colesteatoma, ecc.)

Constraints

Anche per queste strutture il volume complessivamente è piccolo, per cui sono considerate in toto.

La dose di tolleranza delle strutture dell'orecchio esterno - medio è stata valutata mediante la probabilità di sviluppare tossicità acuta o cronica. Il rischio di sviluppare una necrosi cartilaginea è stato considerato simile allo stesso tipo di danno a carico delle cartilagini laringee.

La tolleranza è simile a quella delle strutture cutanee, buona anche dopo esposizione a dosi elevate.

Le strutture nervose, via vestibolare e via acustica, sono contenute nell'orecchio interno, che viene considerato quindi il volume di riferimento unico. La tolleranza, considerando il piccolo volume, può essere simile a quella del nervo e chiasma ottico.

La comparsa di un danno a carico delle strutture nervose può comparire nel 5% dei casi dopo esposizione a dosi di 50 Gy. Anche per queste strutture la probabilità sale al 50% dopo esposizione a dosi di 65 Gy. Il danno di riferimento è la comparsa di vertigini persistenti o di sordità.

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					

Indicazioni terapeutiche

L'orecchio esterno - medio è raramente incluso nei volumi di trattamento, anche per la stretta prossimità alle parotidi, che costituiscono uno degli organi di maggior rispetto nei trattamenti del distretto testa - collo. Le otiti acute sono facilmente gestibili con terapia antibiotica e specifica. Si consiglia comunque, se possibile, di non superare la dose di 60 Gy, limite per elevato rischio di comparsa di otite sierosa cronica. Il rischio di necrosi cartilaginea è molto basso.

Le strutture nervose sono situate nella rocca petrosa. Tuttavia, devono essere considerate aree a rischio nel trattamento di tumori a spiccato neurotropismo (neoplasie della parotide) o tumori che invadono la base cranica (neoplasie del rinofaringe), per cui devono essere trattate con dosi terapeutiche.

Anche in questo caso, si consiglia comunque, ove possibile, di procedere ad esame RM con fusione delle immagini per un contouring meglio definito ed evitare così l'esposizione di questi volumi a dosi per frazione o dosi totali elevate, mediante tecniche di conformazione o modulazione.

CONSTRAINTS CONSIGLIATI

Orecchio esterno-medio (danno acuto)	TD _{5/5}	30 Gy fc	TD _{50/5}	40 Gy fc
Orecchio esterno-medio (danno cronico)	TD _{5/5}	50 Gy fc	TD _{50/5}	65 Gy fc
Orecchio interno (danno neurologico)	TD _{5/5}	50 Gy fc	TD _{50/5}	65 Gy fc

Bibliografia

- 1) Perez CA, Brady LW, et al. Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th edition, LWW. Ch 32:897-904, 2004.
- 2) Milano MT, Costine LS, Okunieff P : Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. Sem Rad Onc 17, N°2: 131-140, 2007.
- 3) Pecora Liberman PH, Schultz C, Schmidt Goffi Gomez MV, et al. Auditory effects after organ preservation protocol for laryngeal/hypopharyngeal carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg/Vol 130, Nov 2004, 1265-1268.
- 4) Kehwar TS, Sharma SC : Use of normal tissue tolerance doses into linear quadratic equation to estimate normal tissue complication probability. Sul WEB.

PAROTIDE

Annalisa Venturini

La ghiandola parotide produce approssimativamente il 60% della saliva totale. Si tratta di saliva sierosa costituita prevalentemente da acqua, la cui produzione e' stimolata dalla presenza degli alimenti e dalla masticazione.

Viene distinta una secrezione salivare basale non stimolata, che mantiene una adeguata protezione del cavo orale e una secrezione salivare stimolata, volta a favorire la masticazione e la deglutizione.

La distinzione e' importante, in quanto, in termini di tossicita', e' il deficit della componente dopo stimolazione che influisce maggiormente sulla qualita' di vita del paziente.

Fisiopatologia

Per xerostomia si intende una oggettiva riduzione della produzione salivare e un cambiamento nella sua composizione, responsabile della sintomatologia soggettiva riportata dal paziente. La xerostomia permanente e' il principale effetto collaterale tardivo del trattamento radiante di neoplasie del distretto testa-collo e condiziona pesantemente la qualita' di vita del paziente.

La diminuzione della produzione di saliva determina una serie di effetti secondari:

- alterazione del gusto;
- difficoltà alla deglutizione e alla masticazione con aggravamento di uno stato nutrizionale molto spesso già di base compromesso;
- predisposizione alla formazione di fissurazioni ed ulcere mucose;
- alterazione della flora del cavo orale con maggiore probabilità di sviluppare carie ed infezioni;
- aumento del rischio di osteonecrosi mandibolare;
- aumentato rischio di danno alla mucosa esofagea per minore effetto di clearance del sodio bicarbonato;
- la xerostomia peggiora la mucosite in corso di terapia radiante o può aumentarne la severità probabilmente per effetto protettivo della mucina salivare e la secrezione di fattori di crescita. La mancata protezione espone la mucosa a

maggior suscettibilità al danno da radiazione favorendo la colonizzazione batterica e fungina.

Radiosensibilità

Le ghiandole salivari sono strutture dotate di elevata radiosensibilità. Alla dose di 5-10 Gy la produzione di saliva decresce dal 60 al 90 % con un successivo recupero se la dose totale erogata si mantiene bassa.

L' elevata radiosensibilità determina inizialmente una drastica riduzione del contenuto di acqua con una maggiore concentrazione di mucina, proteine e minerali.

Ciò è responsabile clinicamente di una produzione di saliva densa e vischiosa che viene frequentemente riferita dal paziente nelle prime settimane di terapia.

Successivamente anche la produzione di mucina decresce.

Da un punto di vista radiobiologico la ghiandola parotide è considerata un organo parallelo, cioè la funzionalità viene alterata quando un numero significativo di subunità viene danneggiato.

Valutazione clinica della xerostomia e scale di tossicità

Una valutazione clinica della xerostomia diventa necessaria qualora si voglia valutare l' impatto sulla tossicità salivare di nuove tecniche di irradiazione e comunque ogni volta si debba quantificare il danno tardivo(1).

Tale valutazione non è di facile applicazione.

La difficoltà nasce dal fatto che la misurazione della tossicità parotidea (quella più frequentemente valutata) può essere fatta sia con metodi oggettivi (non sempre facilmente applicabili o a basso costo) sia con l' utilizzo di questionari. Da segnalare che non sempre esiste una forte correlazione tra i due, ovvero viene spesso riportata in letteratura una discordanza di dati tra il rilievo oggettivo e quello soggettivo del paziente. Questo, unitamente alla disomogeneità di metodologia, rende spesso poco confrontabili gli studi.

Metodi oggettivi :

1) Imaging funzionale delle ghiandole salivari, attraverso la scintigrafia con ⁹⁹Tc, che fornisce informazioni riguardo all' uptake, alla concentrazione e all' escrezione della saliva. La scintigrafia, quando associata alla SPECT, fornisce informazioni funzionali spaziali all' interno della ghiandola. La complessità della metodica, unitamente ai costi elevati, rende tuttavia tale procedura di difficile applicazione routinaria in clinica.

2) Misura dell' output salivare, vale a dire raccolta della saliva totale a riposo o dopo stimolazione, o raccolta differenziata della saliva prodotta da ogni singola ghiandola, in particolar modo la raccolta dalla parotide risulta essere di facile applicazione attraverso il cateterismo del dotto di Stenone. Tale procedura rappresenta, tra i metodi oggettivi, quello di più facile applicazione in clinica.

La misura che si ottiene è il flow-rate, ovvero la quantità di saliva prodotta per minuto (ml/min). È necessario definire un end-point. Solitamente ci si riferisce alla diminuzione del flow-rate ad un valore uguale o minore al 25% del valore basale, che corrisponde alla tossicità G4 della scala RTOG/EORTC.

Le scale di tossicità più frequentemente utilizzate nella valutazione della xerostomia sono la scala RTOG/EORTC (tabella 1) e la scala LENT-SOMA (tabella 2).

La scala RTOG sembra avere una maggiore corrispondenza con il dato clinico rispetto alla scala LENT-SOMA, che non descrive in maniera soddisfacente l' intensità della xerostomia e risulta meno facilmente applicabile nella pratica clinica (3).

Tabella 1 RTOG /EORTC late radiation morbidity scoring scheme

Grado 1	Lieve secchezza del cavo orale; buona risposta alla stimolazione
Grado 2	Moderata secchezza del cavo orale; scarsa risposta alla stimolazione
Grado 3	Secchezza completa del cavo orale; nessuna risposta alla stimolazione
Grado 4	Fibrosi

Tabella 2 LENT-SOMA

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Subjective Xerostomia	Occasional dryness	Partial but persistent dryness	Complete dryness, non debilitating	Complete dryness, debilitating
Objective Saliva	Normal moisture	Scant saliva	Absence of moisture, sticky saliva	Absence of moisture, coated mucosa
Management Xerostomia		Occasional saliva substitute, sugarless candy or gum, sialogogues	Frequent saliva substitute or water, sugarless candy or gum, sialogogues	Needs saliva substitute or water in order to eat, sugarless candy or gum, sialogogues
Analytic Salivary flow/quantity/stimulation	76-95% of pre-treatment	51-75% of pre-treatment	26-50% of pre-treatment	0-25% of pre-treatment

Constraints

La xerostomia impatta in maniera significativa sulla qualità di vita dei pazienti sottoposti a trattamento radiante per neoplasie del distretto testa-collo.

Si tratta di un danno permanente che trae scarso beneficio dai tentativi di terapia medica instaurata. I sostituti della saliva attualmente in commercio danno scarso beneficio e l'uso di pilocarpina è gravata nelle terapie a lungo termine da importanti effetti collaterali che ne limitano l'uso (4).

Da queste considerazioni è emersa la necessità di risparmiare il più possibile l'irradiazione delle ghiandole parotidi, condizione che si è via via concretizzata con l'avvento di tecniche radioterapiche 3D e successivamente dalla introduzione dell'IMRT (4,5,6,7).

Diverse pubblicazioni hanno posto l'attenzione sui fattori che condizionano la funzionalità residua parotidea dopo radioterapia:

- dose totale;
- volume irradiato;
- funzionalità della parotide prima del trattamento radiante (8).

In seguito alla possibilità di mettere in relazione gli istogrammi dose-volume con la tossicità parotidea, diversi studi hanno evidenziato come esista una stretta relazione tra la funzionalità parotidea post-RT e la dose media erogata (1).

Gli studi condotti differiscono, tuttavia, nelle tecniche di radioterapia e nella metodologia di misurazione del flow-rate salivare (in alcuni studi, infatti, viene valutata la quantità totale di saliva, mentre in altri la sola produzione parotidea). Definendo come end-point la tossicità G4 secondo RTOG, la dose media parotidea riportata in letteratura varia tra i 26 e i 39 Gy.

Uno degli studi più importanti a tale proposito è lo studio dell'Università del Michigan, dove Eisbruch e collaboratori hanno messo in relazione il flow-rate salivare con la dose media parotidea e il flow-rate con i volumi parotidei in 88 pazienti trattati per patologia del distretto testa-collo tra il 1994 e il 1997. La misurazione del flow-rate salivare veniva effettuata a riposo e dopo stimolo, prima del trattamento radiante e dopo lo stesso, ai mesi 1,3,6,12.

Valutando la relazione tra la dose media e il flow-rate, è stato evidenziato che esiste una dose media soglia, oltre la quale la produzione di saliva, sia per la componente basale che per la componente stimolata, si avvicina allo zero. Tale dose soglia è stata quantificata come 24 Gy per la componente basale e 26Gy per quella stimolata (9).

Le ghiandole che ricevono una dose totale uguale o inferiore alla dose soglia mostrano un recupero dopo un mese dalla fine della RT, mentre, se il valore soglia viene superato, non vi è recupero, indipendentemente dal valore di dose raggiunto.

Eisbruch ha, inoltre, messo in relazione volumi parotidei con valori di dose 7 Gy, 15 Gy, 30 Gy, 45 Gy per ottenere il livello di tossicità G4 secondo RTOG (tabella 3).

Tabella 3: relazione dose / volumi (end-point tossicità G4 RTOG)

Volumi soglia*		
	Output basale	Output stimolato
>= 15 Gy	66%	67%
>= 30 Gy	43%	45%
>= 45 Gy	26%	24%
* nessun volume soglia per dose 7Gy		

Vista l'alta correlazione di questi dati con la dose media, si ritiene che sia migliore e di più facile applicazione in clinica l'uso di quest'ultima.

Considerato inoltre che la produzione di saliva dopo stimolazione è la componente che maggiormente impatta sulla qualità di vita del paziente, si ritiene ragionevole il valore medio di 26 Gy come constraint per la validazione dei piani di trattamento (9).

Chao e collaboratori all'Università di Washington hanno evidenziato una relazione esponenziale tra la riduzione del flow-rate salivare e la dose media parotidea, con una riduzione del flow-rate del 5% ogni Gy di dose media (7,10,13). Ciò equivale ad avere una riduzione del flow-rate al 25% rispetto al valore pre-RT con una dose media di 25.8Gy che conferma il dato di Eisbruch.

La ghiandola risparmiata ha la possibilità di recuperare tra il primo e il secondo anno dopo RT (12).

Ovviamente, nella pratica clinica, bisogna tenere in considerazione altri fattori che possono modificare la produzione di saliva come la presenza di comorbidity rilevanti (per esempio ipotiroidismo, diabete mellito) o l'età. È necessario, inoltre, ricordare sempre che la xerostomia è un sintomo complesso che non dipende solo dall'output parotideo ma anche dalla produzione delle altre ghiandole salivari maggiori e da quelle minori. I risultati dei metodi soggettivi di valutazione non sempre correlano con la dose media parotidea, in quanto il danno alle ghiandole sottomandibolari e sottolinguali può avere un grosso impatto sulla sensazione di "bocca secca"(11).

Uno studio danese ha confermato che, non solo la dose media parotidea correla con la xerostomia, ma anche la dose media sottomandibolare (16) e la dose media al cavo orale.

Quindi, in aggiunta al risparmio delle ghiandole salivari maggiori, un altro importante obiettivo, nella pianificazione del trattamento radiante, è il risparmio del cavo orale (le ghiandole salivari minori producono il 10% di saliva totale ma il 70% del totale di mucina) (5).

CONSTRAINTS CONSIGLIATI

Ghiandola parotide: dose media < 26 Gy (in almeno una ghiandola)

50% volume ghiandolare < 30 Gy (in almeno una ghiandola)

Bibliografia

1. A. Eisbruch, N. Rhodus, D. Rosenthal, B. Murphy, C. Rash, S. Sonis, C. Scarantino and D. Brizel: How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? *Semin Radiat Oncol* 2003; 13 226-234
2. F.R. Burlage, R.P. Coppes, H. Meertens, M.A. Stokman, A. Vissink : Parotid and submandibular/sublingual salivary flow during high dose radiotherapy *Radiother Oncol* 2001 ;61 271-274

3. F. Denis, P. Garaud, E. Bardet, M. Alfonsi, C. Sire, T. Germain, P. Bergerot, B. Rhein, J. Tortochaux, P. Oudinot and G. Calais: Late toxicity of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT-SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 93-98
4. A. Eisbruch, J. Ship, M.K. Martel, R.K. Haken, L.H. Marsh, G.T. Wolf, R.M. esclamado, C.R. Bradfordo, J.E. Terrel, S.S. Gebrasky and A.S.Lichter: Parotid gland sparing in patients undergoing bilateral head and neck irradiation: technique and early results *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 36; 469-480
5. A. Eisbruch, H. M, Kim, J.E. Terrel, L.H. Marsh, L.A. Dawson and J.A. Ship: Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head and neck cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 50, 695-704
6. A.W.T. Konings, F. Cotteler, H. Faber, P. Van Luijk, H. Meertens and R.P. Coppes : Volume effects and region dependent radiosensitivity of the parotid gland *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 62, 1090-1095
7. A. Eisbruch, J.A. Ship, M. Kim and R.K.T. Haken: Partial irradiation of the parotid gland *Semin Radiat Oncol* 2001; 11, 234-239
8. B. Bussels, A. Maes, P. Flamen, P. Lambin, K. Erven, R. Hermans, S. Nuyts, C. Weltens, S. Cecere, E. Lesaffre, W Van den Bogaert: Dose - response relationship within the parotid gland radiotherapy for head and neck cancer *Radiother Oncol* 2004 ,73 297-306
9. A. Eisbruch, R.K.T. Haken, H. M. Kim, L.H. Marsh and J.A. Ship : Dose, volume and function relationship in parotid salivary glands following conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 45, 577-587
10. F. M. Kong, C. Pan, A. Eisbruch and R. K. T. Haken: Physical Models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity *Semin Radiat Oncol* 2007; 17, 108-120
11. J. M. Roesink, M. Schipper, W. Busschers, C.P.J. Raaijmakers and C.H.J. Terhaard: A comparison of mean parotid gland dose with measure of parotid gland function after radiotherapy for head and neck cancer: implications for future trials *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63, 1006-1009
12. A. Maes, C. Weltens, P. Flamen , P. Lambin, R. Bogaert, X. Liu, J. Baetens, R. Hermans, W Van den Bogaert : Preservation of parotid function with uncomplicated conformal radiotherapy *Radiat Oncol* 2002; 63, 203-211
13. K.S. Clifford Chao, J.O. Deasy, J. Markman, J. Haynie, C.A. Perez, J.A. Purdy and D.A. Low : A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49, 907-916
14. P.M. Braam, J. M. Roesink, M. A. Moerland, C.P.J. Raaijmakers, M. Schipper and C.H.J. Terhaard Long term parotid gland function after radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62, 659-664
15. Y. Li, J.M.G. Taylor, R.K.T. Haken and A. Eisbruch: The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67, 660-669
16. A. P. Jellema, P. Doornaert, B.J. Slotman, C.R. Leemans, J.A. Langendijk: Does radiation dose to the salivary glands and oral cavity predict xerostomia and sticky saliva in head and neck cancer patients treated with curative radiotherapy ? *Radiat Oncol* 2005; 77, 164-171
17. V. Rudat, M. Munter, D. Rades, K.A. Grotz, A. Bajrovic, U. Haberkorn, W. Brenner, J. Debu: The effect of amifostine or IMRT to preserve the parotid function after radiotherapy of head and neck region measured by quantitative salivary gland scintigraphy *Radiat Oncol* 2008; 89, 71-80
18. A. Eisbruch, N. Rhodus, D. Rosenthal, B. Murphy, C. Rash, S. Sonis, C. Scarantino and D. Brizel: The prevention and treatment of radiation-induced- xerostomia *Semin Radiat Oncol* 2003 ;13, 302-308

TIROIDE

Annalisa Venturini

L' integrità dell' asse ipotalamo-ipofisario, con la produzione di TRH e TSH, e' necessaria per una normale funzionalità tiroidea.

Vengono distinti un ipotiroidismo primario, causato da una disfunzione della ghiandola tiroidea, e un ipotiroidismo centrale, determinato da un difetto dell' asse ipotalamo-ipofisario.

Nel trattamento radiante di patologie del distretto cervico-cefalico, sia con intento radicale che adiuvante, o nel trattamento radiante di Linfomi di Hodgkin, la ghiandola tiroidea può essere compresa nei volumi di trattamento, così come l' asse ipotalamo-ipofisario.

L'ipotiroidismo causato da un trattamento radiante può essere perciò primario, per danno diretto alla tiroide, o centrale, da danno all' asse ipotalamo-ipofisario. L' ipotiroidismo centrale e' solitamente più lieve di quello primario.

L' ipotiroidismo può essere clinicamente manifesto o subclinico con la sola alterazione laboratoristica della funzionalità tiroidea.

L' ipotiroidismo subclinico può evolvere verso una forma clinicamente manifesta, ma non ci sono dati che confermino sempre l' evoluzione in questo senso.

Tra gli effetti collaterali tardivi di un trattamento radiante i disordini tiroidei sono probabilmente sottostimati.

In letteratura e' riportata una incidenza del 20-30% (1).

Diversi studi hanno cercato di correlare l' incidenza di disordini tiroidei con caratteristiche del paziente (sesso, età), con caratteristiche legate alla patologia neoplastica (sede, estensione della malattia primitiva o di adenopatie cervicali) e con le caratteristiche del trattamento radiante (dose totale e frazionamento).

Secondo gli studi di Emami la TD 5/5, cioè la dose che determina complicazioni severe nel 5% dei casi a 5 anni, e' di 20 Gy quando tutta la ghiandola e' irradiata con frazionamento convenzionale; TD 8/5, TD 13/5, TD 35/5 sono state calcolate a 45, 60 e 70 Gy rispettivamente (1).

Tuttavia, la difficoltà di interpretazione dei dati nei diversi studi nasce da due condizioni prevalenti: la prima e' la mancanza spesso riscontrata di una valutazione basale della funzionalità tiroidea, che rende perciò difficilmente interpretabili i risultati (si consideri l' alta incidenza di patologie tiroidee nella popolazione generale), la seconda riguarda invece l' utilizzo in alcuni studi del solo ipotiroidismo clinico come criterio di tossicità e in altri anche di quello subclinico.

Il danno da radiazioni si ha per danno diretto alle cellule tiroidee, per danno ai vasi sanguigni e per fibrosi della capsula tiroidea.

I dati più interessanti sono quelli che derivano dalla valutazione dei pazienti trattati per Linfoma di Hodgkin. Nei pazienti in cui la dose totale alla ghiandola tiroidea era compresa tra i 30 e i 45 Gy e' stato calcolato un rischio di sviluppare un ipotiroidismo di circa il 40%, mentre per dosi inferiori la percentuale scende al 12-27% (1).

Tra i fattori che correlano con il rischio di sviluppare un ipotiroidismo primario ha importanza anche il volume di ghiandola irradiata.

In una valutazione retrospettiva, Bhandare e coll. dell' Università della Florida hanno valutato 312 pazienti sottoposti a trattamento radiante per patologie del distretto testa-collo; la probabilità di sviluppare un ipotiroidismo primario aumenta all' aumentare della dose alla ghiandola tiroidea e la probabilità di esseri liberi da malattia a 5 anni decresce del 16 % quando la dose totale supera i 45 Gy (2).

Tuttavia, i dati relativi alla relazione tra dose totale e incidenza di ipotiroidismo rimangono conflittuali. In uno studio condotto dall' Istituto Oncologico Europeo (IEO) su pazienti trattati per patologie del distretto testa - collo non e' stata riscontrata una correlazione tra dose totale e disfunzione tiroidea. Sembra invece influire sulla probabilità di sviluppare ipotiroidismo primario il sesso femminile (probabilmente per il minore volume tiroideo) (1).

Non sembra esistere, inoltre, una relazione tra il periodo di latenza e la dose totale, sia per l' ipotiroidismo centrale che per quello primario. Il picco di incidenza nello studio di Bhandare era di 2-3 anni per l' ipotiroidismo primario.

Una dose soglia per l' ipotiroidismo centrale e' difficile da definire così come pochi dati esistono circa l' effetto dose-volume dell' asse ipotalamo ipofisario.

Una dose totale maggiore o uguale a 20 Gy all' asse ipotalamo ipofisario sembra aumentare il rischio di sviluppare un ipotiroidismo centrale.

Dato che l' esclusione dai volumi di terapia di queste strutture e' difficile da realizzare, si consiglia di eseguire periodicamente, nel follow-up di questi pazienti, esami di funzionalità tiroidea, anche se non esiste consenso circa la periodicità degli stessi. Un dosaggio basale pre - radioterapia sarebbe utile per le valutazioni successive (1-3).

CONSTRAINTS CONSIGLIATI

Difficile stabilire un constraint per la tiroide. Esistono pochi dati in letteratura.

Il consiglio è di eseguire una valutazione basale pre-RT e durante il successivo follow-up della funzionalità tiroidea e/o dell'asse ipotalamo - ipofisario.

Bibliografia

1. D. Alterio, B.A. Jereczek Fossa, B. Franchini, A. D' Onofrio, V. Piazzzi, E. Rondi, M. Ciocca, B. Gibelli, E. Grosso, N. Tradati, L. Mariani, G.I. Boboc, and R. Orecchia: Thyroid disorders in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer : a retrospective analysis of seventy-three patients Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67 144-150
2. N. Bhandare, L. Kennedy, R.S. Malyapa, C.G. Morris and W. Mendenhall: Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head and neck tumors Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68 1131-1139
3. A. D. Colevas, R. Read, J. Thornhill, S. Adak, R. Tishler, P. Busse, Y. Li and M. Posner: Hypothyroidism incidence after multimodal treatment for stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51, 599-604

MANDIBOLA

Annalisa Venturini

L' osteonecrosi mandibolare e' una possibile complicanza del trattamento radiante per neoplasie del distretto cervico - cefalico. Generalmente il tessuto osseo e' considerato radioresistente.

Le manifestazioni cliniche della osteonecrosi mandibolare possono essere caratterizzate da forme paucisintomatiche, che possono rimanere stabili per mesi o anni, oppure da forme di necrosi severa, che necessitano di interventi chirurgici di ricostruzione.

Diversi fattori di rischio sono stati correlati all' insorgenza di questo effetto tardivo quali:

- età';
- sesso;
- sede e stadio del tumore primitivo (prossimità del tumore al tessuto osseo mandibolare o sua invasione);
- igiene orale e stato dentale prima del trattamento radiante;
- tipo di trattamento (chirurgia, radioterapia, brachiterapia, chemioterapia);
- dose di radioterapia;
- traumi o estrazioni dentarie dopo la fine del trattamento radiante (1).

L' incidenza di osteonecrosi mandibolare si attesta intorno al 3% dopo radioterapia per neoplasie del distretto testa - collo.

La maggior parte dei casi si manifesta entro 2 anni dalla fine delle terapie.

Una maggiore conformazione della dose unitamente ad un miglioramento dell' igiene dentale hanno permesso una riduzione dell' incidenza.

Il valore di dose generalmente accettato per la mandibola e' di 70 Gy.

Da segnalare, però, che la dose totale e' solo uno dei fattori implicati; una adeguata igiene orale durante il trattamento radiante e dopo lo stesso, una buona bonifica dentaria prima di iniziare la radioterapia e la diminuzione di xerostomia per tecniche parotid - sparing probabilmente giocano un ruolo altrettanto importante nella prevenzione della osteonecrosi mandibolare.

CONSTRAINT CONSIGLIATO

Mandibola: dose < 70 Gy

Bibliografia

1. M.A.Ben David, M.Diamante, J.D. Radawski, K.A.Vineberg, C.Stroup, C.A.Murdoch-Kinch, S. Zwitckkenbaum and A. Eisbruch : Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contribution of both dental care and improved dose distributions Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68 396-402

POLMONE

Fabrizio Salvi

La radioterapia (RT) di lesioni “toraciche” espone diversi organi particolarmente radiosensibili quali polmoni, cuore ed esofago, ad un non trascurabile rischio di tossicità. Esiste dunque un sottile equilibrio da ricercare in ciascun paziente fra il desiderio di ottenere un significativo controllo locale e la necessità di contenere, entro limiti ragionevoli, la probabilità d’indurre tossicità. L’associazione sempre più frequente alla RT (concomitante e/o sequenziale) di un trattamento sistemico chemioterapico, aumenta il rischio di tossicità e rende la ricerca e la definizione di questo equilibrio ancora più delicata e complessa. Al fine di ottimizzare al massimo il piano di trattamento per ciascun paziente occorre dunque fare ricorso a sempre più complessi sistemi di valutazione del rischio di tossicità (2).

Sono state proposte diverse modalità di classificazione della tossicità acuta e tardiva. La classificazione SOMA (Subjective-Objective-Management-Analys) LENT (Late Effects of Normal Tissues) è specifica per la tossicità tardiva. Tutte le tossicità possono essere classificate secondo 5 livelli: dal grado 1, sinonimo di sintomi leggeri che non necessitano di alcuna terapia medica, al grado 5, che corrisponde al decesso del paziente (15-17).

L’incidenza di pneumopatia da raggi nel trattamento radiante del NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) è dell’ordine del 10-15%. In fase acuta il quadro clinico è caratterizzato dall’associazione di tosse secca e dispnea, rapidamente responsive alla somministrazione di steroidi. A livello radiologico si evidenzia una sindrome alveolare non strettamente circoscritta all’area irradiata. Nelle forme più gravi, si può sviluppare un quadro di insufficienza respiratoria acuta, talvolta associato a fenomeni infettivi ad evoluzione sovente letale. A livello istologico si possono osservare alterazioni del microcircolo, con aumento della permeabilità vascolare e conseguente edema alveolare. In uno stadio più avanzato compaiono trombosi dei capillari con secrezione di surfactante ed infiltrazione fibroblastica della parete alveolare.

Le forme tardive sono generalmente caratterizzate dallo sviluppo di una insufficienza respiratoria di severità variabile, la quale può rendere necessaria l’utilizzo di O₂ terapia a permanenza. In casi estremi, tale insufficienza respiratoria cronica può condurre il paziente al decesso. A livello radiologico si evidenzia una pneumopatia interstiziale localizzata all’area irradiata. Le prove di funzionalità respiratoria (PFR) mostrano una riduzione della CV (capacità vitale) e della DLCO (capacità di diffusione del monossido di carbonio). A livello istologico si osserva un quadro di fibrosi polmonare.

Per valutare il rischio potenziale di tossicità polmonare sono stati proposti diversi parametri dosimetrici basati sull’analisi degli istogrammi dose-volume (DVH). Il più comunemente utilizzato è probabilmente il volume polmonare che riceve una dose uguale o superiore a 20 Gy (V₂₀).

V₂₀

Graham et al. (4): in 99 pazienti sottoposti ad RT toracica conformazionale per NSCLC è stata riscontrata un’incidenza di pneumopatia da raggi tardiva del 20%. Da un’analisi unifattoriale sono risultati predittivi 3 parametri dosimetrici: la dose polmonare media, il volume effettivo e la V₂₀; mentre da un’analisi multifattoriale solo la V₂₀ è risultata significativamente correlata ad una tossicità polmonare di grado uguale o superiore a 2. Il tasso di pneumopatie, infatti, è infatti risultato essere 0 per V₂₀ < 31%, 13% per V₂₀ fra 32-40% e 36% per V₂₀ > 40%. Da questo studio si è ricavata la regola di facile applicazione per validare un piano radioterapico, di contenere la V₂₀ al di sotto del 30%.

V30

Marks et al. (12): in 100 pazienti sottoposti ad RT toracica per NSCLC, carcinoma mammario, timoma o linfoma è stata riscontrata un'incidenza di pneumopatia acuta di grado uguale o maggiore di 2 del 17% ed una incidenza di fibrosi polmonare del 7%. Sono stati analizzati diversi parametri clinico-dosimetrici: V30, NTCP (Normal Tissue Complication Probabilities), FEV1 (volume espiratorio forzato al secondo) e la DLCO pre e post terapia. E' stata riscontrata, in particolare nella popolazione di pazienti con buona funzionalità polmonare pretrattamento, una correlazione lineare tra percentuale di riduzione della DLCO e V30.

Hernando et al. (5): 201 pazienti sottoposti ad RT toracica. Per V30 minore o uguale al 18% il rischio di pneumopatia era del 6%. Per V30 superiore al 18% il rischio saliva al 24%.

V25

Armstrong et al. (1): 31 pazienti sottoposti ad RT toracica. Per V25 minore o uguale al 30% l'incidenza di pneumopatia da raggi era del 4%. Per V25 superiore al 30% l'incidenza saliva al 38%.

Nuovi parametri (V5-V10-V13)

Yorke et al. (19): 104 pazienti sottoposti a RT toracica per NSCLC. La tossicità polmonare radioindotta non si limita esclusivamente a dosi di 20-30 Gy, ma si sviluppa nell'ambito di una scala molto più larga di valori, in particolar modo a livello delle basse dosi (V13, V10 e V5). In questo studio sono stati analizzati diversi parametri dosimetrici (V5, V10, V13, V20, V30, V40 e V50), nonché la dose media polmonare e le NTCP. Tali valori sono stati calcolati considerando sia il solo polmone omolaterale al tumore che entrambi i polmoni. Sono state osservate pneumopatie acute di grado maggiore o uguale a 3 in soli 10 pazienti. La correlazione più forte è stata ottenuta per dosi inferiori a 20 Gy, sia prendendo in esame il solo polmone omolaterale che entrambi i polmoni. Questo studio, oltre a confermare la correlazione già evidenziata negli studi precedenti fra V20 e tossicità polmonare, mettendo in evidenza anche una forte correlazione della stessa con le basse dosi, parrebbe propendere verso una limitazione del numero dei fasci d'irradiazione al fine di prevenire la dispersione di basse dosi in un eccessivo volume di polmone sano.

Seppenwoolde et al. (18): 382 pazienti sottoposti ad RT toracica per NSCLC, linfoma, carcinoma della mammella. La V13 (volume di polmone che riceve una dose superiore a 13 Gy) rappresenta il parametro dosimetrico del DVH maggiormente correlato al rischio di tossicità. Tuttavia, il fattore predittivo più significativo di pneumopatia da raggi è stato la dose media polmonare.

La molteplicità dei parametri dosimetrici significativamente correlati alla insorgenza di tossicità ci mostra tutti i limiti dell'analisi dei DVH limitata a livelli particolari di dose. E' necessaria, pertanto, una analisi globale degli stessi.

Dose polmonare media.

La tossicità polmonare non è correlata solo a parametri dosimetrici. Numerosi studi (5, 8, 16) hanno dimostrato come un fattore predittivo importante di pneumopatia da raggi possa essere rappresentato anche dalla dose media polmonare.

Kwa et al. (8): prende in esame 400 pazienti. Per una Dose media polmonare tra 0-8 la percentuale di tossicità polmonare di grado maggiore o uguale a 2 era del 5%; fra 8-16 Gy dell' 11%; fra 16-24 Gy del 18%; fra 24 e 36 Gy del 43%.

Yorke et al. (20): per dose media polmonare inferiore a 10 Gy la percentuale di tossicità polmonare di grado maggiore o uguale a 3 era 0%; tra 10 e 15 Gy dell'8%; fra 15 e 25 Gy del 25%.

Una correlazione significativa fra dose media polmonare e pneumopatia da raggi è stata evidenziata anche negli studi di Graham (3) e Seppenwoolde (18).

Tutti questi studi hanno, pertanto, messo in evidenza come non esista un singolo fattore, ma bensì numerosi fattori predittivi di tossicità polmonare. Per valutare il rischio di pneumopatia da raggi, dunque, l'analisi di un singolo parametro del DVH può essere insufficiente, in quanto troppo poco rappresentativo dell'insieme di dosi potenzialmente tossiche per il parenchima polmonare. Per tale motivo, appare più ragionevole pianificare l'analisi di più parametri, quali V13, V20 e V30; molti studi, inoltre, sottolineano il forte valore predittivo della dose media polmonare. Seppenwoolde (18) riporta come tale valore predittivo possa essere addirittura superiore a quello dei singoli parametri dosimetrici del DVH. Ciò riflette la necessità, nell'analisi del rischio, di una presa in carico più larga, o meglio integrale, di tutti i livelli di dose ricevuti dai polmoni sani e, quindi, il bisogno di sviluppare modelli predittivi di tossicità che analizzino il DVH nella sua totalità come le curve di NTCP. Infine, tutti questi studi si basano sull'analisi di dati ricavati da pazienti sottoposti a radioterapia esclusiva o a radio-chemioterapia sequenziale. L'associazione sempre più frequente alla radioterapia di una chemioterapia concomitante consiglia la realizzazione di nuovi studi volti a correggere i suddetti parametri dosimetrici in rapporto al potere radiosensibilizzante dei farmaci in uso (14).

In caso di radioterapia stereotattica ipofrazionata (dose 60 Gy/3 frazioni), l'RTOG group ha proposto i seguenti constraints: V13 < 10%, dose media polmonare non superiore a 7-8 Gy, dose alla trachea e bronco principale < 30 Gy (10 Gy/frazione) (7).

NTCP e tossicità polmonare

Teoricamente si suppone che il modello NTCP (Normal Tissue Complication Probabilities) di Lyman (10, 11) possa rappresentare meglio l'andamento di tossicità di una irradiazione, lungo la scala dei diversi livelli di dose. Infatti, utilizzando il modello di riduzione dei DVH di Kutcher e Barman (9), si tiene conto dell'insieme delle dosi, fino alla dose massima. Il valore che attribuiamo al parametro n , determina l'importanza dell'effetto dose o dell'effetto volume. La prima stima dei parametri n ed m è stata fatta da Barman et al., utilizzando un valore di TD50 pari a 24,5 Gy, valore ricavato dai dati riportati nel lavoro di Emami (3): $n=0,87$, $m=0,18$. Questi valori ricavati dall'analisi dei DVH non tengono conto, però, dell'eterogeneità dei tessuti. Martel et al. (13), dopo correzione per il fattore eterogeneità, hanno proposto un nuovo valore di TD50 pari a 28 Gy. Più recentemente, utilizzando il metodo del massimo di probabilità, Seppenwoolde et al. hanno definito, utilizzando una serie di 382 pazienti sottoposti ad RT toracica per carcinoma mammario, linfoma o NSCLC, dei nuovi valori di $n=0,99$, $m=0,37$ e TD50=30,8 Gy. Questi nuovi valori di n hanno confermato come il modello di Lyman permetta una buona rappresentazione del rischio di tossicità in una definita popolazione, in accordo con quanto riportato in letteratura riguardo il valore prognostico della dose media. In uno studio più recente di Yorke et al., che ha analizzato 49 pazienti, il modello NTCP di Lyman ha dimostrato una correlazione con l'insorgenza di pneumopatia di grado 3 (19). Nello studio di dose escalation dell'Università del Michigan (6), il valore di V_{eff} ottenuto in ciascun piano di trattamento è stato utilizzato per classificare i pazienti in base al rischio basale di pneumopatia da raggi. Questo studio è stato il primo ad utilizzare tale modello di riduzione dei DVH in una applicazione pratica clinica.

Conclusioni.

La tossicità polmonare conseguente ad una irradiazione toracica rimane la più importante, in quanto può portare a conseguenze letali. Lo sviluppo di modelli radiobiologici, quali le curve di NTCP, potranno permettere di comprendere meglio la grande disparità di effetti delle diverse dosi d'irradiazione sui polmoni sani.

CONSTRAINTS CONSIGLIATI

Se frazionamento convenzionale:

V13<45%

V20 <30% (accettabile 35%)

V25<25% (accettabile 30%)

V30<15%

MLD<20Gy

NB: adattare i parametri in base alla eventuale somministrazione di CT concomitante

Se ipofrazionamento:

Livello e % V funzione del frazionamento e dose totale.

Valore MLD funzione del frazionamento e dose totale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Armstrong JG et al. "Strategy for dose escalation using 3-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer" Ann Oncol 1995;6; 993-997.
- 2) Chapet O "Acute and late toxicities in thoracic irradiation" Cancer Radiothérapie 2007; 11; 92-100.
- 3) Emami B et al. "Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation" Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21; 109-122.
- 4) Graham et al. "Clinical dose volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non small cell lung cancer" Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45(2); 323-329.
- 5) Hernando et al. "Radiation induced pulmonary toxicity: a dose volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer" Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51; 650-659.
- 6) Hayman J et al. "Dose escalation in non small cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: up date of phase I trial J Clin Oncol 2001; 19; 127-136.
- 7) Kavanagh et al. "Stereotactic body radiatio therapy" Lippincot Williams & Wilkins 2005; 36-37.
- 8) Kwa et al. "Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients" Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42; 1-9.

- 9) Kutcher GJ "Calculation of complication probability factors for non uniform normal tissues irradiation: the effective volume model" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16;1623-1630.
- 10) Lyman JT et al. "Complicatio probability as assessed from dose volume histograms" *Radiat Res Suppl* 1985; 8; S13-19.
- 11) Lyman JT et al. "Optimization of radiation therapy, a dose volume reduction algorithm" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17; 433-436.
- 12) Marks LB et al. "Physical and biological predictors of changes in whole lung function following thoracic irradiation" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39; 563-570.
- 13) Martel MK et al. "Dose volume Histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28; 777-779.
- 14) Mornex F et al. "Gemcitabine and radiation therapy in non small cell lung cancer: state of art" *Ann Oncol* 2006; 17; 1743-1747.
- 15) Mornex F et al. "Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the SOMA LENT scale" *Cancer Radiothérapie* 1997; 1; 622-627.
- 16) Oetzel D et al. "Estimation of pneumonitis risk in three dimensional treatment planning using dose volume histogram analysis" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33; 455-460.
- 17) Pavy JJ et al. "EORTC Late effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31; 1043-1047.
- 18) Seppenwoolde Y et al. "Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55; 724-735.
- 19) Yorke ED et al. "Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis incidence for non small cell lung cancer (NSCLC) patients in a recently completed dose escalation study" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60; S240.
- 20) Yorke et al. "Dose volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non small cell lung cancer patients treated with three dimensional conformal radiation therapy" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54;329-339.

ESOFAGO

Feisal Bunkehila

Le reazioni acute esofagee in corso di un trattamento radiante si manifestano in modo progressivo e sono rappresentate prevalentemente da una sintomatologia disfagica, espressione di una tossicità a carico della mucosa esofagea. Esse comportano sovente la necessità d'instaurare una terapia analgesica o di supporto nutrizionale e solo raramente possono essere causa d'interruzione del trattamento. Nella grande maggioranza dei casi, infatti, i sintomi tendono a regredire spontaneamente ed in modo progressivo dopo qualche settimana dalla fine del trattamento.

L'utilizzo concomitante della chemioterapia determina un aumento dell'incidenza di tossicità acuta esofagea, la quale tuttavia raramente è superiore al grado 2.

La molto più rara tossicità tardiva esofagea, conseguenza di un'alterazione a carico della parete muscolare, è invece rappresentata da stenosi e/o da perdita della capacità di peristalsi del tratto di esofago irradiato. Più raramente ancora, sono state osservate complicanze più severe, quali le perforazioni esofagee.

A causa della sua conformazione e della sua localizzazione intramediastinica, a contatto delle principali stazioni linfatiche, l'esofago è un organo estremamente difficile da "risparmiare" anche utilizzando tecniche di radioterapia conformazionale.

Numerosi studi hanno tentato di definire parametri dosimetrici predittivi del rischio d'insorgenza di complicanze acute e tardive. Nella maggior parte di essi l'esofago è stato contornato dalla cricoide fino alla giunzione gastrica (4).

Maguire et al. (8), in uno studio di 91 pazienti, hanno evidenziato l'insorgenza di 10 esofagiti acute e 11 tardive. Alcuni sono stati sottoposti a sola radioterapia esterna altri a chemio-radioterapia concomitante. Questo studio non ha permesso di individuare i fattori dosimetrici correlati all'esofagite acuta, mentre diversi fattori sono stati correlati con la tossicità tardiva:

- la percentuale di volume dell'esofago che riceve più di 50-80 Gy;
- la lunghezza dell'esofago irradiata in tutta la sua circonferenza che riceve più di 50 Gy.

Recentemente Ahn et al. (1) hanno riportato i risultati di uno studio condotto su 254 pazienti trattati con radioterapia esterna per carcinoma polmonare non a piccole cellule. Dei 199 pazienti valutabili per tossicità acuta esofagea, 138 hanno sviluppato una tossicità di grado 1, 38 di grado 2 e 22 di grado 3. Da un'analisi unifattoriale, è stata riscontrata una correlazione significativa fra tossicità acuta di grado maggiore o uguale a 2 ed i valori di V50, V60, V65, V75; mentre per tossicità di grado maggiore o uguale a 3, una correlazione significativa è stata riscontrata solo per il valore di V50. La dose media esofagea e la dose massima in un punto sono risultati, invece, significativamente correlati all'insorgenza di tossicità sia di grado 2 che di grado 3 o più. Ulteriori fattori predittivi di tossicità sono risultati la lunghezza e l'entità di circonferenza esofagea irradiata a diversi livelli di dose. Tra questi parametri, un'analisi multifattoriale ha dimostrato che solo la dose massima è significativamente correlata all'insorgenza di queste

complicanze ed altri fattori predittivi di tossicità sono rappresentati dallo stadio linfonodale (parametro N) e dall'eventuale utilizzo di un frazionamento della dose biquotidiana. Successivamente, gli autori hanno effettuato le stesse analisi considerando l'insorgenza della tossicità tardiva. Da tali analisi è emerso come il solo fattore predittivo dell'insorgenza di complicanze tardive sia rappresentato dal pregresso sviluppo di tossicità acuta di grado maggiore o uguale a 2.

In uno studio condotto su 166 pazienti, Bradley et al. (2) hanno osservato che i parametri maggiormente predittivi d'insorgenza di esofagite acuta di grado maggiore o uguale a 2, erano la superficie di esofago che ha ricevuto una dose uguale o superiore a 55 Gy ed il volume di esofago che ha ricevuto una dose superiore a 60 Gy.

In un altro studio, condotto su 207 pazienti (10), i 2 parametri più significativamente correlati all'insorgenza di tossicità esofagea sono risultati essere la Dose massima (Dmax) in un punto superiore a 58 Gy e la dose media esofagea. Per Dmax esofagea inferiore a 58 Gy non è stata osservata alcuna tossicità di grado 3. Tutti i pazienti che hanno presentato una tossicità esofagea di grado maggiore o uguale a 3 avevano ricevuto una dose media esofagea superiore a 34 Gy.

In un recente studio condotto all'Università del Michigan (3) su 101 pazienti, sono stati ottenuti risultati analoghi a quelli riportati negli studi suddetti. È stata riscontrata una correlazione significativa fra tossicità acuta esofagea di grado maggiore o uguale a 2 e valori della V40 fino alla V70. I valori maggiormente significativi erano compresi fra la V40 e la V60. Per valori superiori alla V70 la correlazione perdeva di significato (4).

Altri studi condotti su un numero più limitato di pazienti hanno riportato risultati simili. Nello studio di Hirota (5) condotto su 26 pazienti è riscontrata una significativa correlazione fra l'incidenza di tossicità acuta di grado maggiore o uguale a 3 ed il volume di esofago che ha ricevuto una dose maggiore o uguale a 40, 45, 50 Gy. La correlazione massima è stata riscontrata con il valore della V45. Nello studio di Patel et al. (9) è stata riscontrata una significativa correlazione fra V50 ed esofagite acuta di grado 2-3. Infine, nello studio di Takeda et al. (11) è stata riscontrata una significativa correlazione fra V35 e tossicità acuta di grado da 1 a 3.

In conclusione, tutti questi studi mostrano risultati abbastanza concordi riguardo il valore dei parametri dosimetrici aventi un valore predittivo di tossicità acuta esofagea. Sembra che i volumi di esofago irradiati con dosi da 40 a 60 Gy, fino ai 70 Gy, siano quelli più predittivi di sviluppo di ogni tipo di tossicità. Diversi studi hanno inoltre evocato il valore predittivo di altri parametri quali l'entità d'irradiazione circonferenziale o la lunghezza del tratto di esofago irradiato. Tali parametri appaiono però di più difficile utilizzo pratico. Infine occorre fare 2 considerazioni. La prima è che i risultati disponibili riguardo la tossicità tardiva sono piuttosto scarsi ed è pertanto possibile che i parametri dosimetrici suddetti differiscano notevolmente quando si cerca di trasferirli dall'analisi di una tossicità acuta a quella tardiva, in particolare a livelli di dosi elevate. Quindi, la rarità della tossicità tardiva non ci ha ancora consentito d'identificare parametri dosimetrici predittivi completamente affidabili. La seconda considerazione da fare è che le popolazioni oggetto dell'analisi della maggior parte degli studi erano costituite da pazienti sottoposti, nella maggior parte dei casi a trattamento radiante esclusivo. Solo pochi pazienti, infatti, avevano eseguito un trattamento associato a chemioterapia concomitante. Essendo questa seconda situazione ormai lo standard attuale, sono necessari nuovi studi che tengano maggiormente in considerazione tale evoluzione terapeutica.

In caso di radioterapia ipofrazionata stereotassica (6) il Gruppo RTOG ha proposto come constraint esofageo la Dmax di 27 Gy (9 Gy/fr).

I soli valori dei parametri di NTCP (Normal tissue Complication Probabilities) descritti in letteratura sono quelli di Kutcher e Barman (7) per la tossicità tardiva esofagea: $n=0,06$, $m=0,11$ e $TD50=68$ Gy. Tuttavia, la sempre più frequente associazione di un trattamento chemioterapico concomitante ha comportato un aumento d'incidenza di esofagiti acute e nessun valore dei parametri $TD50$, n ed m è attualmente disponibile in letteratura per il calcolo NTCP di questo tipo di tossicità. L'unico studio esistente, che ha cercato di definire il valore di questi parametri, è quello condotto dall'Università di Michigan (3) su 101 pazienti: $TD50=51$ Gy, $n=0,44$ ed $m=0,32$. Questo valore di $TD50$ è di molto inferiore a quello calcolato per la tossicità tardiva ed è situato al centro dell'intervallo di dose che ha mostrato la correlazione più significativa fra tossicità acuta e volume irradiato (fra V40 e V60). Il valore più elevato assegnato al parametro n indica un effetto volume molto più importante nel determinare l'insorgenza di una tossicità acuta rispetto a quella tardiva. Il valore più elevato del parametro m indica, invece, una maggiore dispersione degli effetti di grado uguale o maggiore a 2, in vicinanza del valore di $TD50$ calcolato per questo tipo di complicanza (4).

In conclusione, la tossicità esofagea, benché meno severa rispetto a quella cardiaca o polmonare, può alterare in misura significativa la qualità di vita dei pazienti. Tale aspetto, in considerazione del sempre più frequente utilizzo di regimi chemioterapici concomitanti, tende ad assumere un'importanza crescente. I parametri dosimetrici predittivi di tossicità esofagea restano molto limitati e meritano di essere più ampiamente studiati. Lo sviluppo di modelli radiobiologici complessi come le curve di NTCP potrà permettere di comprendere meglio la grande disparità degli effetti dei diversi livelli di dose somministrati all'esofago (4).

CONSTRAINTS CONSIGLIATI

Se frazionamento convenzionale:
> 50 Gy a < 30% del volume

se CT concomitante > 45 Gy a < 40% del volume

Se ipofrazionamento:

adattare i suddetti parametri alla dose per frazione ed alla dose totale
valutare anche la Dmax

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ahn Sj et al. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Feb 1;61(2):335-347. Review.
- 2) Bradley J. Et al. Dosimetric correlates for acute esophagitis in patients treated with radiotherapy for lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Mar 15;58(4):1106-13.
- 3) Chapet O et al. Normal tissue complication probability modeling for acute esophagitis in patients treated with conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2005 Nov;77(2):176-81. Epub 2005 Oct 26.
- 4) Chapet O. Acute and late toxicities in thoracic irradiation. *Cancer Radiothérapie* 2007 11:92-100.
- 5) Hirota et al. Dosimetric predictors of radiation esophagitis in patients treated for non small-cell lung cancer with carboplatin/paclitaxel/radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51:291-295.
- 6) Kavanagh B D et al. *Stereotactic Body radiatio Therapy* 2005 Lippincott Williams & Wilkins.
- 7) Kutcher GJ et al. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissues irradiation: the effective volume model. *Int J Radiat oncol Biol Phys.* 1989; 16: 1623-1630.
- 8) Maguire PD et al. Clinical and dosimetric predictor of radiation induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45:97-103.
- 9) Patel AB et al. Predictors of acute esophagitis in patients with non small-cell lung carcinoma treated with concurrent chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60: 1106-1112.
- 10) Singh AK et al. Predictors of radiation induced esophageal toxicity in patients with non small cell lung cancer created with three dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:337-341.
- 11) Takeda K et al. Dosimetric correlations of acute esophagitis in lung cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:626-629.

FEGATO

Silvia Palazzi

Il danno indotto dalle radiazioni a livello epatico si manifesta con EPATOMEGALIA (senza ittero), ASCITE ed INNALZAMENTO DEI PARAMETRI DI FUNZIONALITA' EPATICA (soprattutto della fosfatasi alcalina e GOT con abbassamento dei valori di bilirubina). La sintomatologia, in genere, si manifesta entro 2-4 mesi dalla fine della radioterapia (RT), mentre, in caso di associazione radio-chemioterapica può presentarsi anche molto prima (dopo 1-4 settimane). Le manifestazioni cliniche sono simili alla malattia veno-occlusiva post-trapianto e all'ostruzione della vena sopraepatica.

Per quanto riguarda le scale di tossicità, possiamo fare riferimento a quella RTOG/EORTC, alla scala LENT-SOMA e ai Common Toxicity Criteria dell'EORTC (CTCAE versione 3.0). Mentre nella scala di tossicità RTOG/EORTC (tabella 1) troviamo 4 gradi di tossicità in cui vengono raggruppati sia la clinica sia i dati di laboratorio (G1: astenia, nausea, dispepsia e lievi alterazioni della funzionalità epatica, G2: moderata sintomatologia, funzionalità epatica alterata e albumina sierica normale, G3: insufficienza epatica, severe alterazioni della funzionalità epatica, ipoalbuminemia, edema o ascite e G4: necrosi, coma epatico o encefalopatia), nei CTC (tabella 2 e 3) possiamo distinguere una clinica da insufficienza epatica (G1: nessun sintomo; G2: ittero; G3: tremori diffusi; G4: encefalopatia o coma; G5: morte) e

delle alterazioni di laboratorio (livelli di albumina, fosfatasi alcalina, ALT/SGPT, AST/SGOT, bilirubina e gammaGT. La scala LENT-SOMA (tabella 4) unisce dati soggettivi (dolore), oggettivi (edema, aumento di peso...), laboratoristici (GOT, GPT, FA...) alle possibilità terapeutiche in funzione del grado di tossicità.

Il rischio di danno epatico è naturalmente correlato anche con la funzionalità epatica basale dei pazienti. In pazienti con cirrosi, per esempio, sarà necessario tenere conto anche dello stadio della malattia preesistente a livello epatico (ad esempio lo score di Child-Plough).

A livello anatomopatologico, invece, si manifesta con: congestione venosa marcata nella porzione centrale dei lobuli, risparmio delle vene più grandi ed atrofia degli epatociti adiacenti alle vene congeste.

Il meccanismo fisiopatologico non è ancora ben noto, ma, verosimilmente, entra in gioco un danno alle cellule endoteliali più che agli stessi epatociti e i mediatori implicati sono il TUMOR GROWTH FACTOR-β1, TUMOR GROWTH FACTOR-β3 e TUMOR NECROSIS FACTOR-α.

La terapia è prevalentemente rappresentata da una terapia di supporto, che si compone principalmente di steroidi e diuretici. Nella maggior parte dei casi si tratta di un problema transitorio, con risoluzione della sintomatologia, ma nei casi più severi si può determinare una insufficienza epatica severa, che può portare alla morte del paziente.

Tossicità tardiva secondo scala RTOG/EORTC (tabella 1).

	Grado 1	grado 2	grado 3	grado4
Liver	Mild lassitude Nausea, dyspepsia Slightly abnormal liver function	Moderate symptoms Some abnormal liver function tests Serum albumin normal	Disabling hepatic insufficiency Liver function tests grossly abnormal Low albumin Edema or ascites	Necrosis/hepatic coma or encephalopathy

Tossicità tardiva secondo CTCAE v3.0: clinica (tabella 2).

HEPATOBIILIARY/PANCREAS							Page 1 of 1
Adverse Event	Short Name	Grade					
		1	2	3	4	5	
NAVIGATION NOTE: Biliary tree damage is graded as Fistula, GI – Select; Leak (including anastomotic), GI – Select; Necrosis, GI – Select; Obstruction, GI – Select; Perforation, GI – Select; Stricture/stenosis (including anastomotic), GI – Select in the GASTROINTESTINAL CATEGORY.							
Cholecystitis	Cholecystitis	Asymptomatic, radiographic findings only	Symptomatic, medical intervention indicated	Interventional radiology, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences (e.g., sepsis or perforation)	Death	
ALSO CONSIDER: Infection (documented clinically or microbiologically) with Grade 3 or 4 neutrophils – Select; Infection with normal ANC or Grade 1 or 2 neutrophils – Select; Infection with unknown ANC – Select.							
Liver dysfunction/failure (clinical)	Liver dysfunction	—	Jaundice	Asterixis	Encephalopathy or coma	Death	
REMARK: Jaundice is not an AE, but occurs when the liver is not working properly or when a bile duct is blocked. It is graded as a result of liver dysfunction/failure or elevated bilirubin.							
ALSO CONSIDER: Bilirubin (hyperbilirubinemia).							

Tossicità tardiva secondo CTCAE v3.0: laboratorio (tabella 3).

METABOLIC/LABORATORY							Page 1 of 3
Adverse Event	Short Name	Grade					
		1	2	3	4	5	
Acidosis (metabolic or respiratory)	Acidosis	pH <normal, but ≥7.3	—	pH <7.3	pH <7.3 with life-threatening consequences	Death	
Albumin, serum-low (hypoalbuminemia)	Hypoalbuminemia	<LLN – 3 g/dL <LLN – 30 g/L	<3 – 2 g/dL <30 – 20 g/L	<2 g/dL <20 g/L	—	Death	
Alkaline phosphatase	Alkaline phosphatase	>ULN – 2.5 x ULN	>2.5 – 5.0 x ULN	>5.0 – 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	—	
Alkalosis (metabolic or respiratory)	Alkalosis	pH >normal, but ≤7.5	—	pH >7.5	pH >7.5 with life-threatening consequences	Death	
ALT, SGPT (serum glutamic pyruvic transaminase)	ALT	>ULN – 2.5 x ULN	>2.5 – 5.0 x ULN	>5.0 – 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	—	
Amylase	Amylase	>ULN – 1.5 x ULN	>1.5 – 2.0 x ULN	>2.0 – 5.0 x ULN	>5.0 x ULN	—	
AST, SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase)	AST	>ULN – 2.5 x ULN	>2.5 – 5.0 x ULN	>5.0 – 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	—	
Bicarbonate, serum-low	Bicarbonate, serum-low	<LLN – 16 mmol/L	<16 – 11 mmol/L	<11 – 8 mmol/L	<8 mmol/L	Death	
Bilirubin (hyperbilirubinemia)	Bilirubin	>ULN – 1.5 x ULN	>1.5 – 3.0 x ULN	>3.0 – 10.0 x ULN	>10.0 x ULN	—	
REMARK: Jaundice is not an AE, but may be a manifestation of liver dysfunction/failure or elevated bilirubin. If jaundice is associated with elevated bilirubin, grade bilirubin.							
GGT (γ-Glutamyl transpeptidase)	GGT	>ULN – 2.5 x ULN	>2.5 – 5.0 x ULN	>5.0 – 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	—	

Scala LENT-SOMA (tabella 4).

LIVER

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	SCORING
Subjective Pain RUQ	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Refractory & excruciating	— Instructions
Objective Abdominal findings	Hepatomegaly	Soft ascites	Tense ascites		— Score the 9
Edema	Occasional leg edema	Intermittent leg edema	Anasarca responsive to diuretics	Anasarca unresponsive to diuretics	— SOM
Weight gain		≤ 5%	> 5% - 10%	> 10%	— parameters
Alertness		Change in attentiveness and sleep pattern	Confusion	Coma	— with 1 - 4
Bleeding			Correctable	Unresponsive	— (Score = 0 if
Management Pain	Occasional non-narcotic	Regular non-narcotic	Regular narcotic	Continuous narcotic	— there are no
Abdominal findings		Intermittent diuretics	Permanent diuretics		— toxicities)
Bleeding		Iron therapy	Occasional transfusion of fresh frozen plasma	Frequent transfusions	— Total the
					— scores and
					— divide by 9
					— LENT Score
					—

Analytic					
AST/ALT /Alk phos	< 2.5 x normal	2.5 - 5.0 x normal	> 5.0 - 20.0 x normal	> 20.0 x normal	Y/N Date:
Bilirubin	< 1.5 x normal	1.5 - 5.0 x normal	> 5.0 - 10.0 x normal	> 10.0 x normal	Y/N Date:
PT / PTT	< 1.25 x normal	1.25 - 1.5 x normal	> 1.50 - 2.0 x normal	> 2.0 x normal	Y/N Date:
Serum alb (gm/dl) ³	> 3.0	> 2.5 - 3.0	> 2.0 - 2.5	≤ 2.0	Y/N Date:
Platelets (1,000)	> 75.0	> 50.0 - 75.0	> 25.0 - 50.0	≤ 25.0	Y/N Date:

La tolleranza del fegato alle radiazioni è in genere abbastanza ridotta. Secondo le tabelle di Emami⁽¹⁾ si ha un rischio del 5% di sviluppare un'insufficienza epatica dopo un'irradiazione dell'intero fegato alla dose di 30 Gy (con frazionamento convenzionale di 2 Gy/die).

	TD 5/5	TD 50/5	
Liver	1/3: 50 Gy	1/3: 55 Gy	Liver failure
	2/3: 35	2/3: 45	
	3/3: 30	3/3: 40	

Tuttavia è possibile irradiare parti di fegato raggiungendo dosi molto più elevate, senza determinare alcun tipo di effetto collaterale.

E' possibile ricercare dei modelli che mettano in relazione il volume irradiato con la tossicità indotta. Secondo il modello di Lyman-Kutcher-Burman NTCP model vi è una relazione tra una dose uniforme somministrata ad un volume di un organo ed il rischio di sviluppare una complicanza (NTCP: normal tissue complication probability).

Nel corso degli anni sono stati sempre più numerosi gli studi che hanno valutato una dose escalation su volumi ridotti di fegato, in modo tale da poter realizzare un trattamento per i pazienti affetti da neoplasia primitiva del fegato. In tal modo è stato possibile rivedere le dosi massime di tolleranza.

Lo studio condotto dall'Università del Michigan⁽²⁾ suggerisce una stretta correlazione tra la comparsa di RILD e il volume irradiato ed una correlazione tra NTCP e dose media al fegato. I pazienti in cui la dose media all'intero volume epatico (3/3) restava < 31 Gy non hanno sviluppato RILD (TD5 31 Gy, TD50 43 Gy). Nel caso il volume totale di fegato irradiato fosse stato di 2/3 la TD5 saliva a 50 Gy e la TD50 a 60 Gy, mentre con un'irradiazione inferiore ad un 1/3 dell'intero volume epatico la TD5 diventava 80 Gy. Inoltre, la comparsa della complicanza all'analisi multivariata è risultata essere in relazione anche ad altri fattori quali: neoplasia primitiva (vs metastasi), chemioterapia intrarteriosa con bromodesossiridina (vs chemioterapia con fluorodesossiridina) e sesso maschile. Lo stesso autore, in un successivo articolo, ha evidenziato come la tolleranza epatica alle radiazioni sia cambiata nel corso degli anni, grazie

soprattutto ad un'evoluzione delle tecniche (vedi Tabella sottostante). In particolare, se il volume complessivo epatico irradiato è inferiore al 25%, si possono raggiungere anche dosi molto elevate senza grossi rischi di complicanze, purché la funzionalità epatica non sia compromessa. Inoltre è stata fatta una distinzione tra la TD5 in pazienti con neoplasia primitiva e TD5 in pazienti con metastasi epatiche: 28 Gy vs 32 Gy (con frazionamento convenzionale)⁽³⁾.

Table 1 The Estimated 5% RILD for Uniform Irradiation of One Third, Two Thirds, and the Whole Liver From Different Publications (in 1.5 Gy bid equivalent dose unless otherwise stated)

Reference, Year	No. Patients		NTCP Model	5% Risk of RILD		
	With RILD	Total		1/3 Liver	2/3 Liver	Whole Liver
9, 1986	1	11	None	35 Gy [†]	NA	NA
2, 1991	27*	407*	None	50 Gy [†]	35 Gy [†]	30 Gy [†]
22, 1991	27*	407*	Lyman	43 Gy [†]	34 Gy [†]	30 Gy [†]
9, 1992	9	79	Lyman	72 Gy [§]	45 Gy	35 Gy
27, 1995	9	93	D-I	No limit	52 Gy	35 Gy
28, 2001	19	183	Lyman	90 Gy [§]	47 Gy	31 Gy
28, 2001	19	183	D-I	99 Gy [§]	43 Gy	32 Gy
28, 2001	19	183	Mean dose	—	—	31 Gy
Liver metastases						
11, 2002	3	85	Lyman	107 Gy [§]	54 Gy	37 Gy
23, 2004	3	85	Mean dose	—	—	37 Gy
Primary liver cancer						
11, 2002	11	84	Lyman	93 Gy [§]	47 Gy	32 Gy
23, 2004	11	84	Mean dose	—	—	32 Gy

Abbreviations: NA, not available; D-I, local damage—organ injury.

NA not available

D-I: local damage—organ injury

*Estimates based on pooled data from multiple publications. Exact number of patients on which partial liver tolerance estimates were based is not available.

[†]Two Gy once daily equivalent dose, with 18 Gy to whole liver.

[‡]Two Gy once daily equivalent dose.

[§]1.5 Gy twice daily.

Riferimenti bibliografici:

2. Emami B et Al Int J Radiat Oncol Byol Phys 21: 109-122, 1991
9. Austin-Seymour MM et Al Int J Radiat Oncol Byol Phys 12: 31-35, 1986
11. Dawson LA et Al Int J Radiat Oncol Byol Phys 53: 810-821, 2002
22. Burman C et Al Int J Radiat Oncol Byol Phys 21: 123-135, 1991
23. Niemierko A et Al Int J Radiat Oncol Byol Phys 25: 135-145, 1993
27. Jackson A et Al Int J Radiat Oncol Byol Phys 31: 883-891, 1995
28. Dawson LA et Al Semin Radiat Oncol 11: 240-246, 2001

Lo studio condotto da Cheng J.C. et al.⁽⁴⁾ su pazienti affetti da epatocarcinoma ha evidenziato come in questi pazienti la tossicità tardiva si era manifestata a dosi relativamente minori (25 Gy vs 20 Gy nei pazienti che non avevano sviluppato la RILD). La TD50 per 1/3, 2/3 e per l'intero volume epatico sono state quindi stimate a 67, 50 e 43 Gy, mentre la TD5 diventava di 38, 28 e 25 Gy rispettivamente. Tali differenze sono state attribuite dagli autori ad una peggiore funzionalità epatica dei pazienti che avevano arruolato. In un successivo studio lo stesso autore⁽⁵⁾ dimostra come l'utilizzo di una tecnica IMRT abbia un diverso impatto dosimetrico sul fegato. Infatti vi è una netta riduzione del rischio di induzione di effetti collaterali nei tessuti sani (IMRT 23,7% vs 3D-CRT 36,6%), ma con un significativo incremento della dose media al fegato (IMRT 2924 cGy vs 3D-CRT 2504 cGy). Il reale impatto di tale tecnica resta pertanto ancora da valutare correttamente.

Xu Z.Y. et al.⁽⁶⁾ hanno invece suddiviso i pazienti, affetti da epatocarcinoma, in funzione dello stadio della cirrosi (Grado A o Grado B della scala di Child-Plugh), modificando quindi, in relazione a tali parametri, quello che è il modello di Lyman per la determinazione probabilistica degli effetti collaterali. Tali risultati hanno portato alla definizione di nuove dosi di tolleranza: TD5 di 21 Gy per l'irradiazione dell'intero volume epatico nei pazienti con Child-Plough A e di 6 Gy per quelli B; la TD50 diventa invece di 40,5 Gy e 23 Gy rispettivamente (vedi tabella riassuntiva).

Nello studio pubblicato dall'Università di Shanghai⁽⁷⁾ è stato dimostrato come la severità della cirrosi epatica sia un fattore predittivo di primaria importanza. I pazienti con danno epatico più severo indotto da cirrosi hanno dosi massime di tolleranza minori rispetto ai pazienti in Child-Plough A; una dose media al fegato sano di 23 Gy è infatti ben tollerata. Le dosi di tolleranza (valutabili con i DVH cumulativi) devono essere: V5 < 86%, V10 < 68%, V20 < 49%, V25 < 35%, V30 < 28%, V35 < 25% e V40 < 20% (con ipofrazionamento).

Kim T.H. et al.⁽⁸⁾ hanno evidenziato in uno studio condotto su 105 pazienti come una RILD di grado 2 o più severa sia direttamente correlata con la percentuale di volume che riceve una dose maggiore o uguale a 30 Gy. Se questo volume non supera il 60% difficilmente vi è la comparsa del danno epatico indotto da radiazioni.

	TD5			TD50		
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3
EMAMI ¹	50 Gy	35 Gy	30 Gy	55 Gy	45 Gy	40 Gy
DAWSON ²	80 Gy	50 Gy	31 Gy		60 Gy	43 Gy
CHENG ⁴	38 Gy	28 Gy	25 Gy	67 Gy	50 Gy	43 Gy
XU ³ Child-PloughA Child-PloughB			21 Gy 6 Gy			40.5 Gy 23 Gy

Possiamo quindi dire che con l'introduzione delle tecniche conformazionali è necessario poter avere delle informazioni riguardanti la dose erogata ai volumi di tessuto sano oltre che ai volumi di interesse (GTV-CTV-PTV), mediante una rappresentazione grafica (DVH). L'articolo pubblicato nel 2007 da Milano M.T. et al.⁽⁹⁾ suggerisce delle linee guida a cui attenersi sulla base dei dati clinici presenti in letteratura.

Parametri dosimetrici	Endpoints
1/3: 40-80 Gy 2/3: 30-50 3/3: 25-35	Late grade 3-4 liver toxicity <5%

Liver

Volume	0-20%	<1%	<5%	<25%
	20-40%			
	40-60%		5-25%	
	60-80%			>75%
	80-100%		>50%	

Dose (Gy) 0 20 40 60 70

CONTRAINTS CONSIGLIATI

VOLUME 100%:

20-30 Gy con limite massimo di 33-35 Gy

(il rischio di comparsa di un'epatopatia si ha ad una dose >35 Gy)

VOLUME 30%

>40 Gy

N.B. Teniamo sempre conto delle terapie concomitanti o pregresse che il paziente può avere fatto, in particolare chemioterapia (CT) contenente nitrosuree (BCNU), methotrexate o alcuni schemi quali CHOP, pro-Mace-MOPP o CT ad alte dosi pre trapianto.

BIBLIOGRAFIA:

1. Emami et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21: 109-122, 1991
2. Dawson L.A. et al. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53: 810-821, 2002
3. Dawson L.A. et al. Partial volume tolerance of the liver to radiation. Semin Radiat Oncol 15: 279-283, 2005
4. Cheng J.C. et Al. Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54: 156-162, 2002

5. Cheng J.C. et al. Dosimetric analysis and comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy for patients with hepatocellular carcinoma and radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 229-234, 2003
6. Xu Z.Y. et al. Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 189-195, 2006
7. Liang S. et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 426-434, 2006
8. Kim T.H. et al. Dose-volumetric parameters predicting radiation-induced hepatic toxicity in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with three-dimensional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 225-231, 2007
9. Milano M.T. et al. Normal tissue tolerance dose. Metrics for radiation therapy of mayor organs. *Semin Radiat Oncol* 17: 131-140, 2007

RENI

Nunzia D'Abbio

Cenni di anatomia e fisiologia

I reni, uno destro, l'altro sinistro, sono due organi a forma di fagiolo appiattito in senso anteroposteriore, situati nella parte posterosuperiore della cavità addominale, in posizione retroperitoneale, ai lati della colonna vertebrale; si estendono dal margine inferiore della XI vertebra toracica al margine superiore della III vertebra lombare. Il rene destro è più basso del sinistro di circa 2 cm per il rapporto che contrae con il fegato.

Il rene appare costituito da due zone distinte: la *corticale* in periferia e la *midollare* al centro. La midollare si dispone attorno al seno renale ed è composta mediamente da 10-12 piccoli campi triangolari, posti con la base rivolta verso la periferia, detti *piramidi renali del Malpighi*. Ogni piramide termina con una protuberanza, detta *papilla renale*, la quale sporge all'interno del *calice renale*, che è un recesso della *pelvi renale*; quest'ultima convoglia l'urina prodotta nell'uretere. La corticale si dispone tutt'intorno alla midollare, insinuandosi tra le piramidi del Malpighi e forma, in tal modo, le *colonne renali del Bertin*, le quali giungono fino al seno renale.

Funzioni del rene

I reni adempiono in modo determinante al mantenimento della costanza dei caratteri chimico-fisici del cosiddetto mezzo interno (plasma e liquido interstiziale), provvedendo, infatti, a :

- a. eliminare i prodotti finali del catabolismo azotato (urea, acido urico, creatinina, solfati, ecc.);
- b. regolare il volume del liquido extracellulare e perciò del contenuto idrico dell'organismo;
- c. regolare la pressione osmotica del liquido extracellulare, tramite il riassorbimento del Na^+ e dell'acqua;
- d. regolare il pH ematico entro limiti ristretti, tramite il riassorbimento e la produzione dell' HCO_3^- ;
- e. regolare la concentrazione ematica d'importanti metaboliti e ioni, mantenendola in ambiti normali;
- f. detossificare l'organismo da composti tossici, per poi eliminarli.

Tutte queste funzioni vengono espletate tramite la produzione di *urina*, che viene formata dal rene con tre meccanismi: l'*ultrafiltrazione glomerulare*, il *riassorbimento tubulare*, con passaggio selettivo di sostanze utili (come acqua ed elettroliti) dall'ultrafiltrato al sangue e la *secrezione tubulare*, con passaggio di sostanze dal sangue nell'ultrafiltrato.

I reni hanno anche importanti funzioni endocrine, secernendo diversi ormoni ad azione sistemica, quali:

- a. *renina*, per la regolazione della pressione arteriosa sistemica;
- b. *eritropoietina*, principale regolatore dell'eritropoesi;
- c. *calcitriolo*, forma attiva della vitamina D_3 , importantissimo ormone regolatore del metabolismo del calcio.

L'unità funzionale del rene è il *nefrone*; ciascun rene possiede circa 1 milione di nefroni, ciascuno dei quali è per se stesso capace di formare urina.

Fisiopatologia del danno da radiazioni

Come per il polmone un sistema di valutazione della tossicità deve essere in grado di discriminare tra gli effetti sul volume dalla capacità funzionale complessiva.

Un modello funzionale propone che i reni siano costituiti da unità funzionali organizzate in parallelo. Queste unità, i nefroni, sono a loro volta composte da numerose cellule in serie ed il danno a carico di ciascuna di queste può determinare un danno funzionale. L'organizzazione in parallelo, però, ne riduce al tempo stesso l'espressione funzionale.

Phillips et al. riportano che nei modelli murini è il danno a carico delle cellule tubulari ad essere il principale responsabile della tossicità renale.

Successivamente Glatstein, Fajardo e Brown dimostrano l'alterazione precoce delle cellule glomerulari e iuxtaglomerulari che si verifica in seguito alla trombosi glomerulare e individuano in esse una sede importante di tossicità. Essi, inoltre, notano che il termine nefrite attinica non rappresenta una definizione appropriata e propongono, pertanto, il termine di nefropatia da raggi come definizione più descrittiva.

Hoopes et al., invece, suppongono che esistano target multipli con differenti tempistiche di espressione del danno e ipotizzano che la sopravvivenza funzionale dipenda dall'estensione e dal recupero del danno parenchimale, dimostrando la presenza di una estesa ripopolazione cellulare negli animali sopravvissuti. In questo studio, le modificazioni precoci delle pareti vascolari sono risultate temporanee, al contrario della fibrosi perivascolare successiva al danno del connettivo, che si è dimostrata significativa in termini di tossicità dose-limiting per gli effetti tardivi.

Il danno precoce include la necrosi e le atipie delle cellule tubulari così come il danno endoteliale microvascolare, specialmente nello spazio subendoteliale che separa l'endotelio dalla membrana basale. Il danno tardivo, invece, include una riduzione totale della massa renale con la sclerosi delle arterie arcuate ed interlobulari. A tutte queste modificazioni si associa un grado significativo di fibrosi interstiziale.

Sindromi cliniche dopo irradiazione

Sindrome	tempo di latenza (mesi)
Nefrite acuta	6-12
Nefropatia cronica	> 18
Ipertensione benigna	> 18
Ipertensione maligna	12-18
Ipertensione iperreninematica (rene di Goldblatt)	> 18

Dopo un mese circa dall'erogazione di 20-25 Gy su entrambi i reni si manifestano cefalea, vomito, ipertensione, edema ed astenia.

Per quanto riguarda i parametri di funzionalità renale dopo 20 Gy è stato osservato un iniziale incremento del filtrato glomerulare (GFR) di circa il 15-20% che si manifesta durante il trattamento, mentre nei mesi successivi il valore del GFR diminuisce di circa il 20-25%. Invece, altri indici di funzionalità renale come la creatininemia o la clearance della creatinina raramente mostrano delle alterazioni nei primi sei mesi dopo il trattamento.

Tolerance dose and tolerance volumes

L'effetto della RT sulla funzionalità renale è stata descritta da Emami basandosi su dati retrospettivi. Da questi si evince che, irradiando entrambi i reni, la probabilità di nefrite è del 5% a 5 anni dopo l'erogazione di 23 Gy e del 50% a 5 anni dopo la somministrazione di 28 Gy.

Numerosi studi sono stati eseguiti dopo total body irradiation (TBI). Igaki et al. hanno studiato la funzionalità renale in 109 pazienti sottoposti a TBI (12 Gy con dose rate di 5Gy/min) e dopo condizionamento con ciclofosfamide e busulfan. Solo in 39 pazienti sono state posizionate schermature per i reni dopo la dose di 10 Gy. Nel 100% dei pazienti trattati con schermi renali la funzionalità renale non è risultata alterata, mentre è risultata tale nel 78.5% dei pazienti senza schermature.

I dati desunti dai pazienti sottoposti a TBI evidenziano chiaramente che il danno renale è dose dipendente e che la somministrazione di 10 Gy su entrambi i reni non è in grado di provocare tossicità, mentre la dose di 12-19 Gy può arrecare tossicità di grado moderato-lieve. Quando però viene somministrato il cisplatino la dose di tolleranza scende a 7-16 Gy su entrambi i reni.

Weltz S et al. hanno studiato la tossicità renale in un campione di pazienti sottoposti a chemio-radioterapia adiuvante nel tumore gastrico. Hanno utilizzato un constraint di dose di 12 Gy a meno del 37.5% del volume ed una dose assorbita mediana di 9.9 Gy (range 2.5-24.1). Nei pazienti dove tali valori sono stati rispettati non hanno evidenziato nessuna alterazione della funzionalità renale. Nell'11% dei pazienti non è stato possibile rispettare questi limiti di dose ed hanno ricevuto 12 Gy al 64%, 68% e 87% del volume renale. Anche in questi pazienti non sono state riscontrate variazioni significative della funzionalità renale. Lo stesso è accaduto in quel piccolo gruppo di pazienti che hanno ricevuto una dose superiore ai 12 Gy a più del 50% del volume. Gli autori hanno quindi concluso che il dose constraint di 12 Gy al 37.5% del volume dopo due cicli di chemioterapia con CDDP e dopo due anni di follow-up risulta sicuro.

CONSTRAINTS CONSIGLIATI

I dati di Emami individuano una TD 5/5 di 23 Gy su entrambi i reni ed una TD 50/5 di 28 Gy. Questi valori devono essere più bassi quando il trattamento è combinato con chemioterapia e specialmente con farmaci nefrotossici. Non c'è univocità di dose-constraints nei dati esaminati.

Comunque utilizzando questi dose constraints:

V38 \leq 12Gy, Dmed di 10Gy la probabilità di tossicità renale è quasi assente anche dopo chemioterapia. Gli autori esaminati consigliano di considerare il volume renale funzionale come una unica entità e non come entità singole (rene destro e rene sinistro), questo perché si tratta di organi seriali ed è la capacità funzionale in toto che va valutata. Ovviamente ben diversa è la situazione dove il trattamento è fortemente lateralizzato (trattamenti sul fegato, sui surreni, etc). Speciale attenzione merita, inoltre, la situazione del paziente con unico rene.

Bibliografia

1. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 109-122
2. Phillips T. L., Benak S., Ross G., Ultrastructural and cellular effects of ionizing radiation; University Park press, 1972,21
3. Glanstein E., Fajardo L.F., Brown J. M., Radiation injury in mouse kidney – sequenzial light microscopic study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1977; 2:933-943
4. Hoopes P.J., Gillette E.L., Benjamin S.A.; The pathogenesis of radiation nephropaty in the dog. Radiat. Res. 1985; 104:406-419
5. Robert Cassidy J; Clinical radiation nephropathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 5:1249-1256
6. Igaki H, Karasawa K, Sakamaki H. Renal dysfunction after total-body irradiation: Significance of selective renal shielding blocks. Strahlenther Onkol 2005; 181:704-708
7. Weltz S., Heher T., et al. Renal Toxicity of adjuvant chemoradiotherapy with cisplatin in gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69 (5) 1429-1435

RETTO

Giovanna Mantello

Il retto e' un organo a rischio a struttura mista ovvero costituito prevalentemente da subunita' in parallelo ma anche da subunita' disposte in serie; la sua tolleranza risente oltre che della dose che riceve una certa percentuale del suo volume anche della dose massima in un punto. Non vi e' ancora consenso sull'utilita' di delineare il margine (PRV) intorno a questo OAR (1,2).

Numerose serie pubblicate mostrano un elevato rischio di sequele rettali tardive (principalmente sanguinamento ma anche proctite, mucorrea, incontinenza, urgenza e tenesmo) a dosi rettali medie e massime elevate. Alcuni autori preferiscono analizzare la dose rettale medio-bassa in quanto piu' stabile e meglio correlabile con la tossicita' (3).

La modalita' di contornazione del retto varia tra i diversi autori. Per quanto riguarda il diametro rettale, alcuni contornano l'intero volume, altri invece solamente la parete; per quanto riguarda la lunghezza, alcuni disegnano il volume rettale incluso nel campo di trattamento, altri invece il volume compreso tra sigma ed Orifizio Anale Esterno oppure tra sigma ed Orifizio Anale Interno. A tal proposito, in alcune esperienze, la parete rettale, rispetto al volume, e' stata considerata maggiormente predittiva per gli effetti tardivi di grado 2 e 3 (4-7).

Lo stato di riempimento del retto al momento della simulazione e' un altro fattore che va preso in considerazione durante la contornazione e la scelta dei constraints di dose. E' dimostrato che il rischio maggiore di tossicita' rettale viene registrato nei pazienti con un volume rettale maggiore al momento della TC di simulazione (8,9).

La tossicita' acuta e' predittiva della tossicita' tardiva (10). Fattori paziente - correlati quali diabete, ormonoterapia, chirurgia pregressa e terapia antiaggregante possono condizionare negativamente la tolleranza rettale.

Studi recenti si sono focalizzati sugli effetti dose-volume dipendenti, dove la maggior parte dei dati deriva da studi effettuati su pazienti trattati per carcinoma prostatico (11-19).

Un trial randomizzato di dose escalation 70 Gy versus 78 Gy nelle neoplasie prostatiche a rischio basso ed intermedio, condotto presso l' MD Anderson Cancer Center, ha messo in evidenza che il rischio di complicanze rettali di grado \geq 2 era significativamente maggiore con una V70 rettale \geq 25%, contro una V70 $<$ 25% (46% vs 16%, P =.001). Da un'analisi retrospettiva e' emerso che il rischio di complicanze rettali e' in funzione continua della dose e del volume, con constraints pari a V60 \leq 41%, V70 \leq 26%, V76 \leq 16% o 3.8 mL, e V78 \leq 5% o 1.4 mL (12). Pollack raccomanda valori di constraints pari a V70 \leq 17%, V65 \leq 25% e V40 \leq 35% (20, 15).

Uno studio austriaco ha osservato che una V59 \geq 57% comporta un incremento della tossicita' di grado 2 da 11% a 31% (P=.003) (19).

Kuban, su pazienti trattati con 70-78Gy, ha evidenziato che il valore V70 = 26% e' un ottimo valore cut-off per una tossicita' rettale G2-3 (21).

Lo studio multicentrico italiano (AIROPROS) ha approfondito questo argomento producendo numerose pubblicazioni (22-33). In particolare, l'analisi dei dati ha messo in evidenza un effetto volume-dose significativo tra la V50 e la V70

con valori di cut-off di $V50 \leq 60-65\%$, $V60 \leq 45-50\%$, $V70 \leq 25-30\%$. Nella casistica analizzata il rischio di complicanze rettali di grado ≥ 2 è stato di $\sim 4-8\%$ versus $34-32\%$, rispettivamente al di sotto ed al di sopra dei valori di cut-off (11). Fiorino differenzia i constraints di dose per diversi tipi di tossicità: $V50 < 55\%$, $V60 < 40\%$, $V70 < 25\%$, e $V75 < 5\%$ devono essere applicati per ridurre il sanguinamento rettale; $V40 < 65-70\%$, invece, viene suggerito per l'incontinenza; $V70 < 15\%$ viene consigliato quando nell'anamnesi del paziente è riportata una pregressa chirurgia addominale, correlabile a tutti i tipi di tossicità (10). Fellin presenta una rielaborazione dei dati del protocollo AIROPROS0102 al 49° congresso ASTRO dove sottolinea la correlazione tra dose rettale ed incontinenza dopo 3DCRT (74 Gy) della prostata. $V40$ e pregressa chirurgia risultano essere le variabili più significative: l'incidenza di incontinenza è dell' 1.4% con $V40 < 75\%$ vs 4.8% con $V40 > 75\%$. L'autore conferma la raccomandazione già fatta da Fiorino di porre come constraints $V40 < 65-70\%$ (34).

Simona Marzi, presso l'Istituto Regina Elena di Roma, analizza l'impatto di alcuni constraints di dose sul rischio di sanguinamento rettale tardivo dopo 3D CRT (80Gy): $V70 > 25\%$ è il valore più significativo (35).

La percentuale del retto o della parete rettale che riceve una data dose non è un valore riproducibile, in quanto dipende dalla modalità di contornazione del retto. Alcuni autori consigliano di far riferimento al volume rettale effettivo in cc contenuto nei volumi di dose (14). I risultati ottenuti dalla Cleveland Clinic e da William Beaumont, a tal proposito, hanno mostrato un incremento significativo del rischio di tossicità rettale di grado ≥ 2 con una $V70-V78$ del retto o della parete rettale ≥ 15 mL versus < 15 mL ($\sim 20-30\%$ v $\sim 5-10\%$).

Il gruppo di Houston analizza la correlazione dose/volume e sanguinamento rettale in pazienti trattati con IMRT e balloon rettale (per immobilizzazione della prostata). L'incidenza di sanguinamento è correlata a $V66 > 17$ cc (36).

La tossicità correlata alla dose che riceve un determinato volume rettale deve essere graduata in base alla scala di tossicità in uso presso ogni Centro.

RTOG/EORTC, SOMA LENT, CTCAE vers 3 sono le tre scale attualmente più diffuse per graduare la tossicità rettale. Purtroppo, se mettiamo a confronto i tre sistemi, possiamo constatare che lo stesso sintomo (come per esempio la frequenza della defecazione) può essere traslato in diversi gradi di tossicità. Questo ovviamente comporta una difficoltà nel confrontare le casistiche e nello scegliere i constraints di dose.

Il gruppo olandese di Groningen ha valutato la tossicità rettale $\geq G2$ seguendo le tre scale RTOG/EORTC, SOMA LENT, CTCAE vers 3 correlandola con i constraints di dose $V40 \geq 65\%$, $V50 \geq 55\%$, $V65 \geq 45\%$, $V70 \geq 20\%$ ed un volume rettale ≤ 140 cm³. $V70$ è stato il constraint meglio correlabile con la tossicità $G2$, in maniera più significativa quando venivano impiegate SOMA LENT e CTCAE vers 3 piuttosto che RTOG (37).

Storey e collaboratori, su pazienti irradiati con 78 Gy, hanno correlato la $V70$ con la tossicità graduata $G1-4$ secondo i criteri RTOG/EORTC modificati e LENT SOMA. I pazienti per i quali la $V70$ era maggiore del 25% presentavano un rischio di tossicità $G2-3$ a 5 anni del 37% , diversamente dal 13% riscontrato negli altri pazienti con $V70 = 25\%$ o meno (38).

Huang e collaboratori hanno valutato i DVH di pazienti trattati con 74 o 78 Gy. La tossicità rettale $\geq G2$, valutata secondo i criteri RTOG/EORTC modificati e LENT SOMA, è risultata correlabile a valori di $V60 > 40.6\%$, $V70 > 26.2\%$, $V75.6 > 15.8\%$, e $V78 > 5.1\%$ (12).

Nello studio di Vargas, $V60-V72$ sono risultati significativamente correlati ad una tossicità $\geq G2$ graduata secondo CTCAE v2.0. Il rischio di tossicità è stato del 9% , 19% , e 24% , rispettivamente con $V70 < 25\%$, $25\% - 40\%$, e $> 40\%$ (17).

Il protocollo RTOG P0126 specifica i constraints di dose nel range 60-75 Gy. L'analisi verte sull'osservazione della comparsa di tossicità rettale $G2$ (scala RTOG). Tra i pazienti studiati la tossicità rettale si è manifestata mediamente nel $10 - 20\%$ ($25-40\%$ dei pazienti ad alto rischio e $5-15\%$ dei pazienti a basso rischio) (39).

Alcuni autori invitano a valutare la forma del DVH piuttosto che i suoi valori rilevati in singoli punti. A tal proposito Jackson e collaboratori (13) hanno analizzato la tossicità riscontrata in un gruppo di pazienti i cui DVH erano perfettamente sovrapponibili nei punti di cut-off selezionati; di fatto i DVH dei pazienti differivano nella forma globale ed i valori medi dei DVH differivano in modo significativo tra pazienti che avevano sanguinato e pazienti che non avevano sanguinato.

Nella tabella seguente sono riportati in sintesi i valori cut-off più frequentemente riportati in letteratura.

Autore	V40	V50	V60	V65	V70	V76	V78
MD Anderson Pollack A (20, 15)	<35%			<25%	<25% <17%		
MD Anderson Huang EH (12)			<41%		<26%	<16% <3.8 ml	<5% <1.4 ml
Fiorino C (11) Fiorino C (10) *bleeding **incontinence ° abdominal/pelvic surgery	<65%**	<60% <55%*	<45% <40%*		25% <25%* <15%°	<5%*	
Austria Wachter S (19)			<57%				
Cleveland Clinic William Beaumont H Vargas C (14)					<15ml		<15 ml
Greco C (47)	<60%	<50%	<25%		<15%	<5%	
Ghent Fonteyne RO 2007 (48) - retto G1 - incontinenza	<64%	<46%	<35%	<34%	<12%		
RTOG Michaelisky SRO (45)			<50%	<35%	<25%	<15%	
Ist Regina Elena Marzi S (35)	<60%	<50%			<25%		
Gronigen Van Der Laan 2007 (retto<=140cc) (37)	<65%	<55%		<45%	<20%		

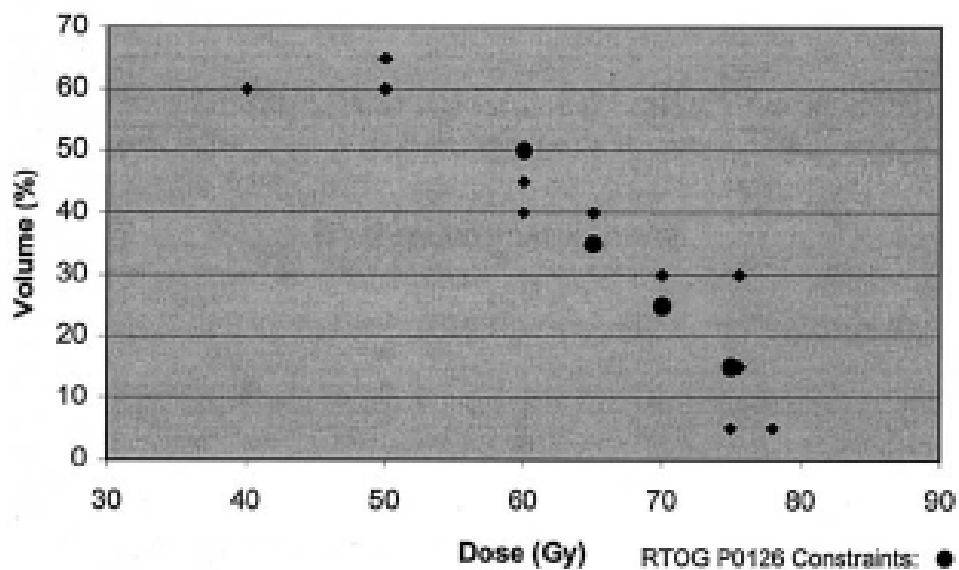
Nei pazienti per i quali puo' trovare indicazione il trattamento dell'intera pelvi assume importanza il V30. Chan L. (49) effettua una revisione della letteratura dalla quale risulta evidente la eterogeneita' di metodo per la contornazione e per i constraints selezionati.

Per i pazienti trattati con IMRT sull'intera pelvi, l'autore raccomanda di usare l'intera curva dose - volume e suggerisce i seguenti constraints: V65 < 10%, V50 < 25%, V40 < 45%, and V30 < 75% (49).

Bauman (40), prendendo come spunto il lavoro pubblicato nel 2003 da Fiorino sul *red journal* riporta i risultati di una sua analisi della letteratura. Analizza 500 citazioni ed individua 285 eventi di tossicita' su 1900 pazienti affetti da neoplasia prostatica trattati con ERT. I risultati della ricerca sono riportati nella tabella e nel grafico seguente:

Author	Events (patients)	RT	Endpoint	Constraints
Boersma (41)	12 (130)	70–78 Gy 3 field;	“Severe” Rectal Bleeding (RB)	V65: 40% V70: 30% V75: 5%
Chism (42)	17 (156)	79–84 Gy 4-field 3D-CRT	RB _ Gr 2 (FCCC-RTOG)	Rectal shielding after 70 Gy
Fiorino (43)	22 (229)	70–76 Gy 3- or 4-field 3D-CRT;	RB _ Gr 2(RTOG)	V50 60–65% V60 50–55%
Fiorino (11)	23 (245)	70–78 Gy 3–4-field 3D-CRT	RB _ Gr 2(RTOG)	V50 60–65% V60 45–50% V70 25–30%
Huang (12))	34 (163)	74–78 Gy 4-field with 6-field Boost	RB _ Gr 2(RTOG)	V60 _ 40%; V70 _ 25%; V75.6 _ 15%; V78 _ 5%
Jackson (13)	13 (52) 36 (119)	70.2 Gy 75.6 Gy 6-field 3-D-CRT	RB _ Gr 2(RTOG)	V40 60% V75.6 30%
Skwarchk (44). Companion paper to Jackson	6 (96) 18 (266) 45 (320) 9 (61)	64.8 Gy 70.2 Gy 75.6 Gy 81 Gy	RB _ Gr 2 (RTOG)	
Kupelian (14)	9 (128)	70–78 Gy 3D-CRT or SCIM-RT	RB _ Gr 1 (RTOG)	>=15 cm3 rectum to prescription dose
Michalski (45)	4 (96) 14 (192)	68.4 Gy 3D-CRT 73.8 Gy 3D-CRT	GI Gr _ 2(RTOG)	None
Pollack (20)	12 (150) 26 (151)	70 Gy 4-field 3D-CRT 78 Gy 4-field 3D-CRT with 6-field boost	GI Gr _ 2(FCCC RTOG)	V70 25%
Wachter (19)	15 (109)	66 Gy 4-field 3D-CRT	Gr _ 2 (RTOG)	V60 57%

DVH recommendations



Rivedendo le citazioni individua considerevoli eterogeneità tra le pubblicazioni:

- TECNICA : tecniche 3D, dose totale, schemi di frazionamento variano tra le serie, anche se generalmente si impiegano 3 – 6 fasci, con una dose di 70-78 Gy
- MODALITÀ DI CONTORNAZIONE DEL RETTO : lume o parete, intero retto o retto incluso nel volume trattato, canale anale incluso o escluso
- SCALE DI TOSSICITÀ IMPIEGATE : RTOG/LENT, CTCAE vers 3 o RTOG modificata (46)
- GRADI DI TOSSICITÀ DIFFERENTI PER SCELTA DI CUT-OFFS : tra G1 e G3
- ANALISI DEI VOLUMI : istogramma dose-superficie oppure DVH biologicamente equivalenti

CONSTRAINTS CONSIGLIATI

Anche se non esiste una univoca raccomandazione su cut-offs dose-volume emerge l'esigenza di limitare le dosi alte che coinvolgono la parete rettale: la più frequente raccomandazione è quella di mantenere il volume rettale che riceve 70 Gy a meno del 25 % come pure di valutare i constraints di dose nel range tra V50 e V75.

Si possono suggerire i constraints $V50 \leq 50\%$, $V60 \leq 40\%$, $V70 \leq 20\%$, $V75 \leq 5\%$.

Quando l'irradiazione viene effettuata in pazienti con pregressa chirurgia pelvica è consigliabile rispettare $V70 \leq 15\%$.

Quando si irradia l'intera pelvi è necessario valutare anche che la V30 sia $\leq 75\%$.

BIBLIOGRAFIA

1. J. C. Stroom And B. J. M. Heijmen Limitations Of The Planning Organ At Risk Volume (PRV) Concept. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006, 66(1) 279–286
2. L P Muren, R Ekerold, Y Kvinnsland, et al On the use of margins for geometrical uncertainties around the rectum in radiotherapy planning *Radiotherapy and Oncology* 70 (2004) 11–19
3. Rancati T, Fiorino C, Gagliardi G, et al. Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: Results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101). *Radiother Oncol* 2004; 73:21–32.
4. Li S, Boyer A, Lu Y, Chen GTY. Analysis of the dose-surface histogram and dose-wall histogram for the rectum and bladder. *Med Phys* 1997;24:1107–16.
5. Lu Y, Song PY, Li S-D, et al. A method of analyzing rectal surface area irradiated and rectal complications in prostate conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1121–5.
6. Meijer GJ, van den Brink M, Hoogeman MS, Meinders J, Lebesque JV. Dose-wall histograms and normalized dose-surface histograms for the rectum: a new method to analyze the dose distribution over the rectum in conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:1073–80.
7. Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky M, et al. Correlation of DVH and treatment planning variables with late rectal bleeding after 3DCRT of prostate cancer: what is the best way to define the rectal length and volume? (Abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:26
8. Lebesque JV, Bruce AM, Kroes AP, et al. Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1109–1119.
9. Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, et al. Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: Results from the Dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:1418–1423.
10. Claudio Fiorino., Gianni Fellin, Tiziana Rancati.: Clinical And Dosimetric Predictors Of Late Rectal Syndrome After 3D CRT For Localized Prostate Cancer: Preliminary Results Of A Multicenter Prospective Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007
11. Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, et al: Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:953-962, 2003
12. Huang EH, Pollack A, Levy L, et al: Late rectal toxicity: Dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:1314-1321, 2002
13. Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, et al: Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:685-698, 2001
14. Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, et al: Dose/volume relationship of late rectal bleeding after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: absolute or relative rectal volume? *Cancer J* 8:62-66, 2002
15. Pollack A, Price R, Dong L, et al: Intact prostate cancer: Overview, in Mundt AJ, Roeske JC (eds): *Intensity Modulated Radiation Therapy. A Clinical Perspective*. Hamilton, ON, BC Decker, 2005, pp 436-448
16. Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, et al: Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): Multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:103-113, 2000

17. Vargas C, Martinez A, Kestin LL, et al: Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 1297-1308, 2005
18. Vargas C, Yan D, Kestin LL, et al: Phase II dose escalation study of image-guided adaptive radiotherapy for prostate cancer: Use of dose-volume constraints to achieve rectal isototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:141-149, 2005
19. Wachter S, Gerstner N, Goldner G, et al: Rectal sequelae after conformal radiotherapy of prostate cancer: Dose-volume histograms as predictive factors. *Radiother Oncol* 59:65-70, 2001
20. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al: Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:1097-1105, 2002
21. Kuban D, Pollack A, Huang E, et al. Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1260–1268.
22. V. Vavassori, R. Valdagni, T. Rancati, G. Fellin, C. Bianchi, V. Casanova Borca, G. Girelli, L. Menegotti, S. Nava, C. Fiorino Impact of Abdominal/Pelvic Surgery on Late Rectal Bleeding and Increased Stool Frequency/tenesmus After Prostate Cancer High-dose *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1 2007 69, 3, S314
23. R. Valdagni, M. Gariboldi, M. Ghilotti, T. Rancati, C. Cozzarini, G. Fellin, V. Vavassori, S. Barra, G. Girelli, C. Fiorino Late Rectal Bleeding Despite the Strict Observance of DVH Constraints: Does Gene Expression Profile Concur to Unveil Individual Radio-Sensitivity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1 2008 72, 1, S94-S95)
24. R. Valdagni, M. Gariboldi, M. Ghilotti, G. Fellin, V. Vavassori, S. Barra, C. Cozzarini, C. Fiorino, G. Girelli, T. Rancati Gene Profile Highlights Late Rectal Bleeding Protection in Prostate Cancer 3D Conformal Radiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1 2007 69, 3, S6
25. T. Rancati, G. Fellin, C. Fiorino, R. Valdagni, C. Bianchi, L. Menegotti, M. Baccolini, M. Pasquino, M. Mapelli, V. Vavassori Late Rectal Bleeding in Prostate Cancer High-Dose 3DCRT: Testing the Predictive Power of Best Fitted NTCP Parameters *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1 November 2006 (Vol. 66, Issue 3, Page S337)
26. T. Rancati, R. Valdagni, C. Fiorino, V. Vavassori, E. Cagna, P. Gabriele, G. Girelli, F. Mauro, G. Fellin Pre-treatment Nomograms Predicting Severe Rectal Toxicity after Prostate Cancer 3D- *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1 2008 (Vol. 72, Issue 1, Pages S286-S287)
27. R. Valdagni, T. Rancati, C. Fiorino, P. Franzone, F. Mauro, F. Munoz, E. Cagna, G. Fellin, C. Greco, V. Vavassori Pre-Treatment Nomogram for Grade ≥ 2 Acute GI Toxicity (RTOG/EORTC) for Prostate Cancer 3DCRT *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics* 1 November 2006 (Vol. 66, Issue 3, Page S35)
28. G. Fellin, C. Fiorino, T. Rancati, V. Vavassori, S. Barra, E. Cagna, P. Franzone, P. Gabriele, F. Mauro, R. Valdagni Late Rectal Bleeding after Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: NTCP Modeling *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1 September 2008 (Vol. 72, Issue 1, Page S332)
29. Claudio Fiorino, Gianni Fellin, Tiziana Rancati, Vittorio Vavassori, Carla Bianchi, Valeria Casanova Borca, Giuseppe Girelli, Marco Mapelli, Loris Menegotti, Simona Nava, Riccardo Valdagni Clinical and Dosimetric Predictors of Late Rectal Syndrome After 3D-CRT for Localized Prostate Cancer: Preliminary Results of a Multicenter Prospective Study *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15 March 2008 (Vol. 70, Issue 4, Pages 1130-1137)
30. Riccardo Valdagni, Tiziana Rancati, Claudio Fiorino, Gianni . Fellin, Alessandro Magli, Michela Baccolini, Carla Bianchi, Emanuela Cagna, Carlo Greco, Flora A. Mauro, Angelo F. Monti, Fernando Munoz, Michele Stasi, Paola Franzone, Vittorio Vavassori Development of a Set of Nomograms to Predict Acute Lower Gastrointestinal Toxicity for Prostate Cancer 3D- *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15 July 2008 (Vol. 71, Issue 4, Pages 1065-1073)
31. Vittorio Vavassori, Claudio Fiorino, Tiziana Rancati, Alessandro Magli, Gianni . Fellin, Michela Baccolini, Carla Bianchi, Emanuela Cagna, Flora A. Mauro, Angelo F. Monti, Fernando Munoz, Michele Stasi, Paola Franzone, Riccardo Valdagni Predictors for Rectal and Intestinal Acute Toxicities During Prostate Cancer High-Dose 3D-CRT: Results of a Prospective Multicenter Study, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1 2007 67, 5, 1401-1410
32. Orazio Caffo, Gianni . Fellin, Andrea Bolner, Franco Coccarelli, Claudio Divan, Michela Frisinghelli, Salvatore Mussari, Franco Ziglio, Gianni Malossini, Luigi Tomio, Enzo Galligioni Prospective evaluation of quality of life after interstitial brachytherapy for localized prostate cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1 2006 1. 66, 31-37
33. R. Valdagni, V. Vavassori, C. Fiorino, T. Rancati, A. Magli, G. . Fellin, E. Cagna, F. Mauro, F. Munoz, P. Franzone *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Predictors of Rectal Acute Toxicity in High-Dose 3D-CRT for Prostate Cancer. Results From a Prospective Multi-Centric Study Performed by the AIRO National Working Group on Prostate Irradiation 1 October 2005 (Vol. 63, Pages S287-S288)

34. G. . Fellin , T. Rancati, C. Fiorino, V. Vavassori, C. Bianchi, V. Casanova Borca, G. Girelli, L. Menegotti, S. Nava, R. Valdagni Dose Constraints and Clinical Prognostic Factors for Late Rectal Incontinence After Prostate Cancer 3DCRT Int J Radiat Oncol Biol Phys 1 November 2007 (Vol. 69, Issue 3, Page S315)
35. S Marzi, G Arcangeli, B Saracino, Et Al Relationships Between Rectal Wall Dose–Volume Constraints AndRadiobiologic Indices Of Toxicity For Patients With Prostate Cancer Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007, 68 (1) 41-49
36. K.H. Sharar, J.E. McGary, W. Mai, J.H. Caillouet, E.B. Butler, B.S. Teh Retrospective analysis of late rectal bleeding in prostate cancer patients treated with intensity modulated radiotherapy (IMRT) Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 (Vol. 60, Issue 1, Page S459)
37. Hans Paul van der Laan, Alphons van den Bergh, Cornelis Schilstra, Renske Vlasman, Harm Meertens, Johannes A. Langendijk Grading-System-Dependent Volume Effects for Late Radiation-Induced Rectal Toxicity After Curative Radiotherapy for Prostate Cancer Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 (Vol. 70, Issue 4, Pages 1138-1145)
38. Storey MR, Pollack A, Zagars G, et al. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: Preliminary results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:635–642.
39. http://www.rtog.org/members/protocols/0126/pdf_file.html
40. G.Bauman, G. Rodrigues, In Regard To Fiorino Et Al.: Rectal Dose-Volume Constraints In High-Dose Radiotherapy Of Localized Prostate Cancer (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:953–962) Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004, 59 (3)
41. Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, et al. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70 –78 GY) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose–volume histograms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41: 83–92.
42. Chism DB, Horwitz EM, Hanlon AL, et al. Late morbidity profiles in prostate cancer patients treated to 79–84 Gy by a simple four-field coplanar beam arrangement. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55: 71–77.
43. Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, et al. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer:Analysis of a large group of patients pooled from three institutions. Radiother Oncol 2002;64:1–12.
44. Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ. Correlation of DVH and treatment planning variables with late rectal bleeding after 3D-CRT of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;40:103–113.
45. Michalski JM, Purdy JA, Winter K, et al. Preliminary report of toxicit following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:391–402.
46. Hanlon AL, Schultheiss TE, Hunt MA, et al. Chronic rectal bleeding after high-dose conformal treatment of prostate cancer warrants modification of existing morbidity scales. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:59–63
47. C Greco, C Mazzetta, F Cattani , et al Finding dose–volume constraints to reduce late rectal toxicity following 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) of prostate cancer . Radiotherapy and Oncology 69 (2003) 215–222
48. V Fonteyne, W De Neve, G Villeirs et al Late radiotherapy-induced lower intestinal toxicity (RILIT) of intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: The need for adapting toxicity scales and the appearance of the sigmoid colon as co-responsible organ for lower intestinal toxicity Radiotherapy and Oncology 84 (2007) 156–163
49. L W. Chan, P Xia, A R. Gottschalk, Et Al Proposed Rectal Dose Constraints For Patients Undergoing Definitive Whole Pelvic Radiotherapy For Clinically Localized Prostate Cancer Int J Radiat Oncol Biol Phys Vol. 72, No. 1, Pp. 69–77, 2008

INTESTINO TENUE

Celestino Giorgetti

INTRODUZIONE

La tolleranza del piccolo intestino è uno dei fattori dose-limitante nella radioterapia pelvica. Nei tumori rettali l'incidenza di tossicità acuta di grado ≥ 3 varia dal 15-40%, in maniera dipendente dal tipo di chirurgia, dalla modalità di trattamento (neoadiuvante/adiuvante), dalla somministrazione di chemioterapia concomitante, dalla scala di tossicità utilizzata e altre variabili come la comorbidità (16,28,40,43,46,53,59). Anche nei tumori ginecologici l'incidenza di tossicità intestinale acuta di grado ≥ 3 varia dal 5 all'8% in relazione all'utilizzo o meno della CT concomitante (11,32,33). L'incidenza di tossicità intestinale cronica di ogni grado può arrivare fino al 30-40% dei casi, con percentuali del 5-7% per quanto riguarda le complicanze severe richiedenti l'ospedalizzazione (10,15,32,36,37). Clinicamente, la tossicità intestinale tardiva può richiedere anni per manifestarsi, tuttavia la maggior parte degli studi riportano una mediana di 8-12 mesi di tempo prima che il danno diventi manifesto (9).

Molti fattori sono stati potenzialmente associati al grado di tolleranza del piccolo intestino alla radioterapia, questi includono l'ipertensione, il diabete mellito, le malattie infiammatorie pelviche, l'habitus corporeo, precedenti chirurgie addominali e pelviche, la chemioterapia concomitante. Tuttavia è generalmente accettato che la dose totale di radioterapia e il volume di piccolo intestino irradiato siano i principali fattori responsabili sia degli effetti acuti che tardivi. Per tale motivo, nel corso degli anni si è cercato di ottimizzare le tecniche radioterapiche, utilizzando vari accorgimenti per dislocare il piccolo intestino al di fuori dei campi di trattamento e ridurre così la tossicità intestinale; questi includevano la distensione vescicale (4,8,12,15,17,19,23,24,38), il decubito prono (7,17), la compressione addominale (7,15,19,22), l'utilizzo di vari sistemi di immobilizzazione come l'open table top o il belly board (7,12,13,15,19,27,34,38,54), l'utilizzo di campi multipli (18,19,22,36), la somministrazione di mezzo di contrasto orale prima della simulazione per disegnare schermi personalizzati (4,15,19,22,38), le tecniche di 3DCRT (4,55,57,58). Sebbene questi accorgimenti siano ormai entrati nella pratica clinica e supportino l'esistenza di una relazione dose-volume per il piccolo intestino, tuttavia tale relazione non è stata ancora ben quantificata per poter essere utilizzata nei piani di trattamento 3D e i dati disponibili sono contrastanti.

Molti degli studi del passato presentano alcune grandi limitazioni: in primo luogo spesso includono pazienti con diverse neoplasie pelviche senza tener conto di alcuni importanti fattori clinici che possono ugualmente influenzare la tossicità intestinale, come le precedenti chirurgie addominali o l'utilizzo della CT concomitante; in secondo luogo spesso il volume di intestino irradiato è stato calcolato utilizzando le anse intestinali opacizzate dal bario nelle Rx ortogonali effettuate al simulatore (*): questo metodo spesso porta a sottostimare (incompleta opacizzazione delle anse) o sovrastimare il volume di piccolo intestino irradiato (il tessuto incluso tra le anse adiacenti è incluso nel calcolo), inoltre senza l'utilizzo di un piano di trattamento 3D non è possibile effettuare un'analisi della distribuzione di dose, dunque i soli rapporti dose-volume che possono essere valutati sono l'HDV o FDV (high dose volume o full dose volume) e il PDV o ADV (partial dose volume o any dose volume) (**).

(*) es. metodo delle griglie ortogonali di Gallagher (15): questo metodo prevedeva la scomposizione del volume di intestino tenue, compreso entro il volume irradiato (30) e visualizzato su radiogrammi ortogonali, in piccoli volumi aventi ciascuno altezza unitaria di un centimetro: la larghezza di ciascun volume unitario nella proiezione AP moltiplicata per la sua profondità, cioè la lunghezza nella proiezione LL, corrisponde al suo volume parziale, la somma di tutti i volumi parziali permetteva di determinare il volume totale.

(**) HDV o FDV = high dose volume o full dose volume = volume di intestino compreso nel volume trattato, cioè nell'high dose region (volume di intestino ricevente tutta la dose prescritta, si calcola escludendo il volume di intestino schermato nella proiezione AP e LL); PDV o ADV = partial dose volume o any dose volume = volume di intestino compreso nel volume irradiato, cioè ricevente qualsiasi dose, esso è stato definito in maniera differente nei vari studi a seconda della tecnica di trattamento utilizzata; es. nello studio di Capirci (6), che utilizzava una tecnica a 4 campi, l'ADV includeva l'HDV + il volume di intestino ricevente la dose solo dai campi AP/PA, mentre nello studio di Herbert (22) il PDV includeva l'HDV + il volume di intestino ricevente la dose in uscita dal campo PA nella tecnica a 3 campi. L'ADV corrisponde circa al volume di intestino ricevente $\geq 30\%$ della dose prescritta (V_{15Gy}).

TOSSICITA' ACUTA: ANALISI DELLA LETTERATURA

STUDI BASATI SULL'UTILIZZO DELLE RX ORTOGONALI: diversi studi hanno valutato la correlazione tra incidenza di tossicità gastrointestinale acuta e volume di intestino irradiato (HDV e/o PDV) (Tabella 1 e 2):

Tabella 1. Incidenza di tossicità gastrointestinale acuta e HDV:

Studio	N pz (tipo tm)	Precedente chirurgia (% pz)	CT (schema, %pz)	Dose RT pelvica (Gy)	Scala tossicità	Incidenza di tossicità (%) e HDV medio(cc)				
						G0	G1	G2	G3	G4
Gallagher (15)	150 (misti)	50%	Non specificato	45-50 + boost 5-20 ($\geq 80\%$ pz)	RTOG mod*	40% 58 cc	28% 116 cc	27% 342 cc	5% 485cc	-
Herbert (22)	30 (misti)	100%	30%	50.4 Gy (mediana)	RTOG**	23%	10%	53%	3%	10%
Herbert (23)	60 (misti)	100%	37%	50 Gy (mediana)	RTOG***	12%	13%	75%	-	-
Capirci (6)	345 (misti)	>95%	5FU/AF (36%)	30-60 Gy (media e mediana 50 Gy) \pm boost 6-20 Gy	RTOG	61.9% 18 cc	18.3% 28 cc	17.1% 31 cc	1.7% 106 cc	

* G0 = no diarrea, G1 = diarrea lieve, G2 = diarrea responsiva a dieta/farmaci, G3 = diarrea non responsiva, G4 = interruzione del trattamento o ospedalizzazione o chirurgia.

** G0 = nessuna tossicità, G1 = complicanze non richiedenti farmaci, G2 = complicanze richiedenti trattamenti farmacologici, G3 = complicanze richiedenti supporto parenterale, G4 = complicanze richiedenti chirurgia (la diarrea richiedente una sospensione del trattamento ma non l'ospedalizzazione è stata considerata come tossicità di grado 2); è stata considerata come tossicità acuta quella insorta e risolta entro 3 mesi dal termine della RT, mentre come tossicità cronica quella insorta dopo 4 mesi dal termine della RT o durata ≥ 4 mesi (le percentuali riportate dagli autori si riferiscono alla tossicità complessiva acuta e cronica).

*** G0 = nessuna tossicità, G1 = complicanze non richiedenti farmaci, G2 = complicanze richiedenti trattamenti farmacologici, G3 = complicanze richiedenti supporto parenterale, G4 = complicanze richiedenti chirurgia (in questo studio è stata valutata solo la tossicità gastrointestinale acuta, in particolare il solo tipo di tossicità osservato è stata la diarrea).

Tabella 2. Incidenza di tossicità gastrointestinale acuta e PDV:

Studio	N pz (tipo tm)	Precedente chirurgia (% pz)	CT (schema, % pz)	Dose RT pelvica (Gy)	Scala tox	Incidenza di tossicità (%) e PDV medio (cc)				
						G0	G1	G2	G3	G4
Herbert (22)	30 (misti)	100%	30%	50.4 Gy (mediana)	RTOG*	23%	10%	53%	3%	10%
Herbert (23)	60 (misti)	100%	37%	50 Gy (mediana)	RTOG**	12%	13%	75%	-	-
Minsky (43)	80 (retto)	25%	5FU/LV	46.8 + boost 3.6	CTC ***	79% 230 cc			21% 441 cc	
Capirci (6)	345 (misti)	>95%	5FU/AF (36%)	30-60 Gy (media e mediana 50) ± boost 6-20 Gy	RTOG	61.9% 144 cc	18.3% 177 cc	17.1% 195 cc	1.7% 259 cc	

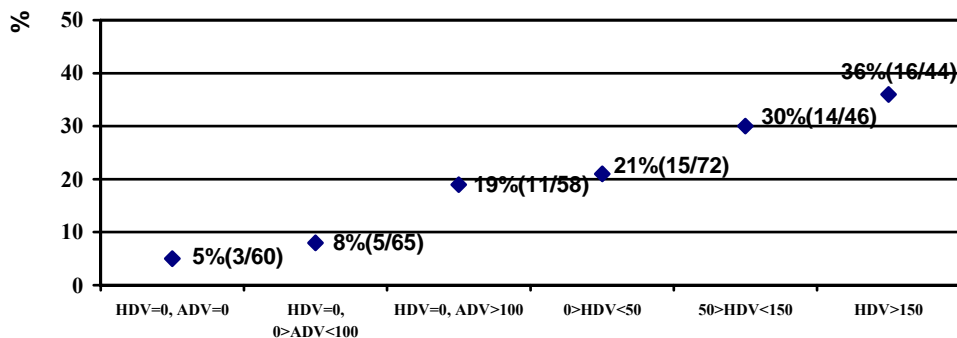
* G0 = nessuna tossicità, G1 = complicanze non richiedenti farmaci, G2 = complicanze richiedenti trattamenti farmacologici, G3 = complicanze richiedenti supporto parenterale, G4 = complicanze richiedenti chirurgia (la diarrea richiedente una sospensione del trattamento ma non l'ospedalizzazione è stata considerata come tossicità di grado 2); è stata considerata come tossicità acuta quella insorta e risolta entro 3 mesi dal termine della RT, mentre come tossicità cronica quella insorta dopo 4 mesi dal termine della RT o durata ≥ 4 mesi (le percentuali riportate dagli autori si riferiscono alla tossicità complessiva acuta e cronica).

** G0 = nessuna tossicità, G1 = complicanze non richiedenti farmaci, G2 = complicanze richiedenti trattamenti farmacologici, G3 = complicanze richiedenti supporto parenterale, G4 = complicanze richiedenti chirurgia (in questo studio è stata valutata solo la tossicità gastrointestinale acuta, in particolare il solo tipo di tossicità osservato è stata la diarrea).

*** G3 = tossicità richiedente interruzione del trattamento, G4 = tossicità richiedente ospedalizzazione.

Nello studio di Capirci (6) è stato dimostrato, oltre a un effetto HDV, anche un effetto ADV, cioè l'incidenza di tossicità enterica acuta aumenta progressivamente all'aumentare del volume di intestino ricevente sia le basse che le alte dosi di radiazioni (Figura 1).

Figura 1. Tox enterica acuta G2-G4 (%) vs volume di intestino irradiato



STUDI BASATI SULL'UTILIZZO DELLA TC:

Diversi studi hanno analizzato la correlazione tra tossicità gastrointestinale acuta e volume di intestino irradiato utilizzando una dosimetria TC. I risultati ottenuti sono molto diversi e in parte contrastanti tra di loro. Alcuni autori hanno infatti confermato l'importanza del volume di intestino ricevente la dose piena di radiazioni (effetto HDV), altri hanno messo in evidenza il contributo dato anche dalle basse dosi nell'insorgenza della diarrea acuta (effetto PDV) (Tabella 3).

Nello studio di Baglan (1) è stato scoperto un volume di intestino "soglia" per ciascun livello di dose di 5 Gy (da 5 a 40 Gy), al di sotto del quale nessuna tossicità di grado 3 interviene, mentre al di sopra del quale almeno il 50% dei pz sviluppa una tossicità di grado 3+ (Figura 2).

I quadrati neri nella figura corrispondono al volume di intestino "soglia" per ciascun livello di dose, cioè il maggior volume di intestino a una data dose al di sotto del quale non si verifica nessuna tossicità di grado 3+. La relazione dose-volume per la tossicità acuta di grado 3+ è evidente soprattutto per dosi al di sotto dei 15 Gy (progressiva pendenza verso il basso della curva all'aumentare della dose). Tuttavia alla dose di 15 Gy avviene un punto di flessione nella curva, e per dosi più alte il volume soglia cambia minimamente. In aggiunta, per volumi irradiati al di sotto del volume

soglia il rischio di tossicità severa è trascurabile, indipendentemente dalla dose (fino a 40 Gy). Secondo gli autori, questo potrebbe suggerire che solo quando è distrutta l'integrità mucosa di un certo volume o tratto di piccolo intestino la capacità di assorbimento del rimanente intestino diviene insufficiente a prevenire una diarrea severa. Questo danno avviene massivamente circa alla dose di 15 Gy, punto in cui la curva deflette. Questo sembrerebbe in accordo con l'osservazione che la tossicità di grado 3+ è riscontrata nella maggior parte dei pazienti a livelli di dose compresi tra i 20 e i 30 Gy, assumendo un ritardo di 4-6 giorni per la desquamazione della mucosa intestinale.

Fig. 2 Modello soglia dose-volume

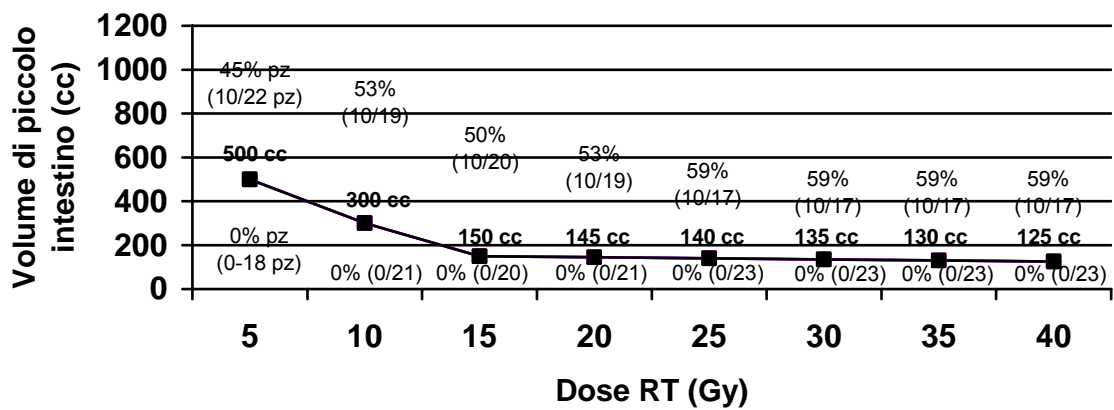


Tabella 3. Tossicità gastrointestinale acuta e volume medio di intestino irradiato:

	Shanahan (54)		Das (12)		Baglan (1)		Roeske (51)		Martin (39)		Tho (60)		Huang (26)				Gunlaugsson (20)		Robertson (50)	
N pz (tipo tumore)	30 (misti)		12 (retto)		40 (retto)		50 (ginecologici)		29 (ginecologici)		41 (retto)		49 (cervice non operate)		31 (cervice-endometrio operate)		28 (retto)		96 (retto)	
Precedente CH (% pz operati)	57%		67%		78%		68%		100%		0%		0%		100%		0%		44%	
RT (dose)	3DCRT (45-51 Gy)		3DCRT (45 Gy + boost – dose tot 50.4-61.8 Gy, mediana 54 Gy)		3DCRT (45 Gy)		IMRT (45 Gy)		3DCRT (mediana 50.4 Gy)		3DCRT (45 Gy)		3DCRT (39.6-45±boost 5.4-9 Gy)				3DCRT (50 Gy)		3DCRT (45 Gy)	
CT	NS*		(83%)		5FU		CDDP (52%)		CDDP (34%)		5FU-AF		CDDP (74%)		CDDP (45%)		5FU-Oxaliplatino		5FU	
Scala Tox	RTOG		RTOG		CTC v2		RTOG		CTC		CTC v3		CTC v2				CTC v3		CTC v3	
Grado	0-1	≥2	0-1	2-3	0-2	≥3	0-2	2-5**	0-2	3	<2	≥2	0-1	2-3	0-1	2-3	0-1	≥2	0-2	≥3
Tox GI acuta (% pz)	76	24	25	75	75	25	62	38	93	7	78	22	G 0-1 60%				-	-	79	21
V ₅ (cc)	-	-	137	161	439	798	-	-	265		24	276	375	604	346	413	-	-	447	614
V ₁₀ (cc)	-	-	117	140	246	524	-	-	233		16	244	336	556	301	378	≤150	>150	213	352
V ₁₅ (cc)	-	-	76	102	127	319	-	-	215		4	194	305	518	271	350	-	-	102	223
V ₂₀ (cc)	-	-	51	55	108	286	-	-	199		0	94	281	489	247	322	-	-	83	190
V ₂₅ (cc)	-	-	42	41	99	267	-	-	186		0	70	211	385	175	281	-	-	74	170
V ₃₀ (cc)	-	-	37	33	92	251	-	-	135		0	64	168	307	112	226	-	-	66	140
V ₃₅ (cc)	-	-	-	-	86	237	-	-	82		0	54	141	262	92	180	-	-	61	128
V ₄₀ (cc)	-	-	28	15	78	216	-	-	68		0	23	124	237	81	162	-	-	54	116
V _{>42.75} (cc)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	10	-	-	-	-	-	-	-	-
V ₄₅ (cc)	102		-	-	-	-	≤195	>195	61		-	-	111	210	71	147	-	-	-	-
V ₅₀ (cc)	-	-	9	2	-	-	-	-	33		-	-	98	170	56	132	-	-	-	-
Modalità di contornazione dell'intestino	mdc OS 45' prima della TC, contorno esterno anse tenue		mdc OS 1h e 45' prima della TC, contorno esterno anse tenue		mdc OS 1.5-2h prima della TC, contorno esterno anse tenue		mdc OS, ev e rettale prima della TC, contorno esterno anse tenue da L4-L5 in giù		contorno esterno anse digiuno e ileo		Gastrografin 1h prima della TC, contorno esterno anse tenue dalle creste iliache in giù		Gastrografin 1h prima della TC, contorno esterno anse tenue				contorno esterno anse tenue		mdc OS 1.5-2h prima della TC, contorno esterno anse opacizzate e non del tenue	
Effetto HDV/ PDV	Non valutato		Non valutato		PDV,HDV Soprattutto PDV (V ₁₅)		HDV (V ₄₅)		Non significativo		PDV,HDV Soprattutto PDV (V ₅₋₃₀)		PDV, HDV Soprattutto PDV (V ₂₀)		HDV (V ₅₀)		PDV (V ₁₅)		PDV, HDV Soprattutto PDV (V ₁₅₋₂₅)	

*NS = non specificato

** Nello studio di Roeske (51), i pz con tossicità di grado 2 sono stati divisi in 2 gruppi ulteriori sulla base della frequenza nell'uso di medicinali; l'utilizzo frequente è stato definito come l'utilizzo ≥ 1 volta/die; sono stati considerati sintomi clinicamente rilevanti i sintomi di grado 2 richiedenti medicazioni frequenti come sopra definito e i sintomi di grado 3-5

Nello studio di Baglan inoltre è stato trovato, per il livello di dose di 15 Gy, un significativo effetto volume anche per volumi di intestino al di sopra della soglia: al di sotto del volume soglia di 150 cm³ infatti nessuna tossicità di grado 3+ si manifesta, mentre al di sopra del volume soglia il grado di tossicità acuta aumenta progressivamente all'aumentare del volume di intestino irradiato (Tab 4). Secondo gli autori dunque, la V_{15Gy} è il parametro principale da considerare nella valutazione del rischio di sviluppare una tossicità gastrointestinale severa acuta (effetto PDV).

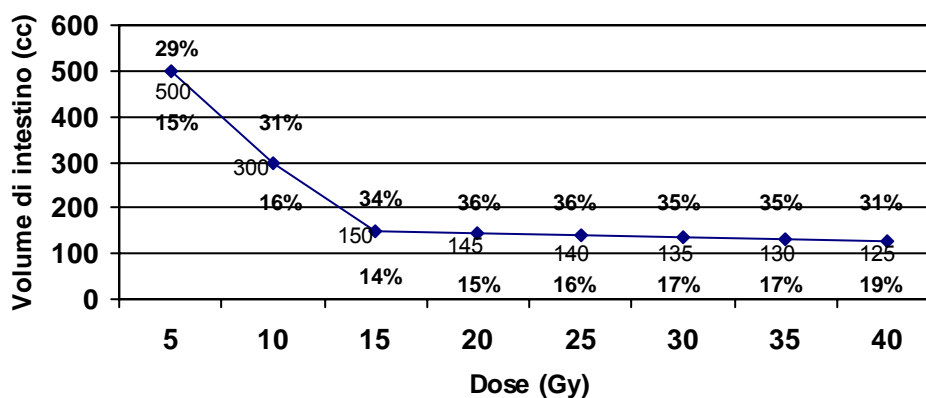
Tabella 4. Correlazione tra V_{15Gy} e grado di tossicità acuta:

V _{15 Gy} (cm ³)	N pazienti	Tossicità intestinale acuta		
		Grado 0-1	Grado 2	Grado 3
< 150	20	90%	10%	0%
150-299	10	30%	40%	30%
≥ 300	10	10%	20%	70%

Anche nello studio di Tho (60) il volume mediano di intestino irradiato era significativamente maggiore nei pazienti con diarrea di grado ≥ 2 vs < 2 per tutti i livelli di dose da 5 Gy fino a >42.75 Gy ($P \leq 0.05$). La massima correlazione è stata trovata però per i livelli di dose più bassi compresi tra V_{5Gy} e V_{30Gy} ($P < 0.0004$). Data questa forte correlazione riscontrata per i livelli di dose più bassi, sono state fatte ulteriori analisi per stabilire se questo effetto era indipendente dalle alte dosi. In particolare è stata valutata la correlazione tra V_{5Gy} e V_{35Gy}, V_{5Gy} e V_{40Gy}, V_{5Gy} e V_{42.75Gy}: ciascuna di queste correlazioni è risultata statisticamente significativa ($p < 0.0001$). Dunque in questo studio l'evidenza necessaria per supportare il contributo dato dalle basse dosi nello sviluppo della diarrea acuta, sebbene non scartabile, non è stata raggiunta.

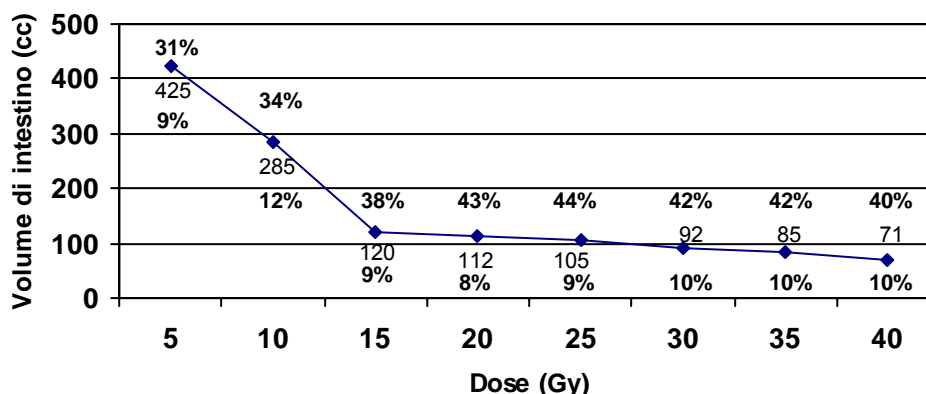
Nello studio di Robertson (50), è stata trovata un'associazione statisticamente significativa tra sviluppo di diarrea acuta di grado ≥3 e volume medio di intestino irradiato per ciascun livello di dose compreso tra 5 e 40 Gy, sebbene il maggior grado di significatività sia stato osservato per V_{15-20-25 Gy}. Anche in questo studio, i "volumi soglia" descritti precedentemente da Baglan (1) per ciascun livello di dose (Fig 2) sono risultati predittivi per l'insorgenza di diarrea acuta di grado 3 (Figura 3):

Fig 3. Incidenza di diarrea di grado 3 rispetto ai parametri dose-volume precedentemente pubblicati in letteratura [Baglan 2002 (1)]. I volumi soglia che separano l'alto/basso rischio sono mostrati dai quadratini. La percentuale di diarrea di grado 3 riscontrata nei pz ad alto rischio è indicata al di sopra della linea, mentre l'incidenza riscontrata nei pz a basso rischio è indicata al di sotto della linea.



In questo studio però, al contrario dello studio di Baglan, non è stato possibile identificare un volume di intestino soglia sicuro al di sotto del quale la tossicità di grado ≥3 non è stata osservata. Come evidenziato nella Figura 3 infatti, la diarrea di grado ≥3 è insorta anche per volumi al di sotto della soglia. Alla luce di tali risultati dunque i parametri dose-volume sono stati ridefiniti dagli autori in modo da migliorare la capacità predittiva globale (Figura 4).

Fig 4. Incidenza di diarrea di grado 3 rispetto ai parametri dose-volume rivisti in base ai risultati di Robertson. I volumi soglia che separano l'alto/basso rischio sono mostrati dai quadratini. L'incidenza di diarrea di grado ≥ 3 riscontrata nei pz ad alto rischio è indicata al di sopra della linea, mentre l'incidenza riscontrata nei pz a basso rischio è indicata al di sotto della linea.



Anche lo studio di Robertson comunque ha confermato l'importanza delle basse dosi, e in particolare della V_{15Gy} , nel rischio di insorgenza della tossicità intestinale acuta (effetto PDV), in accordo con il precedente lavoro di Baglan (1) e Tho (60).

Nello studio di Huang (26), condotto sui tumori ginecologici, sono stati distinti due gruppi di pazienti: le pazienti non sottoposte a precedente chirurgia addominale vs le pazienti operate. Nel gruppo delle pz non operate, è stata riscontrata una differenza significativa nei volumi di intestino irradiato tra le pz con diarrea di grado 0-1 vs grado 1-2 per tutti i livelli di dose compresi tra V_{5Gy} - V_{50Gy} . La più grande differenza statistica è stata riscontrata però per la V_{20Gy} ($p < 0.001$) (effetto PDV). Invece nel gruppo delle pz operate, è stata riscontrata una differenza significativa nei volumi di intestino irradiato per i livelli di dose V_{30Gy} - V_{50Gy} , con una maggiore differenza statistica per la V_{50Gy} ($p = 0.003$) (effetto HDV).

Anche nello studio di Roeske (51), condotto su pazienti ginecologiche principalmente operate (68% delle pz), il solo fattore rimasto statisticamente significativo all'analisi multivariata per quanto riguarda il rischio di insorgenza di tossicità gastrointestinale acuta è la V_{45Gy} ($P = 0.012$) (effetto HDV).

TOSSICITA' CRONICA: ANALISI DELLA LETTERATURA

Solo pochi studi hanno analizzato la relazione tra volume di intestino irradiato e sviluppo di tossicità gastrointestinale cronica:

Gallagher (15): la tossicità intestinale tardiva è correlata con la dose di RT e l'HDV (il volume medio di intestino irradiato era significativamente maggiore nei pz con diarrea cronica o occlusione intestinale) (Tabella 5):

Tab 5. Tossicità intestinale tardiva e HDV medio in relazione alla dose totale di RT:

Tox tardiva	N° pz	45 Gy	50 Gy	55 Gy	60 Gy	65 Gy
No diarrea	100	78 cc	17 cc	14 cc	5 cc	0
Diarrea lieve	40	158	110	28	6	0
Diarrea responsiva	5*	473	225	225	138	138
Diarrea non responsiva	0	-	-	-	-	-
Occlusione intestinale	5	664	380	317	-	-

* a 6 mesi (in 4/5 pz la diarrea era risolta a 12 mesi)

Letschert (36): Lo scopo dello studio era di determinare quantitativamente il rapporto tra volume di intestino irradiato e insorgenza di complicanze intestinali severe dopo RT per diverse neoplasie pelviche. L'HDV è stato calcolato utilizzando la TC effettuata nella posizione di trattamento. In 111 pz sottoposti a RT postoperatoria per carcinoma rettale fino alla dose di 45-50 Gy/5 settimane, l'estensione del campo di trattamento fino al limite superiore di L2 mediante tecnica AP/PA, con un HDV medio di 790 cm³, era associato a un'incidenza di complicanze severe

(ostruzione richiedente chirurgia) del 37%. Con una tecnica a 3 campi limitata alla pelvi invece e un HDV medio di 165 cm³, l'incidenza di complicanze severe era solo del 6%. Questi dati sono stati combinati dagli autori con i dati disponibili della letteratura sull'insorgenza di occlusione intestinale dopo diversi trattamenti radioterapici addominali e pelvici a differenti livelli di dose. Questo ha permesso di calcolare una curva di previsione dei danni cronici enterici in funzione dell'equivalente di dose totale plottato versus il volume di tenue irradiato misurato con il metodo di Gallagher (15). L'analisi effettuata ha portato alla determinazione di un esponente di volume dello 0.26 ± 0.05. In termini pratici questo significa che raddoppiando l'HDV è necessaria una riduzione della dose del 17% per ottenere la stessa percentuale di complicanze intestinali severe (aumentando di un fattore due il volume di intestino tenue trattato, la dose radiante deve essere ridotta del 17% per avere la stessa probabilità di insorgenza delle complicanze tardive).

Letschert (37): in 207 pazienti sottoposti a radioterapia postoperatoria per carcinoma rettale, l'HDV medio stimato con il metodo di Gallagher (15) era di 231 cm³ (range 0-975 cm³). L'incidenza stimata a 5 anni di occlusione intestinale richiedente chirurgia e di diarrea cronica-malassorbimento è stata rispettivamente dell'11% e del 41%. Non è stata trovata una correlazione significativa tra HDV e incidenza di occlusione intestinale richiedente chirurgia, mentre è stata trovata una correlazione significativa per quanto riguarda le complicanze non chirurgiche (diarrea, malassorbimento), con un'incidenza stimata a 5 anni del 31% nei pazienti con HDV < 77 cm³ e del 42% nei pazienti con HDV > 328 cm³. Secondo gli autori, la mancata correlazione tra HDV e occlusione intestinale in questo studio potrebbe essere dovuta al basso numero di eventi intercorsi e alla bassa percentuale di pz (17%) con volumi di intestino tenue > 400 cm³. Dall'analisi della letteratura effettuata dagli autori infatti, sembra che l'effetto volume per tale complicanza (occlusione intestinale) possa essere dimostrato solo nei pazienti sottoposti a precedente chirurgia intra-addominale e RT con campi estesi (Tabella 6-7).

Tab. 6 - Incidenza di occlusione intestinale richiedente chirurgia e HDV medio nei pz sottoposti a precedente chirurgia intra-addominale (o curativa per tumori del retto/ginecologici o procedura diagnostica chirurgica intraperitoneale per la stadiazione linfonodale di tumori della cervice/prostatici). Analisi della letteratura:

Riferimento	Tumore	Dose (Gy)	HDV medio (cm ³)	Complicanze (%)
Fyles et al (14)	Ovaio	45	400	4.2
Letschert et al (36)	Retto	45-50	170	6
Letschert et al (studio attuale) (37)	Retto	50	230	6.5
Gallagher et al (15)	Vari	45-55	0-665	6.5
Wharton et al (61)	Cervice	55	230	10
	Cervice	55	400	15
	Cervice	55	800	33
Letschert et al (36)	Retto	45	790	37
Withers et al (62)	Retto	50	790	33
Pistenma et al (48)	Prostata	55	500-950	38
Piver and Barlow (49)	Cervice	60	500-950	28.5

Nei primi 4 studi, riguardanti pazienti sottoposti a radioterapia confinata alla pelvi fino alla dose di 45-55 Gy l'incidenza di occlusione intestinale è circa del 6% (comparabile con l'incidenza di occlusione intestinale richiedente chirurgia nei pazienti sottoposti a solo trattamento chirurgico). Gli altri 5 studi mostrano chiaramente che nei pazienti operati l'estensione dei campi di trattamento (margine superiore di L2, L3, T12 o copertura dei linfonodi lomboaortici) porta a un consistente aumentato rischio (> 28%) di occlusione intestinale. L'HDV medio in questi campi estesi è circa 800 cm³. L'effetto volume per l'occlusione intestinale nei pazienti operati è chiaramente dimostrato nello studio di Wharton (61) sui tumori della cervice.

Tab 7 - Incidenza di occlusione intestinale richiedente chirurgia nei pz non sottoposti a precedente chirurgia intra-addminale che ricevono campi estesi di radioterapia. Analisi della letteratura:

Riferimento	Tumore	Dose (Gy)	Campo RT*	Occlusione (%)
Pistenma et al (48)	Prostata	50	Pelvi+LA	3.5
Pilepich et al (47)	Prostata	44-50	Pelvi+LA	0.6
Haie et al (21)	Cervice	45-50	Pelvi+LA	3
Rotman et al (52)	Cervice	45-50	Pelvi+LA	0.6

* HDV medio: 500-950 cm³

Nei pz non sottoposti a precedente chirurgia intra-addominale o procedura diagnostica chirurgica intraperitoneale per la stadiazione linfonodale, l'incidenza di occlusione intestinale rimane bassa nonostante l'irradiazione di grandi volumi. L'effetto avverso della chirurgia intra-addominale è probabilmente dovuto alla formazione di aderenze.

Mak (38): in questo studio è stata valutata retrospettivamente l'incidenza di complicanze GI tardive in un gruppo di 224 pazienti sottoposti a RT postoperatoria per tumore del retto (tecnica a 2 campi AP/PA in 108 pz, di cui 23 pz trattati con campi estesi a includere i LN LA fino all'altezza di L1 o L2, tecnica a 3 campi in 83 pz, tecnica a 4 campi o "box" in 33 pz); in 122 pz erano disponibili le Rx ortogonali effettuate al simulatore dopo somministrazione di bario x OS (Figura 5).

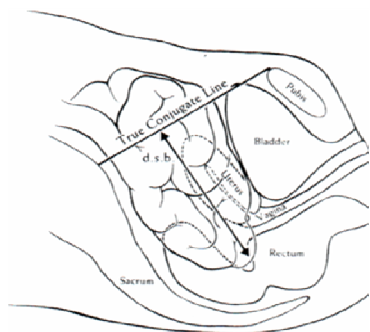


Figura 5. per valutare la quantità di intestino nella pelvi è stata misurata la lunghezza in cm, corretta per il fattore d'ingrandimento, della linea perpendicolare alla retta che unisce il promontorio sacrale alla sinfisi tracciata fino a raggiungere la posizione più caudale delle anse intestinali nella pelvi

29 pazienti andarono incontro a occlusione intestinale (18 casi richiedenti chirurgia e 11 casi trattati conservativamente); il tempo mediano per lo sviluppo di questa complicanza è stato di 7 mesi (range 0-69 mesi); l'incidenza di occlusione intestinale è stata del 30% nei pz trattati con campi RT estesi rispetto all'11% dei pz trattati con sola RT pelvica, inoltre i pz che svilupparono occlusione avevano un maggior volume di intestino nella pelvi rispetto ai pz senza complicanze intestinali (5.1 cm vs 3.3 cm, $P = NS$).

Capirci (6): in questo studio l'incidenza di tossicità enterica cronica, valutata a 7 anni, è risultata molto bassa (Tabella 8). La probabilità attuariale a 5 anni di insorgenza di tossicità di grado 1-3 e di grado 3 è risultata rispettivamente dell'8% e 2%. Tutti i casi di tossicità enterica cronica sono stati osservati entro i primi 4 anni dal termine della RT.

Tabella 8 – Incidenza di tossicità gastrointestinale cronica

N pz (tipo tumore)	Dose RT	Precedente chirurgia	CT	HDV medio (cc)	PDV medio (cc)	Incidenza di tossicità intestinale cronica (RTOG) (%)				
						G0	G1	G2	G3	G4
277 (misti)	30-60 Gy (media e mediana 50 Gy) ± boost 6-20 Gy	>95%	5FU-AF (39%)	23	158	93%	4%	1%	2%	-

PROBLEMI APERTI

I. MOBILITA' DEL PICCOLO INTESTINO: l'intestino tenue è una struttura mobile dunque, se si escludono le aree con aderenze postchirurgiche, ci si dovrebbe aspettare un cambiamento di posizione delle anse intestinali nel corso del trattamento radioterapico. Diversi studi hanno valutato la mobilità del piccolo intestino utilizzando delle scansioni TC effettuate in posizione di terapia e ripetute settimanalmente nel corso del trattamento (29,35,44,45,56). Lo studio di Nuyttens (45), condotto su 30 pz con tumore rettale, ha dimostrato una notevole variazione della posizione del piccolo intestino nel corso del trattamento radioterapico basandosi sulla distanza delle anse intestinali dalle strutture ossee nelle tre dimensioni dello spazio: il gruppo preoperatorio aveva il maggior grado di mobilità in tutte le direzioni rispetto al gruppo sottoposto a resezione anteriore del retto (RAR) e soprattutto al gruppo sottoposto ad amputazione addomino-perineale (AAP), che aveva il minor grado di mobilità suggerendo una fissazione delle anse intestinali verso il sacro in questo sottogruppo di pazienti (nel gruppo preoperatorio, la DS degli spostamenti misurati in direzione AP, considerando la slice 5 cm al di sotto del promontorio sacrale, arrivava fino a 2.7 cm, e la DS degli spostamenti in direzione craniocaudale arrivava fino a 1.6 cm). Anche nello studio di Muren (44), condotto su 20 pz con tumore della vescica, è stata confermata una grande variazione intra-paziente nel volume di intestino al di sotto del promontorio sacrale, variabile da 0.57 a 3.16 volte il valore iniziale, oltre a una notevole variazione del volume di intestino al di sotto della cupola vescicale in relazione al non costante grado di riempimento della vescica nel corso del trattamento radioterapico. Questi dati avevano suggerito che un singolo studio per valutare la posizione del piccolo intestino, basato sulla TC iniziale utilizzata per il piano di trattamento, potesse non riflettere la situazione reale nel corso della terapia. Nello studio più recente di Kvinnsland (35), condotto su 10 pz con tumore della vescica, è stato valutato l'impatto del

movimento delle anse intestinali sul DVH del piccolo intestino. Le DS per i tre volumi analizzati nello studio ($V_{30.8}$, $V_{49.5}$ e $V_{53.5Gy}$) nelle successive scansioni TC di ogni singolo paziente erano rispettivamente nel range di 6.5-45% (DS media 20%), 10-53% (DS media 24%) e 10-54% (DS media 26%). Secondo gli autori dunque, le grandi DS riscontrate, superiori al 20% per i 3 volumi considerati ($V_{30.8}$, $V_{49.5}$ e $V_{53.5}$), implicano che i constraints dose-volume per il piccolo intestino dovrebbero essere applicati con cautela. Nello studio di Hysing (29) sono stati quantificati i margini da applicare per ottenere il PRV (31) dell'intestino come OAR nella RT pelvica (Tabella 9).

Tabella 9. Margini del PRV dell'intestino necessari per includere diversi gradi movimento interno:

	Margini (mm)
100% di tutti ^(c) i movimenti intestinali nel 90% dei pz	30*
95% di tutti ^(c) i movimenti intestinali nel 90% dei pz	25*
90% di tutti ^(c) i movimenti intestinali nel 90% dei pz	20*
85% di tutti ^(c) i movimenti intestinali nel 90% dei pz	15*
95% del volume con probabilità di localizzazione dell'intestino $\geq 50\%$ nel 90% dei pz	10/15 ^a
90% del volume con probabilità di localizzazione dell'intestino $\geq 50\%$ nel 90% dei pz	10*
95% del volume con probabilità di localizzazione dell'intestino $\geq 75\%$ nel 90% dei pz	10*
90% del volume con probabilità di localizzazione dell'intestino $\geq 75\%$ nel 90% dei pz	5/10 ^b
85% del volume con probabilità di localizzazione dell'intestino $\geq 75\%$ nel 90% dei pz	5*

*) margini isotropici in tutte le direzioni

a) margine di 10 mm in direzione sn/dx/ant/post e 15 mm in direzione sup/inf

b) margine di 5 mm in direzione sn/dx/ant/post e 10 mm in direzione sup/inf

c) volume con probabilità di localizzazione dell'intestino $\geq 12.5\%$

E' richiesto un margine isotropico fino a 30 mm per racchiudere tutti i movimenti dell'intestino (volume con probabilità di localizzazione dell'intestino $\geq 12.5\%$) nel 90% dei pz. Tuttavia, per racchiudere la maggior parte del volume con alta probabilità di localizzazione dell'intestino ($\geq 75\%$) nella maggior parte dei pz è sufficiente un margine isotropico PRV di 5-10 mm. Ovviamente la specificità del PRV decresce proporzionalmente al margine che si sceglie di applicare.

II. RUOLO DELLE PRECEDENTI CHIRURGIE ADDOMINALI (RELAZIONE DOSE-VOLUME DIVERSA?): dall'analisi della letteratura è emerso il ruolo delle precedenti chirurgie addominali nello sviluppo della tossicità gastrointestinale acuta e cronica nei pazienti sottoposti a RT pelvica, in particolare:

- i pazienti non sottoposti a precedente chirurgia addominale hanno un minor volume di intestino nella pelvi rispetto ai pazienti sottoposti a precedente chirurgia (soprattutto se sottoposti a intervento di AAP) (15,25,43,45);
- la capacità di dislocare l'intestino data dalla posizione prona, dalla compressione addominale, dal riempimento vescicale e dalle altre tecniche utilizzate nei trattamenti radioterapici, è meno accentuata nei pazienti sottoposti a precedente chirurgia addominale (soprattutto se sottoposti a intervento di AAP) (15,54);
- la tossicità gastrointestinale acuta e cronica nei pazienti sottoposti a RT pelvica è maggiore nei pazienti operati rispetto ai pazienti non operati (2,5,15,16,26,41,42,43,46,53,63);
- tutto questo è probabilmente legato alla presenza di anse intestinali "fisse" nella pelvi nei pazienti operati dovuta alla formazione di aderenze postchirurgiche; la presenza di anse fisse può avere due conseguenze: in primo luogo l'ansa fissa non può essere dislocata e quindi riceve tutta la dose se inclusa nel volume di trattamento radioterapico, in secondo luogo l'ansa fissa può "trattenere" le altre anse intestinali nella pelvi, con un conseguente maggior volume di intestino irradiato; tutto questo è supportato da alcuni studi condotti su pz operati per tumori del retto e ginecologici che hanno riscontrato la presenza di anse intestinali fisse nella pelvi rispettivamente nel 29% e 65% dei casi (4,18);
- l'effetto volume per quanto riguarda l'insorgenza di occlusione intestinale è stato dimostrato solo nei pazienti sottoposti a precedente chirurgia addominale e RT con campi estesi (15,37,38);
- i pazienti già con una storia di occlusione intestinale postchirurgica hanno un rischio notevolmente aumentato di sviluppare successive occlusioni intestinali postradioterapiche (38);
- alla luce di quanto detto sopra alcuni autori hanno ipotizzato l'esistenza di una relazione dose-volume diversa tra i pazienti operati e non operati (26); in particolare il ruolo dell'HDV nell'insorgenza della tossicità enterica acuta potrebbe essere meno importante nei pz non operati, in quanto la mancanza di anse fisse e la maggiore mobilità dell'intestino in questo gruppo di pazienti potrebbe impedire alle anse intestinali di ricevere tutta la dose nelle frazioni successive anche se incluse nell'isodose del 95% alla scansione TC iniziale, nei pazienti non operati assumerebbe invece più importanza il PDV; per il motivo opposto nei pz sottoposti a precedente chirurgia addominale l'HDV avrebbe un ruolo maggiore rispetto al PDV; i dati della letteratura sembrerebbero in parte confermare questa ipotesi (tabella 10).

Tabella 10. Analisi della letteratura sull'effetto volume nell'insorgenza della tossicità enterica acuta:

Autore	Precedente CH (%)	Effetto PDV	Effetto HDV
Casistiche con % di pz operati \geq 50%			
▪ Gallagher 1986 (150 pz) (15)	50	-	Si
▪ Capirci 2001 (365 pz) (6)	100	Si	Si
▪ Baglan 2002 (40 pz) (1)	78	Si	Si
▪ Roeske 2003 (50 pz) (51)	68	No	Si
▪ Huang 2005 (230 pz) (25)	100	-	Si
▪ Huang 207, gruppo II (31 pz) (26)	100	No	Si
Casistiche con % di pz operati $<$ 50%			
▪ Minsky 1995 (80 pz) (43)	25	Si	-
▪ Huang 2005 (529 pz) (25)	0	-	No
▪ Tho 2006 (41 pz) (60)	0	Si	Si
▪ Huang 2007, gruppo I (49 pz) (26)	0	Si	No
▪ Gunlaugsson 2007 (28 pz) (20)	0	Si	No
▪ Robertson 2008 (96 pz) (50)	44	Si	Si

Dunque secondo questa ipotesi l'impatto della chirurgia addominale sulla posizione del piccolo intestino e sulla sua peristalsi può influenzare l'effetto volume. Il PDV è correlato con l'insorgenza della tossicità enterica acuta nei pz non precedentemente operati. L'HDV invece ha una maggiore importanza nei pz sottoposti a precedente chirurgia addominale.

III. **UTILIZZO DELLA CT CONCOMITANTE (RELAZIONE DOSE-VOLUME DIVERSA?):** diversi studi hanno riportato una maggiore incidenza di tossicità gastrointestinale nei pazienti sottoposti a chemio-radioterapia concomitante rispetto ai pazienti trattati con sola RT (3,33,38,40); in particolare la somministrazione in concomitanza con la radioterapia del 5-FU porta a un aumento significativo della diarrea di grado ≥ 2 durante tutta la durata del trattamento (1,40,43); oltre all'agente chemioterapico, assumono particolare importanza anche la dose di farmaco somministrata e la sua modalità di somministrazione: nello studio di Minsky ad esempio la relazione tra volume di intestino irradiato e aumentata tossicità GI acuta era più significativa nei pz che avevano ricevuto la massima dose tollerata (MTD) di 5-FU rispetto ai pz che avevano ricevuto una dose inferiore a quella raccomandata (43), allo stesso modo è stato dimostrato che l'infusione ev protratta di 5FU o la somministrazione di 5FU/leucovorina in bolo sono associate a una maggiore incidenza di diarrea di grado 3+ rispetto alla somministrazione di solo 5FU in bolo (41,59). Dunque il volume di intestino irradiato potrebbe assumere un ruolo ancora più importante nei trattamenti chemioradioterapici concomitanti.

IV. **SCALE DI VALUTAZIONE DELLA TOSSICITA':** i risultati dei diversi studi sulla relazione tra volume di intestino irradiato e tossicità GI acuta e cronica sono spesso contrastanti e al momento non è possibile definire dei constraints dose-volume "sicuri"; questo potrebbe essere in parte legato alle diverse scale di valutazione della tossicità utilizzate dagli autori che rendono difficilmente confrontabili i risultati ottenuti. Nei pazienti trattati per tumore del retto inoltre, sono presenti diversi fattori confondenti che rendono difficile la valutazione della tossicità intestinale, ad esempio sintomi come le evacuazioni numerose o l'urgenza evacuativa non necessariamente si associano alla presenza di feci liquide e spesso sono legati a una ridotta compliance rettale legata al tumore stesso o all'intervento subito piuttosto che a un danno dell'intestino tenue.

CONCLUSIONI

- Esistono numerose evidenze dirette e indirette del fatto che esista una relazione dose-volume per il piccolo intestino, anche se i dati disponibili attualmente sono contrastanti e quindi al momento non è possibile definire dei constraints dose-volume "sicuri" confermati in tutti gli studi da utilizzare nella pratica clinica;
- Dall'analisi della letteratura è emerso comunque che la tossicità enterica nei pazienti sottoposti a radioterapia pelvica è influenzata non solo dal volume di intestino ricevente le alte dosi, ma anche le basse dosi svolgono un ruolo importante nell'insorgenza di tossicità; l'effetto HDV potrebbe essere particolarmente importante nei pazienti sottoposti a precedente chirurgia addominale, a causa della presenza di anse fisse nella pelvi che ricevono tutta la dose nelle successive sedute radioterapiche;

- La relazione tra volume di intestino irradiato e aumentata tossicità GI acuta è più significativa nei pazienti che effettuano trattamenti chemioterapici concomitanti, in particolare a base di 5FU, che si associa a un aumento significativo della diarrea di grado ≥ 2 durante tutta la durata del trattamento;
- A causa della notevole mobilità delle anse intestinali soprattutto nei pazienti non operati, i constraints dose-volume per il piccolo intestino dovrebbero essere applicati comunque con cautela;
- Per le valutazioni future sicuramente sarà necessario uniformare le modalità di valutazione della tossicità enterica acuta e cronica in modo che i risultati dei diversi studi siano confrontabili tra di loro.

CONSTRAINTS CONSIGLIATI

	Volume di intestino (cc)
V _{15Gy}	≤ 120-150
V _{20Gy}	≤ 112-145
V _{25Gy}	≤ 105-140
V _{40Gy}	≤ 71-125

Per ciascun livello di dose sono indicati due volumi di intestino soglia da non superare, la scelta di quale “soglia” utilizzare deve essere fatta in base al singolo caso clinico (es V_{15Gy} ≤ 120cc o ≤ 150cc in relazione alla presenza o meno di altri fattori di rischio per la tossicità gastrointestinale come chemioterapia concomitante, precedenti chirurgie addominali, condizioni generali, comorbidità).

Tecnica di contornazione:

- somministrazione di mdc x os prima della TC (gastrografin circa 1h prima della TC o bario almeno 1.5 h prima della TC)
- contornazione del margine esterno delle anse intestinali opacizzate e non opacizzate dell'intestino tenue

BIBLIOGRAFIA

1. Baglan KL, Frazier RC, Di Yan et al. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Radiother Oncol* 2002;52(1):176-183.
2. Bosset JF, Magnin V, Maingon P et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: Long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:323-327.
3. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *NEJM* 2006;355:1114-1123.
4. Brierley JD, Cummings BJ, Wong CS et al. The variation of small bowel volume within the pelvis before and during adjuvant radiation for rectal cancer. *Radiother Oncol* 1994;31:110-116.
5. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: Report of a randomized trial comparing short-term radiotherapy vs conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15-24.
6. Capirci C, Polico C, Mandoliti G. Dislocation of small bowel volume within box pelvic treatment fields, using new “up down table” device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (2):465-473.
7. Caspers RJ, Hop WC. Irradiation of the true pelvis for bladder and prostatic carcinoma in supine, prone or Trendelenburg position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:589-93.
8. Caspers RJL, Hop WCJ. Irradiation of true pelvis for bladder and prostatic carcinoma in supine, prone or Trendelenburg position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 9:589-593.
9. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1213-1236.
10. Corn BW, Lanciano RM, Greven KM et al. Impact of improved irradiation technique, age, and lymph node sampling on the severe complication rate of surgically staged endometrial cancer patients: a multivariate analysis. *JCO* 1994;12:510-5.
11. Creutzberg CL, Van Putten WLJ, Koper PCM. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. *Lancet* 2000;335:1404-11.
12. Das IJ, Lanciano RM, Movsas B et al. Efficacy of a belly board device with CT-simulation in reducing small bowel volume within pelvic irradiation fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(1):67-76.
13. Fu YT, Lam JC, Tze JM. Measurement of irradiated small bowel volume in pelvic irradiation and the effect of a belly board. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995;7:188-92.
14. Fyles AW, Dembo AJ, Bush RS et al. Analysis of complications in patients treated with abdominopelvic radiation therapy for ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:847-851.
15. Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA et al. A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:1565-1573.

16. Grann A, Minsky BD, Cohen AM et al. Preliminary results of preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically respectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40:515-522.
17. Green N, Iba G, Smith WR. Measures to minimize small intestine injury in the irradiated pelvis. *Cancer* 1975;35:1633-1640.
18. Green N. The avoidance of small bowel intestine injury in gynaecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:1385-1390.
19. Gunderson LL, Russell AH, Llewellyn JHJ et al. Treatment planning for colorectal cancer: Radiation and surgical techniques and value of small-bowel films. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:1379-1393.
20. Gunnlaugsson A, Kjellen E, Nilsson P et al. Dose-volume relationships between enteritis and irradiated bowel volumes during 5-fluorouracil and oxaliplatin based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Acta Oncol* 2007;46(7):937-44.
21. Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A et al. Is prophylactic paraaortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiother Oncol* 1988;11:101-112.
22. Herbert SH, Curran JR WJ, Solin LJ et al. Decreasing gastrointestinal morbidity with the use of small bowel contrast during treatment planning for pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:835-842.
23. Herbert SH, Solin LJ, Hoffman JP et al. Volumetric analysis of small bowel displacement from radiation portals with the use of a pelvic tissue expander. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25:885-893.
24. Hoskins RB, Gunderson LL, Dosoretz DE et al. Adjuvant postoperative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Cancer* 1985;55:61-71.
25. Huang EY, Hsu HC, Yang KD et al. Acute diarrhea during pelvic irradiation: is small-bowel volume effect different in gynaecologic patients with prior abdomen operation or not? *Gynecol Oncol* 2005;97:118-125.
26. Huang Y, Sung C, Ko S et al. The different volume effects of small bowel toxicity during pelvic irradiation between gynecologic patients with and without abdominal surgery: a prospective study with computed tomography-based dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:732-739.
27. Huh SJ, Lim DH, Ahn YC et al. Effect of customized small bowel displacement system in pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (3):623-627.
28. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997;40:131-9.
29. Hysing LB, Kvinnsland Y, Lord H et al. Planning organ at risk volume margins for organ motion of the intestine. *Radiother Oncol* 2006;80:349-354.
30. ICRU report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, 1993.
31. ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (report 62, supplement to report 50): International Commission on Radiation Units and measurements, 1999.
32. Jerezek-Fossa BA, Jassem J, Nowak R et al. Late complications after postoperative radiotherapy for endometrial cancer: analysis of 317 consecutive cases with application of linear quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:329-38.
33. Kirwan JM, Symonds P, Grien JA et al. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003;68:217-26.
34. Koelbl O, Richter S, Flentje M. Influence of patient positioning on dose-volume histogram and normal tissue complication probability for small bowel and bladder in patients receiving pelvic irradiation: a prospective study using a 3D planning system and radiobiological model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (5):1193-1198.
35. Kvinnsland Y, Muren LP. The impact of organ motion on intestine doses and complication probabilities in radiotherapy of bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005;76:43-47.
36. Letschert JGJ, Lebesque JV, de Boer RW et al. Dose-volume correlation in radiation-related late small-bowel complications: a clinical study. *Radiother Oncol* 1990;18:307-20.
37. Letschert JGJ, Lebesque JV, Aleman BMP et al. The volume effect in radiation-related late small bowel complications: results of a clinical study of the EORTC Radiotherapy Cooperative Group in patients treated for rectal carcinoma. *Radiother Oncol* 1994;32:116-123.
38. Mak AC, Rich TA, Schultheiss TE et al. Late complications of postoperative radiation therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(3):597-603.
39. Martin J, Fitzpatrick K, Horan G et al. Treatment with a belly-board device significantly reduces the volume of small bowel irradiated and results in low acute toxicity in adjuvant radiotherapy for gynaecologic cancer: results of a prospective study. *Radiother Oncol* 2005;74:267-274.
40. Miller RC, Martenson JA, Sargent DJ et al. Acute treatment-related diarrhea during postoperative adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3):593-598.
41. Miller RC, Sargent DJ, Martenson JA et al. Acute diarrhea during adjuvant therapy for rectal cancer: A detailed analysis from a randomized intergroup trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:409-413.
42. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N et al. Combined modality therapy of rectal cancer: decreased acute toxicity with the preoperative approach. *JCO* 1992;10:1218-24.

43. Minsky BD, Conti JA, Huang Y et al. Relationship of acute gastrointestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel in patients receiving combined modality therapy for rectal cancer. *JCO* 1995; 13(6):1409-1416.
44. Muren LP, Smaaland R, Dahl O. Organ motion, setup variation and treatment margins in radical radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2003;69:291-304.
45. Nuytens JJ, Robertson JM, Yan D. et al. The position and volume of the small bowel during adjuvant radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (5):1271-1280.
46. O'Connell MJ, Martenson JA, Wicand HS et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *NEJM* 1994;331:502-7.
47. Pilepich MV, Krall JM, Sause WT et al. Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment-related morbidity in carcinoma of the prostate – Analysis of RTOG-study 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:351-357.
48. Pistenma DA, Bagshaw MA, Freiha FS. Extend field radiation therapy for prostatic adenocarcinoma: status report of a limited prospective trial. In: *Cancer of the Genitourinary Tract*, pp 229-247. Editors: D.E. Johnson and M.L. Samuels. Raven Press, New York, 1979.
49. Piver MS, Barlow JJ. High dose irradiation to biopsy confirmed aortic node metastases from carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1977;39:1243-1246.
50. Robertson JM, Lockman D, Yan D et al. The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea during chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):413-418.
51. Roeske JC, Bonta D, Mell LK et al. A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy. *Radiother Oncol* 2003;69:201-207.
52. Rotman M, Choi K, Guze C et al. Prophylactic irradiation of the paraaortic lymph node chain in stage IIB and bulky stage IB carcinoma of the cervix, initial treatment results of RTOG 7920. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:513-521.
53. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
54. Shanahan TG, Mehta MP, Bertelrud KL et al. Minimization of small bowel volume within treatment fields utilizing customized “belly boards”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:469-476.
55. Shank B, LoSasso T, Brewster L et al. Three-dimensional treatment planning for postoperative treatment of rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:253-265.
56. Singh AK, Tierney RM, Low DA et al. A prospective study of differences in duodenum compared to remaining small bowel motion between radiation treatments: implications for radiation dose escalation in carcinoma of the pancreas. *Radiat Oncol* 2006;1:33.
57. Tait DM, Nahum AE, Southall C et al. Benefits expected from simple conformal radiotherapy in the treatment of pelvic tumours. *Radiother Oncol* 1988;13:23-30.
58. Tait DM, Nahum AE, Rigby L et al. Conformal radiotherapy of the pelvis: Assessment of acute toxicity. *Radiother Oncol* 1993;29:117-126.
59. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. *JCO* 1997;15:2030-9.
60. Tho LM, Glegg M, Paterson J et al. Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: investigating dose-volume relationships and role for inverse planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(2):505-513.
61. Wharton JT, Jones HW, Day TG et al. Preirradiation celiotomy and extended field irradiation for invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1977;49:333-339.
62. Withers HR, Cuasay L, Mason KA et al. Elective radiation therapy in the curative treatment of cancer of the rectum and rectosigmoid colon. In: *Gastrointestinal Cancer*, pp. 351-362. Editors: J.R.Stroehlin and M.M.Romsdahl. Raven Press, New York, 1981.
63. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-396.

VESICICA

Annalisa Venturini, Carla Fasano

In letteratura l'identificazione di constraints validati per la vescica risulta estremamente difficile. La maggior parte degli studi ove si è posta l'attenzione sulla tossicità vescicale (studi per lo più di dose escalation relativi a neoplasie prostatiche) non ha identificato in maniera definitiva una chiara relazione tra il volume di vescica irradiata e la dose nella incidenza di tossicità urinaria.

E' noto come la tossicità attinica vescicale possa essere, alla pari della tossicità rettale, sia di tipo “globale” all' intero organo (con manifestazioni cliniche che vanno da un aumento della frequenza urinaria, all' urgency, alla cistite e alla

diminuzione della capacità vescicale) sia di tipo “focale” che riguarda invece una piccola parte dello stesso con una clinica che si esprime solitamente con sanguinamento, ulcerazione e fistole (1).

L' intervallo di latenza per la comparsa di complicanze varia tra pochi mesi a molti anni ma la maggior parte delle stesse interviene entro 2-3 anni.

Marks in una review del 1995 valutava l' incidenza di tossicità vescicale in una serie di pazienti, appartenenti a diversi studi, sottoposti a trattamento radiante per neoplasia prostatica. L'incidenza di tossicità risultava globalmente bassa (incidenza di tossicità di grado maggiore o uguale a 3 secondo la scala RTOG 0-10%) con un aumento della stessa per aumento della dose per frazione o per frazionamenti accelerati.

In considerazione del fatto che negli studi più datati non era possibile la valutazione di istogrammi dose-volume, nella review di Marks si concludeva che per dosi modeste (40-50 Gy) con frazionamento convenzionale il danno globale fosse infrequente (5-10%) mentre il danno focale dipendesse per lo più dalla dose massima erogata; per dosi maggiori (50- 60 Gy) il rischio di danno globale aumentava (1).

In anni più recenti uno dei maggiori contributi all' analisi della tossicità vescicale è derivata dagli studi di dose escalation nelle neoplasie prostatiche dell' RTOG (9406). Oltre all' evidenza di una bassa incidenza di tossicità vescicale in tutti i livelli di dose l' attenzione è stata focalizzata alla ricerca di fattori potenzialmente implicati nella insorgenza di tossicità cronica vescicale (dose totale, dose media, volume dell' organo, tempo di trattamento, terapia ormonale neoadiuvante). Tutti questi fattori non sono risultati statisticamente significativi ad un' analisi multivariata. L' unico fattore predittivo di tossicità acuta statisticamente significativo è risultato essere la $V65 > o uguale al 30%$ (2).

In un' successiva analisi, l' RTOG ha selezionato 1022 pazienti e ha ricercato i fattori implicati nella insorgenza di tossicità urinaria di grado 2 o maggiore.

I fattori rilevanti sono risultati essere la $V75 > 10 ml$ (volume vescicale contornato come parete e non come organo solido) e l' età > 60 anni (incidenza del 26% a 3 anni quando presenti entrambi contro il 4% quando assenti) (3).

In uno studio di dose escalation per patologia prostatica Vicini e altri hanno identificato come constraints di dose per la vescica $V75,6 < 50%$ e dose max $< 85 Gy$. Il più frequente sintomo è stato l' aumento di frequenza urinaria (75% delle tossicità), ma con una incidenza bassa e senza nessuna correlazione con i parametri dose-volume (4).

In una analisi del William Beaumont Hospital sono stati valutati diversi parametri predittivi di tossicità cronica urinaria in 331 pazienti trattati per patologia prostatica. Da segnalare che la vescica è stata valutata sia come organo solido che come parete.

Fattori statisticamente significativi sono risultati essere (endpoint tossicità G3+):

Parete vescicale: $V30 > 30cc$

$V82 > 7cc$

Organo solido : $V30 > 33,5 cc$

$V82 > 2,5 cc$

In questo studio inoltre la tossicità acuta è risultata essere predittiva di quella cronica (5). Questo dato è stato confermato anche da analisi di Zelefsky su una larga coorte di pazienti trattati con IMRT e 3DRT per neoplasia prostatica (6).

In una recente analisi Cheung dell' M.D. Anderson Cancer Center ha posto l' attenzione sulla relazione tra hot-spot vescicali e incidenza di tossicità; in particolare la presenza di dosi $> di 78 Gy$ ad un volume $> 2,9 %$ sembra correlare con un aumento della tossicità tardiva (8).

Dai dati di letteratura, sostanzialmente, una chiara relazione tra il dose - volume vescicale non è stata identificata (Tabella 1).

I fattori che possono incidere su tale difficoltà sono molteplici e rappresentano allo stato attuale problemi aperti:

Tossicità uretrale

È verosimile che la sintomatologia urinaria acuta e cronica sia per lo più imputabile a tossicità uretrale piuttosto che vescicale. Una prova di questo deriva da studi di confronto IMRT versus RT3D nella patologia prostatica ove si registra una netta diminuzione di tossicità rettale nel braccio IMRT ma nessuna differenza statisticamente significativa nella tossicità urinaria (dose uretrale sostanzialmente simile) (9).

Organ motion

Il riempimento vescicale risulta essere uno dei fattori critici per la ripetibilità del trattamento stesso. Al fine di controllare l' organ motion è fondamentale la collaborazione e l' adeguata informazione del paziente. È riportato in letteratura che l' informazione dettagliata al paziente migliora la ripetibilità del volume vescicale (7,10). Tuttavia, diversi fattori contribuiscono ad inficiare lo stato di riempimento vescicale:

- la compliance del paziente tende a diminuire nel corso del trattamento per la comparsa di tossicità acuta
- spesso esiste una discrepanza tra il dato soggettivo del paziente e il dato oggettivo valutato all' imaging
- una pregressa chirurgia può comportare una incapacità a mantenere uno adeguato riempimento vescicale.

Contouring

Due sono le modalità di contornare la vescica; come organo solido o come parete. Secondo alcuni autori la parete vescicale sarebbe maggiormente correlata alla tossicità in quanto maggiormente rappresentativa del “collo vescicale “ e meno dipendente dallo stato di riempimento (11). Tuttavia, il contouring della parete risulta di difficile applicazione e lo spessore da attribuirle non codificato in letteratura.

La vescica come organo solido, sicuramente di più larga applicazione nella pratica clinica, risulta essere maggiormente dipendente dallo stato di riempimento.

La definizione di constraints per la vescica rimane allo stato attuale un ambito poco definito in letteratura con molti punti interrogativi e problematiche ancora da risolvere.

Constraints consigliati

-Parete vescicale $V80 < 30\text{cc}$

$V82 < 7\text{cc}$

-Attenzione agli hot-spot ($> 78 \text{ Gy} > 2,9\%$ del volume vescicale)

-La tossicità vescicale acuta è predittiva di quella tardiva

-RTOG : $V65 < 40\%$

$V40 < 60\%$

Tabella 1 Relazione dose-volume: analisi della letteratura

Institution	Year	No. of patients	Prospective trial	Technique	Prostate dose (Gy)	Bladder analysis	Findings
Fox Chase	1997	712	No	3D conformal or conventional RT	≥65	Not defined	Acute toxicity predicts for chronic toxicity. Dose but not volume correlated to chronic toxicity
The Netherlands Cancer Institute	1998	130	Yes	Pelvis with simultaneous boost	70 74-76 78	Bladder wall	No dose-volume relationship
MSKCC	1999	743	No	3D conformal	64.8 70.2 75.6 80.1	Bladder wall	Acute toxicity predicts for chronic toxicity. Dose >75.6 Gy to prostate predicts for chronic urinary toxicity
Royal Marsden	1999	225	Yes	3D conformal vs. conventional	64	Whole bladder	No dose-volume relationship
DDHCC	1999	266	Yes	3D conformal vs. conventional RT	66	Whole bladder	No dose-volume relationship
MDACC	2000	189	Yes	3D conformal	70 vs. 78	Whole bladder	% of bladder treated to >70 Gy correlates to acute bladder toxicity but not chronic toxicity
Baylor/Methodist Hospital	2001	100	No	IMRT	75.8	Whole bladder	No dose-volume relationship (trend toward this)
MUSC	2002	64	No	3D conformal	<72 vs. >76	Whole bladder	No dose-volume relationship at 22-32 mo follow-up
RTOG 9406	2003	547	Yes	3D conformal	68.4 73.8 79.2	Whole bladder	Volume receiving >30% dose predicts for acute toxicity
Haukeland University Hospital	2004	132	Yes	3D conformal to prostate, prostate/SV, or modified pelvic field	70	Whole bladder	Fractional bladder volume receiving >14-27 Gy correlates to acute GU toxicity
William Beaumont Hospital (present study)	2004	331	Yes	3D conformal	Median dose: isocenter = 79.7 cl-PTV = 75.6	Whole bladder & bladder wall	Bladder wall dose volume endpoints predictive of urinary toxicity. Acute toxicity predicts for chronic toxicity.

Bibliografia

L. B. Marks, P. R. Carrol, T. C. Dugan and Mitchell S. Anscher
 "The response of the urinary bladder, uretra, and ureter to the radiation and chemotherapy"
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; Vol 31 n°5 1257-1280

- J.M. Michalski, K. Winter, J.A. Purdy, M. Parliament, H. Wong, C.A. Perez, M. Roach, W. Bosh and J.D. Cox
 “Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose level V”
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; Vol 62 n°3 706-713
- S.L. Tucker, L. Dong, J.M. Michalski, W. Bosch, K. Winter, R. Mohan, M.R. Cheung, A. K. Lee, J.D. Cox
 “Risk factors for grade 2+ late bladder toxicity among Patients treated on protocol RTOG 9406 “
 50th Annual ASTRO Meeting
- D. Brabbins, A. Martinez, D.Yan, D. Lockman, M.Wallace, G. Gustafson, P. Chen, F. Vicini and J. Wong
 “ A dose escalation trial with the adaptive radiotherapy process as a delivery system in localized prostate cancer:
 analysis of chronic toxicity”
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; Vol 61 n°2 400-408
- A. Harsolia, C. Vargas, D.Yan, D. Brabbins, D. Lockman, J. Liang, G. Gustafson, F. Vicini, A. Martinez and L. L. Kestin
 “Predictors for chronic urinary toxicity after the treatment of prostate cancer with adaptive three-dimensional conformal
 radiotherapy: dose-volume analysis of phase II dose escalation study”
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; Vol 69 n°4 1100-1109
- M. Zelefsky, E. J. Levin, M. Hunt, Y. Yamada, A. M. Shippy, A. Jackson, and H.I. Amols
 “Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated
 radiotherapy for prostate cancer”
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; Vol 70 n°4 1124-1129
- U.M. o’ Doherty, H. A. McNair, A.R. Norman, E. Miles, S. Hopper, M. Davies, N. Lincoln, J. Balyckyi, P. Childs, D.P.
 Dearnaley, R.A. Huddart
 “Variability of bladder filling in Patients receiving radical radiotherapy to the prostate”
 Radiotherapy Oncology 79 (2006) 335-340
- M.R. Cheung, S.L.Tucker, L. Dong, R. De Crevoisier, A.K. Lee, S. Frank, R.J. Kudchadker, H. Thames, R. Mohan, D.
 Kuban
 “Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external bema radiotherapy for
 prostate cancer”
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; Vol 67 n°4 1059-1065
- A. Al Mamgani, W.D. Heemsbergen, S.T.H.Peeters and J. V. Lebesque
 “Role of intensity-modulated radiotherapy inn reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer”
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; Vol 73 n°43 685-691
- C. Roeske, J.D. Forman, C. F. Mesina, T. He, C.A. Pelizzari, E. Fontenla, S. Vijayakumar, and G. T. Y. Chen
 “ Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of
 external beam radiation therapy”
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 Vol 33 n°5 1324-1329
- J. V. Lebesque, A.M. Bruce, A. P. G. Kroes, A. Youw, T. Shouman, and M. Van Herk
 “Variation in volumes, dose-volume histograms and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and
 bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer”
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 ; Vol 33 n°5 1109-1119

TESTE FEMORALI

Enrico Raggi

Le fratture dell' anca riconoscono quale fattore di rischio l' osteoporosi e sono più frequenti nelle persone di età avanzata, particolarmente nelle donne (1).

Il rischio di sviluppare una frattura della testa del femore durante la vita, per donne caucasiche oltre i 50 anni, è stimato essere del 17% (2). Nel primo anno dopo la frattura, vi è un incremento della mortalità del 10-20% (3).

E' stato riportato un aumentato rischio di frattura del femore in pazienti irradiati sulla pelvi. Questo rischio sembra essere maggiore per pazienti trattati per neoplasia anale, della cervice uterina e del retto (1). Il meccanismo attraverso il quale si produce il danno sull' osso sembra verificarsi sia a livello della matrice ossea, che a livello cellulare e vascolare (4). Inoltre, le fratture secondarie a radioterapia sono più difficili da trattare: il posizionamento di protesi è associato con un aumentato rischio di complicanze fra cui l' infezione e il deficit funzionale (5, 6).

Dati clinici relativi all' associazione fra rischio di frattura e irradiazione pelvica sono stati riportati anche negli studi Stockholm I e Stockholm II, che valutavano l'impiego della radioterapia ipofrazionata nel cancro del retto (7, 8). In una valutazione del follow-up a lungo termine, emergeva come i pazienti irradiati con ipofrazionamento avessero un rischio di frattura del femore doppio rispetto ai pazienti non irradiati (9). D'altra parte, rimane sconosciuto quanto l' utilizzo di schemi ipofrazionati in questi studi (2500 cGy/5 frazioni) possa aver influito sull' incremento del rischio; è però possibile che l' uso di un frazionamento non convenzionale possa aver influito sul rischio di frattura (10).

Baxter e coautori, con il loro studio, ribadiscono come una pregressa irradiazione pelvica in anamnesi si traduca in un aumentato rischio di frattura del femore rispetto a soggetti non irradiati e come, nella popolazione irradiata, il rischio sia maggiore in soggetti trattati per neoplasia anale rispetto a quelli trattati per neoplasia della cervice uterina o del retto. Tale rischio, tuttavia, esiste per tutti e tre i sottogruppi (1).

Inoltre, Grigsby e associati hanno cercato in uno studio riguardante l'irradiazione degli inguini nelle neoplasie ginecologiche di stabilire la relazione fra dose e rischio di frattura (11). Le dosi medie al femore per pazienti che hanno presentato o meno una frattura del femore erano rispettivamente di 52.03 Gy e 47.63 Gy, ma lo studio non riuscì a stabilire una correlazione fra dose e incidenza di frattura. Comunque, nessuna frattura fu riportata per dosi medie al femore inferiori a 42 Gy.

CONSTRAINTS CONSIGLIATI

Esiste un aumentato rischio di fratture femorali in pazienti irradiati sulla pelvi. In considerazione di una valutazione del rapporto rischio-beneficio, la dose media al femore prossimale non dovrebbe eccedere i 45 Gy e, se possibile, dovrebbe possibilmente non superare i 40 Gy (12).

Bibliografia

[1] Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. JAMA 2005; 294: 2587-2593.

[2] Melton LJ. Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives. J Bone Miner Res 2000; 15: 2309-2314.

[3] Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 1999; 353: 878-882.

[4] Hopewell JW. Radiation-therapy effects on bone density. Med Pediatr Oncol 2003; 41: 208-211.

[5] Jacobs JJ, Kull LR, Frey GA, et al. Early failure of acetabular components inserted without cement after previous pelvic irradiation. J Bone Joint Surg Am 1995; 77: 1829-1835.

[6] Massin P, Duparc J. Total hip replacement in irradiated hips: a retrospective study of 71 cases. J Bone Joint Surg Am 1995; 77: 847-852.

[7] Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, et al. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma : a prospective randomized trial. Cancer 1995; 75: 2269-2275.

[8] Stockholm colorectal cancer study group. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. Ann Surg Oncol 1996; 3: 423-430.

[9] Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, et al. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma: adverse effects during long term follow up of two randomized trials. Cancer 1996; 78: 968-976.

[10] Overgaard M. Spontaneous radiation-induced rib fractures in breast cancer patients treated with post-mastectomy irradiation: a clinical radiobiological analysis of the influence of fraction size and dose response relationships on late bone damage. *Acta Oncol* 1988; 27: 117-122.

[11] Grigsby PW, Roberts HL, Perez CA. Femoral neck fracture following groin irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 63-67.

[12] Khan FM. Treatment planning in radiation oncology (second edition). 2007, chapter 18, p. 282.

GONADI

Enrico Raggi

L'irradiazione delle gonadi produce modificazioni funzionali che variano in funzione dell'età, del sesso, e della dose cumulativa e per frazione erogata.

GONADI MASCHILI

Quando si considerano gli effetti di un'irradiazione sui testicoli, è utile considerare la tossicità sia per quanto riguarda la spermatogenesi sia per quanto riguarda la funzione endocrina. Infatti, spermatogenesi e funzione endocrina del testicolo riconoscono dosi tossiche diverse e sono contraddistinte da quadri clinici diversi.

La spermatogenesi, sia in pazienti in età prepuberale che postpuberale, è ridotta in maniera dose-dipendente con esposizioni da 0,25 Gy a 6 Gy circa (6-7). Già con una dose di 0,25 Gy si può avere una oligospermia. Per dosi da 1 Gy a 3 Gy l'azoospermia può essere reversibile nell'arco di 1 - 2 anni; per dosi superiori a 4 - 8 Gy in genere si produce azoospermia irreversibile associata a innalzamento del livello circolante di ormone follicolo-stimolante (FSH) e atrofia testicolare (6-1-2-3).

In considerazione della dose bassa sufficiente a indurre oligo-/azoospermia, a pazienti in giovane età e desiderosi di prole, ma che è verosimile riceveranno una dose di radiazione ai testicoli superiore ai 20 cGy (13) dovrebbe essere proposta al paziente la criopreservazione del seme. Per dosi inferiori o uguali a 20 cGy, un effetto tossico sulla spermatogenesi appare trascurabile, non rilevandosi peraltro un rialzo sierico del FSH in seguito all'esposizione a dosi così basse (13).

La funzione endocrina testicolare è svolta principalmente dalle cellule di Leydig. Il dosaggio sierico del FSH non è rilevante per la funzione endocrina testicolare, mentre lo sono il dosaggio sierico del LH e del testosterone. Infatti, un deficit delle cellule di Leydig si manifesta, prima di tutto da un punto di vista laboristico, con un rialzo sierico del LH che rappresenta una risposta compensatoria, mentre per dosi di radiazione più elevata si verifica una diminuzione del testosterone sierico, che si associa ad un quadro clinico di ipogonadismo di entità variabile. Sulle cellule di Leydig l'effetto è direttamente correlato alla dose ma inversamente correlato all'età (8-9). La maggior parte dei ragazzi prepuberi trattati con meno di 12 Gy produce normali quantità di testosterone; se la dose sale a 24 Gy è stata riportata insufficienza testicolare con ritardo della pubertà tale da richiedere terapia ormonale (9). Circa il 50% dei maschi che riceve una dose di radiazione ai testicoli di 14 Gy, erogati con frazionamento convenzionale, presenterà rialzo del LH; per dosi testicolari di 33 Gy, circa il 50% dei soggetti irradiati presenterà valori anormali di testosterone. D'altra parte, già con valori di 1 e 12 Gy, si apprezzano rispettivamente un rialzo del LH e una diminuzione del testosterone nel 20% dei soggetti irradiati (10).

Sedlmayer e coautori, nel lavoro relativo al trattamento della neoplasia testicolare intraepiteliale, non osservarono livelli anomali di testosterone e segni clinici di ipogonadismo nel gruppo di pazienti irradiati sulle gonadi con 13 Gy (14).

GONADI FEMMINILI

L'irradiazione dell'addome, della pelvi e della colonna vertebrale è associata ad un aumento del rischio di insufficienza ovarica e sterilità, soprattutto se le ovaie sono nel campo del trattamento.

La valutazione della funzionalità ovarica può essere eseguita mediante il dosaggio sierico di LH, FSH e estradiolo. Il bersaglio iniziale del danno da irradiazione sono probabilmente le cellule della granulosa che rivestono i follicoli

ovarici in crescita e svolgono funzione di supporto per gli oociti in via di maturazione. Con la degenerazione di un numero di cellule della granulosa oltre una certa soglia, ne consegue un danno all'oocita e una successiva atrofia del follicolo.

Un transitorio periodo di fertilità può far seguito all'irradiazione delle gonadi femminili, poiché sopravvivono ancora i follicoli in avanzato stadio di sviluppo quando le cellule della granulosa non sono più in rapida proliferazione. Per tale motivo, questi follicoli sono relativamente radioresistenti.

In generale, però, la durata del periodo fertile appare abbreviata per diminuzione del numero totale di follicoli o accelerato tasso di atresia nei follicoli rimanenti.

Per l'ovogenesi già una dose di 2.5 Gy può produrre sterilità temporanea per 1 - 2 anni. Per provocare sterilità permanente la dose è di circa 6 - 8 Gy per le donne all'inizio del periodo riproduttivo, mentre è sufficiente una dose di 3 - 4 Gy per le donne alla fine del periodo riproduttivo (2-3).

Per quanto riguarda l'insufficienza ovarica, le ovaie delle pazienti più giovani sono più resistenti alle radiazioni di quelle delle donne anziane. Nell'età infantile dosi superiori a 20 - 30 Gy producono insufficienza ovarica permanente nella maggior parte delle pazienti (4-5). Invece, parte di quelle trattate con dosi di 18 - 24 Gy arriva alla pubertà e menarca senza la necessità di terapia ormonale (11-12).

In conclusione, la probabilità di sterilità e insufficienza endocrina è legata alla dose di radiazione, al frazionamento e all'età del soggetto irradiato. Un'irradiazione esterna con frazionamento convenzionale si tradurrà in un'insufficienza ovarica permanente per dosi superiori a 24 Gy. (15)

CONSTRAINTS CONSIGLIATI

Tossicità testicolare (spermatogenesi): la dose di radiazione dovrebbe essere inferiore a 20 cGy per non tradursi in un rischio significativo di "Sertoli cell-only syndrome".

Tossicità testicolare (funzione endocrina): dosi uguali o superiori a 14 Gy si sono tradotte in un deficit di testosterone e potenziale ipogonadismo clinico in almeno un 20% della popolazione irradiata a tale dose.

Tossicità ovarica: una dose di radiazione superiore a 24 Gy provoca un' insufficienza ovarica permanente.

Organo	Dose	Effetto
Cell. Germ. maschili	0.25 Gy 1 - 3 Gy > 4 - 8 Gy	Possibile oligospermia Azoospermia reversibile in 1- 2 anni Azoospermia irreversibile
Cell. Germ. femminili	2.5 Gy > 3 - 4 Gy a fine periodo riproduttivo > 6 - 8 Gy a inizio periodo riproduttivo	Possibile sterilità temporanea per 1- 2 anni Sterilità permanente Sterilità permanente
Testicolo	< 12 Gy per prepuberi 24 Gy per prepuberi > 33 Gy per adulti	Possibile insufficienza testicolare Insufficienza testicolare 50 % insufficienza testicolare
Ovaio	< 18 - 24 Gy per infanti > 20 - 30 Gy per infanti	Possibile insufficienza ovarica Insufficienza ovarica permanente

BIBLIOGRAFIA

- (1) - Thomson AB, Critchley HO, Kelnar CJ, et al. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 311-334.
- (2) - Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol* 1980; 53: 271-278.
- (3) - Lushbaugh CC, Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer* 1976; 37: 1111-1125.
- (4) - Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or

adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987; 317: 1315-1321.

- (5) - Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH, et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol* 1989; 62: 995-998.
- (6) - Hahn EW, Feingold SM, Simpson L, et al. Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. *Cancer* 1982; 50: 337-340.
- (7) - Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, et al. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974; 59: 665-678
- (8) - Shalet SM, Tsatsoulis A, Whitehead E, et al. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J Endocrinol* 1989; 120: 161-165.
- (9) - Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 2-8.
- (10) - Izard MA. Leydig cell function and radiation: a review of the literature. *Radiother Oncol* 1995; 34: 1-8.
- (11) - Hamre MR, Robison LL, Nesbit ME, et al. Effects of radiation on ovarian function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1759-1765.
- (12) - Clayton PE, Shalet SM, Price DA, et al. Ovarian function following chemotherapy for childhood brain tumours. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17: 92-96.
- (13) - Joos H, Sedlmayer F, Gomahr A, et al. Endocrine profiles after radiotherapy in stage I seminoma: impact of two different radiation treatment modalities. *Radiother Oncol* 1997; 43: 159-162.
- (14) - Sedlmayer F, Holtl W, Kozak W, et al. Radiotherapy of testicular intraepithelial neoplasia (TIN): a novel treatment regimen for a rare disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 909-913.
- (15) - Grigsby PW, Russell A, Bruner D, et al. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1281-1299.

TABELLE RIASSUNTIVE DEI CONSTRAINTS DI DOSE

1. Midollo spinale

Dose di tolleranza del midollo spinale: 45 Gy in 23-5 sedute (45 Gy: rischio di sviluppare una mielopatia dello 0.2%; tra 57 e 61Gy RR del 5%; tra 68 e 73Gy RR del 50%)

OAR midollo: % cc a 45 Gy = 0.9
 % cc a 50 Gy = 0
 Maximum dose = 48 Gy

2. Organi intracranici

OAR brainstem: dose massima 54 Gy (1cc sopra 56Gy)
OAR optic pathway: dose inferiore a 54Gy

3. Laringe

Edema	TD _{5/5}	45 Gy	TD _{50/5}	80 Gy
Necrosi cartilaginea	TD _{5/5}	68 Gy	TD _{50/5}	79 Gy

4. Occhio

Cristallino	TD _{5/5}	10 Gy	TD _{50/5}	18 Gy
Retina - nervo ottico	TD _{5/5}	45 Gy	TD _{50/5}	65 Gy

5. Orecchio

Orecchio esterno-medio (danno acuto)	TD _{5/5}	30 Gy	TD _{50/5}	40 Gy
Orecchio esterno-medio (danno cronico)	TD _{5/5}	50 Gy	TD _{50/5}	65 Gy
Orecchio interno (danno neurologico)	TD _{5/5}	50 Gy	TD _{50/5}	65 Gy

6. Parotide

Ghiandola parotide: dose media < 26 Gy (in almeno una ghiandola)
50% volume ghiandolare < 30 Gy (in almeno una ghiandola)

7. Tiroide

Difficile stabilire un constraint per la tiroide. Pochi dati in letteratura. Il consiglio e' di eseguire una valutazione basale pre-RT e durante il successivo follow-up della funzionalità tiroidea e/o dell' asse ipotalamo-ipofisario.

8. Mandibola

Mandibola: Dose < 70 Gy

9. Polmone

Se frazionamento convenzionale:

V13 < 45%
V20 < 30% (accettabile 35%)
V25 < 25% (accettabile 30%)
V30 < 15%

MLD < 20Gy

Adattare i parametri in base alla eventuale somministrazione di CT concomitante, comorbidità e valori delle PFR

Se ipofrazionamento:

Livello e % V funzione del frazionamento e dose totale.
Valore MLD funzione del frazionamento e dose totale.

10. Esofago

Se frazionamento convenzionale:

> 50 Gy a < 30% del volume
se CT concomitante > 45 Gy a < 40% del volume

Se ipofrazionamento:

adattare i suddetti parametri alla dose per frazione ed alla dose totale
valutare anche la Dmax

11. Fegato

100% volume: 20-30 Gy con limite massimo di 33-35 Gy
(il rischio di comparsa di un'epatopatia si ha ad una dose > 35 Gy)

30% volume > 40 Gy

12. Reni

TD 5/5 = 23 Gy su entrambi i reni; TD 50/5 = 28 Gy (sec. Emami)

V38 ≤ 12Gy - Dmed di 15 Gy (10 Gy se pregressa chemioterapia)

Considerare il volume renale funzionale come una unica entità e non come entità singole (rene destro e rene sinistro); diversa è la situazione dove il trattamento è fortemente lateralizzato.

13. Retto

La più frequente raccomandazione è quella di mantenere il volume rettale che riceve 70 Gy a meno del 25 % come pure di valutare i constraints di dose nel range tra V50 e V75.

Si possono suggerire i constraints V50 ≤ 50%, V60 ≤ 40%, V70 ≤ 20%, V75 ≤ 5-15%.

Quando l'irradiazione viene effettuata in pazienti con pregressa chirurgia pelvica è consigliabile rispettare V70 ≤ 15%

Quando si irradia l'intera pelvi è necessario valutare anche che la V30 sia ≤ 75%

14. Intestino tenue

	Volume di intestino (cc)
V_{15Gy}	≤ 120-150
V_{20Gy}	≤ 112-145
V_{25Gy}	≤ 105-140
V_{40Gy}	≤ 71-125

Scelta della soglia da utilizzare in base alla presenza di altri fattori di rischio per tossicità gastrointestinale come chemioterapia concomitante, precedenti chirurgie addominali, condizioni generali, comorbilità

15. Vescica

- Parete vescicale V80 < 30cc
V82 < 7cc
- Attenzione agli hot-spot (> 78 Gy > 2,9% del volume vescicale)
- La tossicità vescicale acuta è predittiva di quella tardiva
- RTOG : V65 < 40%
V40 < 60%

16. Teste femorali

La dose media al femore prossimale non dovrebbe eccedere i 45 Gy e, se possibile, dovrebbe non superare i 40 Gy

17. Gonadi

Tossicità testicolare (spermatogenesi): < 20 cGy per non tradursi in un rischio significativo di "Sertoli cell-only syndrome".

Tossicità testicolare (funzione endocrina): dosi ≥ 14 Gy si traducono in un aumento dell'LH nel 50% dei casi; dosi ≥ 33 Gy si traducono in un deficit di testosterone nel 50% dei casi.

Tossicità ovarica: > 24 Gy provoca un' insufficienza ovarica permanente.