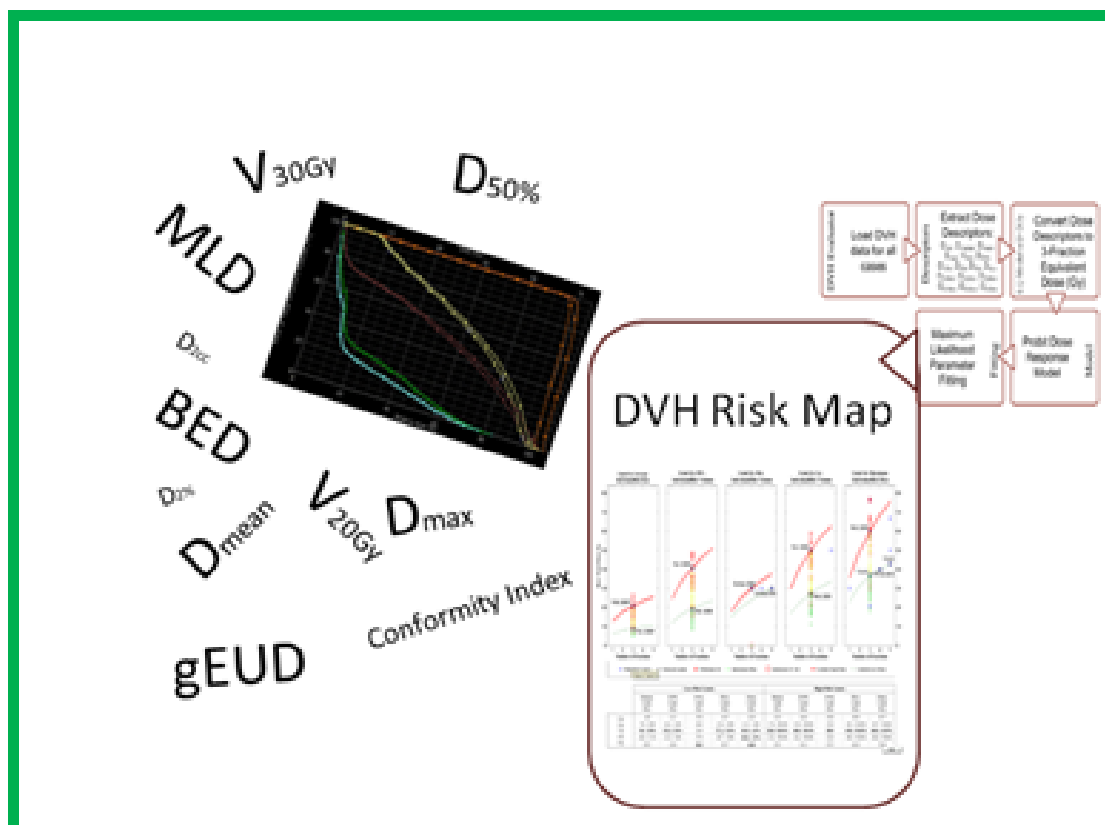


*verso ...
i “nuovi” limiti di dose per OARs
in radioterapia ipofrazionata*



A cura del
GRUPPO AIRO REGIONALE EMILIA ROMAGNA MARCHE
(coordinatore Giovanna Mantello)

VERSO I NUOVI LIMITI DI DOSE PER OARs IN RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA

Gruppo AIRO regionale EmiliaRomagna Marche Coordinatore

Giovanna Mantello SOD Radioterapia, AOU Ospedali Riuniti, Ancona

ESTENSORI:
Introduzione a DVH Risk Map Marco Valenti SOD Fisica Sanitaria Ospedali Riuniti Ancona
Midollo spinale Sara Costantini SOD Radioterapia Ospedali Riuniti Ancona
Nervi ottici e chiasma Lo Sardo Pierluigi U.O.C. di Radioterapia presso Azienda Ospedaliera di Parma
Orecchio-coclea Melissa Scricciolo - SOD Radioterapia Ospedali Riuniti Ancona
Nervi cranici (tranne I e VIII) Enrico Raggi Servizio di Radioterapia Maria Cecilia Hospital
Arterie carotidi Giorgia Timon U.O. di Radioterapia Oncologica "Giorgio Prodi" Arcispedale di S.M. Nuova - Azienda Ospedaliera Reggio Emilia
Encefalo Patrizia Ciammella U.O. di Radioterapia Oncologica "Giorgio Prodi" Arcispedale di S.M. Nuova - AO Reggio Emilia
Retina Massimo Gianni U.O. Radioterapia Oncologica presso Area Vasta 3- Macerata
Parete toracica / coste Francesca Cucciarelli SOD Radioterapia Ospedali Riuniti Ancona
Bronchi Francesca Cucciarelli SOD Radioterapia Ospedali Riuniti Ancona
Grossi vasi/aorta Lisa Vicenzi SOD Radioterapia Ospedali Riuniti Ancona
Intestino Elisa D'Angelo U.O.C. Radioterapia Oncologica Azienda Ospedaliero Universitaria- Policlinico di Modena
Esofago Mariangela La Macchia SOD Radioterapia Ospedali Riuniti Ancona
Duodeno Francesca Maurizi Ospedaliera "Osped ali Riuniti Marche Nord
Neoplasie pelviche : <ul style="list-style-type: none"> • Uretra Lisa Vicenzi SOD Radioterapia Ospedali Riuniti Ancona • Vescica Damiano Balestrini U.O. di Radioterapia Ospedale Bellaria – Bologna • Retto Giulia Ghigi e Cortesi Annalisa IRST Ospedale S. Maria delle Croci Reparto Radioterapia
Iprofrazionamento moderato ed estremo: definizione Giorgia Timon U.O. di Radioterapia Oncologica "Giorgio Prodi" Arcispedale di S.M. Nuova - AO Reggio Emilia
REVISORI
Sara Costantini SOD Radioterapia Ospedali Riuniti Ancona Francesca Cucciarelli SOD Radioterapia Ospedali Riuniti Ancona Lisa Vicenzi SOD Radioterapia Ospedali Riuniti Ancona

PRESENTAZIONE

I trattamenti ipofrazionati stereotassici sono ormai diffusamente impiegati per la cura di lesioni del distretto testa collo e body. Fino ad oggi, la letteratura non ha fornito documenti con esaustive indicazioni sui limiti di dose agli organi a rischio compresi o adiacenti ai volumi trattati con dose ipofrazionata. Spesso gli Autori si sono limitati a fornire semplici tabulazioni di dati, disomogenei, estrapolati dalla letteratura e non accompagnati da una stima di rischio di tossicità per un determinato livello di dose totale e/o dose per frazione. Il Gruppo regionale AIRO Emilia Romagna – Marche (ERM) ha inserito I “CONSTRAINTS DI DOSE AGLI ORGANI A RISCHIO NEI TRATTAMENTI IPOFRAZIONATI” come tema da sviluppare nell’anno 2016. A tal fine ha istituito un gruppo di studio che ha approfondito l’argomento ed ha organizzato, in collaborazione con la SOD di Radioterapia degli Ospedali Riuniti di Ancona, un corso di aggiornamento volto a favorire un confronto sul tema “**RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA: QUALI EFFETTI SUI TESSUTI SANI, COME CAMBIANO I CONSTRAINTS DI DOSE?** “ e a produrre materiale utile per la stesura di un documento di sintesi. Questa è la prima versione dell’elaborato, da integrare ed ottimizzare in base ai dati di letteratura che saranno disponibili in futuro.

I ringraziamenti per la realizzazione del documento vanno:

A tutto il CD AIRO regionale Emilia Romagna-Marche per il tempo che ha dedicato ad approfondire l’argomento ed alla stesura del testo: **Giovanna Mantello (Ancona), Coordinatore** , **Francesco Fiorica (Ferrara), Vicecoordinatore**, **Elisa D’Angelo (Modena), Segretario – Consigliere** ; **Consiglieri : Damiano Balestrini (Bologna Bellaria), Patrizia Ciammella (Reggio Emilia), Francesca Maurizi (Pesaro), Massimo Giannini (Macerata), Daniela Piva (Piacenza), Enrico Raggi (Maria Cecilia Hospital Cotignola), Giulia Ghigi (Meldola – Ravenna), Antonino Romeo (Meldola), Alessandra Guido (Bologna S.Orsola), Annalisa Venturini (Rimini), Pierluigi Lo Sardo (Parma).**

A **Giorgia Timon (Reggio Emilia), Cortesi Annalisa (Meldola, Ravenna), Mariangela La Macchia (Pesaro), Melissa Scricciolo (Ancona)** che hanno collaborato nella stesura di alcuni capitoli .

A **Patrizia Ciammella** che ha coordinato il lavoro del sottogruppo dedicato a studiare encefalo e testa collo.

A **Marco Valenti**, collega Fisico, per averci guidato nella comprensione dei DVH Risk Map.

Un ringraziamento particolare alle mie colleghe della Radioterapia di Ancona **Sara Costantini, Francesca Cucciarelli e Lisa Vicenzi** che, oltre aver collaborato alla stesura dei capitoli relativi agli argomenti a loro assegnati, hanno curato la **revisione** di tutto il Documento.

INDICE	Pag.
introduzione a DVH Risk Map Marco Valenti	5
midollo spinale Sara Costantini	9
nervi ottici e chiasma Lo Sardo Pierluigi	15
orecchio-coclea Melissa Scricciolo	24
nervi cranici (tranne I e VIII) Enrico Raggi	37
arterie carotidi Giorgia Timon	42
encefalo Patrizia Ciammella	49
retina Massimo Giannini	64
parete toracica / coste Francesca Cucciarelli	70
bronchi Francesca Cucciarelli	78
grossi vasi/aorta Lisa Vicenzi	86
intestino Elisa D' Angelo	94
esofago Francesca Cucciarelli e Mariangela La Macchia	107
duodeno Francesca Maurizi	116
neoplasie pelviche : <ul style="list-style-type: none"> • Uretra Lisa Vicenzi • vescica Damiano Balestrini • Retto Giulia Ghigi e Annalisa Cortesi 	126
Ipfrazioneamento moderato ed estremo: definizione Giorgia Timon	154

INTRODUZIONE A DVH RISK MAP

Marco Valenti

Nei lavori riportati nel numero di Aprile 2016 della rivista *Seminars in radiation oncology*⁶ vengono affrontate le problematiche relative ai limiti di dose da utilizzare per gli organi a rischio nell'ambito di trattamenti stereotassici con ipofrazionamento spinto. Il fine ultimo dei lavori sopra citati è quello di fornire al radioterapista uno strumento da utilizzare per l'attività clinica di routine.

Sebbene la Normal Tissue Complication Probability (NTCP) sia la metrica più adatta per la valutazione del rischio di tossicità, la scelta fatta dagli autori è stata quella di esprimere i criteri per la valutazione clinico-dosimetrica del piano in termini di limiti di dose (dose tolerance limits). Questo approccio è stato scelto in quanto i dose tolerance limit sono valori più "stabili" e privi di ambiguità se confrontati con i valori stimati di NTCP; per l'NTCP, infatti, i metodi di stima continuano a modificarsi nel tempo in relazione alle nuove conoscenze radiobiologiche acquisite. I limiti di dose presentati in questi lavori dovrebbero rappresentare, secondo gli autori, uno "*stable bridge between clinical practice and rigorous estimation theory*"¹.

A differenza di quanto è stato fatto in QUANTEC (Quantitative analysis of Normal Tissue Effects in Clinical)², nel quale sono stati riportati esclusivamente dati già pubblicati, in questo caso sono stati elaborati dei nuovi modelli dose risposta ricavati utilizzando, di volta in volta, i dati disponibili di una particolare istituzione. I modelli dose-risposta così creati hanno permesso di effettuare una stima del rischio anche per limiti di dose già pubblicati in altri lavori.

Gli strumenti che gli autori intendono fornire al radioterapista per valutare i limiti di dose per gli organi a rischio (OAR) sono le DVH risk map⁴ che verranno descritte in dettaglio di seguito.

La DVH risk map della singola costa⁴ è riportata quale esempio in figura 1. Nei grafici in figura viene rappresentato il valore del limite di dose in Gy in funzione delle numero di frazioni. Nelle tabelle vengono riportati i valori dei grafici e viene indicata una stima del rischio.

I dati clinici utilizzati per modellizzare le curve dose-risposta e poter stimare il rischio per i diversi valori di dose, frazionamento e volume dell'esempio in figura 1 sono tratti da Petterson et al.³

Nelle DVH risk map, nonostante si lavori con trattamenti ipofrazionati, non si utilizza la biological equivalent dose (BED), come potrebbe sembrare naturale, ma bensì la dose fisica. Questa scelta rientra nella logica di fornire dati privi di ambiguità, dato che il calcolo del BED dipende dal

modello e dai parametri radiobiologici scelti. Lo scopo principale dei grafici è quello di fornire una indicazione immediata sull'andamento dei limiti di dose in funzione al numero di frazioni.

Nei grafici sono riportate due curve associate rispettivamente all'alto rischio (curva rossa) e al basso rischio (curva verde) di tossicità. Il livello di rischio associato alle due curve dipende dall'OAR in questione. Ad titolo di esempio, per le coste (figura 1) abbiamo un alto rischio del 50% e un basso rischio del 5%⁴; livelli completamente diversi sono utilizzati per i nervi ottici per i quali l'alto rischio corrisponde al 1% e il basso rischio allo 0,5%⁵.

In figura 1 sono presenti 5 diversi grafici. Ogni grafico fornisce i limiti di dose per volumi diversi dell'OAR. La maggior parte dei limiti di dose viene espressa in termini di $D_{x(cc; \%)}$, definito in QUANTEC² come la minima dose ricevuta dal volume x (espresso in volume assoluto o percentuale) più "caldo" dell'OAR. La grandezza può essere facilmente ricavata dai Dose Volume Histogram (DVH). I volumi indicati sono molto piccoli e le dimensioni prese in esame dipendono di volta in volta dall'OAR in questione (ad esempio 30cc e 2cc per le coste⁴ e 0,2 e 0,05cc per i nervi ottici⁵). Queste scelte sono conseguenza del fatto che siamo nel contesto di trattamenti di volumi estremamente ridotti con dosi biologiche molto elevate: è quindi necessario focalizzare l'attenzione su un tipo particolare di danno di natura locale. Sono riportati anche limiti di dose per volumi più estesi (dose media per la singola costa⁴, $D_{50\%}$ per coste e nervi ottici⁵, equivalent uniform dose per l'esofago⁷). Questi limiti dovrebbero tenere in considerazione l'effetto bath and shower⁴ descritto dal gruppo di Kogel^{10,11,12}. L'effetto bath and shower non è ancora ben compreso e formalizzato e i limiti di dose imposti per questi volumi hanno carattere cautelativo.

Nei diversi grafici vengono inoltre riportati i limiti di dose già esistenti in letteratura (rombi azzurri). Possono essere riportati inoltre i dati clinici utilizzati per creare il modello radiobiologico (puntini rossi, gialli e verdi).

Nelle tabelle sono riportati i limiti di dose corrispondenti ai livelli di basso alto rischio per i diversi volumi. Ad ogni limite di dose viene associata una stima del rischio. Questi valori vengono calcolati a utilizzando il modello dose-risposta ricavato a partire dai dati clinici dell'istituzione scelta. Nella tabella sono riportati in grassetto i limiti di dose e le stime di rischio per i quali sono disponibili dati clinici "diretti" (nel caso della costa, il trial clinico di Petterson³ è stato condotto con trattamenti di 3 sedute e esistono pubblicazioni, RTOG 0915⁸ e TG 101⁹, che riportano la D_{max} per trattamenti di 4 e 5 sedute). In corsivo vengono riportati i limiti di dose e i valori di rischio ottenuti per estrapolazione dal modello (ovvero non supportati da dati clinici diretti). Se il valore estrapolato è troppo lontano dai valori clinici utilizzati nella creazione del modello dose-risposta viene omessa la stima del rischio.

In conclusione, i DVH risk map forniscono, per ogni singolo OAR, una notevole quantità di informazioni in relazione alla scelta del frazionamento e all'effetto volume e permettono una immediata stima del rischio. Tutte queste informazioni potranno guidare il radioterapista nella valutazione clinica dell'adeguatezza dosimetrica del piano di cura.

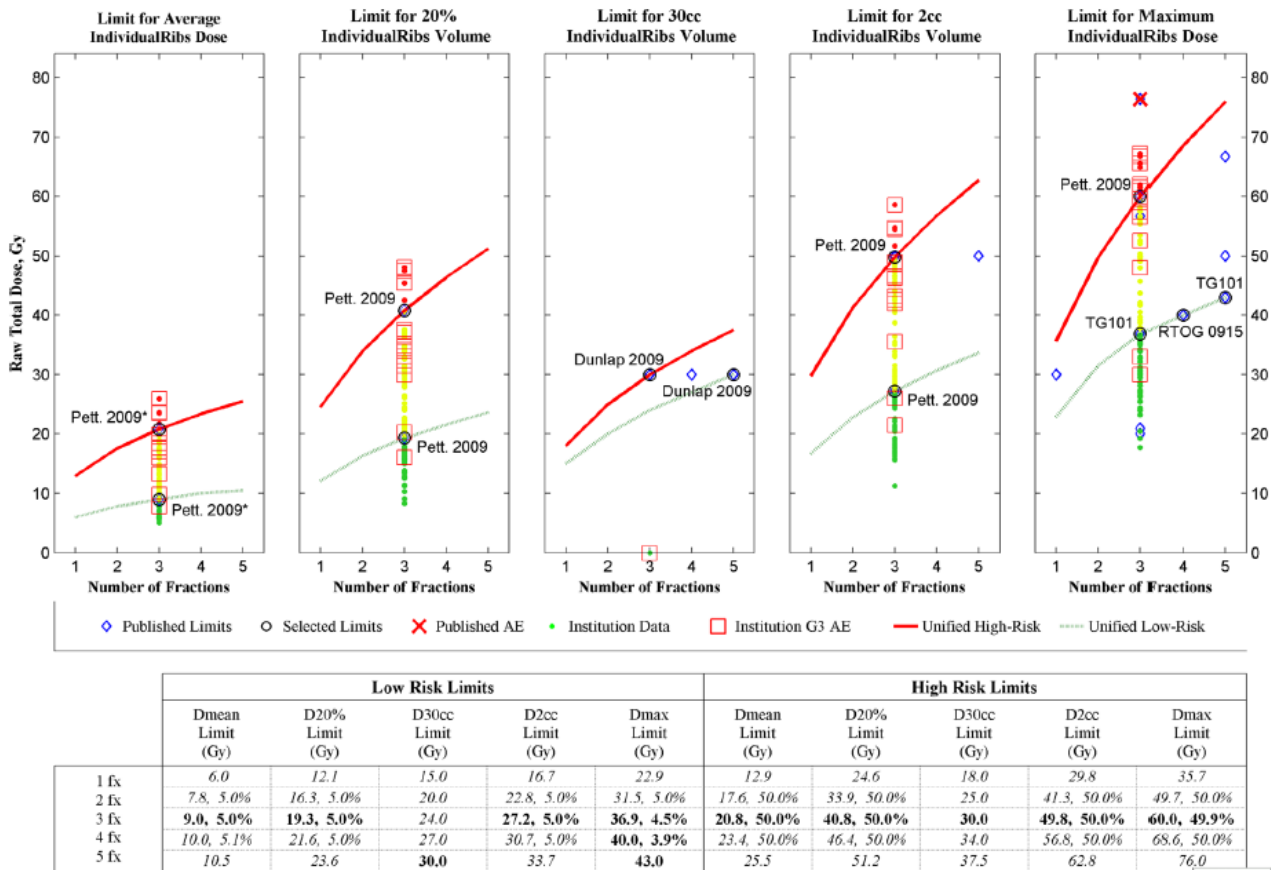


Figura 1: DVH risk map per la singola costa⁴. Nei grafici è rappresentata la dose fisica in funzione del numero di frazioni. Nei grafici sono riportate le curve rossa di alto (50%) e verde di basso (5%) rischio, i riferimenti ai limiti di dose già pubblicati (rombi azzurri) e i dati clinici utilizzati per creare il modello radiobiologico (pallini rossi se al di sopra dell'alto rischio, gialli se compresi nella zona tra alto e basso rischio, verdi se al di sotto del basso rischio). I pallini circondati da un quadrato indicano i casi per i quali si ha avuta tossicità. Nelle tabelle associate sono riportati i limiti di dose e i fattori di rischio calcolati o estrapolati dal modello radiobiologico dose-risposta. I diversi grafici e le diverse colonne della tabella corrispondono ai limiti di dose per volumi diversi dell'OAR.

Bibliografia

1. J. Grimm – “Dose Tolerance for Stereotactic Body Radiation Therapy” – Seminars in radiation Oncology – Vol 26 – n. 2 – 2016
2. L.B. Marks et al. “Guest editor’s introduction to QUANTEC. A user guide” – Int J Radiat Oncol Biol Phys – Vol 72 – suppl. 3 – 2010
3. Petterson et al. – “Radiation induced rib fractures after hypofractionated stereotactic body radiation therapy on non amll cell lung cancer: A dose volume-response analysis” – Radiother Oncol - vol 31- n. 3 – 2009
4. Asbell et al. – “Introduction and clinical overview of the DVH Risk Map” - Semin Radiat Oncol – vol. 26 – n. 2 – 2016
5. [5]Hiniker et al. –“Dose-Response Modeling of the Visual Pathway Tolerance to Single-Fraction and Hypofractionated Stereotactic Radiosurgery” - Semin Radiat Oncol – vol. 26 – n. 2 – 2016
6. [6] Semin Radiat Oncol – Vol 26 – n. 2 – 2016
7. [7]Nuyttens et al.-“ Esophageal Dose Tolerance in Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy”- Semin Radiat Oncol – vol. 26 – n. 2 – 2016
8. [8]Videtic et L.-“ Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Protocol 0915: A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer”- Int J Radiat Oncol Biol Phys – vol. 87 – n. 2 - 2013
9. [9] Benedict et al.-“ Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101”- Med. Phys- vol. 37 – n.8- 2010
10. [10] van der Kogel- “Dose-volume effects in the spinal cord”.- Radiother Oncol vol. n. 2- 1993
11. [11]Bijl HPet al.-“ Unexpected changes of rat cervical spinal cord tolerance caused by inhomogeneous dose distributions.” Int J Radiat Oncol Biol Phys- vol. 57- n.1- 2003
12. [12] Philippens et al.-”Bath and shower effect in spinal cord: The effect of time interval”- Int J Radiat Oncol Biol Phys-vol. 73- n.2 - 2009

MIDOLLO SPINALE

Sara Costantini

CENNI DI ANATOMIA

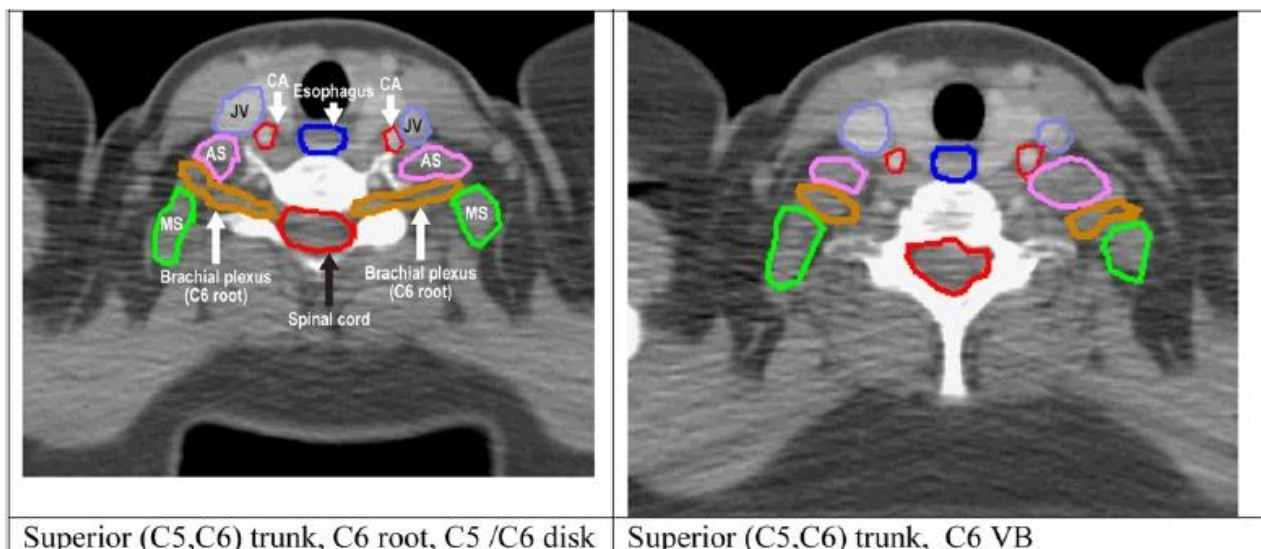
Il midollo spinale (MS) rappresenta la porzione più caudale del neurasse. Si continua cranialmente con il tronco dell'encefalo ed è connesso alla periferia da 33 paia di nervi spinali. A livello lombare si restringe nel cono midollare e continua con un lungo filamento fibroso (*filamento terminale*) a livello L1-L2.

Presenta due rigonfiamenti (*cervicale e lombare*) che corrispondono ai punti di emergenza dei nervi del *plesso brachiale* e del *plesso lombare*.

Il MS presenta un minor sviluppo rispetto ai suoi involucri osteofibrosi, per cui ciascun metamero o neuromero non corrisponde all'omonimo corpo vertebrale.

CONTOURING

Non esiste uniformità nella definizione del volume e dei limiti per la contornazione del MS. I protocolli RTOG in corso definiscono i limiti craniale e caudale 10 cm al di sopra ed al di sotto, rispettivamente, del PTV. Nel 2011 Kong FM et al. (1), hanno proposto di utilizzare per la contornazione i limiti ossei del canale spinale, dall'esofago al margine inferiore di L2. Ciò al fine di ridurre gli errori nella riproducibilità del volume.



TOSSICITA'

Il MS è un organo in serie per cui il danno anche ad una sola sub unità può compromettere la funzionalità di tutto l'organo. Inoltre, il MS non presenta la stessa radiosensibilità nei diversi tratti. Differenti studi hanno dimostrato che la sostanza bianca è la struttura più radiosensibile e poiché la sua quota decresce aumentando la distanza dall'encefalo, ne risulta che il midollo toracico è meno radiosensibile del midollo cervicale (2, 3).



Midollo cervicale



Midollo toracico

Il danno radio-indotto al MS è rappresentato dalla mielite, che è causata da lesioni all'endotelio ed ai vasi, da lesioni a livello delle cellule gliali o entrambi (4).

La mielite si può manifestare in vari gradi. Può essere asintomatica o divenire severa, con dolore, parestesie, deficit sensitivi, paralisi, incontinenza sfinterica, fino alla morte (5). Per mielopatia si intende una mielite di grado ≥ 2 secondo i criteri CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0, 2006), riassunti nella Tab. 1 (6).

Nervous system disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Movements involuntary	Mild symptoms	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by uncontrolled and purposeless movements.					
Myelitis	Asymptomatic; mild signs (e.g., Babinski's reflex or Lhermitte's sign)	Moderate weakness or sensory loss; limiting instrumental ADL	Severe weakness or sensory loss; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation involving the spinal cord. Symptoms include weakness, paresthesia, sensory loss, marked discomfort and incontinence.					

Tab. 1 CTCAE midollo spinale

La mielopatia radio-indotta raramente compare prima dei 6 mesi dal termine del trattamento radiante e, nella maggior parte dei casi, si manifesta entro 3 anni (7).

REVISIONE DELLA LETTERATURA E RACCOMANDAZIONI

Nel 2010 è stata pubblicato il documento QUANTEC con lo scopo di definire, per ogni organo a rischio, i limiti di dose, in caso di trattamento con frazionamento convenzionale, ipofrazionamento ed eventuale re-irradiazione.

Dall' analisi della Letteratura, la dose massima per avere un rischio di sviluppare mielopatia inferiore all'1% erano stati definiti essere < 13 Gy in frazionamento singolo e < 20 Gy in 3 frazioni (8).

In un articolo del 2011, Grimm J et al. hanno pubblicato i limiti di dose per ciascun organo in caso di trattamenti radianti ipofrazionati citando differenti studi presenti in Letteratura. Tali studi non sono stati analizzati statisticamente, ma gli autori si sono limitati ad elencarli in tabelle. Nel caso del MS sono riportati 40 studi con relativi 59 dati (9). Nella Tab. 2 sono elencati alcuni degli studi relativi ai limiti di dose per il MS.

<i>Organ</i>	<i># fx</i>	<i>Vol. cc</i>	<i>Vol. %</i>	<i>Vol. Limit (Gy)</i>	<i>Max Limit (Gy)</i>	<i>Refs.</i>	<i>#AE ≥G3</i>	<i># pts rx this dose</i>	<i># pts in study</i>	<i>Notes</i>	
Spinal Cord (cont'd.)	1	0.1		6.9		86,87	1		72	Ipsilateral hemiplegia and contralateral pain	
	1				13	7,70					
	1				12	71					
	1				10.6	86,87	1		72	After 5 months, classic Brown-Sequard syndrome	
	1	0.1		8.5		86,87	1		72	After 5 months, classic Brown-Sequard syndrome	
	1				10	7,88,89					
	1		100%	8		7					
	1		100%	10		7					
	1	0.35		10		24,25				RTOG 0631&0915	
	1	0.25		10		8					
	1	0.2		10		90					
	1	2.6		8		70					
	1	1.7		8		91					
	1	1.2		7		8,24,25				RTOG 0631 SBRT only, RTOG 0915	
	1	0.02		8		86,87	3		72	Ref (86) reports higher doses for 2 of these 3	
	1				5	50					
	2				25.6	86,88	1				Bilateral leg weakness & urinary retention
	2	0.1		24.7		86,88	1				Bilateral leg weakness & urinary retention
	3				30.9	86,87,90	1			55	Posterior column dysfunction, motor weakness
	3	0.1		27.8		86,87,90	1			55	Posterior column dysfunction, motor weakness
	3	8		16.5		6					
	3	1.7		24		87,90	1			55	Posterior column dysfunction, motor weakness
	3				24	39					For 'extreme cases' only
	3				22	8					
	3				21	51,67					Based on BED3=45Gy, but BED1=55Gy
	3				18.6	7					Median doses quoted, not limits
	3	0.25		18		8					
	3	0.1		16.3		7					Median doses quoted, not limits
	3	1.2		11.1		8					
	3	1		8.5		7					Median doses quoted, not limits
3	2		6.9		7					Median doses quoted, not limits	
3	5		4.1		7					Median doses quoted, not limits	
3				18	6,27,39,45,46					RTOG 0618	
3				15	53,62,63,64,65						
4				26	26,54,68						
4				26	25					RTOG 0915	
4				25	27						
4	1		20		27,28						

Tab. 2 Studi relativi alla dose al MS in trattamenti ipofrazionati

Di recente, Grimm et al, hanno pubblicato un articolo relativo all'applicazione del DVH Risk Map al MS (10). Per la elaborazione del DVH Risk Map, gli autori hanno analizzato i dati di un lavoro di Gibbs et al. in quanto era risultato essere l'unico in Letteratura in cui i valori del DVH di ciascun paziente veniva correlato con la rispettiva tossicità osservata (11).

Nel lavoro, Gibbs analizza 74 pazienti trattati per 102 lesioni dal 1996 al 2005.

In 101 lesioni la dose somministrata era stata di 16-25 Gy in 1-5 fr (dose/ fr range 7-20 Gy), in una sola lesione di 14 Gy in 4 frazioni. Gli AA avevano riportato solo 3 eventi avversi ed in 2 di questi 3 casi, i pazienti erano stati sottoposti ad un precedente trattamento radiante.

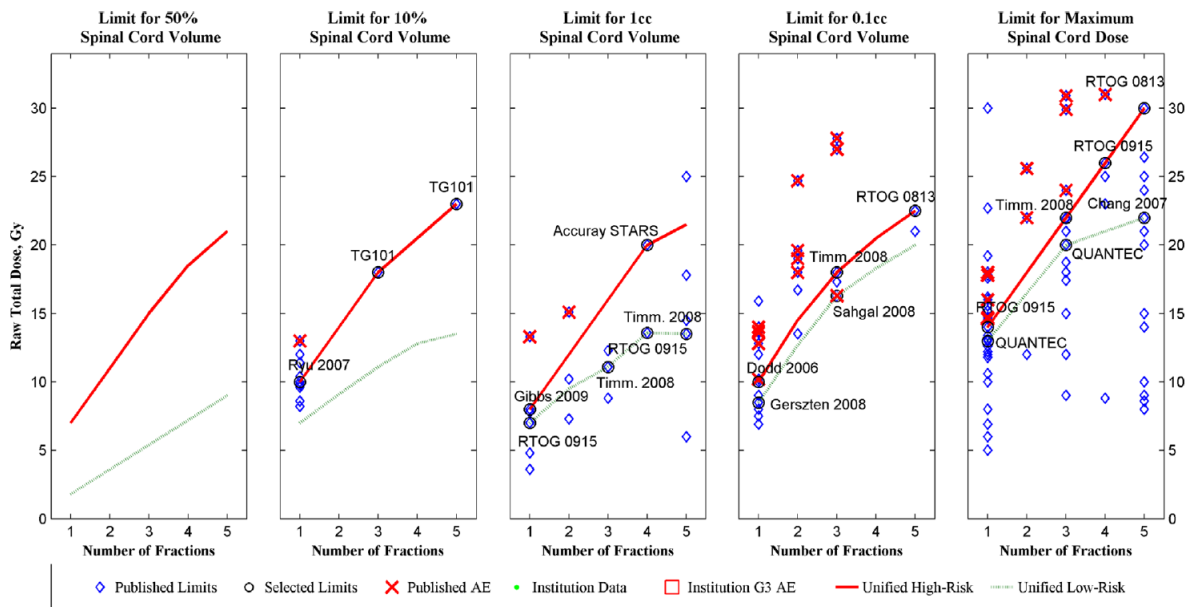
Il lavoro di Gibbs presenta dei limiti, primo fra tutti il breve follow-up, con una mediana di 9 mesi (range, 0-33 mesi).

Dalle curve dei DVH analizzati, Gibbs et al. hanno interpolato le dosi ai 3 volumi D1CC, D0.1CC e Dmax per la definizione del modello dose-risposta

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-x^2/2} dx$$

Tale modello è stato poi applicato ad altri dati presenti in Letteratura per il calcolo della stima del rischio di danno e l'elaborazione del DVH Risk Map, rappresentato nella Tab. 3.

Nel caso del MS sono stati definiti rischio alto e basso di sviluppare mielopatia se < 3% ed all'1%, rispettivamente.



	Low Risk Limits					High Risk Limits				
	D50% Limit (Gy)	D10% Limit (Gy)	D1cc Limit (Gy)	D0.1cc Limit (Gy)	Dmax Limit (Gy)	D50% Limit (Gy)	D10% Limit (Gy)	D1cc Limit (Gy)	D0.1cc Limit (Gy)	Dmax Limit (Gy)
1 fx	1.8	7.0	7.0, 0.1%	8.5, 0.1%	13.0, 0.9%	7.0	10.0	8.0, 0.2%	10.0, 0.2%	14.0, 1.6%
2 fx	3.6	9.1	9.5, 0.1%	12.7, 0.1%	16.5, 0.6%	11.0	14.0	12.0, 0.4%	14.5, 0.3%	18.0, 1.1%
3 fx	5.4	11.1	11.1, 0.1%	16.3, 0.2%	20.0, 0.7%	15.0	18.0	16.0, 0.9%	18.0, 0.4%	22.0, 1.3%
4 fx	7.2	12.8	13.6, 0.2%	18.3, 0.2%	21.0, 0.5%	18.5	20.5	20.0, 2.2%	20.5, 0.4%	26.0, 1.8%
5 fx	9.0	13.5	13.5, 0.1%	20.0, 0.2%	22.0, 0.4%	21.0	23.0	21.5, 2.0%	22.5, 0.4%	30.0, 2.6%

Tab. 3 DVH Risk Map relativi al MS

Bibliografia

1. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1442-1457.
2. Schultheiss TE. The radiation dose-response of the human spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1455-1457.
3. Adamuis-Gorka M, Brahme A, Mavroidis P, et al. Variation in radiation sensitivity and repair kinetics in different parts of the spinal cord. *Acta Oncologica* 2008; 47: 928-936.
4. Coderre JA, Morris, GM, Micca PL, et al. Late effects of radiation on the central nervous system: role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. *Radiat Res* 2006; 166: 495-503.
5. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, et al. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1093-1112.
6. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. 2003.
7. Abbatucci JS, DeLozier T, Quint R, et al. Radiation myelopathy of the cervical spinal cord. Time, dose, and volume factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4: 239-248.
8. Kirkpatrick JP, Van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S42-S49.
9. Grimm J, LaCouture T, Croce R, et al. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J of Applied Clinical Medical Physics* 2011; 12: 267-292.
10. Grimm J, Sahagal A, Soltys SG, et al. Estimated Risk Level of Unified Stereotactic Body Radiation Therapy Dose Tolerance Limits for Spinal Cord. *Seminars in Radiation Oncology* 2016; 26: 165-171.
11. Gibbs IC, Kamnerdsupaphon P, Ryu MR, et al. Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases. *Radiother Oncol* 2007; 82: 185-190.

NERVI OTTICI E CHIASMA OTTICO

Pier Luigi Losardo

CENNI DI ANATOMIA

I nervi ottici costituiscono il II paio dei nervi cranici e rappresentano, sul piano funzionale, la prosecuzione del 2° neurone di conduzione, essendo formato dalla confluenza delle fibre ottiche. Il nervo ottico si estende per una lunghezza di 35-55 mm, dalla retina al chiasma ottico. *Fig 1*

Nel suo segmento possono distinguersi quattro segmenti: intraoculare (comprendente la testa del nervo o papilla ottica), intraorbitario (lungo 20-25 mm), intracanicolare (compreso nel canale ottico) e intracranico (1).

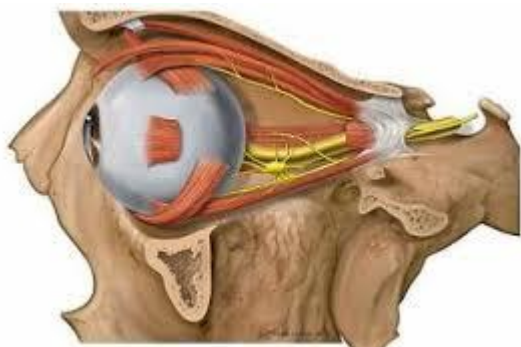


Fig.1: Nervo ottico

Il chiasma ottico è una struttura a sezione ovalare, formata anteriormente dai due nervi ottici che vi confluiscono e posteriormente dall' inizio dei tratti ottici che ne derivano. A livello del chiasma si ha la decussazione parziale delle fibre ottiche che originano dagli emicampi retinici nasali di ogni occhio e parte di quelle maculari si incrociano e si uniscono a quelle provenienti dagli emicampi retinici temporali dell' occhio controlaterale. Il chiasma ottico è situato sul dorso della sella turcica ed è in rapporto superiormente con la lamina del III ventricolo, lateralmente con l' arteria carotide interna, posteriormente con il tuber cinereum e inferiormente con l' ipofisi (1). *Fig 2.*

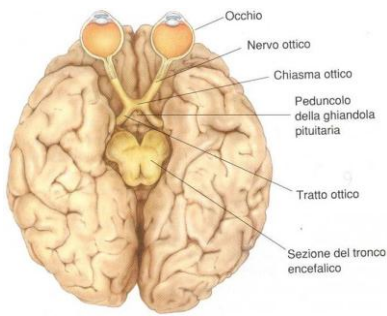


Fig 2: Anatomia del chiasma ottico

CONTOURING

Un punto fondamentale nella pianificazione radioterapica dei tumori cerebrali è la corretta individuazione degli organi a rischio intracranici.(2) È necessario identificare tali strutture sia su immagini TC che RM. Fig 3

CHIASMA OTTICO: le strutture che devono essere identificate per contornare correttamente il chiasma sono:

- canale ottico;
- processo clinoido anteriore dello sfenoide;
- arteria carotide interna;
- il peduncolo ipofisario o il recesso infundibolare.

TRATTO OTTICO: il tratto ottico è visibile con TC convenzionale o RM per solo 1-2 cm posteriormente al chiasma ottico prima che le fibre ottiche si estendano al restante parenchima cerebrale.

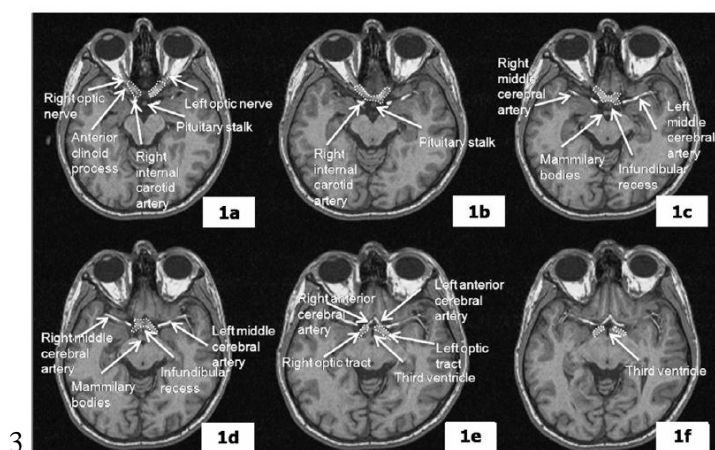


Fig 3: Regione del chiasma ottico in sequenze RM T1 pesate con mdc.

TOSSICITA'

I potenziali effetti collaterali sono quelli riconducibili alla neuropatia ottica radioindotta (RION) con deficit della vista che può arrivare alla cecità completa dell'occhio irradiato. Fig 4

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)
Publish Date: August 9, 2006

Eye disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Optic nerve disorder	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	Limiting vision of the affected eye (20/40 or better)	Limiting vision in the affected eye (worse than 20/40 but better than 20/200)	Blindness (20/200 or worse) in the affected eye	-

Definition: A disorder characterized by involvement of the optic nerve (second cranial nerve).

REVISIONE DELLA LETTERATURA

I pazienti con tumori adiacenti ai nervi ottici e al chiasma generalmente non sono candidati a trattamenti di radiochirurgia stereotassica in un'unica frazione (SRS) a causa del rischio di neuropatia ottica radioindotta (Radiation-induced optic neuropathy (RION)). Per tumori entro 3 mm dalle strutture ottiche il rischio di RION è infatti molto alto. Storicamente la dose massima (Dmax) di tolleranza del nervo ottico è sempre stata considerata di 8 Gy in una singola frazione. In considerazione del rischio elevato di RION nei pazienti trattati con una singola dose, in questo setting di pazienti si preferiscono i trattamenti stereotassici (f-SRS) ipofrazionati con 2-5 frazioni.

Diversi studi sono stati fatti a riguardo ma tutt'ora non esistono constraints di dose validati.

Radiochirurgia stereotassica (SRS) in singola frazione

Tishler et al. analizzarono 62 pazienti trattati con SRS in singola frazione per meningiomi del seno cavernoso; 17 di coloro che ricevettero una dose massima (Dmax) all'apparato ottico > 8 Gy svilupparono un deficit visivo per cui fu proposta una dose massima di 8 Gy in singola frazione per l'apparato ottico (1). Girkin et al. riportarono il caso di 4 pazienti che avevano sviluppato RION dopo SRS con Dmax di 7-14 Gy (3).

Leber et al. non riportarono invece casi di RION dopo SRS in singola frazione per Dmax all' apparato ottico < 10 Gy, ma riportarono un rischio del 27% di RION per Dmax di 10-15 Gy e del 78% per Dmax >15 Gy (4).

In considerazione di quanto segnalato in questi primi dati di Letteratura, nei trattamenti di SRS in singola frazione, si ritenne che una Dmax < 8 Gy all' apparato ottico fosse tale da rendere accettabile il rischio di RION.

Studi successivi però hanno riportato casistiche di pazienti trattati con Dmax più alte.

Ove et al. hanno valutato 20 pazienti che avevano ricevuto una Dmax media di 9 Gy, nessuno dei quali sviluppò apparente RION ai test del campo visivo (5). In un'altra casistica, in 100 Pazienti trattati per meningiomi del seno cavernoso, 1 paziente sviluppò RION con una Dmax di 8,6 Gy alle vie ottiche di (6).

Ottantotto pazienti trattati con SRS per meningiomi del basicranio non svilupparono RION con una Dmax di 10 Gy (range: 1-16 Gy) (7).

Stafford et al. segnarono poi un rischio del 1,1% di RION per pazienti trattati con Dmax fino a 12 Gy sulle vie ottiche (8). Gli autori in una successiva revisione dei dati riportarono un rischio di RION < 1% per una Dmax < 12 Gy (8).

In un report concernente 31 pazienti trattati per adenomi ipofisari, un paziente sviluppò deficit visivo con una Dmax di 7,4 Gy alle vie ottiche (9).

In 133 pazienti trattati con SRS in singola frazione per adenomi ipofisari, Pollock et al. hanno riportato un rischio di neuropatia ottica a 12 Gy con CI del 95% di 0%-13.9% (10).

Mayo et al. hanno indicato quale dose limite per le vie ottiche nei trattamenti SRS in singola frazione la dose di 12 Gy (11).

In un recente articolo, Hiniker et al. riportano i dati relativi a 262 Pazienti trattati con SRS in singola frazione o con radioterapia stereotassica ipofrazionata (f-SRS) per tumori adiacenti alle vie ottiche (entro 3 mm). La prescrizione media di dose è stata di 18 Gy (range, 12-25 Gy) in una frazione, 24 Gy (range, 18-33 Gy) in 3 frazioni, 25 Gy (range, 18-40 Gy) in 5 frazioni. La Dmax media al nervo ottico è stata 7.6 Gy (range, 1.9-12.4Gy) in 1 frazione, 13.4 Gy (2.7-23.3Gy) in tre frazioni e 19.6 Gy (38-29.4 Gy) in 5 frazioni. La media del numero di frazioni è stata di 3; tutte le dosi sono state poi convertite all'equivalente di dose a 3 frazioni, utilizzando un α/β di 2. Sono state analizzate quindi i seguenti parametri: Dmin, Dmediana, Dmedia, Dmax, V30, V25, V20, V15, V10, V5, D50%, D10%, D5%, D1cc, D0,5cc, D0,25cc, D0,20cc, D0,10cc, D0,05cc, D0,03cc. Dei 262 pazienti analizzati, 2 pazienti (0.8%) hanno presentato una perdita della vista in un occhio in assenza di progressione della malattia. In entrambi i casi si trattava di meningiomi trattati con 25 Gy in 5 frazioni, con una Dmax di 19.2 e 22.2Gy, rispettivamente. In conclusione in 262 pazienti con tumori

periotici trattati con SRS, il rischio di complicanze è stato inferiore all'1%. Questi dati supportano i precedenti constraints di dose non validati: Dmax 12 Gy in 1 frazione, 19.5 Gy in 3 frazioni e 25 Gy in 5 frazioni (12).

In uno studio della Mayo Clinic su 88 pazienti trattati con SRS per meningioma della base cranica non è stato descritto nessun caso di RION con una Dmax di 10 Gy (range, 1-16 Gy) (13).

In studio su 222 pazienti trattati con SRS per lesioni periotiche, solo 1 paziente ha presentato una cecità unilaterale ricevendo una Dmax di 12.8 Gy. Gli autori hanno pertanto suggerito un rischio di RION <1% con una dose massima <12 Gy (14).

Iwata e co-autori (15,16) hanno descritto 43 casi di craniofaringioma trattati con una SRS o f-SRS. La dose erogata è stata di 14.3 Gy in una singola frazione, di 21 Gy in 3 frazioni o 25 Gy in 5 frazioni. Nessun paziente ha presentato una RION, ma i dati dosimetrici non sono stati riportati. Questo gruppo ha inoltre riportato degli eccellenti outcomes con un ipofrazionamento in casi di pazienti trattati per adenoma pituitario, riportando una minima tossicità con una massima dose media al nervo ottico di 19.9 Gy in 5 frazioni e una dose massima al chiasma di 20.3 (range, 1.4-25 Gy). Anche in questo caso i dettagli dosimetrici non sono stati riportati.

Radiochirurgia stereotassica ipofrazionata (f-SRS)

L' utilizzo di un trattamento ipofrazionato è mirato a ridurre il rischio di tossicità nelle lesioni che per prossimità alle vie ottiche richiedano una Dmax alle vie ottiche che in singola frazione sarebbe a elevato rischio di RION.

In una serie di 23 pazienti trattati con una dose al margine di 22 Gy in 4 frazioni con Dmax alle vie ottiche di 12.8-20.8 Gy, non è stato riportato deterioramento della vista in nessun paziente (17).

In un' altra serie di 20 pazienti trattati per adenomi in sede perichiasmatica con 25 Gy in 5 frazioni e Dmax mediana al chiasma di 23.3 Gy (range, 18.3-25.1 Gy), Killory et al. hanno riportato visione intatta in tutti i pazienti e miglioramento del visus in 3 pazienti (18).

Hiniker et al. concludono un loro recente articolo suggerendo che esiste un rischio di RION < 1 % per Dmax alle vie ottiche < 19.5 Gy in 3 frazioni e < 25 Gy in 5 frazioni per f-SRS (13).

Timmerman suggerisce un rischio di RION < 1 % per una Dmax per le vie ottiche di 19.5 in 3 frazioni (19).

L' AAPM Task Group individua un rischio di RION < 1 % per una Dmax di 25 Gy in 5 frazioni.

PRESCRIZIONE E RACCOMANDAZIONI

In considerazione dell' importante morbilità conseguente all' insorgenza di RION, è fondamentale ridurre al minimo la Dmax a nervi ottici e chiasma.

Per SRS in singola seduta, il rischio di RION sembra essere molto basso per Dmax < 8 Gy, mentre è probabile che il rischio aumenti progressivamente dagli 8 ai 12 Gy, restando comunque < 1%.

Per f-SRS, il rischio di RION appare essere < 1 % per Dmax di 19.5 Gy in 3 frazioni e di 25 Gy in 5 frazioni.

E' importante ricordare che esistono condizioni che possono ridurre la tolleranza delle vie ottiche. La condizione delle vie ottiche prima del trattamento può infatti influire sulla funzione visiva post-trattamento. Infatti, studi animali hanno mostrato che un nervo ottico compresso è più sensibile a RION indotta da SRS che un nervo non compresso (20). Inoltre, una chirurgia precedente a SRS può aumentare il rischio di RION (21).

1 frazione		3 frazioni		5 frazioni	
Dmax (Gy)	Rischio stimato (%)	Dmax (Gy)	Rischio stimato(%)	Dmax(Gy)	Rischio stimato(%)
8	0.1	16	0.3	20	0.3
10	0.3	18	0.5	22.5	0.5
12	0.7	20	0.8	25	0.8
14	1.6	22	1.3	27.5	1.3
15	2.3	24	1.9	30	1.9

Rischio stimato di neuropatia ottica radio-indotta con comuni livelli di Dmax del Nervo Ottico (13)

N. di frazioni	Dmax per 1% di rischio (Gy)	Dmax per 2% di rischio (Gy)	Dmax per 3% di rischio (Gy)	Dmax per 5% di rischio (Gy)
1	12.7	14.6	15.9	17.5
2	17.5	20.2	21.9	24.2
3	20.9	24.2	26.3	29.1
4	23.7	27.5	29.9	33.1
5	26.1	30.3	32.9	36.6

Dmax nervo ottico e corrispondente valore in percentuale del rischio dell'1%,2%,3% e 5% del rischio di neuropatia ottica radioindotta (13).

BIBLIOGRAFIA

1. Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, et al: Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1993, 27 (2): 215-221.
2. Scoccianti S, Detti B, Gadda D et al: Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and children: a radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice. *Radiother and Oncol*; 2015, 114: 230-238.
3. Girkin CA, Comey CH, Lunsford LD, et al: Radiation optic neuropathy after stereotactic radiosurgery. *Ophthalmology*; 1997, 104 (10):1634-1643.
4. Leber KA, Bergloff J, Pendl G: Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*; 1998, 88(1): 43-50.
5. Ove R, Kelman S, Amin PP, et al: Preservation of visual fields after perisellar gamma-knife radiosurgery. *Int J Cancer*; 2000 90(6):343-350.
6. Skeie BS, Enger PO, Skeie GO, et al: Gamma knife surgery of meningiomas involving the cavernous sinus: Long-term follow-up of 100 patients. *Neurosurgery* ; 2010, 66(4): 661-668.
7. Morita A, Coffey RJ, Foote RL, et al: Risk of injury to cranial nerves after gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: Experience in 88 patients. *J Neurosurg*; 1999, 90(1): 42-49.
8. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, et al: A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2003, 55(5): 1177-1181.
9. Grant RA, Whicker M, Llewa R, et al: Efficacy and safety of higher dose stereotactic radiosurgery for functional pituitary adenomas: A preliminary report. *World Neurosurg*; 2014, 82(1-2): 195-201.
10. Pollock BE, Link MJ, Leavitt JA, et al: Dose-volume analysis of radiation-induced optic neuropathy after single-fraction stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*; 2014, 75(4): 456-460.
11. Mayo C, Martel MK, Marks LB, et al: Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2010, 76(suppl 3): S28-S35.
12. Hiniker SM, Leslie AM, Choi CI, et al: Dose-Response Modeling of the Visual Pathway Tolerance to Single-Fraction and Hypofractionated Stereotactic Radiosurgery. *Semin Radiat Oncol*; 2016, 26:97-104.
13. Monta A, Coffey RJ, Foote RL, et al: Risk of injury to cranial nerves after gamma Knife radiosurgery for skull base meningiomas. Experience in 88 patients. *J Neurosurg*; 1999, 90(1): 42-49.

14. Leavitt JA, Stafford SI, Link MJ et al. Long-term evaluation of radiation induced optic neuropathy after single-fraction stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2013, 87(3): 524-527.
15. Iwata, Tatewaki K, Inoue M et al: Single and hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for nasopharyngioma. *J Neurooncol*; 2012, 106(3): 571-577.
16. Iwata H, Sato K, Tatewaki K et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for non-functioning pituitary adenoma. High local control with low toxicity *Neur Oncol*; 2011, (13): 916-922.
17. Jo KI, Im YS, Kong DS, et al: Multisession Gamma Knife surgery for benign orbital tumors. *J Neurosurg*; 2012, 117(suppl): 102-107.
18. Killory BD, Kresl JJ, Wait SD, et al: Hypofractionated CyberKnife radiosurgery for perichiasmatic pituitary adenomas: Early results. *Neurosurgery*; 2009, 64(suppl 2): A19-A25.
19. Timmerman RD: An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol*; 2008, 18 (4): 215-222.
20. Deng X, Yang Z, Liu R, et al: The maximum tolerated dose of gamma radiation to the optic nerve during gamma knife radiosurgery in an animal study. *Stereotact Funct Neurosurg*; 2013, 91(2): 79-91.
21. Leber KA, Bergloff J, Langmann G, et al: Radiation sensitivity of visual and oculomotor pathways. *Stereotact Funct Neurosurg*; 1995, 64(suppl 1): 233-238.

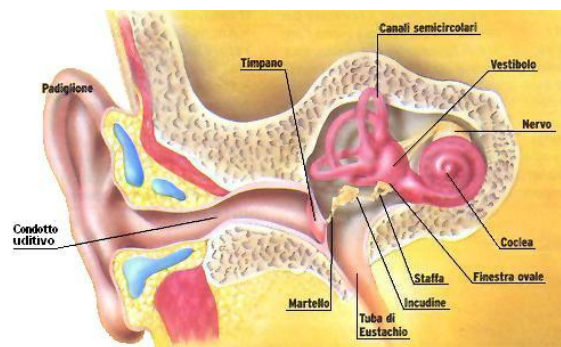
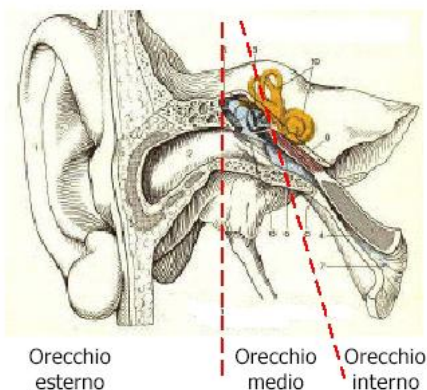
COCLEA

Melissa Scricciolo

ANATOMIA

L'orecchio umano consta di tre parti:

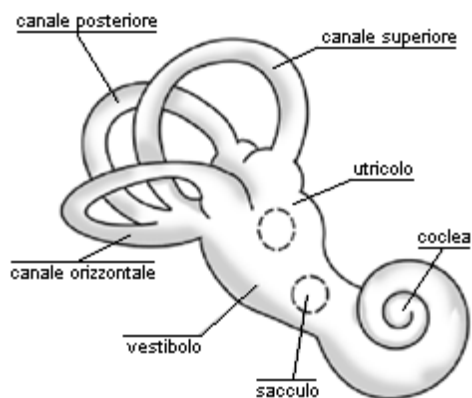
- orecchio esterno: consiste nel padiglione auricolare e nel condotto uditivo esterno. Il primo ha una struttura cartilaginea e una superficie laterale irregolare per la presenza di multiple pieghe, rivestita dalla cute. Esso raccoglie i suoni e li convoglia al condotto uditivo esterno. Questo è piccolo cunicolo con pareti lisce provviste di peli e di ghiandole sebacee il cui secreto ha funzione protettiva.
- orecchio medio: è una cavità piena di aria scavata all'interno dell'osso temporale. Questa cavità è costituita dal timpano che è una sottile membrana sensibile alle onde sonore. Le vibrazioni qui raccolte vengono trasmesse a tre ossicini: il martello, direttamente a contatto con la membrana del timpano, l'incudine e la staffa. Quest'ultima prende contatto con il labirinto. I tre ossicini sono contenuti nella cassa del timpano, che comunica all'esterno attraverso un piccolo canale lungo 3-4 cm, la Tromba di Eustachio [12], che sbocca nel faringe.
- orecchio interno: consiste in una serie di cavità scavate all'interno dell'osso temporale, dette labirinto osseo, le quali contengono al loro interno delle strutture membranose che ne ripetono la forma, chiamate labirinto membranoso.



Queste cavità sono riempite da fluidi che sono: la perilinfa posta tra il labirinto osseo e quello membranoso, e l'endolinfa che riempie il labirinto membranoso.

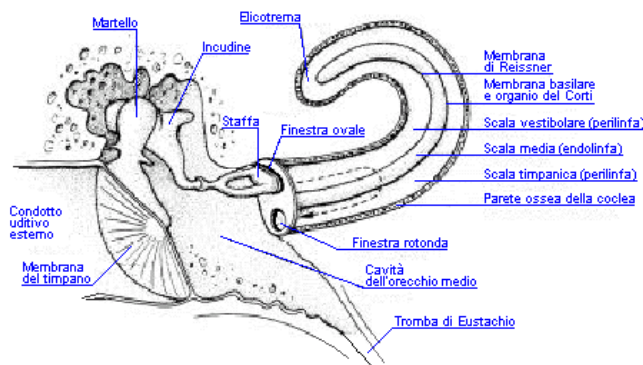
Il labirinto osseo è composto dal vestibolo, la chiocciola e i tre canali semicircolari [9] in cui si trovano i recettori dell'equilibrio o recettori stato-cinetici. La scala vestibolare presenta inoltre due aperture: la finestra ovale [5] e la finestra rotonda.

Il labirinto membranoso è formato dall'utricolo e dal sacculo contenuti all'interno del vestibolo, dal condotto cocleare all'interno della coclea e dai canali semicircolari membranosi all'interno di quelli ossei. Dal punto di vista funzionale il labirinto membranoso viene distinto in labirinto posteriore (comprendente i canali semicircolari membranosi, l'utricolo, il sacculo e il condotto endolinfatico) che opera nell'informazione propriocettiva stato cinetica, e in labirinto anteriore (comprendente il condotto cocleare) che presiede alla recezione e alla trasmissione dei messaggi sonori. Il vestibolo è situato tra la coclea ed i canali semicircolari e comunica con l'orecchio medio per mezzo della finestra ovale. L'utricolo ed il sacculo contengono sulle loro pareti cellule provviste di ciglia sulle quali è posta una membrana entro la quale sono situati piccoli cristalli di carbonato di calcio detti otoliti. Gli otoliti rendono la membrana sensibile alla forza di gravità quindi la flettono in maniera diversa quando il corpo cambia posizione determinando la flessione delle ciglia. Le cellule ciliate sono collegate con le fibre nervose che appartengono al nervo vestibolare (porzione del nervo acustico, ottavo dei 12 nervi cranici). Il movimento della testa causa il contatto tra la membrana e le ciglia, causando l'attivazione della cellula cigliata, la quale stimola i recettori nervosi in modo che il nervo conduce gli impulsi al cervello dove vengono elaborate le sensazioni legate alla forza di gravità ed i riflessi di raddrizzamento (che consistono in risposte muscolari tendenti a ripristinare la normale posizione del corpo e delle sue parti quando questa sia stata alterata).



La coclea forma la parte anteriore del labirinto osseo, assomiglia al guscio di una lumaca e consiste di un canale spirale avvolto attorno ad un nucleo osseo di forma conica, detto anche modiolo. Medialmente la coclea corrisponde al fondo del meato acustico interno; lateralmente è in rapporto con la parete mediale del cavo del timpano. Nello spessore del modiolo sono scavati numerosi canali longitudinali, percorsi da filamenti del nervo cocleare. Attorno al modiolo si avvolge il

canale spirale che descrive una serie di spire di calibro progressivamente decrescente e viene suddiviso in una scala timpanica e una scala vestibolare. All'interno del condotto cocleare, lungo tutta la sua lunghezza è appoggiato l'organo del Corti. Quest'ultimo contiene i recettori acustici del labirinto anteriore: la sua funzione consiste nell'analisi dei suoni che a livello della chiocciola vengono trasformati in vibrazioni della perilinfa e dell'endolinfa. Esso risulta essere costituito dalle cosiddette cellule di sostegno e dai recettori, un doppio ordine di cellule acustiche ciliate, interne e esterne situate rispettivamente in posizione mediale e laterale rispetto alla galleria del Corti, le quali sono in contatto con le cellule nervose che fanno parte del nevo vestibolo cocleare. Di lì il segnale, nella coclea trasformato da energia cinetica in energia elettro-chimica, giunge all'area acustica della corteccia cerebrale e poi al lobo temporale del cervello dove avviene la decodificazione dell'impulso elettrico e si giunge così alla percezione del suono.



Il labirinto membranoso è innervato dal nervo acustico il quale risulta costituito da un tronco destinato al labirinto anteriore (nervo cocleare) e da un tronco destinato al labirinto posteriore (nervo vestibolare) che insieme formano l' VIII° paio di nervi cranici o nervo stato-acustico.

Il nervo cocleare prende origine dalle cellule neuronali bipolari del ganglio spirale del Corti situato nel canale spirale del modiolo. I prolungamenti centrali attraversano il meato acustico interno dove si accollano insieme a costituire il vero tronco del nervo cocleare, il quale contrae stretti rapporti in questo punto con i nervi vestibolare, intermedio e faciale propriamente detto. Il nervo cocleare raggiunge pertanto la fossetta sopraolivare e penetra nel ponte dove raggiunge i nuclei cocleari ventrale e dorsale posti nel midollo allungato e nel ponte di Varolio.

I prolungamenti periferici, molto più brevi, si portano all'Organo del Corti.

Il nervo vestibolare prende origine dalle cellule bipolari dl ganglio vestibolare (dello Scarpa) situato sul decorso del nervo, in prossimità del fondo del meato acustico interno. Le fibre centripete delle cellule di questo ganglio si portano alla fossetta sopraolivare, insieme con il nervo cocleare, e

raggiungono i nuclei vestibolari situati nel bulbo. Le fibre periferiche invece, presso il fondo del meato acustico interno, si raggruppano a formare i due rami di divisione del nervo vestibolare (superiore e inferiore). Il ramo superiore attraversa l'area vestibolare superiore e dà i nervi utricolare, ampollare superiore e laterale; il ramo inferiore attraversa l'area vestibolare inferiore e dà il nervo sacculare e il nervo ampollare posteriore.

TOSSICITA'

La radioterapia ipofrazionata può danneggiare la coclea e/o il nervo stato acustico comportando sintomi come vertigini e/o perdita dell'udito di natura neurosensoriale (SNHL) con una risultante compromissione della qualità della vita²⁻⁵.

L'ipoacusia neurosensoriale (SNHL) è tradizionalmente definita come un aumento significativo della soglia di conduzione ossea (BCT) per le frequenze fondamentali del linguaggio parlato: (0,5-4,0 kHz), in un test audiometrico. La funzionalità uditiva dopo radiocirurgia (SRS) per VS viene valutata utilizzando la Gardner-Robertson hearing scale (GRHS)⁷ fig.1 che comprende PTA e punteggi di discriminazione vocale (SD)⁶.

HEARING FUNCTION				
SCALE	GRADE	DESCRIPTION	PURE-TONE AVERAGE	SPEECH-DISCRIMINATION SCORE
			decibels	percent
Gardner-Robertson	1	Good to excellent	0-30	70-100
	2	Serviceable	31-50	50-69
	3	Nonserviceable	51-90	5-49
	4	Poor	91-100 (maximum)	1-4
	5	None	Not testable	0

Fig. 1

È facile pensare che la perdita dell'udito post-RT stereotassica sia un evento avverso causato quasi esclusivamente dal danno a carico dell' VIII nervo cranico. Anche se in alcuni casi può essere vero, recenti teorie suggeriscono che l'orecchio interno contiene una ricca rete di strutture sensibili alla radioterapia il cui danno può portare ad una perdita dell'udito¹. Per quanto riguarda la coclea, sebbene un danno istopatologico è stato identificato in tutte le sue componenti, nell'ambito di un trattamento radiante ipofrazionato, le due componenti più frequentemente colpite sono l'organo del Corti e la stria vascolare, quest'ultima deputata alla produzione dell'endolinfa¹⁷⁻²³.

Le cellule acustiche ciliate esterne dell'organo del Corti appaiono essere più sensibili al danno da radiazioni rispetto alle cellule ciliate interne^{17,20-24}

Lo studio di Linskey ME et al. afferma che la perdita dell'udito possa essere attribuita al danno assonale, al danno diretto alle cellule ciliate dell'organo del Corti, ai corpi cellulari dei gangli e ai cambiamenti radio-indotti a carico della stria vascolare che causano una lenta sclerosi vascolare e che vede come risultato l'ischemia³⁶. L'autore afferma che se vengono usate dosi inferiori a 12 Gy, è improbabile osservare una tossicità inaspettata. Il sistema vestibolare non è stato studiato così ampiamente come la coclea, forse perché è più resistente alle radiazioni o perché semplicemente i cambiamenti dell'epitelio sensoriale vestibolare sono più difficili da dimostrare. Winter²⁵ è stato uno dei pochi studiosi che ha dimostrato i cambiamenti patologici a carico del sistema vestibolare dopo radioterapia e ha suggerito una differente sensibilità delle cellule periferiche delle creste ampollari, le macule dell'uticolo e del sacco.

REVISIONE DELLA LETTERATURA

Nelle ultime decadi, c'è stato un crescente interesse nell'identificazione di fattori prognostici associati alla perdita dell'udito secondario a SRS o a FSRT i pazienti affetti da schwannoma vestibolare.

Diversi studi hanno osservato che le dimensioni della neoplasia^{28,37,34,41}, l'età del paziente^{37-38,41} (< 60aa), lo stato uditivo pre-trattamento (misurato sec. la scala di Gardner-Robertson)^{37,39,41}, la lunghezza del nervo cocleare irradiato, l'espansione transitoria del volume tumorale (TVE) e la dose marginale del tumore, la dose alla coclea sono fattori importanti che possono influenzare il declino della funzione uditiva dopo SRS.

L'età del paziente è un fattore predittivo molto importante per la perdita dell'udito dopo radiocirurgia stereotassica. Precedenti studi hanno indicato che i pazienti anziani hanno un tasso di preservazione dell'udito inferiore³⁴. Il più alto tasso di preservazione dell'udito a lungo termine è stato osservato in uno studio condotto da Lasak JM. Et al.³⁵, dove sono stati arruolati pazienti di età ≤ 40 anni. Brown M.³⁸ ha osservato la perdita di udito in 53 pazienti affetti da schwannoma vestibolare con età media di 56 anni, sottoposti a SRS mediante Gamma Knife, con una dose tumorale marginale mediana di 12,5 Gy. I risultati hanno evidenziato che la percentuale di volume di coclea che riceveva una dose ≥ 5.3 Gy e l'età del pz erano fortemente predittivi per la perdita dell'udito. Per ogni incremento di 10 anni di età si osservava un decremento di 4.9 dB nel punteggio del PTA al momento dell'ultimo follow-up.

Il lavoro di Young-Hoon Kim et al. ha dimostrato che l'ipoacusia post-SRS per VS può essere correlato anche con l'espansione del volume tumorale (TVE), definito come aumento delle dimensioni della neoplasia $\geq 20\%$ del volume pre-RT, che avviene generalmente entro un anno dal trattamento radiante⁴².

Una corretta analisi dose-volume non è fattibile a causa delle esigue dimensioni dell'organo e del nervo cocleare associata alla scarsa visibilità delle stesse, dovuta peraltro alla differenza di spessore delle fette TC negli studi analizzati (in alcuni molto al di sopra di 1mm). Nonostante questo, la localizzazione e la lunghezza del nervo cocleare coinvolto dal tumore e la dose prescritta/dose marginale della lesione riflettono la dose ricevuta dal nervo cocleare²⁶⁻²⁷. Infatti è stato osservato che il nervo cocleare può ricevere meno dose se si trova sulla superficie del tumore rispetto ad una posizione centrale, inglobato dalla lesione.

Quando la radiocirurgia stereotassica è stata usata per trattare VS intracanalicolari con una lunghezza effettiva irradiata del nervo di 4- 12mm, né la posizione del tumore nel canale uditivo interno (laterale vs mediale) né la lunghezza del nervo correlavano con la conservazione a lungo termine dell'udito. Tuttavia, la dose marginale al tumore risultava significativa per l'insorgenza di NHSL²⁹; mentre la dose al tumore che si estende oltre il volume della neoplasia stessa, all'interno del canale uditivo interno è considerata il fattore prognostico principale per lesioni del nervo cocleare³⁰. Inoltre un volume del tumore intracanalicolare (<100mm³ vs ≥100mm³) e la dose integrata intracanalicolare possono influenzare allo stesso modo la perdita dell'udito³¹.

Recentemente la dose alla coclea è diventata un "hot topic" nella letteratura riguardante la radiocirurgia per lo SV, poiché è considerato un importante fattore associato alla preservazione dell'udito.

Paek SH, et al.³² ha osservato che i pazienti che ricevevano una dose massima media al nucleo pontino dell'VIII nervo cranico di 6.9 Gy e una dose cocleare media di 9.1 Gy, non presentavano danni all'udito, mentre quelli che ricevevano 7,8 Gy e 11.1 Gy presentavano danni. Niranjana et al.³³ la funzionalità uditiva veniva preservata nel 100% dei pazienti che ricevevano una dose marginale alla neoplasia ≤14 Gy, riducendosi al 20% sopra i 14 Gy.

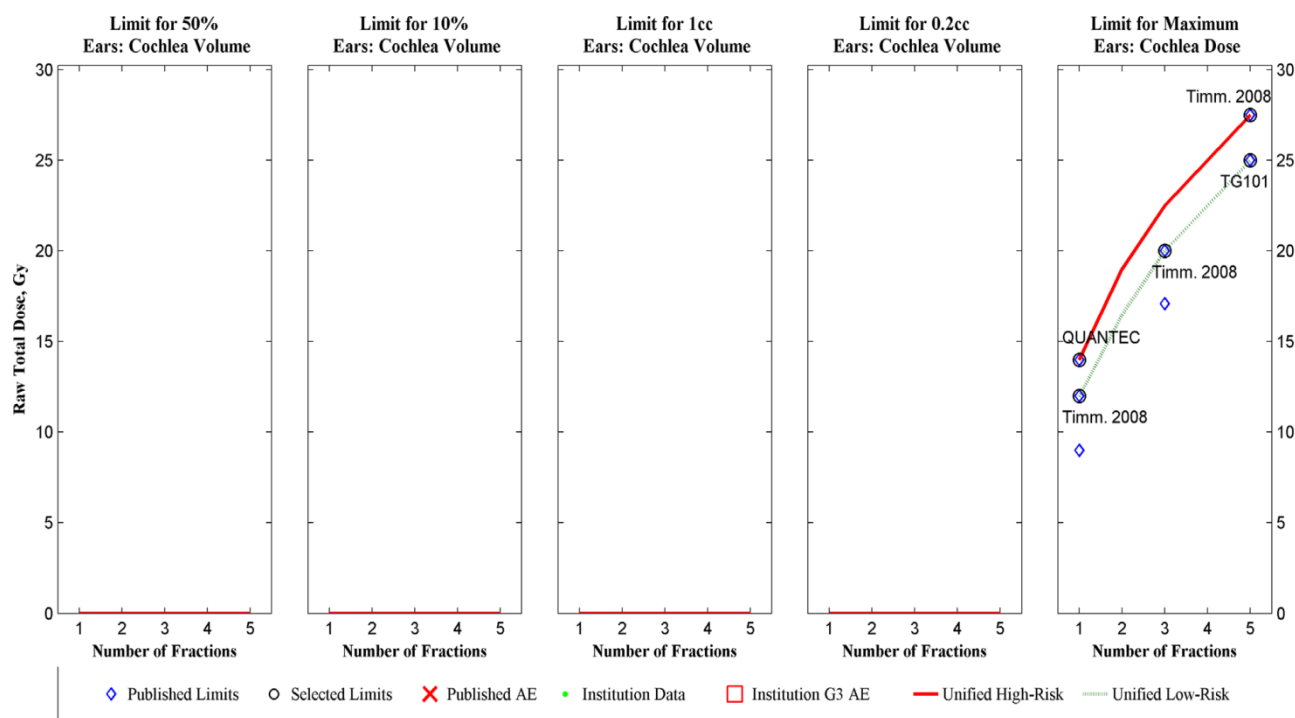
I constraints di dose nel lavoro di Timmerman et al. per pazienti sottoposti a radioterapia ipofrazionata e SRS sono: Dmax < 12 Gy nel caso venga eseguita SRS; Dmax < 20 Gy (6.67 Gy/fx) in trattamento radiante ipofrazionato con 3 sedute; Dmax < 27.5 Gy (5.5 Gy/fx) nel caso vengano effettuate 5 sedute. Purtroppo questi constraints non erano validati da un lungo follow-up e sono stati ottenuti dall'osservazione di tossicità, conversioni di ampie casistiche mediante modelli matematici o stime ragionate.

Il report di AAPM Task Group 101 ha evidenziato una Dmax nel caso di dose singola, ipofrazionamento, tre sedute e cinque sedute rispettivamente 9 Gy, 17.1 Gy (5.7 Gy/fx) e 25 Gy (5 Gy/fx).

Lo studio QUANTEC suggerisce di utilizzare per un trattamento ipofrazionato dosi totali di 21-30 Gy/7-3 Gy seduta; mentre la SRS consiglia di non superare i 14 Gy al fine di mantenere un rischio

di perdita dell'udito < 25%. Grimm nel 2011 ha effettuato un'estesa review di letteratura confrontando i limiti di dose utilizzati e riportati in pubblicazioni esistenti. In questo studio i limiti di dose per la coclea vengono ripresi dallo studio di Timmerman precedentemente illustrato.

Timmer et al. ha dimostrato che la Dose massima alla coclea era significativamente correlata con la perdita dell'udito. I suoi dati sono stati ripresi dal lavoro di Rashid et al. per la creazione di un DVH risk map illustrato di seguito.



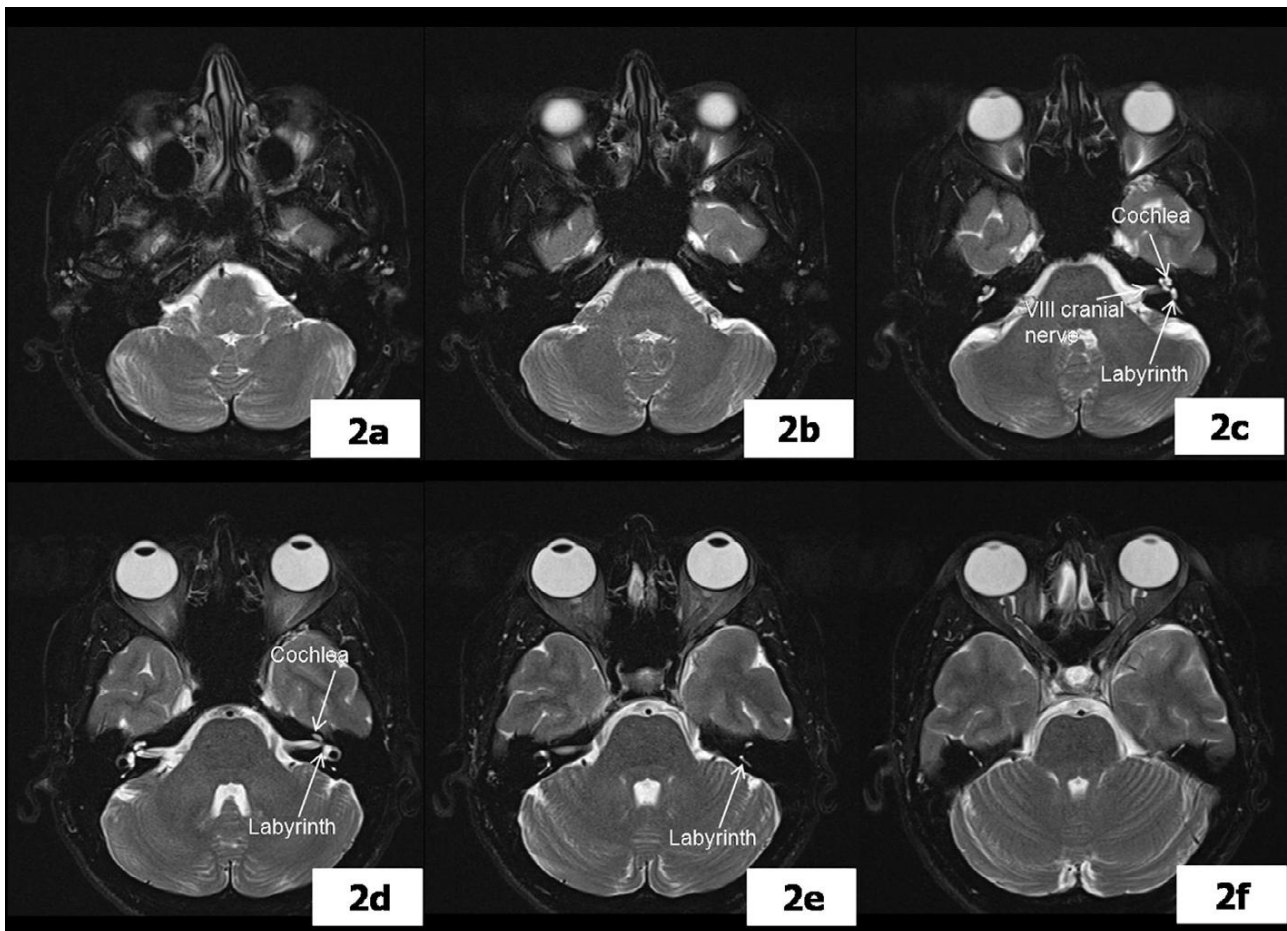
	Low Risk Limits					High Risk Limits				
	D50% Limit (Gy)	D10% Limit (Gy)	D1cc Limit (Gy)	D0.2cc Limit (Gy)	Dmax Limit (Gy)	D50% Limit (Gy)	D10% Limit (Gy)	D1cc Limit (Gy)	D0.2cc Limit (Gy)	Dmax Limit (Gy)
1 fx	-	-	-	-	12.0, 11.8%	-	-	-	-	14.0, 17.9%
2 fx	-	-	-	-	16.5, 12.4%	-	-	-	-	19.0, 17.9%
3 fx	-	-	-	-	20.0, 13.2%	-	-	-	-	22.5, 17.7%
4 fx	-	-	-	-	22.5, 13.2%	-	-	-	-	25.0, 17.2%
5 fx	-	-	-	-	25.0, 13.8%	-	-	-	-	27.5, 17.4%

Next

La parte grafica mostra l'andamento del limite di dose in funzione del numero di frazioni. Si possono osservare due curve che rappresentano i constraints di dose uniformati in basso (linea verde) e alto rischio (linea rossa). Nella tabella invece sono riportati i limiti di dose ricavati da studi pubblicati con l'associata stima del rischio (in grassetto). I rimanenti sono limiti di dose estrapolati da dati clinici usando l'opportuno modello radiobiologico per i quali può essere comunque effettuata una stima del rischio.

CONTOURING

A causa delle esigue dimensioni e della sede anatomica dell'orecchio interno (posto all'interno dell'osso temporale) è necessario, per la sua corretta visualizzazione sulle immagini TC, utilizzare una finestra appropriata per l'osso e un determinato spessore delle slices (preferibilmente 1 mm). Può essere di aiuto inoltre una fusione TC-RMN per definire le strutture dell'orecchio interno¹¹⁻¹² (Fig. 2).



Il volume della coclea può essere definito nelle immagini assiali TC come il volume del labirinto osseo. Negli adulti il suo volume medio misurato su immagini TC può variare da 0.13 mL (range, 0.11–0.15 mL)¹³ a 0.56 mL (range, 0.15–0.91 mL)¹⁴. La coclea ha una struttura spirale che si avvolge attorno ad una struttura ossea chiamata modiolo e si trova anteriormente al labirinto e lateralmente al canale uditivo interno. La sua base è rivolta anteriormente al canale uditivo interno e il suo apice è rivolto anteriormente, inferiormente e lateralmente, verso l'arteria carotide. Il vestibolo è localizzato posteriormente alla coclea e lateralmente al canale uditivo interno. Quest'ultimo è la principale struttura da considerare come riferimento per identificare la coclea e il vestibolo¹⁵⁻¹⁶.



Fig. 2

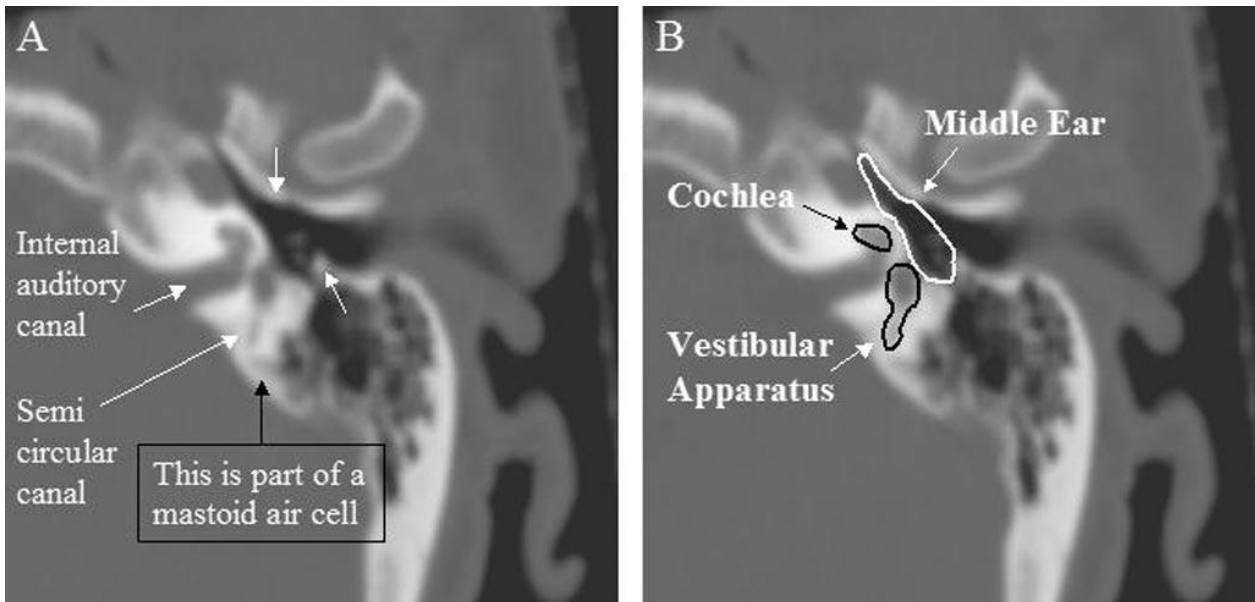


Fig. 3

EAC= external acoustic canal
 C= cochlea
 V=vestibule
 IAC= internal auditory canal

Bibliografia

- 1) Mark E. Linskey et al. Radiation tolerance of normal temporal bone structures: implications for gamma knife stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, Vol. 57, No. 1, pp.196-200, 2003
- 2) Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, et al. Radiotherapy induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev* 2003;29:417–430.
- 3) Bhide SA, Harrington KJ, Nutting CM. Otological toxicity after postoperative radiotherapy for parotid tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:77–82.
- 4) Raaijmakers E, Engelen AM. Is sensorineural hearing loss a possible side effect of nasopharyngeal and parotid irradiation? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2002;65:1–7.
- 5) Bhandare N, Antonelli PJ, Morris CG, et al. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:469–479.
- 6) Niranjana A, Lunsford LD, Flickinger JC, et al. Dose reduction improves hearing preservation rates after intracanalicular acoustic tumor radiosurgery. *Neurosurgery* 1999;45:753–762.
- 7) Gardner G. et al. Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988; 97:55-66
- 8) Pollack AG, Marymont MH, Kalapurakal JA, et al. Acute neurological complications following gamma knife surgery for vestibular schwannoma. Case report. *J Neurosurg* 2005; 103:546–551.
- 9) Subach BR, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. Stereotactic radiosurgery in the management of acoustic neuromas associated with neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg* 1999;90: 815–822.
- 10) Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC. Tumor control after stereotactic radiosurgery in neurofibromatosis patients with bilateral acoustic tumors. *Neurosurgery* 1992;31:829–838.
- 11) Kojima S, Suzuki K, Hirata M, Shinohara H, Ueno E. Depicting the semicircular canals with inner-ear MRI: a comparison of the SPACE and TrueFISP sequences. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:652–9.
- 12) Scoccianti S. et al. Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: A radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice. *Radiotherapy and Oncology* 114 (2015) 230–238
- 13) Pacholke HD, Amdur RJ, Schmalfuss IM, et al. Contouring the middle and inner ear on radiotherapy planning scans. *Am J ClinOncol* 2005;28:143–147.
- 14) Pan CC, Eisbruch A, Lee JS, et al. Prospective study of inner ear radiation dose and hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1393–1402.

- 15) Pacholke H. D. et al. Contouring the Middle and Inner Ear on Radiotherapy Planning Scans. *Am J Clin Oncol* 2005;28: 143–147
- 16) Niranjana Bhandare, M.S. Radiation therapy and hearing loss. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S50–S57, 2010
- 17) Kim CS. Et al. Ultrastructural changes in the cochlea of the guinea pig after fast neutron irradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110:419-427
- 18) Gamble JE. Et al. Radiation effects on the inner ear. *Arch Otolaryngol* 1968; 88:64-69.
- 19) Keleman G. et al. Radiation and ear. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1963; 184:1-48.
- 20) Nagel D. et al. Changes in cochlear microphonic response after X-ray irradiation of the inner ear of the guinea-pig. *Arch Otorhinolaryngol* 1984; 241:17-21
- 21) Winter FO. Et al. Early degenerative changes in the inner ear sensory cells of the guinea pig following local x-ray irradiation. *Acta Otolaryngol* 1969; 67:262-268
- 22) Winter FO. Et al. X-ray irradiation of the inner ear of the guinea pig: Early changes in the cochlea. *Acta Otolaryngol* 1969;68:98-117.
- 23) Winter FO. Et al. X-ray irradiation of the inner ear of the guinea pig: an electron micrographic study of the degenerating outer hair cells of the organ of Corti. *Acta Otolaryngol (Stock)* 1970;69:61-76
- 24) Magnuson K. et al. Structural changes in the middle ear tissues of the rat after radiation therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993;250:92-96
- 25) Bohne BA, et al. Delayed effects of ionizing radiation on the ear. *Laryngoscope* 1985; 95:818-828
- 26) Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC. Tumor control after stereotactic radiosurgery in neurofibromatosis patients with bilateral acoustic tumors. *Neurosurgery* 1992;31:829–838.
- 27) Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Dose and diameter relationships for facial, trigeminal, and acoustic neuropathies following acoustic neuroma radiosurgery. *Radiother Oncol* 1996;41:215–219.
- 28) Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. Outcome analysis of acoustic neuroma management: A comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 1995;36:215–229.
- 29) Massager N, Nissim O, Delbrouck C, et al. Role of intracanalicular volumetric and dosimetric parameters on hearing preservation after vestibular schwannoma radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1331–1340.

- 30) Ingraham HJ, Donnenfeld ED, Abramson DH. Effects of ionizing radiation of the conjunctiva, cornea, and lens. Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag: 2003.
- 31) Massager N, Nissim O, Delbrouck C, et al. Role of intracanalicular volumetric and dosimetric parameters on hearing preservation after vestibular schwannoma radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1331–1340.
- 32) Paek SH, et al. Hearing preservation after gamma knife stereotactic radiosurgery of vestibular schwannoma. *Cancer* 2005;104:580–590.
- 33) Niranjana A, Lunsford LD, Flickinger JC, et al. Dose reduction improves hearing preservation rates after intracanalicular acoustic tumor radiosurgery. *Neurosurgery* 1999;45:753–762. Tumor radiosurgery. *Neurosurgery* 1999;45:753–762.
- 34) Kano H, Kondziolka D, Khan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. *J Neurosurg.* 2009;111(4):863-873.
- 35) Lasak JM, Klish D, Kryzer TC, Hearn C, Gorecki JP, Rine GP. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma: early hearing outcomes and evaluation of the cochlear dose. *Otol Neurotol.* 2008;29(8):1179-1186.
- 36) Linskey ME, Johnstone PA, O’Leary M, Goetsch S. Radiation exposure of normal temporal bone structures during stereotactically guided gamma knife surgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg.* 2003;98(4):800-806.
- 37) Kano H, Kondziolka D, Khan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. *J Neurosurg.* 2009;111(4):863-873.
- 38) Brown M, Ruckenstein M, Bigelow D, et al. Predictors of hearing loss after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas: age, cochlear dose, and tumor coverage. *Neurosurgery.* 2011;69(3):605-613; discussion 613-614.
- 39) Hasegawa T, Kida Y, Kato T, Iizuka H, Yamamoto T. Factors associated with hearing preservation after Gamma Knife surgery for vestibular schwannomas in patients who retain serviceable hearing. *J Neurosurg.* 2011;115(6):1078-1086.
- 40) Han JH. et al. Hearing Outcomes After Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: Mechanism of Hearing Loss and How to Preserve Hearing. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2016;(43):3-36.

- 41) Jeffrey T. Jacob et al. Significance of Cochlear Dose in the Radiosurgical Treatment of Vestibular Schwannoma: Controversies and Unanswered Questions. *Neurosurgery* 74:466–474, 2014
- 42) Young-Hoon Kim et al. Hearing Outcomes after Stereotactic radiosurgery for unilateral intracanalicular vestibular schwannomas: implication of transient volume expansion. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 85, No 1, pp. 61-67, 2013

NERVI CRANICI (tranne I e VIII)

Enrico Raggi

CENNI DI ANATOMIA

N. oculomotori (III°-IV°-VI°): il III n. cranico (oculomotore comune) emerge dal mesencefalo nello spazio interpeduncolare ed entra nel seno cavernoso. Il IV n. cranico (trocleare) esce dalla parte dorsale del mesencefalo, si incrocia con il controlaterale ed entra nel seno cavernoso. Il VI n. cranico (abducente) esce dal solco bulbo-pontino ed entra nel seno cavernoso.

N. trigemino (V): nervo misto, sensitivo e motorio. Le cellule della componente sensitiva sono situate nel ganglio del Gasser da cui prendono origine le 3 branche periferiche: oftalmica, mascellare e mandibolare. Dal ganglio del Gasser parte anche la radice del trigemino che entra nel ponte in sede antero-laterale.

N. facciale (VII): nervo puramente motorio per i muscoli della faccia. Il nervo emerge dalla superficie anterolaterale del ponte. Presenta due rami terminali.

N. glossofaringeo (IX) e Vago (X): escono dal bulbo dalla fossetta retro-olivare e si distribuiscono ai muscoli ed alla mucosa del palato e del faringe. Il X innerva la laringe e scende nel torace e nell'addome.

N. accessorio/spinale (XI): puramente motorio si distribuisce ai muscoli sternocleidomastoideo e trapezio. Origina da 2 radici, una bulbare ed una spinale.

N. ipoglosso (XII): puramente motorio, innerva i muscoli della lingua. (1)

TOSSICITA'

Il danno atteso consiste in un deficit di grado variabile del nervo cranico interessato.

Nel caso di un danno ai nervi oculomotori il principale effetto atteso è rappresentato dalla comparsa di diplopia, ma sono possibili anche ptosi palpebrale e strabismo.

Nel caso di un danno al nervo trigemino il principale effetto atteso è rappresentato dalla comparsa di nevralgia trigeminale.

Nel caso di un danno al nervo facciale il principale effetto atteso è rappresentato dalla comparsa di paresi del facciale.

Nel caso di un danno ai nervi IX° e X° gli effetti attesi sono rappresentati dalla comparsa di disturbi della deglutizione, della fonazione, della motilità di palato, faringe e laringe e dall'abolizione del riflesso faringeo.

Nel caso di un danno all' XI° nervo cranico il principale effetto atteso è rappresentato dalla comparsa di paralisi dello sternocleidomastoideo e del trapezio.

Nel caso di un danno all' XII° nervo cranico il principale effetto atteso è rappresentato dalla comparsa di atrofia linguale. (1)

Revisione letteratura su ipofrazionamento, tossicità e constraints:

Tishler et al. ha esaminato la tolleranza dei nervi cranici (II°-VI°) dopo radiochirurgia in 62 pazienti trattati per lesioni vicine o dentro il seno cavernoso di cui 29 furono trattati con LINAC e 33 con radiochirurgia Gamma Knife (GK SRS). Dopo un follow-up mediano di 19 mesi (range, 3-49) hanno riportato la comparsa di neuropatie craniali in 12 pazienti 3-41 mesi dopo radiochirurgia. Otto casi (di cui 3 transitori) erano il risultato di un danno a nervi del seno cavernoso. Non c'era una chiara correlazione fra la dose massima al seno cavernoso e lo sviluppo di complicanze per i nervi cranici III-VI per le dosi erogate (10-40 Gy) (2).

Leber et al. ha valutato 50 pazienti trattati con GK-SRS per tumori benigni del basicranio con un follow-up medio di 40 mesi (range, 24-60 mesi) e non hanno rilevato alcun segno di neuropatia in Pazienti nei quali i nervi cranici del seno cavernoso avevano ricevuto dosi di radiazione da 5 a 30 Gy (3).

Di 420 pazienti trattati con GK-SRS per schwannomi vestibolari trattati con una dose al margine mediana di 11 Gy, 13 pazienti (3,1%) ebbero una nevralgia trigeminale permanente di nuova comparsa o un peggioramento di una preesistente e 4 pazienti (1,0%) ebbero un deficit permanente del nervo facciale permanente di nuova comparsa o un peggioramento di una preesistente (4).

In 112 pazienti trattati con radioterapia stereotassica ipofrazionata per patologie benigne del seno cavernoso, fu erogato un numero di 15 frazioni con una dose prescritta media al margine del tumore di 38 Gy (range, 37.5-40 Gy). Con un follow-up mediano di 77 mesi (range, 2.3-177), 3 pazienti (3%) svilupparono complicanze permanenti a carico dei nervi cranici (5).

Lunsford et al. in una casistica di 829 pazienti sottoposti a GK-SRS per schwannomi vestibolari con una dose mediana al margine del tumore di 13 Gy (range, 10-20 Gy) riportano un rischio di neuropatia del n. faciale ridotto a meno del 1% e sintomi a carico del trigemino in meno del 3% dei pazienti i cui tumori raggiungevano il livello del n. trigemino (6).

In 120 pazienti con tumori benigni del seno cavernoso, sono state riportate complicanze secondarie al trattamento in 8 pazienti (7%) con paralisi transitoria del n. oculomotore o abducente in 7 casi dopo una media di tre mesi dopo il trattamento (range, 1-6 mesi) con risoluzione completa dopo alcune settimane con o senza somministrazione di corticosteroidi (7).

In 386 pazienti trattati con radiochirurgia in singola frazione per schwannomi vestibolari, il volume tumorale fu l'unico fattore predittivo per la comparsa di nevralgia trigeminale (osservata in 6 pazienti), mentre non fu trovato alcun fattore predittivo per tossicità a carico del nervo faciale (8).

Roos riporta di 44 pazienti trattati con radiochirurgia stereotattica per neurinoma dell'acustico. La dose al margine fu di 14 Gy per i primi 4 pazienti e 12 Gy per gli altri 40. Comparsa o peggioramento di neuropatia del V e del VII n. cranico avvennero rispettivamente nel 11% e nel 2% dei pazienti e tutti i casi furono con carattere transitorio (9).

In una esperienza monocentrica, 78 pazienti affetti da schwannomi vestibolari furono trattati con radiochirurgia stereotattica mediante LINAC e 41 pazienti con radioterapia stereotattica frazionata. Per la radiochirurgia stereotattica in singola frazione la dose mediana fu di 12.5 Gy (range, 11-14 Gy) prescritta all'isodose 80%. Per quanto riguarda la radioterapia stereotattica frazionata, 32 trattamenti consistettero di 10 frazioni di 3-4 Gy e 10 pazienti ricevettero 25 frazioni di 2 Gy prescritte all'isodose 100%. A 5 anni dal trattamento la probabilità di preservazione del nervo faciale fu 88% e la neuropatia del n. faciale fu significativamente più elevata dopo radiochirurgia stereotattica, dopo pregressa chirurgia, per tumori di maggiori dimensioni e per grado di Koos > 3 (10).

PRESCRIZIONE E RACCOMANDAZIONI

La tossicità a carico dei nervi cranici ad eccezione del I e VIII sembra avere almeno in un numero significativo dei casi una genesi multifattoriale in cui la dose di radiazione erogata è uno dei fattori ma non l'unico.

Per esempio, in un certo numero di casi di transitoria neuropatia del V e del VII n. cranico, fattori come la pregressa chirurgia e la maggiore dimensione del tumore così come un miglioramento del

quadro clinico dopo somministrazione di corticosteroidi può orientare verso una eziopatogenesi multifattoriale con una importante componente infiammatoria ed edemigena.

Grimm et al. (11), rifacendosi a dati già riportati da Leber et al. (3), consiglia una dose massima in singola frazione di 30 Gy per i nervi oculomotori e 20 Gy il nervo trigemino.

Appare consigliabile comunque limitare per quanto possibile la dose erogata ai nervi cranici pur cercando di non compromettere la copertura del volume bersaglio. In questo l'impiego di stereotassi e imaging multimodale può contribuire a ridurre al minimo le incertezze del posizionamento e a preservare il più possibile gli organi a rischio.

N° FRAZIONI	DOSE MASSIMA	NERVI CRANICI
1	30 Gy	III°, IV°, VI°
1	20 Gy	V°

Modificata da Grimm J et Al.

Bibliografia

- 1) P. Pazzaglia. Clinica Neurologica. PP. 118-148. 1998. Società editrice Esculapio.
- 2) Tishler et Al. Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 1993, 30;27(2): 215-21.
- 3) Leber KA et Al. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery; 1998, 88(1): 43-50.
- 4) Klijn S et Al. Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of tumor control and its predictors in a large patient cohort in The Netherlands. J Neurosurg; 2015, 2:1-8.
- 5) Haghghi et Al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for benign intracranial tumours of the cavernous sinus. J Clin Neurosci; 2015, 22(9):1450-5.
- 6) Lunsford LD et Al. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. J Neurosurg; 2013, 119 Suppl:195-9.
- 7) Hayashi et Al. Gamma Knife radiosurgery for benign cavernous sinus tumours: treatment concept and outcomes in 120 cases. Neurol Med Chir (Tokio); 2012, 52: 714-723.
- 8) Wowra et Al. Therapeutic profile of single-fraction radiosurgery of vestibular schwannoma: unrelated malignancy predicts tumor control. Neuro-Oncology; 2012, 14(7): 902-909.
- 9) Roos DE et Al. Stereotactic radiosurgery for acoustic neuromas: what happens long term? Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2012, 82 (4): 1352-5.
- 10) Collen C et Al. Single fraction versus fractionated linac-based stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma: a single-institution experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2011, 81(4): e503-9.
- 11) Grimm J et Al. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. Journal of Applied Clinical Medical Physics; 2011 Vol. 12, No. 2, Spring.

IPOFRAZIONAMENTO E CONSTRAINTS DI DOSE PER LE ARTERIE CAROTIDI

Giorgia Timon

Introduzione

L'irradiazione delle arterie carotidi comporta un aumentato rischio di eventi tardivi a carico di questi organi, inclusa la rottura ("carotid blow-out syndrome" - CBS), con importanti conseguenze quo ad vitam. Poiché i vasi sanguigni presentano generalmente una buona tolleranza all'irradiazione, l'interesse nei confronti della tossicità radioindotta di questi organi è incrementato recentemente, consensualmente alle prime esperienze di re-irradiazione del distretto testa-collo, quando si sono verificati i primi casi di CBS. Inoltre i risultati in termini di outcome dei pazienti affetti da neoplasie cervico-cefaliche ottenuti in anni più recenti hanno fatto sì che vi sia un maggior numero di pazienti lungo-sopravvivenenti, che possono quindi manifestare tossicità tardive. La radioterapia stereotassica body (SBRT), infine, sempre più diffusa in ambito toracico, addominale e pelvico, non è stata largamente utilizzata invece nel distretto testa-collo, per ovvie ragioni radiobiologiche. Per tali motivi in letteratura i dati riguardanti gli eventi tardivi post-irradiazione (con frazionamento convenzionale o con tecnica stereotassica) sono poco numerosi e relativamente recenti. Esempi di effetti collaterali a lungo termine a carico delle arterie carotidi riportati nelle casistiche di pazienti radiotrattati nella regione del testa-collo riguardano casi di fistola, vasculopatia, aterosclerosi, stenosi di varia entità, con conseguenti possibili eventi cerebrovascolari, aneurisma e rottura del vaso. Alcuni studi sono stati condotti allo scopo di valutare l'insorgenza di tossicità tardiva dopo irradiazione mediante un follow-up clinico-radiologico a lungo termine, effettuato generalmente con eco-doppler, TC, RM ed eventualmente angiografia. (1-3)

I meccanismi fisiopatogenetici alla base del danno non sono del tutto chiari, ma sembrerebbe coinvolta una disfunzione dell'endotelio (le cui cellule sono particolarmente sensibili alle radiazioni), con ridotta elasticità ed ispessimento dello stesso: questo comporterebbe fibrosi della parete del vaso e restringimento del lume. Altri meccanismi proposti includono lo stress ossidativo e l'occlusione dei vasa vasorum, con conseguente necrosi ischemica, fibrosi dell'avventizia, danno della lamina elastica interna ed ispessimento endoteliale. L'irradiazione sembra, inoltre, poter essere causa di aterosclerosi accelerata, in particolare se associata ad altri fattori di rischio vascolari, quali ipertensione, diabete, iperlipidemia, fumo, obesità ed età avanzata.(1)

L'evento più temibile a carico delle arterie carotidi è rappresentato dalla rottura - CBS, la cui frequenza, riportata in diverse casistiche di re-irradiazione del distretto testa-collo, varia dal 2-3% con frazionamento

convenzionale al 10-20% negli studi condotti con ipofrazionamento/stereotassi, con una mortalità del 73-100% (4-10).

Cenni di anatomia

Le arterie carotidi comuni sono i principali vasi arteriosi per l'irrorazione della testa e del collo. L'arteria carotide comune destra si distacca dal tronco brachiocefalico, dietro l'articolazione sternoclavicolare destra. L'arteria carotide comune sinistra ha origine direttamente dall'arco dell'aorta. Ambedue le arterie risalgono nel collo, fino all'altezza del margine superiore della cartilagine tiroidea della laringe dove terminano dividendosi ciascuna in un'arteria carotide esterna, che si distribuisce alla superficie esterna del cranio, alla faccia e alla parte alta del collo, e un'arteria carotide interna che irrori gli organi contenuti nella cavità cranica e nelle cavità orbitarie. Ogni arteria carotide comune presenta, nei pressi della biforcazione, il seno carotico, che ha funzione di barocettore, ossia di organulo sensibile a variazioni della pressione sanguigna. Nell'angolo di biforcazione dell'arteria carotide comune si trova il glomo o paraganglio carotico che ha funzioni di chemocettore in quanto avverte le variazioni della composizione chimica del sangue. L'arteria carotide esterna nasce per divisione dell'arteria carotide comune, all'altezza del margine superiore della cartilagine tiroidea della laringe. Suoi rami collaterali sono l'arteria tiroidea superiore, l'arteria faringea ascendente, l'arteria linguale, l'arteria facciale, l'arteria occipitale e l'arteria auricolare posteriore. L'arteria carotide interna nasce dall'arteria carotide comune all'altezza del margine superiore della cartilagine tiroidea della laringe e si dirige in alto e in dietro, risalendo fino a raggiungere l'orifizio inferiore del canale carotideo dell'osso temporale. Percorre il canale ed emerge dall'orifizio superiore del canale stesso, penetrando così nella cavità cranica; si porta quindi all'interno del seno cavernoso dove, all'altezza del processo clinoido anteriore diventa verticale e perfora la dura madre. Qui fornisce una voluminosa collaterale, l'arteria oftalmica e quindi termina dividendosi nelle arterie cerebrale anteriore, cerebrale media, corioidea anteriore e comunicante posteriore. L'arteria carotide interna non fornisce rami collaterali al collo. Nel canale carotico dà origine ai seguenti rami collaterali: il ramo caroticotimpanico, il ramo pterigoideo, rami cavernosi, rami ipofisari. Nella cavità cranica fornisce un unico ramo collaterale, l'arteria oftalmica. Rami terminali dell'arteria carotide interna sono l'arteria corioidea anteriore, l'arteria comunicante posteriore, l'arteria cerebrale media e l'arteria cerebrale anteriore.

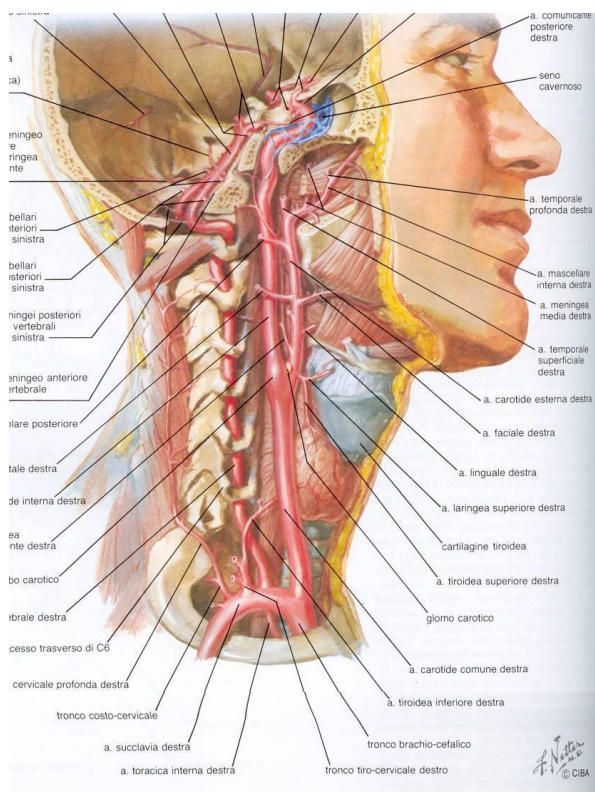


Fig. 1 Anatomia delle arterie carotidi

Dati di letteratura

Nello studio di Cengiz et al. (6) 46 pazienti con recidive di neoplasia del distretto testa-collo, inoperabili e precedentemente irradiati, sono stati sottoposti a SBRT mediante Cyberknife (CK) con dose media al tumore di 30 Gy (range 18-35 Gy) mediamente in 5 frazioni (range, 1-5). La rottura delle carotidi si è verificata in 8 pazienti (17.3%), 7 dei quali (88%, 15.2% del totale) sono deceduti per il sanguinamento. La CBS è avvenuta dopo 2 mesi dal termine della radioterapia in 2 pazienti, al 6° mese in 4 pazienti, al 10° mese in un paziente e al 12° mese in un altro. E' stata osservata una correlazione significativa tra il sanguinamento e la dose alla carotide, in termini di dose massima $\geq 100\%$ della dose prescritta; nessuno dei pazienti con una dose massima $\leq 100\%$ ha infatti presentato CBS ($p=0.021$). Per valutare l'integrità della parete della carotide, gli autori hanno inoltre valutato la circonferenza della parete che circondava il tumore, raggruppando i pazienti in quattro gruppi: 1) nessuna relazione tra la parete della carotide e il tumore; 2) $<180^\circ$ di parete circondata dal tumore; 3) $>180^\circ$ di parete circondata dal tumore; 4) parete intrappolata dal tumore. E' stato osservato che il sanguinamento è occorso solo nei pazienti la cui parete carotidea era circondata dal tumore per più di 180° ($p=0.073$).

Lo stesso gruppo ha successivamente pubblicato una casistica ampliata (7), riportando una frequenza di CBS del 14.6% (nel 73% dei casi letale) nell'ambito dei 75 pazienti re-irradiati alla dose di 15-35 Gy con CK.

Sono stati osservati meno casi di CBS tra i pazienti che hanno ricevuto una dose media $\leq 34.7\text{Gy}$ ($p < 0.15$) e trattati a giorni alterni ($p < 0.002$). Non vi sono stati casi di CBS tra i pazienti che presentavano lesioni che circondavano la carotide per meno di 180° .

Comet et al. (8), in un'analoga serie di 40 pazienti sottoposti a re-irradiazione del distretto cervico-cefalico mediante CK ad una dose di 36 Gy in 6 frazioni con, in alcuni casi somministrazione concomitante di Cetuximab, non hanno riportato casi di CBS. I pazienti di questo studio, però, erano stati preventivamente selezionati, non essendo candidati a SBRT i pazienti le cui recidive circondavano l'arteria carotide per più di $1/3$ della sua circonferenza.

Il gruppo di Yamazaki et al. vanta un'ampia casistica di 107 pazienti, re-irradiati con SBRT mediante CK ad una dose di 27-37 Gy in 5 frazioni: l'incidenza di CBS riportata è del 10%, con un tasso di mortalità pari all'8%. (9) Dall'analisi di questi risultati, gli autori hanno ipotizzato, quali fattori di rischio predisponenti a CBS: la quota di parete carotidea circondata da neoplasia ($>180^\circ$), il volume del PTV, la presenza di ulcerazione mucosa e l'irradiazione linfonodale. All'analisi multivariata soltanto gli ultimi due aspetti sono risultati significativi. In particolare, la presenza di ulcerazione mucosa sembrerebbe, secondo il parere degli autori, il fattore prognostico più importante per lo sviluppo di CBS. La dose ricevuta dalle carotidi nell'ambito del ri-trattamento non sembrerebbe, invece, avere un ruolo determinante in questo studio (10).

Dobbiamo considerare che la maggior parte dei pazienti inclusi in questi studi ha ricevuto il primo trattamento radiante diversi anni fa, verosimilmente con tecnica conformazionale. L'evoluzione tecnologica dell'ultimo decennio, con l'avvento di tecniche di IMRT con inverse planning associate ad IGRT potrebbe consentire di risparmiare una quota di dose (in particolare alte dosi), per quanto possibile, ai vasi, rendendo meno rischiosa un'eventuale successiva irradiazione.

Per quanto riguarda la radiosensibilità delle carotidi, non vi sono dati certi in letteratura. Timmerman et al. (11) segnalano, nell'ambito di una singola frazione erogata intraoperativamente mediante elettroni, una tolleranza dell'arteria carotide di 55 Gy, senza effetto alcuno durante un periodo di osservazione di 6 mesi. Dati più consistenti sono riportati, invece, per i grandi vasi, estesamente studiati nell'ambito dell'irradiazione stereotassica toracica: il medesimo autore ha inizialmente riportato, per questi organi, constraints di dose a $< 10\text{ ml}$ di volume di 31, 39 e 47 Gy, con una dose massima puntuale di 37, 45 e 53 Gy rispettivamente per l'irradiazione in frazione singola, 3 frazioni e 5 frazioni, prendendo in considerazione come endpoint l'evento aneurismatico. I medesimi valori sono stati successivamente ripresi da Grimm et al. (12).

Il lavoro di Xue et al. (13) suggerisce che, nonostante la tolleranza alla SBRT dell'aorta rappresenti un argomento di estremo interesse per le sue gravi conseguenze in caso di tossicità severa, l'irradiazione dei grossi vasi ad alte dosi sembrerebbe sufficientemente sicura. Gli autori ipotizzano, però, sulla base di uno studio di Nishimura et al. (14) che, nell'ambito dei grossi vasi, ci possa essere una significativa differenza di tolleranza per alcuni organi, quali l'arteria polmonare, la cui $D_{\max} = 47.8\text{ Gy}$ in 5 frazioni corrisponde ad un

rischio di tossicità del 2%, contro una $D_{max} = 52.5$ Gy corrispondente ad un rischio dell'1.2% riportato dall'RTOG 0813(15) per l'aorta.

Questo ci suggerisce che è necessaria cautela nell'utilizzare i dati sperimentali a nostra disposizione per l'aorta come limiti di dose, poiché potrebbero non essere completamente attendibili per vasi diversi.

Il DVH Risk Map per l'aorta ed i grossi vasi è riportato nella Figura 1 (Fig.1).

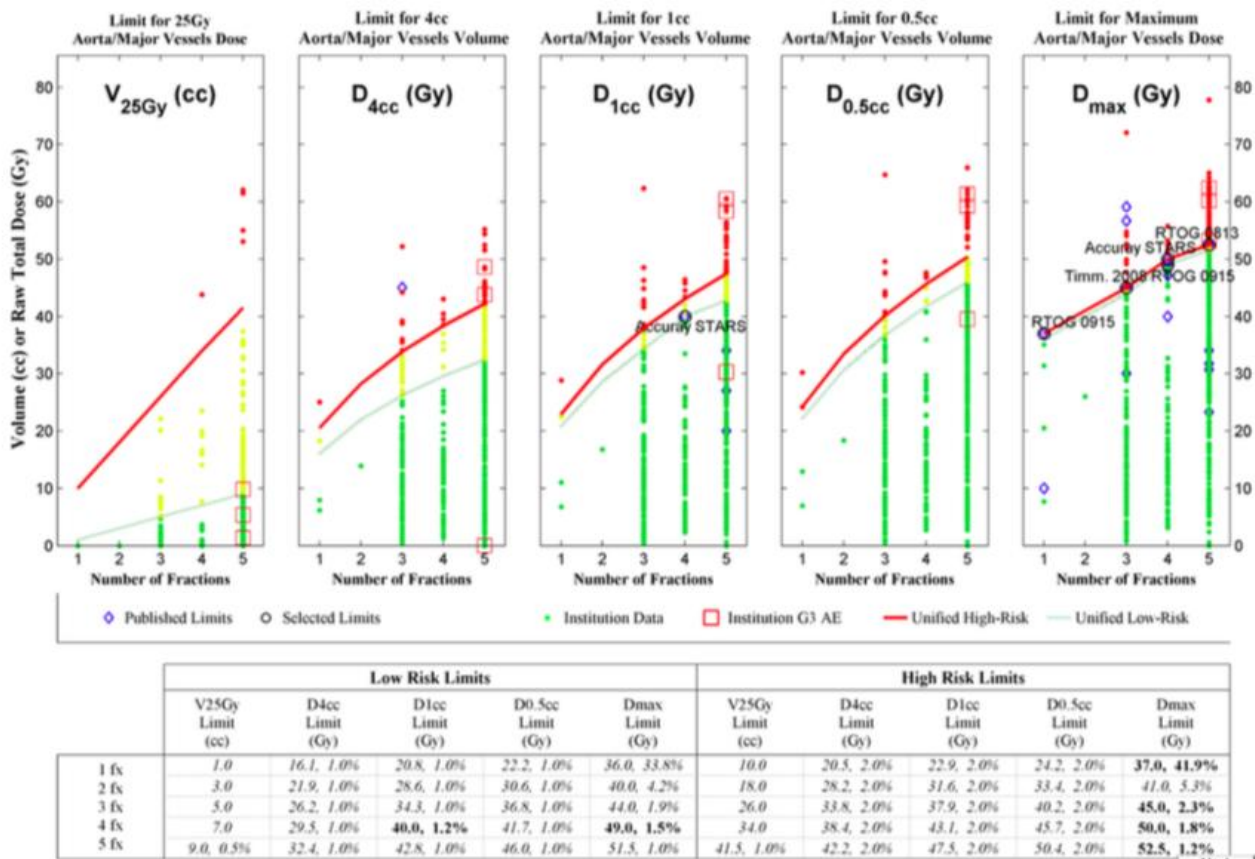


Fig. 1 DVH risk map

Bibliografia

- Xu J, Yongjun C. Radiation-induced carotid artery stenosis: a comprehensive review of the literature. *Intervent Neurol* 2013;2:183-192
- Thalhammer C, Husmann M, Glanzmann C, Studer G, Amann-Vesti BR. Carotid artery disease after head and neck radiotherapy. *Vasa* 2015;44:23-30

3. Wilbers J, Meijer FJA, Kappelle AC, Kaanders JH, Boogerd W, Dorresteijn LD et al. Magnetic resonance imaging of the carotid artery in long-term head and neck cancer survivors treated with radiotherapy. *Acta Oncologica* 2015;54:1175-1180
4. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol*. 1998 Nov;16(11):3556-62.
5. McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA. Risk of carotid blow out after reirradiation of the head and neck: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Mar 1;82(3):1083-9.
6. Cengiz M, Özyiğit G, Yazici G, Doğan A, Yildiz F, Zorlu F et al. Salvage reirradiation with stereotactic body radiotherapy for locally recurrent head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1;81(1):104-9.
7. Yazici G, Sanlı TY, Cengiz M, Yuce D, Gultekin M, Hurmuz P et al. A simple strategy to decrease fatal carotid blow out syndrome after stereotactic body reirradiation for recurrent head and neck cancers. *Radiat Oncol*. 2013 Oct 18;8:242.
8. Comet B, Kramar A, Faivre-Pierret M, Dewas S, Coche-Dequeant B, Degardin M et al. Salvage stereotactic reirradiation with or without cetuximab for locally recurrent head-and-neck cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1):203-9.
9. Yamazaki H, Ogita M, Himei K, Nakamura S, Suzuki G, Yoshida K et al. Reirradiation using robotic image-guided stereotactic radiotherapy of recurrent head and neck cancer. *J Radiat Res*. 2016 Jun;57(3):288-93.
10. Yamazaki H, Ogita M, Himei K, Nakamura S, Kotsuma T, Yoshida K et al. Carotid blow out syndrome in pharyngeal cancer patients treated by hypofractionated stereotactic re-irradiation using CyberKnife: A multi-institutional matched-cohort analysis. *Radiother Oncol*. 2015 Apr;115(1):67-71.
11. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction of this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol*. 2008 Oct;18(4):215-22.
12. Grimm J, LaCouture T, Croce R, Yeo I, Zhu Y, Xue J. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys*. 2011 Feb 8;12(2):3368.
13. Xue J, Kubicek G, Patel A, Goldsmith B, Asbel SO, LaCouture TA. Validity of current stereotactic body radiation therapy dose constraints for aorta and major vessels. *Semin Radiat Oncol*. 2016 Apr;26(2):135-9.

14. Nishimura S, Takeda A, Sanuki N, Ishikura S, Oku Y, Aoki Y et al. Toxicities of organs at risk in the mediastinal and hilar regions following stereotactic body radiotherapy for centrally located lung tumors. *J Thorac Oncol.* 2014 Sep;9(9):1370-6.

15. RTOG 0813: Seamless phase I/II study of stereotactic lung radiotherapy (SBRT) for early stage, centrally located non-small cell lung cancer (NSCLC) in medically inoperable patients.

ENCEFALO

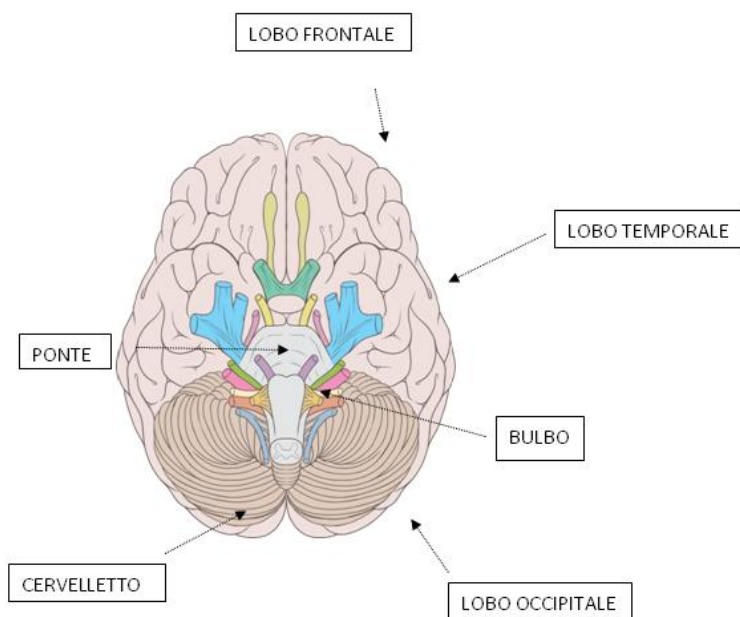
Patrizia Ciammella

CENNI DI ANATOMIA

L'encefalo è la parte del neurasse contenuta nella scatola cranica. È costituito da una porzione assiale caudale, il tronco encefalico e da centri soprassiali rostrali corrispondenti agli emisferi telencefalici ed al cervelletto.

È sede dei centri della sensibilità specifica (olfattiva, visiva, acustica, gustativa) e generale (tattile, termodolorifica, dell'equilibrio), nonché dei centri associativi, integrativi, e dei centri superiori della corteccia cerebrale.

La circonvoluzione dell'ippocampo costituisce la porzione anteriore della circonvoluzione temporo-occipitale mediale ed è situata sulla faccia inferiore o basale del cervello; fa parte del sistema limbico, il complesso delle strutture encefaliche che partecipano all'integrazione emotiva, istintiva e comportamentale.



DANNI DA RADIAZIONI

Gli effetti collaterali acuti più frequenti dopo radiochirurgia o radioterapia stereotassica ipofrazionata sono rappresentati essenzialmente da nausea, vomito e cefalea. Gli effetti tardivi più frequenti sono invece la radionecrosi, accompagnata o meno da edema, ed il deterioramento neurocognitivo, questo ultimo correlato con la perdita di sostanza bianca (leucoencefalopatia) che può essere valutato con test specifici. Altresì, l'edema e la necrosi possono causare sintomatologia locale a seconda della regione colpita. In molti lavori pubblicati non è presente la conferma istologica della necrosi e molti autori definiscono la radionecrosi sulla base di un sospetto clinico ed un dato radiologico. Inoltre molti studi riportano il rischio di radionecrosi calcolato sul numero di pazienti sopravvissuti piuttosto che sull'intero numero di pazienti trattati. Ciò può sottostimare il rischio effettivo di radionecrosi escludendo i pazienti che sono deceduti prima di sviluppare tossicità. Ci sono diversi fattori che possono aumentare il rischio di sviluppare radionecrosi; alcuni di questi sono legati ai pazienti, quali la presenza di comorbidità come diabete, pregressa chirurgia encefalica, pregressa chemioterapia, utilizzo di farmaci anticomiziali, steroidi o oppiacei. Altri fattori sono legati più prettamente al trattamento radioterapico e dipendono dalla dose per frazione, dalla dose totale, dal volume di trattamento, dalla tecnica utilizzata e dall'omogeneità della distribuzione della dose. Alcuni studi hanno inoltre dimostrato una differente suscettibilità di alcune parti dell'encefalo a sviluppare tossicità radio-indotta (lobi occipitali, parietali, cerebellari, corpo calloso e regione periventricolare). Ciò può essere dovuto alla differenza in

vascolarizzazione tissutale, alla popolazione gliale o alla capacità di riparo del danno. Inoltre è noto come il danno radio-indotto sia più spesso asintomatico quando a carico di alcune regioni cerebrali a causa della loro plasticità (capacità di recupero del danno) e alla ridondanza di alcune funzioni neurologiche rispetto ad altre regioni.

REVISIONE DELLA LETTERATURA E DOSI DI TOLLERANZA

Per i trattamenti radiochirurgici a carico dell'encefalo, il rischio che si manifesti una radionecrosi dipende principalmente dalla dose, dal volume e dalla regione irradiata (1-10) (Tabella 1).

R	Diagnosis	Technique	Patients (n)	Dmin (Gy)	RN incidence (%)	Subgroup (cm3)	RN incidence (%)	Primary toxicity predictor	Other risk factors
1	AVM	Gk	823		5			Average dose in 20 cm3	
2	Mixed	Linac	133	15 (7-25)	12.8	V10: <10 vs. >10	0 vs. 23.7	V10	location
3	AVM	Gk	307	20.9 (12-30)	10.7			V12	Location
4	AVM	Linac	73	16 (10-22)	14	Tx volume: <1 1-39 4-13.9	0 15	Treatment volume	Dose, previous brain insult

						>14 1	14 27		
5	Mixed	Gk	243	20 (10-30)	7			V10	Repeated radiosurgery, glioma
6	Mixed	Gk	749	18 (16-19)		Prescription volume: 0.05-0.66 0.67-3 3.1-8.6 8.7-95	0 3 7 9	Prescription volume	
7	AVM	Proton beam	1250	10.5 (4-65)	4.1			Dose and volume combined	Older age, location
8	AVM		269		4.7			V12	
9	Brain MTS	GK	137	16 (12-25)	11.4	Tx volume: <2 >2	3.7 16	volume	
10	Tumor	GK	129	17.3 (11-25)	30	V12: 0-5 5-10 10-15 >15	23 20 54 57	V12	Location, previous WBRT, male

Tabella 1: Fattori di dose-volume predittivi di radionecrosi dopo radiocirurgia

Abbreviazioni: Dmin: dose minima; RN: radionecrosi; AVM: malformazioni arterovenose; GK: gamma Knife; LINAC: acceleratore lineare; V10: percentuale di volume che riceve >10 Gy; v12: Percentuale di volume che riceve > 12 Gy; Tx: trattamento; WBRT: radioterapia panencefalica.

Negli studi pubblicati da Flickinger et al è stato dimostrato che il rischio di radionecrosi aumenta con l'aumentare delle dosi e dei volumi di tessuto irradiato (11-17). L'RTOG ha condotto uno studio di dose escalation (17) per definire la dose massima per target di differenti volumi in pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia panencefalica: la dose massima tollerata per target di volume compreso tra 31-40 mm era di 15 Gy, mentre per target di 21-30 mm di diametro era 18 Gy e per quelli di diametro minore di 20 mm la massima dose tollerata era maggiore di 24 Gy. E' importante sottolineare la correlazione tra il volume di tessuto cerebrale che riceve una dose pari o maggiore di 12 Gy e l'incidenza di radionecrosi anche in assenza di sintomi, verificata strumentalmente.

Lo studio RTOG 95-08 (18) ha randomizzato 333 pazienti con massimo 3 metastasi cerebrali a trattamento radioterapico panencefalico più o meno radiochirurgia, utilizzando i livelli di dose individuati nello studio di fase I RTOG 90-05 (17). Tossicità acuta di grado > 3 è stata riportata nel 3% dei pazienti sottoposti a radiochirurgia mentre nessun paziente sottoposto a sola radioterapia panencefalica ha manifestato tossicità acute gravi. Questa differenza si è manifestata anche in termini di tossicità tardiva (6% vs 3%) anche se non ha raggiunto la significatività statistica.

In un altro studio, 160 pazienti con 468 metastasi cerebrali di diametro < 2 cm sono stati sottoposti a radiochirurgia. Con un follow-up mediano di 7 mesi una dose maggiore di 20 Gy è risultata correlata ad un maggior tasso di tossicità neurologica di grado 3-4 (19).

Molti altri studi hanno correlato il rischio di tossicità cerebrale (principalmente radionecrosi) con il volume di tessuto che riceve una dose superiore a 10-12 Gy (V10-12) (20-22) mentre altri hanno correlato il rischio di tossicità con il volume di trattamento (23-24), anche se quest'ultimo parametro non è attendibile per targets che ricevono dosi marginali più basse (<12 Gy).

Nello studio di Milano et al. sono stati considerati il numero di lesioni trattate ed il valore della V10-12 su singola lesione o sul totale del volume sottoposto a radiochirurgia. Il numero delle lesioni trattate non è risultato significativamente associato ad un maggior rischio di tossicità anche se è ragionevole aspettarsi che un dato volume > 10-12 Gy è più suscettibile di provocare necrosi se quel volume non è distribuito su lesioni multiple (25).

La maggior parte degli studi ha analizzato l'intero volume di trattamento (lesione più tessuto cerebrale sano circostante) (23, 26). In almeno due studi il valore di V10-12 dell'intero volume di trattamento è risultato statisticamente associato al rischio di tossicità, mentre ciò non è stato confermato analizzando il solo tessuto cerebrale sano. Sulla base di questi studi anche il QUANTEC ha concluso che: “il rischio di radionecrosi aumenta rapidamente quando il volume di tessuto cerebrale sano esposto a dosi superiori a 12 Gy è maggiore di 5-10 cm³ e che constraints più restrittivi devono essere utilizzati per le zone cerebrali cosiddette eloquenti (come il corpo calloso ed il tronco encefalico). La correlazione tra il rischio di radionecrosi ed

il volume di tessuto cerebrale che riceve alte dosi è stato rappresentato graficamente dalla recente revisione del QUANTEC (Figura 1).

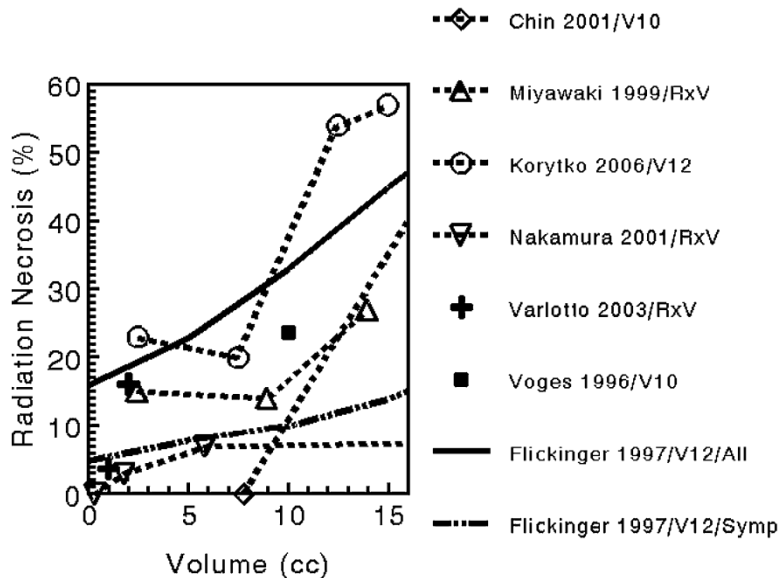


Figura 1. Correlazione tra rischio di radionecrosi e il volume di tessuto cerebrale sano che riceve un'alta dose nel corso di un trattamento radiochirurgico in singola seduta. Gli studi differiscono nel follow up, nella definizione del volume e della radionecrosi.

Abbreviazioni: V10: volume che riceve 10 Gy; V12: volume che riceve 12 Gy; RxV: volume di trattamento. Flickinger si riferisce a radionecrosi radiologica e sintomatica ("All") o solo a quella sintomatica ("Symp"). Gli altri autori si riferiscono solo a radionecrosi sintomatica.

E' interessante invece lo studio di Trafiletti et al che ha stimato il livello leucoencefalopatia, valutando i cambiamenti nella sostanza bianca con RM eseguite prima e dopo radioterapia, su un gruppo di pazienti sottoposti a WBRT + SRS, confrontandoli con un gruppo sottoposto a sola SRS: i pazienti del primo gruppo sviluppavano un grado di encefalopatia superiore rispetto a quelli del secondo gruppo. Inoltre, nei 72 pazienti sottoposti a sola SRS, l'aumento della leucoencefalopatia dipendeva dalla dose integrale e dal numero delle lesioni trattate:

in particolare, la dose integrale al cranio è risultata correlata non solo con il tempo intercorso tra la fine del trattamento ed il manifestarsi della leucoencefalopatia, ma anche con il grado più alto con cui si presentava (rispettivamente $p=.028$ e $p=.017$) (27).

Per quanto riguarda la radioterapia stereotassica frazionata diversi schemi di frazionamento sono stati utilizzati. Quelli che riportano il tasso di radionecrosi sono stati riassunti nella Tabella 2.

R	Patients (n)	Disease	Volume	Fraction size	Prescribed dose (Gy)	Fractions/week	BED (Gy)	RN incidence (%)
28	141	NPC	TL	2	66	5	110	0
28	126	NPC	TL	2.5	60	4	110	0
28	89	NPC	TL	2.5	60	5	110	1.4
28	53	NPC	TL	3.5	59.5	3	129	8.1
28	218	NPC	TL	2	62.5	5	108	1.5
28	109	NPC	TL	2	62.5	5	108	1.4
28	212	NPC	TL	2.5	61	4	119	0.6
28	48	NPC	TL	1.6	71.2	10	115	14
29	56	NPC	TL	3.8	45.6	2	103	4.8
29	621	NPC	TL	4.2	50.4	2	121	18.6
29	320	NPC	TL	2.5	60	2	110	4.6
28	105	NPC	TL	2	67	5	112	1
28	378	NPC	TL	2	67	5	107	1.1

28	86	NPC	TL	2.1	54	5	92	1.2
28	143	NPC	TL	1.9	62	5	101	1.4
28	152	NPC	TL	3	60	5	120	3.3
28	18	NPC	TL	2.4	60	5	108	5.6
28	82	NPC	TL	2.5	60	5	110	19.5
28	23	NPC	TL	1.6	67.2	10	103	34.8
28	77	NPC	TL	1.6	71.2	10	131	40.3
30	60	HGG	PB	1.6	51.2	10	79	1.6
30	66	HGG	PB	1.2	68.4	10	96	6.1
30	51	HGG	PB	1.2	79.2	10	111	17.7
31	291	HGG	PB	2		5	103	4
31	11	HGG	PB	2		5	138	9
31	23	HGG	PB	2		5	173	17
31	23	HGG	PB	2		5	208	22
32	101	LGG	PB	1.8	50.4	5	81	2.5
32	102	LGG	PB	1.8	64.8	5	104	11
33	213	BM	WB	3	30	5	60	0
33	216	BM	WB + B	1.6	54.4	10	83	0.4
34	63	BM	WB + B	1.6	48	10	74	0
34	121	BM	WB + B	1.6	54.4	10	83.4	1.7
34	105	BM	WB + B	1.6	64	10	98.4	1.9
34	56	BM	WB + B	1.6	70.4	10	108	1.8
35	11	NPC	TL	1.6	64	10	98	27
35	70	NPC	TL	1.2	70.8	10	99	0

Tabella 2: Fattori di dose-volume predittivi di radionecrosi dopo radioterapia stereotassica frazionata.

Abbreviazioni: NPC: tumore del nasofaringe; TL: lobo temporale; BM: metastasi cerebrali; LGG: glioma di basso grado; HGG: glioma di alto grado; WB: radioterapia panencefalica; WB + B: radioterapia panencefalica 32 Gy + boost; PB: partial brain; RN: radionecrosi.

Dagli studi pubblicati si evince che i pazienti sottoposti a radioterapia stereotassica hanno solitamente lesioni di dimensioni più elevate oppure sono localizzate in zone eloquenti rispetto ai pazienti sottoposti a radiochirurgica in singola seduta (36-38).

In uno studio sono stati analizzati 51 pazienti affetti da metastasi cerebrali non considerati candidabili a radiochirurgia in singola frazione per dimensioni e area a rischio, un volume di tessuto cerebrale sano che ha ricevuto 4 Gy /fr > 23 ml è risultato associato ad un aumentato rischio di radionecrosi (70% verso 14% in quelli che hanno ricevuto 4Gy a meno di 23 ml, (p=0.001) (39).

In un altro studio in cui sono stati analizzati 150 pazienti con 228 metastasi encefaliche, un volume bersaglio > 17 ml (corrispondente \pm 3 cm di diametro) è risultato associato ad un aumentato rischio di tossicità neurologica; inoltre con l'aumentare del numero delle frazioni (5 x 6-7 Gy verso 5 x 5 Gy verso 10 x 4 Gy) il rischio di tossicità neurologica diminuisce (22%, 7% e 0%) (40).

Il QUANTEC ha confrontato gli studi pubblicati con radioterapia stereotassica ipofrazionata utilizzando la BED (dose biologica equivalente) utilizzando un rapporto alfa/beta pari a 3. Usando un frazionamento convenzionale è stata dimostrata una correlazione dose risposta con un rischio di radionecrosi di 5% per una BED di 120 Gy (range 100-140 Gy) (corrispondente a 72 Gy, range 60-84 Gy) e

del 10% per una BED pari a 150 Gy (range 140-170 Gy) (corrispondente a 90 Gy, range 84-102). Ma per regimi ipofrazionati (dose giornaliera >2.5 Gy) ad oggi non è possibile trarre delle conclusioni a causa dell'eterogeneità degli studi, come è possibile evincere dalla Figura 2.

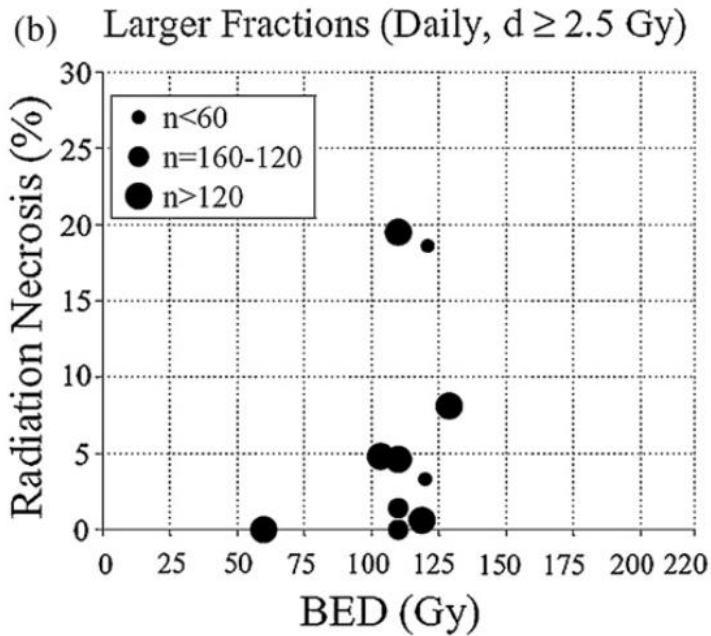


Figura 2. Correlazione tra BED e rischio di radionecrosi dopo radioterapia ipofrazionata.

RACCOMANDAZIONI

La presenza di molte variabili negli studi analizzati, sia per le dosi totali che per le tecniche ed i volumi di trattamento, associate alla diversa natura delle lesioni, primitive, secondarie o benigne, non permette un valido confronto dei risultati.

Si può comunque affermare che per quanto riguarda la radiochirurgia, il rischio di tossicità, intesa come radionecrosi, aumenta con l'aumentare del volume trattato, soprattutto per valori di dose >10-12 Gy, e probabilmente se distribuito su un'unica lesione, anche se in questo caso il dato non è certo. Il QUANTEC (41) suggerisce che la tossicità aumenta rapidamente una volta che il volume di encefalo irradiato a più di 12 Gy è superiore ai 5-10 cm³.

Per quanto riguarda la radioterapia stereotassica ipofrazionata non ci sono dati certi ad oggi. Per ipofrazionamenti moderati può essere utilizzato il modello lineare quadratico per valutare il rischio di radionecrosi, tenendo conto che per un frazionamento convenzionale il rischio è pari al 5% per una BED di 120 Gy e del 10% per una BED di 150 Gy, e tenendo conto che il tessuto cerebrale sano sembra essere molto sensibile a dosi per frazione superiori a 4 Gy (avendo un rapporto alfa/beta pari a 3). A causa della mancanza di livelli di evidenza e constraints certi è consigliabile utilizzare la massima cautela soprattutto per lesioni localizzate in aree eloquenti.

Bibliografia

1. Lax I, Karlsson B. Prediction of complications in gamma knife radiosurgery of arteriovenous malformation. *Acta Oncol* 1996; 35:49–55.
2. Voges J, Treuer H, Sturm V, et al. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36: 1055–1063.
3. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, et al. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: Multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:485–490.

4. Miyawaki L, Dowd C, Wara W, et al. Five year results of LINAC radiosurgery for arteriovenous malformations: Outcome for large AVMS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44: 1089–1106.
5. Chin LS, Ma L, DiBiase S. Radiation necrosis following gamma knife surgery: A case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. *J Neurosurg* 2001; 94:899–904
6. Nakamura JL, Verhey LJ, Smith V, et al. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1313–1319.
7. Barker FG II, Butler WE, Lyons S, et al. Dose-volume prediction of radiation-related complications after proton beam radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2003;99:254–263.
8. Friedman WA, Bova FJ, Bollampally S, et al. Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery* 2003;52:296–307.
9. Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjan A, et al. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:452–464.
10. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:419–424.
11. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, et al. Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: How location affects outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:273–278.
12. Flickinger JC. An integrated logistic formula for prediction of complications from radioSurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; 17:879-85
13. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D. Dose-volume considerations in radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991; 57: 99-105
14. Flickinger JC, Lunsford LD, Wu A, et al. Predicted dose-volume isoeffect curves for stereotactic radiosurgery with the 60Co gamma unit. *Acta Oncol* 1991; 30:363-7
15. Flickinger JC, Schell MC, Larson Da. Estimation of complications for linear accelerator radiosurgery with the integrated logistic formula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 143-8
16. Flickinger JC, Steiner L. Radiosurgery and the double logistic product formula. *Radiother Oncol* 1990; 17:229-37
17. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:291–298.
18. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363:1665-72
19. Shehata MK, Young B, Reid B, et al. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases \leq 2 cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 87-93
20. Voges J, Treuer H, Sturm V, et al. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1055-63
21. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, et al. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 996-1001
22. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformations patients. Arteriovenous Malformations Radiosurgery Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 273-8

23. Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjan A, et al. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:452–464.
24. Nakamura JL, Verhay Lj, Smith V, et al. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1313-9
25. Milano MT, Usuki KY, Walter KA, Clark D, Schell MC Stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy: normal tissue dose constraints of the central nervous system. *Cancer Treat Rev.* 2011 Nov;37(7):567-78.
26. Miyawaki L, Dowd C, Wara W, et al. Five year results of LINAC radiosurgery for arteriovenous malformations: outcome for large AVMS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1089-106
27. Trifiletti DM, Lee CC, Schlesinger D, Lerner JM, Xu Z, Sheehan JP. Leukoencephalopathy After Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Nov 15;93(4):870-8.
28. Lee AW, Kwong DL, Leung SF, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: Significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53: 75–85.
29. Lee AW, Foo W, Chappell R, et al. Effect of time, dose, and fractionation on temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:35–42.
30. Corn BW, Yousem DM, Scott CB, et al. White matter changes are correlated significantly with radiation dose: Observations from a randomized dose-escalation trial for malignant glioma (Radiation Therapy Oncology Group 83-02). *Cancer* 1994;74: 2828–2835.
31. Ruben JD, Dally M, Bailey M, et al. Cerebral radiation necrosis: Incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:499–508.
32. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: Initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:2267–2276.
33. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: A report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:571–574.
34. Sause WT, Scott C, Krisch R, et al. Phase I/II trial of accelerated fractionation in brain metastases RTOG 85-28. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:653–657.
35. Jen YM, Hsu WL, Chen CY, et al. Different risks of symptomatic brain necrosis in NPC patients treated with different altered fractionated radiotherapy techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:344–348.
36. Kim YJ, Cho KH, Kim JY, et al. Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011.
37. Narayana A, Chang J, Yenice K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy using intensity-modulated radiotherapy in patients with one or two brain metastases. *Stereotact Funct Neurosurg* 2007; 85:82-7
38. Feuvret L, Vinchon S, Lamproglou I, et al. Trifractionated stereotactic radiotherapy for large single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78:S284
39. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, et al. Phase II trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity. *Radiother Oncol* 2006; 81: 18-24

40. Fahrig A, Ganslandt O, Lambrecht U, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases – results from three different dose concepts. *Strahlenther Onkol* 2007; 183: 625-30
41. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S20-7.

RETINA

Massimo Giannini

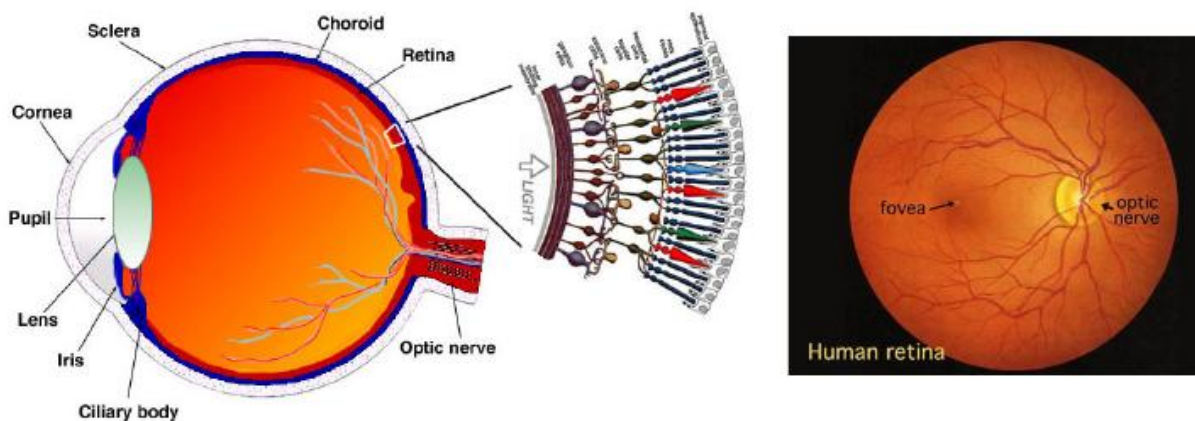
CENNI DI ANATOMIA

La retina corrisponde alla tunica interna o nervosa del bulbo oculare ed è deputata alla ricezione degli stimoli luminosi, alla loro trasformazione in segnali nervosi che quindi vengono trasmessi alle strutture cerebrali.

La retina è una membrana sottile, trasparente e leggermente rosea perché vascolarizzata, costituita dall'epitelio pigmentato o foglietto esterno e dalla retina propriamente detta o foglietto interno.

La porzione centrale della parete posteriore della retina è la macula o fovea.

L'epitelio pigmentato, a contatto con la coroide, si estende dalla papilla ottica all'ora serrata, dove si continua con l'epitelio pigmentato della pars plana; è costituito da un unico strato di cellule esagonali contenenti melanina, con varie funzioni tra cui: apporto energetico, costituzione della barriera emato-retinica, fagocitosi.



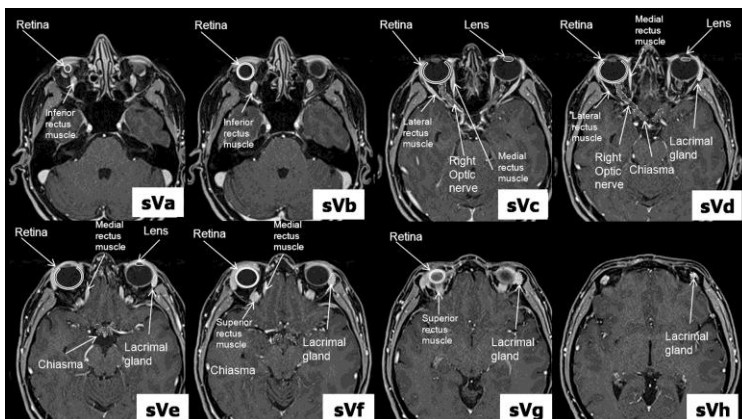
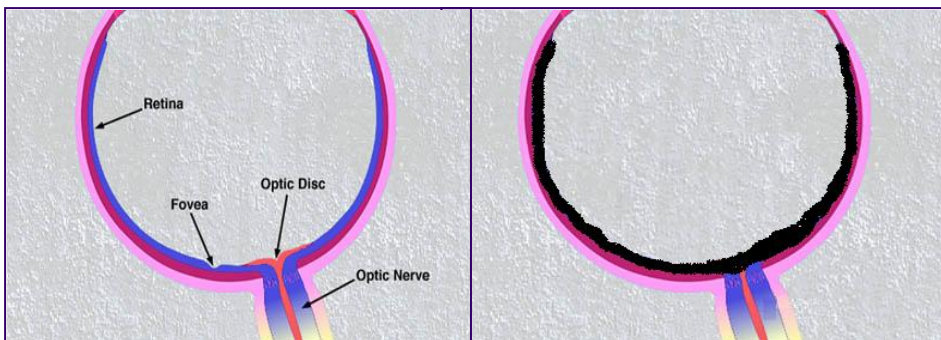
Il foglietto interno è a contatto con il corpo vitreo, si estende dalla papilla ottica all'ora serrata dove continua nell'epitelio ciliare. La retina è costituita da 3 strati principali (suddivisi in ulteriori 9 strati): strato delle cellule dei fotocettori, avascolare; strato delle cellule bipolari e strato delle cellule ganglionari, vascolarizzati. Circa 2/3 delle fibre ottiche originano dalla parte periferica della

retina (la maggioranza sono cellule a bastoncelli) mentre 1/3 delle fibre ottiche deriva dalla parte centrale o macula, provvista esclusivamente di cellule a coni.

CONTOURING

La identificazione e contornazione della retina (che è comunque una “membrana sottile”) risulta problematica: in alcuni centri la retina viene grossolanamente identificata con il bulbo oculare.

Volendo contornare il volume proprio della retina, questo volume potrebbe corrispondere al limite interno della corioide, spesso circa 2 mm ed esteso per i $\frac{3}{4}$ della corioide con un volume complessivo di 2-3 cm³ (2).

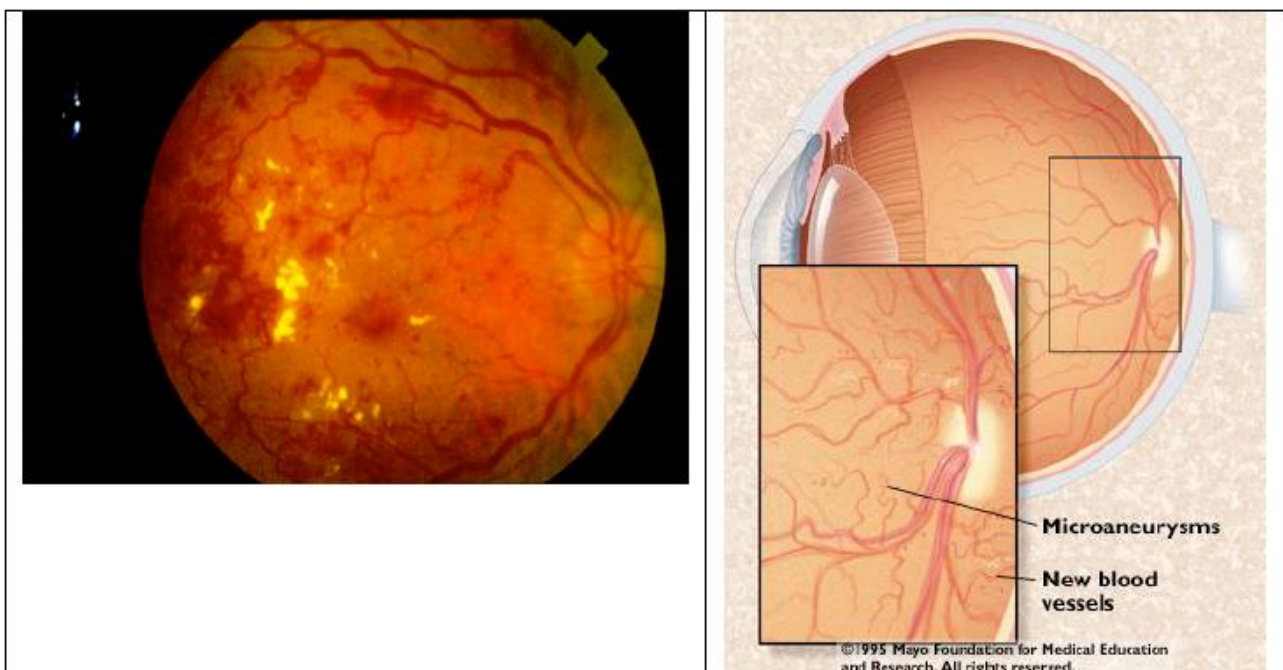


TOSSICITA'

Le patologie della retina sono: distacco di retina; degenerazione maculare; retinopatia diabetica, che per il tipo di manifestazioni è simile alla retinopatia da raggi (RR) o attinica.

La RR è una condizione cronica e progressiva che risulta dall'esposizione alle radiazioni.

La patogenesi della RR ha origine da una perdita preferenziale di cellule dell'endotelio vascolare, con fenomeni e formazione di: microaneurismi, teleangectasie, neovascolarizzazioni, macchie a forma di cotone ("cotton wool spots"), edema maculare, emorragie del vitreo (1).



La retinopatia è stata classificata nella scala CTCAE dal "Grado 1: asintomatica o diagnosi esclusivamente clinico-strumentale" al "Grado 4: cecità nell'occhio interessato".

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)

Publish Date: August 9, 2006

Retinal detachment	Asymptomatic	Exudative and visual acuity 20/40 or better	Rhegmatogenous or exudative detachment; operative intervention indicated; decline in vision (worse than 20/40 but better than 20/200)	Blindness (20/200 or worse) in the affected eye	-
Definition: A disorder characterized by the separation of the inner retina layers from the underlying pigment epithelium.					
Retinal tear	-	Laser therapy or pneumopexy indicated	Vitroretinal surgical repair indicated	Blindness (20/200 or worse) in the affected eye	-
Definition: A disorder characterized by a small laceration of the retina, this occurs when the vitreous separates from the retina. Symptoms include flashes and floaters.					
Retinal vascular disorder	-	Topical medication indicated	Intravitreal medication; operative intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by pathological retinal blood vessels that adversely affects vision.					
Retinopathy	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	Symptomatic with moderate decrease in visual acuity (20/40 or better); limiting instrumental ADL	Symptomatic with marked decrease in visual acuity (worse than 20/40); disabling; limiting self care ADL	Blindness (20/200 or worse) in the affected eye	-
Definition: A disorder involving the retina.					

REVISIONE DELLA LETTERATURA

La maggioranza degli articoli in cui viene registrata RR sono relativi a trattamento di melanoma della coroide o dell'uvea.

Dunavoelgyi et al. nel 2011 ha riportato la tossicità riscontrata nel trattamento di 212 pazienti affetti da melanoma della coroide trattati dal 1997 al 2007 con schedule di RT stereotattica ipofrazionata di 70 Gy in 5 frazioni, 60 Gy in 5 e 50 Gy in 5: l'autore registra un peggioramento dell'acuità visiva nei pazienti affetti da lesioni in prossimità dell'emergenza del nervo ottico e della macula. Un altro fattore negativo era lo spessore della lesione maggiore di 7 mm (3).

In un articolo immediatamente successivo Al-Wassia riporta l'incidenza di RR del lavoro precedente pari al 50% (con tutti i 3 tipi di frazionamento) sovrapponibile al gruppo di pazienti trattati ella sua esperienza con 60Gy in 10 frazioni ad un follow-up di 29 mesi.

L'incidenza di RR a 2 e 5 anni risulta del 33% e del 88% rispettivamente (4).

Comparison of LINAC-based stereotactic fractionated RT series at 29 months of follow-up

Study (ref.)	No. of patients	RT dose/fx	Follow-up (months)	Complications incidence (%)					
				LC	Enucleation	NVG	Optic neuropathy	Retinopathy	Cataract
Dunavoelgyi <i>et al.</i>	212	70 Gy/5; 60 Gy/5; 50 Gy/5	64	96	11	14	36	50	30
Krema <i>et al.</i>	64	70 Gy/5	37	95	14	20	55	60	45
ROLINA AL-WASSIA	50	60 Gy/10	29	92	6	20	24	50	16

Sempre Dunavoelgyi, analizzando dettagliatamente la propria casistica nel 2012, segnala la comparsa di RR in 114 pazienti: solo il 33,6% è libero da RR a 5 e 10 anni e la persistenza tardiva di questa tossicità è sovrapponibile al trattamento con protonterapia: 66,4% verso 68% (5).

Karin Muller ha analizzato i risultati in 102 pazienti trattati con RT stereotassica ipofrazionata con fotoni 6 MV con erogazione di 50 Gy in 5 frazioni: RR severa (grado 3-4) è stata registrata in 19 pazienti. Nel lavoro spessore, diametro, dose massima e distanza dalla fovea non hanno influenza sulla comparsa della tossicità specifica (6).

Dunavoelgyi, in un lavoro retrospettivo del 2013, ha tentato di mettere in relazione il volume della retina e la RR: la retina veniva considerata come organo in toto e l'inclusione di più del 30% o 40% del volume retinico nel PTV (R30 e R40) è stato definito come "quantal effect". 53 pazienti (72%) hanno sviluppato RR grado 1-3 (nessun grado 4), ma, pur con l'ottima impostazione, non è stato possibile mettere in relazione l'incidenza di RR con il volume di retina incluso nel PTV. Sono stati segnalati quali fattori significativi per il rischio di RR l'età, la durata del follow-up ed il diabete. L'autore sottolinea comunque l'importanza della sede e delle dimensioni della malattia (7).

PRESCRIZIONE E RACCOMANDAZIONI

La tossicità della retina è descritta prevalentemente in articoli relativi al trattamento di melanoma della corioide o dell'uvea, con dosi di trattamento significativamente maggiori rispetto a quelle utilizzate nella radioterapia ipofrazionata.

La tossicità della retina è stata descritta nell'articolo di Grimm (8): i dati sono desunti dal lavoro di Mould che, pur riportando diversi frazionamenti (da 1 a 5), non definisce dei limiti nel volume complessivo dell'OAR e nella percentuale del volume stesso (9). La dose di tolleranza da questo

lavoro risulta di 5 Gy nei trattamenti in seduta unica e di 15 Gy in sedute multiple (3 o 5) limiti che possono essere accettati in attesa di una definizione delle DVH risk map per la retina.

E' inoltre possibile che esistano altri fattori (diabete) che configurino un maggior rischio di sviluppare RR. Fino ad una migliore definizione dei possibili limiti, è consigliabile ridurre al minimo la dose, tenendo in considerazione il rapporto tra controllo locale e tossicità, anche in relazione al volume complessivo della retina ed alla sede e dimensioni della malattia.

Bibliografia

- 1)Wen JC et Al. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma Eye ; 2009; 23, 1254–1268.
- 2)Scoccianti S. et al.
- 3)Dunavoelgyi R et Al. Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2011 Vol. 81, No.1: 199–205.
- 4)Al-Wassia R et Al. Stereotactic fractionated radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: the MCGILL University experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2011 Vol. 81, No. 4: 455–462.
- 5)Dunavoelgyi R et Al. Radiogenic side effects after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. Int J Radiat Oncol Biol Phys ; 2012, 83(1):121-8.
- 6)Muller K , et al Fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma, late clinical results.
- 7) Radiother and Oncol; 2012, 102: 219–224.
- 8)Dunavoelgyi R et Al. Dose-response of critical structures in the posterior eye segment to hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma. Radiother Oncol; 2013, 108(2): 348-53.
- 9)Grimm J et Al. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. Journal of Applied Clinical Medical Physics; 2011, Vol. 12, No. 2.

IPOFRAZIONAMENTO E CONSTRAINTS DI DOSE PER LA PARETE TORACICA/COSTE

F. Cucciarelli

Cenni di anatomia

La parete toracica è costituita dalla gabbia scheletrica (coste, cartilagini costali, sterno, vertebre) e dai tessuti molli (muscoli e tendini) che vi si inseriscono e che la ricoprono. Il complesso di tali strutture ossee, cartilaginee e muscolo-aponeurotiche delimita la cavità toracica, espandibile con gli atti respiratori; la ventilazione polmonare è garantita dalla negatività della pressione intrapleurica che si crea con l'espansione del torace e con l'abbassamento del diaframma.

La gabbia toracica ha forma cilindro-conica, ad apice superiore tronco e presenta un'apertura superiore o apice (delimitata posteriormente dal corpo della I vertebra toracica) e un'apertura inferiore o base (delimitata posteriormente dalla XII vertebra toracica). La gabbia toracica presenta una parte anteriore, costituita dallo sterno e dalle cartilagini costali delle prime 10 coste; una parete posteriore costituita dalle 12 vertebre toraciche con i loro processi trasversi e dalle 12 coste; due pareti laterali formate dalle ultime 10 coste. Le dimensioni e la forma del torace sono principalmente determinate dalle coste e dalle loro cartilagini (Fig.1).

Le coste sono 12 paia, hanno forma di lunghi nastri ossei incurvati con concavità mediale e sono considerate ossa piatte. Vengono suddivise in coste vere o sternali, cioè unite direttamente allo sterno da tratti cartilaginei, dalla I alla X costa, e coste false o fluttuanti, la XI e la XII. Ciascuna costa è costituita da un'estremità posteriore, un corpo e un'estremità anteriore. L'estremità posteriore della costa presenta in senso medio-laterale: la testa, piccolo rigonfiamento dove si osservano due semifaccette articolari rivestite di cartilagine ialina per l'articolazione con i corpi vertebrali; il collo, zona ristretta che fa seguito alla testa; il tubercolo fornito di una faccetta articolare rivestita di cartilagine ialina per l'articolazione con il processo trasverso della vertebra toracica di numero corrispondente (il tubercolo manca nella XI e nella XII costa). Il corpo della costa è appiattito e presenta una faccia laterale convessa e una faccia mediale concava; inoltre presenta due margini, uno superiore smusso ed uno inferiore dove si osserva il solco della costa, che accoglie il nervo e i vasi intercostali. Il corpo della I costa presenta una faccia superiore e una faccia inferiore e quindi un margine mediale concavo ed un margine laterale convesso; la faccia superiore, nella sua parte mediale, presenta il tubercolo del Lisfranc, che dà attacco al muscolo scaleno

anteriore; al davanti di tale tubercolo si trova il solco della vena succlavia, mentre posteriormente c'è il solco dell'arteria succlavia.

Le coste si articolano posteriormente con le vertebre toraciche (articolazioni costo-vertebrali) ed anteriormente con lo sterno (articolazioni costo-sternali); fanno eccezione le ultime due paia di coste (coste fluttuanti). La giunzione delle coste con lo sterno avviene attraverso l'interposizione di un segmento di cartilagine ialina che continua la forma della costa, detta cartilagine costale; tale articolazione è più propriamente detta condro-sternale.

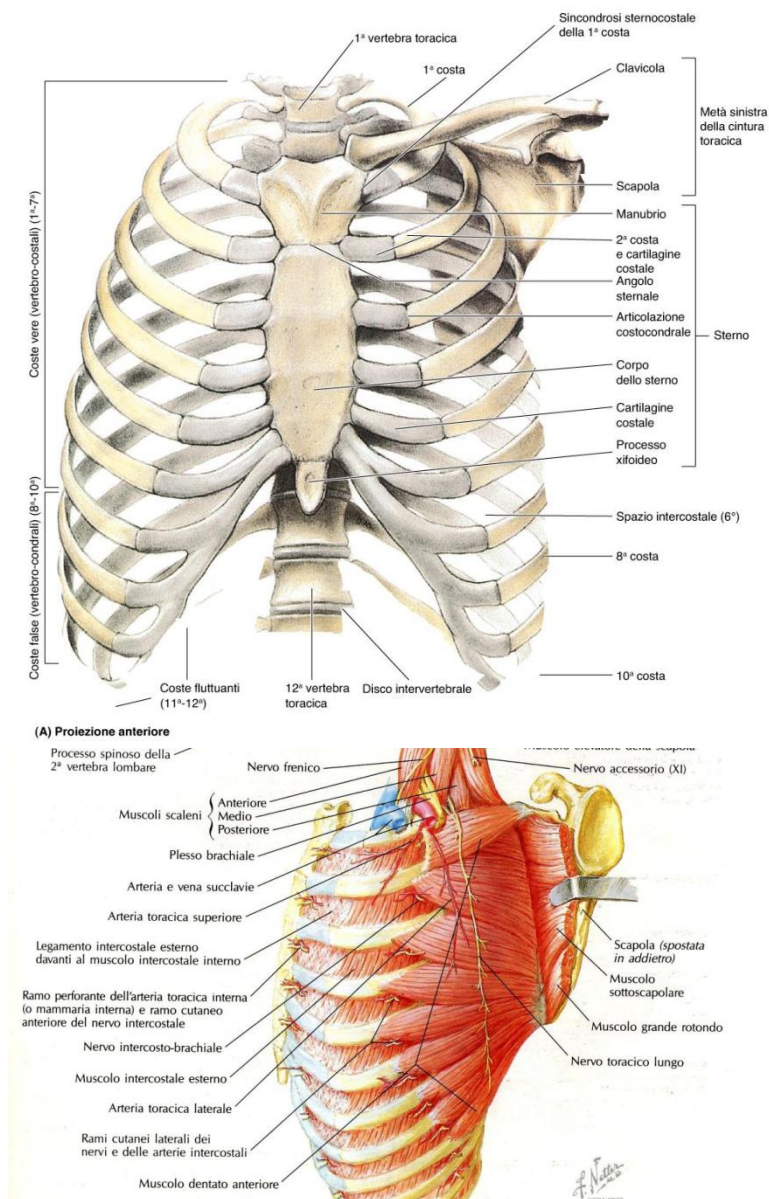


Fig.1 Anatomia della parete toracica

Struttura della parete toracica

La parete toracica è un organo in serie o in parallelo? La parete toracica può essere considerata in parallelo se si tiene conto della struttura anatomica e funzionale nella sua totalità, avendo come endpoint per la tossicità il dolore, mentre può essere considerata in serie se si tiene conto delle singole coste, considerando come endpoint per la tossicità la frattura costale. La tossicità radio indotta, infatti, può essere rappresentata dalla frattura costale con o senza dolore e dal dolore in assenza di frattura, dovuto alla neuropatia radio indotta ai nervi intercostali o branche nervose o ad entrambi (1).

I fattori di rischio individuali per la tossicità sono rappresentati dall'obesità, dall'alto body mass index (BMI), dal sesso femminile, dalla presenza di malattie del tessuto connettivo, dall'osteoporosi, dal fumo. Un BMI ≥ 29 comporta un rischio di dolore cronico a carico della parete toracica di circa il doppio rispetto ai pazienti con BMI ≤ 29 . Inoltre nel gruppo con BMI elevato, il diabete mellito è altamente correlato con il dolore (2-5). I fattori legati alla malattia sono invece rappresentati dalla stretta prossimità del tumore alla parete toracica (1,6,7).

Contornazione

Per la contornazione della parete toracica, seguendo le Linee Guida RTOG, si considerano per convenzione 2 cm intorno al polmone nella direzione laterale, anteriore e posteriore. Anteriormente e medialmente, la parete toracica termina all'angolo con lo sterno, mentre posteriormente e medialmente termina all'angolo con il corpo vertebrale, comprendendo i nervi spinali. Pertanto, i 2 cm di parete toracica includono i muscoli intercostali e i nervi ed escludono il corpo vertebrale, lo sterno e la cute. La parete toracica può essere semplicemente contornata auto espandendo il polmone omolaterale di 2 cm e poi sottraendolo, in questo modo si ottiene una semiluna intorno al polmone stesso (Fig. 2). E' consigliabile estendere la contornazione 3 cm sopra e 3 cm sotto il PTV.

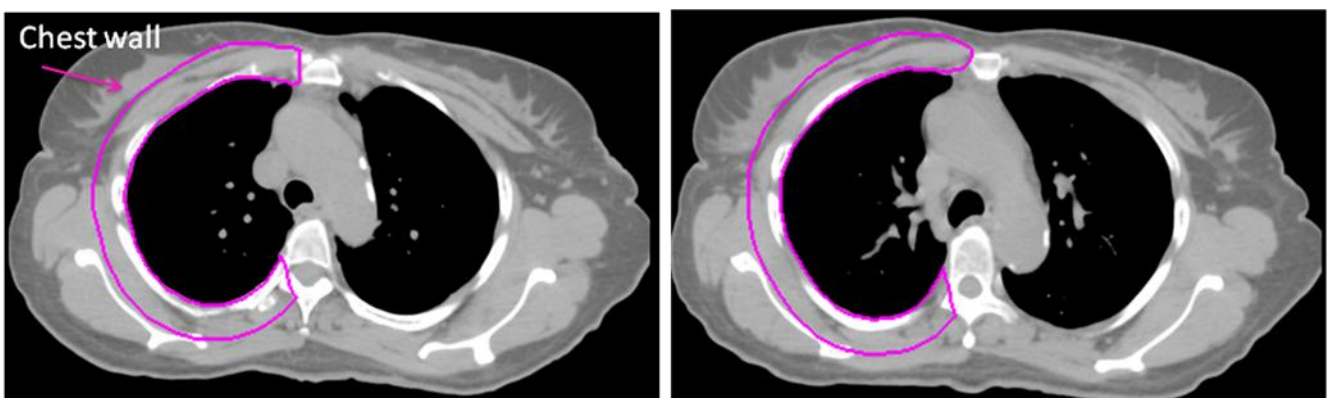


Fig.2 Contouring della parete toracica

Analisi della letteratura

Andando ad analizzare rivedere la letteratura meno recente, Emami stimava un rischio di frattura costale del 5% con una dose di 50 Gy e un rischio del 50% con una dose di 65 Gy (8). Overgaard in un vecchio studio condotto su pazienti affette da carcinoma mammario e sottoposte a RT post-mastectomia con elettroni in 22 e in 12 frazioni, stimava il rischio di frattura del 5% con una dose di tolleranza di 50.5 Gy e del 50% con una dose di tolleranza di 60.4 Gy in 22 frazioni. Con 12 frazioni il rischio stimato di frattura del 5% veniva riferito ad una dose di 41 Gy e del 50% ad una dose di 51.9 Gy (9).

In termini di frattura costale, c'è una stretta associazione tra il piccolo volume e la regione ad alta dose, come la V60. Altri parametri riportati per la tossicità a carico della parete toracica e per la frattura costale (Tab. 1) includono la dose di 30 Gy ricevuta da > 30-70 cm³ di parete toracica, la dose somministrata a 2 cm³ e una dose massima > 50 Gy alle coste o alla parete toracica (6, 10-12).

Tab.1 Tossicità a carico della parete toracica: incidenza, timing e correlazioni dosimetriche

Toxicity	Incidence	Timing	Dosimetric Correlates			Study
			Volume	Dose	Fraction	
Chest Wall Pain	30% risk (Range: 10% to 44%)	12.6 months post-SBRT (Range: 4.3–35.9 months)	30 cc of chest wall	30 Gy	3 (Range:3–5)	Dunlap <i>et al.</i> , 2010 [89] Mutter <i>et al.</i> , 2012 [84] Creach <i>et al.</i> , 2012 [87]
Rib Fracture	5% risk 50% risk	19.2 months post-SBRT	2 cc of rib 2 cc of rib	27 Gy 50 Gy	3 3	Pettersson <i>et al.</i> , 2009 [88] Creach <i>et al.</i> , 2012 [87]
Skin Toxicity	1.2%–14%	3–6 weeks post-SBRT	<10 cc volume, volume maximum of 30 Gy	6 Gy/fraction	5	RTOG 0813 [91] Hoppe <i>et al.</i> , 2008 [92]
			maximum point dose of 32 Gy, maximum posterior skin dose ≥50% of actual prescribed dose	6.4 Gy/fraction	5	

Nello studio di Petterson et al. del 2009 (11) sono stati arruolati 33 pazienti affetti da NSCLC, sottoposti a RT stereotassica con tecnica 3D CRT e con una dose di 15 Gy in 3 frazioni. Ad un follow-up mediano di 15 mesi si sono riscontrate 13 fratture costali, in 7 pazienti (Fig.3). E' stata osservata una stretta correlazione con la dose a 2 cm³ di costa. Se la D2 cm³ era inferiore a 7 Gy per 3 frazioni, infatti, il rischio di frattura era praticamente nullo, mentre se la D2 cm³ era 9.1 Gy per 3

frazioni il rischio di frattura si attestava intorno al 5% e infine se la D2 cm³ era 16.6 Gy per 3 frazioni il rischio si attestava intorno al 50%.

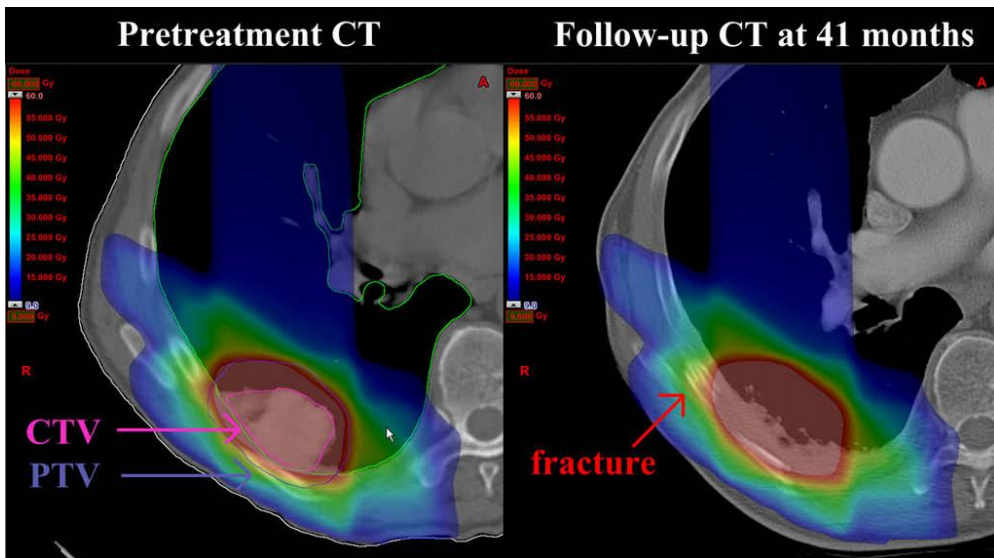


Fig. 3 Esempio di frattura costale dopo RT stereotassica nello Studio di Petterson et al.

Il Memorial Sloan Kettering (MSKCC) nel 2012 (10) ha condotto uno studio per valutare, invece, il dolore provocato dalla RT ipofrazionata sulla parete toracica, costruendo un DVH atlas. Sono stati arruolati 126 pazienti affetti da NSCLC e sottoposti a RT stereotassica con dose totale di 40-60 Gy in 3-5 frazioni. La parete toracica è stata contornata in 2 modi: con 2 e 3 cm di margine intorno al polmone omolaterale (Fig. 4).

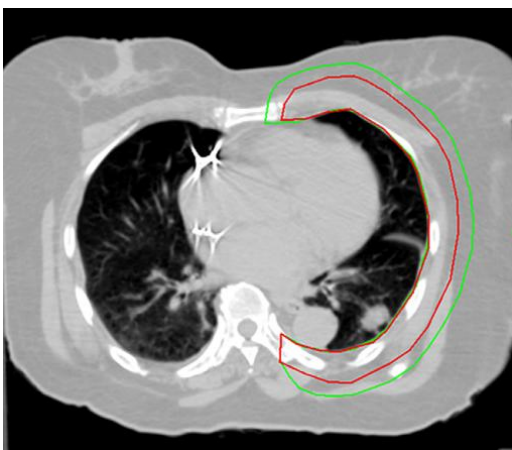


Fig. 4 Due modalità di contornazione nello studio di Mutter et al.

Sono stati quindi valutati i DVH di tutti i pazienti con le due differenti modalità di contornazione. Ad un follow-up mediano di 16 mesi, l'incidenza di dolore di grado superiore o uguale a 2 è stata

stimata al 39%; il tempo mediano di insorgenza della sintomatologia è stato di 9 mesi. Non è stata osservata nessuna correlazione significativa con il numero di frazioni. Il parametro più importante è risultato essere il volume di parete toracica che riceveva 30 Gy (V30). Inoltre la contornazione a 2 cm (CW2cm) si è rivelata maggiormente predittiva di tossicità sulla parete toracica. Quando una dose superiore a 30 Gy è somministrata a più di 70 cm³ di parete toracica c'è una significativa correlazione con il dolore a carico della parete toracica di grado ≥ 2 .

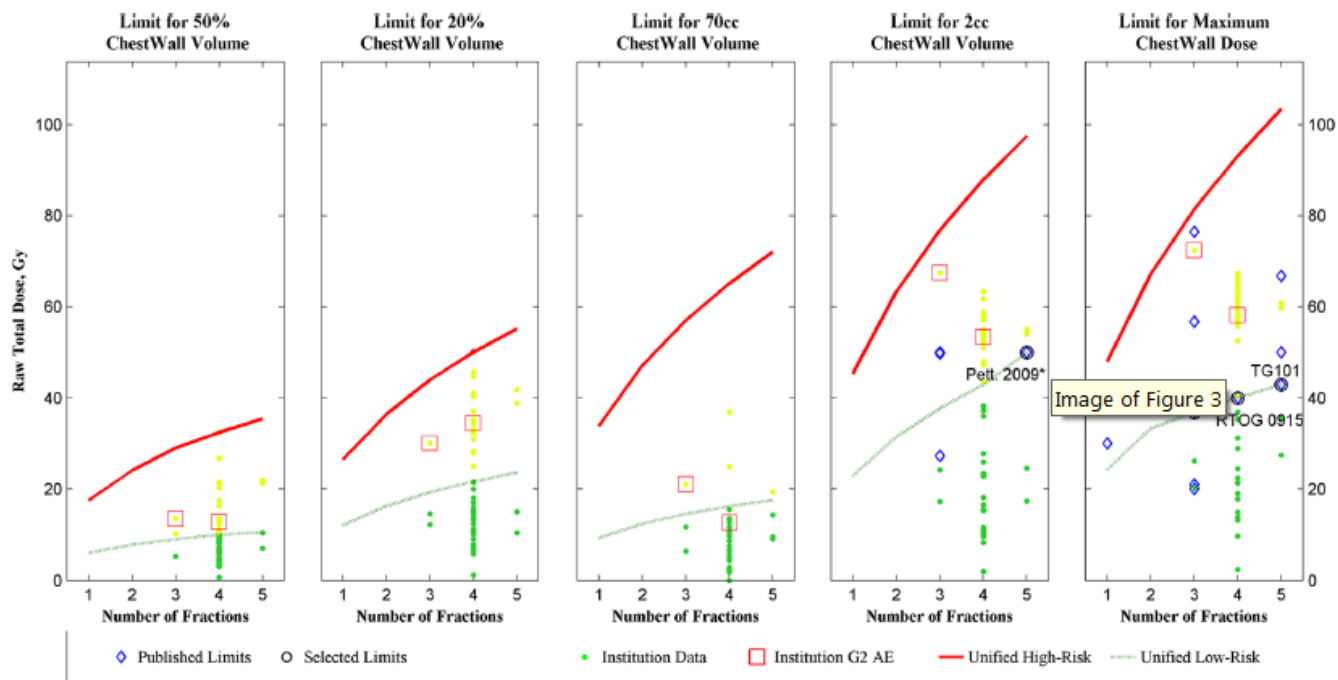
Costruzione del DVH risk map

Lo studio più recente di Kimsey et al. (1), pubblicato sulla rivista *Seminars in Radiation Oncology*, analizza i parametri predittivi di tossicità di grado ≥ 2 della parete toracica secondo la scala di tossicità CTCAE versione 3: D70 cc, D30 cc, D2cc, Dmax. Confronta inoltre i risultati ottenuti con lo studio storico di Overgaard sopracitato. Il Clinical Dataset mette insieme i 44 pazienti trattati con Cyberknife tra Aprile 2011 e Settembre 2016 presso l'Erlanger Medical Center e i 126 pazienti trattati al MSKCC, sottoposti a SBRT con Linac tra Maggio 2006 e Luglio 2009: in totale 170 pazienti. Il metodo di contornazione dell'Erlanger Medical Center è rappresentato dalla definizione delle singole coste unite insieme in un unico contouring con 1-2 cm di margine, ma con risultati sostanzialmente sovrapponibili al metodo del MSKCC. Sono stati pertanto elaborati ed analizzati i DVH di tutti i casi ed estratti i dose descriptors: D50%, D20%, D70 cc, D2cc e la D max. I parametri ottenuti sono stati convertiti considerando 5 frazioni di dose equivalente ed infine è stato costruito il modello NTCP ed i DVH risk map.

Dai risultati finali si evince che la D70cc e la D30cc sono i parametri maggiormente predittivi di tossicità ≥ 2 per quanto riguarda l'end point: dolore sulla parete toracica. La D2cc rimane invece il parametro più importante per l'end point frattura costale. Pertanto, è importante contornare anche la singola costa e per ovviare al movimento respiratorio si potrebbe pensare di definire un PRV della costa.

Nel DVH risk map sotto riportato (Tab. 1) si può osservare il grado di rischio basso e alto a seconda del numero delle frazioni. Con 1 frazione una dose massima di 24,2 Gy ha un rischio stimato di tossicità ≥ 2 del 10%, con 5 frazioni una dose massima di 43 Gy (8,6 Gy/fr) ha un rischio stimato di tossicità ≥ 2 del 7,3%.

Con una Dmax di 48 Gy con una frazione il rischio di tossicità ≥ 2 è di circa il 50%, così come con una Dmax di 103.5 Gy con 5 frazioni.



	Low Risk Limits					High Risk Limits				
	D50% Limit (Gy)	D20% Limit (Gy)	D70cc Limit (Gy)	D2cc Limit (Gy)	Dmax Limit (Gy)	D50% Limit (Gy)	D20% Limit (Gy)	D70cc Limit (Gy)	D2cc Limit (Gy)	Dmax Limit (Gy)
1 fx	6.0	12.1	9.3, 10.0%	22.9, 10.0%	24.2, 10.0%	17.5	26.5	34.0, 50.0%	45.4, 50.0%	48.0, 50.0%
2 fx	7.8	16.3	12.4, 10.0%	31.5, 10.0%	33.4, 10.0%	24.0	36.5	47.2, 50.0%	63.3, 50.0%	67.1, 50.0%
3 fx	9.0	19.3	14.6, 10.0%	37.8, 10.0%	36.9, 8.4%	29.0	44.0	57.0, 50.0%	76.8, 50.0%	81.4, 50.0%
4 fx	10.0	21.6	16.2, 10.0%	43.0, 10.0%	40.0, 7.6%	32.5	50.0	65.1, 50.0%	87.9, 50.0%	93.2, 50.0%
5 fx	10.5	23.6	17.6, 10.0%	50.0, 11.2%	43.0, 7.3%	35.5	55.2	72.1, 50.0%	97.5, 50.0%	103.5, 50.0%

Next

Bibliografia

1. Kimsey F, McKay J, Gefter J et al. Dose-response model for chest wall tolerance of stereotactic body radiation therapy. *Seminars in Radiation Oncology* 26:129-134, 2016
2. Andolino DL, Forquer JA, Henderson MA et al. Chest wall toxicity after stereotactic body radiotherapy for malignant lesions of the lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80: 692-697, 2011
3. Stephans KL, Djemil T, Tendulkar RD, et al. Prediction of chest wall toxicity from lung stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 974-980, 2012
4. Welsh J, Thomas J, Shah D, et al. Obesity increases the risk of chest wall pain from thoracic stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81: 91-96, 2011

5. Voroney JP, Hope A, Dahele MR, et al. Chest wall pain and rib fracture after stereotactic radiotherapy for peripheral non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 4: 1035-1037, 2009
6. Kang KH, Okoye CC, Patel RB et al. Complications from stereotactic body radiotherapy for lung cancer, *Cancers* 7: 981-1004, 2015
7. Tome WA, Hodge CW, Mehta MP, et al. Incidence of rib fractures after stereotactic body radiotherapy for peripheral lung lesions: Clinical experience and dose response estimation. *J Radiosurg SBRT* 1:155-161, 2011
8. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 109-122, 1991
9. Overgaard M: Spontaneous radiation-induced rib fractures in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. A clinical radio-biological analysis of the influence of fraction size and dose-response relationships on late bone damage. *Acta Oncol* 27:117-122, 1988
10. Mutter RW, Liu F, Abreu A et al. Dose-volume parameters predict for the development of chest wall pain after stereotactic body radiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 1783-1790, 2012
11. Petterson N, Nyman J, Johansson KA. Radiation-induced rib fractures after hypofractionated stereotactic body radiation therapy of non-small cell lung cancer. A dose- and volume-response analysis. *Radiother Oncol* 91: 360-368, 2009
12. Dunlap NE, Cai J, Biedermann GB, et al. Chest wall volume receiving > 30 Gy predicts risk of severe pain and/or rib fracture after lung stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 796-801, 2010

IPOFRAZIONAMENTO E CONSTRAINTS DI DOSE PER I BRONCHI

F. Cucciarelli

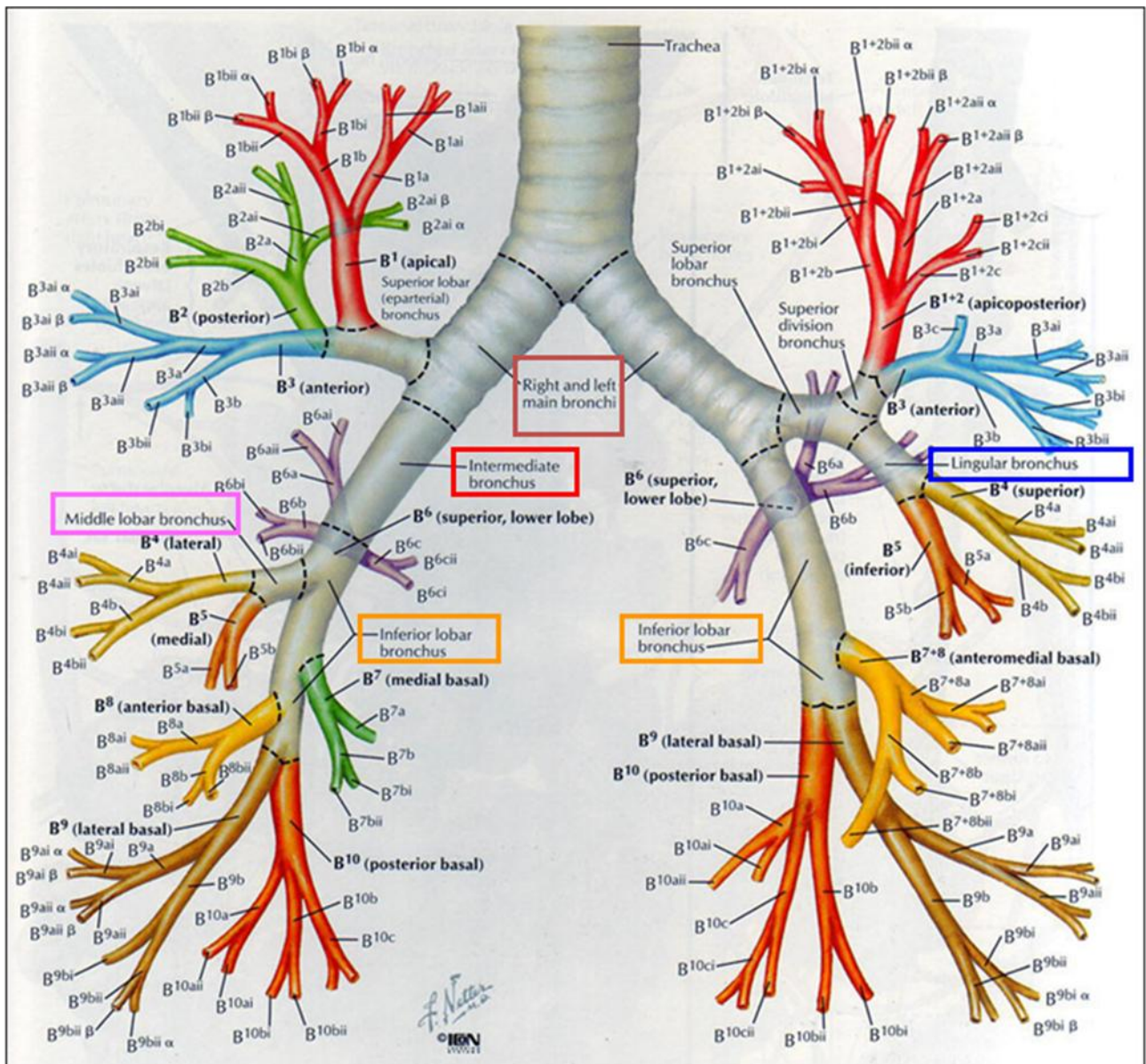
Cenni di anatomia del sistema bronchiale

A livello della IV-V vertebra toracica, la trachea si divide in 2 rami o bronchi principali, il bronco destro e il bronco sinistro. Questi raggiungono l'ilo polmonare dove si dividono dando inizio ad un'arborizzazione, la cui maggior parte è contenuta entro il polmone.

Da ciascuno dei due bronchi principali, già prima dell'ilo, si staccano ad angolo acuto rami collaterali. Il bronco non perde la propria individualità, ma diminuisce soltanto di calibro. Questa modalità di ramificazione è detta monopodica fino ai bronchioli terminali dove la ramificazione è dicotomica, perché ogni ramo si sdoppia in rami di calibro uguale che formano tra di loro un angolo ottuso oppure si dividono a T.

Nel polmone destro il bronco principale dà origine, dalla sua superficie laterale a 1,8 cm dalla trachea, al bronco lobare superiore; questo si ripartisce in 3 bronchi segmentari o zonali: apicale, anteriore e posteriore. Il bronco destro, dopo l'origine del bronco lobare superiore, prende il nome di bronco intermedio fino all'origine del bronco lobare medio e termina infine con il nome di bronco lobare inferiore. Il bronco intermedio si divide in 2 bronchi segmentali: laterale e mediale; il bronco lobare inferiore o di Nelson si divide in 4 bronchi segmentali basali: mediale, anteriore, laterale, posteriore.

Nel polmone sinistro il bronco principale dà origine al bronco lobare superiore a 4 cm dalla biforcazione tracheale. Dopo un breve decorso, tale bronco si divide in 2 rami: superiore e inferiore. Il superiore, detto bronco apicale, si porta alla zona apicale del lobo superiore, l'inferiore, detto lingulare, si porta alla lingula. Il bronco apicale si divide a sua volta in 2 bronchi: apicoanteriore e apicoposteriore. Il bronco lingulare si divide nei bronchi segmentali della lingula stessa: superiore ed inferiore. La distribuzione dell'albero bronchiale nel lobo inferiore sinistro è analoga a quella descritta a proposito del lobo inferiore destro.



Contornazione

Le Linee Guida RTOG ci forniscono dei suggerimenti per la contornazione dell'albero bronchiale fino ai bronchi segmentali. Per convenzione, per delineare l'albero bronchiale prossimale, si inizia a contornare 2 cm sopra la carena e si definisce lo spazio aereo delle vie aeree principali aggiungendo in media 3 mm di espansione (2 per il bronco lobare, 3 per i bronchi principali, 4 per la trachea).

Dati di letteratura

I tumori polmonari centrali sono tumori localizzati a < 2 cm dalla trachea, bronchi principali o esofago e/o a < 6 mm dal cuore o tumori localizzati nel mediastino (1,2). L'irradiazione è spesso accompagnata da importante tossicità; alte dosi ai bronchi principali, infatti, possono provocare: stenosi, occlusioni, fistole e portare anche a morte il paziente (2,3).

Sebbene la patogenesi del danno da radiazioni sia poco conosciuta, si ipotizza che la tossicità sia causata da un danno dose-dipendente sulla parete bronchiale, che comporta fibrosi della parete bronchiale stessa e conseguentemente stenosi del bronco (2).

La scala di tossicità a cui la maggior parte degli studi più recenti fa riferimento è la scala CTCAE versione 4 (Tab.1). La versione 5 non mostra sostanziali differenze riguardo la tossicità al sistema bronchiale.

Tab.1 Scala CTCAE versione 4

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Atelectasis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic (e.g., dyspnea, cough); medical intervention indicated (e.g., chest physiotherapy, suctioning); bronchoscopic suctioning	Oxygen indicated; hospitalization or elective operative intervention indicated (e.g., stent, laser)	Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise; intubation or urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the collapse of part or the entire lung.					
Bronchial fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; tube thoracostomy or medical management indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; endoscopic or operative intervention indicated (e.g., stent or primary closure)	Life-threatening consequences; urgent operative intervention with thoracoplasty, chronic open drainage or multiple thoracotomies indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the bronchus and another organ or anatomic site.					
Bronchial obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic (e.g., mild wheezing); endoscopic evaluation indicated; radiographic evidence of atelectasis/lobar collapse; medical management indicated (e.g., steroids, bronchodilators)	Shortness of breath with stridor; endoscopic intervention indicated (e.g., laser, stent placement)	Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise; intubation or urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of a bronchus passage, most often by bronchial secretions and exudates.					
Bronchial stricture	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic (e.g., rhonchi or wheezing) but without respiratory distress; medical intervention indicated (e.g., steroids, bronchodilators)	Shortness of breath with stridor; endoscopic intervention indicated (e.g., laser, stent placement)	Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise; intubation or urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the bronchial tube.					
Bronchopleural fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; tube thoracostomy or medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; endoscopic or operative intervention indicated (e.g., stent or primary closure)	Life-threatening consequences; urgent operative intervention with thoracoplasty, chronic open drainage or multiple thoracotomies indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between a bronchus and the pleural cavity.					

I dati di letteratura meno recenti sono variabili per quanto riguarda l'incidenza di effetti collaterali e la correlazione con la dose somministrata. Gollins et al. (4) hanno riscontrato con la brachiterapia interstiziale una percentuale del 38% e del 58% di stenosi bronchiale con una dose singola di 15 Gy e 20 Gy a 1 cm, rispettivamente; Speiser et al. (5) su 342 pazienti trattati con brachiterapia endobronchiale alle dosi di 750-1000 cGy a 5-10 mm di profondità in 3 frazioni, hanno riportato un'incidenza del 12% di stenosi bronchiale sull'intera coorte di pazienti, con percentuali più elevate in pazienti con NSCLC, trattati con intento curativo, se la brachiterapia era preceduta da una fotoresezione laser della neoplasia o concomitante a RT esterna.

Nello studio retrospettivo di Song et al. (6) 8/9 (89%) pazienti con tumore polmonare centrale trattati con RT stereotassica (alla dose di 40-60 Gy in 3-4 frazioni) hanno presentato una stenosi completa o parziale ad un follow-up mediano di 26.5 mesi. Miller et al. (6), con alte dosi di radioterapia esterna (RTE), hanno riscontrato un 4% e un 25% di rischio di stenosi bronchiale ad una dose di 74 Gy e 86 Gy.

Kelsey et al. (7) hanno mostrato che la stenosi è dose-dipendente, l'incidenza aumenta con il tempo intercorso dalla fine della RT e si evidenziano risultati peggiori se è associata una chemioterapia.

Relazione dose-volume e relativi effetti collaterali nella Radioterapia Stereotassica (SBRT) dei tumori polmonari centrali

Le tabelle di Grimm et al. (Tab.2) ci forniscono dei suggerimenti per quanto riguarda la Dmax che può essere somministrata al bronco e, in alcuni casi, la dose che può ricevere un certo volume in cc con 1-3-4 o 5 frazioni di SBRT. Con una frazione, ad esempio, i vari studi citati si attestano su una Dmax di 20-20.2 Gy; con 3 frazioni su una Dmax di 20-30 Gy, a seconda degli studi presi in considerazione e, per quanto riguarda il volume, con una Dmax di 21 Gy a 5 cc. Infine, con 5 frazioni, la Dmax è ancora più variabile, a seconda dei lavori esaminati, e va dai 38 ai 52.5 Gy (9).

Tab.2 Limiti di dose-tolleranza della SBRT secondo Grimm et al.

<i>Organ</i>	<i># fx</i>	<i>Vol. cc</i>	<i>Vol. %</i>	<i>Vol. Limit (Gy)</i>	<i>Max Limit (Gy)</i>	<i>Refs.</i>	<i>#AE ≥G3</i>	<i># pts rx this dose</i>	<i># pts in study</i>	
Bronchi	1	1		22.11		66	1	1	114	
	1				22	8				
	1				20.2	25				
	1	4		10.5		25				
	1	4		8.8		8				
	3					30	6,8,27,39,46, 53,64,65			
	3	5		21		54,55,67				
	3				20	68				
<i>Organ</i>	<i># fx</i>	<i>Vol. cc</i>	<i>Vol. %</i>	<i>Vol. Limit (Gy)</i>	<i>Max Limit (Gy)</i>	<i>Refs.</i>	<i>#AE ≥G3</i>	<i># pts rx this dose</i>	<i># pts in study</i>	
Bronchi (cont'd.)	3	4		15		8				
	4				50	27				
	4	1		40		27				
	4	10		35		27,28				
	4				34.8	25				
	4				31.6	29,30				
	4	4		15.6		25				
	5				52.5	31				
	5				45	69	1	1	1	
	5				38	8				
	5	4		18		8,31				

I limiti proposti dall’RTOG per la trachea e i bronchi principali sono riassunti nella tabella 2 (Tab.3), dove per 1 frazione con una dose prescritta di 34 Gy il limite di dose a < 4cc è 10,5 Gy, la dose massima di 20.2 Gy; con 3 frazioni e una dose prescritta di 60 Gy la dose massima consigliata è di 30 Gy, con 5 frazioni e una dose prescritta di 40-60 Gy il limite di dose a < 4 cc è di 18 Gy e la dose massima consigliata non deve superare il 105% della dose prescritta al PTV (2).

Tab. 3 Limiti di dose per SBRT proposti dall’RTOG

Organ	Endpoint (≥Grade 3)	Dosimetric Constraints		Fractions	Prescription Dose (Gy)	Reference
		Volume	Constraint			
Trachea and Large Bronchus	Stenosis/Fistula	<4 cc	10.5 Gy	1	34	RTOG 0915 [112]
		Max Point Dose	20.2 Gy			
		Max Point Dose	30 Gy	3	60	RTOG 0236 [113]
		<4 cc	15.6 Gy			
		Max Point Dose	34.8 Gy	4	48	RTOG 0915 [112]
		<4 cc	18 Gy			
Max Point Dose	105% of PTV Prescription	5	40–60	RTOG 0813 [91]		

Lo studio recente di Duijm (3), pubblicato sulla rivista *Seminars in Radiation Oncology* ha come scopo quello di calcolare la dose alle strutture bronchiali: trachea, bronchi principali, bronchi intermedio, bronco lobare superiore, medio, inferiore e bronchi segmentali per determinare l'inizio degli effetti collaterali e calcolare l'NTCP per ciascuna di queste strutture. Per valutare tali effetti dal punto di vista radiologico sono state acquisite delle TC di controllo periodiche, dopo la fine della RT.

Da Luglio 2006 a Dicembre 2012 sono stati arruolati 134 pazienti con 143 tumori polmonari centrali trattati con SBRT con Cyberknife; il PTV è stato costruito aggiungendo 5 mm al GTV; per i primi 102 pazienti è stato utilizzato l'algoritmo di calcolo ray-tracing, per i successivi 32 pazienti è stato utilizzato l'algoritmo di calcolo Monte Carlo. Sono state utilizzate delle schedule di prescrizione diverse a seconda della sede:

- **Vicino all'esofago**: 8 Gy x 6 fr o 8 Gy x 7 fr → quando algoritmo Monte Carlo 7 Gy x 7 fr
- **Vicino ai bronchi principali**: 9 Gy x 5 fr poi escalation 10 Gy x 5 fr e 12 Gy x 5 fr → quando algoritmo Monte Carlo 11 Gy x 5 fr.; 1 solo caso 20 Gy x 3 fr

I constraints di dose agli organi a rischio (OAR) considerati dagli autori sono riportati nella tabella 3 (Tab.4).

Tab. 4 Constraints di dose utilizzati da Duijm et al.

Table 1 Currently Used Dose Constraints

Organ	Volume	Dose Constraints For	
		55 Gy (5 Fractions) Total dose, Gy	49 Gy (7 Fractions) Total dose, Gy
Spinal cord	Any point	27.5	32.9
Esophagus	Any point	35	42
Trachea	Any point	45	49
Main bronchus	Any point	55	49
Brachial plexus	Any point	30	35
Lung	30%	16	18

Per confrontare le dosi agli OAR in base ai vari frazionamenti tutte le dosi sono state convertite a una dose equivalente di 2 Gy (EQD2) e ad una dose biologica equivalente (BED), seguendo la nota formula:

$$BED = D \times (1 + (d/\alpha/\beta))$$

$$EQD2 = D \times (d + \alpha/\beta) / (2.0 + \alpha/\beta)$$

D = dose totale

d = dose per frazione

$\alpha/\beta = 3$ per tessuti sani e 10 per tumore

Le strutture bronchiali sono state divise in 4 gruppi a seconda del calibro: trachea (T), bronchi principali e bronco intermedio (MI), bronchi lobari: superiore, medio, inferiore (UML), bronchi segmentali (SB). Dopo la fine della RT sono state eseguite delle TC del torace periodiche, confrontate con la TC di centraggio. Su questi esami, da due differenti operatori, sono stati individuati gli effetti collaterali radiologicamente visibili a carico delle strutture bronchiali, quali: stenosi, occlusione senza atelettasia nello stesso segmento, occlusione con atelettasia nello stesso segmento.

Cinquantanove pazienti (56.7%) hanno riportato effetti collaterali. Se suddivisi nei vari gruppi: non si è riscontrato nessun effetto sul gruppo trachea, nel gruppo bronco intermedio solo stenosi in 13/67 strutture, nel gruppo bronchi lobari 22 stenosi, 6 occlusioni, 15 atelettasie su 130 strutture, nel gruppo bronchi segmentali 10 stenosi, 22 occlusioni e 42 atelettasie in 200 strutture. Per quanto riguarda il timing: dopo 1 anno gli effetti collaterali si sono verificati nel 31% delle strutture, dopo 2 anni nel 42.7% delle strutture, con un tempo mediano di insorgenza degli effetti collaterali di 26 e 25 mesi per i bronchi lobari ed i bronchi segmentali.

Nella tabella sottostante sono riportati le dosi e i volumi correlati con gli effetti collaterali a carico dei bronchi (Tab.4)

Tab. 5 Volumi e dosi alle strutture bronchiali correlate agli effetti collaterali

Table 4 Volumes and Dose of Irradiated Bronchi Related to Side Effects

	D_{\max} EQD ₂	D_{\max} BED	V_{65} EQD ₂	V_{80} EQD ₂	V_{100} EQD ₂	V_{100} BED
Trachea						
Mean without side effects	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Mean with side effects	93	155	1.063	0.545	0.166	1.422
Percentage of structures with side effects	0	0	0	0	0	0
Main bronchus or bronchus intermedius						
Mean without side effects	105	175	1.3	0.967	0.573	1.5
Mean with side effects	116	194	2.1	1.315	1.247	2.3
Percentage of structures with side effects	20	20	20	22	22	20
P value	0.1	0.1	0.13	0.17	0.1	0.12
Upper-, middle-, and lower bronchi						
Mean without side effects	113	189	0.7	0.649	0.5	0.766
Mean with side effects	143	239	1.15	1.055	0.891	1.2
Percentage of structures with side effects	33	33	33	36	40	33
P value	>0.0001	>0.0001	0.007	0.015	0.014	0.01
Segmental bronchi						
Mean without side effects	121	202	0.326	0.302	0.287	0.365
Mean with side effects	135	225	0.438	0.442	0.409	0.456
Percentage of structures with side effects	37	37	37	38	43	37
P value	0.011	0.011	0.008	0.002	0.011	0.036

Mentre per i bronchi principali, intermedio e lobari la tossicità è soprattutto correlata con la Dmax, per quanto riguarda i bronchi segmentali la probabilità di effetti collaterali è legata al volume. I bronchi segmentali, infatti, sono in generale più suscettibili al danno radio indotto, ma per provocare dei sintomi è necessario che un certo numero e quindi un certo volume venga coinvolto. Ad esempio, 50 Gy in 5 frazioni somministrati a 0.5 cc comportano il 50% di probabilità di occlusione. L'occlusione di pochi bronchi segmentali non provoca frequentemente sintomi, mentre raddoppiando il volume il rischio aumenta del 33%.

Bibliografia

1. Lo SS, Fakiris A J, Chang EL et al. Stereotactic body radiation therapy: A novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol* 7: 44-54, 2010
2. Kang KH, Okoye CC, Patel RB et al. Complications from stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Cancers* 7: 981-1004, 2015
3. Duijm M, Schillemans W, Aerts JG, et al. Dose and volume of the irradiated main bronchi and related side effects in the treatment of central lung tumors with stereotactic radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 26: 140-148, 2016
4. Gollins SW, Ryder WD, Burt PA et al. Massive haemoptysis death and other morbidity associated with high dose rate intraluminal radiotherapy for carcinoma of the bronchus. *Radiother Oncol* 39: 105-116, 1996
5. Speiser BL, Spratling L. Radiation bronchitis and stenosis secondary to high dose rate endobronchial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 589-597, 1993
6. Song SY, Choi W, Shin SS, et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy for medically inoperable stage I lung cancer adjacent to central large bronchus. *Lung Cancer* 66: 89-93, 2009
7. Miller KL, Shafman TD, Anscher MS et al. Bronchial stenosis: An underreported complication of high-dose external beam radiotherapy for lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 64-69, 2005
8. Kelsey CR, Kahn D, Hollis DR et al. Radiation-induced narrowing of the tracheobronchial tree: An in-depth analysis. *Lung Cancer* 52:111-116, 2006
9. Grimm J, LaCouture T, Croce R, et al. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 12(2): 3368, 2011

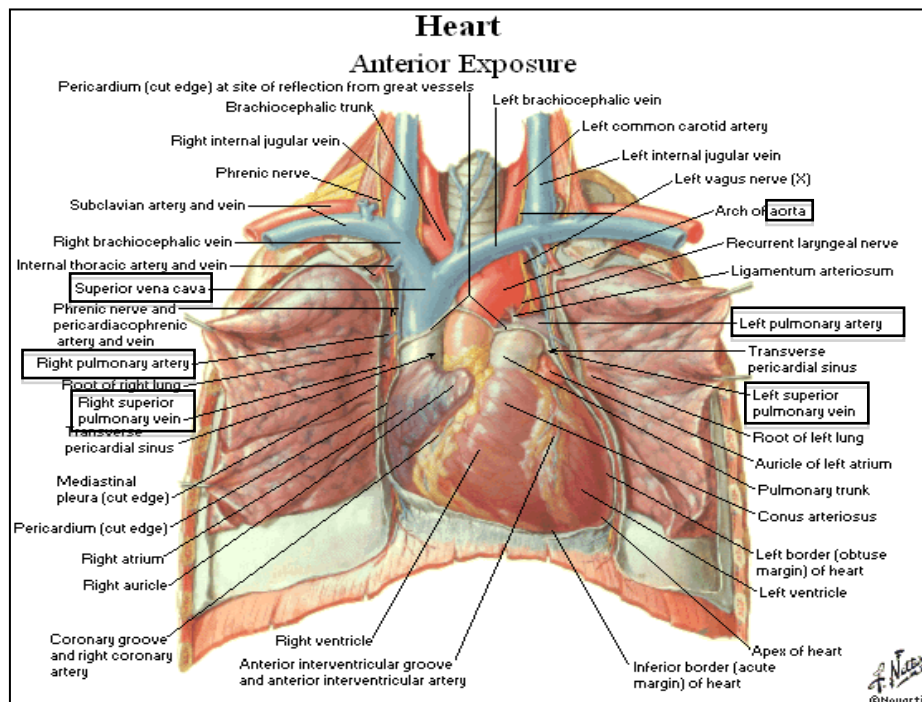
IPOFRAZIONAMENTO E CONSTRAINTS DI DOSE PER GROSSI VASI/AORTA

Lisa Vicenzi

CENNI DI ANATOMIA

L'aorta e i grossi vasi (arterie e vene polmonari, vena cava superiore e inferiore), sono strutture in serie che insieme al cuore fanno parte dell'apparato circolatorio (Fig 1) (1).

Fig.1 Anatomia dei grossi vasi



Il meccanismo della circolazione è suddivisa in Grande e Piccola Circolazione.

- LA PICCOLA CIRCOLAZIONE inizia nel ventricolo destro da dove il sangue venoso passa nel tronco polmonare che, biforcandosi nelle arterie polmonari di destra e di sinistra, porta il sangue ai polmoni. Nei capillari alveolari il sangue rilascia l'anidride carbonica e si carica di ossigeno

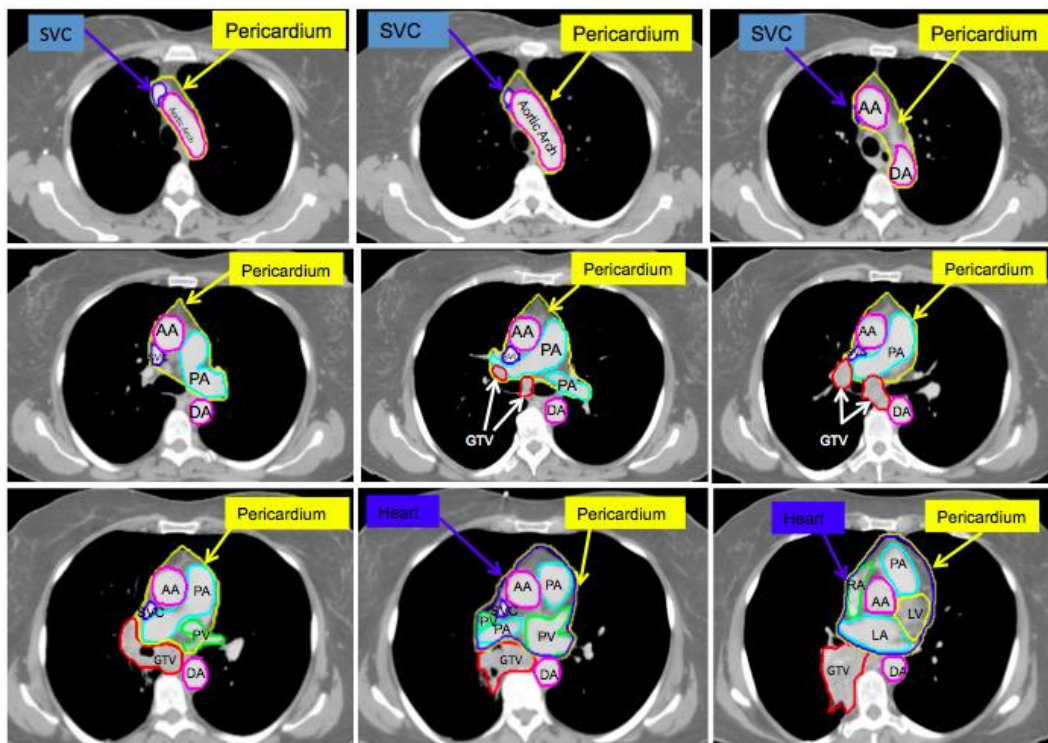
ritornando così all'atrio sinistro del cuore tramite le vene polmonari e da questo passa nel ventricolo sinistro per dare inizio alla grande circolazione.

- LA GRANDE CIRCOLAZIONE inizia nel ventricolo sinistro: da qui il sangue passa all'aorta che lo porta ai numerosi vasi di vario ordine fino alle reti di capillari che congiungono le arterie alle vene. Durante tale passaggio il sangue fornisce ai tessuti metaboliti, nutrienti e ossigeno, caricandosi di cataboliti e anidride carbonica e trasformandosi così in sangue venoso, più scuro di quello arterioso. Da qui, quest'ultimo, viene riportato all'atrio destro del cuore tramite le vene cave che sboccano nell'atrio destro del cuore e da qui nel ventricolo destro.

CONTOURING

Il contouring dell'aorta e dei grossi vasi può essere effettuato contornando singolarmente le differenti strutture, anche se solitamente queste vengono inglobate in un unico volume denominato "grossi vasi" ed analizzati come entità unica.

Fig 2. Contouring dell'aorta e grossi vasi: EORTC LUNG ATLAS (2)



TOSSICITA'

La tossicità di alto grado correlata all'aorta, secondo la scala CTCAE 4.03 (3), che va dal grado 3 al grado 5 è rappresentata da:

- emottisi secondaria al danno aortico;
- sanguinamento secondario alla rottura dell'aorta;
- aneurisma aortico nella regione irradiata;
- dissezione aortica

Tab.1 Scala CTCAE v.4.03

Injury, poisoning and procedural complications					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Aortic injury	-	-	Severe symptoms; limiting self care ADL; disabling; repair or revision indicated	Life-threatening consequences; evidence of end organ damage; urgent operative intervention indicated	Death

Definition: A finding of damage to the aorta.

L'aorta è tra le strutture anatomiche più critiche, ma i dati relativi alle sue complicanze in radioterapia sono alquanto scarsi. In molti protocolli, i limiti di dose associati all'aorta sono ben al di sotto dei livelli di tolleranza che ci si potrebbe aspettare. A causa della sua natura critica, questi limiti assumono solitamente la precedenza sul tumor control.

LETTERATURA

Uno studio retrospettivo condotto all'MD Anderson, ha analizzato 35 pazienti che hanno ricevuto 2 trattamenti consecutivi di radioterapia per tumori toracici, con un frazionamento variabile da 1.2-3.0 Gy/giorno (4). In questa serie di dati, sono state registrate due complicanze relative all'aorta ed in entrambi i casi la D1cc dell'aorta superava una dose equivalente di 90 Gy in 1.8 Gy/fr. Anche se questi erano casi con frazionamento convenzionale, i valori di D1cc sono stati correlati ad un equivalente di dose di 40 Gy in 5 frazioni utilizzando un modello quadratico lineare con un $\alpha/\beta=3$ Gy. Queste considerazioni possono essere utilizzate per ricavare limiti di dose applicabili ai trattamenti di SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy).

Il protocollo STARS (5) (International Randomized Study to compare CyberKnife Stereotactic Radiotherapy with Surgical resection in stage I non-small cell lung cancer) ha utilizzato come constraint di dose $D_{1cc} = 40$ Gy per trattamenti in 4 frazioni. Timmerman invece, concorda per una dose più alta: $D_{10 cc} = 39$ Gy all'aorta in 3 frazioni (Tab. 2)(6)

Tab. 2 limiti di dose riportati da Timmermann

Serial Tissue	Volume (mL)	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)	Endpoint (\geq Grade 3)
THREE-FRACTION TREATMENT				
Optic pathway	<0.2	15 (5 Gy/fx)	19.5 (6.5 Gy/fx)	Neuritis
Cochlea			20 (6.67 Gy/fx)	Hearing loss
Brainstem	<1	18 (6 Gy/fx)	23 (7.67 Gy/fx)	Cranial neuropathy
Spinal cord	<0.25	18 (6 Gy/fx)	22 (7.33 Gy/fx)	Myelitis
	<1.2	11.1 (3.7 Gy/fx)		
Cauda equina	<5	21.9 (7.3 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuritis
Sacral plexus	<3	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuropathy
Esophagus*	<5	21 (7 Gy/fx)	27 (9 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Ipsilateral brachial plexus	<3	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuropathy
Heart/pericardium	<15	24 (8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Pericarditis
Great vessels	<10	39 (13 Gy/fx)	45 (15 Gy/fx)	Aneurysm

Nessuno studio ha però attualmente riportato evidenze di tossicità aortica in casi sottoposti a SBRT. Pertanto, sembra ragionevole mantenere un limite di dose pari a $D_{1cc} = 40$ Gy in trattamenti di 4 frazioni.

Anche Grimm riporta tale limite nella propria tabella relativa all'aorta (Tab. 3) (7):

Tab. 3 Tabella di Grimm

Organ	# fx	Vol. cc	Vol. %	Vol Limit (Gy)	Max Limit (Gy)	Ref.	#AE \geq G3	# pts rx this dose	# pts in study	Notes	
Aorta and Major Vessels	1	0.035		37		24				RTOG 0631, Limit is for 'Great Vessels'	
	1				37	8,25				RTOG 0915, Limit is for 'Great Vessels'	
	1	10		31		8,24,25				RTOG 0631&0915, Limit is for 'Great Vessels'	
	3				45	8				Limit is for 'Great Vessels'	
	3	10		39		8				Limit is for 'Great Vessels'	
	3	5		21		26				Limit is for Aorta	
	4					50	27				
	4					49	25				
	4	10			43		25			RTOG 0915, Limit is for 'Great Vessels'	
	4	1			40		27,28			RTOG 0915, Limit is for 'Great Vessels'	
	4	10			35		27,28			Limit is for 'Major Vessels'	
	4					47.2	29,30				Limit is for Pulmonary artery
	5					53	8				Limit is for 'Great Vessels'
	5					52.5	31				RTOG 0813, QOD, Limit is for 'Great Vessels'
5	10			47		8,31				RTOG 0813, QOD, Limit is for 'Great Vessels'	

DVH RISK MAP

Da luglio 2008 a febbraio 2015, 387 casi di pazienti in cui furono contornati l'aorta e i grossi vasi, furono sottoposti a trattamenti in 1-5 frazioni con Cyberknife al MD Anderson Cancer Center (Cooper University Hospital) ed analizzati. In nessun caso furono osservati avventi avversi relativi ai grossi vasi di grado 3 o superiori (8). A questi pazienti, furono aggiunti anche i 238 casi presentati nell'articolo di Nishimura 2014 (9) sottoposti a trattamenti di 5 frazioni dal 2005 al 2012.

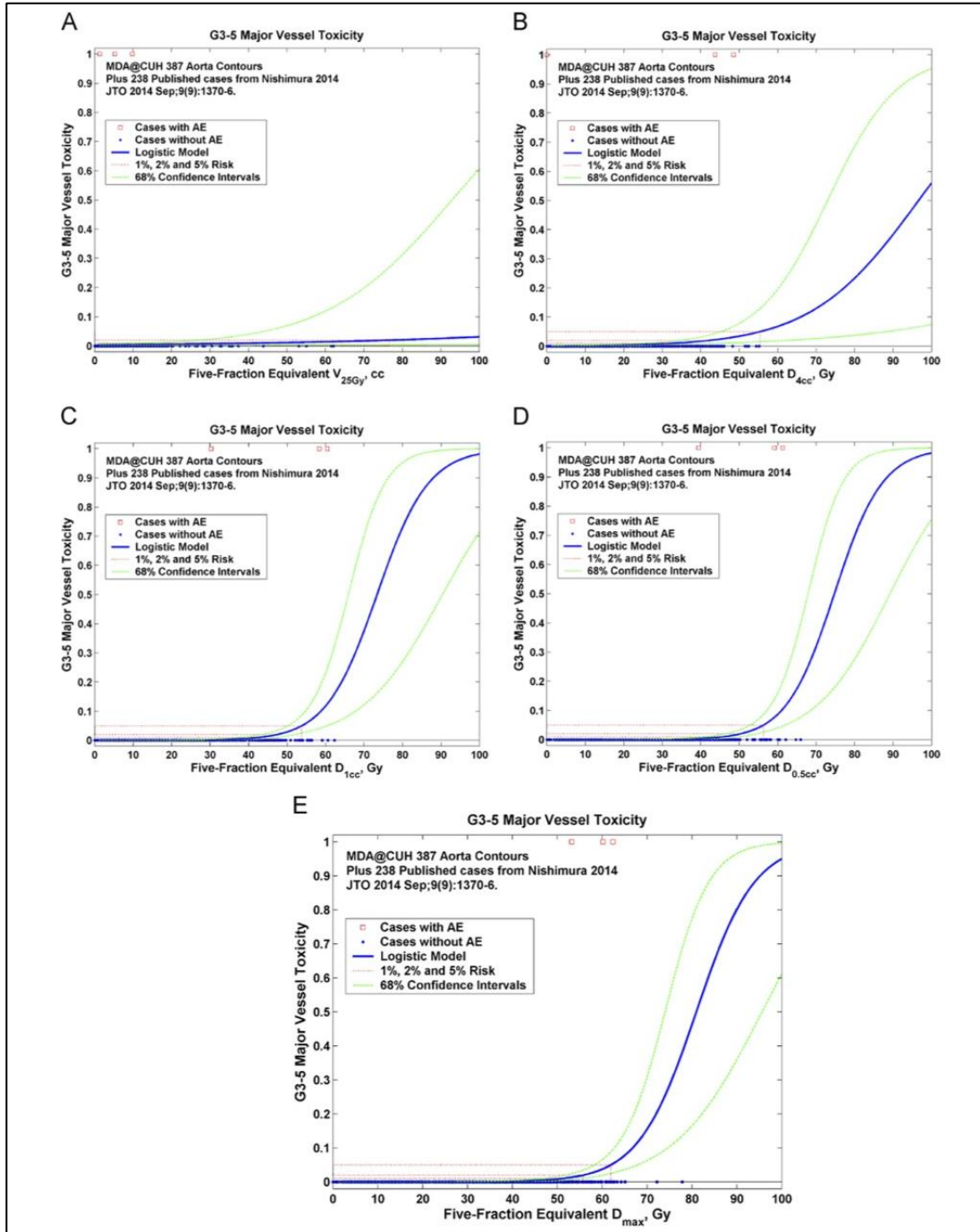
Il numero mediano di frazioni nel dataset complessivo era 5, pertanto tutte le dosi sono state convertite in un equivalente di dose in 5 frazioni utilizzando il modello lineare quadratico (LQ model) con $\alpha/\beta = 3$ Gy prima di costruire il modello dose-risposta (Fig. 3).

I valori di riferimento analizzati nel dataset erano: V_{25Gy} , D_{4cc} , D_{1cc} , $D_{0.5cc}$ e D_{max} , mentre il modello logistico scelto per costruire il modello dose-risposta, per la sua stabilità nel contesto di un'ampia gamma di condizioni, è rappresentato nella formula

$$NTCP = \frac{e^{\left(4g_{50v} \left(\frac{D_v}{TD_{50v}} - 1\right)\right)}}{\left(1 + e^{\left(4g_{50v} \left(\frac{D_v}{TD_{50v}} - 1\right)\right)}\right)}$$

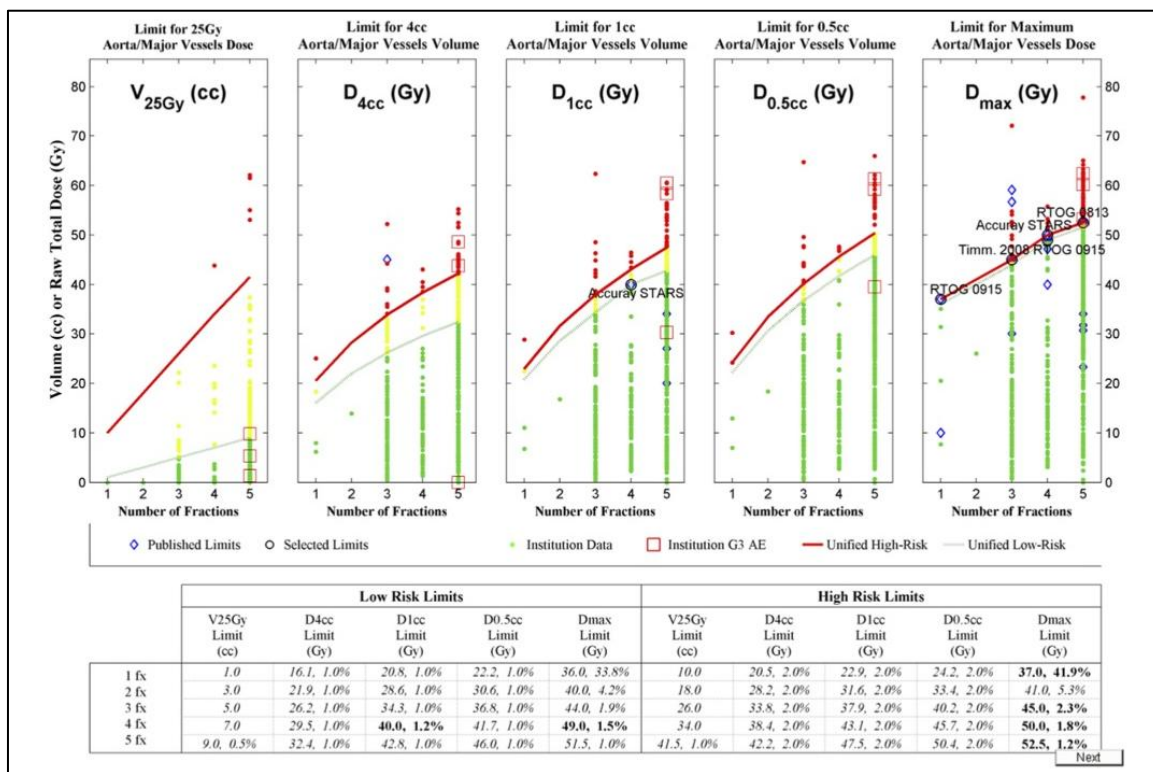
dove D_v è la dose di un particolare valore di riferimento, TD_{50v} il 50% della dose di tolleranza e g_{50v} la pendenza.

Fig. 3 Modello Dose-Risposta dell'Aorta per V_{25Gy} , D_{4cc} , D_{1cc} , $D_{0.5cc}$ e D_{max}



Da tali calcoli è stato costruito il DVH Risk Map, qui sotto riportato (Fig. 4).

Fig.4 DVH Risk Map



In trattamenti da 3 a 5 frazioni, per quanto riguarda i valori relativi a D1cc e Dmax, i limiti di tolleranza di alto rischio (High Risk Limits) di tossicità stimata per l'aorta risultano essere meno del 3%, ed i corrispondenti Low-Risk Limits sono inferiori al 2%; la maggior parte dei low risk limits sono comunque intorno all'1%.

Nel lavoro di Nishimura del 2014 (9), gli autori sottolineano tre complicanze avvenute a carico dell'arteria polmonare, ipotizzando che tale vaso possa avere una tolleranza inferiore a quella degli altri grossi vasi, con un rischio di tossicità 5 volte maggiore rispetto agli altri grossi vasi. Tale teoria potrebbe essere correlata al fatto che l'arteria polmonare è più sottile e più facilmente soggetta a danni intraoperatori. Gli Autori pertanto raccomandano di individuare dei limiti di dose separati per l'arteria polmonare

CONCLUSIONI

La dose di tolleranza all'aorta è uno degli argomenti più importanti da analizzare nel contesto di un trattamento ipofrazionato. Sono necessari però ulteriori studi a conferma dei dati già presenti in letteratura, in particolare per quanto concerne la dose relativa all'arteria polmonare.

BIBLIOGRAFIA

- 1) FH. Netter, Atlas of Human Anatomy, Second Edition, Novartis, 1997, 201
- 2) RTOG LUNG ATLAS. <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/LungAtlas.aspx>
- 3) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE): Renal and urinary disorders. June 14, 2010. Available online.
- 4) JD. Evans, DR. Gomez, A. Amini, et al: Aortic dose constraints when reirradiating thoracic tumors. *Radiother Oncol* 106 (3):327-332, 2013
- 5) JY. Chang, PA. Balter, L. Dong, et al: Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:967-971, 2008
- 6) RD. Timmerman: An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 18:215-222, 2008
- 7) J. Grimm, T. LaCouture, R. Croce, et al: Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *Journal of Applied clinical Medical Physics*, Vol. 12, no. 2, Spring 2011
- 8) J. Xue, G. Kubicek, A. Patel, et al: Validity of Current Stereotactic Body Radiation Therapy Dose Constraints for Aorta and Major Vessels. *Semin Radiat Oncol* 26:135-139, 2016
- 9) S. Nishimura, A. Takeda, N. Sanuki et al: Toxicities of Organs at Risk in the Mediastinal and Hilar Regions Following Stereotactic Body Radiotherapy for Centrally Located Lung Tumors. *J Thorac Oncol*. 2014;9: 1370–1376

IPOFRAZIONAMENTO E CONSTRAINTS DI DOSE PER L' INTESTINO

Elisa D'Angelo

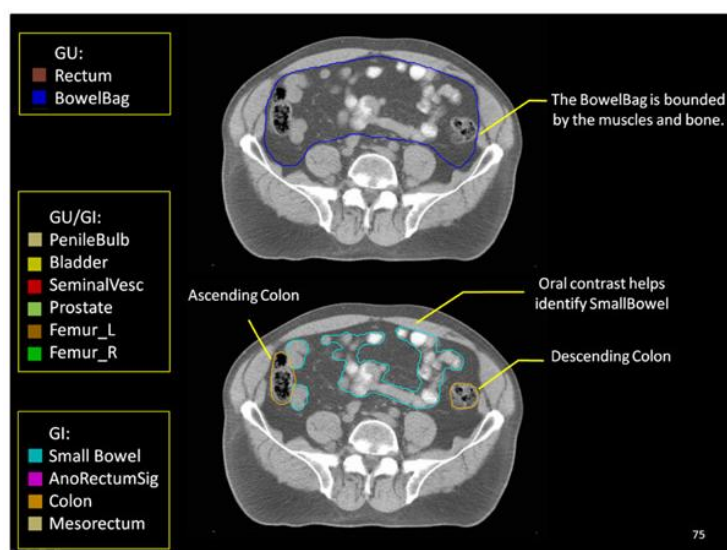
CENNI DI ANATOMIA

L'intestino tenue è diviso in tre parti anatomiche: duodeno, digiuno, ileo. Inizia in corrispondenza dello sfintere pilorico e termina alla valvola ileocecale. Ha la forma di un tubo cilindrico, con numerose inflessioni dall'epigastrio alla fossa iliaca destra. Il duodeno (o parte fissa) ha caratteristiche anatomiche e topografiche che lo distinguono dagli altri due tratti, che invece vengono raggruppati nel digiunoileo o intestino tenue mesenteriale (o parte mobile), completamente avvolto dal peritoneo che lo tiene ancorato alla parete addominale posteriore tramite un meso a ventaglio (mesentere) (Fig.1) (1).

Il duodeno, lungo circa 30 cm, ha la forma di una C ed accoglie la testa del pancreas nella sua concavità; è adeso alla parete posteriore addominale, scarsamente mobile e di calibro maggiore rispetto agli altri tratti.

L'intestino tenue mesenteriale segue al duodeno a partire dalla flessura duodeno-digiunale e sbocca nell'intestino crasso per mezzo della valvola ileo-cecale. E' lungo circa 7 metri ed i suoi 2/5 prossimali sono rappresentati dal digiuno, a seguire l'ileo. Gli strati della parete intestinale sono così distinti: *tunica mucosa* (ricoperta di muco si solleva in pliche trasversali sulla cui superficie si apre lo sbocco delle ghiandole intestinali, e nel suo spessore sono disposti nidi linfatici isolati o in ammassi), *sottomucosa* (formata da tessuto connettivo lasso ricco in fibre elastiche, vasi sanguigni e plessi nervosi), *muscolare* (composta di due strati di fibre lisce uno circolare interno ed uno longitudinale esterno) e *sierosa* (formata dal peritoneo che si continua con il peritoneo mesenteriale).

Fig. 2 Contouring dell'intestino



Poiché la motilità intestinale è un dato acclarato, le strategie di contornazione che non ne tengano conto, possono mascherare la reale valutazione della tossicità legata al trattamento radiante, come evidenziato da studi maggiormente condotti su trattamenti radioterapici della pelvi (7).

A questo riguardo alcuni Autori (8), hanno messo a confronto le tre strategie di contornamento nell'ambito del trattamento radioterapico IMRT su whole pelvis in pazienti con neoplasia prostatica e hanno osservato che non vi sono rilevanti differenze tra le ultime due modalità, pertanto suggeriscono di adottare per semplicità la strategia di contornazione dell'intera cavità addominale contenente le anse intestinali.

Nel trattamento delle neoplasie gastrointestinali l'RTOG suggerisce, allo scopo di distinguere l'intestino tenue dal colon, di contornare le anse intestinali con ausilio di mezzo di contrasto radiopaco da somministrare al paziente 30 minuti prima dell'esecuzione della TC di centratura (9).

TOSSICITA'

Esistono varie scale di misurazione della tossicità acuta e cronica da radioterapia, tuttavia la maggior parte dei lavori scientifici recenti utilizza la scala CTCAE v 4.03 (2010) (3), che considera esclusivamente il sintomo e non la sua temporalità. La tossicità di grado severo ($G \geq 3$) nella scala CTCAE è rappresentata da diarrea con più di 7 scariche al die, necessità di ospedalizzazione,

enterocolite con dolore addominale persistente e severo, febbre, segni di irritazione peritoneale o ileo paralitico. Sono inoltre descritti a carico dell'ileo e del digiuno la stenosi, emorragia, perforazione, ostruzione, etc (Tab.1-2).

Tab. 1 Scala CTCAE v.4.03

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.					
Enterocolitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Severe or persistent abdominal pain; fever; ileus; peritoneal signs	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the small and large intestines.					
Ileal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the ileum and another organ or anatomic site.					
Ileal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the ileal wall.					
Ileal obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents in the ileum.					
Ileal perforation	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the ileal wall.					
Ileal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the ileum.					
Ileal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the ileum.					
Ileus	-	Symptomatic; altered GI function; bowel rest indicated	Severely altered GI function; TPN indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by failure of the ileum to transport intestinal contents.					

Tab.2 Scala CTCAE v.4.03

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Jejunal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the jejunum and another organ or anatomic site.					
Jejunal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the jejunal wall.					
Jejunal obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents in the jejunum.					
Jejunal perforation	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the jejunal wall.					
Jejunal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the jejunum.					
Enterocolitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Severe or persistent abdominal pain; fever; ileus; peritoneal signs	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the small and large intestines.					

La radioterapia determina a livello macroscopico un'alterazione della duplicazione cellulare e del microcircolo, con riduzione qualitativa e quantitativa della capacità di assorbimento della mucosa intestinale (alterazione architetturale dei villi, appiattimento della mucosa, ridotta capacità di assorbimento degli acidi biliari, alterazione della flora batterica): induce in acuto una mucosite che compare generalmente dopo circa due settimane dall'inizio del trattamento e che determina la comparsa di dolori crampiformi e diarrea.

Nel corso delle settimane e mesi successivi al termine del trattamento la reazione infiammatoria acuta lascia spazio ad una fibrosi che può determinare aderenze, quadri sub-ostruttivi ed ostruttivi, persistenza della diarrea, ulcere, fistole, sanguinamento, perforazione. Il meccanismo microscopico

di questo danno tardivo sembra dipendere da un'endoarterite obliterante che comporta ischemia tissutale, necrosi e fibrosi della sottomucosa.

LETTERATURA

La tossicità intestinale in corso di radioterapia ipofrazionata è nota dal 2004 (10) e ad oggi la gran parte dei lavori scientifici in merito sono rappresentati da studi condotti su pazienti con neoplasie del pancreas. Solo più recentemente sono comparsi lavori su pazienti affetti da lesioni epatiche, tumori retroperitoneali e lesioni spinali. L'articolo di LaCouture (12) analizza genericamente la tossicità intestinale: bisogna infatti precisare che i lavori presi in considerazione riportano in maggioranza la tossicità duodenale che si manifesta in corso di trattamento per neoplasie del pancreas (Tab. 3).

Tab. 3 Tabella riassuntiva tossità intestinale riportata nel lavoro di LaCoutre

Study	Number of Patients	Dose (Gy)	Number of Fractions	Volume (cc or %)	Small Bowel D_{max}	Adverse Events > Grade	Number of Patients With Adverse Events	Comments
Koong et al ¹²	25		1	$V_{50\%} 14.5$ Gy $V_{5\%} 22.5$ Gy		None		
Hoyer et al ¹³	22	45	3	Median target volume ≥ 30 Gy = 136 cc	30 Gy to small part of stomach or duodenum	$\geq G2 = 18\%$	4	Severe mucositis of duodenum and nonfatal perforation
Hoyer et al ¹⁴	64	45	3		30 Gy to minimal volume	$\geq G2 = 48\%$ $\geq G3 = 3\%$	$\geq G2 = 29$ $\geq G3 = 2$	G3 = duodenal ulceration
Chang et al ¹⁵	77 (61 SBRT + 16 SBRT + EBRT)	25	1	$V_{22.5$ Gy < 5% $V_{12.5}$ Gy < 50% 50% IDL < nonadjacent wall		Acute $\geq G2$ late G2 late G3	4 (5%) 3 (4%) 7 (9%)	1 Of 4 acute and 3 of 10 late $\geq G2$ toxicity received EBRT and SBRT
Kopeck et al ¹⁶	27	45	3	V_{21 Gy ≤ 1 cc		$\geq G3$ ulceration 22% $\geq G3$ stenosis 11%	6 and 4	$D_{1cc} = 37.4$ Gy in patients with ulceration
Mahadevan ¹⁷	36	24-36	3		$D_{max} < 30$ Gy	G3	Acute 3 (8%) late 2 (6%)	Prescription dose determined by GTV duodenal proximity and volume
Murphy et al ¹⁸	73	25	1	$V_{22.5}$ Gy < 5% $V_{12.5}$ < 50%	$D_{max} < 23$ Gy reduced toxicity from 49%-12%	G2-4 $V_{15} < 9.1$ cc and $V_{20} < 3.3$ cc reduced risk from 52%-11%	12	86% Of patients received gemcitabine
Rwigema et al ¹⁹	71	18-25 (median 24 Gy)	1		$D_{max} \leq 15.1$ Gy (median). D_{max} ranged from 7.7-21.6 Gy	G3	3 (4.2%)	1 Nausea, 1 abdominal pain, 1 gastroparesis, but no ulceration
Schellenberg et al ²⁰	20	25	1	$V_{22.5}$ < 5% $V_{12.5}$ < 50%			1 (5%)	G4 duodenal ulceration gemcitabine chemotherapy
Barney 2012 ²¹	47	50	5	$V_{30} \leq 5$ cc $V_{32.5} \leq 15$ cc $V_{20} \leq 30$ cc	$D_{max} \leq 42$ Gy	$\geq G3$ late	5	1 Stenosis, 2 perforations both had bevacizumab
Barney et al ²²	76				$D_{max} BED_3 \leq 125$ Gy	$\geq G3$	7 (9%)	If VEGF1 delivered within 3 months of SBRT COT rate 38%
Dholakia et al ²³	49	33	5	$V_{33} \leq 1$ cc $V_{20} \leq 3$ cc $V_{15} \leq 9$ cc		$> G2$ acute $> G2$ late	16.3% 5 (11%)	3 Cases G3 ulcer, 1 case G4 fistula
Bae et al ²⁴	202	33-60 (median 45 Gy)	3	$V_{20} < 14$ cc $V_{25} < 7$ cc $V_{30} < 5$ cc $V_{35} < 1$ cc $D_{max} < 45$ Gy	$D_{max} < 45$ Gy	$\geq G3 = 4$ $\geq G4 = 2$	6 (15%)	Best predictor of toxicity V_{25} Gy > 20 cc and D_{max} of 35-38 Gy with 5%-10% severe toxicity
Wild et al ²⁵	15	25	5	$V_{15} < 9$ cc $V_{20} < 3$ cc $V_{33} < 1$ cc		G3	No acute 1 (6%) late	Reirradiation with varied chemo

Tra le prime pubblicazioni, quella di Koong et al. nel 2004 (10), che hanno condotto uno studio di dose escalation di radioterapia in singola frazione in pazienti con neoplasia del pancreas localmente avanzata, con dosi da 15 a 25 Gy e valutazione della tossicità secondo la scala del RTOG. In questo studio, nessuna tossicità gastrointestinale di grado severo venne registrata, ed emerse che la dose media al 50% ed al 5% del duodeno e dell'intestino tenue era di 14,5 Gy e 22,5 Gy, rispettivamente, per una dose prescritta di 25 Gy. Murphy et al. hanno poi utilizzato questi valori come limiti di dose per un successivo lavoro sulla tossicità duodenale nel trattamento delle neoplasie del pancreas in pazienti sottoposti a trattamento stereotassico di 25 Gy in frazione singola e nella maggior parte dei

casi anche a chemioterapia con gemcitabina (13). Lo studio descrive dettagliatamente la contornazione del duodeno come OAR e conduce un'attenta analisi della tossicità (sec. Scala CTCAE) e del DVH: gli autori trovarono che una $D_{max} < 23$ Gy riduceva la tossicità a 12 mesi dal 49% al 12%.

Hoyer et al nel 2005 (14) conducono uno studio di fase II in pazienti con neoplasia del pancreas localmente avanzata, non resecabile, trattati con 45 Gy in tre frazioni nell'arco di 5-10 gg. Gli Autori riportano un tasso di tossicità di grado 2 o maggiore nel 79% dei pazienti dopo circa 15 gg dal trattamento, in particolare ulcerazione gastrica e duodenale nel 18% ed in un paziente una perforazione richiedente chirurgia ma non fatale. Gli Autori riportarono che il volume mediano che aveva ricevuto ≥ 30 Gy era 136 cc (range 38-376 cc). Lo stesso gruppo in un altro studio di fase II su metastasi colon-rettali (15) condotto su 64 pazienti, con lo stesso frazionamento, in un arco di tempo compreso tra 5 e 8 giorni, ed una dose all'intestino ed allo stomaco ridotta il più possibile, documenta una tossicità di grado 2 o maggiore nel 48% dei pazienti. In particolare gli Autori riportano che nei casi di tossicità severa (una perforazione di ulcera colica, due ulcere duodenali), almeno una parte d'intestino o stomaco riceveva una dose totale maggiore o uguale a 30 Gy (67% della dose prescritta).

In un lavoro successivo condotto da Kopek (16) in pazienti con colangiocarcinoma, trattati con stereotassi con una dose di 45 Gy in tre frazioni, si è osservata una tossicità gastrica severa (22%) e duodenale (11%), in particolare in quei pz che avevano ricevuto una dose all'organo a rischio (OAR) maggiore. Tuttavia gli Autori non hanno trovato una associazione statisticamente significativa tra tossicità severa e volume duodenale trattato, ma nei pazienti con ulcerazione la D_{max} di 1cc era superiore a 37,4 Gy.

Un'analisi retrospettiva condotta da Bae (17) in pazienti sottoposti a stereotassi (SBRT) con 33-60 Gy in tre frazioni, allo scopo di trovare la soglia della potenziale tossicità, evidenziò una tossicità intestinale severa del 18% nei pazienti trattati in tre giorni consecutivi rispetto allo 0% dei pazienti trattati in un periodo compreso tra i 4 e gli 8 giorni. Gli Autori raccomandano alcuni parametri di dose per il tratto gastroduodenale ed in una successiva pubblicazione (18) evidenziarono che la D_{max} poteva essere un valore predittivo della tossicità severa gastroduodenale e che il miglior valore predittivo della tossicità intestinale era la $V_{25Gy} < 20$ mL.

Vi è poi il lavoro di Barney (19), descritto in seguito.

Gli studi sopra riportati nella loro estrema variabilità, rendono difficile l'estrapolazione di una misura quantitativa del rischio in funzione della dose.

Tra i lavori maggiormente conclusivi in termini di limiti di dose su OAR ricordiamo:

Il lavoro di Timmerman del 2008 (20), che rappresenta un'ampia raccolta dei dati fino ad allora presenti in letteratura (Tab. 4)

Tab. 4 valori riportati da Timmermann

Serial Tissue	Volume (mL)	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)	Endpoint (\geq Grade 3)
SINGLE-FRACTION TREATMENT				
Jejunum/ileum*	<5	9.8	19	Enteritis/obstruction
THREE-FRACTION TREATMENT				
Jejunum/ileum*	<5	16.2 (5.4 Gy/fx)	27 (9 Gy/fx)	Enteritis/obstruction
FIVE-FRACTION TREATMENT				
Jejunum/ileum*	<5	19.5 (3.9 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	enteritis/obstruction

Anche Grimm nel 2010 (21) si cimenta nella raccolta per ogni organo di limiti di dose presenti in letteratura (Tab. 5).

Tab 5 valori riportati da Grimm

Organ	# fx	Vol. cc	Vol. %	Vol. Limit (Gy)	Max Limit (Gy)	Refs.	#AE \geq G3	# pts rx this dose	# pts in study	Notes
Bowel: Small Intestine	1				12	53,60				
	3	5		21		54,55,56				
	3				30	61,62				
	3				24	53				
	3				10	36				
	6				30	48				RTOG 9708, after 45Gy conventional
	6	0.5		30		57				

Entrambi gli Autori specificano però che i dati presenti vanno validati da un follow-up più lungo, anche allo scopo di valutare meglio gli effetti collaterali tardivi.

Il QUANTEC (**Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.** pubblicato nel 2010, si concentra maggiormente su effetti e limiti di dose correlati a trattamenti con frazionamento convenzionale, ma suggerisce anche il constraint all'intestino tenue per il trattamento SBRT in singola frazione ($V_{12,5} \text{ Gy} < 30 \text{ cc}$) e per tre-cinque frazioni ($D_{\text{max}} \leq 30 \text{ Gy}$).

DVH RISK MAP

Secondo quanto descritto nel lavoro recentemente pubblicato da LaCouture (12), i limiti di dose pubblicati nei diversi lavori, possono essere distinti in basso ed alto rischio di sviluppo di tossicità in funzione della dose, ma il rischio reale di ogni limite può essere definito solo analizzando i

risultati clinici. Per l'analisi del DVH Risk Map sono stati usati i lavori (17) (18) (19) che presentavano i dati individuali dei pazienti; di questi, quello di Barney et al (17) descrive anche la possibile influenza degli inibitori del VEGF (VEGFI) sulla tossicità di grado severo. I dati di questo lavoro sono stati combinati con quelli del MD Anderson Cancer Center per ottenere la DVH Risk Map.

L'esperienza di Barney (Mayo Clinic), prevedeva un trattamento SBRT in 5 frazioni da 10 Gy, ed aveva come endpoint la rilevazione, secondo la scala CTCAE v4, della tossicità di grado uguale o superiore a 3: 20 pazienti dei 69 inclusi (per 84 lesioni trattate), avevano eseguito anche terapia con inibitori del VEGF entro i due anni successivi alla SBRT. Un totale di 7 pazienti aveva manifestato tossicità di grado severo e tutti e sette avevano eseguito terapia con VEGFI, con la comparsa di tossicità più breve rispetto agli altri pazienti.

Gli Autori suggeriscono pertanto quattro possibilità relative allo sviluppo di tale tossicità:

- la combinazione di SBRT e VEGFI determina la complicità
- la complicità è un effetto collaterale della SBRT indipendentemente dal VEGFI
- la complicità è un effetto del VEGFI ed è indipendente dalla SBRT
- una bassa incidenza di complicità in pazienti che ricevono sia SBRT che VEGFI

Tutte e quattro le possibilità possono di fatto verificarsi: la prima è documentata dal lavoro di Barney, la seconda in un lavoro in cui è stata valutata la tossicità esofagea in pazienti senza uso di agenti modulanti il VEGF. Riguardo la terza ipotesi sono segnalati seppur sporadicamente in letteratura casi di tossicità da solo VEGFI; infine la quarta ipotesi può anch'essa verificarsi, come nella casistica del MD Anderson al Cooper University Hospital, dove dei 34 pazienti trattati con SBRT e VEGFI entro i due anni dalla radioterapia, nessuno ha manifestato tossicità di grado uguale o maggiore a 3. Secondo la politica del Centro tali farmaci andavano sospesi almeno due settimane prima della SBRT ed iniziati non prima di due settimane dal termine della stessa.

La casistica del lavoro di LaCouture prevedeva l'analisi dei dati derivati dai DVH di 91 pazienti (in origine 109, 18 persi al follow up), sottoposti a SBRT in 1-5 frazioni (maggiormente in 3 o 5 fr), presso il MD Anderson Cooper University Hospital. A questi pazienti sono stati aggiunti gli 84 pazienti del lavoro di Barney (Mayo Clinic) per un numero totale di 175 pazienti.

Tutte le dosi dei differenti schemi terapeutici sono state convertite in dose equivalente di tre frazioni usando un rapporto α/β pari a 3. La tossicità è stata rilevata secondo scala CTCAE v4. I valori di

riferimento analizzati nel dataset sono stati la D2cc, la D5cc, la Dmax. La costruzione delle curve dose-risposta (Fig. 3) è stata effettuata utilizzando la seguente formula per l'NTCP:

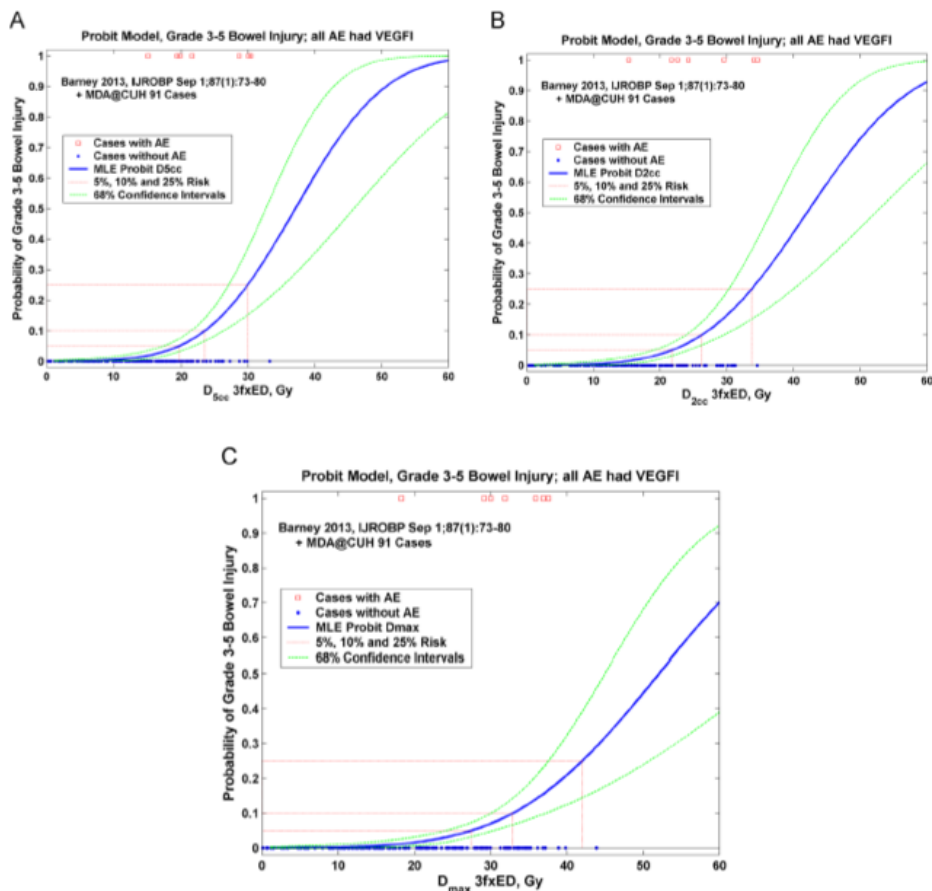
$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-x^2/2} dx$$

e dove

$$t = (D_v - TD_{50}(V)) / (m \times TD_{50}(V))$$

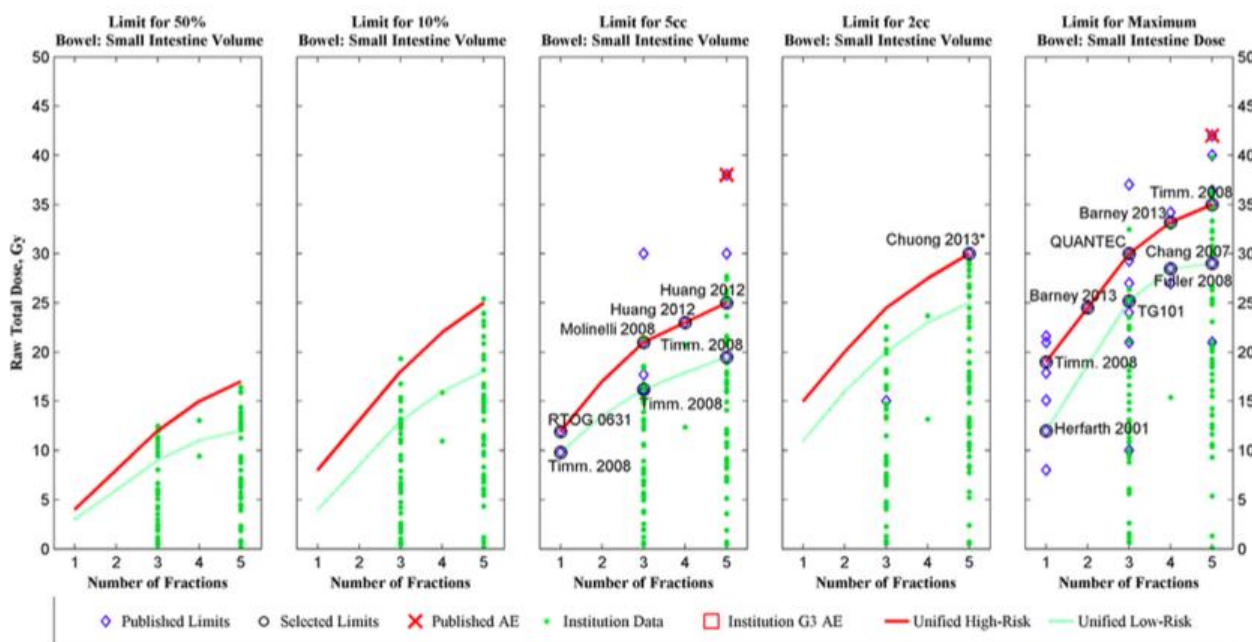
In cui V è il volume parziale, m è la pendenza e TD50 è la dose corrispondente al livello di rischio del 50%

Fig. 3 Curve dose risposta



Da tali valori è stata ricavata la DVH Risk Map, riportata in Fig. 4

Fig. 4 DVH Risk Map



	Low Risk Limits					High Risk Limits				
	D50% Limit (Gy)	D10% Limit (Gy)	D5cc Limit (Gy)	D2cc Limit (Gy)	Dmax Limit (Gy)	D50% Limit (Gy)	D10% Limit (Gy)	D5cc Limit (Gy)	D2cc Limit (Gy)	Dmax Limit (Gy)
1 fx	3.0	4.0	9.8, 2.1%	11.0, 2.3%	12.0, 1.4%	4.0	8.0	11.9, 4.4%	15.0, 7.5%	19.0, 8.2%
2 fx	6.0	8.5	13.5, 2.3%	16.0, 3.0%	18.6, 2.3%	8.0	13.0	17.0, 5.5%	20.0, 6.9%	24.5, 6.4%
3 fx	9.0	13.0	16.2, 2.5%	20.0, 3.7%	25.2, 3.6%	12.0	18.0	21.0, 6.5%	24.5, 7.7%	30.0, 7.0%
4 fx	11.0	16.0	17.9, 2.4%	23.0, 4.0%	28.5, 3.7%	15.0	22.0	23.0, 5.9%	27.5, 7.6%	33.2, 6.5%
5 fx	12.0	18.0	19.5, 2.4%	25.0, 3.9%	29.0, 2.8%	17.0	25.0	25.0, 5.8%	30.0, 7.5%	35.0, 5.6%

In base a quanto emerso dal modello, il rischio stimato per il limite di Timmerman di una $D5cc < 16,2$ Gy in tre frazioni è pari al 2,5%; per i casi che richiedono una dose maggiore, il rischio stimato per il limite di Molinelli di una $D5cc < 21$ Gy è pari al 6,5%. Sono stati analizzati inoltre altri dati e limiti e si è visto che per tutti i parametri ad alto rischio il rischio di complicanze stimato è sempre inferiore al 8,25 e o per il basso rischio è non superiore al 4%.

CONCLUSIONI

I dati presenti in letteratura ci hanno fornito informazioni non del tutto conclusive in termini di tossicità legata rispettivamente a limiti di dose, volume e frazionamento. L'analisi condotta sui dati

di letteratura suggerisce l'utilizzo per un basso rischio del valore suggerito da Timmerman della D5=16,2 Gy in tre frazioni con un 2,5% di rischio, e per i casi che richiedono dosi maggiori, il valore di Molinelli della D5=21 Gy con un 6,5% di rischio di tossicità severa secondo la scala CTCAE v 4.0. Anche altri volumi e frazionamento sono stati rivisti e la SBRT può essere eseguita in sicurezza con basso rischio con tutti i limiti di D2cc, D5cc e Dmax ($\leq 4\%$ di rischio) ed i corrispondenti limiti per l'alto rischio con $\leq 8,2\%$ di rischio di complicanze.

Particolare attenzione infine va posta alla associazione tra farmaci cosiddetti biologici e trattamento radioterapico SBRT, poiché ad oggi non è stato ancora possibile dimostrare un aumento del rischio di tossicità. Sono necessari dunque studi mirati in tal senso.

BIBLIOGRAFIA

- 1) FH. Netter, Atlante di anatomia Umana, Seconda Edizione, Novartis, 1997, 286
- 2) HA. Gay, HJ. Barthold, E. O'Meara, et al. Pelvic Normal Tissue Contouring Guidelines for Radiation Therapy: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 1; 83 (3): e353-62.
- 3) F. Alongi, et al. IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with post-operative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Radiother Oncol* 93:207-212, 2009
- 4) TS. Hong, et al. Pelvic nodal dose escalation with prostate hypofractionation using conformal avoidance defined (H-CAD) intensity modulated radiation therapy. *Acta Oncologica* 45: 717-727, 2006.
- 5) ICRU. Prescribing recording and reporting photon beam therapy (Report 62, supplement to report 50): international commission on radiation units and measurements, 1999.
- 6) G. Sanguineti, et al. Is IMRT needed to spare the rectum when the pelvic lymph nodes are part of the initial treatment volume for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 151-160, 2006.
- 7) L. Fokdal, et al. Dose-volume histogram associated to colo-rectal long-term functions in patients receiving pelvic radiotherapy. *Radiother Oncol* 74:203-210, 2005.
- 8) G. Sanguineti, et al. Comparison of three strategies to delineate the bowel for whole pelvis IMRT of prostate cancer. *Radiother Oncol* 88:95-101, 2008.
- 9) RTOG Consensus Panel 2013: Upper abdominal normal organ contouring guidelines.

- 10) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE): Renal and urinary disorders. June 14, 2010. Available online.
- 11) AC. Koong, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58(4): 1017-1021, 2004.
- 12) T. LaCouture, et al. Small bowel dose tolerance for stereotactic body radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2016 Apr; 26 (2):157-64
- 13) JD. Murphy, et al. A dosimetric model of duodenal toxicity after stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78(5): 1420-1426, 2010.
- 14) M. Hoyer, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 76(1): 48-53, 2005
- 15) M. Hoyer, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy for colorectal metastases. *Acta Oncol* 45(7): 823-830, 2006.
- 16) N. Kopek, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol* 94(1): 47-52, 2010.
- 17) SH. Bae, et al. Severe intestinal toxicity after stereotactic ablative radiotherapy for abdominopelvic malignancies. *Int J Colorectal Dis* 28(12): 1701-1713, 2013
- 18) SH. Bae, et al. Predictor of severe gastroduodenal toxicity after stereotactic body radiotherapy for abdominopelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:469-474, 2012.
- 19) BM. Barney, et al. Increased bowel toxicity in patients treated with a vascular endothelial growth factor inhibitor (VEGFI) after stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:73-80, 2013.
- 20) RD. Timmerman, et al. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 18: 215-222, 2008.
- 21) J. Grimm, et al. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 12(2): 267-292, 2011.
- 22) BD. Kavanagh, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1; 76 (3)

IPOFRAZIONAMENTO E CONSTRAINTS DI DOSE PER L'ESOFAGO

Mariangela La Macchia, Francesca Cucciarelli

Cenni di anatomia

L'esofago è un organo muscolare cavo ad esclusiva funzione motoria, controllato da uno sfintere superiore e da uno sfintere inferiore, che si estende dal margine inferiore della cartilagine cricoidea (VI vertebra cervicale) allo stomaco (X vertebra toracica). La sua lunghezza è di circa 25-30 cm, con variazioni individuali in relazione alla costituzione e all'altezza.

All'osservazione endoscopica si evidenziano dei restringimenti fisiologici, la cui distanza è misurata per convenzione a partire dall'arcata dentaria in corrispondenza degli incisivi superiori. L'inizio dell'esofago è localizzato a 15 cm dagli incisivi superiori: il restringimento provocato dall'arco aortico e dal bronco principale di sinistra rispettivamente a 22 e 27 cm; la giunzione esofago-cardiale si trova a 40 cm nel maschio e a 37 cm nella femmina.

L'esofago viene suddiviso in cervicale, toracico ed addominale. Esso discende anteriormente all'ultima vertebra cervicale e alle vertebre toraciche occupando la loggia posteriore del mediastino. Nel collo presenta una deviazione verso sinistra per riportarsi lungo la linea mediana nel suo tratto toracico; nella sua porzione più distale si dirige nuovamente a sinistra prima di impegnarsi nello iato diaframmatico davanti all'aorta. L'esofago è lassamente legato alle strutture adiacenti tramite un tessuto fibroalveolare per tutta la sua lunghezza ad eccezione dei suoi tratti iniziale e terminale, dove tale fissità risulta più tenace. Superiormente le fibre della muscolatura longitudinale dell'esofago si inseriscono alla cartilagine cricoidea. Inferiormente i rapporti sono mantenuti dalla riflessione della sierosa e dalla membrana freno esofagea. La riflessione pleurica sotto diaframmatica è in diretta continuazione con la pleura mediastinica ed è separata dalla porzione più distale dell'esofago da un ispessimento della fascia endotoracica, che costituisce la membrana freno esofagea. Questa importante membrana fibroelastica fissa l'esofago distale sul piano longitudinale, pur permettendone i continui spostamenti sul piano verticale, solidali con la respirazione.

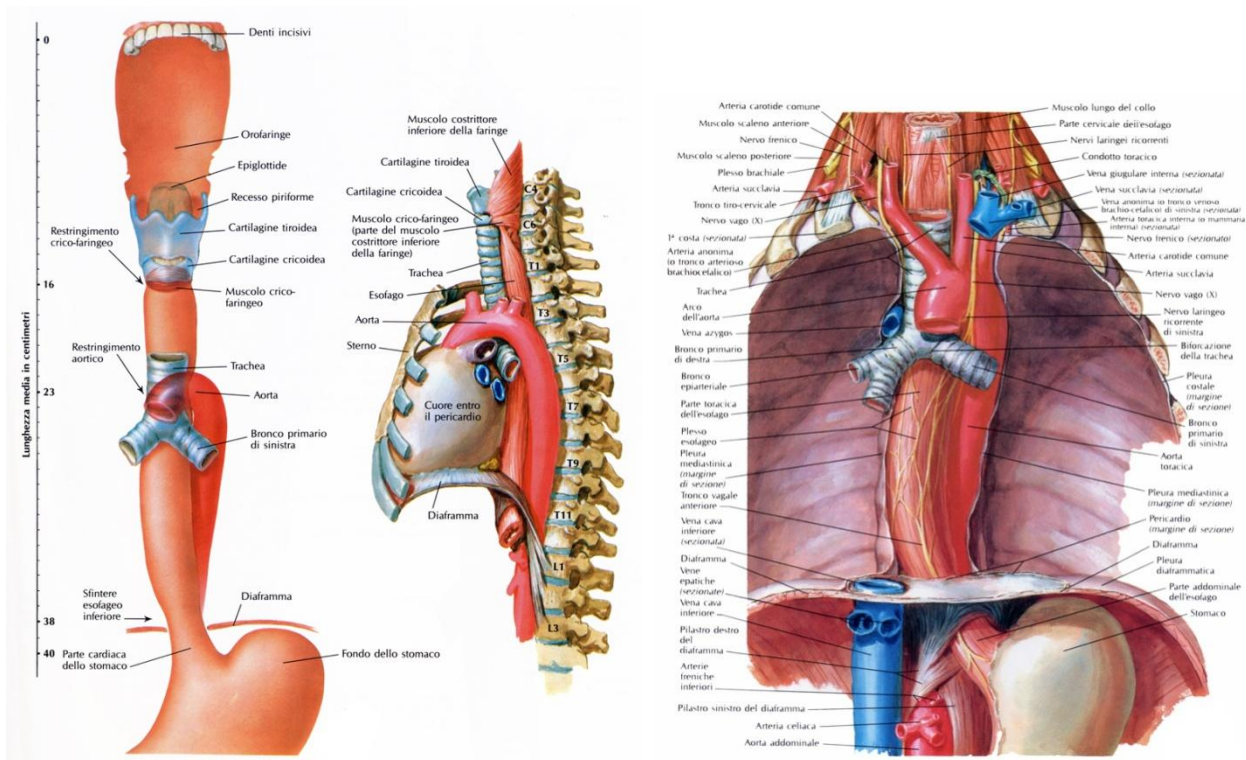


Fig. 1 Anatomia dell'esofago

Contornazione

A volte è difficile identificare l'esofago, perché quando non coinvolto nella deglutizione rimane chiuso ed il suo lume non è facilmente visibile nella sua lunghezza, in particolar modo a livello caudale e medio. In questi casi si potrebbe utilizzare il bario per opacizzare l'organo, con le perplessità legate ad una mancata completa opacizzazione per tutta la lunghezza dell'organo e alle influenze sul calcolo della dose.

Seguendo le indicazioni dell'RTOG, l'esofago va contornato per la sua intera lunghezza; il limite superiore è rappresentato dalla cartilagine cricoide ed il limite inferiore dalla giunzione esofago-gastrica (1) ed include sia la parete che il lume esofageo (Fig.2).

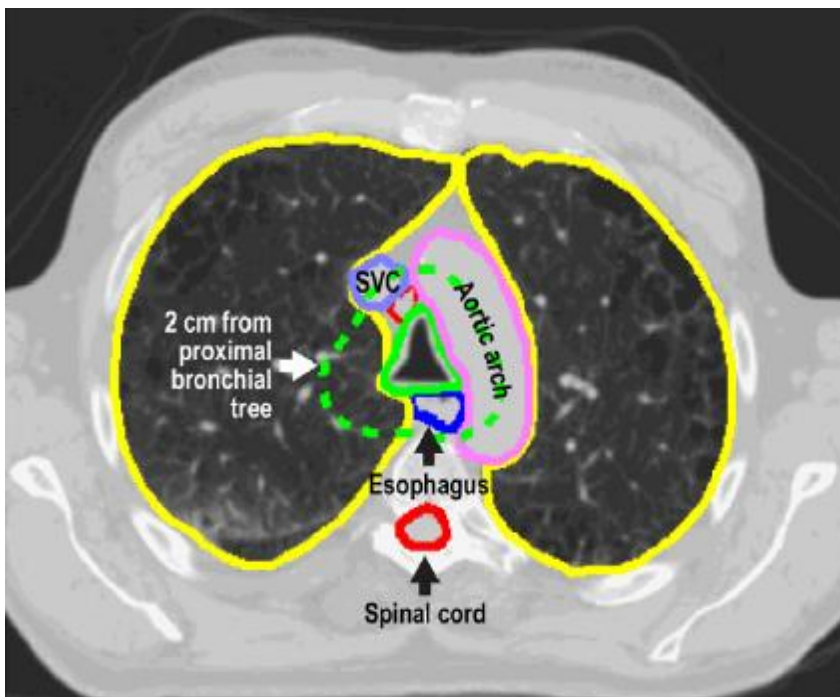
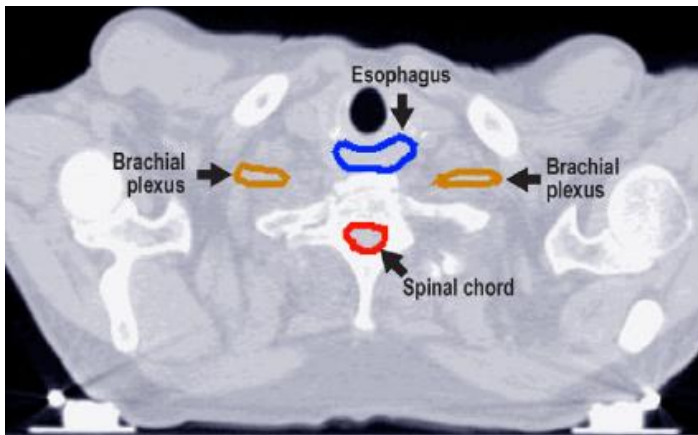


Fig.2 Contornazione dell'esofago

Tossicità esofagea e analisi della letteratura

La tossicità esofagea è una ben nota complicanza della radioterapia dei tumori polmonari centrali trattati con stereotassi e può essere andare dalla lieve esofagite fino alla stenosi, alla perforazione e/o alla fistola tracheoesofagea. Sebbene il meccanismo per cui si formi la fistola non sia ben chiaro, sembra che l'angiogenesi alterata, dovuta all'infiammazione cronica determinata dalle radiazioni, conduca al ritardo e alla guarigione disfunzionale della ferita. La somministrazione concomitante o meno della chemioterapia predispone ulteriormente alla tossicità esofagea.

La maggior parte degli studi che valutano la tossicità esofagea, prendono come punto di riferimento per graduare la tossicità la scala CTCAE versione 4 o la versione precedente. Nella Tabella 1 è riportato un esempio della scala per la tossicità gastrointestinale.

Tab. 1 Tossicità esofagea secondo la scala CTCAE versione 4

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Esophageal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the esophagus and another organ or anatomic site.					
Esophageal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the esophagus.					
Esophageal necrosis	-	-	Inability to aliment adequately by GI tract; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the esophageal wall.					
Esophageal obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the contents in the esophagus.					
Esophageal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-

L'analisi retrospettiva di Stephans et al. (4) identifica i fattori associati con una tossicità tardiva ≥ 3 in pazienti sottoposti a SBRT per primitivo o metastasi polmonare e metastasi epatiche. Dal 2005 al 2011 sono stati trattati 52 pazienti con una dose mediana di 50 Gy in 5 frazioni (range 37.5-60 Gy in 3-10 frazioni). La fistola esofagea è stata riscontrata quando la dose massima eccedeva i 51 Gy e quando la dose a 1 cc era superiore a 48 Gy.

Modh et al. (5) riportano l'insorgenza della fistola con una Dmax di 46 Gy e sanguinamento con una Dmax di 18 Gy. Who et al. (6) hanno riscontrato che la dose ad un piccolo volume di esofago, principalmente la D5cc e la Dmax sono correlate con complicanze esofagee significative. Per ridurre le complicanze esofagee a meno del 20%, la D5cc dovrebbe essere $< 16,8$, $18,1$ e 19 Gy rispettivamente se si effettuano 3,4 o 5 frazioni.

Chang et al (7) propongono un frazionamento di 50 Gy in 4 frazioni e una Dmax all'esofago di 35 Gy o una D1cc di 30 Gy per scongiurare complicanze esofagee di grado ≥ 2 .

Cox al. (8) descrivono l'esperienza del MSKCC sulla tossicità esofagea, graduata secondo la scala CTCAE versione 4.0, dopo una singola frazione di SBRT per metastasi ossee adiacenti all'esofago in 182 pazienti trattati tra il 2003 e il 2010. L'esofago viene definito come una struttura solida che include sia la parete che il lume esofageo e si estende 2 cm sopra e 2 cm sotto il PTV. Il constraints considerato era ≤ 20 Gy a 2 cm^3 e ≤ 14 Gy a 4 cm^3 all'esofago. La dose mediana era di 24 Gy

(range 16-24 Gy) ad un follow-up mediano di 12 mesi (range 3-81). La tossicità acuta è stata osservata in 31 pazienti (15%), mentre la tossicità tardiva è stata riscontrata in 24 pazienti: 13 pazienti grado 1 o 2, 4 pazienti (2%) grado 4 e 1 paziente ($\leq 1\%$) grado 5. Gli undici pazienti con tossicità ≥ 3 hanno presentato: stenosi esofagea (5 pazienti), fistola tracheoesofagea (4 pazienti), ulcera esofagea (2 pazienti). Partendo dai DVH di tutti i piani di trattamento, gli autori hanno creato un atlante sull'incidenza di complicanze. L'atlante dimostra che la probabilità di tossicità di grado > 3 è una funzione della dose e del volume di esofago irradiato. I constraints di dose suggeriti sono pertanto: 14 Gy a 2.5 cm³, V12 < 3.78 cm³, V15 < 1.87 cm³ e V20 < 1.87 cm³, con una dose massima puntuale < 22 Gy.

Le tabelle di Grimm et al. (Tab.1) ci forniscono dei suggerimenti per quanto riguarda la Dmax che può essere somministrata all'esofago e la dose che può ricevere un certo volume in cc con 1-3-4 o 5 frazioni di SBRT. Con una frazione, ad esempio, i vari studi citati si attestano su una Dmax puntuale che va dai 14 ai 19 Gy e una Dmax di 11.9 a 5 cc e di 20 Gy a 2 cc ; con 3 frazioni su una Dmax puntuale che va dai 20 ai 27 Gy, a seconda degli studi presi in considerazione e, per quanto riguarda il volume, con una Dmax di 16.2 Gy a 10 cc e di 21 Gy a 5 cc. Infine, con 5 frazioni, la Dmax puntuale è ancora più variabile, a seconda dei lavori esaminati, e va dai 35 ai 52.5 Gy e per quanto riguarda il volume 27.5 Gy a 5 cc e 19.5 Gy a 10 cc (9).

I limiti proposti dall'RTOG per l'esofago, invece, sono riassunti nella tabella 3 (Tab.3), dove per 1 frazione con una dose prescritta di 34 Gy il limite di dose a < 5 cc è 11,9 Gy, la dose massima di 15.4 Gy; con 3 frazioni e una dose prescritta di 60 Gy la dose massima consigliata è di 27 Gy e di 18.8 Gy a < 5 cc; con 5 frazioni e una dose prescritta di 40-60 Gy il limite di dose a < 5 cc è di 27.5 Gy e la dose massima consigliata non deve superare il 105% della dose prescritta al PTV (10).

Tab. 2 Limiti di dose-tolleranza della SBRT secondo Grimm et al.

<i>Organ</i>	<i># fx</i>	<i>Vol. cc</i>	<i>Vol. %</i>	<i>Vol. Limit (Gy)</i>	<i>Max Limit (Gy)</i>	<i>Refs.</i>	<i>#AE ≥G3</i>	<i># pts rx this dose</i>	<i># pts in study</i>
	1	5		11.9		24			
	1	0.035		16		24			
	1	2		20		66			
	1	1		24.31		66	1		114
	1	1		22.88		66	2		114
	1	2		15		66			
	1				19	8			
	1				15.4	25			
	1	5		14.5		8			
	1	5		11.9		25			
	1				14	53,60			
	3	10		16.2		6			
Esophagus	3				27	6,8,27,39,45, 46,53,64,65			
	3				24	53			
	3	5		21		8,26,67			
	3				20	68			
	4				50	27			
	4	1		35		27,28			
	4	10		30		27,28			
	4				30	25			
	4	5		18.8		25			
	4				20.8	29,30			
	5				52.5	31			
	5				35	8			
	5	5		27.5		8,31			
	5	10		19.5		6			

Tab. 3 Limiti di dose per SBRT proposti dall'RTOG

Organ	Endpoint (≥Grade 3)	Dosimetric Constraints		Fractions	Prescription Dose (Gy)	Reference
		Volume	Constraint			
Esophagus	Stenosis/Fistula	<5 cc	11.9 Gy	1	34	RTOG 0915 [112]
		Max Point Dose	15.4 Gy			
		Max Point Dose	27 Gy	3	60	RTOG 0236 [113]
		<5 cc	18.8 Gy			
		Max Point Dose	30 Gy	4	48	RTOG 0915 [112]
		<5 cc	27.5 Gy			
Max Point Dose	105% of PTV Prescription	5	40–60	RTOG 0813 [91]		

Lo studio più recente di Nuyttens et al. (11), pubblicato sulla rivista *Seminars in Radiation Oncology*, ha come scopo quello di valutare il rischio di comparsa di esofagiti in pazienti trattati con SBRT per tumori polmonari centrali e di costituire un modello statistico dose-risposta per

valutare la dose uniforme equivalente, D10%, D5 cc, D1cc e Dmax all'esofago e il conseguente rischio di tossicità.

Lo studio prende in esame 56 pazienti affetti da tumori polmonari inoperabili, sottoposti a SBRT con CyberKnife all'Erasmus MC-Daniel den Hoed Cancer Center, dal Luglio 2006 al Settembre 2009 con dosi di 45-60 Gy in 3-7 frazioni. La dose escalation inizia con 5 frazioni da 9 Gy (6 pazienti), seguita da 5 frazioni da 10 Gy (15 pazienti) e da 5 frazioni da 12 Gy (21 pazienti). In 14 pazienti, dove la lesione polmonare era molto vicina all'esofago, sono state prescritte 6 frazioni da 8 Gy ciascuna. Inoltre un paziente ha ricevuto 7 frazioni da 8 Gy ed infine uno soltanto 3 frazioni da 20 Gy. Il numero medio di frazioni è stato 5.

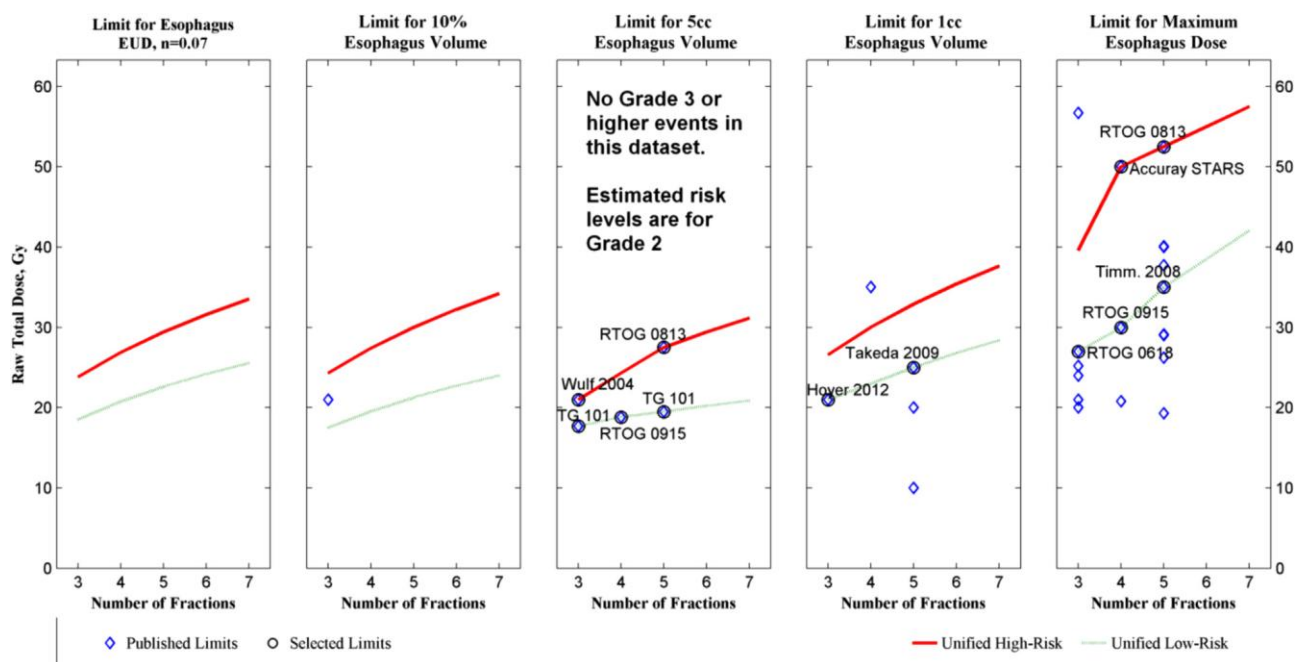
Sono stati caricati ed analizzati tutti i DVH dei piani utilizzati per i trattamenti dei 56 pazienti ed estratto i dati relativi alla D10%, D5cc, D1cc e della Dmax. I piani sono stati convertiti tutti a 5 frazioni (numero medio di frazioni), utilizzando il modello lineare quadratico, con un rapporto α/β uguale a 3 e successivamente è stato elaborato il DVH Risk Map.

La scala di tossicità utilizzata è stata la CTCAE versione 3. Sono state osservate 5 complicanze di grado 2 a carico dell'esofago: 4 complicanze erano acute e 1 tardiva. Inoltre i dati ottenuti sono stati confrontati con quelli provenienti dai due studi più numerosi di Stephan et al. e di Wu et al.(4,6), con risultati sostanzialmente sovrapponibili. Gli autori concludono che una dose di 32.9 Gy e di 50.7 a 1 cc (D1 cc) e una D max di 43.4 Gy e di 61.4 Gy corrispondono rispettivamente ad una probabilità di complicanze di grado 2 e di grado 3 del 50%.

Analizzando il DVH risk map, per 3 frazioni, ad esempio, una Dmax di 27 Gy comporta un rischio del 6.3% di comparsa dell'effetto collaterale e una D1cc di 21 Gy del 6.9%; per 5 frazioni una Dmax di 35 Gy comporta un rischio del 9.8% di comparsa dell'effetto collaterale e una D1cc di 25 Gy del 5%; con 7 frazioni una Dmax di 42 Gy comporta un rischio del 15% di comparsa dell'effetto collaterale e una D1cc di 28.4 Gy 5%.

Dmax di 39.6 Gy per 1 frazione, di 52.5 Gy per 5 frazioni e di 57.5 Gy per 7 frazioni, invece, comportano un rischio di tossicità elevato > 50%

Tab. 4 DVH risk map



	Low Risk Limits					High Risk Limits				
	EUD Limit (Gy)	D10% Limit (Gy)	D5cc Limit (Gy)	D1cc Limit (Gy)	Dmax Limit (Gy)	EUD Limit (Gy)	D10% Limit (Gy)	D5cc Limit (Gy)	D1cc Limit (Gy)	Dmax Limit (Gy)
3 fx	18.5, 5.0%	17.5, 5.0%	17.7, 19.7%	21.0, 6.9%	27.0, 6.3%	23.8, 50.0%	24.3, 50.0%	21.0, 40.6%	26.6, 50.0%	39.6, >50%
4 fx	20.8, 5.0%	19.6, 5.0%	18.8, 15.5%	23.0, 5.2%	30.0, 5.3%	26.9, 50.0%	27.4, 50.0%	24.3, 45.0%	30.0, 50.0%	50.0, >50%
5 fx	22.6, 5.0%	21.3, 5.0%	19.5, 12.5%	25.0, 5.0%	35.0, 9.8%	29.4, 50.0%	30.0, 50.0%	27.5, >50%	32.9, 50.0%	52.5, >50%
6 fx	24.2, 5.0%	22.7, 5.0%	20.2, 10.9%	26.8, 5.0%	38.5, 11.9%	31.6, 50.0%	32.2, 50.0%	29.4, 50.0%	35.4, 50.0%	55.0, >50%
7 fx	25.6, 5.0%	24.0, 5.0%	20.9, 10.0%	28.4, 5.0%	42.0, 15.0%	33.5, 50.0%	34.2, 50.0%	31.2, 50.0%	37.6, 50.0%	57.5, >50%

Bibliografia

1. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81: 1442-1457, 2011
2. Timmerman R, Papiez L, McGarry R et al. Extracranial stereotactic radioablation: Results of a phase I study in medically inoperable stage I non –small cell lung cancer. *Chest* 124: 1946-1955, 2003
3. Onimaru R, Shirato H, Shimizu S. et al. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary ad metastatic lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 126-135, 2003
4. Stephans KL, Djemil T, Diaconu C, et al. Esophageal dose tolerance to hypofractionated stereotactic body radiation therapy: risk factors for late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90: 197-202, 2014

5. Modh A, Rimner A, Williams E et al. Local control and toxicity in a large cohort of central lung tumors treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90: 1168-1176, 2014
6. Wu AJ, Williams E, Modh A et al. Dosimetric predictors of esophageal toxicity after stereotactic body radiotherapy for central lung tumors. *Radiother Oncol* 112: 267-271, 2014
7. Chang JY, Li QQ, Xu QY et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: How to fly in a “no fly zone”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88: 1120-1128, 2014
8. Cox BW, Jackson A, Hunt M et al. Esophageal toxicity from high-dose, single-fraction paraspinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83: e661-667, 2012
9. Grimm J, LaCouture T, Croce R, et al. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 12(2): 3368, 2011
10. Kang KH, Okoye CC, Patel RB et al. Complications from stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Cancers* 7: 981-1004, 2015

DUODENO

Francesca Maurizi

STRUTTURA OAR

Il duodeno, lungo circa 30 cm, rappresenta la prima parte dell'intestino tenue ed è fissato alla parete posteriore dell'addome per i 3/4 distali. E' mantenuto in sede dal legamento epato-duodenale, dal peritoneo, dagli stretti rapporti con la testa del pancreas e dal legamento di Treitz. Ha la forma di un anello incompleto, aperto in alto e a sinistra. Inizia all'altezza di **L1** e termina a **sinistra di L2**, in corrispondenza della *flessura duodeno-digiunale*, continuando con il digiuno. Si differenzia dal digiuno e ileo per la localizzazione profonda, il calibro maggiore, la scarsa mobilità.

Viene suddiviso anatomicamente in 4 porzioni:

- la **I porzione (bulbo)**, situata anteriormente ed a destra del corpo di L1, si estende dal piloro alla flessura superiore, è rivestita anche posteriormente dal peritoneo del legamento epato-duodenale, che congiuntamente al legamento epato-gastrico costituisce il *piccolo omento*; gode quindi di una certa mobilità
- la **II porzione (discendente)** decorre *verticalmente a destra di L2 e L3 e della testa* del pancreas fino alla flessura inferiore. La radice del mesocolon trasverso la incrocia orizzontalmente, dividendola in una porzione sopramesocolica ed in una sottomesocolica. Lungo il *marginale mediale della porzione discendente*, a circa 10 cm dal piloro, la mucosa duodenale presenta una piega longitudinale, terminante in basso con un rilievo denominato *papilla duodenale maggiore*, in corrispondenza della quale si aprono il dotto coledoco e il dotto pancreatico principale di Wirsung (tali dotti possono sboccare separatamente o dopo essersi riuniti, alla base della papilla, nell'ampolla di Vater. La *papilla duodenale minore*, in corrispondenza della quale sbocca il dotto pancreatico accessorio di Santorini, è localizzata circa 2-3 cm al di sopra della papilla maggiore.
- la **III porzione (orizzontale)** situata anteriormente al corpo di L3 o L4, è incrociata posteriormente dalla vena cava e dall'aorta addominale, ed anteriormente dai vasi mesenterici
- la **IV porzione (ascendente)** è tenuta in situ dal legamento di Treitz.

La parete del duodeno è costituita da 5 strati concentrici (dall'interno verso l'esterno):

- la *tonaca mucosa*, costituita dall'epitelio e dalla lamina propria
- la *muscularis mucosae*

- la *tonaca sottomucosa*, composta prevalentemente da *fibre elastiche*, tra le quali si localizzano i follicoli linfatici profondi e gli adenomeri delle *ghiandole duodenali di Brunner*, secernenti muco debolmente alcalino e pepsinogeno II (queste ghiandole, particolarmente rappresentate nella parte superiore del duodeno, diminuiscono progressivamente di numero e dimensioni fino a scomparire in corrispondenza della flessura duodeno-digiunale)
- la *tonaca muscolare*, costituita da due strati concentrici di fibrocellule muscolari lisce (lo strato esterno a decorso longitudinale e quello interno a decorso circolare)
- la *tonaca sierosa*, rappresentata dal peritoneo viscerale.

La superficie della mucosa duodenale è liscia nella I porzione; nelle altre porzioni presenta pliche circolari permanenti, costituite da sollevamenti della sottomucosa, denominate *valvole* o *pliche conniventi*; la mucosa presenta inoltre i *villi*, il cui stroma connettivale è costituito da sollevamenti della lamina propria, la quale accoglie anche noduli linfatici isolati o raggruppati a placche.

L'epitelio duodenale è composto da una popolazione cellulare eterogenea: gli *enterociti*, che rappresentano l'elemento cellulare prevalente e, tra di essi, si localizzano *cellule mucipare caliciformi*, *linfociti*, *cellule a ciuffo* (tuft cells) con funzione recettoriale, *cellule di Paneth* produttori di lisozima e *cellule del sistema endocrino* diffuso.

Cenni di contornazione

Un lavoro di riferimento per il contouring del duodeno è la Consensus RTOG pubblicata nel 2014ⁱ: obiettivo dello studio è stato standardizzare la contornazione degli organi dell'addome superiore su scansioni TC per i trials RTOG attraverso il coinvolgimento di 12 radioterapisti oncologi esperti. L'analisi dei contouring ha dimostrato un buon accordo fra gli esperti nella contornazione del duodeno pur segnalando una minore riproducibilità della identificazione della quarta porzione duodenale.

La consensus ricorda come il Dotto Biliare Comune, la Vena Porta e la Vena Cava Inferiore (IVC) siano localizzate posteriormente alla **1° porzione duodenale** (cfr. Fig. 1a - da Jabbour et. al. 2014)

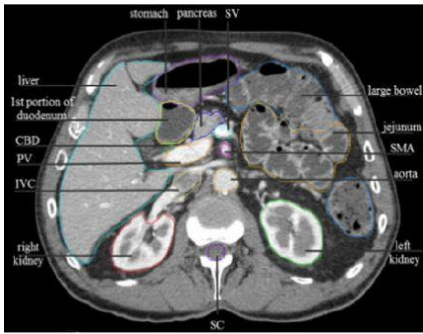


Figura 1a - Jabbour et. al. 2014
1c - Jabbour et. al. 2014

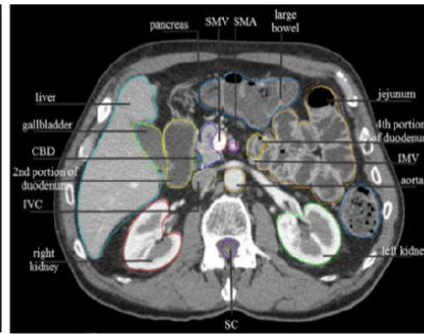


Figura 1b - Jabbour et. al. 2014

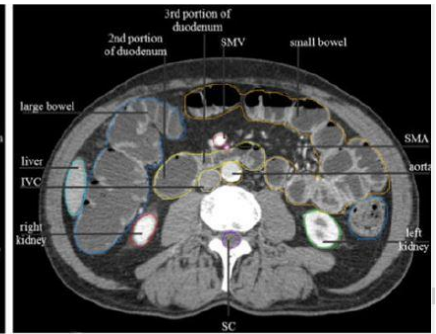


Figura 1c - Jabbour et. al. 2014

La **2° porzione (discendente)** duodenale è adesa alla testa del pancreas ed è parallela e in posizione laterale destra rispetto alla IVC (cfr. Fig. 1b e 1c) gira medialmente a L3, dove diventa la **3° porzione (trasversa)** del duodeno, passando a sinistra ed anteriormente all'aorta e alla IVC e posteriormente all'arteria e alla vena Mesenterica Superiore segnando la fine della C duodenale (cfr. Fig. 1b e 1c).

La **4° porzione (ascendente)** si dirige cranialmente, a sinistra di L3, verso la porzione inferiore del corpo del pancreas (cfr. Fig. 1a). Il legamento del Treitz sospende la giunzione duodeno-digiunale, segnando la fine del duodeno e l'inizio del digiuno. Il punto di riferimento anatomico che può essere di aiuto nell'identificare tale passaggio è la Vena Mesenterica Inferiore (IMV) come è possibile vedere nella Fig. 2.

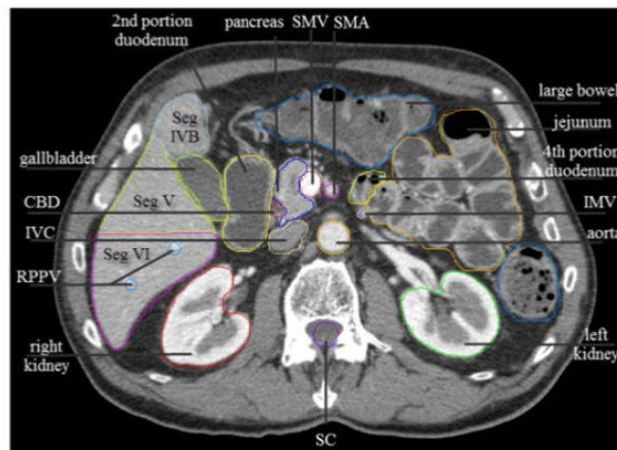


Figura 2 - Jabbour et. al. 2014

Le scansioni coronali possono essere di aiuto per un accurato contouring soprattutto della terza porzione duodenale che può essere ipodistesa (Fig. 3).

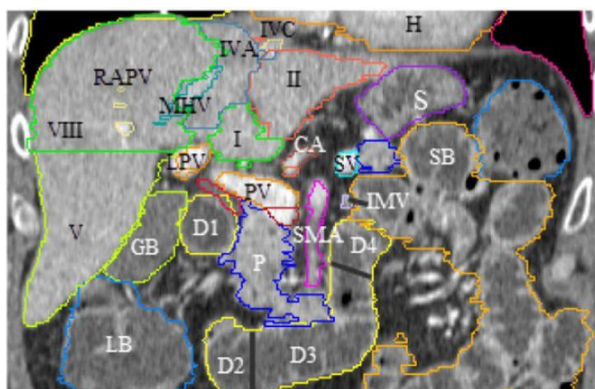


Figura 3 - Jabbour et. al. 2014

1. Tossicità attesa (Endpoint)

Il duodeno è invariabilmente l'organo a rischio dose limitante quando si esegue un trattamento di una neoplasia pancreaticca. Nel caso di irradiazione di lesioni dell'addome superiore, la radioterapia stereotassica è generalmente erogata attraverso l'uso di Cone Beam CT o mediante l'uso di gold fiducials impiantati che rappresentano un surrogato del target tumorale. Il lavoro di Goldsmith C. et al.ⁱⁱ pubblicato su Semin Radiat Oncol nel 2016 analizza i dati della letteratura a confronto con una propria casistica nel tentativo di elaborare delle mappe di rischio di tossicità in funzione di constraints dose/volume duodenale nel trattamento delle neoplasie pancreaticche.

La tossicità nei vari lavori è stata valutata e misurata utilizzando il **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3ⁱⁱⁱ**. Gli endpoints presi in considerazione sono i seguenti:(stenosi , duodenite, sanguinamento, ittero ostruttivo, diarrea)

2. Constraints per il duodeno

Dalla revisione della letteratura di studi di radioterapia stereotassica (SBRT) emerge, secondo quanto riportato da Goldsmith C e Colleghiⁱⁱ, che il primo modello dose/risposta per il duodeno deriva da uno studio condotto presso la Stanford University, da Murphy JD ed il suo gruppo^{iv}, pubblicato nel 2010, nel quale sono stati valutati 73 pazienti, con diagnosi di neoplasia pancreaticca localmente avanzata non resecabile, trattati con una singola dose di 25 Gy ($BED_{10} = 87.5Gy$ con $\alpha/\beta = 10$ Gy per il tumore). I descrittori di dose valutati sono stati la V5 (volume duodenale che riceve 5 Gy), la V10, la V15, la V20, la V25, la Dmax (definita come la dose massima a 1 cm^3). Dei 73

soggetti inclusi nello studio fra l'ottobre 2002 ed il dicembre 2007, 53 pazienti sono stati trattati con CyberKnife (Synchrony tracking system) e 20 pazienti attraverso acceleratore lineare Trilogy. Il tasso di tossicità duodenale G2-4 a 6 e 12 mesi è stato 11 % e 29% rispettivamente. Tutti gli indicatori di dose valutati (eccetto la V5) ed il modello Lyman NTCP di predizione del rischio si sono dimostrati correlare in modo statisticamente significativo con la tossicità. In particolare nel caso di V15 ($BED_{\alpha/\beta} = 54 \text{ Gy} \geq 9.1 \text{ cm}^3$ versus $V15 < 9.1 \text{ cm}^3$ e $V20 (BED = 72 \text{ Gy}) \geq 3.3 \text{ cm}^3$ versus $V20 < 3.3 \text{ cm}^3$ sono stati rilevati tassi di tossicità duodenale del 52% e 11% rispettivamente ($p = 0.002$) mentre se $D_{max} \geq 23 \text{ Gy}$ ($BED = 82.8 \text{ Gy}$) versus $D_{max} < 23 \text{ Gy}$ i tassi di tossicità sono stati 49% versus 12%. Goldsmith e altri autori sottolineano come l'applicazione di dati ottenuti da un trattamento in dose singola ad un trattamento frazionato deve essere fatta con cautela e deve essere tenuto conto che il modello BED tende a sovrastimare l'effetto degli ipofrazionamenti più spinti.

Lo studio coreano di Bae SH e Colleghi del 2012^v ha esaminato retrospettivamente 40 pazienti trattati con SBRT in 3 frazioni (dose mediana = 45 Gy, range 33-60 Gy), attraverso CyberKnife o RapidArc, dal 2002 al 2011, per neoplasie dell'addome superiore, fornendo un modello probit dose-risposta ed identificando nella D_{max} il miglior endpoint predittivo di tossicità gastroduodenale (GD) severa. Complessivamente tre pazienti (7.5%) hanno presentato una tossicità $GD \geq G3$ alla dose duodenale massima puntiforme rispettivamente di 42 Gy, 54 Gy e 58 Gy ($BED_3 = 238 \text{ Gy}$, 378 Gy e 432 Gy rispettivamente). Gli autori inoltre raccomandano di non sottovalutare una storia clinica di ulcera gastroduodenale precedente alla SBRT perché risultata essere il più importante fattore clinico predittivo di effetti avversi severi. Il tempo mediano di comparsa della tossicità in Bae SH è stato di 6 mesi allo stesso modo del lavoro di Murphy (6,3 mesi). Una pubblicazione successiva dello stesso gruppo coreano ha documentato una ulteriore complicanza maggiore alla D_{max} duodenale di 47 Gy (in 3 frazioni - $BED_3 = 292 \text{ Gy}$). Questi due lavori rappresentano un importante punto di riferimento, nonostante l'effetto volume non sia stato specificatamente valutato (essendo inclusi non solo trattamenti stereotassici per neoplasie pancreatiche).

Il Wisconsin Medical College ha pubblicato una pooled analysis sulla tolleranza duodenale per trattamenti con frazionamenti convenzionali ed ipofrazionati utilizzando un modello lineare quadratico (LQ) modificato per generare il modello Lyman-Kutcher-Burman in 2 Gy dose equivalente (EQD2)^{vi}.

Il lavoro di Brunner e Colleghi del 2014^{vii} è una revisione sistematica degli outcomes di 16 studi e della tossicità di 20 trials con trasformazione delle dosi prescritte al PTV in EQD2 ed in BED (utilizzando $\alpha/\beta = 10$ Gy per il tumore e $\alpha/\beta = 3$ Gy per gli effetti collaterali tardivi) e includendo le Dmax per gli organi a rischio se disponibili. Il modello Lyman–Kutcher–Burman è stato utilizzato per l’analisi delle tossicità gastro-duodenali in termini di NTCP.

Nello studio di Goldsmith oggetto del lavoro pubblicato su Seminars, 44 pazienti con tumore pancreatico non resecabile, trattati con SBRT alla Harley Street Clinic di Londra, dal marzo 2009 al marzo 2013, attraverso Cyber-Knife^{viii}, sono stati utilizzati per validare i limiti di tolleranza derivati dall’analisi della letteratura e costruire il DVH risk mapⁱⁱ:

- 41 di questi pazienti hanno ricevuto dosi di 18-36 Gy in 3 frazioni (BED 24.5 – 79.2 Gy, $\alpha/\beta = 10$ Gy per il controllo tumorale)
- a 3 pazienti sono state erogate dosi di 22,5-25 Gy (BED 32.6 – 37.5 Gy) in 5 frazioni (reirradiation).

I constraints di dose tenuti in considerazione dagli autori nella pianificazione dei trattamenti stereotassici sono di seguito riportati:

- **Dmax** è stata considerata come la dose ad un volume puntiforme di duodeno pari a **0,035 cc** (in accordo al trial di fase I-II RTOG 0631^{ix} e al report dell’American Association of Physicists in Medicine Task Group 101^x)

- **D_{0.035cc} ≤ 24 Gy, D_{5cc} ≤ 16.5 Gy, D_{10cc} ≤ 11.4 Gy** (in accordo con Timmerman RD^{xi} pubblicato su Seminars nel 2008 e Benedict S^x nel report dell’AAPM Task Group 101).

Gli eventi avversi ed i risultati della SBRT sono stati valutati dopo 3 mesi dal trattamento e successivamente ad intervalli di 6 mesi. Complessivamente 7 pazienti hanno presentato complicanze di Grado 3-4 potenzialmente attribuibili alla SBRT.

Di seguito è riportata la tabella di tutti gli eventi di tossicità rilevati con i relativi descrittori di dose, ordinati in funzione del numero di fiducials impiantati (Tabella 2).

Tabella 1

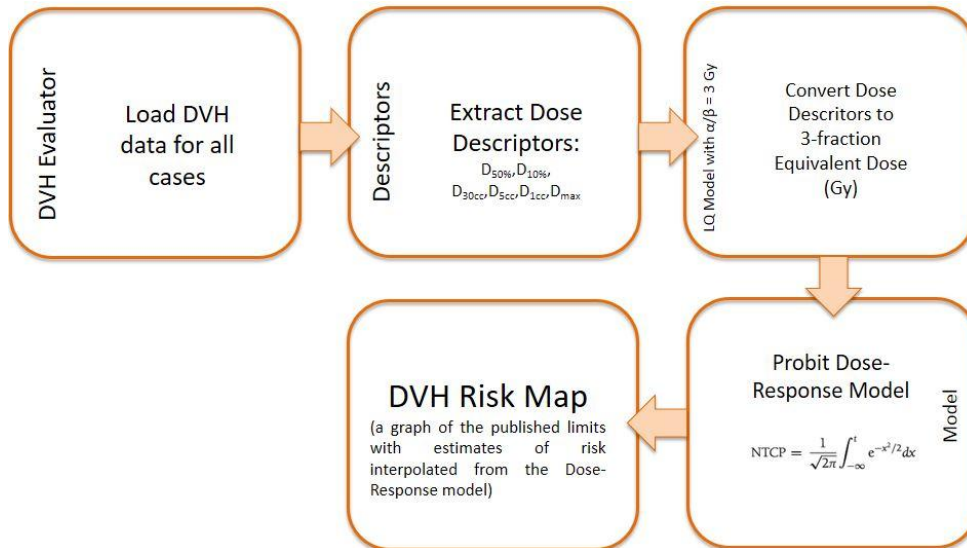
Table All Grade 3-4 Complications, Sorted by Fiducials and $D_{5\text{ cc}}$

Endpoint	CTCAE v3 Grade	Total Equivalent Dose in 3 Fractions, Gy						Number of Fiducials
		$D_{50\%}$	$D_{10\%}$	$D_{30\text{ cc}}$	$D_{5\text{ cc}}$	$D_{1\text{ cc}}$	$D_{0.035\text{ cc}}$	
Duodenal stricture	4	1.8	6.0	4.2	6.8	8.3	11.2	1
Duodenitis	3	6.4	14.2	8.5	16.5	26.7	34.6	1
Bleeding	3	8.6	18.5	17.3	26.6	28.3	29.6	1
Obstructive jaundice	3	9.4	18.3	15.7	21.1	22.6	23.8	4
Fatigue and diarrhea*	3	8.1	17.0	10.7	21.4	29.0	35.9	2
Duodenal hemorrhage	3	10.7	21.5	16.5	25.7	27.7	29.4	3
Duodenal stricture	4	11.1	23.6	13.8	26.0	29.1	31.6	3

*This patient experienced both grade 3 fatigue and grade 3 diarrhea. CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events

3. DVH risk map per il duodeno

La costruzione del DVH risk map per la tossicità duodenale è stata realizzata da Goldsmith C e Colleghiⁱⁱ attraverso il processo riassunto nello schema seguente:



E' stata evidenziata una sostanziale mancanza di relazione dose/risposta in funzione della dose erogata al duodeno (D50%,D30cc,D5cc,D1cc and D0.035cc) per gli eventi avversi “**diarrea**” ed “**ittero ostruttivo**”.

Emerge invece una chiara correlazione dose/risposta in funzione della dose duodenale erogata per gli endpoints “**emorragia**”/“**stenosi duodenale**” sia nel caso di spine tracking o impianto di singolo fiducial, sia nel caso di impianto di fiducials multipli

Tenendo conto di queste considerazioni sui vantaggi dell'impiego di fiducias multipli, di seguito è presentato il DVH risk map per gli endopints “**emorragia**” e “**stenosi duodenale**” elaborato da Goldsmith C e collaboratori considerando solo i 32 pazienti dello studio portatori di almeno 2 fiducials .

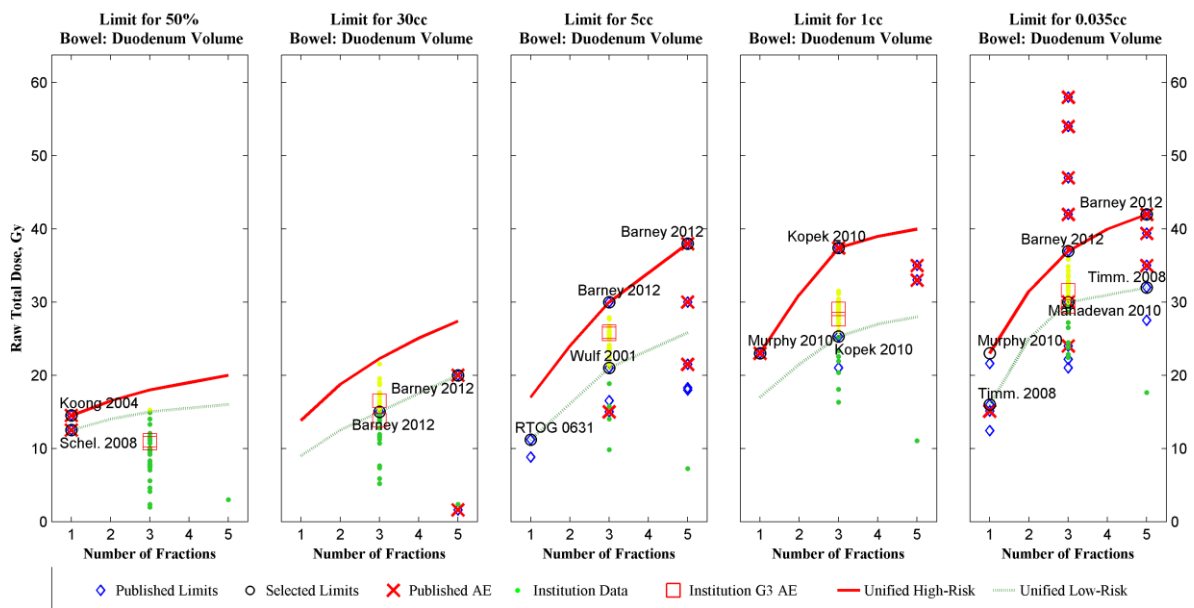
Considerando che gli eventi avversi “**emorragia**” e “**stenosi**” presentano una forte correlazione con la dose sia nell’esperienza della Harley Street Clinic che nel lavoro di Murphy, Goldsmith e collaboratori concludono la Fig. 7 rappresenta la più affidabile DVH Risk Map di tossicità duodenale.

Nella casistica di Goldsmith, livelli di rischio del 10% (considerato lo spartiacque fra il basso e l’alto rischio di tossicità duodenale) sono stati riscontrati per $D_{5cc} = 26.5$ Gy, per $D_{1cc} = 31.4$ Gy e $D_{0.035cc} = 41.3$ Gy nel caso di SBRT in 3 frazioni.

Nel caso di trattamenti di neoplasie del corpo e della coda del pancreas è generalmente possibile rispettare i constraints di dose duodenale predittivi di basso rischio di tossicità; nel caso di lesioni della testa del pancreas, applicare il limite $D_{1cc} = 37.4$ Gy (in 3 frazioni) configura un rischio di tossicità duodenale $\geq G3$ del 20%.

Poiché nei modelli elaborati la $D_{0.035cc}$ presenta una minore correlazione dose/risposta rispetto a D_{1cc} , il rischio di un aumento di tossicità legato a $D_{max} > 30-40$ Gy (in 3 frazioni) potrebbe essere considerato accettabile (pur considerando che sono state rilevate solo 2 complicanze nella casistica di un solo centro per cui è consigliabile l’acquisizione di una maggiore esperienza e di un più lungo follow up per verificare questa ipotesi).

Nonostante l’alto gradiente di dose e l’importanza del rispetto di constraints per piccoli volumi duodenali nei trattamenti stereotassici, ridurre eventuali bias di contouring può essere utile per



	Low Risk Limits					High Risk Limits				
	D50% Limit (Gy)	D30cc Limit (Gy)	D5cc Limit (Gy)	D1cc Limit (Gy)	D0.035cc Limit (Gy)	D50% Limit (Gy)	D30cc Limit (Gy)	D5cc Limit (Gy)	D1cc Limit (Gy)	D0.035cc Limit (Gy)
1 fx	12.5, 32.3%	9.0, 6.1%	11.2, 0.6%	17.0, 6.4%	16.0, 5.3%	14.5, 48.3%	13.8, 11.0%	17.0, 14.6%	23.0, 21.4%	23.0, 8.8%
2 fx	14.0, 19.3%	12.5, 6.3%	16.1, 0.9%	21.5, 4.9%	25.0, 6.2%	16.5, 30.2%	18.8, 11.0%	24.0, 18.8%	31.0, 19.5%	31.5, 8.7%
3 fx	15.0, 15.2%	15.0, 6.5%	21.0, 1.8%	25.3, 4.7%	30.0, 6.2%	18.0, 24.3%	22.3, 11.0%	30.0, 26.5%	37.4, 19.8%	37.0, 8.4%
4 fx	15.5, 12.7%	17.5, 6.8%	23.4, 1.7%	27.0, 3.9%	31.0, 5.6%	19.0, 20.9%	25.1, 11.0%	34.0, 26.8%	39.0, 14.2%	40.0, 7.8%
5 fx	16.0, 11.4%	20.0, 7.3%	25.8, 1.8%	28.0, 3.4%	32.0, 5.2%	20.0, 19.3%	27.4, 11.0%	38.0, 30.2%	40.0, 10.9%	42.0, 7.3%

meglio confrontare dati di tossicità ed outcomes di trattamenti con varie tipologie di frazionamento e diverse integrazioni con i trattamenti sistemici.

¹ Jabbour SK et al. Upper abdominal normal organ contouring guidelines and atlas: A Radiation Therapy Oncology Group consensus. *Pract Radiat Oncol.* 2014 Mar-Apr;4(2):82-9. doi: 10.1016/j.prro.2013.06.004. Epub 2013 Aug 7

¹ Goldsmith C, Price P, Cross T, Loughlin S, Cowley I, Plowman N. Dose-Volume Histogram Analysis of Stereotactic Body Radiotherapy Treatment of Pancreatic Cancer: A Focus on Duodenal Dose Constraints. *Semin Radiat Oncol.* 2016 Apr;26(2):149-56. doi: 10.1016/j.semradonc.2015.12.002. Epub 2015 Dec 24

¹ National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events, version 3.0.2006. Available at: <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>

¹ Murphy JD, Christman-Skieller C, Kim J, et al: A dosimetric model of duodenal toxicity after stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78(5):1420-1426, 2010

¹ Bae SH, Kim MS, Cho CK, et al: Predictor of severe gastroduodenal toxicity after stereotactic body radiotherapy for abdominopelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(4): e469-e474, 2012

¹ Prior P, Tai A, Erickson B, Li XA Consolidating duodenal and small bowel toxicity data via isoeffective dose calculations based on compiled clinical data. *Pract Radiat Oncol.* 2014 Mar-Apr;4(2):e125-31. doi: 10.1016/j.prro.2013.05.003. Epub 2013 Jun 25

¹ Brunner TB, Nestle U, Grosu AL, et al: SBRT in pancreatic cancer: What is the therapeutic window? *Radiother Oncol* 114(1):109-116, 2015

¹ Goldsmith C, Price P, Cross T et al: Dose Volume Histogram analysis of Stereotactic Body Radiotherapy treatment of primary pancreatic cancer: setting new dose volume constraints” ECCO18Abstracts book. ECC 2015 abstract # 2273, accessible at <http://poster-submission.com/ecc2015/visitors/carousel>

¹ Ryu S, Gerszten P, Yin F, et al: Phase II/III study of image-guided radiosurgery/SBRT for localized spine metastasis. *Radiation Therapy Oncology Group* 0631.

¹ Benedict S, Yenice KM, Followill D, et al: Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM task group 101. *Med Phys* 37(8): 4078-4101, 2010

¹ Timmerman RD: An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 18: 215-222, 2008

IPOFRAZIONAMENTO MODERATO E/O ESTREMO NELLE NEOPLASIE PELVICHE: CONSTRAINT PER RETTO, VESCICA E URETRA.

Damiano Balestrini, Annalisa Cortesi, Giulia Ghigi, Lisa Vicenzi

RETTO

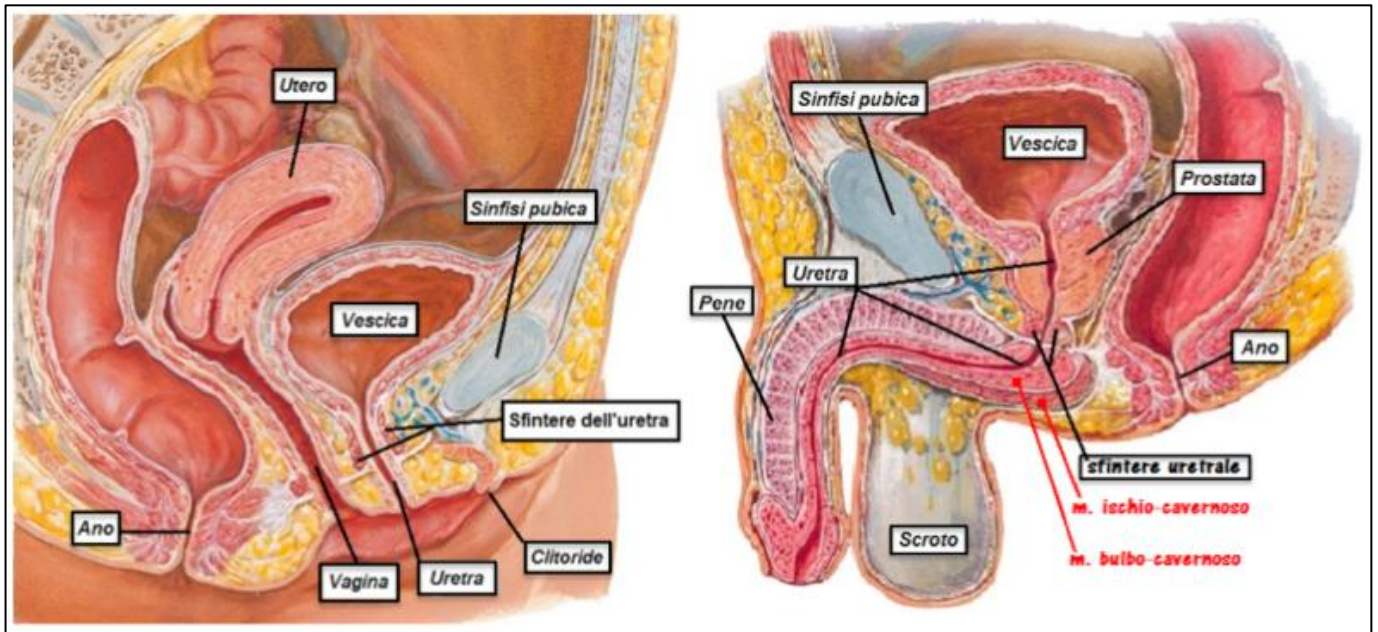
Giulia Ghigi/Annalisa Cortesi

CENNI DI ANATOMIA

Il retto (Fig. 1) fa seguito al colon pelvico e si apre all'esterno con l'ano, dopo un decorso di circa 15 cm. Ha inizio nella piccola pelvi e prosegue quindi attraverso il perineo posteriore; vi si distinguono perciò una parte pelvica, dilatata (ampolla rettale) ed una perineale, più ristretta (canale anale). Il limite anatomico tra le due parti è dato dall'inserzione, sulla parete rettale, del muscolo elevatore dell'ano. Il peritoneo riveste parte dell'intestino retto: sono sprovviste del rivestimento sieroso la parte della faccia anteriore al di sotto del cavo di Douglas, gran parte delle facce laterali e tutta la faccia posteriore. Nel maschio la porzione peritoneale ha rapporto con le anse intestinali, la porzione sottoperitoneale con il trigono vescicale, la faccia posteriore della prostata, i dotti deferenti e le vescichette seminali. Nella femmina analogamente la porzione peritoneale ha rapporto con le anse intestinali, mentre la porzione sottoperitoneale è in rapporto con la parete posteriore della vagina, dalla quale è separata ad opera del setto rettovaginale. La parete posteriore del retto pelvico è in rapporto con gli ultimi tre elementi sacrali, con il coccige, i muscoli elevatore dell'ano, piriformi e coccigei e con il plesso sacrale. Il retto perineale, nel maschio, è in rapporto anteriormente con l'apice della prostata, con la parte membranosa e con il bulbo dell'uretra, con le ghiandole bulbouretrali; nella femmina con la parete posteriore della vagina (1).

Il retto può essere considerato un organo a struttura mista, sia in serie che in parallelo, anche se alcuni studi hanno dimostrato una prevalente architettura in serie per quanto riguarda gli effetti collaterali tardivi (2).

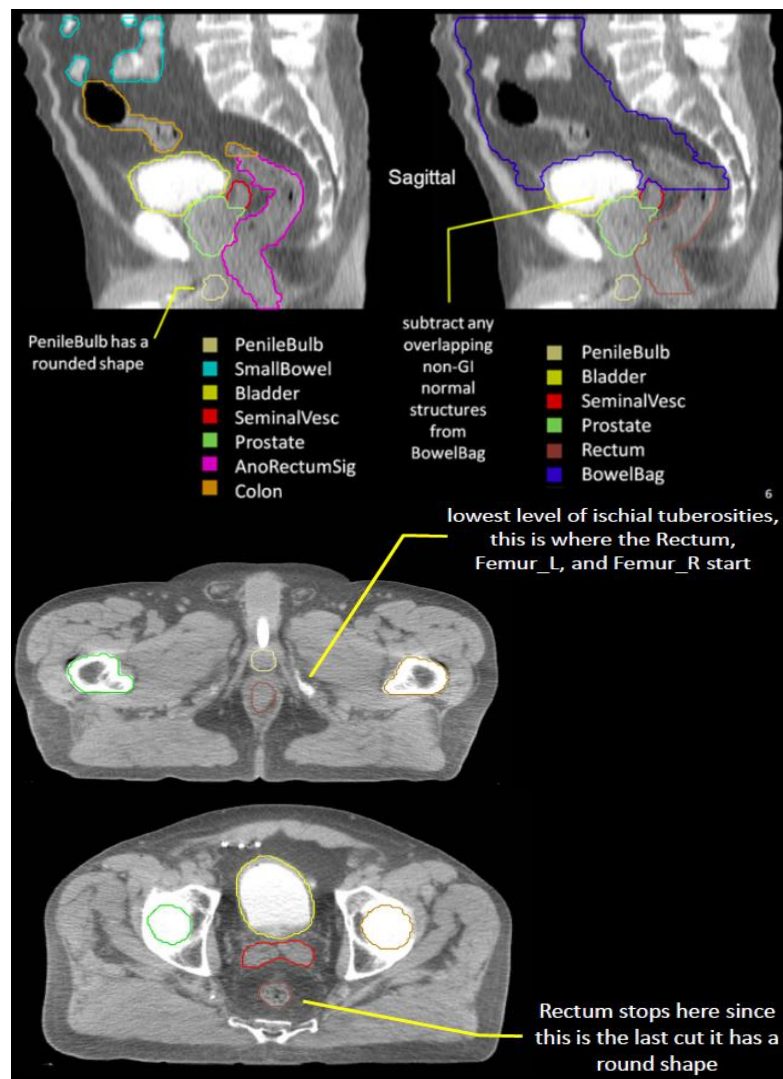
Fig. 1. Anatomia femminile e maschile della pelvi



CONTOURING

Il retto dovrebbe essere contornato dal sigma escluso, al margine anale, corrispondente al margine inferiore delle tuberosità ischiatiche. In caso di neoplasie della vulva o della vagina va incluso anche l'ano inferiormente al margine anale, che in alcuni casi viene contornato come parte integrante del retto, a causa dell'attuale assenza di specifici limiti di dose per l'ano (Fig.2) (1).

Fig. 2. Contouring del retto



TOSSICITA'

Numerosi sono gli studi presenti in letteratura relativi alla tossicità rettale, acuta e cronica, dopo trattamento radiante su prostata e neoplasie ginecologiche.

Tossicità acuta: diarrea e/o aumentata frequenza dell'alvo, tenesmo, dolore, bruciore anale, senso di distensione del retto con crampi, ulcerazione superficiale che può provocare emorragie.

Tossicità tardiva: stenosi, alterazioni dell'alvo, lesioni alla muscolatura anale, che possono portare fino ad incontinenza fecale o stenosi, sanguinamento rettale, necrosi della parete rettale, proctite, ulcerazione.

Di seguito la Scala CTCAE v. 4.03 utilizzata in molti lavori (4) (Tab 1-2).

Tab.1 Scala CTCAE v.4.03

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the opening in the anal canal to the perianal skin.					
Anal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the anal region.					
Anal mucositis	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the mucous membrane of the anus.					
Anal necrosis	-	-	TPN or hospitalization indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the anal region.					
Anal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the anal region.					
Anal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Symptomatic and severely altered GI function; non-emergent operative intervention indicated; TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the anal canal.					
Anal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the anal canal.					
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of ≥ 7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.					
Proctitis	Rectal discomfort, intervention not indicated	Symptoms (e.g., rectal discomfort, passing blood or mucus); medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; fecal urgency or stool incontinence; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the rectum.					

Tab.2 Scala CTCAE v.4.03

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Rectal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the rectum and another organ or anatomic site.					
Rectal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the rectal wall and discharged from the anus.					
Rectal mucositis	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the mucous membrane of the rectum.					
Rectal necrosis	-	-	Tube feeding or TPN indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the rectal wall.					
Rectal obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents in the rectum.					
Rectal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the rectal region.					
Rectal perforation	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the rectal wall.					
Rectal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the rectum.					
Rectal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function (e.g. altered dietary habits, vomiting, diarrhea)	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death

LETTERATURA

Grimm (**Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.** riporta nelle sue tabelle alcuni dati relativi alla tossicità rettale in alcuni trattamenti ipofrazionati (Tab. 3).

Tab. 3 Tabella di Grimm

Organ	# fx	Vol. cc	Vol. %	Vol. Limit (Gy)	Max Limit (Gy)	Refs.	#AE ≥G3	# pts rx this dose	# pts in study	Notes
Bowel: Rectal Mucosa	4				28.5	37,38				
Bowel: Rectal wall	4				41.8	37				minor deviation
	4				38	37,38				
	1	20		14.3		24				RTOG 0631
	1	0.035		18.4		24				RTOG 0631
	1				22	8				
	1	20		11		8				
	2	1		14.25		35				RTOG 0321
	3				30	8				
	3	20		20.4		8				
	3				20	36				RTOG 9708, after 45Gy conventional
	4				33	39				
Bowel: Rectum	4				28.5	58				
	5				38	8				
	5	20		25		8				
	5	1		36		40,41				
	5		5%	36.25		59				
	5		10%	32.625		59				
	5		20%	29		59				
	5		50%	18.125		59				
	5				21	42,44				RTOG 0116 & 0118, after 45Gy conventional
	5				20.5	43				RTOG 0417, after 45Gy conventional

A causa delle differenti tecniche adottate (Radioterapia Ipofrazionata, Radioterapia Esterna, Brachiterapia) nei vari studi presenti in letteratura, risulta alquanto complesso effettuare un paragone diretto della tossicità rettale: tuttavia in tutti i lavori è stata riscontrata una stretta correlazione con la dose e con il volume irradiato.

La tossicità rettale riscontrata in trattamenti di brachiterapia nell'ambito del carcinoma prostatico o delle neoplasie ginecologiche è risultata essere molto bassa, con ottimo risparmio degli organi a rischio e buona copertura dei target (5) (7) (8).

Georg et al hanno analizzato la tossicità rettale tardiva studiando prospetticamente 141 pazienti, sottoposte a brachiterapia image-guided e radioterapia esterna per carcinoma della cervice uterina, con o senza chemioterapia: il risultato è stato il riscontro di un aumento di tossicità rettale di $Gr \geq 2$ elevato per un cut-off per il retto relativo a $D2cc > 75$ Gy (9) (10).

Uno studio condotto su 51 pazienti affette da neoplasia ginecologiche, trattate con brachiterapia interstiziale ha dimostrato un rischio del 10% di sviluppare una tossicità rettale di grado 2-4 correlata ad una $D2cc > 62$ Gy (C.I._{95%}: 51,5 - 72,2 Gy) (11).

Nei trattamenti ipofrazionati brachiterapici la $D2cc$ è quindi un predittore affidabile di complicanze rettili tardive. A tal proposito, il GEC ESTRO GROUP (12), ha suggerito di utilizzare un limite di dose per il retto in termini di EQD2, al fine di poterlo applicare sia in trattamenti ipofrazionati che standard, corrispondente a $D2cc > 75$ Gy EQD2.

Altri studi riguardanti la stereotassi ipofrazionata, hanno dimostrato una riduzione di tossicità al retto rispetto a trattamenti conformazionali o brachiterapici (13): uno studio comparativo tra frazionamento convenzionale (78 Gy/39 frazioni, IMRT) e radioterapia ipofrazionata (70 Gy in 28 frazioni, VMAT) su 24 pazienti trattati per carcinoma prostatico, ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa della dose al retto D25 (p <0.001), D35 (p <0.001), e D50 (p <0.001) utilizzando la tecnica VMAT, sebbene però non vi siano differenze significative alla V50 del retto tra i 2 trattamenti (14). Lo studio Hypro (15) ha messo a confronto pazienti trattati per carcinoma prostatico a rischio intermedio o alto, randomizzati tra 78 Gy in 39 frazioni o 64.6 Gy in 19 frazioni (3.4 Gy/fx) somministrate 3 volte a settimana, in cui veniva posto come limite di dose per il retto una prescrizione di dose dell'83% (= max. 64.7 / 53.6 Gy) massimo al 60% del volume del retto. Nel gruppo ipofrazionato la tossicità acuta gastrointestinale di Gr.2 è risultata essere maggiore, mentre non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per la tossicità tardiva.

Un recente trial inglese denominato CHHiP (16), che include pazienti affetti da carcinoma prostatico cT1b-T3aN0M0 (n=3216, follow up mediano 62.4 mesi), confronta differenti frazionamenti: 74 Gy in 37 fx, 60 Gy in 20 fx e 57 Gy in 19fx (3Gy /fx) erogati con tecnica IMRT. I relativi constraints del protocollo sono riportati in tabella 4 (Tab. 4)

Tab. 4 Normal Tissue Dose Constraints

	Dose for 2Gy/f Prescribed Dose	Dose (%)	Max Vol (% or cc)
Rectum	30*	41	80%
	40*	54	70%
	50	68	60%
	60	81	50%
	65	88	30%
	70	95	15%
	74	100	3%

*Dose constraints optimal / non-mandatory

I sintomi gastrointestinali acuti si sono presentati in fase più precoce e con maggiore incidenza nei trattamenti ipofrazionati rispetto al braccio di controllo, mentre non è stata riscontrata differenza nella tossicità rettale tardiva.

Un recente studio condotto da HB. Musunuru (17) su 258 pazienti che hanno ricevuto 35-40 Gy in 5 frazioni con SABR (radioterapia stereotassica ablativa) per carcinoma prostatico, ha dimostrato come la $V38 \geq 2 \text{ cm}^3$ del retto sia un forte predittore di ematochezia.

Attualmente sono in corso alcuni studi riguardanti l'ipofrazionamento estremo della prostata, che prevedono una dose complessiva di 32.5-37.5 Gy in 5 frazioni, in cui i constraints di dose al retto sono stati impostati secondo gli studi condotti da CR. King et al (18) e L.N. Chen et al (19), i cui risultati non sono ancora disponibili.

Altro argomento da approfondire con ulteriori studi potrebbe essere l'utilizzo di distanziatori i quali, indipendentemente dalla tecnica di radiazione, brachiterapica o esterna, sembra riducano significativamente la dose al retto e di conseguenza la tossicità ad esso correlata (20) (21) (22).

CONCLUSIONI

Attualmente, risulta difficile effettuare una diretta correlazione tra limiti di dose ed una tossicità rettale attesa, per diversi motivi tra i quali:

- Diversa modalità di valutazione della dose all'organo
- Movimento d'organo particolarmente importante a seconda del riempimento
- L'insorgenza di sintomi rettali è fortemente dipendente da fattori relativi al paziente e non solo dipendenti dalla dose e dal volume irradiato.

In considerazione dell'estrema variabilità dei dati attualmente presenti in letteratura, risulta necessario l'impostazione di futuri trial caratterizzati da una maggiore standardizzazione in termini di contouring degli organi a rischio, delle dosi e dei relativi schemi di frazionamento al fine di identificare adeguati limiti di dose da seguire.

BIBLIOGRAFIA

- 1) GC. Balboni, A. Bastianini, E Brizzi, et al. Anatomia Umana, Edi-ermes, 2000. Vol. 2, pp 156-163
- 2) E Dale, DR. Olsen, SD. Fossa. Normal tissue complication probabilities correlated with late effects in the rectum after prostate conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Jan 15; 43 (2): 385-91
- 3) HA. Gay, HJ. Barthold, E. O'Meara, et al. Pelvic Normal Tissue Contouring Guidelines for Radiation Therapy: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 1; 83 (3): e353-62.
- 4) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE): Gastrointestinal disorders. June 14, 2010. Available online.
- 5) J. Grimm, T. LaCouture, R. Croce, et al: Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *Journal of Applied clinical Medical Physics*, 2011 Feb 8;12(2): 3368

- 6) EC. White, MR. Kamrava, J. Demarco, et al. High-dose-rate prostate brachytherapy consistently results in high quality dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Feb 1;85(2):543-8.
- 7) DJ. Demanes, AA. Martinez, M. Ghilezan, et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):1286-92.
- 8) R. Banerjee, M. Kamrava. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *Int J Womens Health.* 2014; 6: 555–564.
- 9) P. Georg, S. Lang, JC. Dimopoulos, et al. Dose-volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image-guided adaptive cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(2):356–362.
- 10) P. Georg, R. Potter, D. Georg, et al. Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82 (2):653–657.
- 11) LJ. Lee LJ, AN. Viswanathan. Predictors of toxicity after image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84 (5):1192–1197.
- 12) P.J. Hoskin et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update. *Radiotherapy and Oncology* 2013 Jun; 107 (3): 325–332.
- 13) R. Meier. Dose-Escalated Robotic SBRT for Stage I-II Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2015 Apr 7; 5: 48.
- 14) M. Li, GF. Li, XY. Hou, et al. A Dosimetric Comparison between Conventional Fractionated and Hypofractionated Image-guided Radiation Therapies for Localized Prostate Cancer. *Chin Med J (Engl).* 2016 Jun 20; 129(12): 1447-54.
- 15) L. Incrocci et al., «Hypofractionated versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Localised Prostate Cancer (HYPRO): Final Efficacy Results from a Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Trial», *The Lancet Oncology.* 2016 Aug; 17 (8): 1061–69
- 16) D. Dearnaley et al., «Conventional versus Hypofractionated High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer: 5-Year Outcomes of the Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 CHHiP Trial», *The Lancet. Oncology,* 20 giugno 2016.
- 17) HB. Musunuru, M. Davidson, P. Cheung, et al. Predictive Parameters of Symptomatic Hematochezia Following 5-Fraction Gantry-Based SABR in Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Apr 1; 94(5):1043-51.
- 18) CR. King, JD. Brooks, et al. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Feb 1; 82(2):877-82.
- 19) L. N Chen, S. Suy, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiation Oncology* 2013; 8:58
- 20) PL. Nguyen, PM. Devlin, CJ. Beard, et al. High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer in a previously radiated patient with polyethylene glycol hydrogel spacing to reduce rectal dose: case report and review of the literature. *Brachytherapy.* 2013 Jan-Feb; 12 (1):77-83.

- 21) RC. Susil, TR. McNutt, TL. DeWeese, et al. Effects of prostate-rectum separation on rectal dose from external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 15; 76 (4):1251-8.
- 22) DC. Weber, T. Zilli, JP. Vallee, et al. Intensity modulated proton and photon therapy for early prostate cancer with or without transperineal injection of a polyethylen glycol spacer: a treatment planning comparison study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Nov 1; 84(3):e311-8

VESCICA

Damiano Balestrini

CENNI DI ANATOMIA

La vescica (Fig.1 e 2) è un organo cavo muscolomembranoso. La vescica vuota è completamente contenuta nella parte anteriore della piccola pelvi, dietro la sinfisi pubica e al davanti dell'utero, nella femmina, e del retto nel maschio. Nel maschio la base della vescica poggia sulla faccia superiore della prostata alla quale aderisce intimamente e subito al di dietro contrae rapporti con le vescichette seminali. Nella femmina la base della vescica contrae rapporti con il terzo superiore della parete anteriore della vagina, il fornice vaginale anteriore e la porzione sopravaginale del collo dell'utero. La faccia anteriore del corpo contrae rapporti con la sinfisi pubica. La faccia posteriore è in rapporto nel maschio con le anse del tenue, mentre nella femmina contrae rapporti x quasi tutta la sua estensione con la faccia anteriore dell'utero. Internamente, alla base sono presenti 3 orifici: uno anteriore (il meato uretrale interno o collo vescicale) e due posteriori che rappresentano lo sbocco degli ureteri, formando il trigono vescicale. Qui lo strato muscolare assume un andamento particolare tanto da costituire il muscolo trigonale: i fasci muscolari ai lati del trigono piegano in avanti, circondano il meato uretrale interno e contribuiscono, insieme allo strato circolare della muscolatura della vescica a formare il muscolo sfintere della vescica che continua in basso con lo sfintere interno dell'uretra (1).

Fig. 1. Anatomia femminile e maschile della pelvi

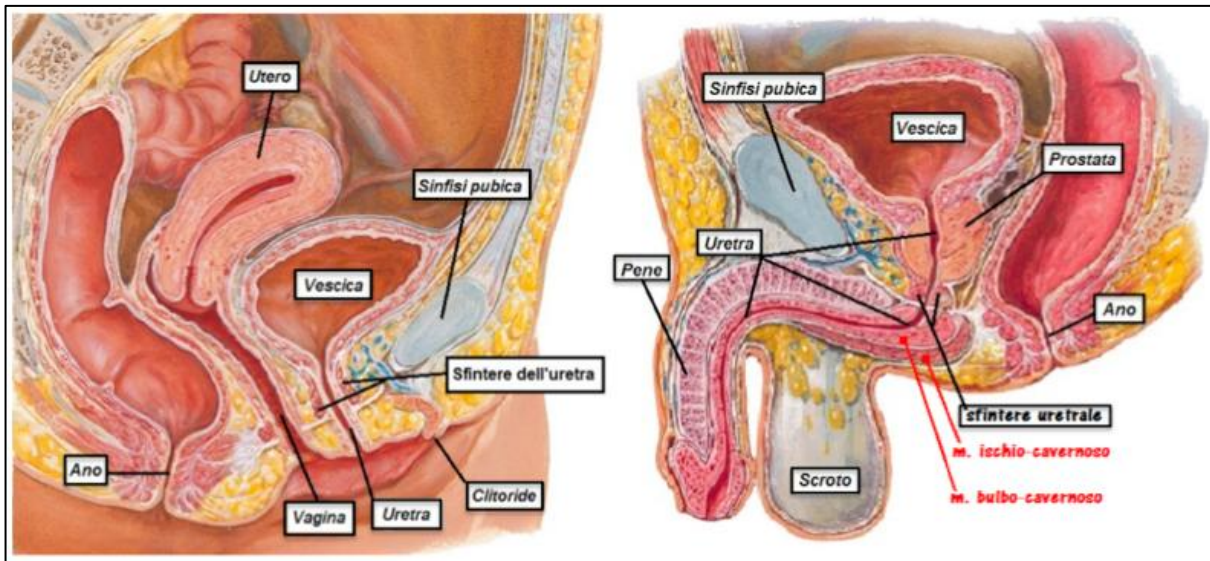
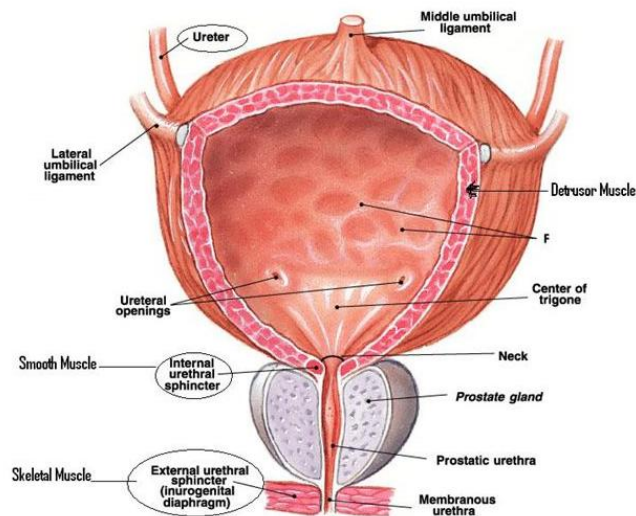


Fig 2 Anatomia della vescica

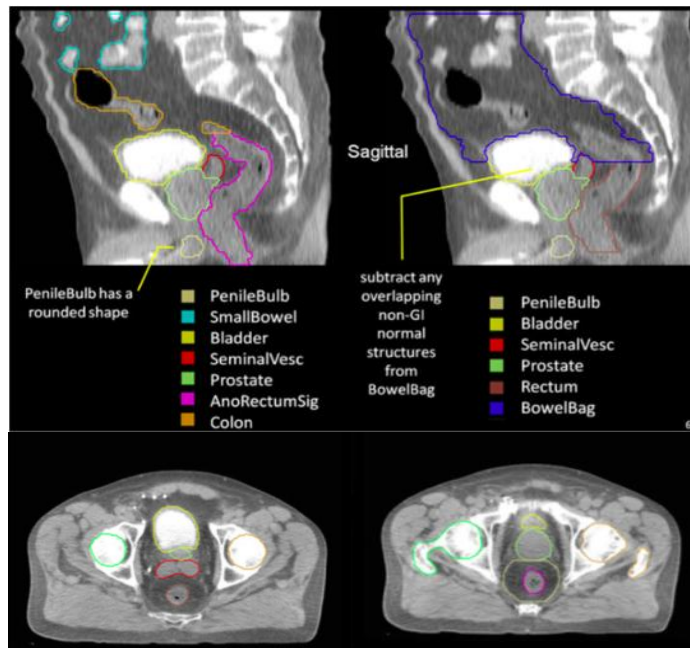


La vescica è un organo a struttura mista (in serie e in parallelo) (2)

CONTOURING

Diverse sono le modalità di contornamento della vescica (fig 3): la maggior parte dei Centri contorna la vescica come organo solido comprendente l'urina contenuta nel suo contesto, alcuni Centri la contornano come parete (pur in assenza di una standardizzazione sullo spessore della stessa), altri calcolano il DSG (istogramma dose-superficie).

Fig 3. Contouring della vescica



TOSSICITA'

Gli effetti collaterali più comuni sono:

- disuria, pollachiuria, nicturia, urgenza minzionale, spasmi vescicali, incontinenza: questi sintomi sono più probabilmente legati al danno al trigono vescicale e/o alla uretra (3)
- ematuria, fistola, ostruzione, ulcerazione e necrosi della parete vescicale sono invece effetti correlabili con un danno focale della stessa.

Si riporta una della scale di tossicità più utilizzate: la CTCAE v 4.03 (Tab. 1)

Tab 1. Scala CTCAE v 4.03

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Bladder perforation	-	Extraperitoneal perforation, indwelling catheter indicated	Intraperitoneal perforation; elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the bladder wall.					
Bladder spasm	Intervention not indicated	Antispasmodics indicated	Hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a sudden and involuntary contraction of the bladder wall.					
Cystitis noninfective	Microscopic hematuria; minimal increase in frequency, urgency, dysuria, or nocturia; new onset of incontinence	Moderate hematuria; moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence; urinary catheter placement or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the bladder which is not caused by an infection of the urinary tract.					
Hematuria	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; urinary catheter or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate blood in the urine.					
Urinary fistula	-	Noninvasive intervention indicated; urinary or suprapubic catheter placement indicated	Limiting self care ADL; elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated; permanent urinary diversion indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between any part of the urinary system and another organ or anatomic site.					
Urinary frequency	Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-	-
Definition: A disorder characterized by urination at short intervals.					
Urinary incontinence	Occasional (e.g., with coughing, sneezing, etc.), pads not indicated	Spontaneous; pads indicated; limiting instrumental ADL	Intervention indicated (e.g., clamp, collagen injections); operative intervention indicated; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by inability to control the flow of urine from the bladder.					
Urinary retention	Urinary, suprapubic or intermittent catheter placement not indicated; able to void with some residual	Placement of urinary, suprapubic or intermittent catheter placement indicated; medication indicated	Elective operative or radiologic intervention indicated; substantial loss of affected kidney function or mass	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by accumulation of urine within the bladder because of the inability to urinate.					
Urinary tract obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	Symptomatic but no hydronephrosis, sepsis or renal dysfunction; urethral dilation, urinary or suprapubic catheter indicated	Symptomatic and altered organ function (e.g., hydronephrosis, or renal dysfunction); elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of contents of the urinary tract.					
Urinary tract pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the urinary tract.					
Urinary urgency	Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a sudden compelling urge to urinate.					

Gli effetti collaterali possono essere esacerbati anche da comorbidità: oltre al fumo e all'età, i fattori che incidono maggiormente sulla tossicità sono una precedente chirurgia (prostatectomia, TURV, TURP) e una chemioterapia precedente o concomitante (4). Inoltre, in particolare per i trattamenti sulla prostata, risultano significativi i disturbi vascolari, l'uso di antiipertensivi, il volume prostatico (5); e argomento controverso è invece l'effetto di una terapia ormonale concomitante che invece potrebbe avere un effetto protettivo (6); oltre a questi fattori, risulta essere particolarmente importante anche lo stato della sintomatologia urinaria pre-trattamento (7) che andrebbe verificato mediante score IPSS.

LETTERATURA

Il QUANTEC, analizzando il rapporto tra la dose e la tossicità vescicale, afferma che “no quantitative models are available that satisfactorily describe the observed serious late bladder toxicity after EBRT, given the lack of a clear dose response for whole-bladder RT and overall bladder variability” (4).

La difficoltà principalmente nasce da due fattori: il primo è dato dal riempimento vescicale che influisce sulla dose che la vescica riceve durante il trattamento (escluso il caso in cui il volume è rappresentato dall'intera vescica) e dal mantenere questo riempimento costante ad ogni seduta che porta ad una variabilità nella dose ricevuta e dei possibili “hot spot” non prevedibili in sede di planning. Per tale motivo il QUANTEC denomina il DVH della vescica “SimDVH”, in quanto, in sede di pianificazione, la distribuzione di dose calcolata non è considerata veritiera, poiché molto variabile. Il secondo fattore è dovuto alle differenti modalità di contouring, e conseguentemente alla variabilità del calcolo del DVH.

IPOFRAZIONAMENTO MODERATO

Alcuni recenti studi riguardanti l'ipofrazionamento moderato sulla prostata sono presenti in letteratura. Il primo riguarda lo studio RTOG 0415 (8) dove si mette a confronto nei pazienti (n=1152, follow up mediano 5,8 anni) con tumore della prostata a basso rischio una dose di 73.8 Gy (41*1.8Gy) vs 70 Gy (2.5Gy*28). Non è stata riscontrata alcuna differenza nella tossicità acuta mentre in quella tardiva è stata evidenziato un aumento statisticamente significativo della tossicità genito-urinaria di grado G2-3 (RR, 1.31 to 1.56) nel gruppo sottoposto a ipofrazionamento. Non essendoci omogeneità nelle tecniche utilizzate, gli Autori si propongono di esaminare in futuro gli effetti dell'utilizzo della tecnica IMRT (Image Guided Radiotherapy) rispetto alla conformazionale e di valutare anche una eventuale correlazione con disfunzioni urinarie precedenti. In tabella 2 vengono riportati i constraint utilizzati.

Tab 2. Constraint utilizzati nello studio RTOG 0415

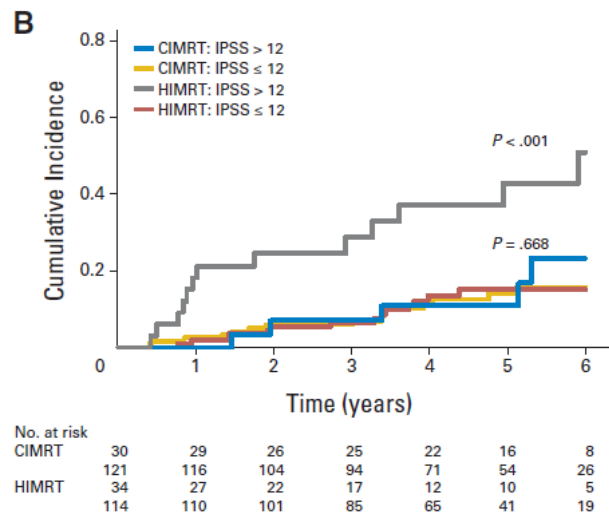
Arm 2 (Assumes alpha-beta for rectum bladder is 3)				
Normal organ limit	No more than 15% volume receives dose that exceeds	No more than 25% volume receives dose that exceeds	No more than 35% volume receives dose that exceeds	No more than 50% volume receives dose that exceeds
Bladder Constraint	79 Gy	74 Gy	69 Gy	64 Gy

Nello studio di Pollack (9), invece sono stati inclusi pazienti (n=303, follow up mediano 68.4mesi) affetti da neoplasia della prostata con rischio variabile da basso ad alto rischio, effettuando il confronto tra una dose di

76Gy (2Gy*28) versus 70.2Gy (2.7Gy*26). I constraint per la vescica: V50= 25% e V31=50%. Tali valori sono stati poi modificati consentendo una variazione assoluta del 7,5%.

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella tossicità urinaria tra i 2 gruppi, sottolineando che tutti i trattamenti erano stati effettuati con tecnica IMRT, mentre nello studio di Lee erano stati inseriti anche trattamenti di 3D-CRT. Valori di IPSS pre-trattamento superiori a 12 (Fig. 4), l'età ≥ 67 anni ed il trattamento anche delle aree linfonodali sono risultati i fattori di rischio associati ad un aumento di tossicità genitourinaria tardiva.

Fig. 4 correlazione IPSS E tossicità urinaria



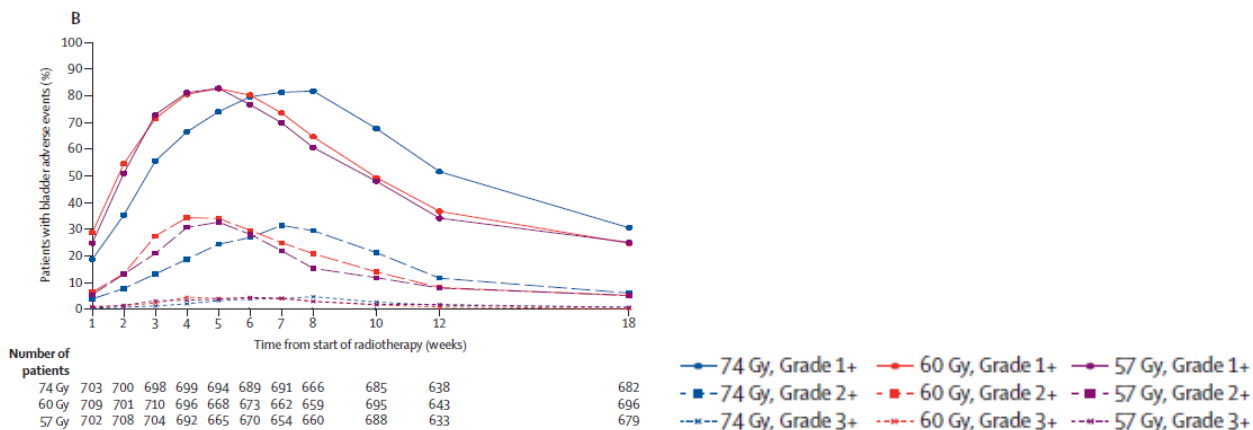
Il recente trial inglese CHHiP (10) (n=3216, follow up mediano 62.4 mesi) ha incluso pazienti affetti da carcinoma prostatico cT1b-T3aN0M0 e ha confrontato una dose di 74 Gy in 37 frazioni versus 60 Gy in 20 frazioni (o 57 Gy in 19frazioni), 3Gy /frazione, erogati con tecnica IMRT (tab 3).

Tab 3. Limiti di dose CHHIP trial

Constraints per la vescica	
Dose (%)	Max Vol (%)
68	50
81	25
100	5

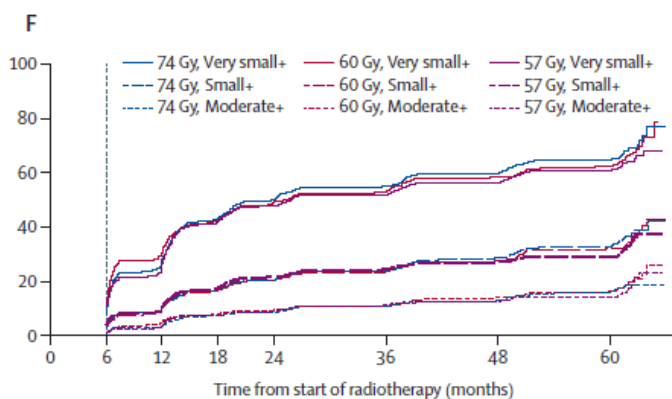
Non è stata riscontrata alcuna differenza nella distribuzione di tossicità vescicale acuta riportata per gradi; al contrario, è stata evidenziata una differenza nel timing d'insorgenza della tossicità (Fig 5).

Fig 5. Tossicità vescicale acuta



Non c'è differenza nella tossicità tardiva vescicale (fig 5).

Fig 5. Tossicità vescicale acuta



Nello studio Hypro (11) pubblicato su Lancet, sono stati inclusi 820 pazienti a rischio intermedio o alto e randomizzati tra un trattamento di 78 Gy in 39 fx versus 64.6 Gy in 19 frazioni (3.4 Gy/frazione) somministrati 3 volte a settimana per 6,5 settimane: non è stata possibile dimostrare una non inferiorità del trattamento ipofrazionato né per quanto riguarda gli effetti collaterali (acuti e tardivi) né per la relapse-free survival a 5 anni. La tossicità gastrointestinale acuta è invece risultata statisticamente più alta nel gruppo ipofrazionato. Per quanto riguarda tossicità tardiva (5 anni), la tossicità genitourinaria di grado 3 o superiore, è risultata statisticamente più alta nel gruppo ipofrazionato (ma non la tossicità di grado 2 o superiore). In particolare è stato riscontrato un aumento della nicturia e dell'incontinenza. La tossicità tardiva di grado 2 o

superiore risulta essere correlata con l'età oltre i 70 anni, l'uso di terapia ormonale adiuvante e la tossicità acuta di grado 2 o superiore. Nello studio però, non sono stati posti constraint per la vescica.

Nella tabella 4 vengono riassunti i risultati degli studi menzionati:

Tab. 4 Riassunto degli studi

Author	Fx	Dose/fx (Gy)	ACUTE G2+	LATE G2+	Dose constraint	Volume constraint	Technique
Lee et al 2016	28	2.5	27%	29.5%	79 Gy	15%	CFRT-IMRT
					74 Gy	25%	
					69 Gy	35%	
					64 Gy	50%	
Pollack et al 2013	26	2.7	44.9%	18.1%	50 Gy	25%- 32.5%	IMRT
					31 Gy	50%- 57.5%	
CHHiP 2016	20	3	49%	11.7%	60 Gy	5%	IMRT±IGRT
					48.6 Gy	25%	
					40.8 Gy	50%	
	19	3	46%	6.6%	57 Gy	5%	
					46.17 Gy	25%	
					38.76 Gy	50%	
Hypro 2016	19	3.4 (3/week)	60.5%	41.3%	None	None	CFRT-IMRT ±IGRT

Nota: per la registrazione della tossicità CHHiP utilizza una scala RTOG modificata; Lee usa CTCAE 3.0; gli altri studi usano la scala RTOG.

Come si evince dalla letteratura sopra menzionata, risulta problematico correlare un constraint di dose con una tossicità urinaria attesa nei trattamenti per la prostata.

Questi i fattori particolarmente critici:

- Modalità di valutazione della dose all'organo (il più delle volte si include un volume che è il contenuto di urina)
- Movimento d'organo particolarmente importante a seconda del riempimento

- L'irradiazione del trigono e del collo urinario portano più facilmente a sintomi piuttosto che la parete
- L'insorgenza di sintomi urinari è fortemente dipendente da fattori relativi al paziente e non solo dipendente dalla dose

A tal proposito, un recente lavoro italiano, propone l'uso di nomogrammi che, prendendo in considerazione tutti i fattori considerati significativi, calcolano un punteggio correlato alla previsione del peggioramento dell'IPSS al termine del trattamento. I valori di dose/volume alla vescica costituiscono solo uno di questi fattori (12). Lo stesso gruppo propone per l'ipofrazione moderata dei limiti di dose settimanali che meglio si correlerebbero con l'insorgenza di tossicità acuta: $v8.5w < 56cc$ and $v12.5w < 5cc$ (7).

IPOFRAZIONAMENTO ESTREMO

Per ciò che riguarda ipofrazionamenti più spinti (spesso definiti SBRT), in letteratura (tab 5) sono presenti studi relativi al trattamento della neoplasia prostatica in 4-6 frazioni, in assenza di un consenso relativo ai limiti di dose degli organi a rischio.

Il constraint più usato per la vescica nei trattamenti in 5 frazioni è: V37Gy <10cc

Tab. 5 studi relativi all'ipofrazionamento estremo presenti in letteratura

Author	Dose/fx	N° fx	Bladder	Late Toxicity
Freeman and King (2011)	7.25	5	V37 Gy < 10 cm ³	9.5%
Tang et al. (2008)	7	5	V32 Gy ≤ 40 %	13% at 6m
Friedland	7-7.2	5	V37Gy <10cc	0%
Bolzicco	7	5	D5 % < 40 Gy	2.2%
Jabbari et	9.5	4	Max < 45.6 Gy	13%
Boike et al. (2011)	9-9.5-10	5	Max ≤ 105 % V18.3 Gy < 10 cm ³	13/20/7%
Oermann et al. (2011)	7.25	5	V37 Gy < 10 cm ³	23% at 6m
King et al. (2011)	7.25	5	V50% (18 Gy) < 40 % V100 % (36.25Gy) < 10 %	8.8%

Nella tabella 6 sono riportati i limiti raccolti da Grimm 2011(13) per le 5 frazioni e il riferimento di Emami 2013 (14). Nelle tabelle 7 e 8, sono invece riportati i valori relativi a trattamenti in tre frazioni e in frazione singola.

Tab. 6 limiti riportati da Grimm per trattamenti in 5 frazioni

5 fractions			
Vol cc.	Vol limit (Gy)	Max limit (Gy)	Ref.
		38	Timmerman (2008)
5	37.5		Freidland (2007)
10	37		Meier (2008)
15	18.3		Timmerman (2008)
15	18.3	38	Emami (2013)

Tab. 7 limiti riportati da Grimm per trattamenti in 3 frazioni

3 fractions			
Vol cc.	Vol limit (Gy)	Max limit (Gy)	Ref.
		30	Timmerman (2008)
15	15		Timmerman (2008)
15	15	30	Emami (2013)

Tab. 8 limiti riportati da Grimm per trattamenti in frazione singola

single fraction			
Vol cc.	Vol limit (Gy)	Max limit (Gy)	Ref.
		22	Timmerman (2008)
15	8.7		Timmerman (2008)
		8	Gerszten (2003)
15	8.7	22	Emami (2013)

CONCLUSIONI

Di seguito riassunti i principali limiti di dose riportati in letteratura

Sterobody:

number of fractions	Vol cc.	Vol limit (Gy)	Max limit (Gy)
1	15	8.7	22
3	15	15	30
5	10	37	
5	15	18.3	38

Per quanto riguarda gli ipofrazionamenti blandi:

- Non c'è omogeneità in letteratura
- Se si utilizza uno schema presente in letteratura, si consiglia di utilizzare i constraint dello studio di riferimento
- Utilizzare, se possibile, la tecnica IMRT
- Valutare la dose nelle aree più sensibili (trigono) evitando hot spot
- Se la dose al trigono è troppo alta, prendere in considerazione la riduzione settimanale di dose
- Se è presente un valore di IPSS basale alto, valutare riduzione dose/frazione
- $v8.5 \text{ Gy/w} < 56 \text{ cc}$; $v12.5 \text{ Gy/w} < 5 \text{ cc}$

BIBLIOGRAFIA

- 1) GC. Balboni et al. Anatomia Umana, Edi-ermes, 1994. Vol 2 pp 397-408.
- 2) Y. Pointreau, et al. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: bladder. Cancer Radiother. 2010 Jul;14 (4-5):363-8.
- 3) V. Landoni et al., «Predicting toxicity in radiotherapy for prostate cancer», Physica Medica, The Role of Medical Physics in Prostate Cancer Radiation Therapy, 2016 Mar; 32 (3): 521–32.
- 4) AN. Viswanathan et al., Radiation Dose-Volume Effects of the Urinary Bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S116-22
- 5) V. Landoni et al., Predicting toxicity in radiotherapy for prostate cancer. Phys Med. 2016 Mar;32(3):521-32
- 6) C. Cozzarini et al., Multi-variable models predicting specific patient-reported acute urinary symptoms after radiotherapy for prostate cancer: Results of a cohort study, Radiotherapy and Oncology 116, n. 2 (agosto 2015): 185–91.
- 7) V. Carillo et al., Relationships between Bladder Dose-Volume/Surface Histograms and Acute Urinary Toxicity after Radiotherapy for Prostate Cancer, Radiotherapy and Oncology:

- Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2014 April; 111 (1): 100–105
- 8) WR. Lee et al., Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 4 aprile 2016, JCO670448,
 - 9) Alan Pollack et al., Randomized Trial of Hypofractionated External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 7 ottobre 2013, JCO.2013.51.1972
 - 10) D. Dearnaley et al., Conventional versus Hypofractionated High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer: 5-Year Outcomes of the Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 CHHiP Trial, *The Lancet Oncology*, 20 giugno 2016, doi:10.1016/S1470-2045(16)30102-4
 - 11) L. Incrocci et al., Hypofractionated versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Localised Prostate Cancer (HYPRO): Final Efficacy Results from a Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Trial, *The Lancet. Oncology* 17, n. 8 (agosto 2016): 1061–69, doi:10.1016/S1470-2045(16)30070-5.
 - 12) F. Palorini et al., Multi-Variable Models of Large International Prostate Symptom Score Worsening at the End of Therapy in Prostate Cancer Radiotherapy, *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 118, n. 1 (gennaio 2016): 92–98, doi:10.1016/j.radonc.2015.11.036.
 - 13) J. Grimm et al., Dose Tolerance Limits and Dose Volume Histogram Evaluation for Stereotactic Body Radiotherapy, *Journal of Applied Clinical Medical Physics / American College of Medical Physics* 12, n. 2 (2011): 3368.
 - 14) B. Emami, «Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation», *Reports of Radiotherapy and Oncology* 1, n. 1 (10 aprile 2013)

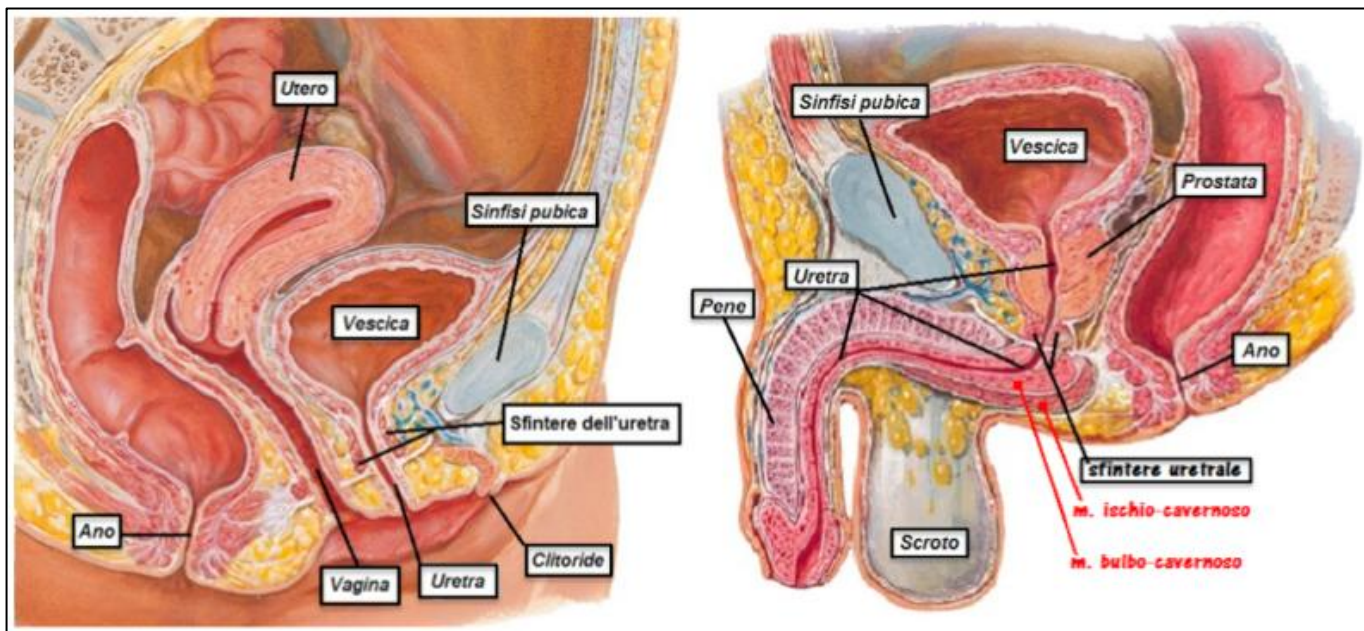
URETRA

Lisa Vicenzi

CENNI DI ANATOMIA

L'uretra (Fig. 1) rappresenta l'ultimo tratto delle vie urinarie: ha origine dalla vescica, a livello dell'apice anteriore del trigono vescicale (meato uretrale interno). Nella femmina è assai breve (lunghezza di 3-5 cm) e sbocca, dopo aver attraversato il pavimento pelvico, nella porzione anteriore del vestibolo della vagina (meato uretrale esterno), costituendo esclusivamente una via di emissione dell'urina. Nel Maschio, l'uretra è molto più lunga (lunghezza media nell'adulto 18-20 cm): dopo aver attraversato il pavimento pelvico e il perineo anteriore, percorre la parte libera del pene terminando in corrispondenza dell'apice del pene (glande) nella sua estremità libera (meato uretrale esterno). Poco dopo la sua origine dalla vescica, essa riceve lo sbocco delle vie spermatiche (dotti eiaculatori) e delle ghiandole prostatiche e pertanto rappresenta una via comune per l'emissione all'esterno dell'urina e dello sperma (15). L'uretra può essere considerata un organo dalla struttura mista, sia in serie che in parallelo.

Fig. 1. Anatomia femminile e maschile della pelvi



CONTOURING

L'uretra può essere identificata mediante il posizionamento di un catetere vescicale: contornando il catetere, si ottiene il volume dell'uretra in tutta la sua lunghezza (Fig. 2) . Tale metodica, viene solitamente applicata nella pianificazione di trattamenti brachiterapici (16), mentre in radioterapia esterna solitamente non viene effettuato il contornamento dell'uretra.

Fig 2. Contornamento dell'uretra



TOSSICITA'

La tossicità post-attinica deriva da una proliferazione dei fibroblasti causata dall'apoptosi o dalla perdita funzionale della cellula da interazioni delle radiazioni. Tale proliferazione, porta a fibrosi periuretrale e atrofia con conseguente contrazione tissutale che porta a(17)(18):

- Ritenzione urinaria acuta
- Incontinenza urinaria
- Stenosi uretrale

Si riporta la tabella relativa alla scala di tossicità CTCAE v 4.03 (Tab 1) (3)

Tab.1 Scala CTCAE v.4.03

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Urinary incontinence	Occasional (e.g., with coughing, sneezing, etc.), pads not indicated	Spontaneous; pads indicated; limiting instrumental ADL	Intervention indicated (e.g., clamp, collagen injections); operative intervention indicated; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by inability to control the flow of urine from the bladder.					
Urinary retention	Urinary, suprapubic or intermittent catheter placement not indicated; able to void with some residual	Placement of urinary, suprapubic or intermittent catheter placement indicated; medication indicated	Elective operative or radiologic intervention indicated; substantial loss of affected kidney function or mass	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by accumulation of urine within the bladder because of the inability to urinate.					
Urinary tract obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	Symptomatic but no hydronephrosis, sepsis or renal dysfunction; urethral dilation, urinary or suprapubic catheter indicated	Symptomatic and altered organ function (e.g., hydronephrosis, or renal dysfunction); elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of contents of the urinary tract.					

LETTERATURA

In letteratura, sono a disposizione pochi dati relativi alla tossicità uretrale in trattamenti ipofrazionati. Grimm li riporta nelle sue tabelle (Tab. 2) (7)

Tab.2 Tabella di Grimm

Organ	# fx	Vol. cc	Vol. %	Vol. Limit (Gy)	Max Limit (Gy)	Refs.	#AE ≥G3	# pts rx this dose	# pts in study	Notes
Urethra	2	1		23.75		35				RTOG 0321
	4		10%	41.8		37				
Urethra (cont'd.)	4				47.5	58				
	4				45.6	37,38				
	4		50%	39.9		37				
	4		20%	47		39				
	5					41				

Come per la maggior parte degli organi a rischio contenuti nella pelvi, risulta difficile effettuare un paragone diretto della tossicità uretrale derivante dai differenti tipi di tecniche di radioterapia e brachiterapia, ma i dati

presenti in letteratura riguardanti il trattamento radiante esterno hanno suggerito una probabile correlazione, non solo con la dose all'uretra, ma anche con la dose al collo e alla parete della vescica, come anche la presenza di hot spots al trigono vescicale (21) (22) (23).

La tossicità urinaria è, d'altro canto, l'effetto avverso più significativo nel trattamento brachiterapico del carcinoma della prostata, dove si possono osservare sintomi edema-dipendenti, che possono variare dalle uretriti postattiniche alla stenosi uretrale cronica.

Secondo i dati di letteratura, la ritenzione urinaria acuta (<12 mesi) è stata riscontrata nel 7-25% dei pazienti, mentre i sintomi irritativi in circa il 50% dei pazienti (18). La ritenzione urinaria dopo un anno dall'impianto decresce invece significativamente e si verifica in meno dell'1% dei pazienti. Le evidenze infatti sembrano suggerire che i sintomi urinari acuti migliorino nel tempo in molti uomini dopo risoluzione dell'edema iniziale (24). Gli stessi Autori suggeriscono una correlazione con particolari fattori di rischio: i fattori predittivi di una tossicità acuta RTOG di grado 3 sono un IPSS iniziale elevato, importante edema post-impianto ed un volume prostatico pre-impianto importante; i fattori predittivi di tossicità urinaria RTOG di grado ≥ 2 tardivo invece sono: un IPSS iniziale elevato; un IPSS massimale elevato; la presenza di tossicità urinaria acuta RTOG di grado 2 ed una V150 (volume coperto dal 150% della dose) elevata (Tab 3).

Tab. 3 Correlazione tra tossicità uretrale e fattori di rischio

RTOG	Acute	Late	Acute	Late
Grade ≥ 2	Recent implant (learning curve)	Use of HT	Use of HT Greater baseline IPSS More needles	Greater baseline IPSS Greater maximal IPSS Acute RTOG Grade 2 Greater V ₁₅₀
Grade ≥ 3	Recent implant (learning curve)	—	Greater baseline IPSS Prostate edema Larger PUTV	Maximal IPSS Acute RTOG Grade 3

HT= hormonal therapy; IPSS = International Prostate Symptom Score; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; PUTV = planning ultrasound-determined target volume; V150= percentage of prostate volume receiving 150% of prescribed minimal peripheral dose

Alcuni Autori hanno invece osservato un incremento del rischio di tossicità per trattamenti di radioterapia combinati a brachiterapia, con una conseguente rappresentazione della tossicità tardiva di grado 4 più elevata (25) (26) (27) (28).

In letteratura è stata già anche riportata una correlazione tra la tossicità e i parametri dosimetrici. (24) (27) (28) (29). Per tale ragione un recente update del GEC ESTRO suggerisce limiti di dose in termini di EQD₂, al fine di poterlo applicare sia in brachiterapia, in radioterapia esterna oppure quando queste due modalità sono combinate tra loro (16).

- $D_{0.1cc} \leq 120 \text{ Gy EQD}_2$
- $D_{10} \leq 120 \text{ Gy EQD}_2$
- $D_{30} \leq 105 \text{ Gy EQD}_2$

BIBLIOGRAFIA

- 15) GC. Balboni et al. Anatomia Umana, Edi-ermes, 1994. Vol 2 pp 353-418.
- 16) PJ. Hoskin et al, GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update, Radiotherapy and Oncology 2013 Jun; 107 (3): 325–332
- 17) MD. Hofer et al. Management of radiation-induced urethral strictures. Transl Androl and Urol, 2015 Feb; 4(1):66-71
- 18) D. Liberman et al. Urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. Transl Androl and Urol. 2014 Jun; 3(2):186-95
- 19) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE): Renal and urinary disorders. June 14, 2010. Available online.
- 20) J. Grimm, T. LaCouture, R. Croce, et al: Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. Journal of Applied clinical Medical Physics, 2011 Feb 8;12(2): 3368
- 21) P. Ghadjar et al., Impact of dose bladder Trigone on long-term urinary function after high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2014; 88 (2): 339-344
- 22) C. Cozzarini et al, Multi-variable models predicting specific patient-reported acute urinary symptoms after radiotherapy for prostate cancer: Results of a cohort study. Radiotherapy and Oncology 2015; 116: 185–191
- 23) V. Carillo et al., Relationships between bladder dose–volume/surface histograms and acute urinary toxicity after radiotherapy for prostate cancer. Radiotherapy and Oncology. 2014;111: 100–105

- 24) M. Keyes et al., Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73 (4): 1023-1032
- 25) CE. Vargas, AA Martinez, TP Boike, et al. High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: results of a phase I to II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 416–23.
- 26) T Martin, S. Röddiger, R. Kurek, et al. 3D conformal HDR-brachytherapy and external beam irradiation combined with temporary androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004; 71:35–41.
- 27) P. Ghadjar et al. Association of urethral toxicity with dose exposure in combined high-dose-rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy in intermediate- and high-risk prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 91: 237–242.
- 28) T. Akimoto et al. Acute genitourinary toxicity after high dose rate (hdr) brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer: second analysis to determine the correlation between the urethral dose in hdr brachytherapy and the severity of acute genitourinary toxicity *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2005; 63 (2): 472–478,
- 29) M. Pinkawa, K. Fishedick, P. Treusacher, et al. Dose-volume impact in high-dose- rate Iridium-192 brachytherapy as a boost to external beam radiotherapy for localized prostate cancer – a phase II study. *Radiother Oncol* 2006; 78:41–6.

CENNI SU IPOFRAZIONAMENTO MODERATO ED IPOFRAZIONAMENTO ESTREMO

Giorgia Timon

L'ipofrazionamento in radioterapia è definito come un trattamento radiante che prevede una dose per frazione più alta dello standard (convenzionalmente 1.8-2 Gy), generalmente fino ad una dose totale inferiore, per un tempo più breve.

Da un punto di vista radiobiologico, si giovano dell'utilizzo di una più alta dose per frazione le neoplasie con un rapporto α/β più basso; analogamente i tessuti sani a risposta lenta possono essere maggiormente danneggiati da questo tipo di schema di trattamento.

La scelta del frazionamento non può soltanto avere come fine l'eradicazione della neoplasia, ma anche la tollerabilità del trattamento in termini di dose ai tessuti sani e rischio di tossicità. Per questa ragione la prescrizione della dose è condizionata non soltanto dalla radiobiologia del tumore, ma anche dalla radiosensibilità dei tessuti sani che lo circondano.

L'ipofrazionamento può, dunque, essere considerato in un certo senso un concetto relativo: in relazione al distretto anatomico il frazionamento si può ritenere più o meno marcato.

Le neoplasie del testa-collo ad esempio si sono sempre giovate per ragioni radiobiologiche di trattamenti radianti con frazionamenti convenzionali, pertanto uno schema che preveda 2.2 Gy/frazione può rappresentare una sorta di ipofrazionamento moderato. Esperienze con trattamenti stereotassici nella cura di neoplasie in questa regione sono al momento poco numerose in letteratura, e limitate in genere a casistiche di pazienti anziani, oltre che, naturalmente, a ritrattamenti di recidive o secondi tumori in pazienti già precedentemente irradiati.

Nel distretto toracico, invece, l'utilizzo di trattamenti che utilizzino frazioni di 2.5-3 Gy è piuttosto diffuso, potendo essere validato come ipofrazionamento moderato, mentre non mancano numerose esperienze di radioterapia stereotassica con dosi di 15-20 Gy/frazione, che possono essere considerati frazionamenti "estremi".

In addome e pelvi la presenza di organi radiosensibili quali il duodeno, l'intestino tenue, la vescica ed il retto hanno condizionato l'utilizzo di frazionamenti diversi dal convenzionale. Nel trattamento della neoplasia prostatica rientra ormai nella pratica clinica un ipofrazionamento moderato di 2.5-2.7 Gy/frazione, mentre sempre più numerosi sono gli studi di radioterapia stereotassica che utilizzano frazionamenti più importanti, di 6.5-10 Gy a frazione.

Risulta, quindi, evidente come sia difficile classificare l'ipofrazionamento in moderato o estremo, in relazione al distretto che andiamo ad analizzare: se, infatti, i 7 Gy a frazione possono essere considerati un ipofrazionamento "estremo" se utilizzati per la cura di un tumore prostatico, così non è per il trattamento di un nodulo polmonare, che prevede dosi generalmente molto maggiori.

