

*Dipartimento di Scienze Radiologiche  
Oncologiche e Anatomo-Patologiche  
Cattedra di Radioterapia  
Direttore prof. V. Tombolini*



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

# Carcinoma del rinofaringe: Organi A Rischio

dott.ssa D. Musio

---

Roma, 27 maggio 2013

# Carcinoma del rinofaringe: le certezze

\*CDDP (livello evidenza Ia)

- Indicazioni
  - Stadio I → RT esclusiva (livello evidenza Ia)
  - Stadio II → RT +/- CHT\* (livello evidenza Ib)
  - Stadio III-IV → RT + CHT\* (livello evidenza Ia)
- Tecniche
  - IMRT (livello evidenza IIa)
- Contornazione
  - Tumore primitivo
  - Stazioni linfonodali: livelli Ib-V e RF; considerare SVCL
- Dose totale/frazionamento
  - Dosi elevate ( $\geq 70$  Gy)
  - Convenzionale (livello IIIe)

---

# Carcinoma del rinofaringe: le certezze

- IMRT
    - Vantaggi
      - Alta conformazione della dose  
(target ad alta complessità, OAR molto vicini al target)
      - Risparmio OAR  
(dose escalation; possibile ritrattamento)
      - Possibilità di SIB – Ipofrazionamento
    - Svantaggi
      - Dose disomogenea all'interno del PTV
      - Numerosi campi obliqui → dosi disomogenee e elevate al di fuori del PTV
- IMRT >>> OAR da considerare



---

# Organi A Rischio: le certezze

## ICRU 83

*Gli organi a rischio (OAR) o strutture critiche normali, sono tessuti che se irradiati potrebbero subire danni significativi tali da influenzare il piano di trattamento e/o la dose prescritta.*

---

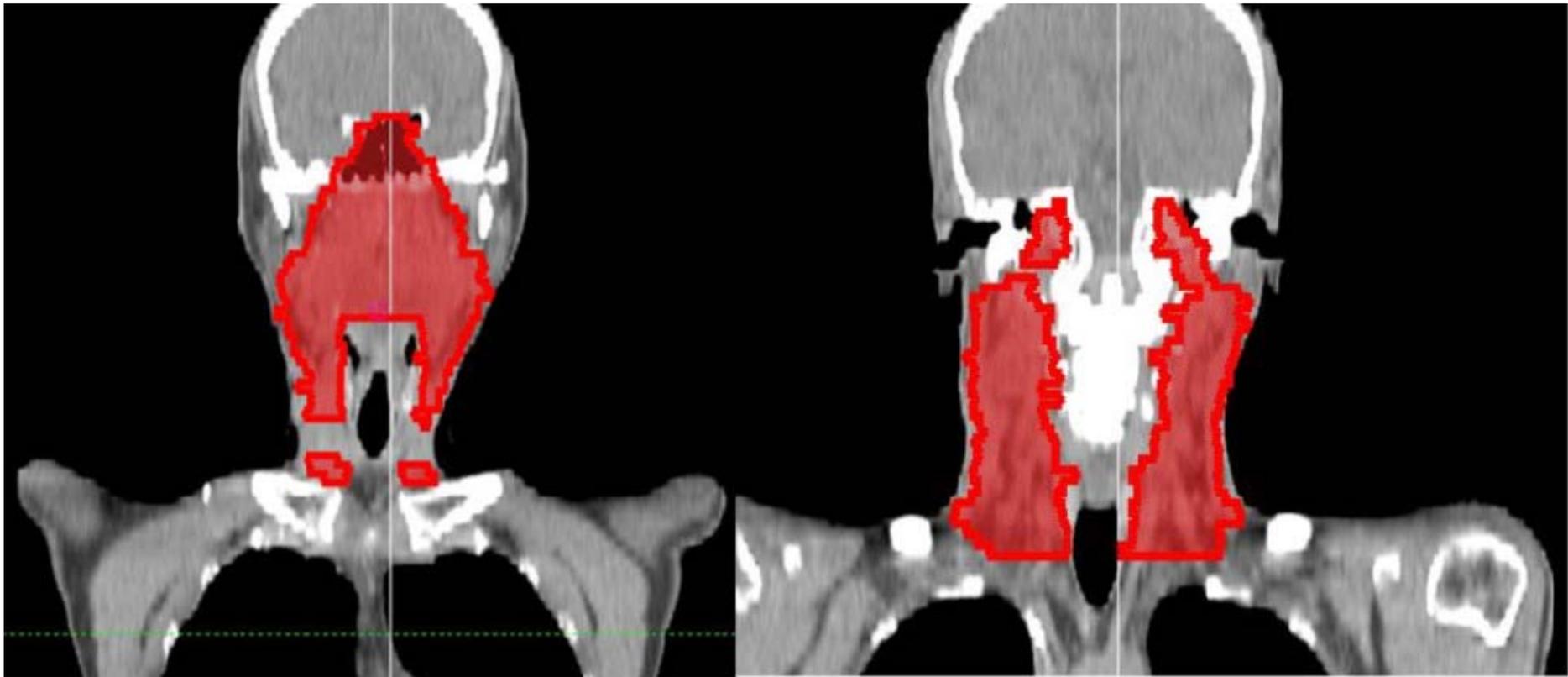
# Organi A Rischio: le certezze

- Tipologia Organi a rischio
  - Seriale
    - dose max
    - contornazione organo parziale
    - Planning Organ at Risk Volume (PRV) - Margine  $\neq 0$
  - Parallelo
    - dose media; Vx Dx;
    - contornazione organo in toto
    - Planning Organ at Risk Volume (PRV) - Margine = 0
  - Misti
  
- PRV non dovrebbe essere modificato anche in caso di overlap con il Planning Target Volume (PTV).



---

# Organi A Rischio: i volumi



---

# Organi A Rischio

- Tronco cerebrale
- Midollo spinale
- Nervo ottico
- Chiasma ottico
- Plesso brachiale
- Retina (bulbo)

→ Modifica piano trattamento  
e dose di prescrizione

- Lobi temporali
- Cristallino
- Mandibola e ATM
- Orecchio interno
- Ghiandola parotide
- Ghiandole sottomandibolari
- Cavità orale
- Laringe
- Costrittori del faringe
- Cristallino
- Tiroide

→ Impatto su qualità della vita

---

---

# Organi A Rischio:

## le tossicità

- Trisma
- Ipoacusia neurosensoriale
- Deficit neurologici focali
- Xerostomia
- Disfonia e Disfagia
- Mucosite
- Fibrosi collo
- Disfunzione tiroide e asse ipotalamo-ipofisario
- Necrosi ossea e tessuti molli
- Disfunzione nervi craniali
- Mielite trasversa da radiazione



---

# Organi A Rischio:

## le tossicità

- Trisma
- Ipoacusia neurosensoriale
- Deficit neurologici focali
- Xerostomia
- Disfonia e Disfagia
- Mucosite
- Fibrosi collo
- Disfunzione tiroide e asse ipotalamo-ipofisario
- Necrosi ossea e tessuti molli
- Disfunzione nervi craniali
- Mielite trasversa da radiazione



---

# Trisma

- **Trisma** - *Difficoltà alla normale apertura della bocca, < 30 mm (Maximal Interincisal Distance: MID)*
  - Difficoltà ad alimentarsi
  - Cattiva igiene orale (infezioni e problemi dentali)
  - Difficoltà a parlare
- **Danno**
  - Subacuto-Cronico
- **Meccanismo**
  - Alte dosi all'articolazione temporo-mandibolare (ATM) e ai muscoli pterigoidei e massetere

# Trisma

## ■ Incidenza

### □ Convenzionale

- Tra 5% e 58,5% (7% tossicità severa) (9 diversi criteri di valutazione)
- Wang CJ – 73,1% norm. 1 anno
- Hunt MA – V66 Gy 26,8%

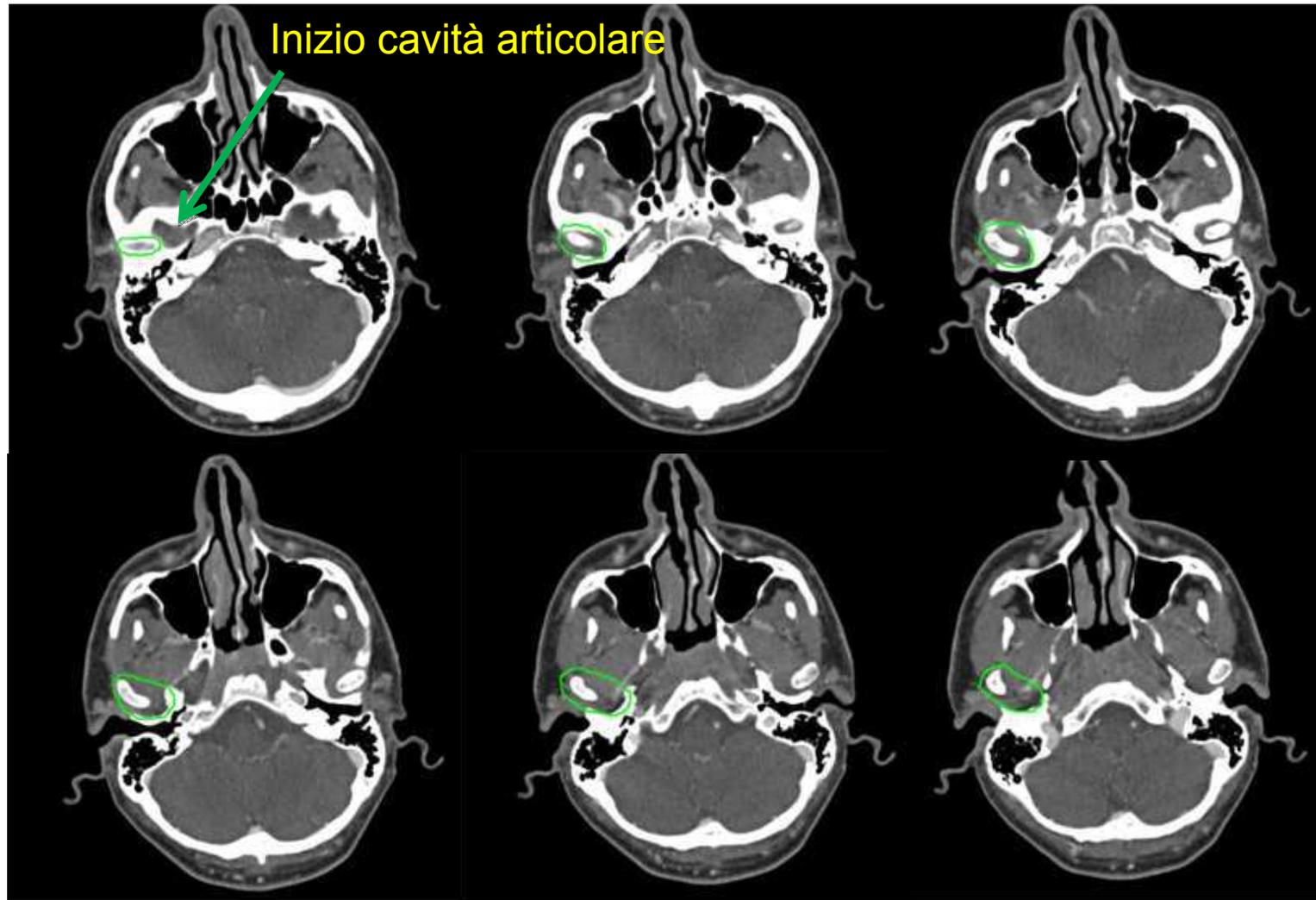
### □ IMRT

- C-Y Hsiung – 98,1% norm. 1 anno
- Hunt MA – V66 Gy 9,7%

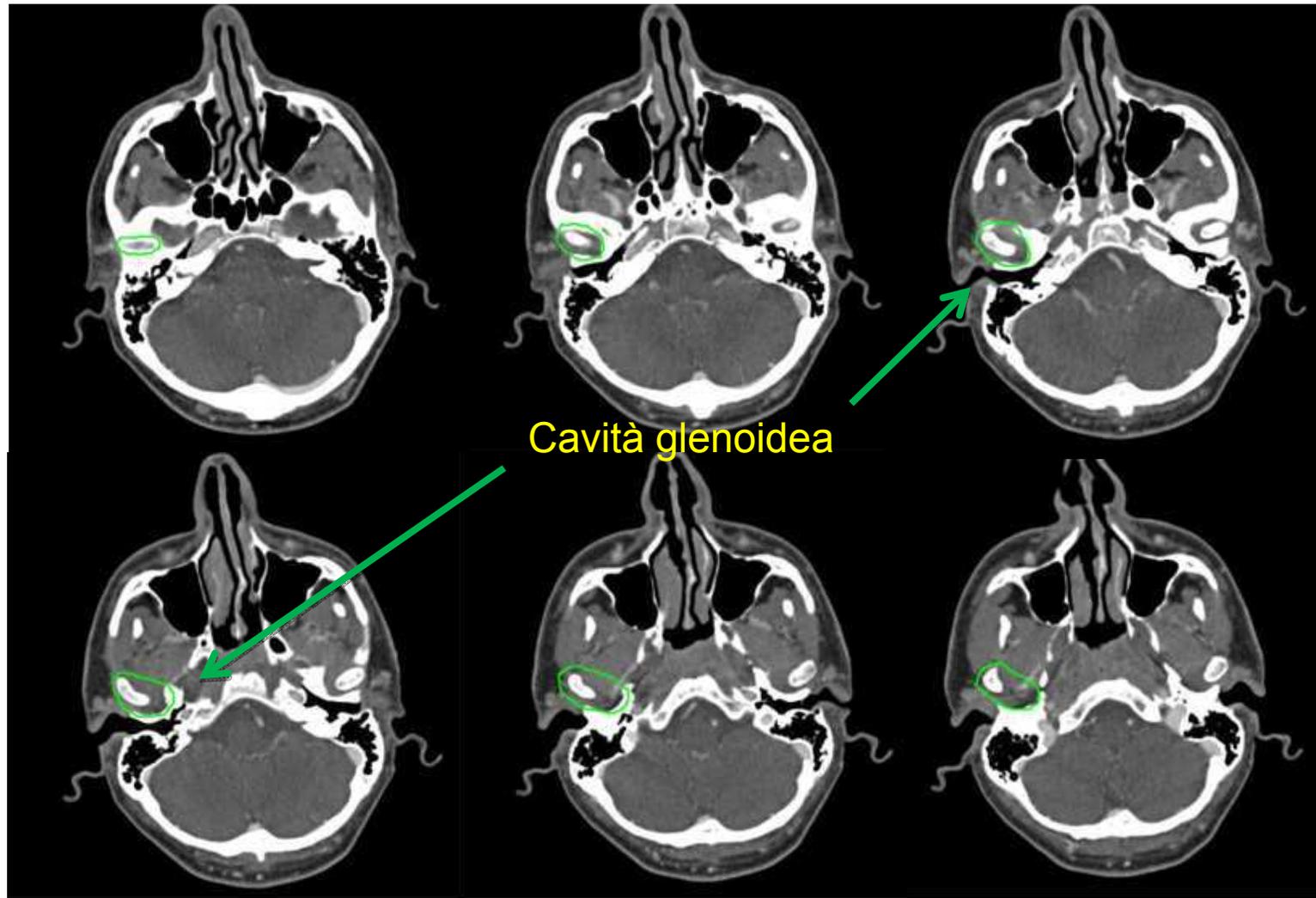
## Limiti di dose Incerti

- Massetere-Pteroidei: Dose media  $\leq$  50 Gy
- ATM: Dose media  $\leq$  60-65 Gy
- Chen – 5,7% di grado lieve, 90% dei pazienti con Dose media  $<$  40 Gy

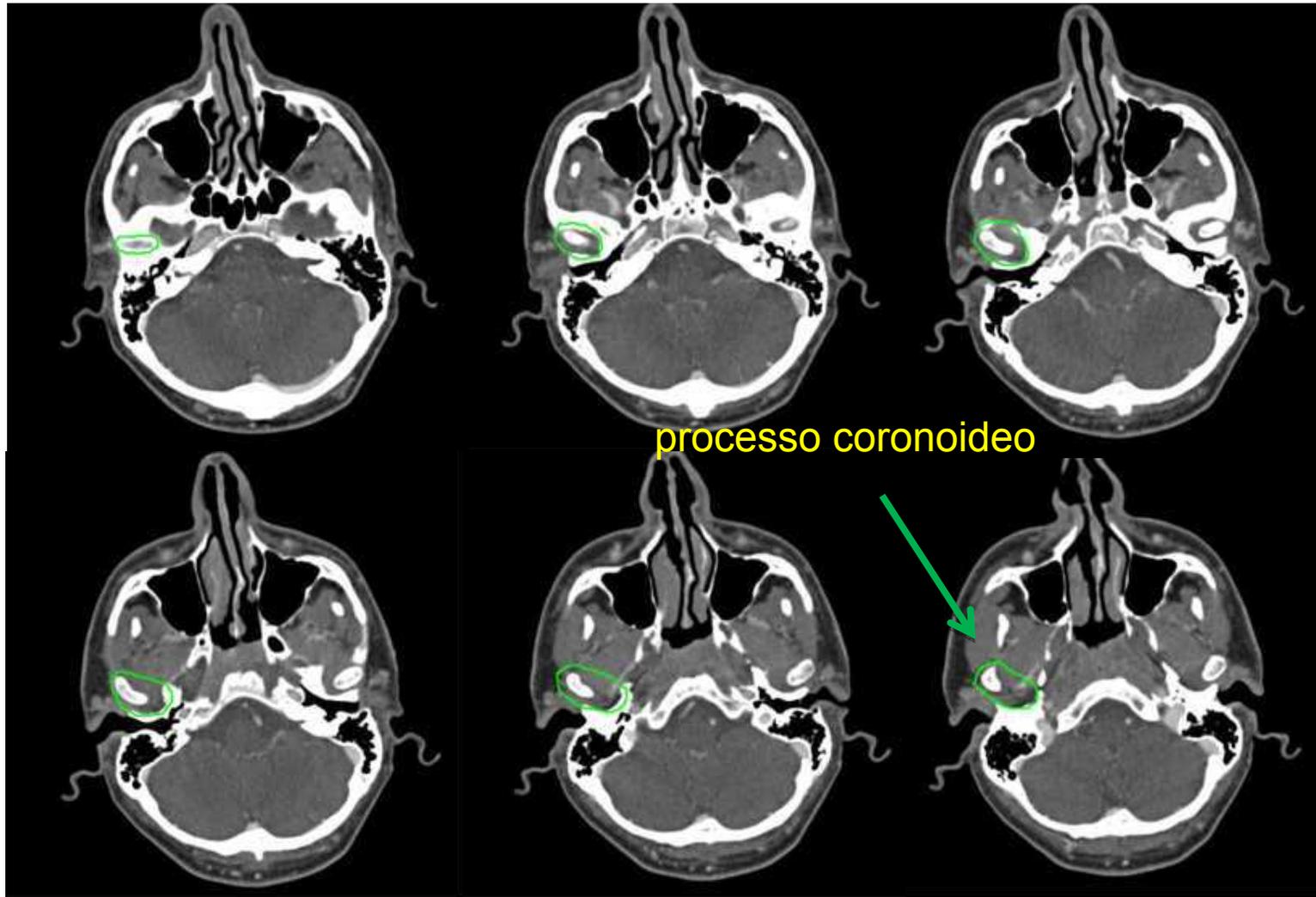
# Trisma: Contornazione ATM



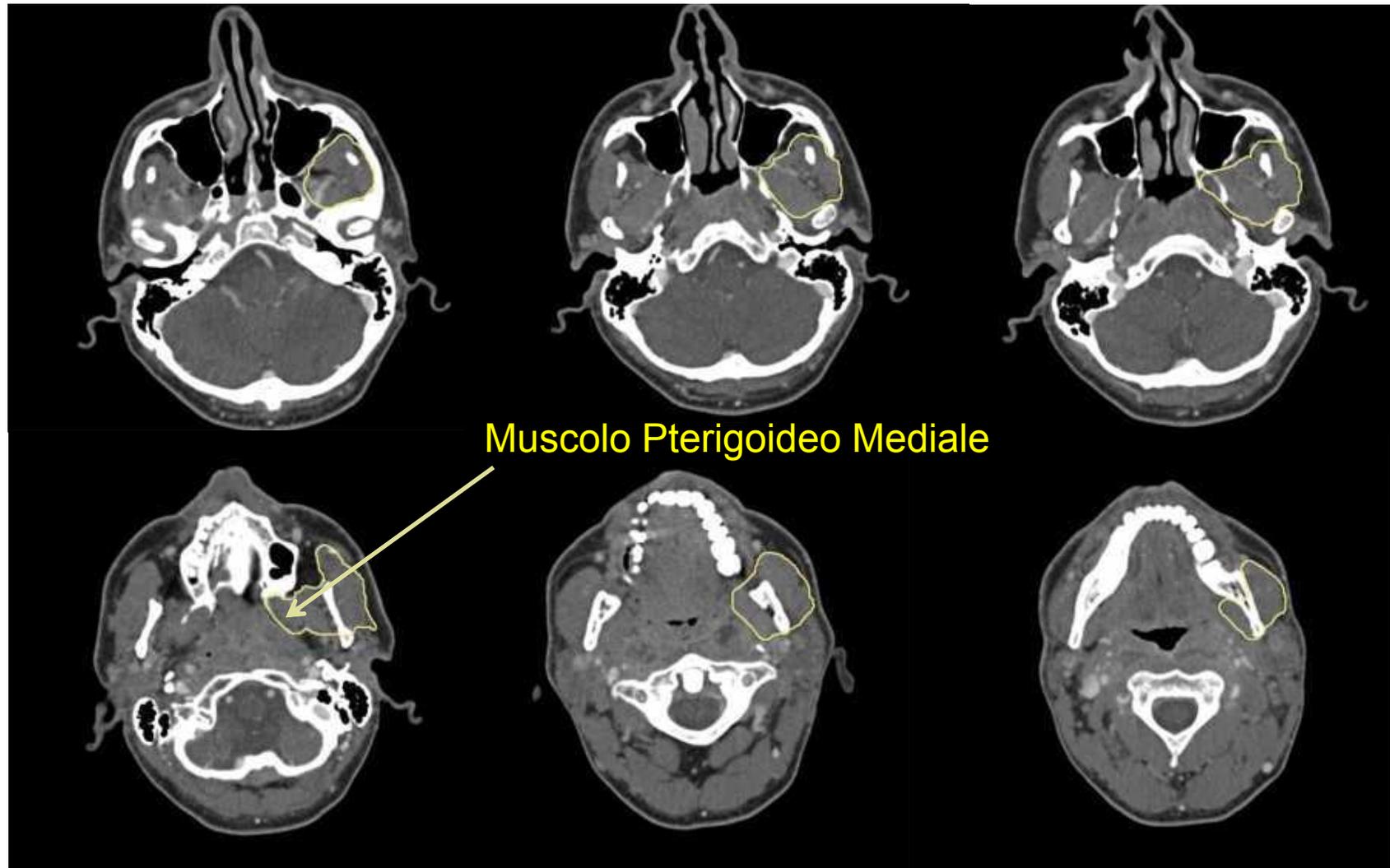
# Trisma: Contornazione ATM



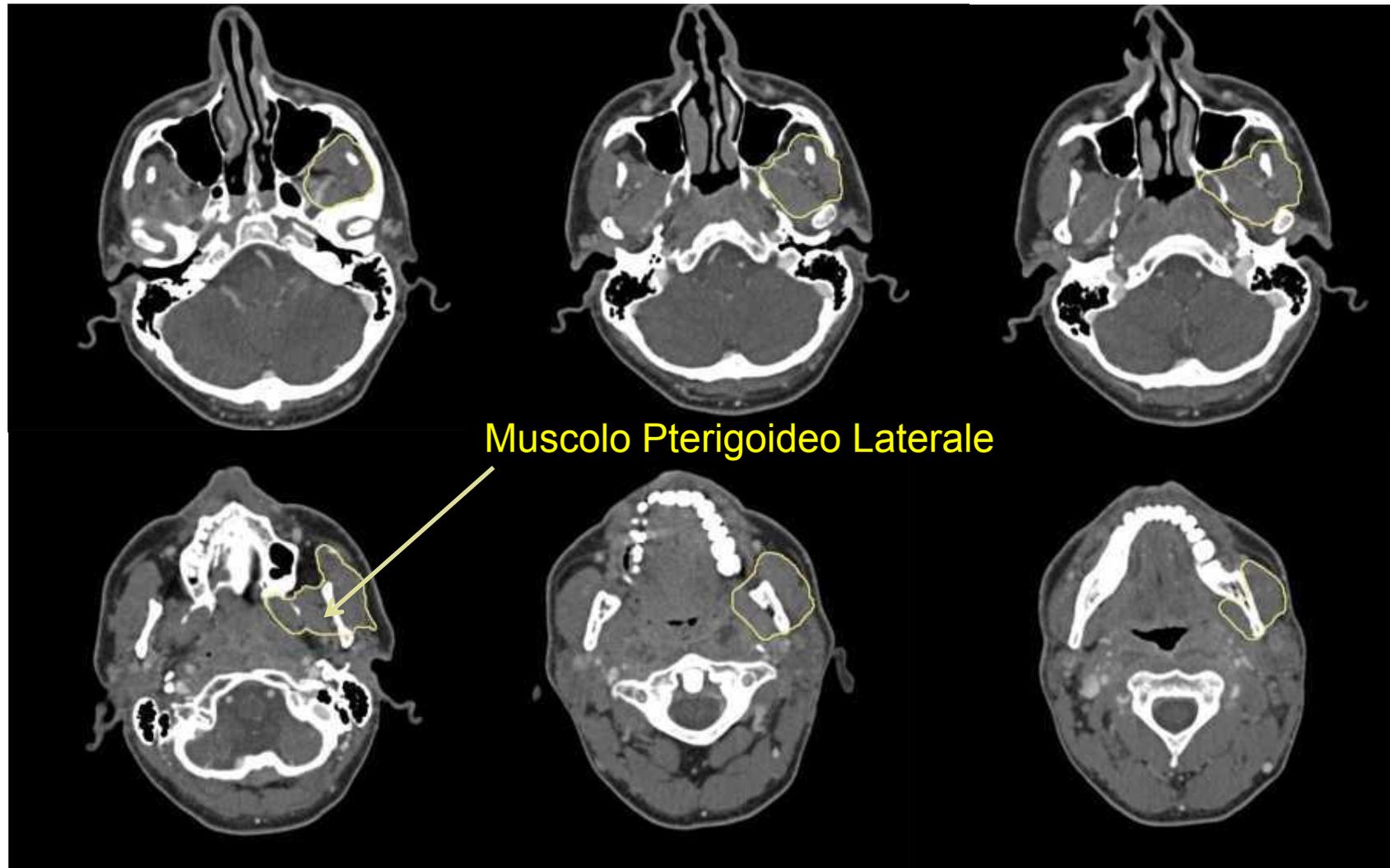
# Trisma: Contornazione ATM



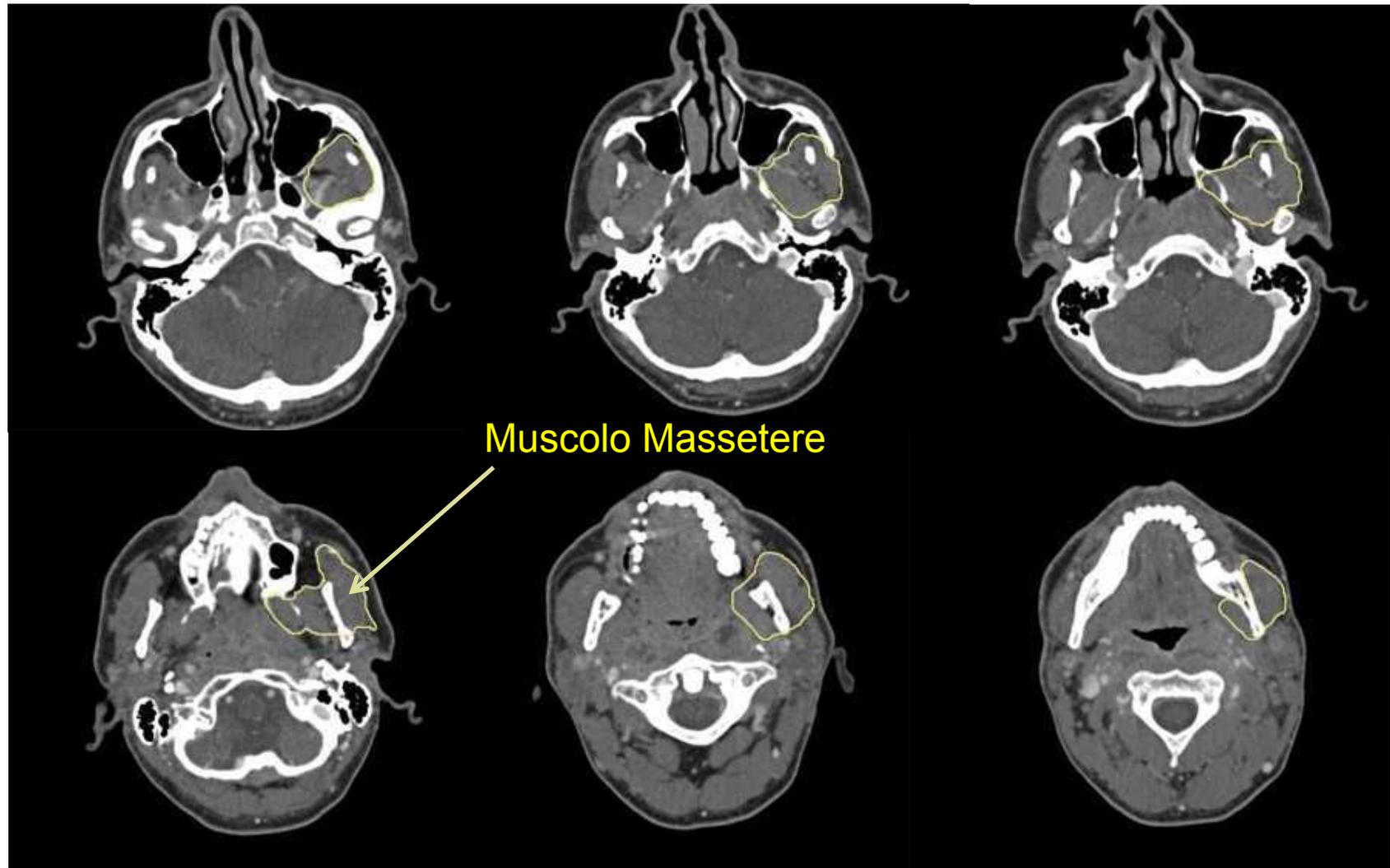
# Trisma: Contornazione spazio masticatorio



# Trisma: Contornazione spazio masticatorio



# Trisma: Contornazione spazio masticatorio



---

# Ipoacusia neurosensoriale

- **Ipoacusia neurosensoriale** — *Aumento clinicamente significativo nella soglia di conduzione ossea (BCT) nell'intervallo di frequenza della voce umana (0,5-4 KHz)*
  - Sordità di vario grado
- **Danno**
  - Tardivo (6 -12 mesi dal termine del trattamento)
  - Ototossicità da cisplatino (3-4 giorni dalla somministrazione) aumenta sopra i 200 mg/m<sup>2</sup>
- **Meccanismo**
  - Alte dosi all'orecchio interno (coclea,)

---

# Ipoacusia neurosensoriale

- Limiti di dose

- Pan CC – Aumento 10 dB BCT per  $D > 45$  Gy
- Chen WC – Aumento 20 dB BCT per  $D > 48$  Gy
- van der Putten L – Aumento 15 dB BCT per  $D > 50$  Gy

Non è possibile determinare la dose di sicurezza, che dovrebbe essere la più bassa possibile

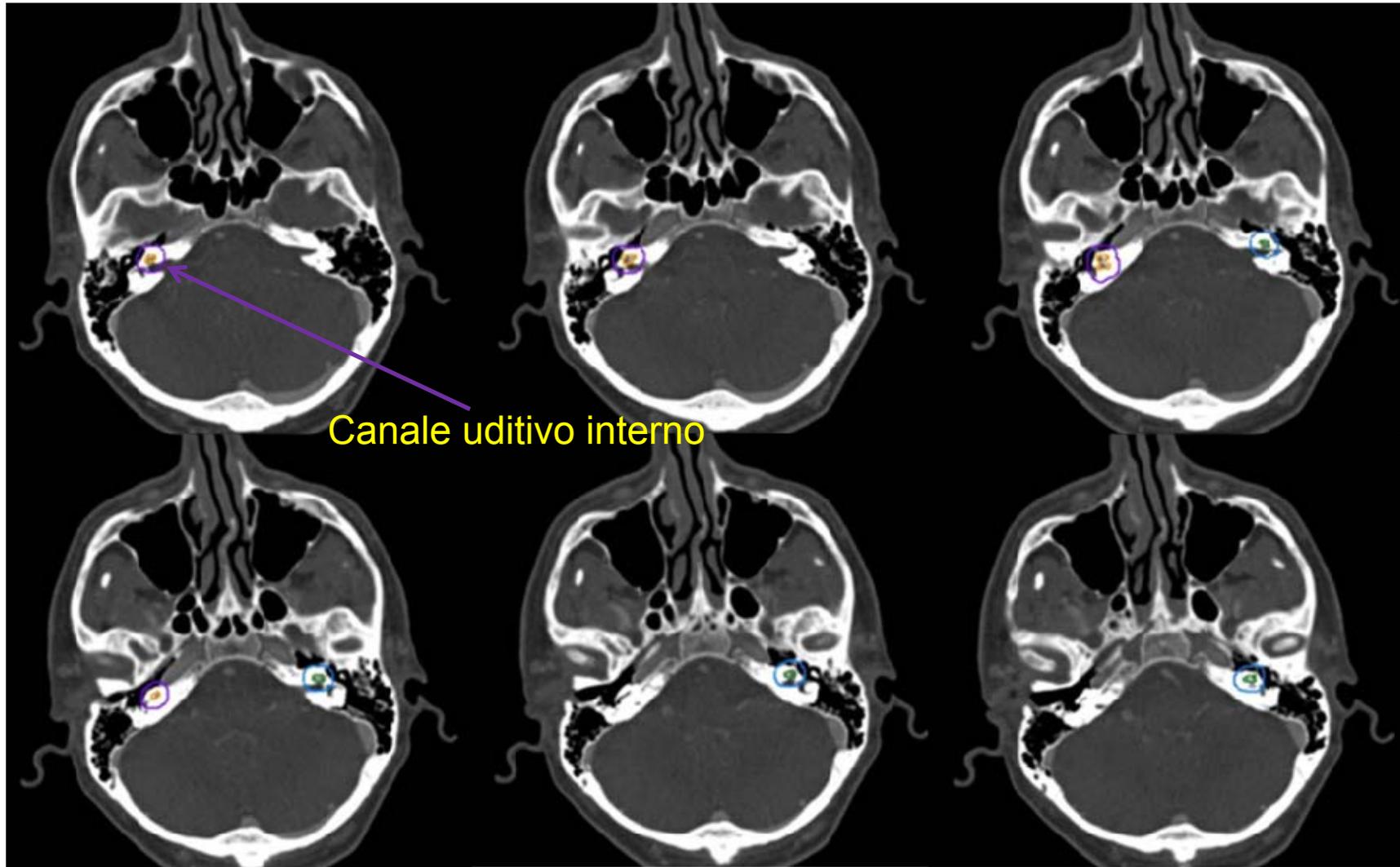
- Quantec –  $D \leq 45$  Gy ( $\rightarrow 35$  Gy)

---

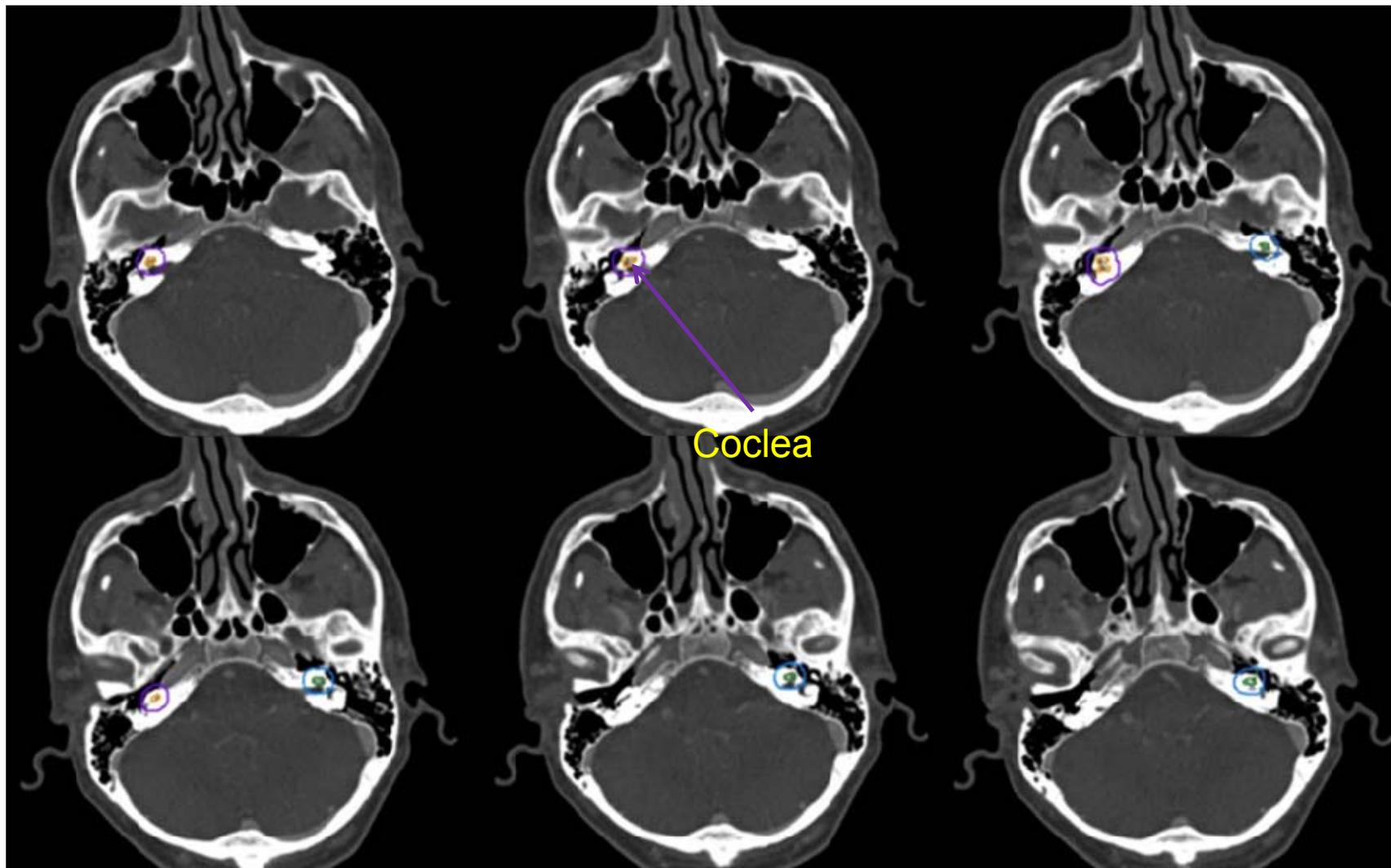
# Ipoacusia neurosensoriale: Contornazione coclea

- Piccole dimensioni (Volume variabile da 0,3-0,56 ml)
  - Margine 3-5 mm
- Posizione (Localizzata in profondità nell'osso temporale)
  - TAC finestra per l'osso, spessore di 1 mm
- Repere anatomico
  - Canale auditorio interno

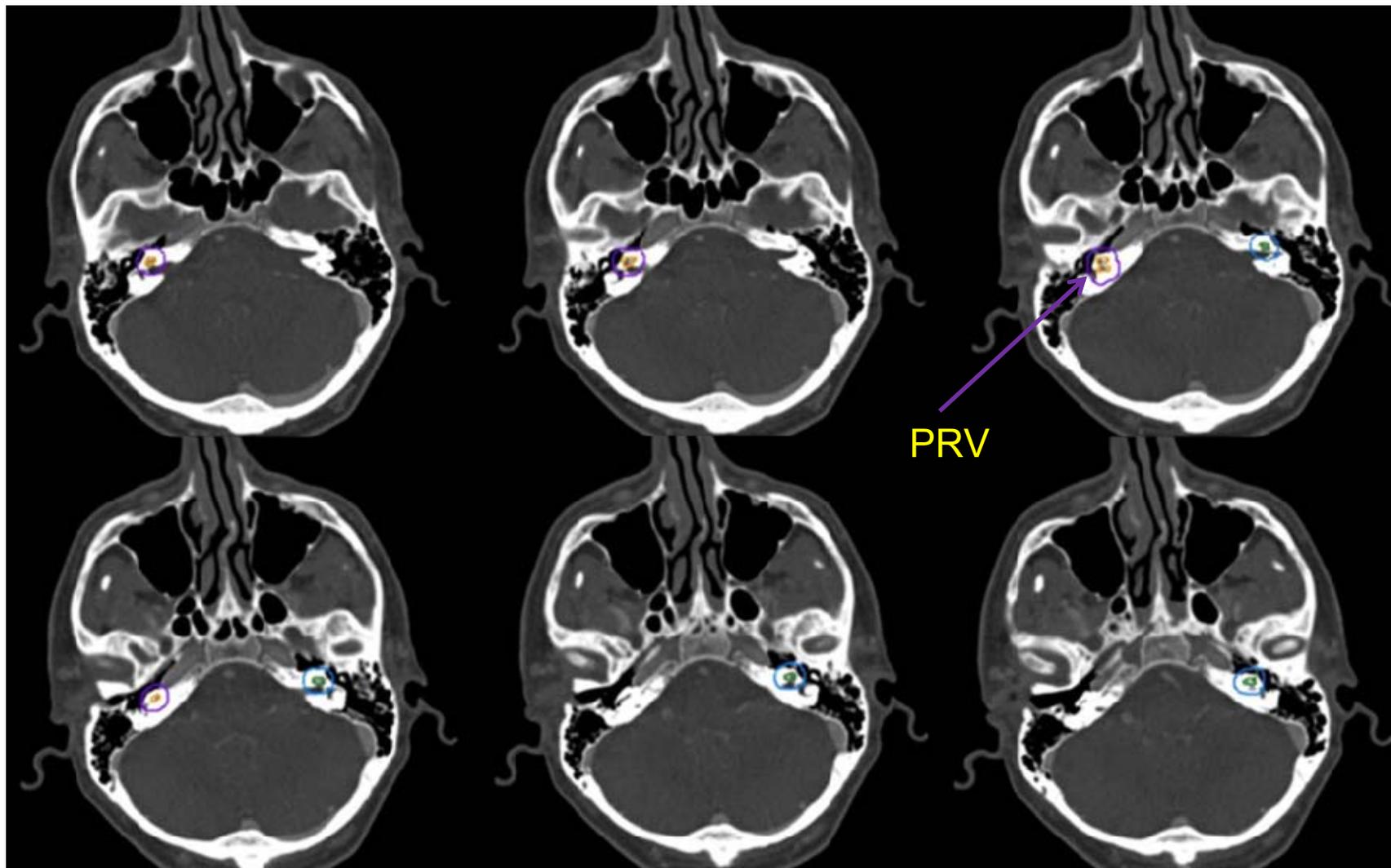
# Ipoacusia neurosensoriale: Contornazione



# Ipoacusia neurosensoriale: Contornazione



# Ipoacusia neurosensoriale: Contornazione



# Deficit neurologici focali

- **Deficit Neurologici Focali** — *Edema, rarefazione della mielina, gliosi reattiva, necrosi e ascessualizzazioni a carico dei lobi temporali*
  - Epilessia (15,8 %, migliora con i corticosteroidi)
  - Perdita della memoria
  - Difficoltà di linguaggio
- **Danno**
  - Tardivo (mediana 30 mesi). Aumenta con ipofrazionamento
- **Meccanismo**
  - Irradiazione dei lobi temporali

# Deficit neurologici focali

## ■ Incidenza necrosi lobi temporali

### □ Convenzionale

- Lee AW – 4,6% → 18,6% D 60 Gy (2,5 Gy) → 50,4 Gy (4,2 Gy)
- Tian Y – 1,9% D 70 Gy (2 Gy)

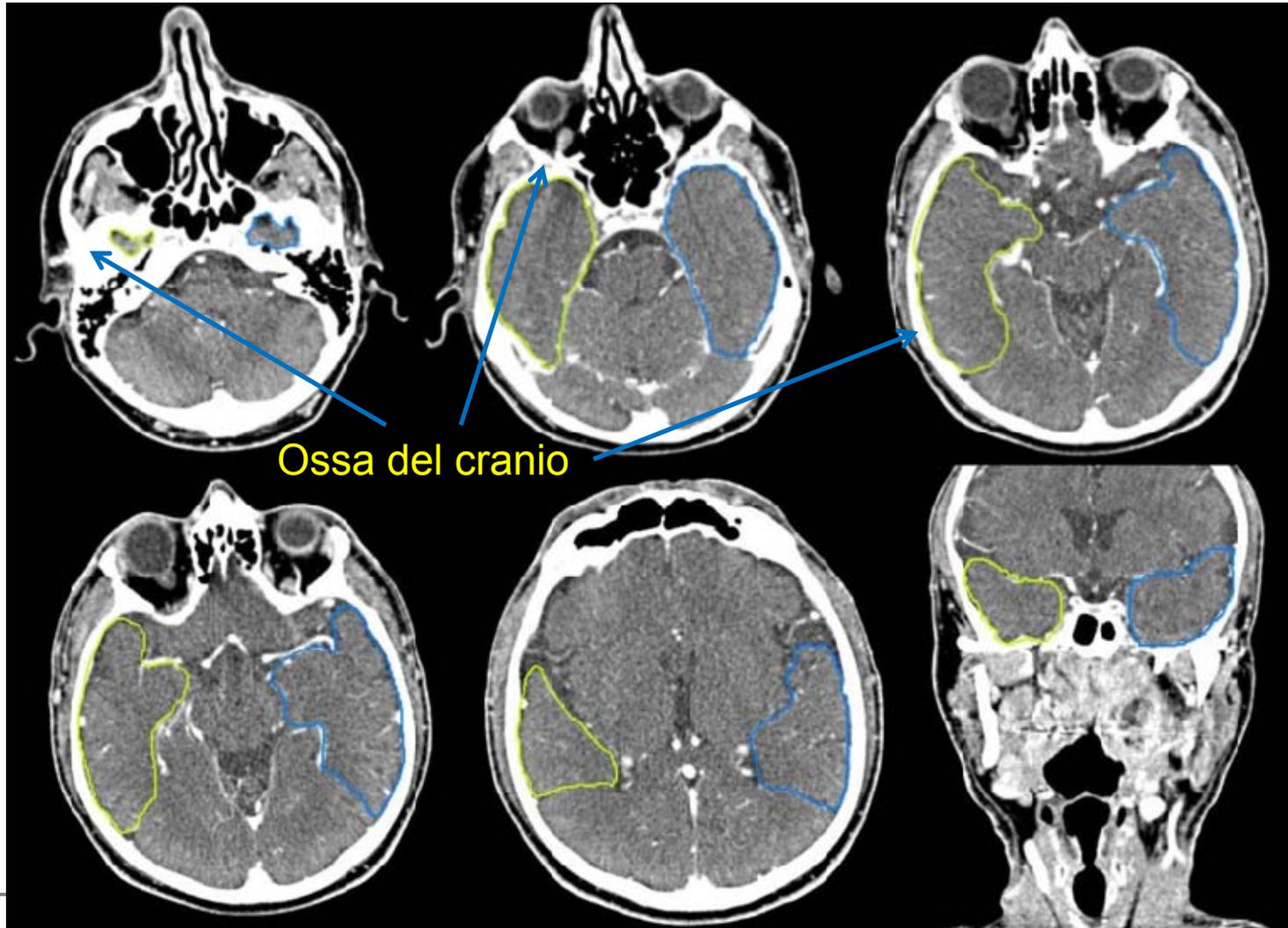
### □ IMRT

- Bakst RL – 12,5% D 70 Gy (2,34 Gy)
- Sheng-Fa Su – 15,4% D 68 Gy (2,25 Gy)

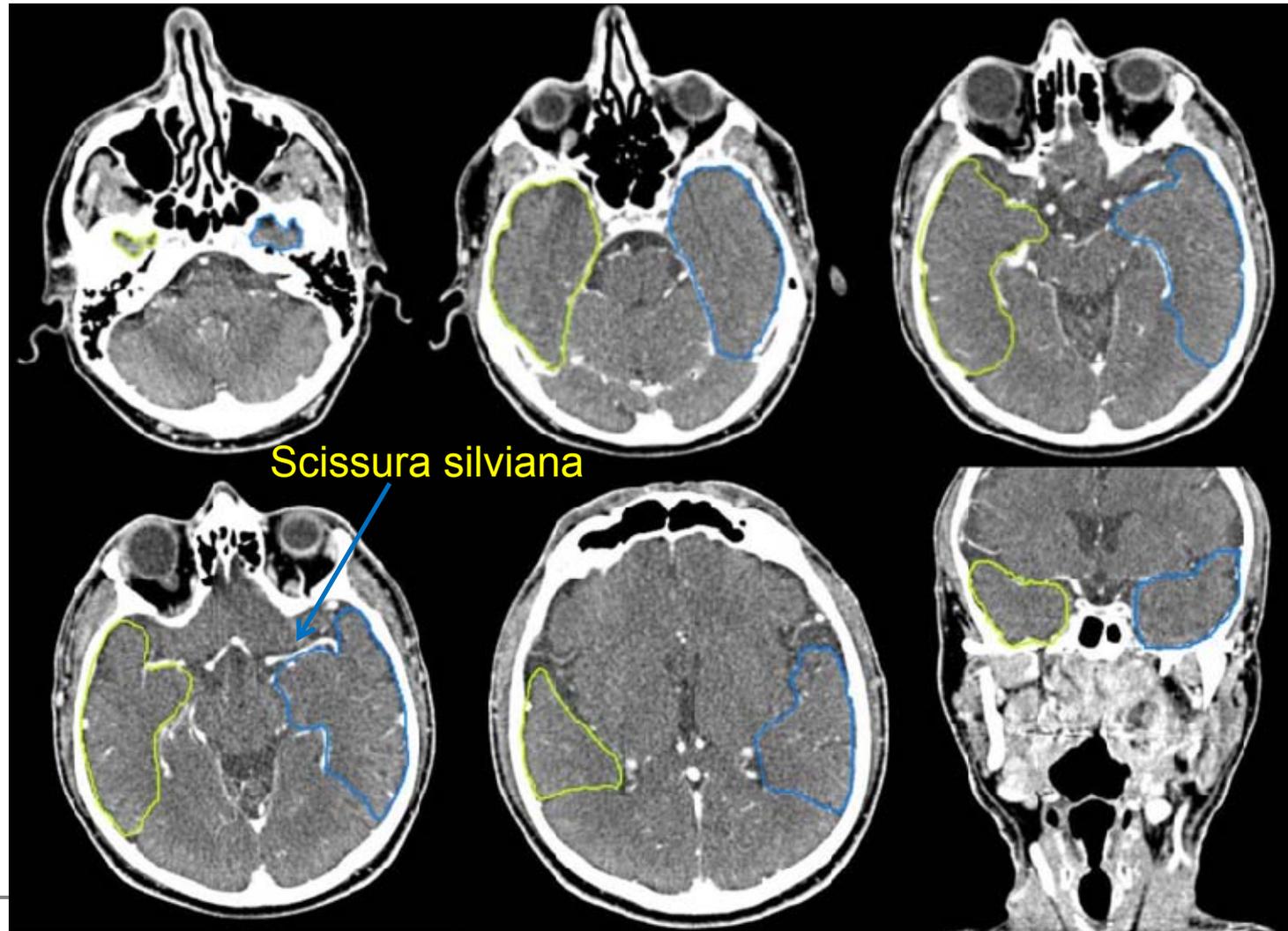
## Limiti di dose incerti

- Quantec – 5% di rischio a 5 anni D ≤ 72 Gy (60 - 84 Gy), fraz. conv.
- Sheng-Fa Su
  - V40 < 10% e V40 < 5 cc incidenza < 5 %

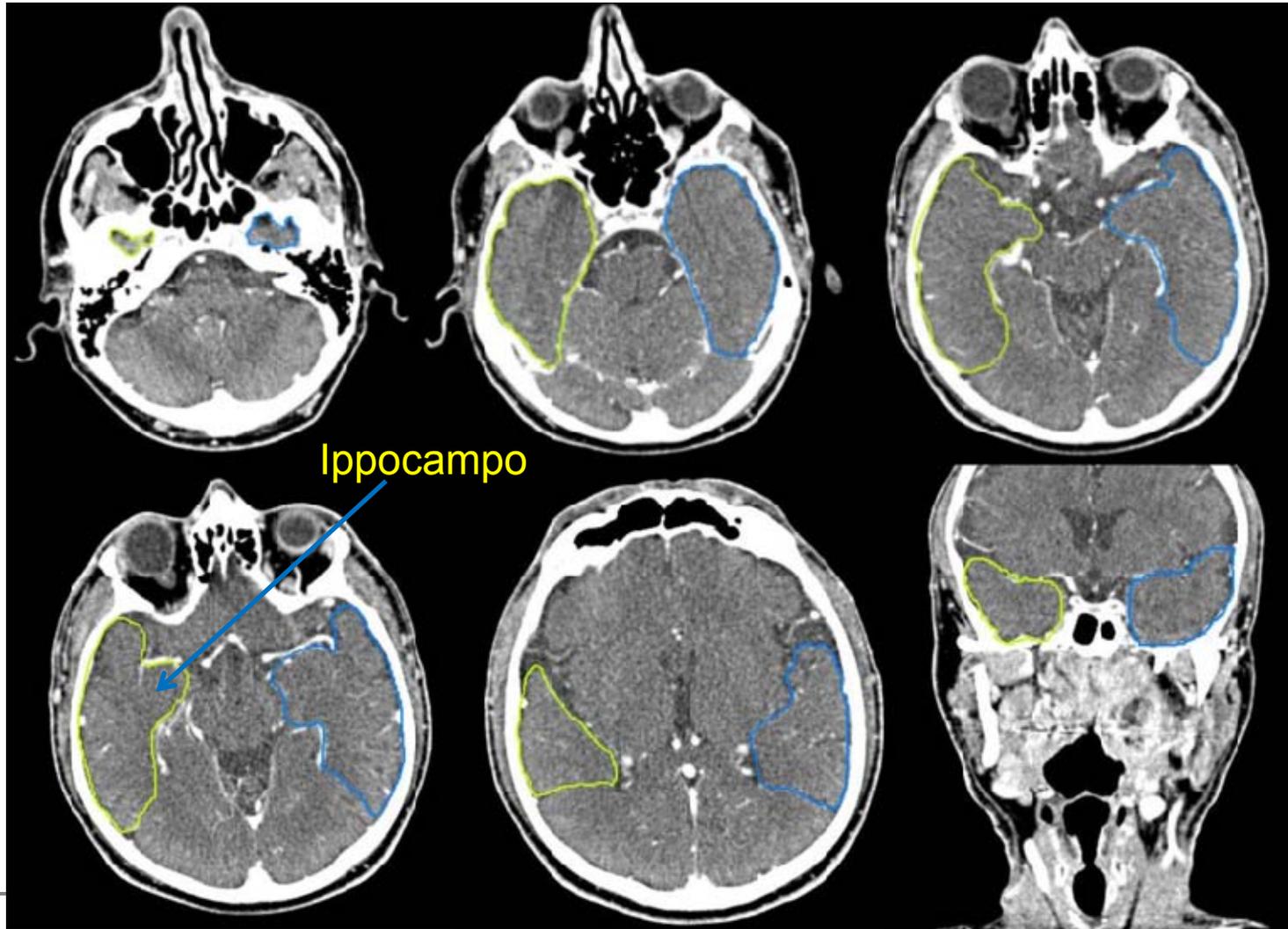
# Deficit neurologici focali: Contornazione lobi temporali



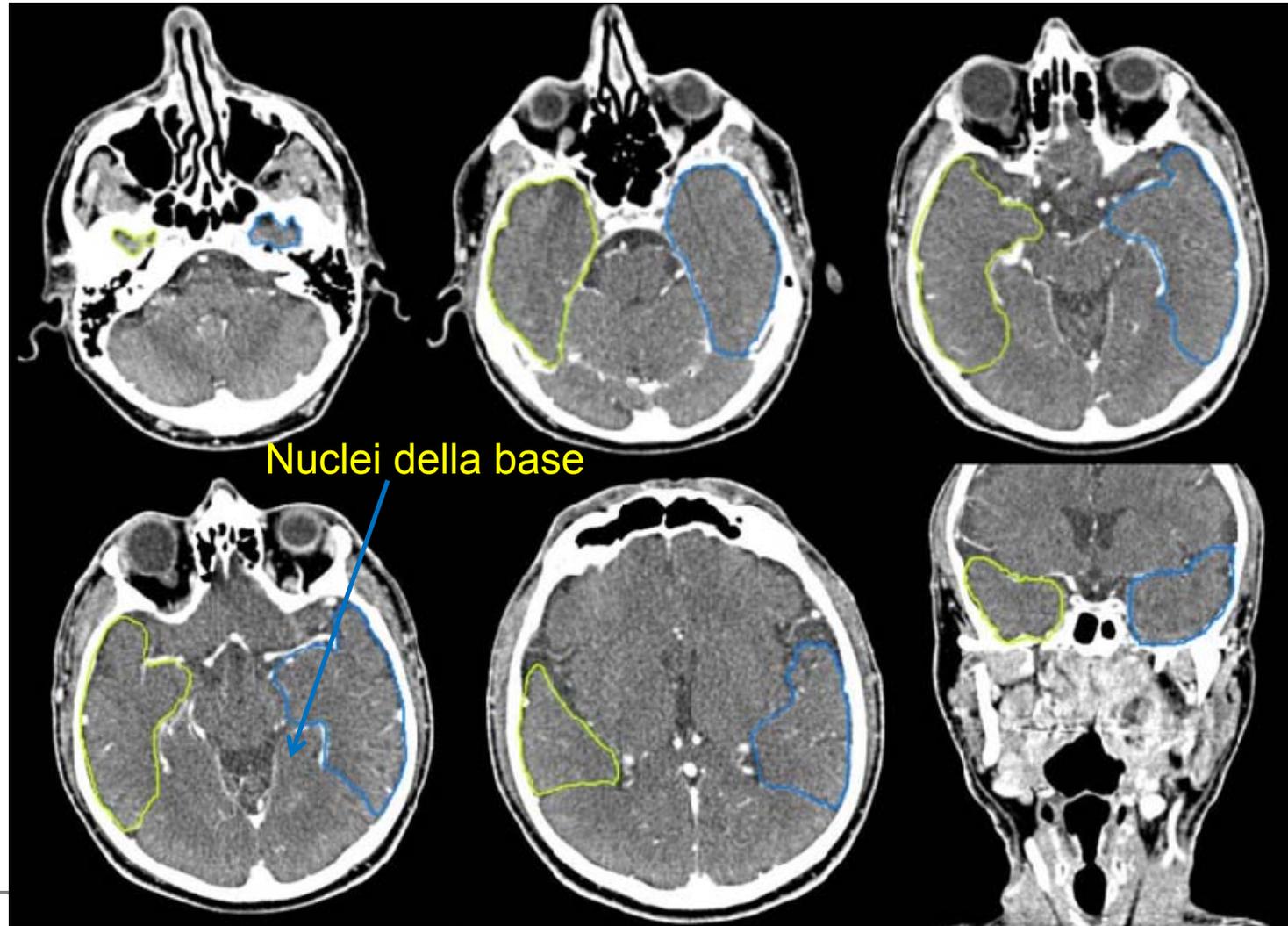
# Deficit neurologici focali: Contornazione lobi temporali



# Deficit neurologici focali: Contornazione lobi temporali



# Deficit neurologici focali: Contornazione lobi temporali



Nuclei della base



---

# Xerostomia

- **Xerostomia** – *Diminuzione della secrezione di saliva e cambiamento nella sua composizione*
  - Bocca asciutta, saliva appiccicosa
  - Problemi di fonazione
  - Disfagia
  - Aumento dell'incidenza di carie e infezioni orali
  - Disturbi del sonno
- **Danno**
  - Acuto (una settimana dall'inizio della radioterapia)
  - Cronico (aumenta fino a due anni, poi +/- recupero)

# Xerostomia

## ■ Meccanismo

### □ Irradiazione delle ghiandole salivari:

- Parotidi (sierosa 60-70% produzione di saliva stimolata)
- Sottomandibolari (sierosa e mucinosa, produzione non stimolata)
- Sottolinguali (prevalentemente mucinosa, produzione non stimolata)
- Ghiandole salivari dell'intera mucosa orale (lingua, guance, parete interna della superficie delle labbra, palato molle)

## ■ Dose

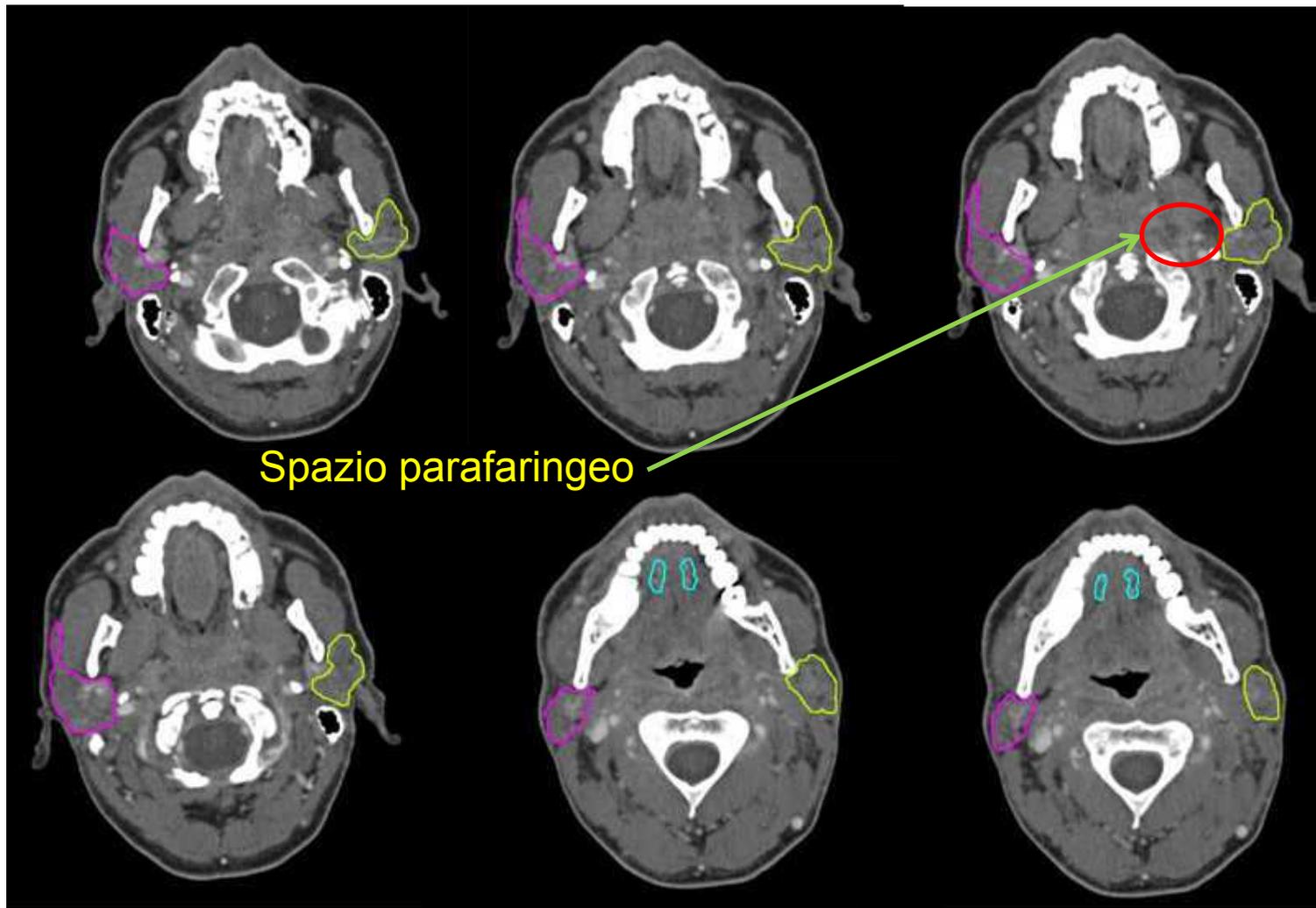
- Dose media < 20 Gy ad una parotide
- Dose media < 25 Gy entrambe parotidi
- Dose < 40 Gy sottomandibolare

Solo per Parotidi e Sottomandibolari dimostrata correlazione tra dose ricevuta e Xerostomia

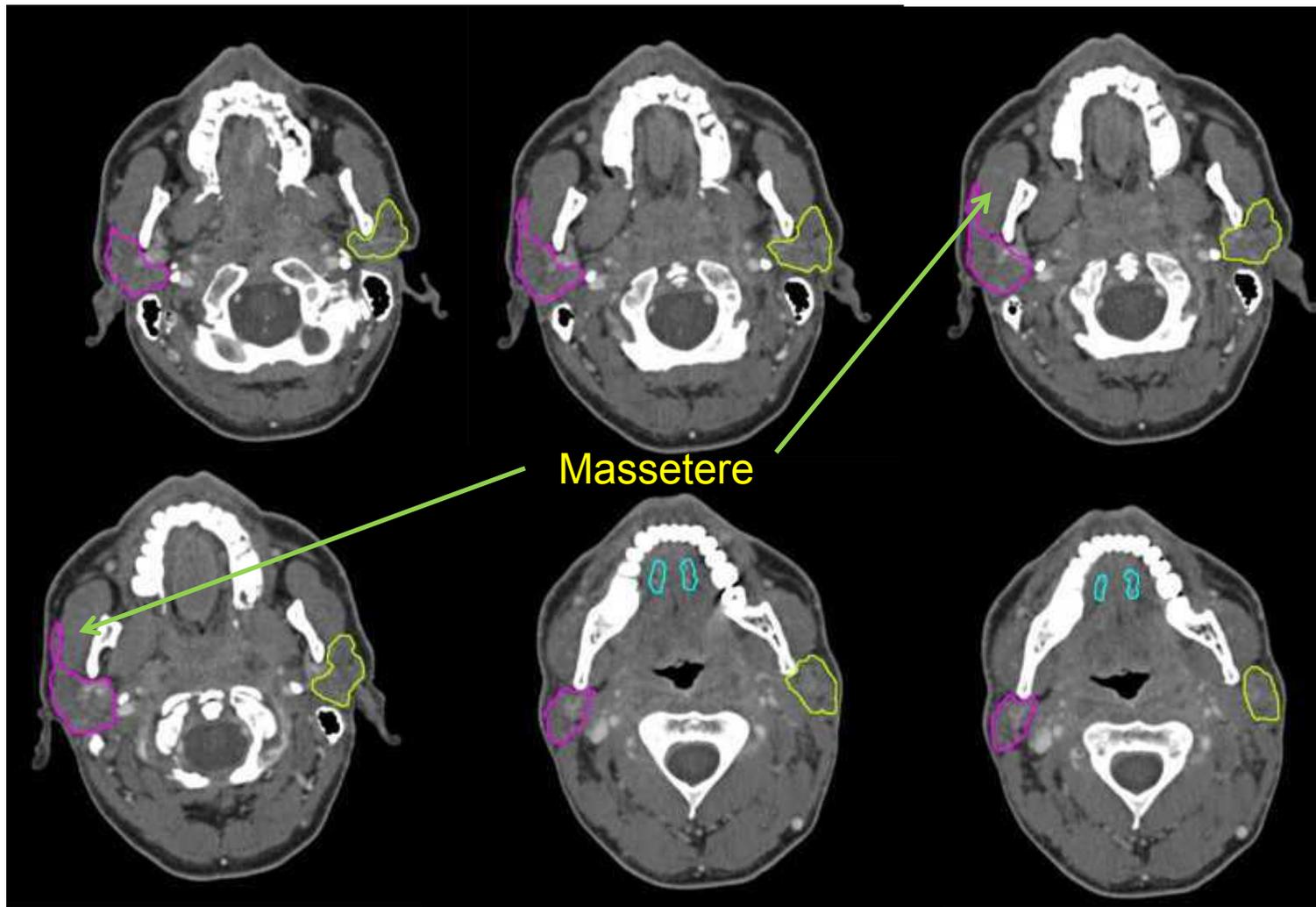
# Xerostomia: Contornazione ghiandole salivari

- Parotidi
  - Nel 20% dei casi si estende anteriormente seguendo il massetere
  - Lobo profondo fino allo spazio parafaringeo
  - Vasi (a. carotide est, v. retromandibolare, n, faciale) da considerare parte dell'organo
- Sottomandibolari
  - Difficoltà a distinguerle superiormente dal muscolo pterigoideo mediale
- Sottolinguali
  - Difficili da distinguere dai tessuti circostanti

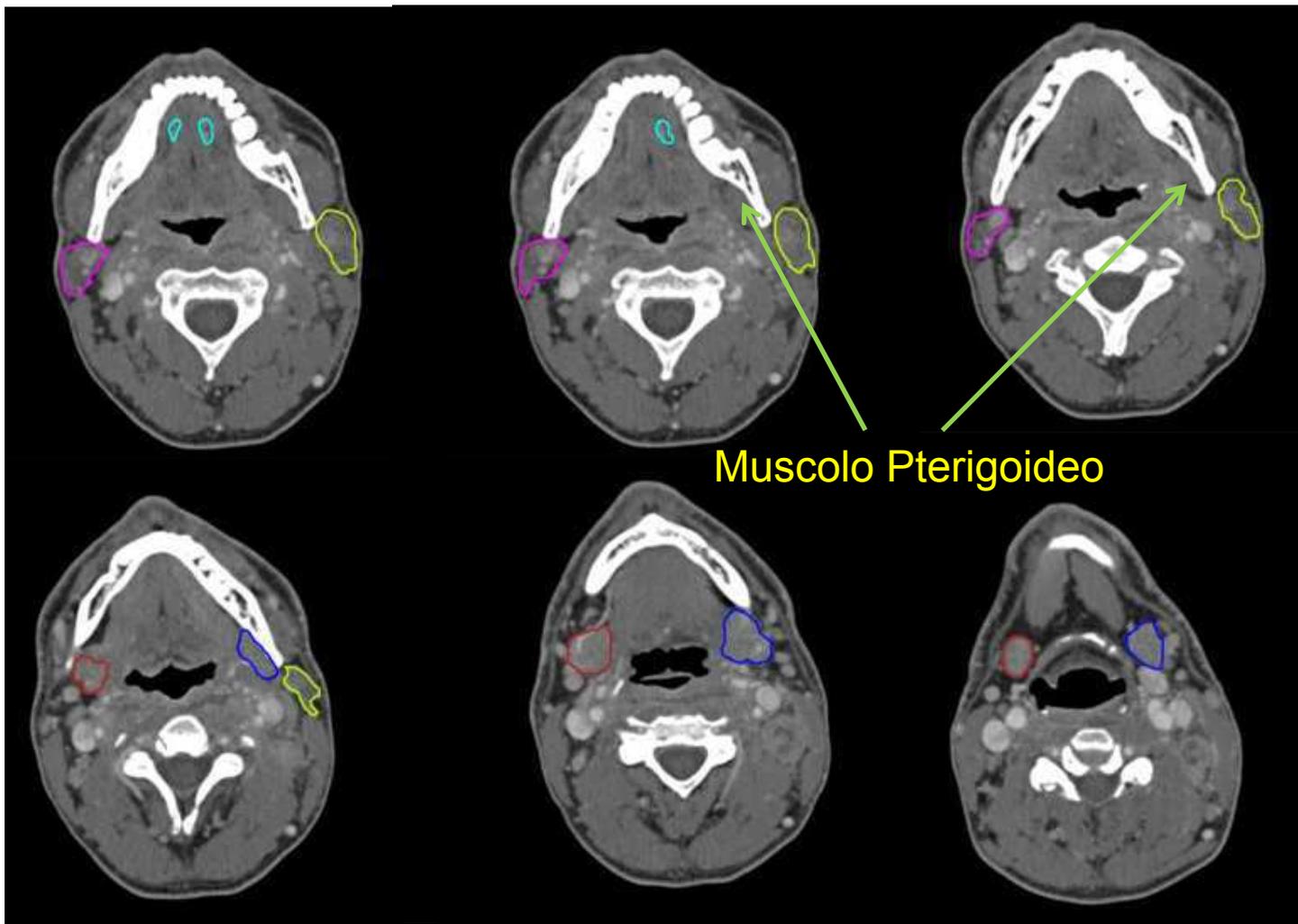
# Xerostomia: Contornazione ghiandole salivari



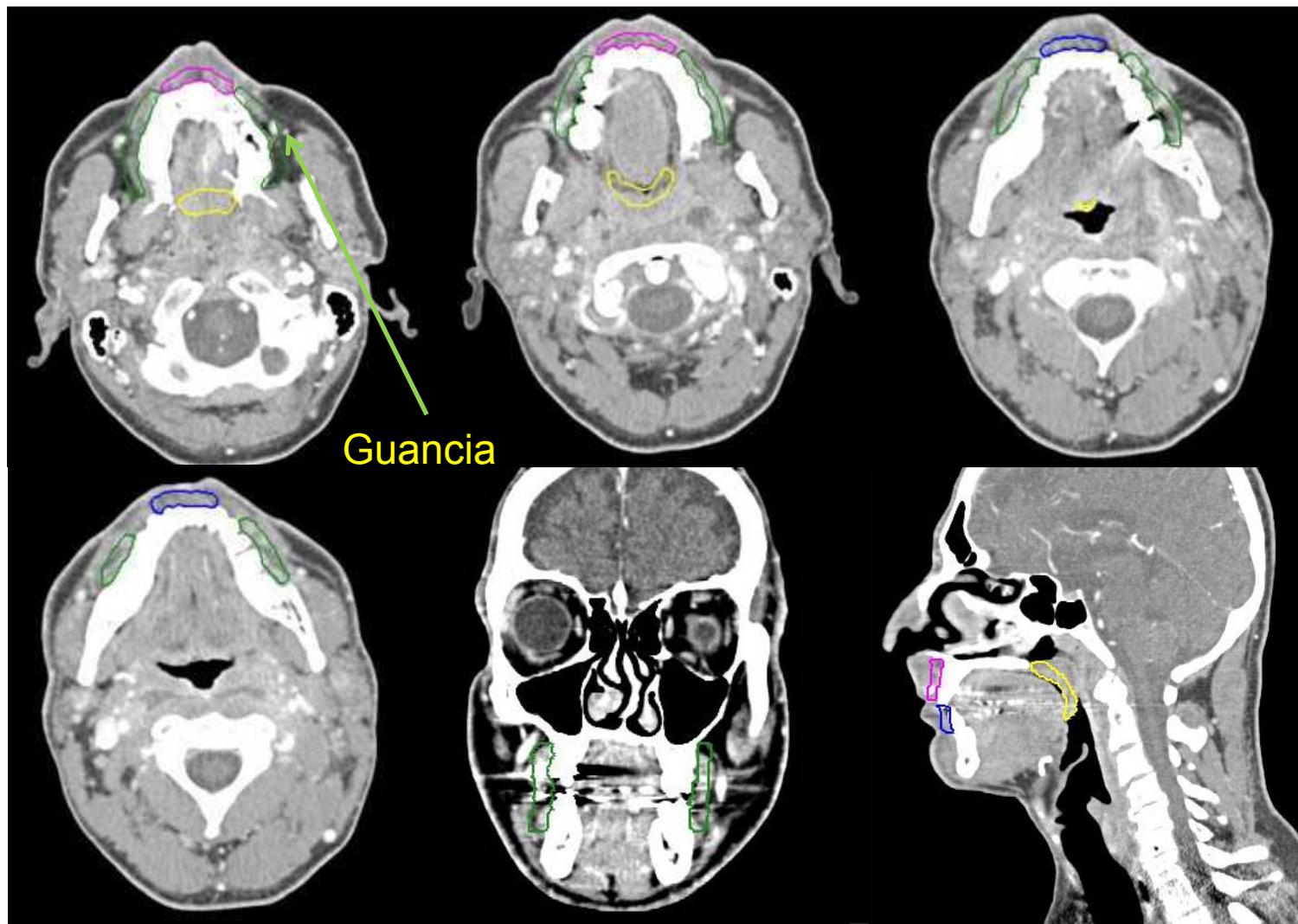
# Xerostomia: Contornazione ghiandole salivari



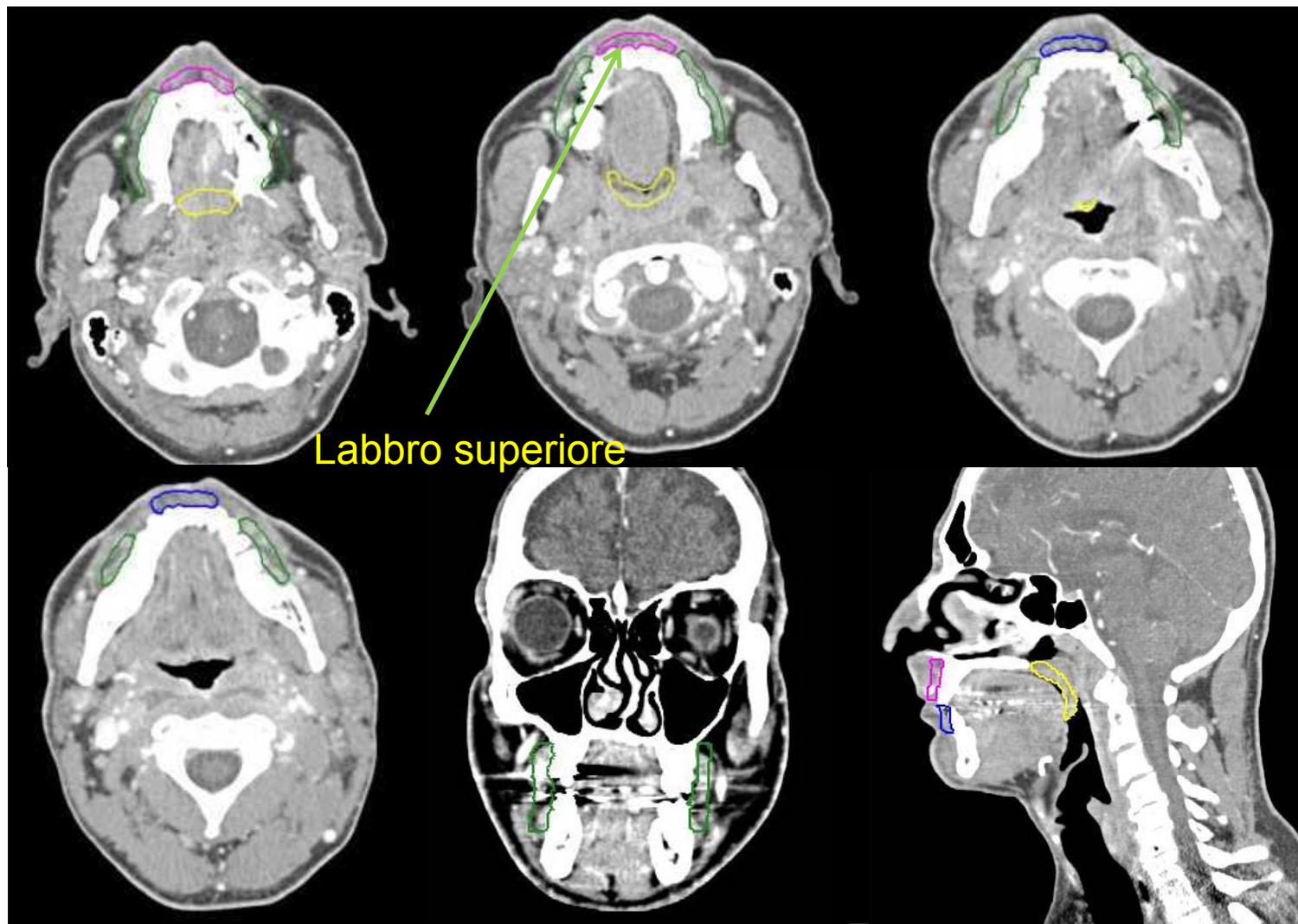
# Xerostomia: Contornazione ghiandole salivari



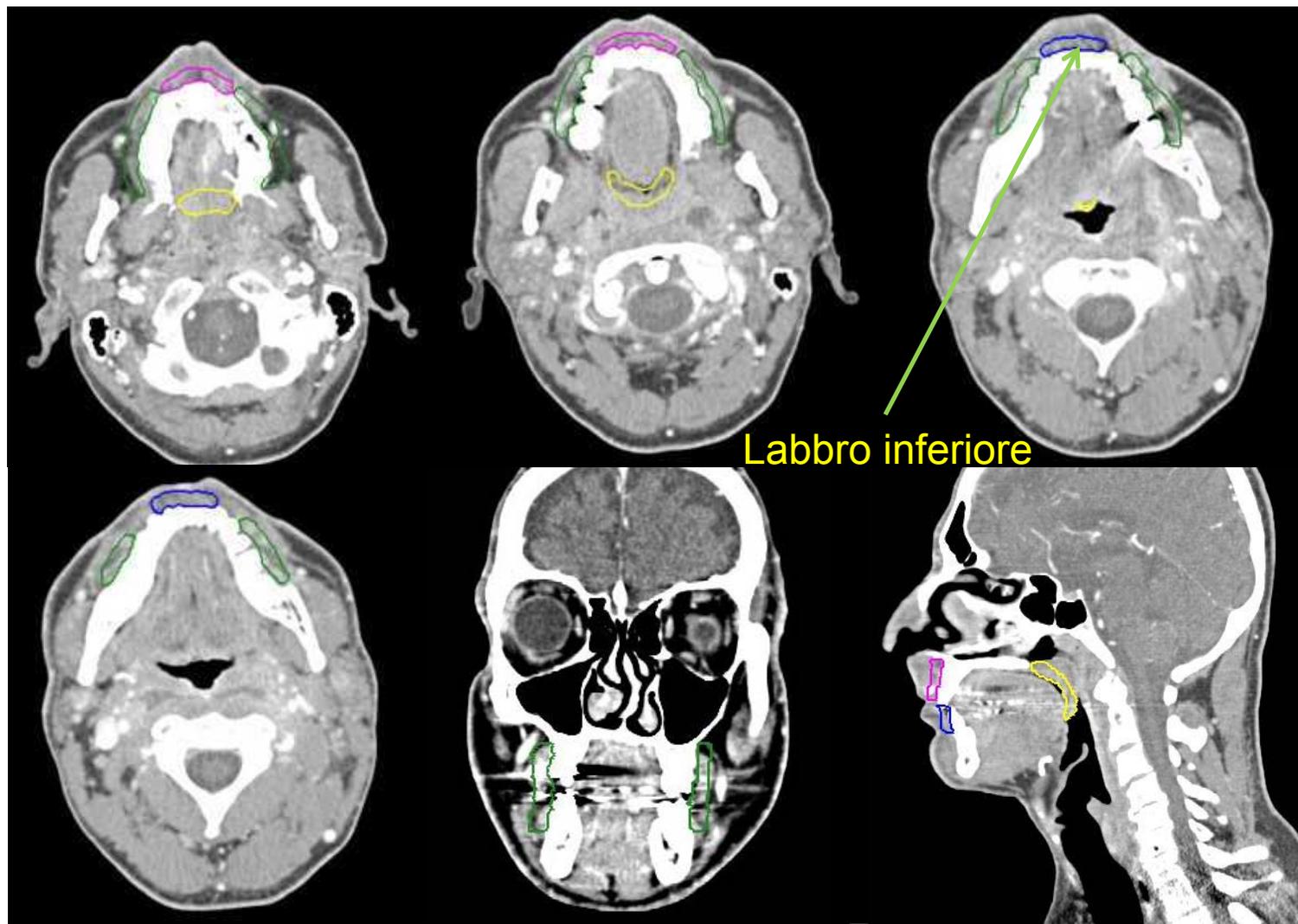
# Xerostomia: Contornazione ghiandole salivari



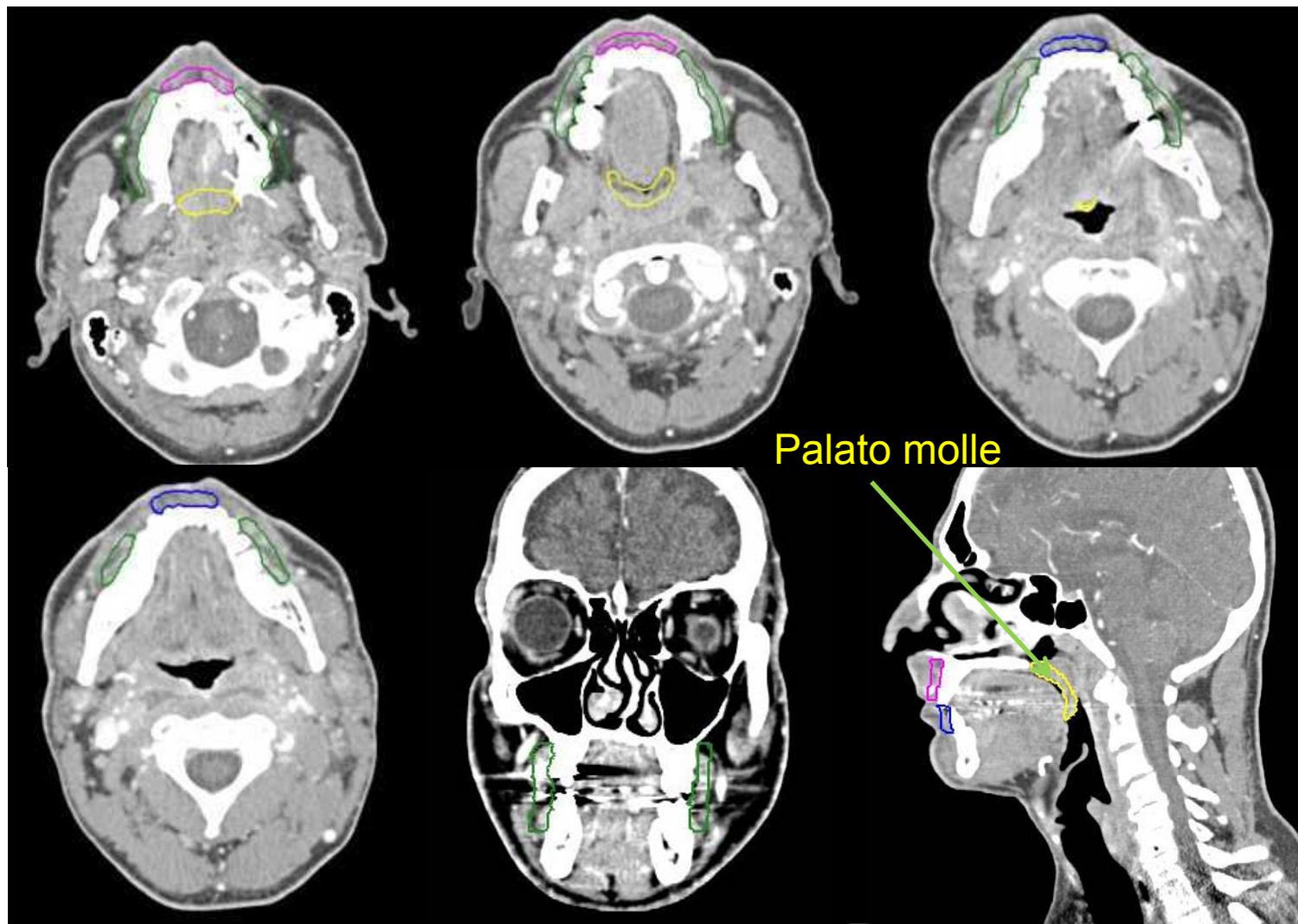
# Xerostomia: Contornazione ghiandole salivari



# Xerostomia: Contornazione ghiandole salivari



# Xerostomia: Contornazione ghiandole salivari



# Disfagia

- **Disfagia** – *Difficoltà di deglutizione al passaggio di alimenti solidi e/o liquidi*
  - Aspirazione tracheobronchiale
  - Difficoltà ad alimentarsi
  - Perdita di peso
- **Danno**
  - Acuto → Edema (obliterazione dei normali spazi anatomici, come vallecole e seni piriformi)
  - Cronico → Fibrosi (tessuto sottocutaneo, connettivo, muscoli)
    - Implicati TGF- $\beta$ /CTGF → Bystander Effect

# Disfagia

## ■ Meccanismo

### □ Irradiazione di:

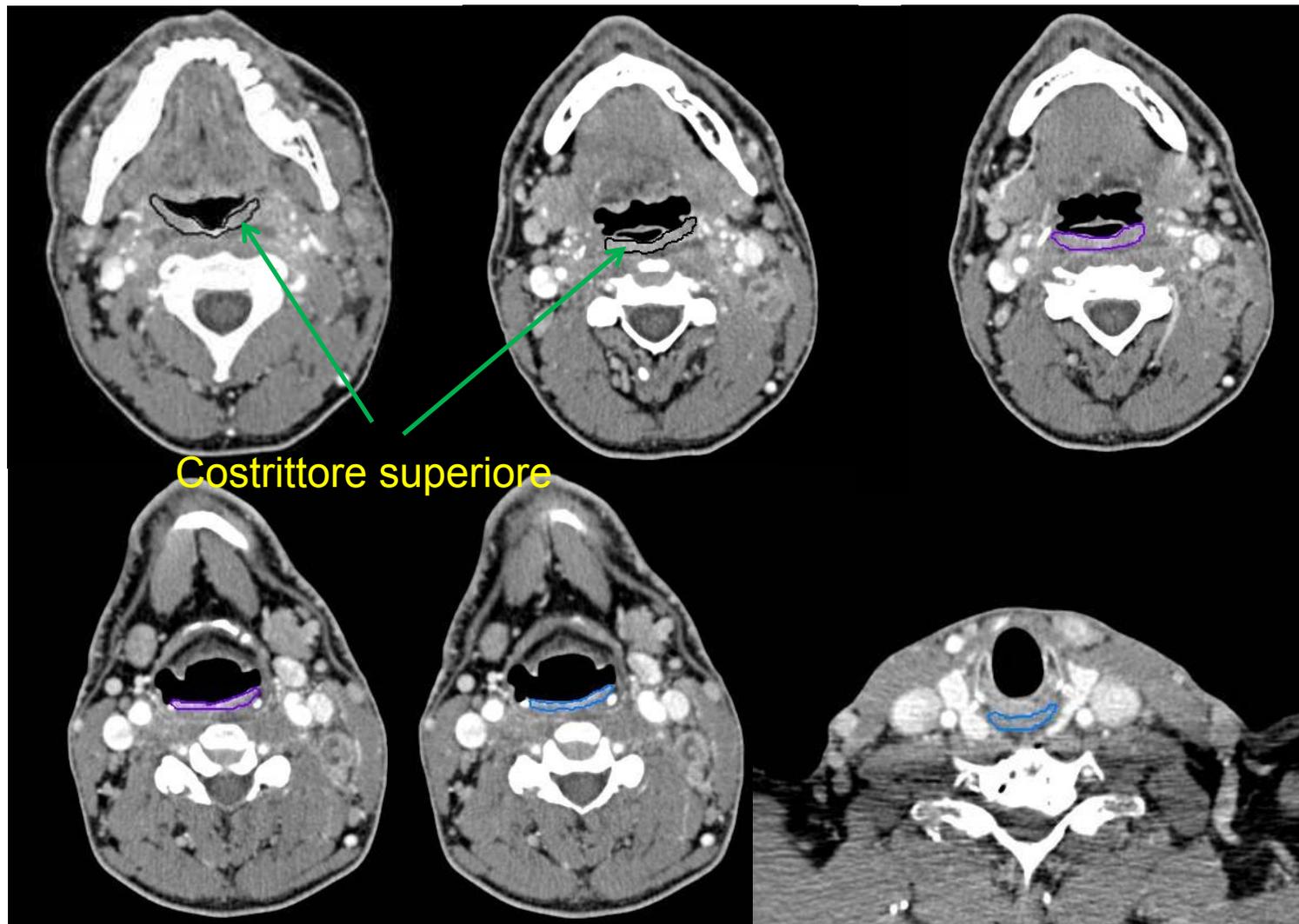
- Muscolo costrittore del faringe
- Sfintere esofageo superiore
- Base della lingua
- Laringe glottica e sovraglottica

## ■ Limiti di dose

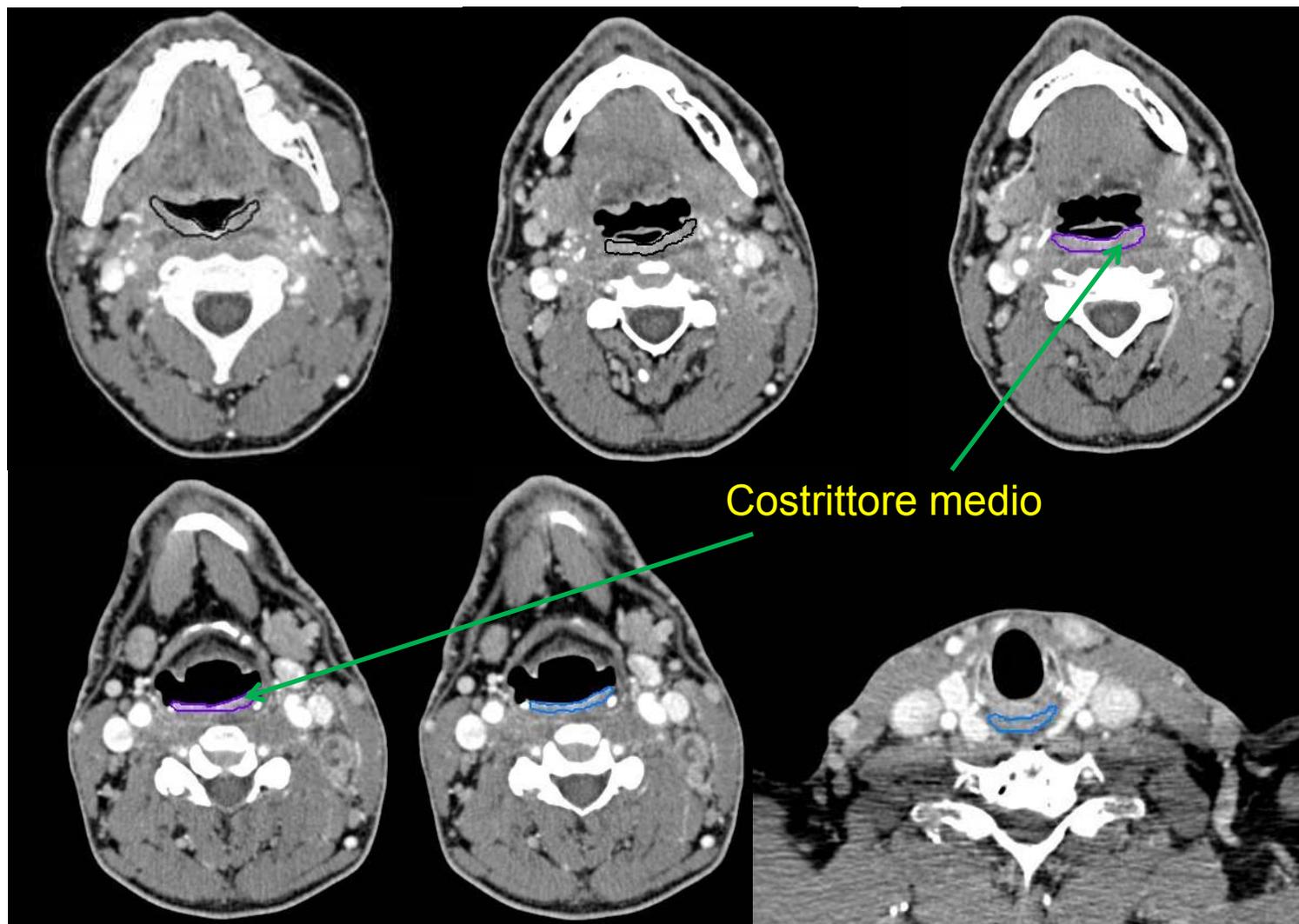
- Dose >60 Gy (50 Gy) Minor volume possibile costrittore faringe e laringe
- V30 < 65% e V35 < 35% cavità orale anteriore
- V55 < 80% e V65 < 30% muscolo costrittore superiore del faringe
- V9.5 Gy/Week < 64 cm<sup>3</sup> → percentuale PEG ridotta

Coinvolti nella deglutizione 30 paia di muscoli, nervi cranici (V, VII, IX, X, XII), radici C1-C3.

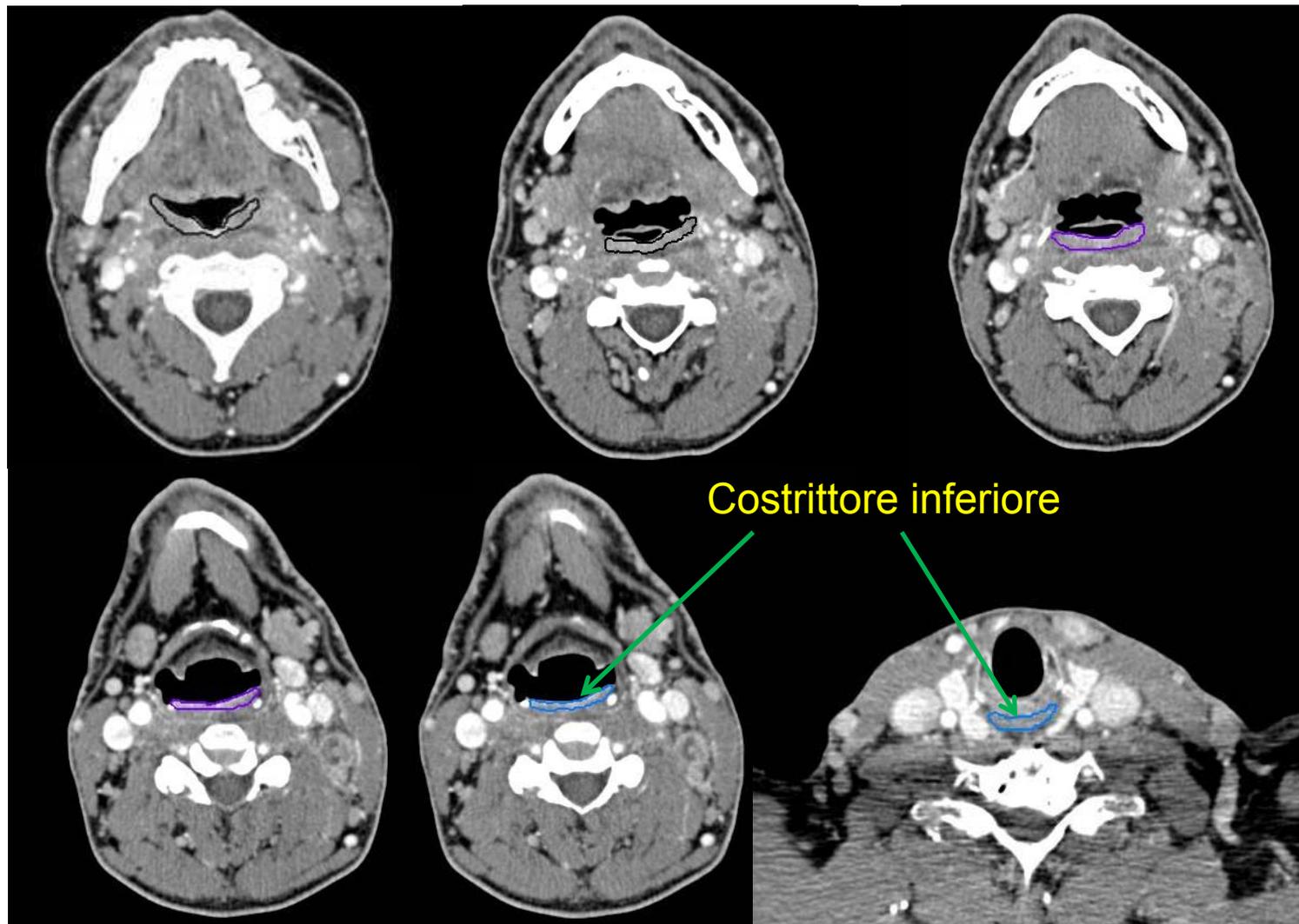
# Disfagia: Contornazione costrittori



# Disfagia: Contornazione costrittori



# Disfagia: Contornazione costrittori



# Disfonia

- Disfonia — *Alterazione qualitativa e/o quantitativa della voce.*
  - Difficoltà alla comunicazione orale
  - Alterazione delle funzioni vocali
  - Vita sociale compromessa
- Danno
  - Acuto → Edema del piano cordale
  - Cronico → Fibrosi tessuti extra laringei e xerostomia

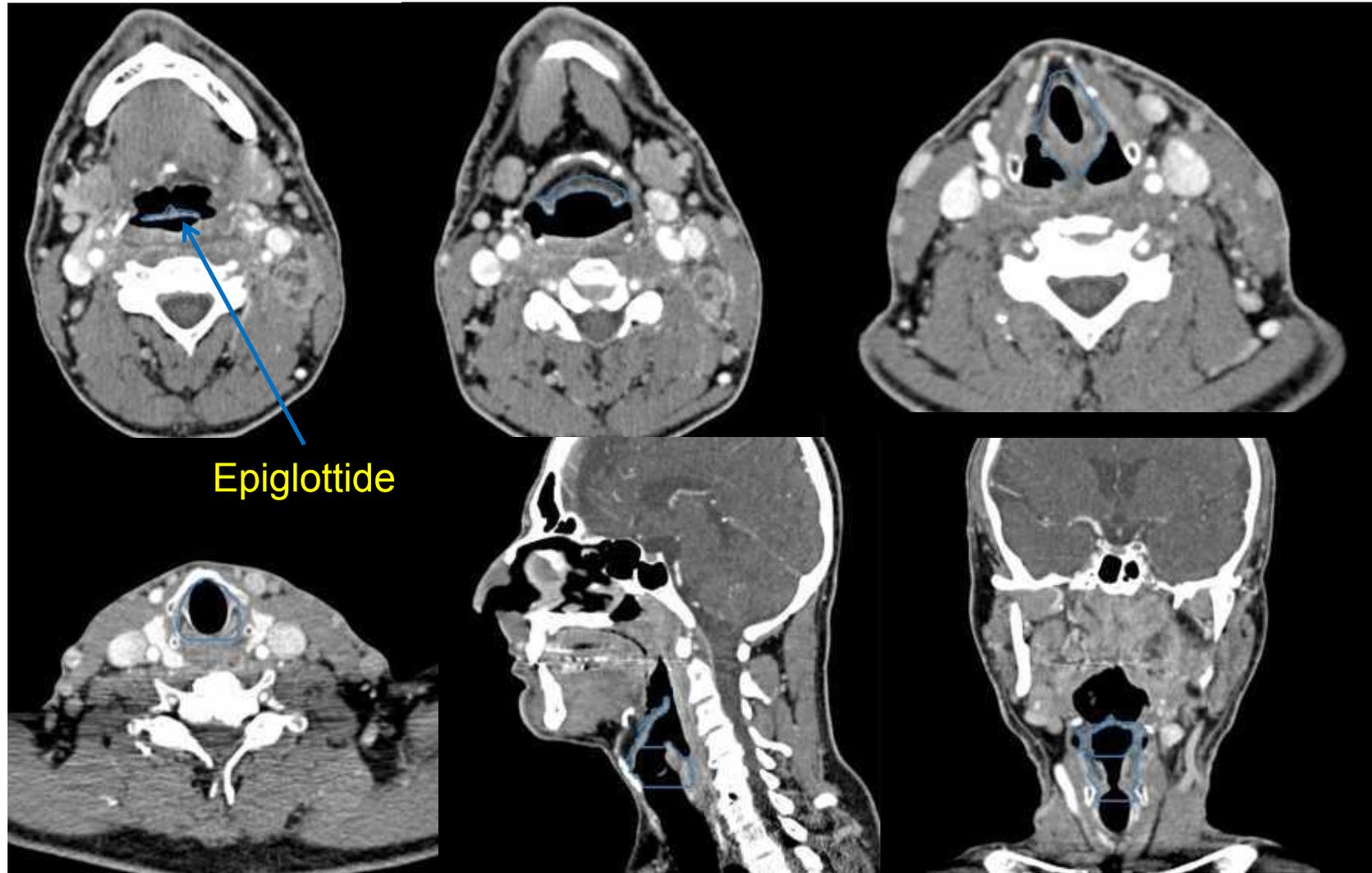


# Disfonia

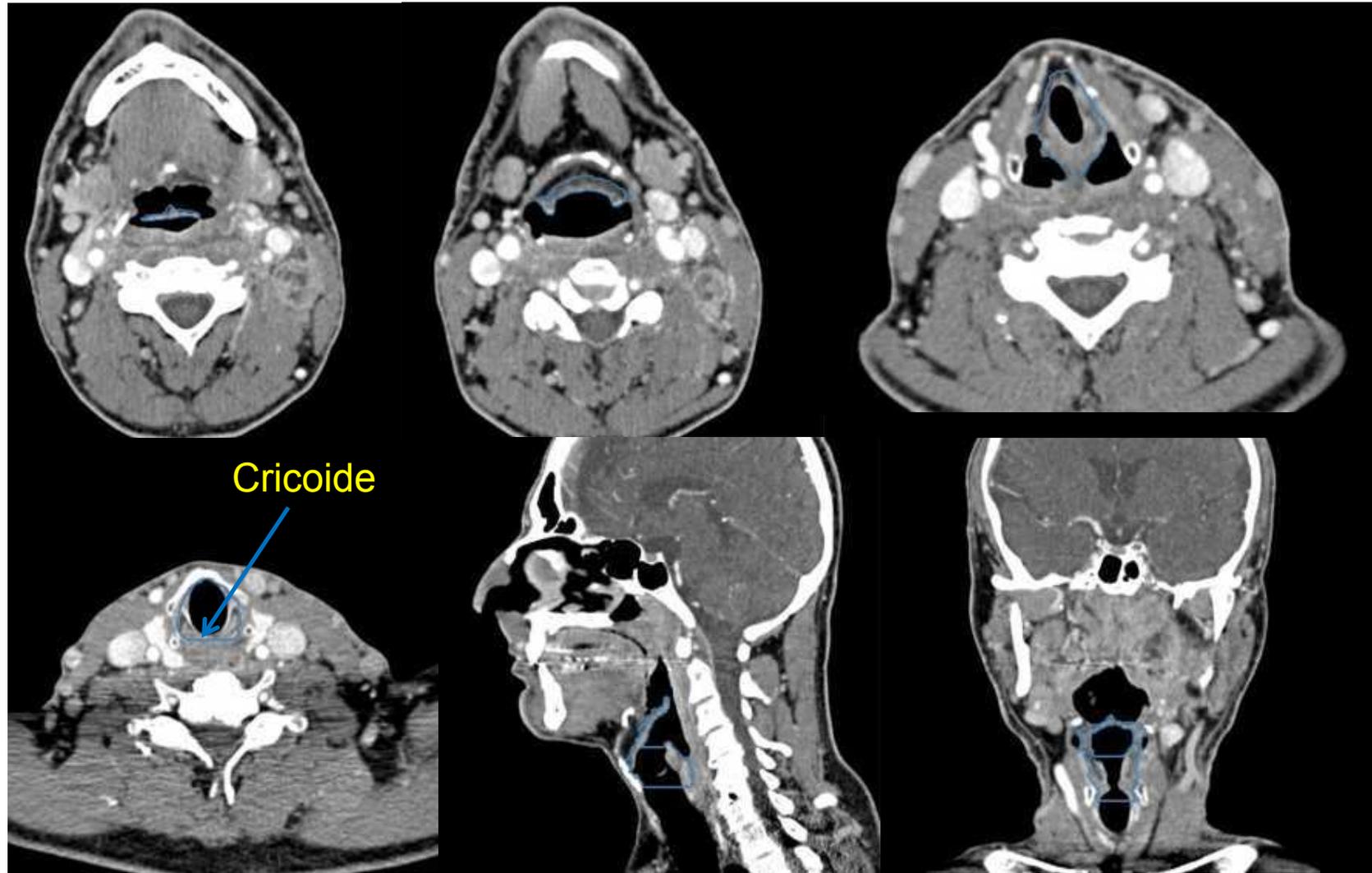
- Meccanismo
- Irradiazione di:
  - Laringe (bordo superiore dell'epiglottide – margine della cricoide inferiore)
  - Laringe + base lingua (parete faringe laterali, spazio pre-epiglottico, sfintere esofageo superiore)
  
- Limiti di dose
- $V50 \leq 27\%$
- Dose Media  $\leq 44$  Gy
- V50 più basso possibile



# Disfonia: Contornazione laringe

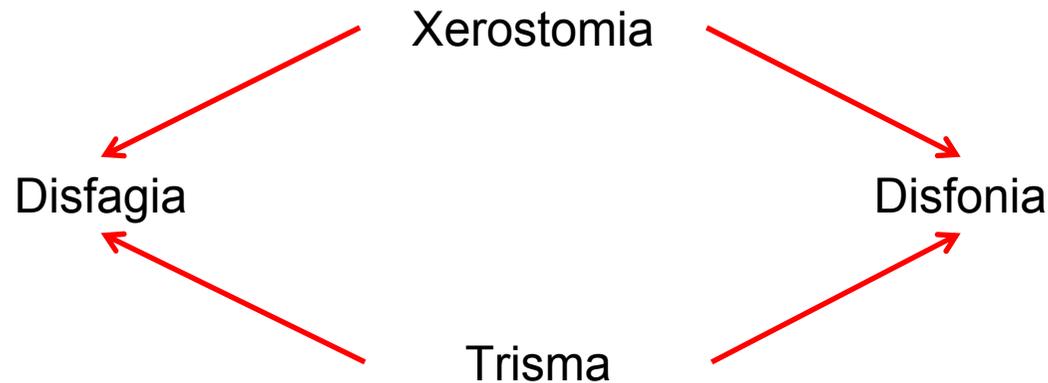


# Disfonia: Contornazione laringe



# Conclusioni

- IMRT ha ridotto la dose agli organi a rischio
- Tossicità non annullata
  - Esempio: Riduzione dose sottomandibolare, parotide e laringe ma Xerostomia e Disfonia ancora presenti
- Strutture anatomiche attualmente non OAR coinvolte nel meccanismo di danno (alta dose disomogenea fuori dal target)
- Danno interstrutturale e sensibilità integrata



---

# Conclusioni

- Ricerca di constraint *pesati* che tengano conto della relazione tra varia strutture ed effetti collaterali
- Importanza del Remaining Volume at Risk (RVR)

