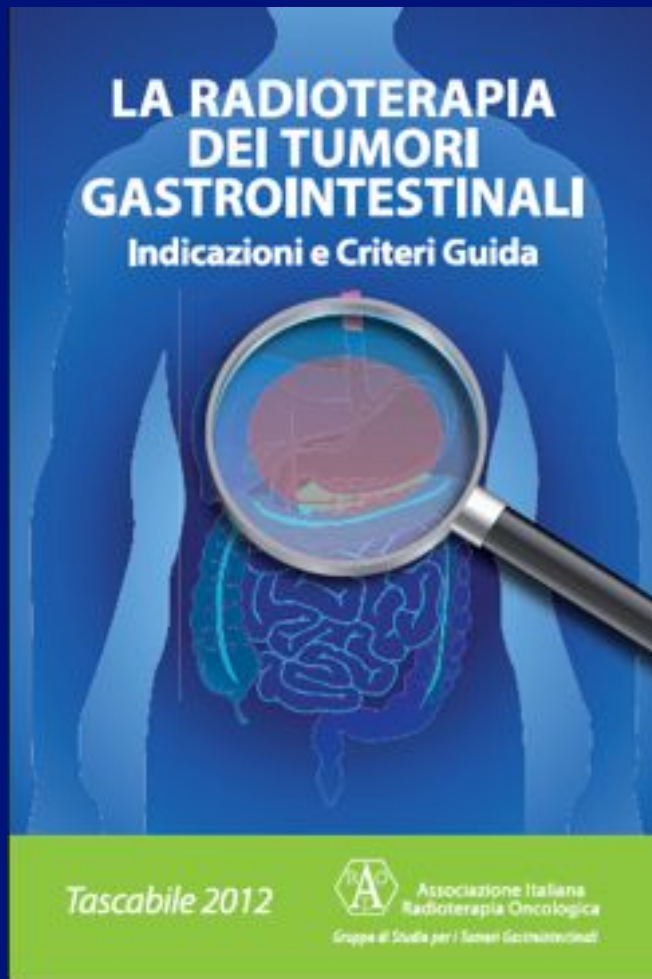




Dosi di tolleranza agli organi critici/Tossicità attesa

Maria Elena Rosetto – UOC Radioterapia Viterbo



OAR

- intestino tenue
- vescica
- teste femorali
- apparato genitale

INTESTINO TENUE

INTESTINO TENUE - endpoints

TOSSICITA' ACUTA

- **Mucosite** che si manifesta prevalentemente con dolori addominali e diarrea da ridotto assorbimento
- Tipicamente si sviluppa da 1 a 2 settimane dopo l'inizio della RT
- la perdita di peso può essere una conseguenza

TOSSICITA' TARDIVA

- **Occlusione intestinale** che si può manifestare settimane, mesi o anche anni dopo la RT e può richiedere un intervento chirurgico urgente
- **Diarrea cronica**
- **Perforazione, fistola, ulcerazione, sanguinamento**
- **Malassorbimento**

- GU:
- Rectum
 - BowelBag

- GU/GI:
- PenileBulb
 - Bladder
 - SeminalVesc
 - Prostate
 - Femur_L
 - Femur_R

- GI:
- Small Bowel
 - AnoRectumSig
 - Colon
 - Mesorectum



The BowelBag is bounded by the muscles and bone.



Oral contrast helps identify SmallBowel

INTESTINO TENUE

- Dal punto di vista della architettura funzionale l'intestino tenue è generalmente considerato un organo di tipo **“seriale”** (danno legato ad una **“dose critica”** elevata, anche in una piccola parte dell'organo)
 - Stenosi, occlusione
- Per alcuni endpoints però l'intestino tenue risente della irradiazione di un **“volume critico”** al di sopra di una certa dose
 - Ulcerazione/sanguinamento, mucosite

INTESTINO TENUE

Il rischio di **TOSSICITÀ ACUTA** di grado ≥ 3 può essere previsto con un **modello “soglia”**:

per un dato livello di dose il rischio di tossicità aumenta **se il volume che riceve quella dose supera una certa soglia**.

La **TOSSICITÀ TARDIVA** è probabilmente correlata alla **dose massima** e a parametri **soglia dose-volume** qualitativamente simili a quelli correlati alla tossicità acuta.

INTESTINO TENUE

Correlazione dose-volume

EMAMI et al, 1991

Endpoint: ostruzione/perforazione (tossicità tardiva)

TD 5/5 50 Gy 1/3 dell'intestino tenue

- tuttora comunemente applicato quando piccole porzioni di intestino tenue sono trattate con frazionamento convenzionale

I dati di studi recentemente pubblicati sono piuttosto concordanti con questa stima:

- tasso di ostruzione o perforazione dell'intestino tenue del **2-9%** dopo irradiazione parziale dell'organo con dose intorno ai 50 Gy.

INTESTINO TENUE

Correlazione dose-volume

EMAMI et al, 1991 (tossicità tardiva)

TD 50/5 60 Gy 1/3 dell'intestino tenue

TD 5/5 40 Gy intero organo

TD 50/5 55 Gy intero organo

Emami B, IJROBP, 21:109–122, 1991

QUANTEC - IJROBP, Vol. 76,3, Supplement, 2010

INTESTINO TENUE

Correlazione dose-volume - Tossicità acuta

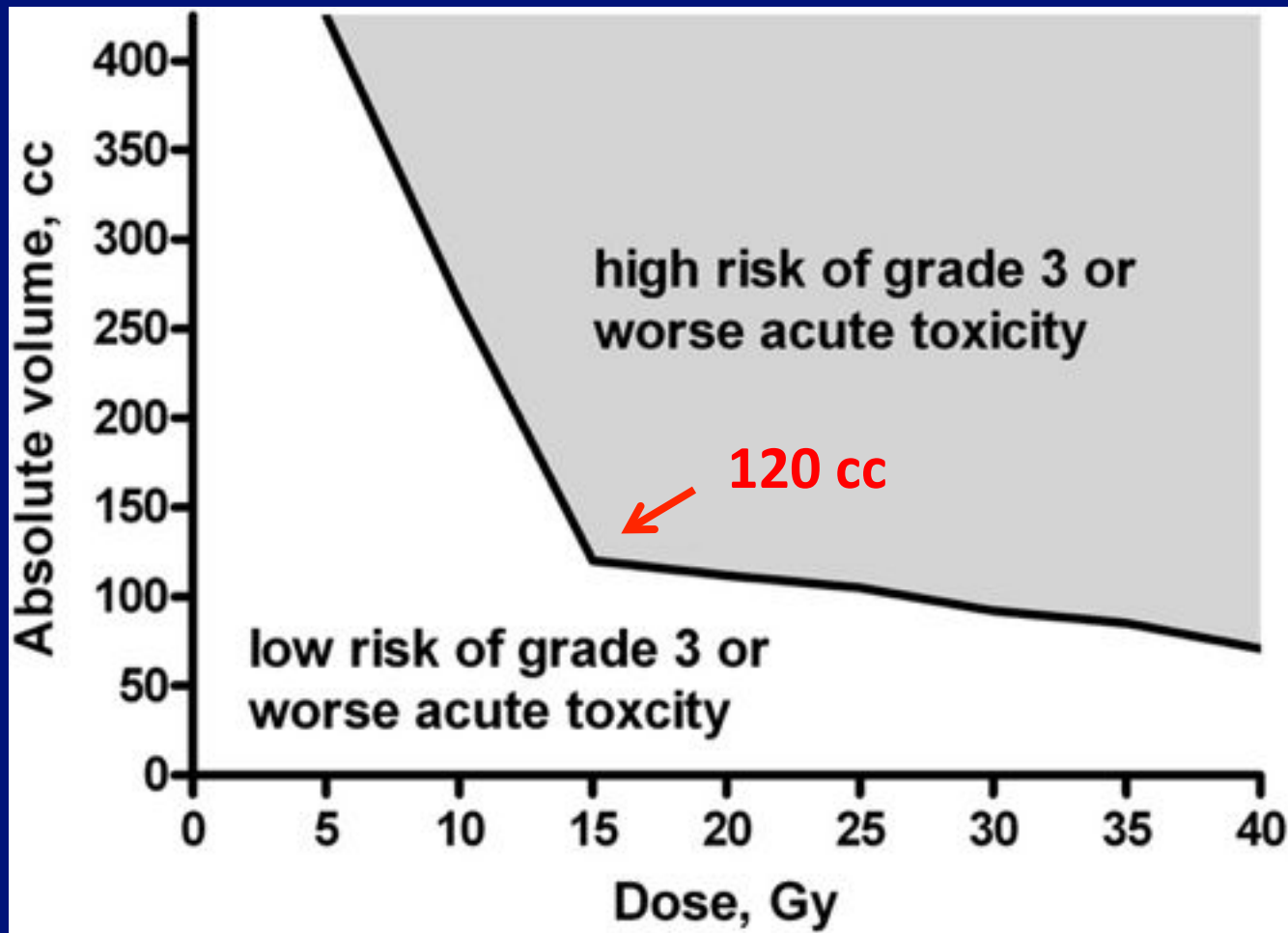
Modello “soglia” di Baglan e Robertson:

- significativa associazione tra la tossicità acuta G3 ed il **volume assoluto di intestino tenue irradiato** per ciascun livello di dose da 5 a 40 Gy (“**volume soglia**”)
- **V15** = parametro particolarmente importante :
 - pazienti senza tossicità G3 - V15 media = 127 cc
 - pazienti con tossicità G3 - V15 media = 319 cc ($p < 0.001$)

Baglan KL, IJROBP, 52:176–183, 2002

Robertson JM, IJROBP, 70:413–418, 2008

QUANTEC - IJROBP, Vol. 76,3, Supplement, 2010



Modello “soglia” di Baglan-Robertson per la tossicità acuta dell’intestino tenue

“basso rischio” = 10%

“alto rischio” = 40%

INTESTINO TENUE

Correlazione dose-volume - Tossicità acuta

Secondo gli Autori ciò potrebbe suggerire che solo quando è distrutta l'integrità mucosa di un certo volume o tratto di piccolo intestino la capacità di assorbimento del rimanente intestino diviene insufficiente a prevenire una diarrea severa

Questo danno avviene massivamente circa alla dose di **15 Gy**, punto in cui la curva deflette

INTESTINO TENUE

Correlazione dose-volume - Tossicità acuta

Modello “soglia” di Baglan e Robertson:

- Cutoff **V15 = 120 cc**
- Volume intestinale = **single anse intestinali**

Baglan KL et al, IJROBP, 52:176–183, 2002

Robertson JM et al, IJROBP, 70:413–418, 2008

INTESTINO TENUE

Correlazione dose-volume - Tossicità acuta

- **Roeske et al**: simile modello di rischio basato su un “**volume soglia**”, solo quantitativamente diverso da quello di Baglan-Robertson (valori assoluti di volume notevolmente maggiori per ogni livello di dose)
- Cutoff **$V_{45} = 195$ cc**
- Volume intestinale = **intera cavità peritoneale**

INTESTINO TENUE

CONSTRAINTS DOSE/VOLUME

ENDPOINT	CONSTRAINTS	RISCHIO	VOLUME
Tossicità acuta grado ≥ 3 (con CHT combinata)	V15 < 120 cc	< 10%	singole anse intestinali
Tossicità acuta grado ≥ 3 (con CHT combinata)	V45 < 195 cc	< 10%	intera cavità peritoneale

INTESTINO TENUE

CONSTRAINTS DOSE/VOLUME

Fiorino et al:

ENDPOINT: Tossicità acuta \geq G2 (RTOG)

cavità peritoneale – PTV / intera cavità peritoneale

V50 Gy < 35 cc / 100 cc

V45 Gy < 100 cc / 250 cc

V40 Gy < 150 cc / 350 cc

V30 Gy < 300 cc / 500 cc

Minore influenza della motilità intestinale rispetto alla delineazione delle singole anse.

INTESTINO TENUE

CONSTRAINTS DOSE/VOLUME

Devisetty et al (*Radiother Oncol*, 2009;93:298-31):

- Analisi della correlazione tra i parametri dose/volume e la tossicità acuta in pazienti con **carcinoma anale** trattati con IMRT+ chemioterapia
- L'unico parametro statisticamente significativo associato con una tossicità GI significativa era il volume di intestino tenue che riceveva 30 Gy

V30 Gy \leq 450 cc (intera cavità peritoneale)

DeFoe et al (*Oncology*, 2013;85:1-7):

- Associazione della **V30** (310 cc) e della **V40** (70 cc) con la tossicità acuta

INTESTINO TENUE

Correlazione dose-volume - Tossicità tardiva

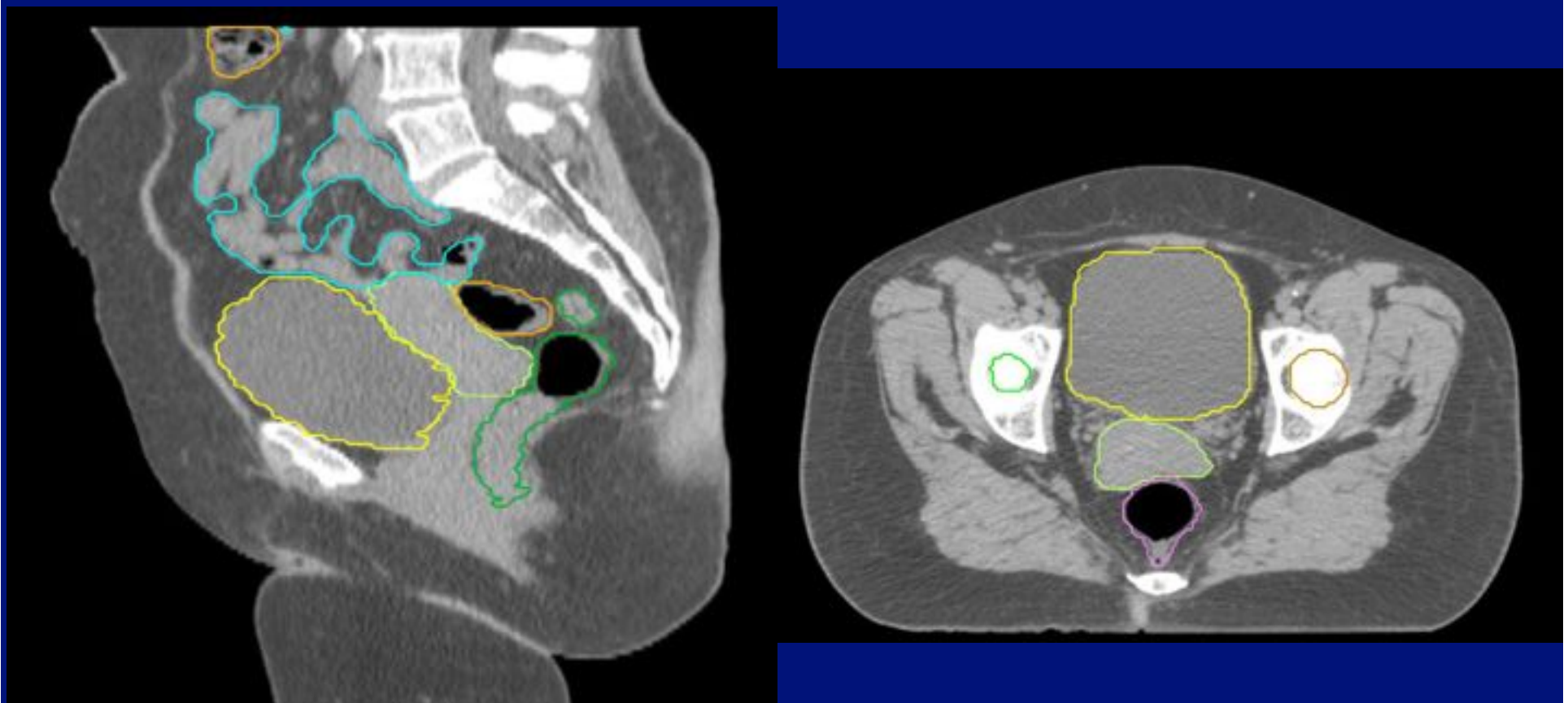
- Anche la tossicità tardiva sembra essere correlata al parametro dose-volume (come già riportato da Emami)
- I constraints dose/volume studiati prevalentemente per la tossicità acuta, probabilmente riducono anche il rischio di tossicità tardiva (anche se tale correlazione non è ben stabilita)
- Il volume di intestino che riceve **dosi più alte** deve essere ridotto al **minimo possibile**

INTESTINO TENUE

Fattori che influenzano la tossicità:

- la **chemioterapia concomitante** è associata con un più alto rischio di **tossicità acuta**
- una **pregressa chirurgia addominale** è associata con un più alto rischio di **tossicità tardiva** (anche per la minore possibilità di dislocare le anse intestinali dalla pelvi)

VESCICA



- variabilità del volume legata al riempimento
- mobilità legata al posizionamento, alla respirazione, al riempimento intestinale
- il trigono può essere difficile da identificare sulla TC

VESCICA

endpoints

- Sintomi clinici acuti (comparsa dopo circa 20 Gy)
- Sintomi a lungo termine attribuibili a **danno globale**: disuria, frequenza, urgenza, contrattura, spasmo, flusso ridotto, incontinenza
- Sintomi da **danno focale**: ematuria, fistola, ostruzione, ulcerazione e necrosi

VESCICA

Non esistono modelli quantitativi che descrivano adeguatamente la tossicità tardiva dopo RT:

- mancanza di una chiara correlazione dose-risposta per l'irradiazione dell'intera vescica
- variabilità del volume vescicale durante il trattamento
- non è chiaro se si debbano utilizzare differenti set di parametri per i differenti tipi di tumore trattati (prostata, vescica, ginecologici) o in presenza di diverse comorbidità

VESCICA

- Comportamento misto parallelo-seriale
- Una tossicità severa è stata riportata per dosi elevate (>70 Gy) che si raggiungono soltanto nel trattamento della prostata e che interessano solo una piccola parte della vescica, suggerendo un comportamento prevalentemente “seriale” (importanza degli “hot spots” > 78 Gy)
- probabile maggiore sensibilità di alcune regioni (trigono)

VESCICA

EMAMI et al, 1991 (tossicità tardiva)

Endpoint: contrattura e riduzione di volume della vescica

TD 5/5 65 Gy (intero organo)

TD 50/5 80 Gy (intero organo)

VESCICA

- Per dose massima alla vescica < 60-65 Gy un danno globale è raro
- Se piccoli volumi di vescica ricevono 60-65 Gy si ha un basso tasso di complicanze gravi
- Se la **dose all'intera vescica** è limitata a 30-50 Gy il danno globale è raro, se la dose si avvicina a **50-60 Gy** il rischio di danno globale aumenta e si può avere una tossicità urinaria severa anche se la dose massima è bassa

VESCICA

CONSTRAINTS DOSE/VOLUME

ENDPOINT	CONSTRAINTS	RISCHIO
Tossicità tardiva RTOG grado ≥ 3	D max < 65 Gy	< 6%
Tossicità tardiva RTOG grado ≥ 3	V65 $\leq 50\%$ V70 $\leq 35\%$ V75 $\leq 25\%$ V80 $\leq 15\%$ (studio RTOG 0415)	

VESCICA

CONSTRAINTS DOSE/VOLUME

Nel trattamento radiante del carcinoma del canale anale:

dose prescritta al PTV < 60 Gy

CONSTRAINTS CONSIGLIABILI:

- Dmax < 65 Gy
- V60 < 50%

VESCICA

FATTORI CHE INFLUENZANO LA TOSSICITA'

- Tossicità tardiva correlata con quella acuta e con la morbidità GU presente prima della RT
- Pregressa chirurgia (TURBP, prostatectomia, isterectomia, biopsia)
- Chemioterapia concomitante
- Frazionamento

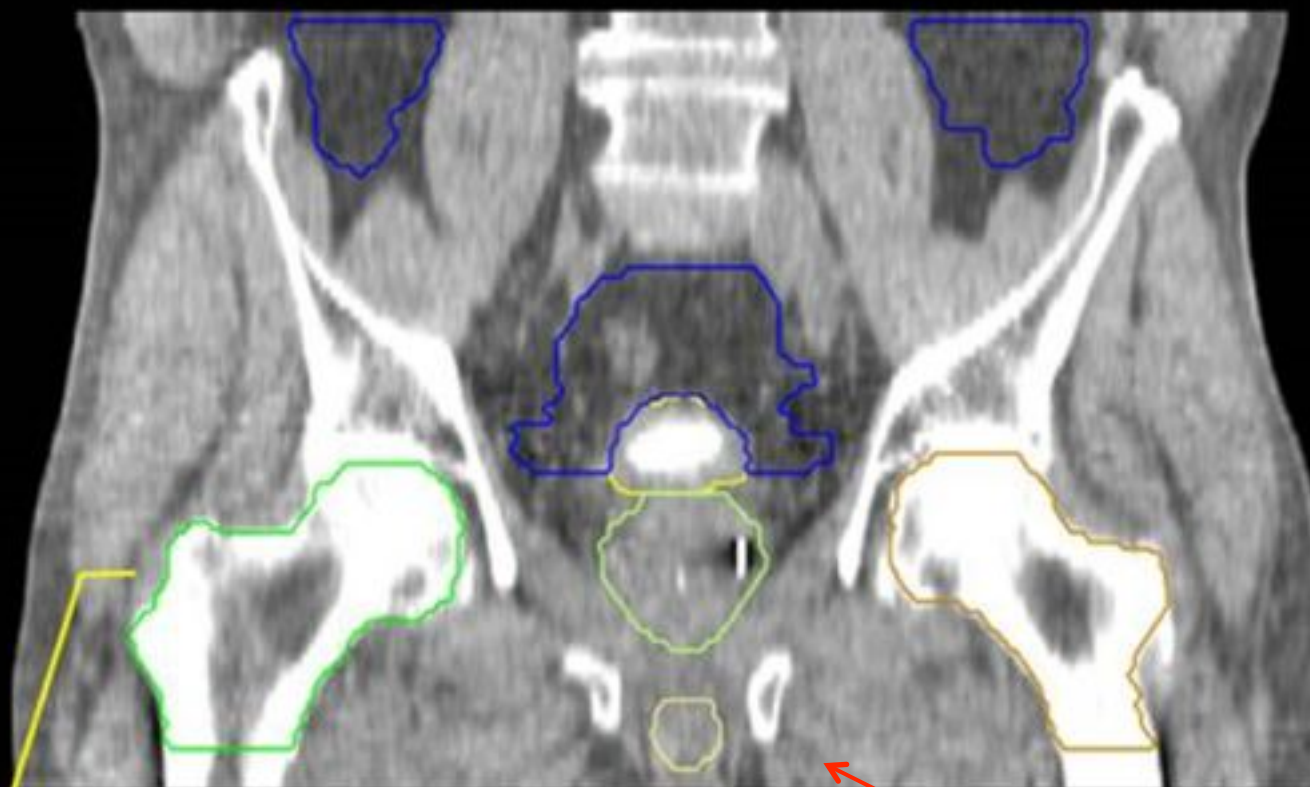
TESTE FEMORALI

TESTE FEMORALI

endpoints

- Possibili fratture delle ossa pelviche come effetto tardivo della radioterapia della pelvi (sacro, branca ileo-pubica, collo femorale)
- Protrusione acetabolare
- Necrosi avascolare della testa femorale

- PenileBulb
- Bladder
- Prostate
- Femur_L
- Femur_R
- BowelBag



Coronal

Femur_R and Femur_L include the proximal femur, not just the ball of the femur

lowest level of ischial tuberosities, this is where the Rectum, Femur_L, and Femur_R start

TESTE FEMORALI - constraints

I constraints di dose per le teste femorali non sono ben stabiliti.

EMAMI et al, 1991

Endpoint: necrosi

TD 5/5	52 Gy	intero organo
TD 50/5	65 Gy	intero organo

BEDFORD et al, 2000

V 52 < 10%

La pratica clinica suggerisce che piccoli volumi della testa femorale possono tollerare dosi più alte (>55-60 Gy), denotando un comportamento funzionale di tipo “parallelo”

TESTE FEMORALI

Baxter NN et al (JAMA, 2005 Nov23;294(20):2587-93):

- studio retrospettivo da dati del registro del SEER su 6428 donne in totale
- aumentato rischio di fratture pelviche (soprattutto dell'anca) nelle donne con età ≥ 65 anni sottoposte a RT della pelvi (rispetto alle donne non trattate con RT)
- nelle pazienti con carcinoma del canale anale:
tasso di fratture a 5 anni del 14% vs 7.5%

APPARATO GENITALE

BULBO PENIENO

La porzione del bulbo spongioso del pene immediatamente inferiore al diaframma urogenitale

PenileBulb has a rounded shape

GU:

- Rectum
- BowelBag

GU/GI:

- PenileBulb
- Bladder
- SeminalVesc
- Prostate
- Femur_L
- Femur_R

GI:

- Small Bowel
- AnoRectumSig
- Colon
- Mesorectum

PenileBulb is round and posterior to the urethra. On MRI, bright on T2.

Do not extend the penile bulb anteriorly into the shaft or pendulous portion of the penis.

14

Gay HA - RTOG . IJROBP, 83, 3, e353-e362, 2012

BULBO PENIENO

- Alcuni studi hanno riportato una correlazione tra la dose ricevuta dal bulbo penieno e le alterazioni della funzione sessuale (soprattutto impotenza)
- Non è certo che il bulbo penieno sia il componente critico dell'apparato erettile, essendo probabilmente coinvolte nella tossicità diverse strutture (fasci neurovascolari, corpi cavernosi), ma può essere utilizzato come surrogato
- I dati della letteratura suggeriscono comunque di risparmiare il bulbo, almeno parzialmente, **senza compromettere l'adeguata copertura del PTV**

BULBO PENIENO

CONSTRAINTS DOSE/VOLUME

Dose mediana > 52 Gy:

aumentato rischio di disfunzione erettile

CONSTRAINTS CONSIGLIATI

dose media al 95% del bulbo penieno < 50 Gy

D70 < 70 Gy

D90 < 50 Gy

BULBO PENIENO

FATTORI CHE INFLUENZANO IL RISCHIO DI DISFUNZIONE ERETTILE:

- Diabete
- Fumo
- Ipertensione
- Fattori psicologici
- Età

Scala di tossicità consigliata:

IIEF (International Index of Erectile Function)

GENITALI ESTERNI

- E' consigliabile delinearli durante la pianificazione:
 - pene e scroto nel maschio
 - vulva nella femmina
- E' possibile limitare la tossicità a carico di tali strutture, soprattutto in IMRT, ponendo dei constraints di dose
- In letteratura non sono riportati constraints ben definiti, si può fare riferimento a quelli utilizzati nel protocollo RTOG 0529 ($V_{40} < 5\%$, $V_{30} < 35\%$, $V_{20} < 50\%$)
- La copertura del PTV è da considerare comunque prioritaria rispetto ai constraints sui genitali

GONADI

Nell'uomo:

dosi di 1 Gy: azoospermia temporanea

dosi > 1.5 Gy: rischio di azoospermia irreversibile

Nella donna:

dose media per la sterilità intorno a 5 Gy

insufficienza ovarica permanente con dosi > 24 Gy

- I pazienti dovrebbero essere adeguatamente informati sul rischio di sterilità e sulla possibilità di conservazione dello sperma o degli ovociti.
- Terapia sostitutiva ormonale nelle donne giovani

TOSSICITA' EMATOLOGICA

- Più del 40% del midollo osseo è contenuto nelle ossa pelviche
- Diversi autori hanno valutato la possibile correlazione dose-volume per il midollo osseo pelvico
- **V 10 e V 20**
- Una **V10 \geq 90 %** a carico delle ossa pelviche è associata con tossicità ematologica \geq G2
- In IMRT opportuno delineare le **creste iliache** dal limite superiore delle teste femorali in su e porre dei constraints di dose (RTOG 0529)

Fiorino et al, Radiother Oncol, 93:153-167, 2009
Mell LK et al, IJROBP, 70:1431-7, 2008

SCALE DI TOSSICITA'

- **NCI - CTCAE** (Common Terminology Criteria for Adverse Events): non distingue effetti acuti e tardivi ed è applicabile a tutte le modalità terapeutiche
- Scala **RTOG** tossicità acuta e tossicità tardiva
- **SOMA-LENT** (Subjective, Objective, Management, Analytic - Late Effects Normal Tissues)
- Valutazione soggettiva da parte del paziente (questionari di valutazione **QOL**)

TOSSICITA' ATTESA - ACUTA

- **Gastrointestinale**
 - nausea
 - **diarrea**
- **Rettale**
 - proctite acuta
- **Genitourinaria**
 - cistite
- **Cutanea**
 - **dermatite perineale**
- **Ematologica**
 - **leuco-piastrinopenia**
- **Apparato genitale femminile**
 - **vulvo-vaginite**

TOSSICITA' ACUTA **Grado 3 +** (CTCAE)

	RTOG 9811 RT/5-FU+MMC arm	RTOG 9811 RT/5-FU+CDDP arm	RTOG 0529 DP-IMRT/5-FU+MMC
Cutanea	48%	41%	23%
GI	36%	46%	21%
GU	3%	3%	2%
Ematologica	61%	42%	58%
Globale	87%	83%	83%

Ajani et al, JAMA, April 23/30, 2008—Vol 299, No. 16

Kachnic LA et al, IJROBP, 2013;86(1): 27-33

TOSSICITA' ACUTA

- In oltre l'80% dei casi è necessaria una **interruzione del trattamento** di solito a causa della tossicità cutanea o ematologica
- Vi è evidenza in letteratura che le interruzioni del trattamento possono compromettere l'efficacia dello stesso (*Ben-Josef E, J Clin Oncol., 2010*)
- Pertanto non è consigliata una pausa programmata (split) in quanto, pur riducendo la tossicità, può compromettere i risultati clinici
- L'eventuale interruzione di necessità deve essere la più breve possibile e avvenire preferibilmente dopo la IV settimana di trattamento (36 Gy)

TOSSICITA' ATTESA - TARDIVA

- **Gastrointestinale**

- **occlusione intestinale**
- diarrea cronica
- fistola
- ulcerazione
- sanguinamento
- perforazione
- malassorbimento

- **Ano-rettale**

- **saltuario sanguinamento**
- aumentata frequenza ed urgenza alla defecazione
- **incontinenza**
- **stenosi**
- ulcera anale
- fistola

TOSSICITA' ATTESA - TARDIVA

- **Cutanea**
 - dermatite perineale cronica
 - teleangectasie
 - fibrosi perineale
- **Genitourinaria**
 - saltuario sanguinamento
- **Apparato genitale femminile**
 - dispaurenia
 - **stenosi vaginale**
 - sterilità
- **Apparato genitale maschile**
 - impotenza
 - sterilità

TOSSICITA' TARDIVA **Grado 3 +** (RTOG)

	RTOG 9811 RT/5-FU+MMC arm	RTOG 9811 RT/5-FU+CDDP arm
Cutanea	3%	2%
GI	3% (G2+ 12%)	2% (G2+ 7%)
GU	0.5%	0.5%
Tessuto sottocutaneo	1%	1%
Altre	4%	5%
Globale	11%	10%

TOSSICITÀ TARDIVA (CTCAE)

	3D-CRT		IMRT/Tomotherapy	
	G 0/1	G 2/3	G 0/1	G 2/3
GU (disuria)	97.3 %	2.7 %	97.1 %	2.9 %
GI (incontinenza)	94.6 %	5.4 %	100 %	0 %
Genitale femm. (atrofia mucosa vaginale)	83.8 %	16.2 %	83.8 %	16.2 %
Genitale masch. (impotenza)	100 %	0 %	100 %	0 %



Grazie per l'attenzione