



Orbitopatia di Graves



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Mattia F. Osti
*UOC di Radioterapia Oncologica
Facoltà di Medicina e Psicologia,
Sapienza Università di Roma
Azienda Ospedaliera Sant'Andrea*



Orbitopatia di Graves



- Origine autoimmune (tireopatia)
- Patogenesi: infiltrato di linfociti che stimolano l'attivazione dei fibroblasti → secrezione di matrice (glicosaminoglicani) + edema interstiziale
- Si presenta con infiammazione, espansione dei tessuti retro-orbitari e ipertrofia dei muscoli extra-oculari.
- Sintomi e segni: proptosi, diplopia, retrazione palpebrale, iperemia congiuntivale, ecc.



Orbitopatia di Graves



FASE
ATTIVA



Inflammation with
activation of
lymphocytes and fibroblasts



Preferibile:
Terapia medica (corticosteroidi)
Radioterapia

FASE
INATTIVA



Fibrosi



Preferibile:
Chirurgia



Roma, 9-12 novembre 2017

Radioterapia: Azione



ITALIAN CHAPTER



- Meccanismo anti-infiammatorio e immunologico aspecifico contro linfociti e fibroblasti in fase attiva
(↑↑↑ radiosensibilità)
- Forme moderate-severe
+/- corticosteroidi per via sistemica



Roma, 9-12 novembre 2017

Radioterapia: Tecnica



ITALIAN CHAPTER



- TC centraggio e maschera (mezzo di immobilizzazione)
- Pianificazione 3D
- Trattamento: LINAC (acceleratore lineare) fotoni x di energia 6 MV.



Radioterapia: Tecnica



- Due campi laterali (RT fasci esterni) angolati di circa $5-10^{\circ}$
- Dimensioni dei campi 4×4 – $5,5 \times 5,5$ cm
- Limiti:
 - superiore – tetto dell'orbita
 - inferiore – pavimento dell'orbita
 - anteriore – canto laterale dell'occhio
 - posteriore – apice del seno sfenoidale

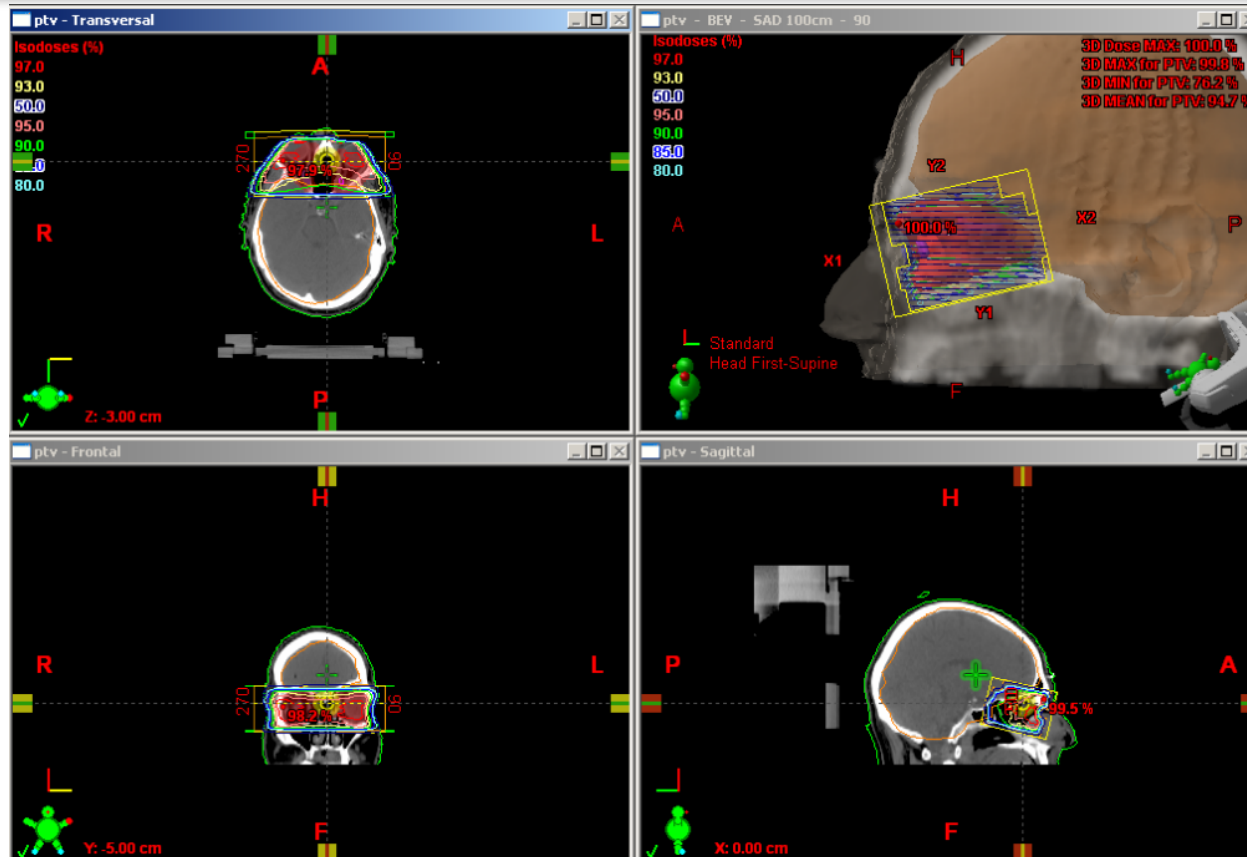


Radioterapia: Tecnica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



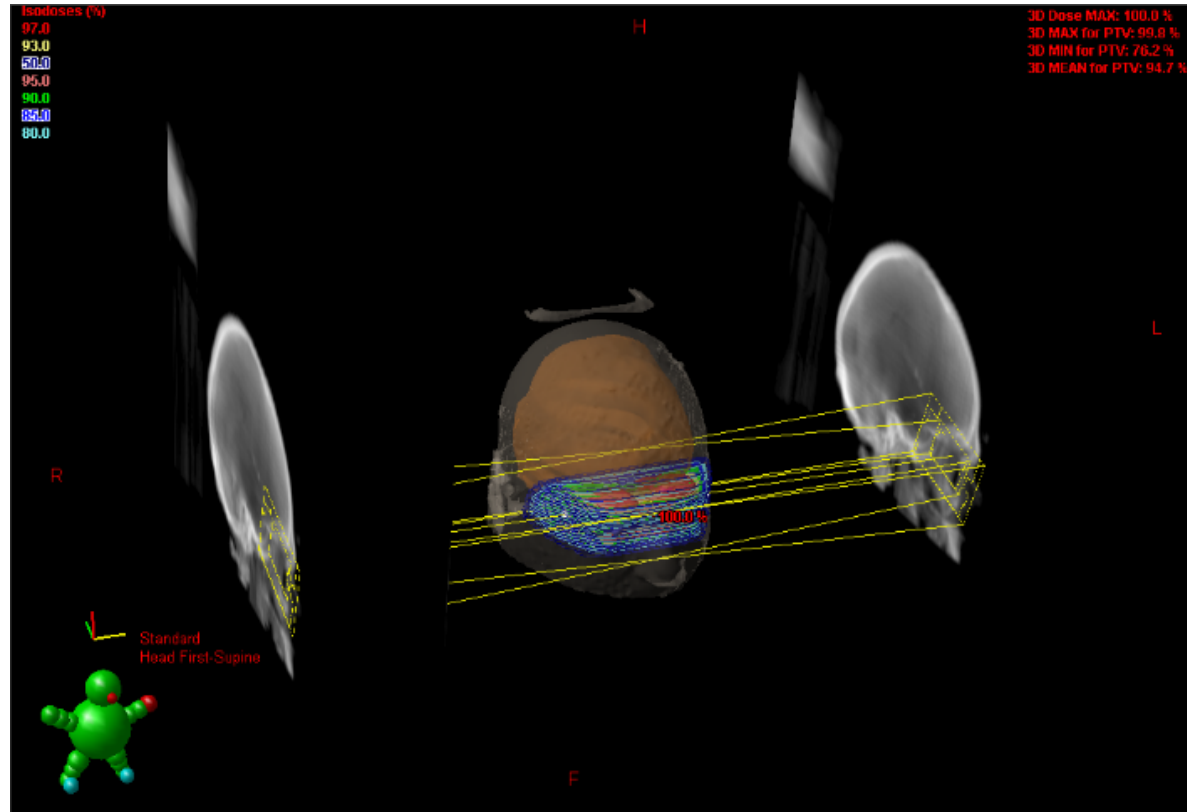


Radioterapia: Tecnica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



Radioterapia: Efficacia



ITALIAN CHAPTER

Radioterapia orbitale vs. controllo

Studio	Anno	Tipo	Nr. Pz	Trattamento	OG	Risposta favorevole 6-12 mesi	Tipo risposta
<i>Prummel et. al</i>	2004	Trial randomizzato Doppio-cieco	88 44 44	RT 20 Gy vs. falsa RT	Lieve-moderata	23/44 (53%) vs. 12/44 (27%)	Diplopia (+) e motilità oculare (++) Proptosi (-)
<i>Gorman et. al</i>	2003	Trial prospettico randomizzato Doppio-cieco	42	RT 20 Gy vs. falsa RT	Lieve-moderata	No differenze significative tra le orbite	Proptosi e ipertrofia muscolare (+) nell' orbita trattata (12 mesi)
<i>Mouritis et. al</i>	2000	Trial randomizzato Doppio-cieco	60 30 30	RT 20 Gy vs. falsa RT	Moderata-severa	18/30 (60%) vs. 9/29 (31%)	Diplopia (++) Edema e Proptosi (-)

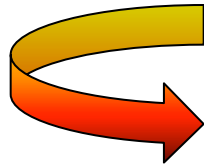


Radioterapia: Efficacia



RT + corticosteroidi vs. RT o corticosteroidi

Trattamento combinato: Risposta favorevole



RT + Corticosteroidi 50-70%

RT + Corticosteroidi ev 87%

RT + Corticosteroidi os 65%



Radioterapia: Efficacia



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

RT + corticosteroidi vs. RT o corticosteroidi

Studio	Anno	Tipo	Nr. Pz	Trattamento	OG	Risposta favorevole 6-12 mesi	Tipo risposta
<i>Bartalena et. al</i>	1983	Trial prospettico randomizzato	48 36 12	RT 20Gy+ CS vs. CS sis.	Lieve-moderata	26/36 (71%) vs. 4/12 (33%)	Tessuti molli (++) Proptosi (+)
<i>Marocci et. al</i>	1991	Trial prospettico randomizzato	30 15 15	RT 20Gy +CS vs. RT 20Gy	Fase attiva	9/15 (69%) vs. 5/15 (38%)	Tessuti molli e ispessimento muscolare (++)
<i>Ng et. al</i>	2005	Trial prospettico randomizzato Doppio-cieco	16 8 8	RT 20Gy+ CS vs. CS sis.	Moderata-severa	7/8 (88%) vs. 2/8 (25%)	Tessuti molli e motilità oculare (+) Proptosi (-)



Roma, 9-12 novembre 2017

Radioterapia: Efficacia



ITALIAN CHAPTER

- Pochi studi recenti: piccoli gruppi di pazienti, retrospettivi.
Studio retrospettivo: 121 pz trattati con RT 20 Gy in 10 frazioni da 2 Gy/die.
- 95% trattati con corticosteroidi ev + RT
- Risultati a 12 mesi con TC e visita oculistica:
Lieve riduzione volume dei tessuti retro-bulbari e dell'ispessimento dei mm. retti, lieve miglioramento dei sintomi e segni. Miglioramento della congiuntivite e della lacrimazione.
Tossicità: solo 3 casi di cataratta.

J Ocul Biol Dis Inform 2010



Roma, 9-12 novembre 2017

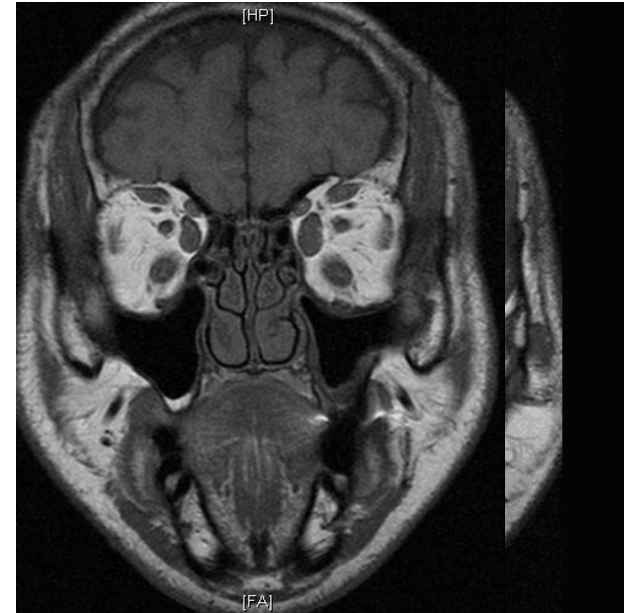
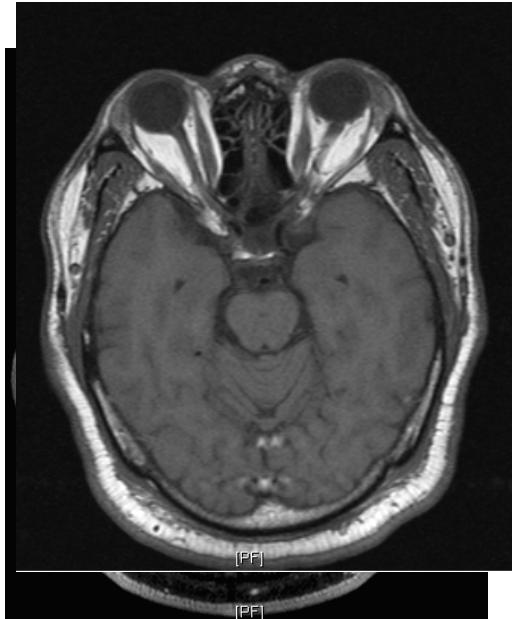
Radioterapia: Efficacia



ITALIAN CHAPTER

- Uomo, 51 anni, sottoposto ad intervento chirurgico 1 anno prima di eseguire trattamento RT; 20 Gy in 10 frazioni da 2 Gy/die per 2 settimane.

Dopo 9 mesi dalla RT





Roma, 9-12 novembre 2017

Radioterapia: Efficacia

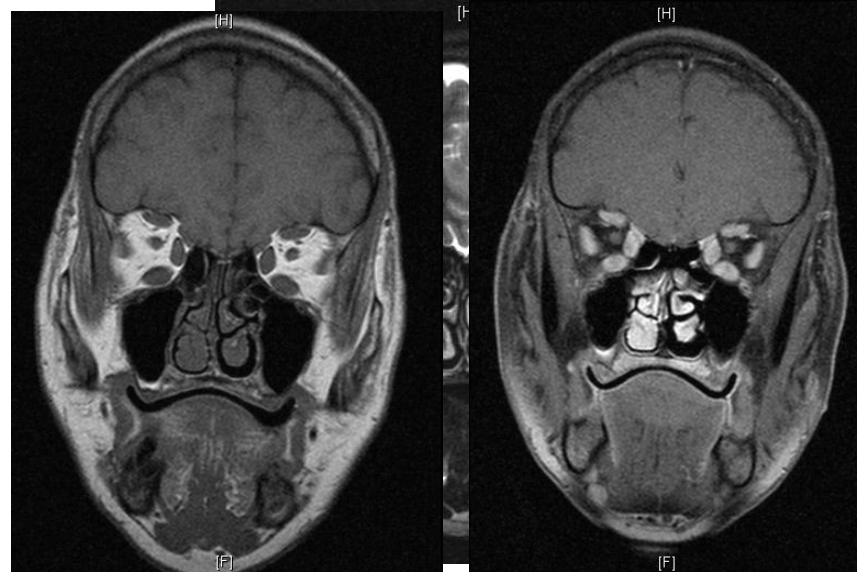
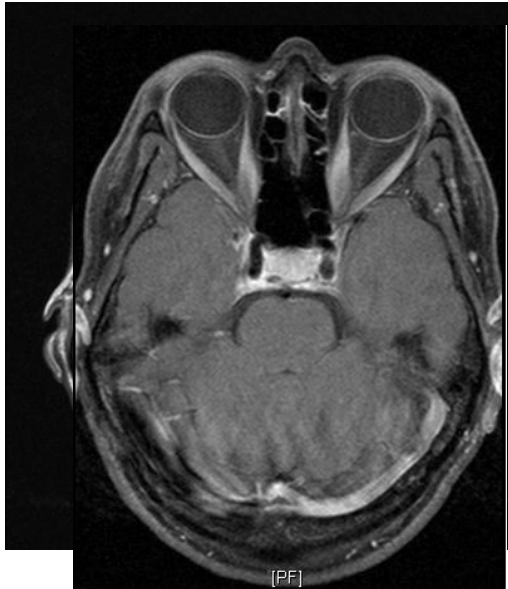


ITALIAN CHAPTER

- Donna, 58 anni, RT 20 Gy in 10 frazioni da 2 Gy/die + corticosteroidi e.v. Da CAS 5 a CAS 3.

Dopo 12 mesi dalla RT

Prima di RT





Roma, 9-12 novembre 2017

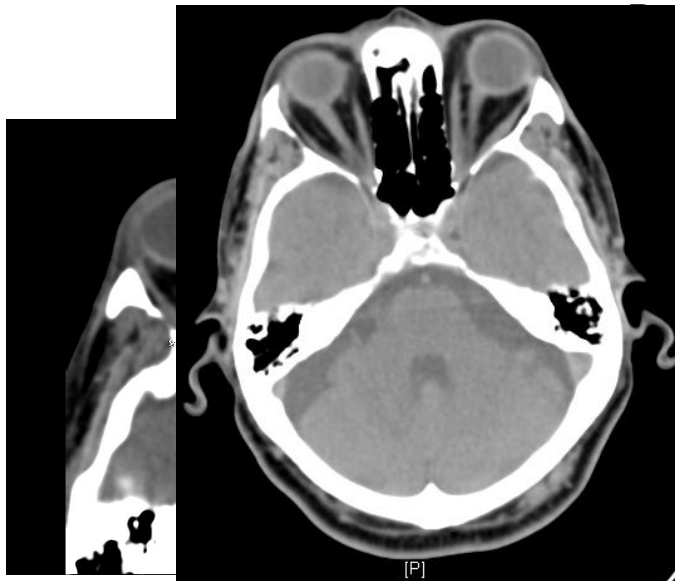
Radioterapia: Efficacia



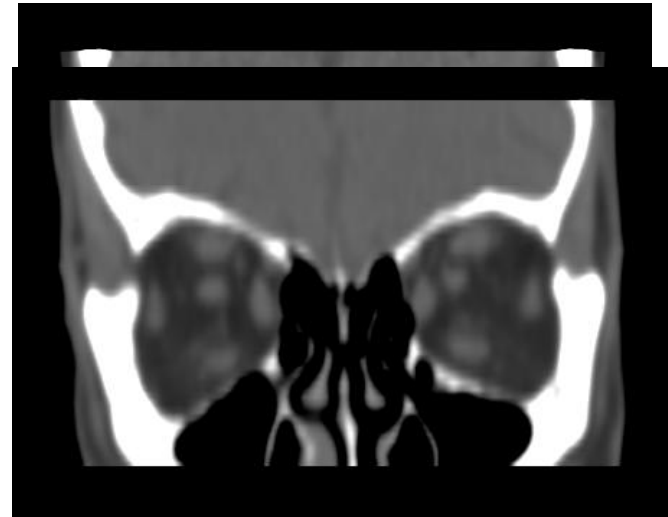
ITALIAN CHAPTER

- Uomo, 69 anni, RT 20 Gy in 10 frazioni da 2 Gy/die + corticosteroidi e.v. Da CAS 7 a CAS 1.

Prima di RT



Do 6 mesi dalla RT





Roma, 9-12 novembre 2017

Radioterapia: Efficacia



ITALIAN CHAPTER



- **Funzionalità oculare:**
Miglioramento della motilità oculare e della diplopia; tessuti molli: riduzione dell'edema e della retrazione palpebrale. Miglioramento dei sintomi soggettivi.
- Proptosi e ipertrofia dei muscoli extra-oculari rispondono meno al trattamento RT



Radioterapia: Frazionamenti



- Frazionamento standard 20 Gy in 10 frazioni da 2 Gy/die per 5 giorni/settimana per 2 settimane.
- Altri frazionamenti

20 Gy in 10 frazioni da 2 Gy/settimana

10 Gy in 10 frazioni da 1 Gy/settimana



Radioterapia: Frazionamenti



Roma, 9-12 novembre 2017

ITALIAN CHAPTER

Studio	Anno	Tipo	Nr. Pz	Trattamento	OG	Risposta favorevole 6-12 mesi	Tipo risposta
<i>Gerling et. al</i>	2003	Trial prospettico randomizzato Doppio-cieco	86	RT 2.4Gy-0.3x8 vs. RT 16Gy- 2x8	Moderata-severa	No differenze significative	Miglioramento dei sintomi soggettivi
			43				
			43				
<i>Kahaly et. al</i>	2000	Trial randomizzato Mono-cieco	18	RT 1Gy/s -20Gy	Moderata-severa	12/18 (67%) vs. 13 (59%) vs. 12 (55%)	Miglioramento dei segni e sintomi nel gruppo I con meno tossicità
			22	vs. 1Gy/g- 10Gy			
			22	vs. 2Gy/g- 20Gy			



Radioterapia: Frazionamenti



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Studio prospettico non randomizzato 18 pz

Pazienti: 9 pz: RT 1 Gy/sett, tot 10 Gy in 10 sett.

9 pz: RT 1 Gy/sett, tot 10 Gy in 10 sett. + steroidi

Risultati:

- Riduzione della diplopia, lacrimazione, iperemia;
- Non miglioramento della fotofobia
- Proptosi ridotta in 13/32 pz (40%)
- Riduzione dell'ispessimento muscolare, soprattutto mm. retti mediali e superiori.

Cardoso et. al, *Int J Rad Onc Biol Phys* 2011



Roma, 9-12 novembre 2017

Radioterapia: Tossicità



ITALIAN CHAPTER



- Acuta: entro 90 giorni dalla RT (congiuntivite e aumentata lacrimazione, soprattutto G1-G2 sec. RTOG)
- Tardiva: dopo 3 mesi dalla RT
 - ❖ Cataratta → circa 10%
 - ❖ Retinopatia → circa 1%
 - ❖ Secondi Tumori → Nessuna evidenza



Roma, 9-12 novembre 2017

Radioterapia: Tossicità



ITALIAN CHAPTER



Secondi tumori

Ad oggi non sono stati osservati anche in studi con follow up molto lungo:

- 311 pz; FU di 21 anni (Marquez et al. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001)
- 250 pz; FU di 31 anni (Schaefer et al. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002)

Pz. sottoposti a RT 20 Gy: rischio teorico di neoplasia 0.3-1.2%
(Snijders-Keilhoz et al. *Radiother Oncol* 1996; Blank et al.
Radiother Oncol 1996)



Roma, 9-12 novembre 2017

Radioterapia: Tossicità



ITALIAN CHAPTER



Cataratta

- Polare posteriore (cristallino: organo radiosensibile; riceve il 5-10% della dose, constraint 10 Gy); i corticosteroidi possono causare cataratta subcapsulare posteriore.
- Pz con età > 60 anni sviluppano cataratta senile.
- Meno effetti collaterali con frazionamenti 1Gy/sett per 20 sett.



Roma, 9-12 novembre 2017

Radioterapia: Tossicità



ITALIAN CHAPTER



Retinopatia: tossicità rara che compare dopo 6-36 mesi dal termine della radioterapia.

- **Controindicazioni** relative a RT: Diabete ed ipertensione con compromissione retinica prima di RT.
- % aumentate in caso di errori di calcolo della dose



Roma, 9-12 novembre 2017

Nostra esperienza



ITALIAN CHAPTER



- Numero totale: 40 pazienti;
- Dicembre 2008 - Dicembre 2016
- 20 maschi e 20 femmine
- Età media 56 anni (range 39-73 anni)
- OG moderata-severa, fase attiva (solo un pz. con CAS 1 ma presentava diplopia costante grave)
- RT 20 Gy in 10 frazioni da 2 Gy/die + corticosteroidi per via sistemica.
- Follow up con visita oculistica e TC/RM orbite a 3, 6 e 12 mesi.



Roma, 9-12 novembre 2017

Nostra esperienza



Totale 40 pz con OG
moderata-grave
trattati con RT 2 Gy x
10 = 20 Gy



56 mesi di
FUP
mediano
(1-96,2)

20 M e 20 F
Età media 56 anni
(range 39 - 73)



	No. pts (% of tot)
Mean age (years)	56
Range (years)	39-76
Gender	
- Male	20 (50)
- Female	20 (50)
Smoking	21 (52.5)
- Current	19 (47.5)
- No	4 (1)
Diabetes	18 (45)
Hypertension	
Active hyperthyroidism pre-RT	16 (40)
- Yes	24 (60)
- No	21 (52.5)
Surgical thyroid resection	28 (6-303)
Duration of orbitopathy (mo)	5 (range 1-7)
Mean CAS* pre-RT	
Range	6 (15)
Mild GO (CAS 1-3)	27 (67.5)
Moderate GO (CAS 4,5)	7 (17.5)
Severe GO /CAS 6,7)	

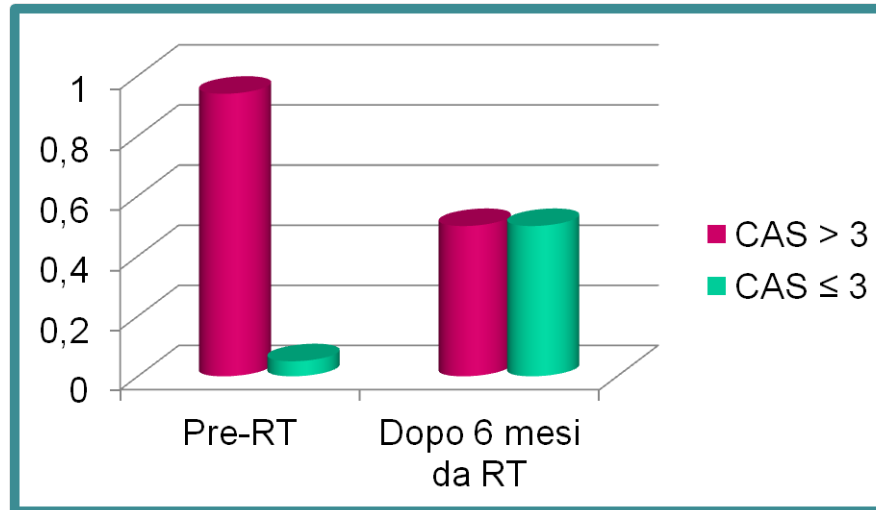
*CAS: Clinical activity score



Nostra esperienza



- Risposta favorevole a 6 mesi circa 50%





Nostra esperienza



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Sintomi e segni prima e dopo RT

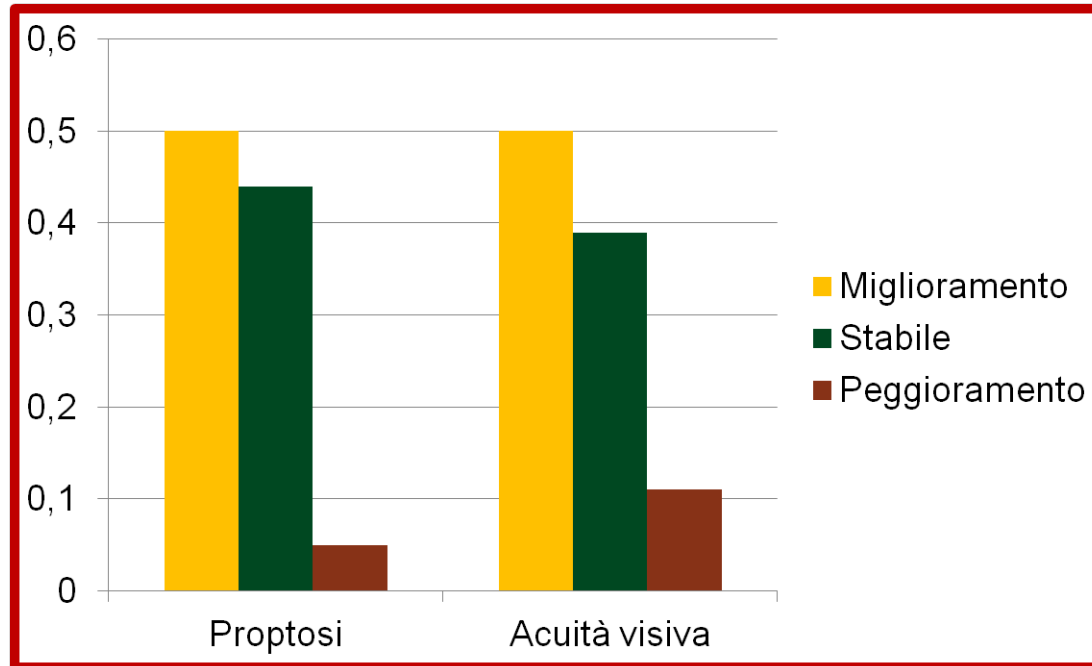
	Baseline	3-6 months after RT	1 year after RT	Resolution of symptom at 1 year (%)
Features with orbitopathy*				
No. Pts (% of tot)				
Median CAS	5	4	3	-
Mean Proptosis (mm)	117 (range 105-136)	117 (range 105-135)	117 (range 105-135)	-
Active disease (CAS≥4)	34 (85)	23 (57.5)	17 (42.5)	42.5
Conjunctival injection	36 (90)	30 (75)	33 (82.5)	7.5
Eyelid oedema	36 (90)	32 (80)	23 (57.5)	32.5
Lachrymation	34 (85)	28 (70)	21 (52.5)	32.5
Eyes movements impairment	33 (82.5)	26 (65)	16 (40)	42.5
- None / incostant/ constant	8 (20)/ 18 (45)/ 14 (35)	14 (35)/ 15 (37.5)/ 11 (27.5)	21 (52.5)/ 13 (32.5)/ 6 (15)	32.5/ -12.5/ -20
Photofobia	33 (82.5)	31 (77.5)	30 (75)	7.5
Diplopia	32 (80)	26 (65)	19 (47.5)	32.5
Eyelid hyperaemia	32 (80)	26 (65)	21 (52.5)	27.5
Itching	30 (75)	26 (65)	23 (57.5)	17.5
Chemosis	29 (72.5)	30 (75)	19 (47.5)	25
Plica oedema	28 (70)	21 (52.5)	18 (45)	25
Grit sensation	27 (67.5)	20 (50)	21 (52.5)	15
Orb. Pain / orb. pain during movements	13 (32.5)/ 14(35)	13 (32.5)/ 13 (32.5)	7 (17.5)/ 9 (22.5)	15/ 12.5
Orb. Pain(grade≥2)/ orb. pain during movements (grade≥2)	7 (17.5)/ 10(25)	4 (10)/ 8 (20)	5 (12.5)/ 5 (12.5)	5/ 12.5
* of any grade if not specified				



Nostra esperienza



- Proptosi e acuità visiva





Roma, 9-12 novembre 2017

Nostra esperienza



ITALIAN CHAPTER



- *TOSSICITA' RT-CORRELATA*

Acuta: congiuntivite G1-G2 nel 33% (6/18 pz) e G3 (1/18 pz) nel 5% e alopecia transitoria nel 5% (1/18 pz) [sec. RTOG]

Tardiva: nessuna evidenza



Helical Tomotherapy FSR (Fractionated Stereotactic Radiosurgery) IMRT

Tecnica che porta ad una migliore copertura del target meno tossica per i tessuti sani circostanti (ghiandole lacrimali)

Più efficace nel ridurre l'esoftalmo rispetto alle tecniche convenzionali → riduzione ricadute



Conclusioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- La radioterapia è un trattamento efficace
- Miglioramento del quadro clinico e funzionale nei pazienti con Orbitopatia di Graves
- Blocca la progressione della malattia
- Maggiore efficacia se associata a corticosteroidi



Conclusioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- La radioterapia ha tassi di tossicità accettabili vista la natura benigna OG
- Con le nuove tecniche radioterapiche si raggiunge un migliore controllo della malattia con minore tossicità



Conclusioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Necessità di studi randomizzati con gruppi di pazienti rappresentativi che valutino meglio l'efficacia, i frazionamenti e le tossicità tardive.
- Risultati valutabili dopo lungo FU (> 24 mesi)



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Grazie per l'attenzione!