

La radioterapia retroorbitaria nella orbitopatia basedowiana

Gaia Francesca Maria Fazzino¹, Nicola Lanzo¹, Silvia Lepanto¹, Maria Laura Tanda¹⁻²

¹Endocrinologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria,

²S.C. Endocrinologia -Dipartimento di Medicina Specialistica, ASST-Settelaghi, Varese, Italia

Autore corrispondente: M L Tanda

E-mail maria.tanda@uninsubria.it

Introduzione

L'orbitopatia basedowiana (OB) è una malattia autoimmune associata nella maggior parte dei casi all'ipertiroidismo di Basedow-Graves' ed in una piccola percentuale di soggetti affetti da ipotiroidismo autoimmune o in assenza di disfunzione tiroidea. L'OB ha una prevalenza generale in Europa di 100- 300 casi /100.000 persone ed interessa il 20-40% di pazienti basedowiani, in forma moderato-grave nel 5% ed in forme ad alto rischio per la vista in meno del 2% dei casi. I glucocorticoidi per via endovenosa (intravenous glucocorticoids – ivGC rappresentano la prima linea di terapia delle forme moderato-gravi, seguiti dall'associazione ivGC + radioterapia orbitaria (RTO). Nonostante la riconosciuta efficacia, persiste una quota di pazienti scarsamente responsivi a tali trattamenti, per cui la ricerca clinica è attivamente impegnata nello sviluppo di terapie farmacologiche innovative che potrebbero associarsi o sostituire le terapie già consolidate.

Razionale per la radioterapia retroorbitaria

Il rationale della RTO risiede nella capacità di agire sui meccanismi scatenanti l'infiammazione orbitaria. L'iniziale efficacia della RTO si basa sulla radiosensibilità dei linfociti T attivi che determina una sterilizzazione dell'orbita riducendo l'infiammazione locale. L'effetto a lungo termine della RTO sembra derivare invece dalla modulazione dei componenti immunitari residenti che determinano il processo autoimmune alla base dell'OB. La RTO provoca anche differenziazione terminale del fibroblasto, importante target della reazione immune, inibendo quindi la produzione di glicosaminoglicani e l'adipogenesi.

Tipi di radioterapia

La tecnica più utilizzata in passato era la radioterapia a campi bilaterali opposti (LOF-Lateral Opposite Fields), dall'utilizzo semplice ma gravata da una disomogenea distribuzione della dose. L'introduzione della radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT) ha permesso di garantire migliore copertura e maggiore risparmio delle strutture anatomiche circostanti. Oggi sono disponibili tecniche più sofisticate quali la radioterapia ad intensità modulata (IMRT-intensity modulated radiation therapy), una forma avanzata di radioterapia conformazionale 3D a fasci multipli con la quale è possibile modulare l'intensità della dose in ogni punto del campo attraverso specifici algoritmi, e la radioterapia volumetrica dinamica (VMAT-volumetric modulated arc therapy) che, utilizzando fasci di radiazioni modulati erogati dall'esterno ad archi, permette un ulteriore guadagno in termini di precisione. Ancora scarsi i dati sulla radiochirurgia e sulla radioterapia stereotassica (Gamma e CyberKnife), analoghe in termini di efficacia e con possibile ulteriore riduzione degli effetti indesiderati.

Dosimetria

A partire dallo studio di Donaldson del 1973, il protocollo standard prevede la somministrazione di 20 Gy, suddivisi in 10 dosi da 200 rads per occhio, distribuite nell'arco di due settimane. Dosi più elevate sono gravate da maggiore rischio di effetti collaterali, senza vantaggi in termini di efficacia. In passato, sono stati proposti schemi con dosi frazionate di 1 Gy a settimana per un periodo di 20 settimane che hanno mostrato efficacia simile. Dosi inferiori (12-16 Gy), seppure efficaci sui tessuti molli, hanno dimostrato minor effetto sulla dismotilità.

Efficacia della radioterapia

Gli studi randomizzati hanno mostrato l'efficacia della RTO soprattutto sulla componente muscolare e nelle forme iniziali di OB, specie se in associazione a ivGC. La superiorità del trattamento combinato rispetto al solo trattamento con ivGC è stata documentata solo recentemente in un ampio studio retrospettivo, disegnato secondo i criteri EUGOGO [1]. Fattori prognostici di risposta alla terapia sono rappresentati dall'aumentato volume muscolare, comparsa o peggioramento di dismotilità e/o diplopia. Recentemente la RTO si è dimostrata utile anche in pazienti con OB di lunga durata, nella quale siano ancora presenti segni di attività a livello muscolare [2]. In assenza di studi randomizzati, l'efficacia sulla neurite ottica è meno chiara, ma studi retrospettivi sembrano indicare che il pretrattamento steroidi+RTO, migliori l'outcome della decompressione sulla proptosi e sulla diplopia. Pochi i dati sull'associazione con altri farmaci: in seconda linea RTO+azatioprina, non è risultato più efficace del solo immunosoppressivo. Un limite nell'analisi degli studi è dato oltre che dalla selezione dei pazienti, dal confronto tra soli due/tre schemi di trattamento. Dalla *network-metanalysis* di efficacia, recentemente proposta da Zhou, che ha messo a confronto in una singola analisi tutti i trattamenti disponibili, compresi i più recentemente sperimentati, emerge come ORT+ ivGC sia attualmente il più vantaggioso [3].

Indicazioni

Il maggior successo terapeutico è atteso in pazienti con OB moderato-grave in fase attiva di recente insorgenza o in progressione, con prevalente compromissione muscolare e/o diplopia [4]; nei casi di scarsa risposta o controindicazione alle alte dosi di ivGC; in presenza di neurite ottica nei pazienti responsivi al trattamento con ivGC, riducendo il rischio di successiva decompressione. Può essere indicata anche in casi di OB moderato-grave di lunga durata ma con persistenza di attività documentata dal grado di ispessimento muscolare, dalla presenza di dismotilità e diplopia (Tab1).

Effetti collaterali

Complicanze acute quali l'esacerbazione transitoria del coinvolgimento infiammatorio dei tessuti molli, possono essere prevenute dalla associazione con steroidi. I possibili effetti collaterali a lungo termine derivano dall'irradiazione dei tessuti a maggior attività metabolica come la retina e la lente. Diversi studi retrospettivi sugli effetti a breve e a lungo termine hanno documentato, in realtà, conseguenze molto limitate e relative ad un minimo rischio di cataratta e di retinopatia. La cobaltoterapia, ora non più in uso, espone al rischio, seppur non significativo, di cataratta, mentre il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa, specie se associate, sono correlate ad un maggior rischio di retinopatia lieve asintomatica. Il rischio teorico di sviluppo di neoplasie del distretto testa-collo non ha trovato riscontro in oltre 50 anni di pratica clinica. Tuttavia è ancora abitudine evitarne prudenzialmente l'uso nei soggetti molto giovani (Tab 2).

Tabella 1

**INDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA
RETROORBITARIA**

Malattia attiva con CAS ≥ 3 e proptosi

OB attiva di lunga durata

Prevalente compromissione muscolare

Insufficiente risposta a ivGC

Controindicazioni a ivGC ad alte dosi

Diplopia

Distropie

Neuropatia ottica

RTO: radioterapia orbitaria; CAS: clinical activity score; OB: orbitopatia basedowiana; ivGC: *intravenous glucocorticoids*.

Tabella 2

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE

Retinopatia diabetica preesistente

Iperensione non controllata

CONTROINDICAZIONI RELATIVE

Diabete mellito in assenza di retinopatia preesistente

Età <35 anni

Conflitti di interesse. Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana

Studi sugli animali. Gli autori non hanno eseguito studi sugli animali

Lecture Consigliate

- 1) Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, Esser J, Führer D, Eckstein A. (2017) *Combination Therapy of Intravenous Steroids and Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy.* *HormMetab Res.* Oct;49(10):739-747. doi: 10.1055/s-0043-116945.
- 2) Choi, J. H., & Lee, J. K. (2020). *Efficacy of orbital radiotherapy in moderate-to-severe active graves' orbitopathy including long-lasting disease: a retrospective analysis.* *Radiation oncology (London, England),* 15(1), 220. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01663-8>Nicosia 2019
- 3) Zhou, X., Zhou, D., Wang, J., & Chen, G. (2020). *Treatment strategies for Graves' ophthalmopathy: a network meta-analysis.* *The British journal of ophthalmology,* 104(4), 551–556. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313697>
- 4) Godfrey, K. J., & Kazim, M. (2018). *Radiotherapy for Active Thyroid Eye Disease.* *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery,* 34(4S Suppl 1), S98–S104. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001074>