



La radioterapia retroorbitaria nell'orbitopatia basedowiana

Gaia Francesca Maria Fazzino¹ · Nicola Lanzo¹ · Silvia Lepanto¹ · Maria Laura Tanda^{1,2}

Accettato: 17 aprile 2021 / Pubblicato online: 26 luglio 2022
© The Author(s) 2022

Introduzione

L'orbitopatia basedowiana (OB) è una malattia autoimmune associata nella maggior parte dei casi all'ipertiroidismo di Basedow-Graves e talora ad ipotiroidismo autoimmune o in assenza di disfunzione tiroidea. L'OB ha una prevalenza generale in Europa di 100–300 casi/100.000 persone, interessa il 20–40% di pazienti basedowiani, e si presenta in forma moderato-grave nel 5% dei casi e in forme ad alto rischio di cecità 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 possano associarsi o sostituire le terapie già consolidate.

Razionale per la radioterapia retroorbitaria

Il rationale della RTO risiede sua 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 in questo modo la produzione di glicosaminoglicani e l'adipogenesi.

✉ M.L. Tanda
maria.tanda@uninsubria.it

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

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

Tipi di radioterapia

La tecnica più utilizzata in passato era la radioterapia tecnica a campi bilaterali opposti (*Lateral Opposite Fields*, LOF), 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 a intensità modulata (*intensity modulated radiation therapy*, IMRT), 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 (*volumetric modulated arc therapy*, VMAT) 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 terapia

Gli studi randomizzati hanno mostrato l'efficacia della RTO soprattutto sulla componente muscolare e nelle forme ini-

Tabella 1 Indicazioni alla radioterapia retroorbitaria. *RTO*, radioterapia orbitaria; *CAS*, clinical activity score; *OB*, orbitopatia basedowiana; *ivGC*, intravenous glucocorticoids

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

ziali 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, e dalla 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 (Tabella 1).

Tabella 2 Controindicazioni all'uso della radioterapia retroorbitaria

Controindicazioni assolute
Retinopatia diabetica preesistente
Iperensione non controllata
Controindicazioni relative
Diabete mellito in assenza di retinopatia preesistente
Età <35 anni

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 a un contenuto rischio di cataratta e di retinopatia. La cobaltoterapia, attualmente non più in uso, espone al rischio, seppur non significativo, di cataratta, mentre il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa, specie se associati, sono correlate a un maggior rischio di retinopatia. Il rischio teorico di sviluppo di neoplasie del distretto testacollo non ha trovato riscontro in oltre 50 anni di pratica clinica. Tuttavia è ancora abitudine evitarne prudenzialmente l'uso nei soggetti molto giovani (Tabella 2).

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi dell'Insubria within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Gaia Francesca Maria Fazzino, Nicola Lanzo, Silvia Lepanto e Maria Laura Tanda 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 di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H et al (2017) Combination therapy of intravenous steroids and orbital irradiation is more effective than intravenous steroids alone in patients with Graves' orbitopathy. *HormMetab Res* 49(10):739–747
2. Choi JH, Lee JK (2020) Efficacy of orbital radiotherapy in moderate-to-severe active Graves' orbitopathy including long-lasting disease: a retrospective analysis. *Radiat Oncol* 15(1):220
3. Zhou X, Zhou D, Wang J, Chen G (2020) Treatment strategies for Graves' ophthalmopathy: a network meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 104(4):551–556
4. Godfrey KJ, Kazim M (2018) Radiotherapy for active thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 34(4S Suppl 1):S98–S104

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.