

# LA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE MALIGNHE DEL CANE E DEL GATTO (Parte prima) Principi di applicazione

M. MARTANO\*, E. MORELLO\*\*, P. BURACCO\*\*\*

\*Dottorato di Ricerca in Oncologia Veterinaria e Comparata, Facoltà di Med. Vet., Torino

\*\*Dottore di Ricerca in Oncologia Veterinaria e Comparata; Assegno di Ricerca in Oncologia Veterinaria, Facoltà di Med. Vet., Torino

\*\*\*Professore associato, Semeiotica Chirurgica Veterinaria, Facoltà di Med. Vet., Torino. Diplomato E.C.V.S.

## Riassunto

L'impiego delle radiazioni ionizzanti a scopo antineoplastico è noto da lungo tempo in campo umano, ma solo negli ultimi decenni il loro utilizzo è stato allargato alla medicina veterinaria. Il principio su cui si basa consiste nella capacità dei raggi X emessi dalla fonte di provocare danni irreparabili al DNA cellulare, sia in modo diretto che indiretto attraverso la formazione di radicali liberi, senza nel contempo causare danni eccessivi ai tessuti normali circostanti. In linea generale scopo del radioterapista è quello di erogare la massima dose efficace al tessuto neoplastico causando effetti tardivi (i più gravi) significativi in non più del 5% dei soggetti trattati. Per raggiungere questo obiettivo si può scegliere di utilizzare una sorgente esterna di radiazioni (teleterapia), a bassa (ortovoltaggio) o ad alta energia (cobalto, acceleratori lineari), oppure l'impianto interstiziale di radioisotopi (brachi- o plesioterapia) o, ancora, la loro iniezione sistemica o intracavitaria. Ciascun sistema ha pregi e difetti che vanno presi in considerazione. Molto importante è anche la scelta del tempo e del modo di somministrazione del trattamento radiante, che deve tener conto sia della possibilità del controllo locale che dell'eventuale disseminazione metastatica del tumore. Quest'ultima è in genere controllata mediante l'impiego della chemioterapia. La radioterapia è invece spesso impiegata in associazione alla chirurgia come neoadiuvante, intraoperatoria o adiuvante, e con l'ipertermia, che ha un effetto sinergico e complementare. In associazione alla terapia radiante si possono inoltre utilizzare farmaci ad effetto radiosensibilizzante, radioprotettivo o immunostimolante, anche se questa pratica è ancora poco diffusa. Infine, nel caso di tumori inoperabili, la radioterapia viene utilizzata a scopo palliativo per la sua capacità di controllare il dolore causato dalla neoplasia consentendo una buona qualità di vita all'animale per alcuni mesi.

In questa prima parte verranno prese in esame le apparecchiature normalmente impiegate, le modalità di somministrazione della radiazione ed i fattori da tenere in considerazione nella scelta dei vari protocolli. Si rimanda alla seconda parte del lavoro per la descrizione delle indicazioni terapeutiche e degli effetti sui tessuti normali e irradiati.

## Summary

The antineoplastic use of ionizing radiations is reported since the beginning of the XX century in human medicine, but only in the last decades it has been extended to the veterinary field. Their use is based on the ability of X rays produced by the source to cause irreversible damages to cell DNA, both by the direct and indirect effects through the formation of free radicals, without causing at the same time excessive damages to the surrounding normal tissues. The therapist's aim is to deliver the maximum effective dose to the neoplastic tissue causing significant late effects (the most harmful) in less than 5% of the individuals treated. To reach this goal it is possible to use an external source of radiation (teletherapy), at a low (orthovoltage) or high (cobalt, linear accelerators) energy, or the interstitial implant or radioisotopes (brachy- or plesiotherapy) or, moreover, their systemic or intracavitary injection. Each way of administration has pros and cons to be evaluated prior to the delivery. Very important is the choice of both timing and modality of administration of radiations, as it must consider both the possibility of local tumor control and its metastatic spread. The latter is generally controlled by chemotherapy. Radiation therapy is more often associated to surgery, in a neoadjuvant, intraoperative or adjuvant manner, and to hyperthermia, which has a synergic and complementary effect. Some drugs, even if rarely, are used in association to radiotherapy because of their radiosensitizing, radioprotective or immunostimulant effect. Finally, inoperable tumors are treated with palliative radiotherapy for its ability to alleviate for some months pain caused by tumor itself, so that the animal is allowed to have a good quality of life.

In this paper the radiation machines commonly used, the way of administration and how to choose the appropriate protocol will be considered. The therapeutic applications and radiation effects on normal and neoplastic tissues will be described in the second part of the paper.

## INTRODUZIONE

Le radiazioni, secondo la classificazione tradizionale, si dividono in

1. radiazioni non ionizzanti;
2. radiazioni ionizzanti.

La distinzione tra le due è basata sulla intensità dell'energia dei fotoni che le costituiscono; in particolare, i fotoni con energia compresa tra 2 e 10 eV (10 eV = energia di legame tipica degli elettroni del materiale biologico) costituiscono le radiazioni non ionizzanti dello spettro dell'ultravioletto, mentre quelle con energia superiore a 10 eV sono considerate ionizzanti e la loro interazione con gli elettroni di un atomo bersaglio può comportare l'espulsione di un elettrone dalla sua orbita atomica con conseguente ionizzazione dell'atomo<sup>1</sup>. Esse comprendono:

- raggi X
- fotoni  $\gamma$
- elettroni negativi
- elettroni positivi
- particelle  $\alpha$  (elioni)
- protoni
- neutroni
- pioni negativi

Tra i tipi di radiazione più utili da un punto di vista clinico vanno ricordati i raggi X, già noti fin dal 1895 dopo la loro scoperta da parte di Roentgen, ma la cui importanza è andata via via crescendo con lo studio delle loro potenzialità terapeutiche. Si tratta di fotoni prodotti sia in tubi di tipo tradizionale (Coolidge) sia in macchine acceleratrici bombardando con elettroni una lamina di tungsteno. Il fascio prodotto ha spettro energetico continuo, più alcuni picchi di fotoni di fluorescenza in rapporto al materiale impiegato; allo scopo di eliminare questa componente meno energetica del fascio (raggi X molli) si fa uso di appositi filtri che consentono in ultimo di renderlo sostanzialmente omogeneo. I raggi X possono anche essere emessi spontaneamente da radioisotopi (es.  $I^{125}$ ) per effetto fluorescenza.

Essi sono dotati di proprietà peculiari: si propagano in linea retta alla velocità della luce, non risentono di campi elettrici, attraversano i corpi opachi alla luce visibile cedendo ad essi parte della loro energia, impressionano le emulsioni fotografiche e provocano il fenomeno della fluorescenza in particolari materiali. Vengono molto usati in radioterapia sia quelli ad alta energia prodotti da macchine acceleratrici, sia quelli ad energia più bassa (250-400 KVp) dei tubi tradizionali.

I fotoni  $\gamma$  sono emessi da radioisotopi ( $Co^{60}$ ,  $Cs^{137}$ ,  $Ir^{192}$ ,  $Ra^{226}$ ) secondariamente alla emissione  $\alpha$  o  $\beta$ , quando non tutta l'energia prodotta dalla disintegrazione sia stata ceduta alle particelle. Hanno le stesse caratteristiche fisiche dei raggi X e sono anch'essi molto usati in radioterapia.

Le altre particelle elencate prima sono invece poco utilizzate a causa del loro scarso potere di penetrazione nei tessuti o delle difficoltà tecniche per la loro generazione.

L'impiego delle radiazioni ionizzanti per la terapia anti-neoplastica si basa sulla loro capacità di alterare in modo irreversibile il DNA cellulare inducendo la morte della cellula colpita. A seconda dell'entità del danno subito dal materiale nucleare, infatti, le cellule possono innescare meccanismi riparativi o autodistruttivi; questi ultimi sono

rappresentati dalla cosiddetta "morte cellulare programmata" od apoptosi, il meccanismo di difesa che i tessuti utilizzano per prevenire la comparsa di popolazioni geneticamente anomale. L'apoptosi è regolata da un insieme di geni cellulari tra i quali uno dei più noti è quello che codifica la p53, una proteina normalmente espressa in tutti i tessuti dell'organismo. Nei casi in cui essa risulti espressa in modo anomalo o il gene che la codifica presenti delle mutazioni, tale meccanismo di difesa non può instaurarsi e le cellule portatrici di alterazioni nucleari (neoplastiche) continuano a replicarsi in modo incontrollato. Una corretta espressione della p53 è quindi necessaria affinché le radiazioni ionizzanti ed alcuni chemioterapici possano indurre più efficacemente l'apoptosi nei tessuti trattati. La valutazione dell'espressione di questa proteina in tessuti neoplastici ha pertanto un notevole valore prognostico, in quanto una sua alterazione è responsabile, insieme ad altri meccanismi di seguito riportati, dell'instaurarsi della radioresistenza riscontrata in determinati tumori.

Il danno cellulare radioindotto può avvenire per:

- effetto diretto: conversione dell'energia cinetica delle particelle in danno biologico;
- effetto indiretto: i radicali liberi, formati per azione della radiazione sulle molecole d'acqua che compongono i tessuti, fissano il danno (ossidazione) esitando nella formazione di ponti chimici irreversibili tra molecole tissutali. Tutto ciò può condurre a morte cellulare.

Per definizione le cellule in rapida moltiplicazione (quali appunto quelle tumorali) sono considerate altamente radiosensibili. È però opportuno distinguere tra radiosensibilità e radiocurabilità, un aspetto molto importante ai fini di un corretto utilizzo della terapia radiante.

- **Radiosensibilità:** capacità delle radiazioni di danneggiare biologicamente tutte le cellule, sia normali che neoplastiche. Oltre che dall'attività mitotica e dal grado di differenziazione, la radiosensibilità è influenzata anche dalle dimensioni del tumore, dal tipo cellulare, dalle condizioni del paziente e dalla presenza di infezioni.

- **Radiocurabilità:** capacità delle radiazioni di ridurre il numero delle cellule maligne al di sotto di un livello critico tale da indurre la remissione della manifestazione clinica (nell'uomo assenza di recidiva dopo 5 anni, nei nostri animali dopo 2). Se un tumore si riduce molto dopo trattamento radioterapico, questo è definito "radiore-sponsivo", se si riduce poco e lentamente è invece "radioresistente", ma entrambi possono essere radiocurabili (cioè non progredire e non dare luogo a disseminazione metastatica).

- **Radioreattività:** parametro spesso associato alla radiosensibilità. È il tempo richiesto affinché si verifichino modificazioni tissutali di ordine strutturale o funzionale visibili.

La radiosensibilità cellulare varia in base al tasso mitotico ed al grado di differenziazione e specializzazione della cellula:

- cellule vegetative intermitotiche: cellule ad alto indice mitotico e nessuna differenziazione fra le divisioni (cripte intestinali, strato germinativo dell'epidermide) → alta radiosensibilità;
- cellule intermitotiche in differenziazione: mielociti, eritroblasti → radiosensibilità medio-alta;
- cellule multipotenti del tessuto connettivo: fibroblasti e

- cellule endoteliali → radiosensibilità medio-bassa;
- cellule postmitotiche sdifferenziabili: epatociti, cellule dei tubuli renali, cellule muscolari lisce → radiosensibilità medio-bassa;
- cellule postmitotiche fisse: cellule nervose, cellule muscolari striate, eritrociti → radiosensibilità bassa.

In base invece alla sensibilità dei tessuti che compongono un organismo, questi si possono dividere in:

- tessuti normali a risposta acuta o precoce: epiteli, mucose e tessuti in rapido rinnovamento. Gli effetti della radioterapia sono evidenti già durante il trattamento o subito dopo il suo termine;
- tessuti normali a risposta tardiva: osso, tessuto nervoso. Esprimono i danni da radiazioni solo dopo tempi molto lunghi (mesi o anni).

La dose totale di radiazioni erogabile è calcolata sulla base della probabilità di causare danni più o meno estesi a questi tessuti.

## PRINCIPI DI BASE DELLA RADIOTERAPIA ONCOLOGICA

Scopo della radioterapia è quello di impedire alle cellule tumorali di riprodursi senza, nel contempo, arrecare danni troppo estesi ai tessuti normali adiacenti il tumore stesso. Per raggiungere questo obiettivo occorre tenere in considerazione la cosiddetta regola delle 4 R: Riparazione, Ridistribuzione, Ripopolazione e Riossigenazione, rispettando la quale si possono stabilire i corretti principi di trattamento: modalità di frazionamento, durata della terapia e dose totale<sup>2</sup>.

### 1. Riparazione

Quando un tessuto viene irradiato, alcuni dei danni arrecati alle cellule che lo compongono possono essere riparati e vengono pertanto definiti subletali. Generalmente il fenomeno si completa nelle 24 ore successive all'esposizione ai raggi, ma la velocità di riparazione dipende dal tipo cellulare, tanto che può necessitare anche di sole 6 ore. I tessuti a risposta tardiva sono solitamente meno sensibili a piccole dosi di radiazione rispetto a quelli costituiti da cellule in attiva moltiplicazione; comunque la loro sensibilità sembra aumentare con l'incremento della dose. È quindi preferibile suddividere la dose totale in frazioni più ridotte e numerose in modo da limitare i danni tardivi rispetto all'effetto ottenuto sul tumore e sui tessuti a risposta acuta<sup>2</sup>. La riparazione cellulare può essere ostacolata mediante uso di inibitori del metabolismo, dal freddo e dall'ipossia.

### 2. Ridistribuzione

Nell'intervallo tra la somministrazione di due frazioni le cellule vanno incontro a ridistribuzione. In condizioni normali le cellule dei tessuti sani e neoplastici si replicano per mitosi, dopodiché possono uscire dal ciclo replicativo e diventare quiescenti ( $G_0$ ) per poi rientrare nel ciclo dopo un tempo variabile, oppure prepararsi per una nuova divisione, passando per le varie fasi  $G_1$ , S,  $G_2$  e M. Ogni fase

ha una differente radiosensibilità, che decresce nell'ordine: M -  $G_2$  -  $G_1$  - S -  $G_0$ . Naturalmente in un organismo le cellule sono distribuite lungo tutto il ciclo cellulare, per cui una singola irradiazione può colpire la totalità o quasi delle cellule nella fase più sensibile, sincronizzando le altre in una poco radiosensibile. Successivamente una parte di queste ultime si ridistribuisce nelle varie fasi del ciclo cellulare (reclutamento), diventando così nuovamente aggredibile. Questo spiega l'importanza del frazionamento della dose e della scelta del corretto intervallo di tempo che deve intercorrere tra le singole frazioni senza consentire alle cellule neoplastiche di riparare i danni subiti.

### 3. Riossigenazione

Nei tumori a rapida crescita la neovascolarizzazione non è così sviluppata da permettere una buona ossigenazione di tutte le cellule, venendosi così a formare nel loro contesto aree di necrosi da ipossia. La loro presenza provoca un aumento della radioresistenza in quanto diminuisce la possibilità di arrecare danni al DNA cellulare. Nell'intervallo tra due irradiazioni, però, grazie anche alla diminuzione del volume tumorale, molte delle cellule ipossiche possono riossigenarsi, divenendo così più radiosensibili.

### 4. Ripopolazione

È un importante fattore da tenere in considerazione ai fini della durata complessiva del protocollo terapeutico. In seguito al deficit cellulare radioindotto, sia i tessuti sani che neoplastici sono in grado di ripopolare il tessuto stesso. Sembra che questa capacità sia più spiccata per i primi, soprattutto per gli elementi labili (epiteli), rispetto ai secondi. In ogni caso il fenomeno tende ad accelerare con il tempo (ripopolazione accelerata) tanto che, dopo circa 4 settimane di trattamento, il tumore si moltiplica più rapidamente rispetto alle condizioni originali. Il motivo per cui questo avviene non è del tutto chiaro, ma sembra dovuto a:

1. riduzione della durata del ciclo cellulare;
2. aumento del numero di cellule che si dividono (per selezione);
3. diminuzione del numero di cellule che normalmente muoiono (selezione di cloni cellulari radioresistenti).

Risulta quindi chiaro che per protocolli terapeutici che si prolunghino oltre le 4 settimane la ripopolazione accelerata può costituire un motivo di "fallimento terapeutico", tanto più manifesto per le neoplasie a rapida moltiplicazione.

Come prima accennato, anche i tessuti normali a risposta precoce vanno incontro a ripopolazione, per cui se la stessa dose viene somministrata ad intervalli più brevi, i danni a questi tessuti saranno più imponenti; essi sono però generalmente autolimitanti e possono essere gestiti in modo soddisfacente con la sola terapia di supporto.

I tessuti a risposta tardiva risentono poco della durata del trattamento, mentre sono sensibili all'entità totale della dose erogata ed al tempo che intercorre tra le applicazioni. Alcuni protocolli prevedono la somministrazione di piccole dosi giornaliere ripetute e distanziate di almeno 6 ore

(per permettere la riparazione del danno cellulare), in modo da accorciare la durata totale del trattamento, ridurre il ripopolamento e nel contempo limitare i danni ai tessuti a risposta tardiva. Il tessuto nervoso richiede però un tempo maggiore per la riparazione e l'impiego di un simile protocollo, quando siano coinvolte queste strutture, resta ancora discutibile. Allo stesso modo questi tessuti sono meno tolleranti alle radiazioni rispetto al tessuto muscolare ed osseo e questo va tenuto in considerazione nel computo della dose totale da erogare. In generale essa è calcolata come la dose che ha meno del 5% di probabilità di indurre effetti negativi ai tessuti a risposta tardiva.

Anche il frazionamento ha la sua importanza: infatti la stessa dose totale erogata in poche frazioni di parecchi Gy (Gy = Gray = 1 Joule/kg = 100 rads) ha maggior probabilità di causare effetti collaterali gravi rispetto alla stessa dose suddivisa in un numero più elevato di frazioni più ridotte, dove peraltro la probabilità di controllo tumorale rimane pressoché identica. Ne consegue che protocolli che prevedano piccole dosi/frazioni permetteranno di raggiungere dosi totali più elevate senza incorrere in effetti collaterali troppo gravi per i tessuti a lenta risposta.

La tollerabilità della dose totale dipende anche dal volume dei tessuti normali irradiati: maggiore è il volume di tessuto sano compreso nel campo, minore è la sua tollerabilità. Anche di questo aspetto si dovrà tener conto nella valutazione generale del protocollo da intraprendere. Allo scopo si tracciano delle curve dose/risposta che correlano la probabilità di una certa risposta misurabile (controllo del tumore, necrosi dei tessuti sani) con la dose di radiazione erogata. In via del tutto teorica si può affermare che l'espressione del danno ai tessuti normali o del controllo tumorale è un fenomeno del tipo "tutto o nulla", per cui la curva che lo rappresenta per un dato tipo di tumore o per un certo individuo è verticale (Fig. 1). Sfortunatamente questa curva varia da un individuo all'altro e non è possibile conoscere con esattezza la dose critica a cui si ottiene la risposta. Se si irradia un certo numero di tumori identici (cioè dello stesso isotipo) la curva che ne deriva, infatti, non è verticale bensì sigmoidea (Fig. 2). Questo è dovuto alla capacità "casuale" delle radiazioni di uccidere le cellule: la dose in grado di eliminare tutti i cloni tumorali di un individuo può essere maggiore o minore di quella necessaria per ottenere lo stesso risultato in un altro, anche se le due neoplasie sono identiche. Questa casualità viene descritta dalla curva statistica di POISSON che correla la probabilità di controllo tumorale (P) alla sopravvivenza cellulare:

$$P = e^{-x}$$

dove: e = base dei logaritmi naturali (= 2,718) e

x = numero di clonogeni tumorali che sopravvivono.

Con l'aumento del numero di clonogeni tumorali si deve incrementare la quantità di radiazioni da erogare per ottenere il controllo tumorale.

Nella pratica clinica è però impossibile trovare due tumori identici poiché esiste una certa variabilità legata alle dimensioni della neoplasia, alla frazione ipossica ed alla radiosensibilità intrinseca dei vari clonogeni; di conseguenza la pendenza della curva dose/risposta sarà più lieve rispetto a quella ideale. Il grado di ripidità della curva reale

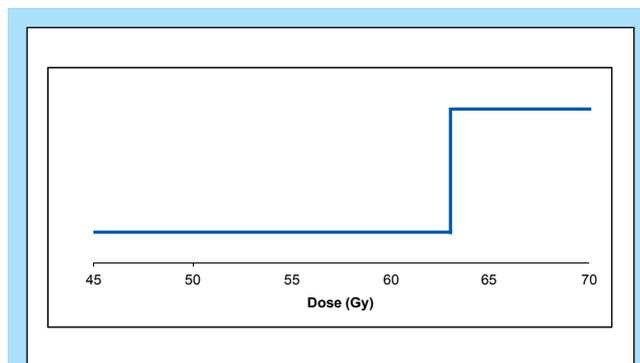


FIGURA 1 - Curva dose-risposta ideale del controllo tumorale per un dato individuo. In linea teorica la risposta del tumore in funzione della dose è del tipo "tutto o nulla", e l'effetto non è osservabile al di sotto di una soglia di radiazione erogata (62,5 Gy in questo caso).

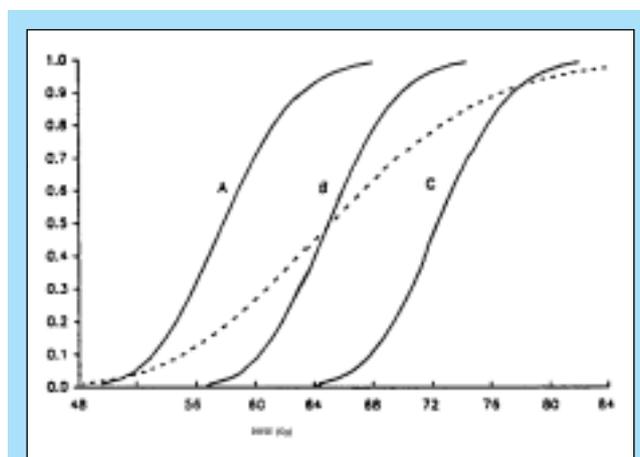
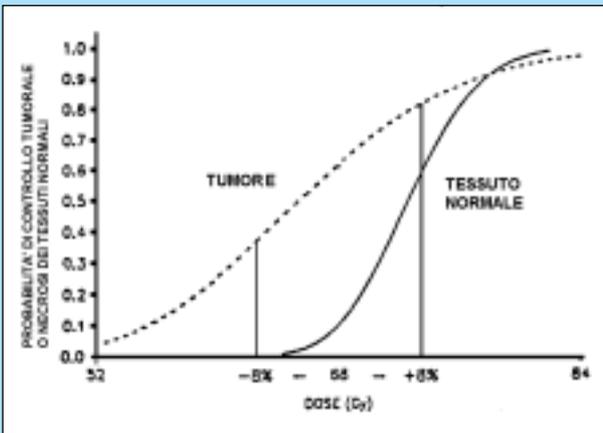


FIGURA 2 - Curve ipotetiche dose-risposta per tre gruppi di tumori. I tumori del gruppo B hanno un numero di cloni cellulari superiore a quelli del gruppo A, ma inferiore a C. Nonostante i tumori all'interno di ciascun gruppo siano identici, la curva non è però verticale a causa della capacità casuale delle radiazioni di uccidere le cellule, come descritto dalla curva statistica di Poisson. La linea tratteggiata indica la curva dose-risposta per una popolazione cellulare costituita da sottopopolazioni provenienti da un egual numero di tumori dei tre gruppi. L'eterogeneità così ottenuta rende più lieve la pendenza della curva stessa.

quindi è indice della omogeneità/eterogeneità della popolazione tumorale corrispondente.

Anche per i tessuti sani è possibile tracciare una curva dose/risposta, anch'essa sigmoidea, con una dose-soglia al di sotto della quale non si verificano complicazioni e generalmente più ripida rispetto a quella relativa alle neoplasie. Il motivo risiede nella maggior omogeneità in termini di radiosensibilità, frazione ipossica e numero di cellule dello strato cambiale per unità di volume. Ai fini pratici è importante stabilire se la curva dose/risposta dei tessuti sani si trovi a destra o a sinistra di quella tumorale; nel primo caso sarà possibile ottenere un buon controllo tumorale senza gravi effetti collaterali, mentre nel secondo i danni arrecati ai tessuti normali erogando dosi curative non sarebbero accettabili, con un risultato finale insoddisfacente (Fig. 3). Poiché di solito piccole variazioni del dosaggio provocano notevoli cambiamenti nel controllo tumorale o nei danni ai tessuti sani, è indispensabile calcolare molto accuratamente la dose totale ed erogarla in modo altrettanto accorto<sup>3</sup>.



**FIGURA 3** - Curva dose - risposta per i tessuti sani e per il tumore di un gruppo di pazienti. Poiché la curva dei tessuti sani si trova a destra di quella del tumore, la possibilità di cura senza causare gravi complicanze è buona. La pendenza della curva tumorale è maggiore a causa della maggior eterogeneità della popolazione cellulare. In questo caso alla dose di 68 Gy corrisponde una probabilità di controllo tumorale di circa il 60% e di danno tissutale di circa 10%, una proporzione accettabile. Una diminuzione della dose totale del solo 8% comporterebbe invece una brusca discesa della probabilità di controllo al 35%, anche se con complicanze tissutali trascurabili; un pari aumento della dose totale, invece, porterebbe sì la probabilità di controllo all'80%, ma con un drastico incremento delle complicanze (60%). Questo dimostra l'importanza del calcolo esatto della dose da somministrare per evitare successive spiacevoli sorprese.

## APPARECCHIATURE UTILIZZATE

Le radiazioni ionizzanti possono essere erogate mediante:

1. una sorgente esterna (teleterapia): è la forma più comunemente utilizzata;
2. impianto interstiziale di radioisotopi (brachi- o plesio-terapia);
3. iniezione sistemica o endocavitaria di radioisotopi (ad es.  $I^{131}$ ).

### 1. Teleterapia

In base all'energia dei fotoni prodotti può essere classificata come:

- ORTOVOLTAGGIO: produce raggi X a bassa energia (150-400 kVp);
- MEGAVOLTAGGIO: produce raggi X con energia media superiore a 1 milione di elettron volts (1 MeV). Si ottiene con acceleratori lineari o con macchine al  $Co^{60}$ . Le radiazioni prodotte sono caratterizzate da eccellenti proprietà di penetrazione e possono pertanto essere impiegate anche per il trattamento di tumori profondi (a differenza dell'ortovoltaggio). I costi di gestione sono molto elevati e richiede particolari strutture ed accorgimenti tecnici per essere utilizzata, ed è, per tali ragioni, ancora poco diffusa in medicina veterinaria mentre ha praticamente del tutto sostituito l'ortovoltaggio nei centri umani.

#### Macchine a bassa energia (ortovoltaggio)

I raggi X si generano bombardando un bersaglio metallico con elettroni ad alta energia. Le differenze di potenziale utilizzate per accelerare gli elettroni variano da 100 a

400 kilovolt; dopo attivazione dell'anodo gli elettroni ad alta velocità rallentano vicino al nucleo degli atomi bersaglio, risultandone una radiazione di frenamento, polienergetica. Di conseguenza l'energia media del raggio varia da macchina a macchina.

A causa della formazione di irregolarità a livello del bersaglio e di modificazioni di voltaggio e di efficienza del trasformatore, l'energia media del raggio e la sua qualità possono nel tempo variare, rendendosi opportune calibrazioni annuali<sup>3</sup>.

#### Macchine per teleterapia al $Co^{60}$

La radiazione in questo caso è emessa da una sorgente radioattiva di  $Co^{60}$  in genere di 2 cm di diametro, la cui penombra (regione di spazio libero irradiata dai fotoni primari provenienti solo da una parte della sorgente) è maggiore rispetto a quella prodotta da macchine ad ortovoltaggio e dagli acceleratori lineari. Le macchine al  $Co^{60}$  sono a funzionamento meccanico più semplice rispetto alle altre due e sono generalmente caratterizzate da un minor costo di gestione rispetto agli acceleratori lineari. Sono costituite da una testata metallica che funge da guscio radiante contenente la fonte di cobalto.

Quando la macchina è in funzione un meccanismo muove la fonte in corrispondenza di una porta collimata che dirige l'energia emessa verso la superficie del paziente che si intende irradiare. Il  $Co^{60}$  ha una emivita di 5,2 anni, con un'energia media di 1,2 MeV. Nonostante l'energia media di tutte le macchine al  $Co^{60}$  sia uguale, il tasso di dose è variabile e decresce continuamente in ogni apparecchio al ritmo di circa 1% al mese. Per questo motivo il calcolo della dose va corretto mensilmente. La fonte va invece sostituita quando il tasso di dose ad una SSD (distanza sorgente - cute) di 80 cm cade al di sotto dei 50 cGy/min.

#### Macchine per teleterapia al $Cs^{137}$

Il loro uso è molto limitato in medicina veterinaria. Sono macchine a relativamente bassa uscita (5-15 cGy/min rispetto ai 100-200 del  $Co^{60}$ ), utilizzate pertanto per trattamenti a breve distanza; inoltre, a causa della bassa attività specifica del  $Cs^{137}$ , la sorgente misura 3-4 cm e di conseguenza la penombra è notevole. Il cesio emette fotoni di energia pari a 0,662 MeV, non in grado quindi di risparmiare la cute da danneggiamento; è caratterizzato da un minor assorbimento differenziale nell'osso rispetto ai tessuti molli in confronto all'ortovoltaggio, ma le percentuali di dose profonda sono simili, anche se con il  $Cs^{137}$  la distribuzione è più uniforme. Rispetto al  $Co^{60}$  ha il vantaggio di una emivita molto più lunga (30 anni).

#### Acceleratori lineari

Producono raggi X ad alta energia, elettroni e neutroni, con energia variabile da 4 a 35 MeV. Gli elettroni vengono accelerati secondo una traiettoria rettilinea utilizzando il campo elettrico di un'onda elettromagnetica che si pro-

paga nel vuoto lungo una guida d'onda contenuta in un tubo a sezione circolare di alcuni metri di lunghezza. Gli elettroni vengono trasportati dalle onde elettromagnetiche come dei "surf" sulle onde del mare e acquisiscono energia cinetica sempre maggiore, fino al limite previsto. Poiché quasi sempre la sezione acceleratrice è orizzontale, gli elettroni accelerati che fuoriescono devono essere deflessi da opportuni campi magnetici che si trovano nella testata ed indirizzati verso il paziente. Questa deflessione è anche utile per migliorare l'omogeneità energetica del fascio; se si vogliono produrre raggi X viene interposta una lamina di tungsteno mentre, se si desiderano elettroni accelerati, si applica un campo elettromagnetico variabile. Le radiazioni passano quindi in una serie di collimatori prima di giungere al paziente. L'acceleratore lineare necessita inoltre di due apparecchiature perennemente funzionanti: la pompa aspirante, per produrre il vuoto spinto nelle cavità, e l'impianto di raffreddamento, costituito da un circuito chiuso con acqua tridistillata, a sua volta raffreddata dalla rete idrica urbana mediante uno scambiatore di calore. Tutto ciò fa capire quanto una simile attrezzatura possa essere onerosa e dunque di difficile gestione in campo veterinario.

### **Differenze cliniche nell'uso dell'orto- e del mega-voltaggio**

Le macchine ad ortovoltaggio, producendo raggi X a bassa energia, distribuiscono il massimo della dose sulla superficie cutanea; pertanto gli effetti acuti, così come anche quelli più tardivi a cute e sottocute, possono essere piuttosto gravi e limitare la dose totale erogabile. Questa sua caratteristica restringe il suo utilizzo a tumori situati poco profondamente (pochi cm) o in cavità ripiene di aria, come quelle endonasali. Infine le radiazioni da ortovoltaggio sono assorbite soprattutto dall'osso, per cui la probabilità di comparsa di effetti tardivi a questo tessuto può essere piuttosto elevata se la neoplasia da irradiare è posta in prossimità di segmenti scheletrici.

Per contro, il megavoltaggio produce radiazioni ad energia più elevata ed ha ottime capacità di penetrazione, il che consente di risparmiare la cute rispetto al tumore sottostante (c.d. "skin sparing effect" degli autori anglosassoni). Queste sue caratteristiche consentono di raggiungere una dose totale adeguata su bersagli "profondi" senza evidenti effetti collaterali sui tessuti superficiali. Se il tessuto da trattare è invece superficiale (tumore cutaneo) è necessario interporre uno spessore (c.d. "bolo"), in modo che il "build up" (incremento della dose assorbita all'aumentare della profondità dalla superficie) avvenga prima di raggiungere la cute e questa riceva ora la dose massima possibile. Inoltre l'assorbimento della radiazione da megavoltaggio dipende solo in minima parte dalla densità del tessuto e questo consente una sua distribuzione uniforme in tutto il campo da irradiare. Infine, poiché l'interazione della radiazione da megavoltaggio con i tessuti è facilmente prevedibile, è possibile sviluppare tecniche computerizzate per la pianificazione del trattamento, in modo da risparmiare il più possibile i tessuti sani e colpendo il tumore con la massima dose di radiazione desiderata. Questa tecnica prevede l'erogazione di raggi mul-

tipli provenienti da diverse angolazioni, utilizzando anche dei limitatori di fascio, generalmente in forma di cunei di piombo di forma triangolare interposti tra raggio e paziente; questi limitatori operano in modo che una quantità minore di radiazione penetri nella parte più spessa del cuneo, diversificando quindi la distribuzione della dose nei vari punti irradiati. Ulteriori sussidi per una più corretta pianificazione computerizzata del trattamento sono rappresentati dalla tomografia assiale computerizzata e dalla risonanza magnetica nucleare; entrambi consentono una migliore localizzazione del tumore, soprattutto per quanto concerne le neoplasie cerebrali, sia in campo umano che veterinario<sup>2,3</sup>.

## **2. Brachiterapia interstiziale (plesioterapia)**

Consiste nell'applicazione topica su un paziente o all'interno di cavità corporee di un radioisotopo racchiuso in un contenitore metallico a forma di ago, seme od altro. L'esposizione può durare minuti, ore o giorni ed al termine la fonte radioattiva può essere o meno rimossa, in dipendenza dell'emivita del radioisotopo scelto (Co<sup>60</sup>, Cs<sup>137</sup>, Au<sup>198</sup>, Ir<sup>192</sup>, I<sup>125</sup>). È indicata soprattutto per lesioni di diametro al di sotto di 5 cm localizzate in regioni di difficile accesso per la teleterapia. Recentemente è stata anche prospettata la possibilità di legare il radioisotopo ad anticorpi monoclonali, così da renderne più specifica l'attività verso una determinata neoplasia.

Rispetto alla teleterapia questa tecnica ha il vantaggio di poter essere applicata direttamente nel tumore, in modo da erogargli la dose massima possibile senza causare evidenti danni ai tessuti sani adiacenti; questo fatto permette anche di trattare eventuali recidive tumorali senza determinare effetti collaterali importanti. Lo svantaggio è invece rappresentato dal fatto che il posizionamento del radioisotopo prevede una esposizione più o meno lunga degli operatori; inoltre, per tutta la durata del trattamento, l'animale deve essere isolato per non radioesporre anche coloro che normalmente vengono a contatto con lui (proprietario), fattore certamente da non sottovalutare e che rende tuttora poco diffusa tale tecnica in campo veterinario.

## **3. Radioterapia sistemica**

In questo caso i radionuclidi sono somministrati per via endovenosa, intraperitoneale, nello spazio pleurico o per via orale. La loro localizzazione nei tessuti normali o neoplastici dipende dalle caratteristiche chimiche del radionuclide utilizzato. Il suo impiego è limitato a tumori selezionati che non potrebbero essere altrimenti trattati.

Oltre che in oncologia medica, in campo veterinario tale tecnica è stata utilizzata per il trattamento dell'ipertiroidismo felino (I<sup>125</sup>) e per il carcinoma tiroideo metastatico. Il P<sup>32</sup> è indicato per la terapia della policitemia vera e come palliativo per la leucemia cronica; inoltre, in associazione all'Au<sup>198</sup>, è stato utilizzato per il trattamento palliativo di effusioni pleuriche o peritoneali maligne. Come per la plesioterapia, lo svantaggio principale risiede nel fatto che il paziente è radioattivo per tutta la durata del trattamento e va quindi tenuto completamente isolato.

## SCelta DEL TRATTAMENTO

Quando ci si appresta alla cura di una neoplasia occorre sempre considerare due fattori di uguale importanza:

1. controllo locale della neoplasia;
2. controllo della disseminazione metastatica.

Per il primo sono generalmente proponibili diverse opzioni: chirurgia, radioterapia o la combinazione delle due; la chemioterapia rappresenta invece l'unica soluzione possibile per la prevenzione delle metastasi.

Prima di decidere per quale delle scelte optare vanno inoltre considerati altri fattori:

- a. probabilità di controllo locale del tumore;
- b. esito funzionale post-trattamento;
- c. esito estetico probabile;
- d. potenziale salvataggio;
- e. altri fattori del paziente (malattie concomitanti);
- f. costi.

Se la localizzazione anatomica e l'estensione del tumore lo consentono, la chirurgia resta il trattamento d'elezione, in grado spesso di garantire un buon controllo locale, una buona funzionalità residua e frequentemente anche un buon risultato estetico: è questo il caso ad esempio dei tumori della mammella, di alcuni tumori orali, di alcuni sarcomi dei tessuti molli e di molti mastocitomi. Altre volte però l'esito funzionale o estetico previsto non è soddisfacente, come ad esempio in caso di voluminose epulidi acantomatose; in questa particolare evenienza la sola radioterapia può garantire una identica riuscita ai fini del controllo neoplastico ma, nel contempo, esiti estetici e funzionali decisamente superiori alla chirurgia.

Quando la scelta è possibile, è preferibile optare primariamente per la radioterapia poiché, se questa dovesse fallire, si può poi in ogni caso ricorrere alla chirurgia aggressiva; se invece viene privilegiata la chirurgia, l'individuazione del letto residuo da irradiare può risultare difficile a causa della scarsa definizione dei margini del tumore precedentemente asportato; ciò implica l'ampliamento dell'area da trattare per essere certi di aver compreso anche le parti più periferiche della lesione ed un margine di tessuto sano. Si ricorda inoltre che la reirradiazione di una stessa area è sconsigliata a causa dei danni che ne potrebbero derivare ai tessuti sani, anche se nuove teorie propongono un secondo ciclo di radioterapia tradizionale frazionata a patto che sia intercorso un intervallo di almeno 5 mesi tra i due cicli. In ogni caso, anche se le complicanze acute sono identiche, quelle tardive sono certamente più frequenti e gravi.

Tra i fattori inerenti il paziente, l'anestesia ripetuta necessaria per la radioterapia frazionata viene spesso considerata come fattore limitante o comunque scoraggiante. In realtà il rischio associato ad una sola anestesia prolungata, sommato a quello di un'eventuale emorragia intraoperatoria, è spesso maggiore rispetto alle sedazioni brevi ed ottimizzate eseguite per erogare ciascuna frazione. Anche l'età del paziente non è un fattore limitante se le condizioni generali dell'animale sono buone.

Le patologie ortopediche e neurologiche in grado di rendere improponibile l'amputazione di un arto costituiscono un altro fattore che deve essere preso in considerazione. In caso quindi di sarcomi ossei o di tumori dei tessuti molli degli arti, l'impossibilità di operare una chirur-

gia radicale fa preferire l'associazione di una chirurgia conservativa ed irradiazione, consentendo in ultimo un miglior esito funzionale ed un discreto/buon controllo locale del tumore in casi selezionati.

## 1. Combinazione di chirurgia e radioterapia

Questi due trattamenti sono spesso complementari principalmente per due motivi:

1. la chirurgia da sola può fallire a causa di lesioni microscopiche;
2. la radioterapia da sola spesso non riesce a controllare masse molto voluminose in quanto la stessa dose uccide la medesima proporzione di cellule, non lo stesso numero. Si tenga presente che, ad esempio, occorre un'uguale dose sia per ridurre 10 milioni di cellule ad 1 milione che da 10 a 1, per cui la quantità totale di radiazioni da erogare ad una grossa massa sarà superiore a quella necessaria per una di dimensioni inferiori, con conseguenze diverse per i tessuti sani circostanti.

In generale va considerato che la chirurgia è utile per rimuovere voluminose masse tumorali visibili, mentre la radioterapia è utilizzata per eliminare la malattia subclinica residua ai limiti con il tessuto sano; il suo impiego può comunque anche essere previsto per ridurre l'estensione della escissione chirurgica<sup>4</sup>. La combinazione delle due tecniche può avvenire secondo diverse modalità:

1. chirurgia dopo fallimento della radioterapia, se la recidiva è diagnosticata precocemente (evenienza rara);
2. radioterapia dopo recidiva conseguente a chirurgia: modalità spesso utilizzata in veterinaria. In realtà la sua efficacia è limitata se la massa è voluminosa o molto estesa, evento probabile in seguito ad intervento chirurgico. In questo caso la dose da somministrare sarà elevata e gli effetti collaterali frequenti mentre la probabilità di cura rimane bassa;
3. chirurgia + radioterapia per trattare aree differenti: ad esempio tumore primario e linfonodo corrispondente. Pratica molto usata in medicina ma poco in veterinaria;
4. chirurgia + radioterapia per trattare la stessa area: rappresenta la modalità più frequente; la radioterapia può in questo caso essere applicata pre-, post- o intraoperatoriamente.

## Radioterapia neoadiuvante o preoperatoria

Per pazienti in cui l'impiego di una delle due modalità singolarmente non sia giudicato sufficiente. Ha lo scopo di controllare la malattia subclinica periferica, non di rendere superfluo l'intervento chirurgico. In genere viene somministrata a dosaggio pieno 3-6 settimane prima dell'intervento chirurgico, anche se molti autori hanno sperimentato intervalli più brevi. In realtà la chirurgia eseguita subito dopo l'irradiazione non dovrebbe esitare in gravi complicanze se l'escissione avviene ad ampia base ed i tessuti circostanti la lesione sono solo in lieve radiosofferenza e reattivi, cosa che garantisce la buona guarigione della ferita. L'unica avvertenza è di praticare di preferenza incisioni geometricamente semplici (rettinee o curve), a guarigione cioè più agevole.

**Vantaggi:**

- la vascolarizzazione non è disturbata dalla chirurgia, per cui le cellule tumorali sono più radiosensibili;
- l'inizio del trattamento non viene ritardato, come potrebbe invece accadere in caso di trattamento adiuvante, per ritardata o difficoltosa guarigione della ferita;
- il campo irradiato è ridotto a quello realmente necessario, senza necessità di estendere i margini come dopo chirurgia;
- tutte le cellule maligne periferiche vengono neutralizzate, con minor rischio di disseminazione iatrogena in corso di intervento;
- il volume neoplastico da asportare è minore, con conseguente riduzione dell'estensione della ferita.

**Svantaggi:**

- diminuisce, proporzionalmente alla dose totale erogata ed alla modalità di frazionamento, la capacità riparativa dei tessuti sani circostanti;
- eccessiva riduzione del tumore che induce il proprietario a rifiutare o ritardare la chirurgia;
- possibile comparsa di effetti acuti radioindotti (ad es. desquamazione umida) che possono ritardare o complicare la successiva chirurgia;
- escissione meno radicale.

Le attuali conoscenze non permettono di stabilire se la radioterapia neoadiuvante sia preferibile a quella adiuvante; diversi studi clinici indicano però che sopravvivenza e tasso metastatico sono inferiori nel primo caso<sup>4,4a</sup>.

**Radioterapia intraoperatoria**

Molto usata in medicina umana. Può essere applicata mediante impianto interstiziale di radioisotopi, apparecchi ad ortovoltaggio o, preferibilmente, fasci di elettroni accelerati e meglio dosati. Le dosi variano da 10 a 30 Gy. Alcuni protocolli, per lesioni giudicate non asportabili (in genere masse addominali o retroperitoneali), prevedono l'erogazione preoperatoria di 45-50 Gy alla massa tumorale e ad un certo margine di tessuto sano; successivamente, dopo circa 4 settimane, si procede all'intervento chirurgico per asportare la parte macroscopicamente visibile della neoplasia e si irradia infine con una dose di 10-20 Gy per sterilizzare il "letto operatorio residuo"<sup>4</sup>.

Il vantaggio principale di questa tecnica è di poter erogare alte dosi di radiazioni al tumore risparmiando gli organi circostanti che potrebbero venir altrimenti danneggiati. Grosse frazioni possono comunque esitare in fibrosi, stenosi, perdite funzionali e necrosi. È quindi opportuno considerare gli organi presenti nel campo da irradiare, la probabilità di una lunga sopravvivenza e la qualità di vita post-trattamento dell'animale.

**Radioterapia adiuvante o postoperatoria**

È la modalità più frequentemente applicata in medicina veterinaria. Lo scopo principale è di prevenire la recidiva locale ed eliminare il tumore residuo quando non è stato possibile rimuoverlo completamente o quando la chirurgia o la radioterapia singolarmente, in accordo con la biologia del tumore, non sono ritenute sufficienti. Il momento otti-

male per iniziare il trattamento non è del tutto chiaro. In generale si somministra la prima dose 24 ore dopo l'intervento o dopo 2-4 settimane, in modo da permettere la guarigione della ferita e diminuire la probabilità di desquamazione. In linea di massima il periodo migliore può essere identificato dopo 14 giorni dalla chirurgia.

**Vantaggi:**

- non si deve ritardare la chirurgia a causa degli effetti acuti radioindotti (ad es. desquamazione umida);
- è più agevole individuare la reale estensione del tumore e quindi pianificare il campo da irradiare;
- rispetto all'irradiazione preoperatoria si incontrano meno problemi di guarigione della ferita chirurgica.

**Svantaggi:**

- tutti i tessuti manipolati durante la chirurgia vanno compresi nel campo da irradiare, che risulterà quindi di dimensioni maggiori, con aumento della probabilità di effetti collaterali;
- l'intervento chirurgico aumenta la probabilità di disseminazione iatrogena;
- la chirurgia può indurre una diminuzione della vascolarizzazione e predisporre ad ipossia tissutale, con conseguente aumento della radioresistenza;
- la proliferazione tumorale può verificarsi prima dell'inizio della radioterapia se la guarigione della ferita si prolunga oltre i 10-14 giorni.

**2. Radioterapia associata ad ipertermia**

Questa tecnica si basa sul sinergismo tra le due procedure, in quanto la prima è maggiormente attiva sulle cellule ben ossigenate, mentre la seconda lo è nei confronti di quelle ipossiche. È inoltre diverso anche il momento del ciclo cellulare sul quale agiscono: le cellule sono infatti più termosensibili durante la fase S, mentre risultano più radiosensibili durante la fase M. Per quanto riguarda l'ipertermia come singola procedura, si è osservato che a temperature non superiori a 43°C le cellule possono accusare danni subletali da calore; aumentando il tempo di esposizione fino a 3 ore o la temperatura oltre 43°C si ottiene un aumento esponenziale della capacità citodistruttiva; oltre questo tempo, però, tale proprietà non si incrementa in modo significativo in quanto le cellule sopravvissute diventano termoresistenti<sup>5</sup>. La termosensibilità è inoltre influenzata in modo positivo da una bassa tensione di ossigeno e da una moderata acidità ambientale. A differenza della radioterapia, il frazionamento della dose totale di calore porta ad un aumento della sopravvivenza cellulare rispetto ai risultati ottenuti con una singola somministrazione, in quanto una dose subletale può aumentare la resistenza a dosi successive. Al fine di evitare questo inconveniente il classico frazionamento nel corso dell'applicazione simultanea delle due procedure prevede l'erogazione radioterapica il lunedì-mercoledì-venerdì e quella ipertermica una volta alla settimana.

Anche per quanto riguarda la selettività nei confronti delle cellule tumorali rispetto a quelle normali esistono ancora dei dubbi, nel senso che è appurato che per temperature comprese tra 41 e 43°C tale selettività esiste, mentre per temperature superiori questa viene invece persa. L'ipertermia si può dunque ritenere efficace soprattutto per-

ché masse tumorali molto voluminose sono generalmente poco vascolarizzate e quindi ipossiche; inoltre, poiché il metabolismo cellulare diventa più attivo all'aumentare della temperatura, si ha anche un incremento della domanda di ossigeno, mentre la respirazione anaerobica aumenta l'acidità ambientale. La scarsa vascolarizzazione non consente un'adeguata dispersione del calore all'interno della massa rispetto a quanto invece può avvenire nei tessuti sani e questo spiega la diversa sensibilità di ogni singolo tumore; per questo esso tende ad accrescersi verso la sua porzione periferica, meglio vascolarizzata, dove può invece agire la radioterapia.

In conclusione l'associazione di radioterapia ed ipertermia può essere utile in quanto le due tecniche risultano complementari: a) agiscono in momenti differenti del ciclo cellulare; b) le temperature non inferiori a 43°C impediscono la riparazione dei danni subletali da radiazione, mentre a temperature più basse aumenta la radiosensibilità cellulare; c) il calore ha effetto tossico sulle cellule ipossiche e/o immerse in un ambiente acido, condizioni generalmente non favorevoli agli effetti delle radiazioni. Le modalità con cui il calore può essere erogato comprendono:

- riscaldamento locale: acqua calda, microonde, ultrasuoni o radiofrequenze;
- ipertermia sistemica: riscaldamento in cera calda, coperte termiche, bagni caldi, circolazione extracorporea;
- perfusione regionale: circolazione extracorporea locale mediante incannulamento di arteria e vena principali: è il sistema preferibile (Figg. 4a e 4b).

Il momento migliore per applicare l'ipertermia non è del tutto chiaro ed in genere si tende a sfruttare il suo effetto citotossico piuttosto che quello radiosensibilizzante, per cui si fa precedere la radioterapia di circa 4 ore rispetto all'ipertermia; la loro somministrazione contemporanea invece, oltre problemi tecnici non irrilevanti, aumenta il numero di cellule tumorali uccise, ma non sempre porta ad un vantaggio terapeutico globale.

Le neoplasie per le quali l'associazione radioterapia-ipertermia trova indicazione comprendono il carcinoma squamoso non tonsillare, i sarcomi dei tessuti molli ed il mastocitoma del cane<sup>6</sup>, ma i dati in proposito sono piuttosto scarsi e questo protocollo è in realtà ancora poco diffuso in medicina veterinaria.

### 3. Radioterapia palliativa

Solo recentemente introdotta in campo veterinario, è invece molto utilizzata in medicina umana. Ha lo scopo di alleviare il dolore e/o migliorare la funzionalità della parte colpita da tumore in pazienti con malattia neoplastica in fase già molto avanzata o metastatica. Gli effetti sono transitori e non portano al controllo definitivo della malattia. I requisiti fondamentali per l'impiego della radioterapia palliativa sono:

1. il trattamento deve provocare pochi danni all'animale (effetti collaterali acuti);
2. non deve avere effetti collaterali peggiori della malattia primaria;
3. la palliazione deve avvenire rapidamente;
4. il tempo di trattamento e l'ospedalizzazione vanno ridotti al minimo.

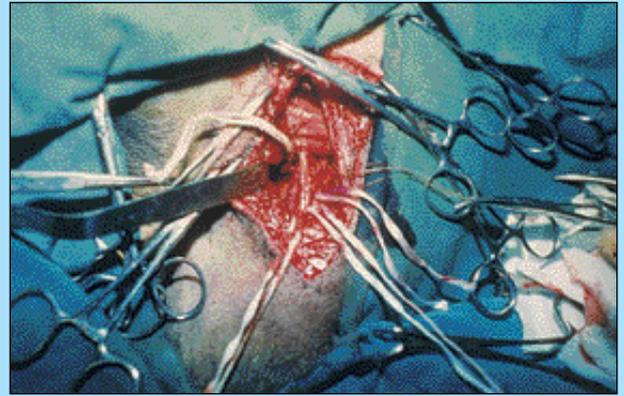


FIGURA 4a - Isolamento di arteria e vena brachiale per il successivo incannulamento.

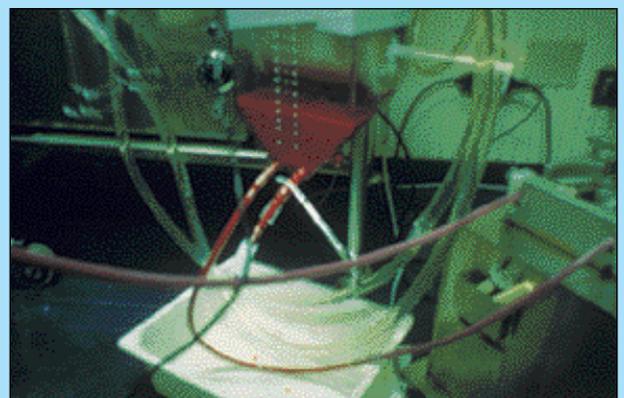


FIGURA 4b - Apparecchio per circolazione extracorporea applicato al cane della FIGURA 4a.

Il meccanismo attraverso cui si ottiene il sollievo dal dolore non è ancora del tutto chiaro; il risultato è spesso già evidente dopo la prima somministrazione e ha una durata variabile da 1 a 3 o più mesi<sup>7</sup>. Le neoplasie per le quali esistono le migliori indicazioni sono quelle scheletriche, in particolare l'osteosarcoma primitivo o metastatico ed il melanoma orale, per il quale la radioterapia tradizionale è considerata inefficace a causa del precoce e quasi costante insorgere delle metastasi.

Per quanto riguarda l'osteosarcoma, sono stati proposti due differenti protocolli<sup>2</sup>: uno prevede l'impiego di tre sole frazioni di 7-10 Gy erogate nei giorni 0, 7 e 21, mentre nel secondo caso si utilizzano dosi più basse (4,5 Gy) ripetute per 5 giorni consecutivi. In questo caso gli effetti collaterali acuti sono meno imponenti ed è possibile ripetere il trattamento qualora se ne presenti la necessità.

### 4. Farmaci utilizzabili in associazione alla radioterapia

La combinazione di farmaci con la terapia radiante è ancora poco diffusa in campo umano ed ancor meno in veterinaria a causa degli effetti non del tutto chiariti dei composti utilizzati e dei costi aggiuntivi che questo comporta. Quando si decida di utilizzare tale combinazione quattro

sono i meccanismi dai quali ci si aspetta di ottenere un beneficio:

1. effetto adiuvante;
2. effetto radioprotettivo;
3. radiosensibilizzazione;
4. immunostimolazione.

- *Farmaci adiuvanti*

La loro azione principale consiste nel controllo delle metastasi in corso di trattamento radioterapico del tumore primario. Un effetto secondario è la riduzione della massa tumorale, così che un maggior numero di cellule maligne si trovi in prossimità di vasi sanguigni, sia meglio ossigenato e, conseguentemente, più radiosensibile. Alcuni di questi farmaci sono detti “sensibilizzanti apparenti” poiché in realtà il loro effetto si somma soltanto alla radioterapia piuttosto che agire come sensibilizzanti veri e propri. Esempi di questo genere sono vincristina, ciclofosfamide, actinomicina D, adriamicina, methotrexate, bleomicina e 5-fluorouracile. Nel corso del loro impiego si deve tener conto anche della tossicità indotta:

- midollare per actinomicina D, ciclofosfamide, adriamicina e methotrexate; la mielosoppressione può in questo caso essere imponente se il campo di irradiazione è grande;
- cardiaca per ciclofosfamide e adriamicina; importante in caso di radioterapia al torace;
- epatica per actinomicina D e methotrexate;
- cistite emorragica per ciclofosfamide, soprattutto in seguito ad irradiazione della vescica;
- mucosite per actinomicina D, doxorubicina e methotrexate in concomitanza ad irradiazione della testa;
- eritema dell'area irradiata per concomitante trattamento con actinomicina D, 5-fluorouracile e methotrexate;
- polmonite e fibrosi polmonare conseguente ad impiego di bleomicina associata o meno ad irradiazione del torace.

- *Radioprotettori*

Sono in genere scambiatori di radicali liberi o competono con i danni da ossidazione da questi radioindotti; hanno quindi lo scopo di proteggere i tessuti normali durante la radioterapia. Appartengono alla classe dei composti sulfidrilici, quali cisteina, cistamina e cisteamina; uno di questi, il WR 2721, è stato utilizzato sia *in vitro* che *in vivo* con buoni risultati (dermatiti più lievi e controllo tumorale più prolungato), anche se il suo meccanismo d'azione resta poco conosciuto. Sembra che le cellule neoplastiche non siano in grado di concentrarlo così attivamente come quelle normali, probabilmente anche a causa della imperfetta vascolarizzazione dei tessuti tumorali.

- *Radiosensibilizzanti*

Hanno il compito di potenziare direttamente gli effetti della radioterapia. Possono agire alterando ed indebolendo la catena del DNA o riducendo il numero di cellule ipossiche radioresistenti. Al primo gruppo appartengono composti in grado di sostituirsi alla timidina nella molecola di DNA, quali 5-clorodeossiridina, 5-bromodeossiridina e 5-iododeossiridina. Si tratta di composti considerati non clinicamente utili.

Anche il cisplatino può essere considerato un potenziatore degli effetti della radioterapia. Infatti, la concomitante somministrazione del farmaco può inibire i fenomeni riparativi conseguenti ai danni cellulari subletali indotti dalle radiazioni<sup>8</sup>.

I “radiosensibilizzanti veri” o sensibilizzanti delle cellule

ipossiche sono invece composti in grado di aumentare selettivamente la radiosensibilità delle cellule ipossiche senza alterare la risposta di quelle ossigenate. L'ipossia rende le cellule 2,5-3 volte più resistenti alle radiazioni rispetto a quelle ben ossigenate; prove *in vitro* hanno dimostrato che, a seguito dell'uso di queste sostanze, l'ossigenazione può essere aumentata fino ad un valore prossimo a quella delle cellule normali. Per essere efficace un radiosensibilizzante deve:

- essere in grado di raggiungere le cellule ipossiche (per questo si usa l'ossigeno iperbarico);
- essere abbastanza resistente alla metabolizzazione così da avere il tempo di agire;
- essere poco attivo sulle cellule ben ossigenate;
- essere efficace alle dosi di radiazioni clinicamente utili.

Tali composti sono detti “ossigenomimetici”, ma la maggior parte sono risultati attivi solo *in vitro*; due sostanze sono risultate però realmente efficaci: il metronidazolo ed il misonidazolo<sup>9,10</sup>. In particolare, il secondo è attivo anche a concentrazioni più basse rispetto al metronidazolo, soprattutto se somministrato in concomitanza a radioterapia poco o non frazionata. Il limite all'impiego di queste sostanze è dato dalla loro tossicità (nausea, vomito e neuropatia periferica). Nuovi composti derivati dal misonidazolo sembrano essere più promettenti, anche se il beneficio realmente apportato non è così determinante<sup>10</sup>.

- *Immunostimolanti e steroidi*

La radioterapia localizzata può essere causa di una linfopenia transitoria sia B che T, mentre in caso di irradiazione di tutto il corpo l'immunodepressione è notevole e può rendere inutile la successiva somministrazione di immunostimolanti aspecifici quali il *Corynebacterium parvum*; se la stimolazione precede l'irradiazione gli effetti di depressione midollare risultano di minor intensità.

L'uso di steroidi è utile nel trattamento di linfomi e mastocitomi, in associazione con altri chemioterapici. Tuttavia è stato dimostrato *in vitro* che l'idrocortisone e la corticotropina inibiscono la risposta della neoplasia alla radioterapia, per cui il loro impiego è controindicato in pazienti sottoposti a questo tipo di trattamento. Allo stesso modo è controverso l'uso topico di steroidi per trattamento delle radiodermiti ma al riguardo i pareri sono contrastanti<sup>9,10</sup>.

## REIRRADIAZIONE DI NEOPLASIE RESISTENTI

Talvolta la causa del fallimento del trattamento radioterapico è la comparsa di recidiva locale; in questi casi il protocollo di scelta risulta l'asportazione chirurgica della nuova lesione, associando eventualmente la chemioterapia. Non sempre però la localizzazione della recidiva ne consente l'escissione radicale, per cui la possibilità di cura si riduce drasticamente. Anche in questi casi, comunque, la reirradiazione a dosaggio pieno è sconsigliata a causa degli effetti collaterali che si manifestano a carico dei tessuti sani compresi nel campo di irradiazione, sia quelli a risposta precoce che tardiva, mentre la riduzione del dosaggio non porterebbe comunque ad alcun beneficio terapeutico. È necessario inoltre considerare il fatto che la nuova lesione si è probabilmente sviluppata a partire da cloni tumorali radioresistenti, quindi non aggredibili per questa via.

Secondo uno studio compiuto su 51 cani e gatti con re-

cidive tumorali successive a radioterapia è stato però osservato che la reirradiazione può essere presa in considerazione per tumori cutanei o per lesioni con superficie non superiore a 10 cm<sup>2</sup>, mentre le lesioni orali o quelle di dimensioni superiori a 30 cm<sup>2</sup> sono caratterizzate sempre da prognosi infausta<sup>11</sup>. In ogni caso sarebbero necessarie dosi superiori a quelle impiegate per il controllo del tumore primario e la probabilità di comparsa di effetti collaterali gravi e talvolta letali a carico dei tessuti sani è sicuramente superiore; tale rischio è più limitato se l'intervallo tra i due cicli di irradiazione è di almeno 5 mesi o se il campo di applicazione è di ridotte dimensioni.

## Parole chiave

*Radioterapia - tumori animali spontanei - ortovoltaggio - megavoltaggio.*

## Key words

*Radiotherapy - spontaneous animal tumors - orthovoltage - megavoltage.*

## Bibliografia

1. Rauth A.M., in Le basi scientifiche dell'oncologia, chpt. Cancerogenesi da radiazioni, ed. McGraw-Hill, 119-120, 1993.
2. LaRue SM, Gillette EL. Radiation therapy. In Small animal clinical oncology, chpt. Radiation therapy. a cura di Withrow S.J. and MacEwen E.G., W.B. Saunder Company, 87-98, 1996.
3. Thrall D.E., McLeod D.A., Bentel G.C. and Dewhirst M.W., A review of treatment planning and dose calculation in veterinary radiation oncology. *Vet. Radiol.*, 30 (5): 194-221, 1989.
4. McLeod D.A. and Thrall D.E., The combination of surgery and radiation in the treatment of cancer. *Vet. Surg.*, 18 (1): 1-6, 1989.
- 4a. Dernell W.S. and Wheaton L.G., Surgical management of radiation injury - Part II. *Small An. Wound Heal.*, 17 (4): 499-510, 1995.
5. Lord P.F. and Kapp D.S., Hyperthermia and radiation therapy in cancer treatment. *Vet. Radiol.*, 23(5): 203-210, 1982.
6. Page R.L. and Thrall D.E., Clinical indications and applications of radiotherapy and hyperthermia in veterinary oncology. *Vet. Clin. of North Am.: Small An. Pract.*, 20 (4): 1075-1092, 1990.
7. Bateman K.E., Catton P.A., Pennock P.W., Kruth S.A., 0-7-21 radiation therapy for the palliation of advanced cancer in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 8: 394-399, 1994.
8. Colin P.H. Concomitant chemotherapy and radiotherapy: theoretical basis and clinical experience. *Anticancer Research*, 14: 2357-2362, 1994.
9. Walker M.A., A review of drugs that may be used in conjunction with radiotherapy. *Vet. Radiol.*, 23(5): 220-222, 1982.
10. Brown J.M., Sensitizers and protectors in radiotherapy. *Cancer*, 55: 2222-2228, 1985.
11. Turrel J.M. and Théon A.P., Reirradiation of tumors in cats and dogs. *JAVMA*, 193(4): 465-469, 1988.