



RE-IRRADIAZIONE Workflow nella pratica clinica

21-23 NOVEMBRE
RIMINI



Associazione Italiana
Radioterapia
e Oncologia clinica

979-12-243-1214-7

20
25

A cura del Gruppo di Studio Re-irradiazione AIRO 2023-2025

-Coordinatore: Dott.ssa Daniela Alterio

-Consiglieri: Dott. Marco Rotondi, Dott. Gian Marco Petrianni, Dott.ssa Melissa Scricciolo, Dott. Emanuele Chioccola, Dott. Luca Dominici, Dott.ssa Elisa Donini, Dott. Giacomo Ferrantelli, Dott.ssa Giulia Corrao

Revisori AIRO Dott. Mauro Loi, Dott.ssa Rita Marina Niespolo, Dott. Paolo Borghetti, Dott.ssa Edy Ippolito, Dott.ssa Silvia Scoccianti, Dott. Ciro Franzese, Dott.ssa Costanza Maria Donati, Dott.ssa Elisa D'Angelo, Dott.ssa Vitaliana De Sanctis, Dott. Mario Levis.

Revisori AIFM : Prof.ssa Pallotta, Dott. Marco Fusella, Prof.ssa Livia Marrazzo, Dott. Gianfranco Loi.

Patrocinio AIRO

Presidente Prof. Marco Krengli e Consiglio Direttivo

Linea guida e Buone Pratiche AIRO Coordinaore Prof. D'Angelillo

Ringraziamenti

Si ringrazia la Divisione di Radioterapia dell'Istituto Europeo di Oncologia e la Prof.ssa Barbara Jereczek-Fossa per aver redatto il documento iniziale successivamente revisionato dal team multidisciplinare AIRO-AIFM.

Si ringraziano in particolare la Dott.ssa Annamaria Ferrari e Ing. Maria Giulia Vincini, per il contributo nella stesura del presente documento. La Dott.ssa Francesca Emiro e la Dott.ssa Elena Rondi per il contributo alla sezione di Fisica Medica.

Si ringrazia inoltre FIEO per il contributo economico alla stampa del Documento



Sommario

| | |
|--|----|
| Lista delle abbreviazioni | 4 |
| 1. Introduzione | 5 |
| 1.1 Definizione di reRT..... | 7 |
| 1.2 Finalità della reRT | 8 |
| 2. Procedure generali | 9 |
| 2.1 Identificazione del paziente..... | 9 |
| 2.2 Raccolta dati del pregresso trattamento..... | 11 |
| 2.3 Simulazione radiologica..... | 13 |
| 2.4 Analisi di fattibilità – valutazione dosimetrica | 13 |
| 2.5 Definizione dei constraints | 15 |
| 2.5.1 Parametri associati alla definizione dei constraints | 15 |
| a. Timing tra i trattamenti | 15 |
| b. Tipologia di tessuto sano considerato..... | 16 |
| c. Valori di α/β dei tessuti sani..... | 16 |
| d. Valori α/β per neoplasia | 18 |
| 2.5.2 Proposta di constraints generali per organo..... | 19 |
| 2.5.3 Considerazioni speciali per alcune sottosedi..... | 23 |
| 2.6 Impostazione del piano di cura | 25 |
| 2.7 Valutazione del piano di cura | 25 |
| Appendice 1..... | 27 |
| Appendice 2 - Note Per Sottosedi | 28 |
| 1. Sistema Nervoso Centrale | 28 |
| 2. Distretto Testa Collo | 29 |
| 3. Torace | 31 |
| 4. Apparato Gastroenterico..... | 32 |
| 5. Neoplasie prostatiche..... | 36 |
| 6. Neoplasie Ginecologiche | 37 |
| 7. Metastasi vertebrali..... | 38 |
| 3. References | 40 |

Lista delle abbreviazioni

- 3D – Radioterapia tridimensionale
- AIDS – Sindrome da immunodeficienza acquisita
- BED – Dose biologicamente equivalente (Biological Equivalent Dose)
- CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events
- DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine
- EqD₂ – Dose equivalente a frazionamento convenzionale
- ESTRO – European Society for Radiotherapy and Oncology
- EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- Gy – Gray
- IMRT – Radioterapia ad Intensità Modulata(Intensity-Modulated Radiation Therapy)
- IORT – Radioterapia intraoperatoria (Intraoperative Radiotherapy)
- OAR – Organi a rischio
- PET – Tomografia a emissione di positroni
- reRT – Reirradiazione
- RM – Risonanza magnetica
- RT – Radioterapia
- SBRT – Radioterapia stereotassica (Stereotactic Body Radiation Therapy)
- TC – Tomografia computerizzata

Introduzione

Background

La reirradiazione (reRT) è un trattamento che viene offerto sempre più frequentemente in ambito oncologico. In numerosi scenari clinici, la reRT rappresenta una valida opzione terapeutica con intento curativo (come alternativa a terapie sistemiche) oppure a scopo sintomatico, per il controllo locale della malattia e dei sintomi. Si tratta però di un trattamento personalizzato che richiede expertise clinica ed adeguate attrezzature.

Scopo

Scopo di questo documento è quello di fornire indicazioni sui corretti processi clinici (workflow) da seguire in caso di reRT.

Il documento è quindi rivolto ai Radioterapisti Oncologi che, nell'ambito della loro pratica clinica, si trovino ad affrontare casi di reRT.

Il documento sarà focalizzato sulle procedure da seguire e sugli aspetti clinico-dosimetrici relativi ai constraints e effetti collaterali degli organi a rischio. Nel documento non verranno quindi affrontati gli aspetti relativi ai criteri di selezione dei pazienti ed alle dosi di prescrizione dei volumi da irradiare.

Metodologia

Il documento è stato redatto dal Gruppo di Re-irradiazione AIRO del biennio 2023-2025, Coordinatore Dott.ssa Alterio.

I dati inseriti all'interno del documento sono frutto del materiale raccolto da:

1) Revisione di letteratura gruppi di studio AIRO:

- gruppo di studio testa collo (Dott.ssa D'Angelo) per il distretto encefalo-testa collo
- gruppo studio polmone (Dott. Borghetti) per il distretto toracico
- gruppo di studio prostata (Dott. Franzese) per il distretto addome pelvi.

2) Materiali didattici forniti nel corso dei webinar AIRO gruppo re-irradiazione:

-Anno 2024. Titolo del Webinar: Organi a rischio e constraints nella re-irradiazione facciamo il punto

-Anno 2025. Titolo del Webinar: Workflow della re-irradiazione: dall'indicazione clinica alle caratteristiche del trattamento radioterapico

Come prima bozza del documento si sono utilizzate le linee guida interne dello IEO (Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS, Milano, Italia) previa autorizzazione dello stesso. Tale documento ha costituito la struttura di partenza.

Le revisioni sono state svolte nel seguente ordine:

- Consiglieri di gruppo AIRO Re-irradiazioni (1° round)
- Coordinatori dei gruppi di studio AIRO (2° e 3° round)
- Comitato Linee guida e Buona Pratica Clinica AIRO (4° round)
- Approvazione finale da parte del Consiglio Direttivo AIRO

In considerazione inoltre del significativo impatto dell'aspetto fisico, il documento è stato condiviso con un team di Fisici Medici (Coordinatore Prof.ssa Pallotta) nominato dall'Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM).

Terminologia

La terminologia del documento seguirà le indicazioni di una recente raccomandazione riportata da West et al (West et al. 2025).

Utilizzo

Il presente documento rappresenta un documento informativo redatto da un gruppo di esperti che ha l'obiettivo di fornire indicazioni utili per la pratica clinica. Non ha valore legale e non è vincolante. Le indicazioni, la tecnica e la gestione clinica rimangono infatti sotto la piena responsabilità dello specialista Oncologo Radioterapista che valuterà, in maniera personalizzata, l'utilizzo dei dati forniti nel documento.

Si specifica inoltre che differenti tecniche di radioterapia possono essere utilizzate nel campo della re-irradiazione (Jereczek-Fossa et al. 2008). In linea generale si preferiscono tecniche radioterapiche ad alta precisione (Radioterapia ad Intensità Modulata, Radioterapia Stereotassica, Protoneapia, Brachiterapia). Anche i frazionamenti utilizzati nella re-irradiazione possono essere variabili, includendo non solo i frazionamenti convenzionali ma anche schedule ipofrazionate e iperfrazionate.

Ai fini del presente lavoro, l'attenzione è stata focalizzata principalmente sulla radioterapia con fasci esterni di fotoni. Tuttavia, sono disponibili dati in crescita relativi alla re-irradiazione con adroterapia. Alcuni centri hanno inoltre riportato esperienze con la brachiterapia. Altre tecniche, per le quali le evidenze in letteratura sono ancora più limitate, includono la radioterapia intraoperatoria, l'adroterapia con ioni di carbonio e la boron neutron capture therapy (BNCT).

Sono pochi gli studi dedicati alle combinazioni con farmaci chemioterapici, immunoterapici o a bersaglio molecolare. In linea generale, è opportuno seguire le regole comuni, prestando la massima attenzione, poiché si tratta di un trattamento locale con un rischio di effetti collaterali più elevato rispetto al trattamento primario (Van Aken et al. 2025; Aken et al. 2025).

Nel presente lavoro non sono stati inoltre considerati i fattori coadiuvanti quali l'ipertermia ed i trattamenti sistemici concomitanti e si considera rivolto alla popolazione adulta.

1.1 Definizione di reRT

Si definisce reRT un nuovo corso di radioterapia effettuato sia su un volume precedentemente irradiato (indipendentemente dal rischio di effetti collaterali), sia in un diverso distretto corporeo ma tale che la dose cumulativa dei diversi trattamenti raggiunge un rischio di effetti avversi rilevante per i tessuti sani (Andratschke et al. 2022).

Definiamo quindi due tipologie di reRT:

- Tipo 1: nuovo corso di radioterapia che ha una sovrapposizione geometrica (completa o parziale) con il volume precedentemente irradiato. In questo caso possono esserci o meno rischi di effetti collaterali
- Tipo 2: nuovo corso di radioterapia che non ha una sovrapposizione geometrica con il volume precedentemente irradiato, ma presenta un rischio di effetti collaterali significativo in relazione alla dose cumulativa sui tessuti sani adiacenti.

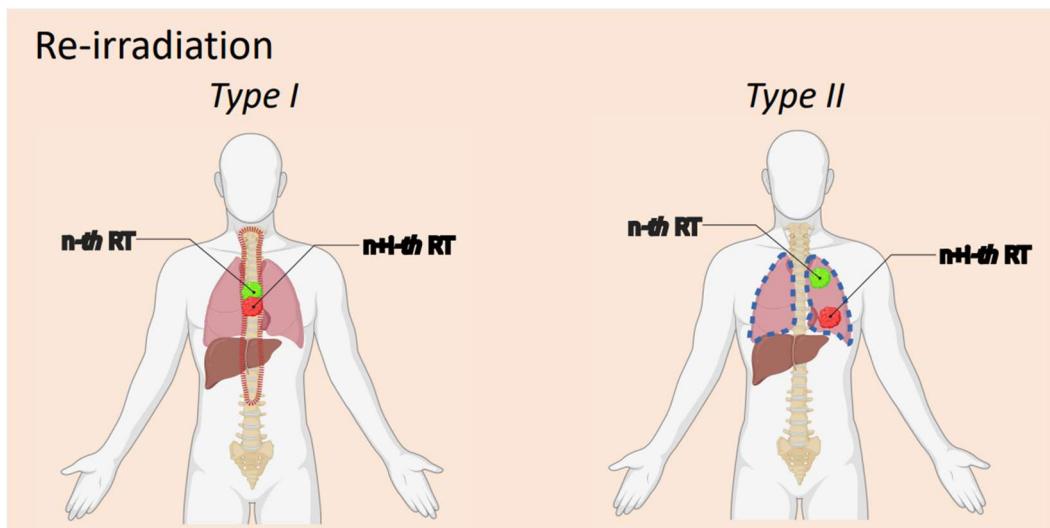


Fig.1 Classificazione della tipologia di reirradiazione(Andratschke et al. 2022)

Al fine di valutare il tipo di reRT può essere utilizzato la seguente flowchart:

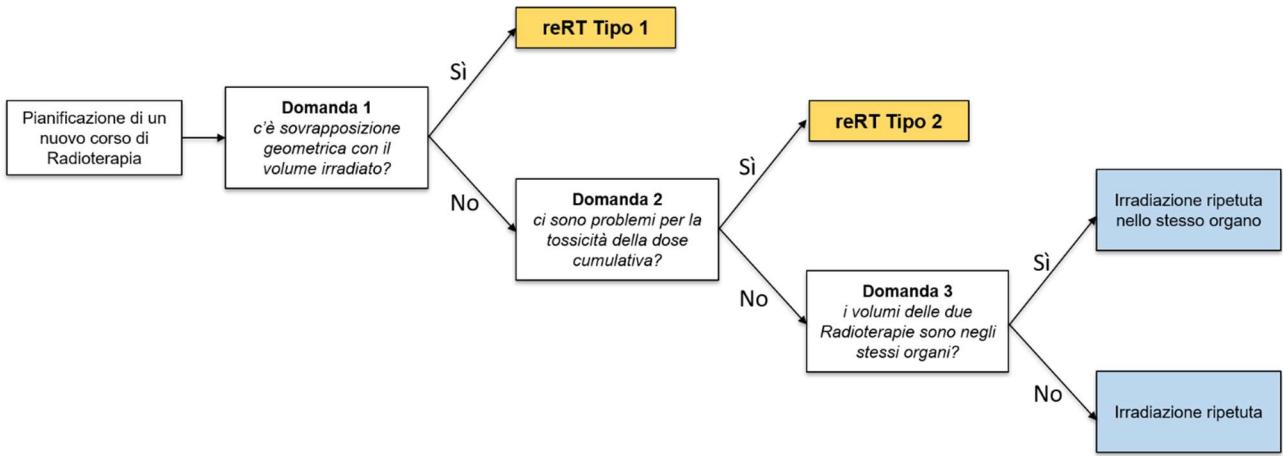


Figura 1. Flowchart per la valutazione del tipo di reRT. Quando si pianifica un nuovo corso di radioterapia le domande 1, 2 e 3 devono essere poste nell'ordine cronologico in cui vengono presentate nella figura. (Andratschke et al. 2022)

Il tipo di reirradiazione (tipo 1 o 2) andrebbe sempre riportato in cartella clinica.

1.2 Finalità della reRT

La finalità della reRT può essere:

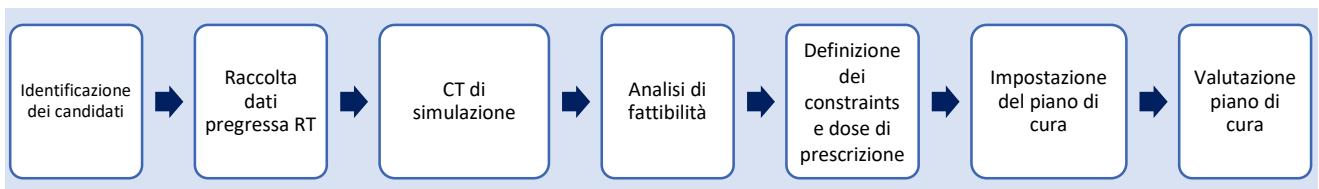
- Curativa se fattibile una reRT a dosi che consentano un adeguato controllo locale di malattia
- Palliativa se la reRT ha lo scopo di controllare un sintomo oppure prevenire una complicanza

I criteri per considerare la possibilità di un ritrattamento possono variare per i vari distretti corporei, ma sicuramente devono tener conto: delle condizioni generali del paziente, della dosimetria del piano di cura già erogato sul paziente, dalla risposta al precedente trattamento (se si tratta di una recidiva della stessa malattia), dal volume da trattare e del tempo trascorso dal precedente trattamento sullo stesso distretto.

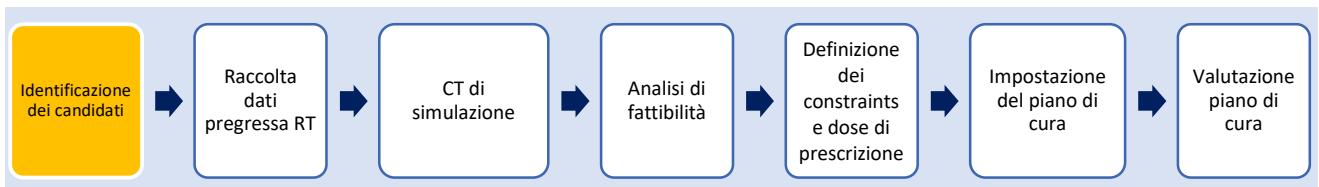
In questo documento verranno affrontati i processi per una reRT a finalità curativa o ablative. Il termine curativo verrà utilizzato quando la reRT fa riferimento ai tumore primitivo mentre il termine ablativo si utilizzerà in caso di reRT di secondarismi ossei e/o parenchimali. In entrambe i casi la finalità sarà il controllo locale di malattia.

Procedure generali

Al fine di valutare l'indicazione e la fattibilità tecnica di una reRT il gruppo di lavoro propone il seguente workflow:



2.1 Identificazione del paziente



L'identificazione del paziente candidato ad una reRT deve passare attraverso differenti passaggi:

- 1) valutazione della storia clinica, malattia attuale e identificazione del caso che potrebbe beneficiare di una reRT curativa
- 2) Discussione multidisciplinare o collegiale per la condivisione del programma di terapia
- 3) Visita ambulatoriale

Nel corso della visita ambulatoriale sarà indispensabile:

- Valutare gli effetti collaterali del pregresso trattamento e riportarla nella relazione clinica
- Illustrare in maniera chiara al paziente i vantaggi ed i rischi di un eventuale trattamento proposto nonché le alternative terapeutiche.

Una recente survey conferma che condizioni che possono precludere una reRT sono: la persistenza di effetti collaterali radioindotti di grado > 3, performance status valutato con scala Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) > 2, meno di 6 mesi dalla precedente radioterapia, la progressione di malattia dopo il precedente corso di radioterapia (inteso come malattia che non ha mai raggiunto una risposta parziale o completa dopo il primo corso di radioterapia) e sopravvivenza stimata meno di 6 mesi (Willmann et al. 2023).

Nella valutazione clinica può essere utile raccogliere i dati clinici in maniera strutturata come nell'esempio riportato in tabella (

Tabella 1 - REPORT DATI *CLINICI*).

Tabella 1 - REPORT DATI *CLINICI*) da allegare in cartella:

Tabella 1 - REPORT DATI CLINICI

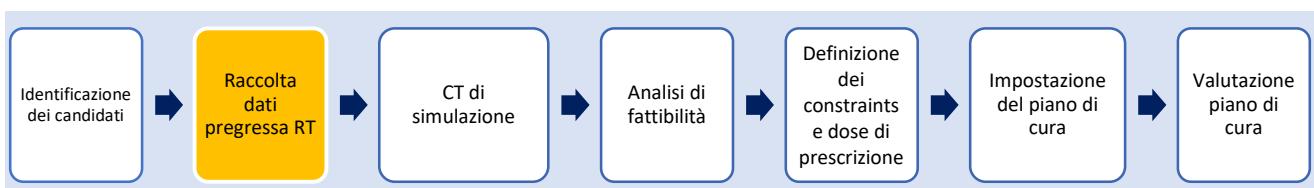
| | | |
|--|---|--|
| Nome del paziente | Data | |
| Tipo di reRT | <input type="checkbox"/> Tipo 1 <input type="checkbox"/> Tipo 2 | |
| Fattori legati al paziente derivati dal Charlson Comorbidity Index | <input type="checkbox"/> Insufficienza cardiaca congestizia <input type="checkbox"/> Malattia vascolare periferica <input type="checkbox"/> Malattia cerebrovascolare <input type="checkbox"/> Demenza <input type="checkbox"/> Malattia polmonare cronica <input type="checkbox"/> Malattia renale moderata/grave <input type="checkbox"/> Emiplegia <input type="checkbox"/> Epatopatia con compromissione della funzionalità epatica <input type="checkbox"/> Patologie autoimmuni (AIDS, HIV) | |
| Fattori legati al tumore | Tipo di recidiva Tipi di oligometastasi sec. ESTRO-EORTC criteria (Guckenberger et al 2020) | <input type="checkbox"/> Tumore primitivo T <input type="checkbox"/> Tumore primitivo N <input type="checkbox"/> Metastasi <input type="checkbox"/> Secondo tumore <input type="checkbox"/> De-novo oligometastatic <input type="checkbox"/> Repeat oligometastatic <input type="checkbox"/> Induced oligometastatic |
| | Disponibilità della biopsia della recidiva | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no |
| | α/β della recidiva | |
| Fattori legati al pregresso trattamento sistemico | Effetti collaterali cronici | Sec CTCAE |
| Fattori clinici legati al pregresso trattamento radioterapico | Effetti collaterali cronici | Sec CTCAE |
| Fattori tecnici legati al pregresso trattamento radioterapico se più trattamenti, indicarli con numero crescente | N. RT | Anno |
| | 1 | |
| | 2 | |
| | 3 | |
| | 4 | |
| | 5 | |

Legenda CTCAE= common Terminology Criteria Adverse Event, IMRT= Intensity Modulated Radiotherapy, SBRT= Stereotactic Body radiotherapy, IORT= Intraoperative Radiotherapy, TC= Tomografia computerizzata, PET= Positron Emission Tomography, RM= Risonanza Magnetica.

In questa fase, la raccolta dei dati sopra riportati sarà a carico del medico referente del paziente.

2.2 Raccolta dati del pregresso trattamento

Per valutare la fattibilità e la finalità di una eventuale reRT è di fondamentale importanza avere a disposizione il piano di cura del/i pregresso/i trattamento/i radiante/i effettuato dal paziente, possibilmente in formato DICOM, in alternativa cartaceo.



La raccolta dei dati relativi al pregresso piano di cura dovrà seguire la normativa vigente in materia di Privacy dei dati (Decreto legislativo 30.6.2003 in vigore dal 12.6.2024).

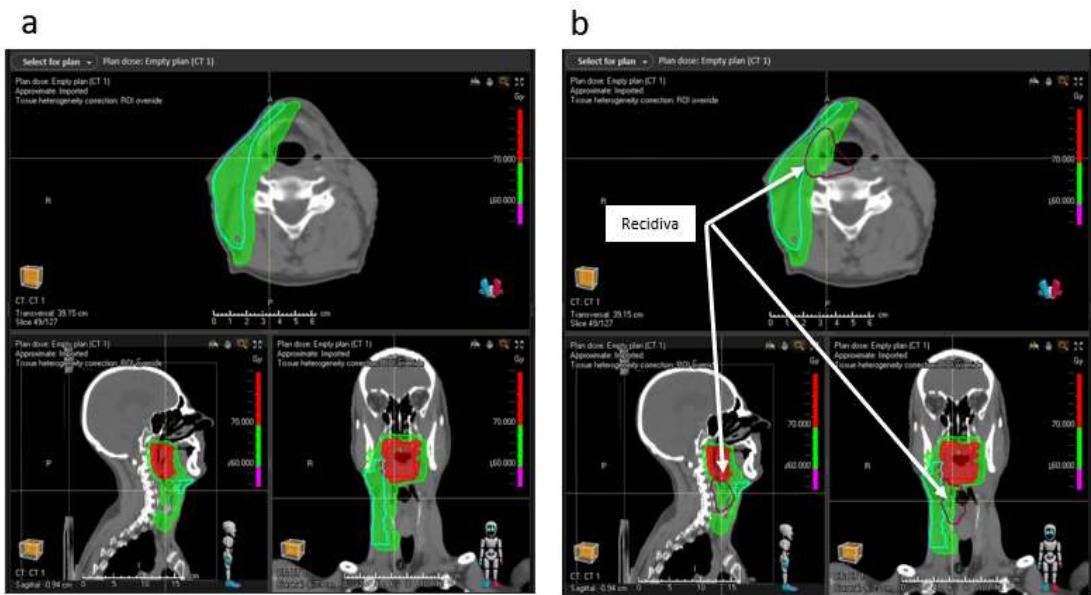
In caso di disponibilità del pregresso piano di cura in formato DICOM, i dati ad esso relativi (immagini di pianificazione, RTplan, RTdose, RTstructure) andranno caricati sui Treatment Planning System (TPS) in uso presso il centro. Questa fase sarà a carico del Fisico Medico.

Qualora il piano DICOM non risultasse disponibile, in cartella il medico referente tracerà l'avvenuta richiesta e riporterà chiaramente la motivazione della mancata disponibilità (per esempio piano non recuperabile per versioni TPS non più in uso ecc.).

Una valutazione preliminare della fattibilità di reRT può essere eseguita valutando la sede dell'attuale recidiva rispetto ai pregressi piani di cura. Questa valutazione può essere eseguita:

-Se disponibile il pregresso piano di cura in formato DICOM: fusione delle immagini radiologiche dell'attuale recidiva con la TC sim del/i pregresso/i piani di cura. In questo modo si può valutare la sede dell'attuale recidiva rispetto ai volumi bersaglio del pregresso trattamento ed avere una stima approssimativa qualitativa del rapporto costo/beneficio del trattamento.

Un esempio è riportato nella figura 3.



Pregresso piano di cura in formato DICOM

Sede dell'attuale recidiva sulla precedente RT

Figura 3 a: pregresso piano di cura in formato DICOM, b: sede dell'attuale recidiva contornata sul pregresso piano di cura radioterapico.

-Se non disponibile il pregresso piano di cura in formato DICOM: valutare la sede dell'attuale recidiva rispetto alle dosi ricevute nel pregresso trattamento secondo il principio del “worst case scenario”.

Per “worst case scenario” si intende l'assunzione che tutte le strutture abbiano assorbito, dal pregresso trattamento, la dose massima tollerabile (quando la dose di prescrizione > dose di tolleranza dell'organo), oppure la dose di prescrizione (quando la dose di prescrizione < dose di tolleranza dell'organo). Per esempio, per il midollo spinale consideriamo una dose di tolleranza pari a 44 Gy (EqD₂). Se il trattamento precedente è stato un trattamento curativo per carcinoma squamoso con una dose di prescrizione 70 Gy, si assume che la dose massima ricevuta dal midollo (indipendentemente dalla sede) sia stata 44 Gy (EqD₂). Se invece il paziente è stato sottoposto ad un trattamento per linfoma con dose di prescrizione 40 Gy, si assume che il midollo abbia ricevuto una dose di 40 Gy. La dose massima dell'attuale piano di cura andrà quindi sommata alla dose massima assorbita dal precedente trattamento calcolata come descritto in precedenza, senza tener conto della informazione spaziale.

In alcune condizioni cliniche (per esempio notevole modifica dell'anatomia del paziente tra i due corsi di radioterapia per intervento chirurgico, organi a rischio in movimento intra ed intrafrazione come l'intestino ecc.), si può decidere di utilizzare l'approccio di worst case scenario pur se disponibile il formato DICOM del precedente piano di cura.

Anche la registrazione delle immagini dovrà tenere conto della riproducibilità della posizione degli organi. In caso di strutture rigide (encefalo, ossa ecc.) la registrazione delle immagini potrà essere considerata affidabile. In caso di strutture non rigide (organi interni in movimento come anse intestinali, vescica ecc.) potrà rendersi necessario considerare il worst case scenario. Il tipo di registrazione (rigida o deformabile) verrà effettuata dal Fisico Medico scegliendo la metodica in accordo con il Medico referente.

Un successivo documento redatto da AIFM in collaborazione con AIRO definirà in maggior dettaglio le modalità procedurali ed i criteri per l'assicurazione di qualità nella registrazione delle immagini radiologiche ai fini della re-irradiazione.

In questa fase verrà quantificato se la recidiva è in field, marginale oppure out of field. Definiremo recidiva “in field”, “marginale” o “out of field” quando il 95% o più del volume della recidiva, oppure un volume compreso tra il 95% ed il 20% oppure un volume inferiore al 20% è localizzato all'interno dell'isodose 95% del pregresso trattamento (Oksuz et al. 2011).

2.3 Simulazione radiologica



La TC di simulazione dovrà tener conto della presenza di eventuali segni (tattoo) già presenti sul paziente. Se possibile, allineare sugli stessi tattoo. Inoltre, al fine di una più accurata valutazione della dose cumulativa derivante dal ritrattamento, sarebbe preferibile che il posizionamento del/della paziente sia quanto più simile possibile a quello del pregresso trattamento. Per esempio, per la ricostruzione della dose al plesso brachiale è importante che la posizione delle braccia (sollevate oppure lungo i fianchi) sia la stessa nei due trattamenti sempre tenendo in considerazione le caratteristiche peculiari dell'attuale trattamento (acceleratore, tecnica radioterapica).

2.4 Analisi di fattibilità – valutazione dosimetrica



Al fine di valutare la fattibilità di un ritrattamento e la sua finalità occorre effettuare una valutazione dosimetrica. È necessario convertire la dose assorbita dal volume bersaglio e dagli OAR nella dose equivalente a frazionamento convenzionale (EqD₂) oppure in dose biologicamente equivalente (Biological Equivalent Dose -BED). Nel presente documento il valore di BED verrà utilizzato soprattutto per le strutture nervose come midollo spinale e parenchima cerebrale.

Questa conversione viene effettuata attraverso le seguenti formule:

$$\text{EqD}_2 \frac{\alpha/\beta}{2+\alpha/\beta} x = D \left(\frac{d+\alpha/\beta}{2+\alpha/\beta} \right)$$

$$\text{BED} = D (1 + d/\alpha/\beta)$$

D= dose totale ricevuta

d= dose per frazione

e α/β del tumore e α/β del OAR.

Con alcuni sistemi commerciali è possibile effettuare la conversione in EqD₂ della distribuzione di dose, fornendo al calcolo i valori di α/β degli organi coinvolti.

Di seguito sono riportati gli step per valutare la **Fattibilità Teorica sul pregresso piano di cura radioterapico:**



Sulla TC del pregresso piano di cura andranno eseguiti i seguenti passaggi:

- 1) Il contornamento degli organi a rischio: questo step rappresenta un passaggio fondamentale in quanto gli organi possono essere stati non contornati nel corso dei pregressi trattamenti. La verifica dell'accuratezza del contouring deve essere sempre effettuata. In questa fase il medico radioterapista oncologo provvederà alla revisione critica del pregresso piano di cura.
- 2) Valutazione della dose già ricevuta dagli organi a rischio: questa valutazione dovrà essere effettuata sia qualitativamente (in quale sede è stata ricevuta) che quantitativamente (sugli istogrammi dose/volume – DVH).
- 3) Conversione della dose in EqD₂ (o BED): questa conversione andrà effettuata attraverso il TPS (quando disponibile) oppure in maniera manuale.

- 4) Valutazione di fattibilità: in base alla sede dell'attuale recidiva, si definirà se teoricamente fattibile un ulteriore ciclo di radioterapia.
- 5) Valutazione dell'eventuale impostazione dell'ulteriore trattamento radioterapico (dose, frazionamento, tecnica ecc.).

Gli step 2-5 (valutazione della dose ricevuta dagli organi a rischio, conversione in EqD₂, fattibilità ed impostazione del nuovo piano di cura) sono passaggi che vedono coinvolti in maniera attiva sia il medico specialista Radioterapista Oncologo che il Fisico Medico.

Per i dettagli degli aspetti tecnico procedurali rilevanti dal punto di vista radiobiologico attinenti a frazionamento, fattori di recupero e reporting della dose in EqD₂ si rinvia altresì ad un successivo documento redatto da AIFM in collaborazione con AIRO

In caso di documentazione cartacea, e quindi assenza del pregresso piano di cura in formato DICOM, si considererà sempre il worst case scenario.

2.5 Definizione dei constraints



2.5.1 Parametri associati alla definizione dei constraints

Nella definizione dei constraint si terrà conto di diversi fattori quali:

- l'intervallo temporale tra i trattamenti
 - il tipo di tessuto considerato e la sua capacità di recupero
 - la radiosensibilità (espressa dal rapporto α/β) sia degli organi sani che del tumore
- a. Timing tra i trattamenti

L'intervallo temporale tra i diversi trattamenti radioterapici può essere considerato nel calcolo del nuovo constraint dell'organo critico (recovery time).

In linea generale, per le reRT di tipo 1 verrà considerata la fattibilità di un trattamento radiante solo nei casi in cui l'intervallo tra i due trattamenti sia > a 6 mesi. Nelle reRT di tipo 2 invece, l'intervallo tra i due trattamenti potrà essere inferiore ai 6 mesi, ma andrà prestata attenzione alla dose cumulativa degli organi in serie.

Per il calcolo del recupero dei tessuti alcuni autori (Paradis et al. 2019; Abusaris et al. 2011) suggeriscono:

- -Intervallo > 12 mesi: recupero del 25-50%
- -Intervallo 6-12 mesi: recupero 10-25%
- -Intervallo < 6 mesi: 0-10%
- -Intervallo < 3 mesi: 0%

Il recupero dei tessuti è attualmente oggetto di studio. Tali valori possono pertanto essere considerati affidabili solo per organi come l'encefalo ed il midollo spinale (Abusaris et al. 2011; Nieder et al. 2005; Noël e Antoni 2022; Paradis et al. 2019).

In **Appendice 1** viene riportato a titolo esemplificativo una tabella utilizzata presso la Divisione di Radioterapia dell'Università del Michigan, USA (Paradis et al. 2019).

b. Tipologia di tessuto sano considerato

Di seguito sono riportati i più comuni tessuti sani considerati dell'ambito della reRT suddivisi in organi seriali (per i quali andrà considerato un constraint di dose massima (D_{max}) oppure quasi massima ($D_{0.01cc}$, $D_{0.03cc}$, $D_{0.1cc}$ ecc..) e organi paralleli per i quali andrà considerato un constraint di dose/volume (D_{vol}) fattibile solo qualora siano disponibili i piani di cura in formato DICOM.

Tabella 2 – Suddivisione di organi in serie ed organi in parallelo

| Organì in serie | Organì in parallelo |
|-------------------|---------------------|
| Midollo spinale | Polmone |
| Strutture ottiche | Fegato |
| Grandi vasi | Reni |
| Bronchi | Encefalo |
| Esofago | Parotidi |
| Uretra | |
| Tratto digestivo | |
| Encefalo | |
| Osso | |
| Retto | |

c. Valori di α/β dei tessuti sani

I valori di radiosensibilità (espressi in α/β) variano in base ai diversi tessuti e neoplasie. In linea generale, in assenza di un dato di letteratura disponibile, alle neoplasie ed ai tessuti sani a rapida proliferazione (per esempio carcinomi squamosi e mucosa del tratto gastroenterico) andrà attribuito un valore α/β elevato (prossimo a 10) mentre per neoplasie e tessuti sani a lenta

proliferazione (per esempio adenocarcinomi e tessuto nervoso) andrà attribuito un valore di α/β basso (prossimo a 3 Gy).

In **tabella 5** sono riportati i valori di α/β per i tessuti sani differenziati in base all'effetto collaterale considerato (acuto/tardivo):

Tabella 3 Valori di α/β per i tessuti sani

| Organs | List of α/β (Gy) | |
|---|--|--|
| Cuore | 3 | («Manual de Conduta Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia 5a Edição PDF Câncer Hospital», s.d.) |
| Midollo (mielopatia) | 0.87 2 2 midollo cervicale e toracico 4 midollo lombare | (Schultheiss 2008) (Mareco 2016) (Nieder et al. 2006) (Nieder et al. 2006) (Nieder et al. 2006) |
| Polmone | 3 4 (fibrosi) 5 (polmonite) 2.7-4 (reazioni tardive) | (Mareco 2016) (Mareco 2016) (Mareco 2016) (Fowler 2005) |
| Fegato (fibrosi) | 1 | (Mareco 2016) |
| Rene (nefropatia) | 2 3 2-2.4 (reazioni tardive) | (Mareco 2016) (Mareco 2016) (Fowler 2005) |
| Parotide | 2 | (Mareco 2016) |
| Ghiandole salivari (xerostomia) | 3 | (Mareco 2016) |
| Strutture lagrimali (occhio secco, ulcerazione) | 3 | (Mareco 2016) |
| Sistema nervoso | 3 | (Mareco 2016) |
| Sistema nervoso centrale (encefalo, midollo) (reazioni tardive) | 1.8-2.2 | (Fowler 2005) |
| Cristallino (cataratta) | 1-2 | (Mareco 2016) |
| Nervo ottico (neuropatia) | 2 | (Mareco 2016) |
| Chiasma ottico (cecità) | 2 | (Mareco 2016) |
| Testicolo | 1 | (Mareco 2016) |
| Testicolo (reazione precoce) | 12-13 | (Fowler 2005) |
| Ovaio | 1 | (Mareco 2016) |
| Occhio | 1 | (Mareco 2016) |
| Osso | 3 | (Mareco 2016) |
| Midollo osseo | 10 (ipoplasia transitoria), 5 (aplasia letale [1 anno]) | (Mareco 2016) |
| Cartilagine | 1 6 | (Mareco 2016) (Mareco 2016) |
| Laringe (edema cronico e necrosi) | 2-4 | (Mareco 2016) |
| Retto (infiammazione cronica e ulcera) | 5 2.5-5 (reazioni tardive) | (Mareco 2016) (Fowler 2005) |
| Vescica | 2 10 (cistite acuta), 5-10 (riduzione volumetrica, fibrosi) 3-7 (reazioni tardive) | (Mareco 2016) (Mareco 2016) (Fowler 2005) |

| | | |
|---|--|---|
| Cute (eritema acuto e radiodermite secca) | 8.8 (eritema) 9-10 9-12 (reazioni precoci) 11.2 (desquamazione) 12.3 (eritema) | (Turesson e Thames 1989) (Mareco 2016) (Fowler 2005) (Turesson e Thames 1989) (Bentzen et al. 1988) |
| Follicoli piliferi (perdita di capelli) | 7 | (Mareco 2016) |
| Mucosa (reazioni precoci) | 9-10 | (Fowler 2005) |
| Mucosa orale (mucosite ulcerativa acuta) | 10 | (Mareco 2016) |
| Stomaco (ulcera) | 4 | (Mareco 2016) |
| Piccolo intestino (malassorbimento acuto) | 8 | (Mareco 2016) |
| Digiuno (reazioni precoci) | 6-10 | (Fowler 2005) |
| Piccolo intestino (ulcera ostruzione) | 4 | (Mareco 2016) |
| Colon (reazioni precoci) | 9-11 (Fowler 2005)(Fowler 2005) | (Fowler 2005) |
| Mammella (fibrosi, atrofia) | 2-3 | (Mareco 2016) |

d. Valori α/β per neoplasia

Il valore di α/β varia anche per le differenti neoplasie e pertanto dovrà essere considerato nel calcolo della dose di prescrizione. Per esempio, nell'utilizzo di frazionamenti non convenzionali, il valore di α/β della neoplasia potrà indirizzare verso una maggiore efficacia di frazionamenti come ipofrazionamenti (maggiormente vantaggiosi per neoplasie a basso α/β) oppure iperfrazionamenti (maggiormente vantaggiosi per neoplasie ad alto α/β). Naturalmente, l'elemento limitante della prescrizione sarà il constraints dell'organo a rischio posto in prossimità del volume bersaglio.

Tabella 4 Valori α/β per neoplasia (Van Leeuwen et al. 2018)

| Neoplasia | Valore di α/β in Gy |
|--|--------------------------------|
| Carcinomi squamosi del distretto testa collo | 10 |
| Neoplasie delle ghiandole salivari | 3 |
| Encefalo | 2 |
| Polmone | 10 |
| Mammella | 4 |
| Fegato | 10 |
| Pancreas | 4 - 10 |
| Neoplasie ginecologiche | 10 |
| Rene | 2.6 – 6.9 |
| Prostata | 1.5 - 3 |
| Retto-Colon | 5 |
| Sarcomi | 4 |
| Vescica | 10 |

In caso di metastasi renali, alcuni autori riportano un valore di α/β pari a 10 Gy (Kroeze et al. 2021).

2.5.2 Proposta di constraints generali per organo

Considerando tutti i fattori sopra considerati e dei dati riportati in letteratura, per i constraints si terrà conto delle seguenti tabelle riassuntive.

Tabella 5 Constraints derivati dai dati di letteratura

| Organo | Dose massima cumulativa raccomandata (EqD ₂) | Dose massima cumulativa accettabile (EqD ₂) | References | Prec RT e re-irradiazione | Endpoint effetti collaterali |
|---|--|---|-------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Parenchima cerebrale D _{0,03 cc} encefalo-PTV ($\alpha/\beta = 2$ Gy) | D _{max} ≤ 100 | | (Mayer e Sminia 2008) | Prec RT: NR Re-RT: misto | Necrosi |
| | D _{max} ≤ 100 | | (McGovern et al. 2023) | Prec RT: FS Re-RT: misto | Necrosi |
| | D _{0,1cc} ≤ 120 Gy | | (Stiefel et al. 2021) | Prec RT: FS Re-RT: misto | Necrosi |
| | BED of 120 Gy → 5% risk | BED of 150 Gy → 10% risk | (Lawrence et al. 2010) | Prec RT: NR Re-RT: FS | Necrosis |
| Chiasma ottico D _{0,03 cc} ($\alpha/\beta = 2$ Gy) | D _{0,03} ≤ 70.2 Gy | D _{0,03} ≤ 81 Gy | (Ng et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | NR |
| | D _{0,01cc} ≤ 75 Gy | | (Stiefel et al. 2021) | Prec RT: FS Re-RT: misto | CTCAE G≤3 |
| Nervo ottico D _{0,03 cc} ($\alpha/\beta = 2$ Gy) | D _{0,03} ≤ 70.2 Gy | Unilateral: no dose constraints if patients accept Bilateral D _{0,03} < 81 Gy | (Ng et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | CTCAE G≤3 |
| | D _{0,01cc} ≤ 75 Gy | | (Stiefel et al. 2021) | Prec RT: FS Re-RT: misto | NA |
| Tronco encefalico D _{0,03 cc} ($\alpha/\beta = 2$ Gy) | D _{0,03} ≤ 70.2 Gy | D _{0,03} ≤ 81 Gy | (Ng et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | CTCAE G≤1 |
| | D _{0,1cc} ≤ 100 Gy | | (Stiefel et al. 2021) | Prec RT: FS Re-RT: misto | NR |
| Carotide D _{0,03cc} ($\alpha/\beta = 3$ Gy) | D _{0,03cc} ≤ 125Gy | | (Ng et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | Emorragia carotidea |
| | D _{0,03cc} < 120 Gy | | (Buglione et al. 2015b) | Prec RT: FS Re-RT: misto | Emorragia carotidea |
| | D _{max} < 140 Gy | | (Popovtzer et al. 2009) | Prec RT: FS Re-RT: misto | Emorragia carotidea |
| | D _{max} < 120 Gy | | (Garg et al. 2016) | Prec RT: misto Re-RT: misto | Emorragia carotidea |
| Osso basi cranio e vertebre cervicali ($\alpha/\beta = 3$ Gy) | D _{max} < 94 Gy | | (Bots et al. 2017) | Prec RT: FS Re-RT: NR | Osteonecrosi |
| Mandibola ($\alpha/\beta = 3$ Gy) | D _{max} < 104 Gy | | (Bots et al. 2017) | Prec RT: FS Re-RT: NR | Osteonecrosi |

| | | | | | |
|---|--|-----------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Midollo spinale ($\alpha/\beta = 2$ Gy) | $D_{0.03cc} < 58.5$ Gy | $D_{0.03} < 67.5$ Gy | (Ng et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | Mielopatia CTCAE G ≥ 1 |
| | BED cumulativa ≤ 135.5 EqD ₂ , intervallo > 6 mesi e BED di ogni RT ≤ 98 EqD ₂ | | (Nieder et al. 2006) | Prec RT: misto Re-RT: misto | Mielopatia |
| | $D_{max} < 75$ Gy ($\alpha/\beta = 3$ Gy) | | (Abusaris et al. 2011) | Prec RT: misto Re-RT: misto | NR |
| | $D_{max} < 57$ Gy | | (Simone et al. 2025) | Consensus/Raccomand. | Mielopatia |
| Lobo temporale ($\alpha/\beta = 3$ Gy) | $D_{0.03} \leq 91$ Gy | $D_{0.03} < 105$ Gy | (Ng et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | CTCAE G ≥ 3 |
| | $D_{max} 115$ | | (Popovtzer et al. 2009) | Prec RT: FS Re-RT: misto | Necrosi |
| Laringe | $D_{max} > 130$ | | (Popovtzer et al. 2009) | Prec RT: FS Re-RT: misto | Condronecrosis |
| Esofago ($\alpha/\beta = 3$ Gy) | $D_{max} \leq 75$ Gy $V_{55Gy} < 35\%$ | $D_{max} \leq 100$ Gy | (Rulach et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | NR |
| | $V_{60} < 40\%$ $D_{max} < 100$ Gy | | (Simone et al. 2025) | Consensus/Raccomand. | Esofagite acuta $\geq G3$ |
| | $D_{max} \leq 70$ Gy | | (Schröder et al. 2020) | Prec RT: SF Re-RT: misto | Esofagite acuta CTCAE $\geq G2$ |
| | $D_{max} \leq 70$ Gy | | (Meijneke et al. 2013) | Prec RT: misto Re-RT: SBRT | Disfagia CTCAE ≥ 3 |
| | $D_{max} < 85$ Gy | | (Simone et al. 2025) | Consensus/Raccomand. | Plessopatia Brachiale |
| | $D_{max} \leq 80$ Gy | $D_{max} \leq 95$ Gy | (Rulach et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | NR |
| Aorta ($\alpha/\beta = 3$ Gy) | $D_{max} \leq 115$ Gy | | (Rulach et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | NR |
| | $D_{max} < 120$ | | (Simone et al. 2025) | Consensus/Raccomand. | Emorragia/Fistola |
| | $D_{max} \leq 100$ Gy | | (Schröder et al. 2020) | Prior: NR Re-RT: FS, SBRT | Sanguinamento |
| | $D_{max} \leq 120$ Gy | | (Evans et al. 2013) | Prior: misto Re-RT: misto | NR |
| Arteria polmonare | $D_{max} \leq 110$ Gy | | (Rulach et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | NR |

| | | | | | |
|--|---|-----------------------|---------------------------------|--|---|
| ($\alpha/\beta = 3$ Gy) | $D_{max} < 120$ | | (Simone et al. 2025) | Consensus/Raccomand. | Emorragia/Fistola |
| Polmoni bilaterali | $V_{20} < 40\%$ | | (Simone et al. 2025) | Consensus/Raccomand. | Polmonite sintomatica e fibrosi tardiva |
| | $V_{20} < 15.2\%$ | | (Meijneke et al. 2013) | Prec RT: misto SF, SBRT Re-RT: SBRT | CTCAE G ≥ 3 |
| | $V_{20} < 50\%$ | | (Grambozov et al. 2021) | Prec RT:misto Re-RT: SBRT | Polmonite |
| | $V_{20} > 30\%$ | | (Liu et al. 2012) | Prec RT : FS Re-RT: SBRT | Polmonite |
| Trachea + Bronchi principali (PBT) ($\alpha/\beta = 3$ Gy) | $D_{max} \leq 80$ Gy | $D_{max} \leq 105$ Gy | (Rulach et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | NR |
| | $D_{max} < 110$ Gy | | (Simone et al. 2025) | Consensus/Raccomand. | Fistola/necrosi |
| | $D_{max} \leq 100$ Gy | | (Schröder et al. 2020) | Prior: NR Re-RT: FS, SBRT | NR |
| | $D_{max} \leq 70$ Gy | | (Meijneke et al. 2013) | Prec RT: misto Re-RT: SBRT | CTCAE ≥ 3 |
| Cute/parete toracica ($\alpha/\beta = 2.5$ Gy) | $D_{0.1cc} < 105$ Gy | | (Paradis et al. 2019) | Consensus/Raccomand. | NR |
| Cuore ($\alpha/\beta = 2.5$ Gy) | Mean dose ALARA $V_{40} < 50\%$ | | (Simone et al. 2025) | Consensus/Raccomand. | Eventi cardiaci maggiori |
| | $D_{max} \leq 70$ Gy | | (Meijneke et al. 2013) | Prec RT: misto SF, Hypo Re-RT: SBRT | NR |
| | $V_{25Gy} < 20\%$ | | (Grambozov et al. 2021) | Prec RT: misto Re-RT: SBRT | NR |
| Fegato ($\alpha/\beta = 3$ Gy) | $V_{30} < 50\%$ | | (Haque et al. 2009) | Prec RT: FS Re-RT: Iper | NR |
| | $D_{50} < 12$ Gy | | (Wild et al. 2013) | Prec RT: FS Re-RT: SBR | CTCAE ≤ 3 |
| | Dose cumulativa media ≤ 30 Gy EqD ₂ | | (Chuong et al. 2022) | Prec RT: misto Re-RT: misto | CTCAE < 3 |
| Stomaco ($\alpha/\beta = 4$ Gy) | $D_{50} < 12$ Gy $V_{33Gy} < 1cc$ | | (Wild et al. 2013) | Prec RT: FS Re-RT: SBR | CTCAE ≤ 3 |
| | Stomach + 5mm 30 Gy < 0.5 cc ⁺ $D_{max} 42$ Gy ^o | | (Susan G.R. McDuff et al. 2018) | Prec RT: NR Re-RT: SBRT | NR |
| Duodeno ($\alpha/\beta = 4$) | $V_{15} < 9$ cc $V_{20} < 3$ cc $V_{33} < 1$ cc | | (Wild et al. 2013) | Prec RT: FS Re-RT: SBRT | CTCAE ≤ 3 |
| | $2cc < 60$ Gy | | (Lee et al. 2019) | Prec RT: FS Re-RT: FS | CTCAE ≥ 3 |
| Rene alfa/beta 3) | $V_{17Gy} < 200$ cc [§] Utilizzo nel secondo corso gli stessi constraints del primo | NA | (Duran et al. 2020) | Prec RT: SBRT Re-RT: SBRT | NR |
| | Almeno 1 dei due reni $V_{20Gy} < 33\%$ volume | | (Haque et al. 2009) | Prec RT: Misto Re-RT: Iperf | NR |

| | | | | | |
|--|--|--|---------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| | Dose cumulativa media ad entrambe i reni ≤ 18 Gy in EqD ₂ (| | (Chuong et al. 2022) | Prec RT: misto Re-RT: misto | CTCAE <3 |
| Intestino ($\alpha/\beta = 3$ Gy) | D _{10cc} < 110 Gy | | (Abusaris et al. 2012) | Prec RT: NR Re-RT: SBRT | RTOG G ≥ 2 |
| | D _{0.5cc} < 98 Gy | | (Smith et al. 2020) | Prec RT: FS Re-RT SBRT | CTCAE ≤ 3 |
| | V _{28Gy} < 0.35 cc ⁵ V _{22Gy} < 5 cc ⁵ | NA | (Duran et al. 2020) | Prec RT: SBRT Re-RT: SBRT | NR |
| | D _{0.5cc} \leq 70 Gy | D _{0.5cc} \leq 9 Gy | (Slevin et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | NR |
| | Intestino + 5 mm: V30Gy < 0.5 cc ⁺ ; Dmax \leq 45 Gy ^o | | (Susan G.R. McDuff et al. 2018) | Prec RT: NR Re-RT: SBRT | NR |
| Cavità addominale | V _{55Gy} < 5-10 cc | V _{55Gy} < 15 cc | (Ling et al. 2019) | Prec RT: FS Re-RT : SBRT | NR |
| Colon/retto sigma ($\alpha/\beta = 3$ Gy) | D _{0.5cc} \leq 80 Gy | D _{0.5cc} \leq cc 100 Gy | (Slevin et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | NR |
| | D _{10cc} \leq 110 Gy | | (Abusaris et al. 2012) | Prec RT: NR Re-RT: SBRT | RTOG G ≥ 2 |
| | D _{0.5cc} < 110 | | (Smith et al. 2020) | Prec RT: FS Re-RT SBRT | NR |
| Vescica ($\alpha/\beta = 3$ Gy) | D _{0.5cc} < 120 Gy | | (Smith et al. 2020) | Prec RT: FS Re-RT SBRT | CTCAE ≤ 3 |
| | D _{0.5 cc} \leq 80 Gy | D _{0.5 cc} < 110 se reRT > 12 mesi | (Slevin et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | NR |
| | D _{10cc} < 120Gy | | (Abusaris et al. 2011) | Prec RT: NR Re-RT: SBRT | RTOG G ≥ 2 |
| Plesso sacrale/cauda ($\alpha/\beta = 2$ Gy) | 91.5 Gy (50% recovery after 12 months) | | (Paradis et al. 2019) | Consensus/Raccomand. | NR |
| | D _{0.1cc} \leq 67 Gy | D _{0.1cc} < 85 Gy con recovery reRT > 12 mesi | (Slevin et al. 2021) | Consensus/Raccomand. | NR |
| | D _{0.5 cc} < 60 Gy | | (Smith et al. 2020) | Prec RT: FS Re-RT SBRT | CTCAE ≤ 3 |

Legenda: NR= not reported; CTCAE= Common Terminology Criteria Adverse Event; Prec RT= precedente radioterapia; Re-RT: re-irradiazione; FS= frazionamento standard (1.8-2 Gy/die), SBRT= Stereotactic body radiotherapy; Consensus/Raccomand:= consenso e/o raccomandazioni, Misto= frazionamenti misti, Iperfr= iperfrazionamento

§ NON in EqD₂ ma in 5 frazioni (5 Gy x 5 fr) dopo pregressa RT ipofrazionata (8 Gy x 3 fr) (Duran et al. 2020)

⁺ NON in EqD₂ ma in 5-6 frazioni dopo pregressa RT EqD₂ 60 (non specificato il frazionamento) (Susan G. R. McDuff et al. 2018)

^o NON in EqD₂ ma in 15 frazioni dopo pregressa RT EqD₂ 60 (non specificato il frazionamento) (Susan G. R. McDuff et al. 2018)

2.5.3 Considerazioni speciali per alcune sottosedi

Per il **Midollo Spinale** si utilizzerà la formula di Nieder (Nieder et al. 2005) secondo i seguenti criteri per minimizzare il rischio di effetti collaterali severi:

- Timing: intervallo minimo tra i trattamenti 6 mesi
- Dose biologica: BED cumulativa max ≤ 135.5 Gy , con singolo trattamento BED < 98 Gy
- α/β : midollo cervicale e toracico: $\alpha/\beta = 2$ Gy; midollo lombare e cauda: $\alpha/\beta = 4$ Gy.

Tabella 6. Score di rischio per le mielopatie (Nieder et al. 2006; 2005)

| Fattiru | 0 punti | 1 punto | 2 punti | 3 punti | 4 punti | 5 punti | 6 punti | 7 punti | 8 punti | 9 punti |
|--|------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|
| BED cumulativo in Gy ₂ | ≤ 120 | 120.1–130 | 130.1–140 | 140.1–150 | 150.1–160 | 160.1–170 | 170.1–180 | 180.1–190 | 190.1–200 | >200 |
| Intervallo <6 mesi | — | — | — | — | $\times(4.5)$ | — | — | — | — | — |
| BED di un corso ≥ 102 Gy ₂ | — | — | — | — | $\times(4.5)$ | — | — | — | — | — |

Abbreviation: BED = biologically effective dose.

Tabella 2. Gruppi di rischio per lo sviluppo di mielopatie radio-indotte (numero di pazienti con mielopatie/numero di pazienti del Gruppo)(Nieder et al. 2006)

| Gruppo | Punti | Mielopatia 2005 | Mielopatia update | % Mielopatia 2005 | % Mielopatia updated |
|--------------------|-------|-----------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| Basso rischio | <3 | 0/24 | 1/30 | 0 | 3 |
| Rischio intermedio | 4-6 | 2/6 | 2/8 | 33 | 25 |
| Alto rischio | >6 | 9/10 | 9/10 | 90 | 90 |

Tabella 8. Fattori di rischio per lo sviluppo di mielopatie dopo re-irradiazione (Doi et al. 2021)

| Risk factor | Characteristic | Points |
|---|-----------------|--------|
| Intervallo di tempo | <6 months | 4.5 |
| | ≥ 6 months | 0 |
| EqD ₂ della prima o seconda RT | ≥ 51 Gy | 4.5 |
| EqD ₂ di entrambe RT | <51 Gy | 0 |
| EqD ₂ cumulativo, entrambe I corsi | 60.1–65 Gy | 1 |
| | 65.1–70 Gy | 2 |
| | 70.1–75 Gy | 3 |
| | 75.1–80 Gy | 4 |
| | 80.1–85 Gy | 5 |
| | 85.1–90 Gy | 6 |

EqD_2 = Dose equivalente in 2Gy frazione. Per dosi >90 Gy, si applica lo stesso principio di addizione un punto per intervallo di dose

Livelli di rischio:

Basso: somma dei punti 0–3;

Intermedio: somma dei punti 4–6;

Alto rischio: somma dei punti >6

Note specifiche per ulteriori sottosedi sono riportate in **Appendice 2**.

Indicazioni per il trattamento radioterapico

Una volta eseguita la TC di centratura, presa visione del pregresso piano di trattamento, si compilerà la seguente tabella che conterrà le indicazioni per l'elaborazione del piano di cura.

Tabella Report Re-irradiazione

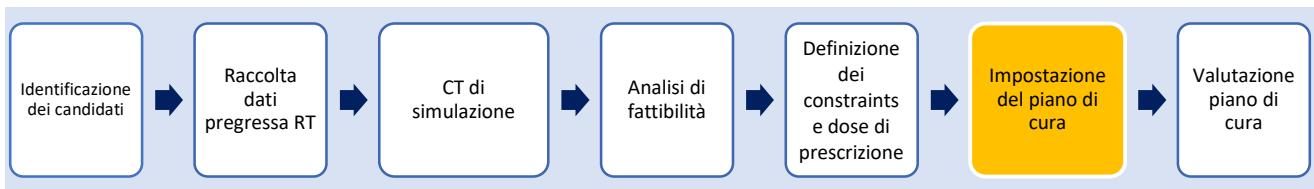
La definizione dei constraints terrà conto dei dati riportati in questa tabella riassuntiva.

Tabella 9 Report di dose

| Organi a rischio | | | | Precedente RT | | Re-RT attuale | | Piano definitivo | | | |
|------------------|-----|----------------------------|---|---------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---|---|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| | | | | Dose totale/dose frazione | | Dose totale/Frazione | | Dose totale ricevuta In frazionamento attuale | Dose somma ricevuta EqD2 | | |
| Nome | A/β | Criterio (Dmax, Dmean....) | Dose cumulativa accettabile (EqD ₂)/BED | Dose fisica ricevuta | Dose EqD ₂ /BED | Dose residua in EqD ₂ /BED | Dose totale Accettabile Frazionamento attuale | Priorità Alta/Bassa | Piano nominale | Piano attuale EqD ₂ | Piano cumulativo EqD ₂ |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |

| Altri dati | | | | |
|--|-----------------------------------|--|---|-------------------------------------|
| Volume di terapia attuale (cm ³) | | | | |
| Metodologia somma dosi | <input type="checkbox"/> Puntuale | <input type="checkbox"/> Tridimensionale | Altro _____ | |
| Tecnica di fusione per registrazione piani di cura | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No | Se si: <input type="checkbox"/> Rigida <input type="checkbox"/> Deformabile | |
| Tecnica gestione organ motion | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No | Se si: _____ | |
| Algoritmo di calcolo della dose | <input type="checkbox"/> AAA | <input type="checkbox"/> MonteCarlo | <input type="checkbox"/> CCC | <input type="checkbox"/> Raytracing |
| | | | | |

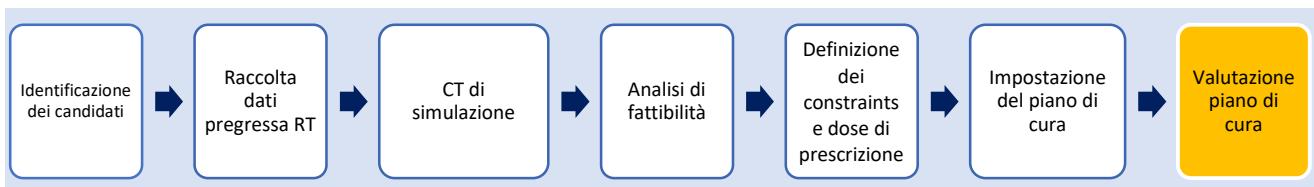
2.6 Impostazione del piano di cura



L'impostazione del piano di cura (in termini di dose di prescrizione, frazionamento, tecnica e priorità dei constraints) andrà attentamente valutata dal Fisico Medico in collaborazione con il medico Radioterapista Oncologo.

I casi di reRT rappresentano spesso un compromesso tra le coperture dei volumi bersaglio e gli organi a rischio. In alcuni casi, per ridurre il rischio di effetti collaterali mantenendo le adeguate coperture dosimetriche si potranno mettere in atto procedure temporanee (colonstomia) o definitive (chiusura della carotide).

2.7 Valutazione del piano di cura



La registrazione delle immagini può essere di tipo rigida o deformabile.

Il Fisico Medico che esegue la stima della dose cumulativa dei piani di cura, apporrà una sigla sul piano somma per tracciabilità.

La valutazione della fattibilità del ritrattamento può essere effettuata mediante:

- 1) Somma delle dosi massime (worst case scenario)
- 2) Revisione qualitativa slice by slice
- 3) Trasformazione delle isodosi in volumi
- 4) Somma dei piani di cura in EqD₂

La somma dosimetrica dei piani di cura potrà essere effettuata con o senza conversione delle dosi in EqD₂. Nel secondo caso si dovrà tener conto dell'inaccuratezza del risultato ottenuto.

In caso di registrazione deformabile è fondamentale tener conto l'affidabilità del risultato della registrazione. In particolare, significative differenze nell'anatomia presente nella due TC considerate potrebbe non consentire un'accurata registrazione delle immagini. In letteratura sono riportati indici del grado di affidabilità attualmente difficilmente applicabili alla pratica clinica. Questo argomento verrà affrontato in un successivo documento redatto in collaborazione con AIFM.

Differenti fattori possono influenzare la qualità della fusione delle immagini come: le variazioni anatomiche, la presenza di artefatti, l'assenza del contrasto, la scelta dei parametri di fusione.

La valutazione dei piani somma e report di dose avverrà secondo la seguente procedura

Fusione dei due piani di cura e/o somma delle dosi → Verifica dei Constraints in EqD₂ → Riportare i valori del piano attuale nel report dosimetrico.

In questa fase andrà compilata la seconda sezione della scheda constraints: tale sezione andrà compilata congiuntamente del Fisico Medico e medico Radioterapista Oncologo.

Al termine del processo la Tabella Report di Dose ReRT andrà firmata da medico e fisico ed allegata in cartella.

Limiti e punti di forza del presente documento.

Il presente lavoro ha numerosi limiti tra cui: la ricerca non sistematica dei dati di letteratura, la mancata distinzione tra le differenti tecniche radioterapiche e frazionamenti utilizzati, le aree di sovrapposizione tra i vari distretti anatomici, l'assenza di dati robusti di letteratura in merito ai constraints, la natura prevalentemente retrospettiva e descrittiva della letteratura scientifica.

Nonostante questo, punto di forza è costituito dal fatto che il documento è stato redatto e revisionato da un gruppo multidisciplinare di esperti Radioterapisti Oncologi (Coordinatori Nazionali dei gruppi di studio AIRO) e Fisici Medici (nominati da AIFM). I dati riportati pertanto sono stati ricavati dai lavori scientifici/linee guida/consensus/raccomandazioni a più elevata evidenza scientifica attualmente disponibili in letteratura.

Come già sottolineato, alcuni degli aspetti tecnici e pratici non affrontati nel presente documento saranno trattati in un successivo documento redatto da AIFM in collaborazione con AIRO.

Appendice 1

In questo appendice viene riportato a titolo esemplificativo una tabella utilizzata presso la Divisione di Radioterapia dell’Università del Michigan (Paradis et al. 2019).

Si specifica che in questa tabella, per alcuni OAR, il limite di dose biologica cumulativa e di fattori di riduzione non si basano su risultati pubblicati ma piuttosto su una consensus istituzionale interna all’Università del Michigan. Per tutti gli organi a rischio è stato considerato un valore di α/β pari a 2.5.

| Organo a Rischio | α/β (Gy) | Constraints Max to 0.1cc (EqD ₂) (Gy) | Precedente recupero (%) [0% indica no recupero] per > 3 anni, 50% suggerito | | | |
|---|------------------------|---|---|----------|-----------------|------------|
| | | | < 3 mesi | 3-6 mesi | 6 mesi - 1 anno | 1 - 3 anni |
| Vescica | 2.5 | 85 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Plesso Brachiale | 2.5 | 70 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Tronco | 2.5 | 64 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Cauda Equina | 2.5 | 60 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Parete toracica | 2.5 | 100 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Colon | 2.5 | 70 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Duodeno | 2.5 | 54 | 0 | 0 | 10 | 25 |
| Esofago | 2.5 | 70 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Grandi vasi | 2.5 | 100 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Cuore | 2.5 | 70 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Rene | 2.5 | ALARA | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chiasma ottico | 2.5 | 54 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Nervo ottico | 2.5 | 54 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Retto | 2.5 | 80 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Retina | 2.5 | 50 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Plesso sacrale | 2.5 | 70 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Piccolo intestino | 2.5 | 54 | 0 | 0 | 25 | 25 |
| Midollo spinale | 2.5 | 50 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Midollo spinale (quando < 2mm dal target) | 2.5 | 55 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| Stomaco | 2.5 | 54 | 0 | 0 | 25 | 25 |
| Trachea/Bronchi | 2.5 | 70 | 0 | 10 | 25 | 50 |
| | | | < 3 mo | 3-6 mo | 6 mo - 2 yrs | >2 yrs |
| Fegato | 2.5 | Limitato NTCP* | 0 | 0 | 50 | 100 |
| Polmone | 2.5 | Personalizzato | 0 | 0 | 25 | 50 |

| Organi a Rischio | α/β (Gy) | Constraints Max to 0.1cc (EQD2) (Gy) | Precedente recupero (%) [0% indica no recupero] per > 3 years, 50% suggerito | | | |
|------------------|---------------------|--|--|--------|----------------|--------|
| | | | < 3 mo | 3-6 mo | 6 mo - 2 yr | >2 yrs |
| Fegato | 2.5 | Limitato NTCP* | 0 | 0 | 50 | 100 |
| Polmone | 2.5 | Personalizzato | 0 | 0 | 25 | 50 |

*Normal Tissue Complication Probability

Appendice 2 - Note Per Sottosedi

1. Sistema Nervoso Centrale

Numerosi lavori hanno riportato il rischio di necrosi cerebrale in caso di re-irradiazione encefalica eseguita sia con frazionamenti convenzionali che con schedule ipofrazionate. In particolare, una recente review di Di Pietro et al riporta un rischio del 2-12% in caso di dosi massime cumulative > 96 Gy EqD₂ e di circa il 17% in caso di dosi massime cumulative > 137 Gy EqD₂ (De Pietro et al. 2023).

Una ulteriore review (Lawrence et al. 2010) riportava un rischio del 5% e 10% di necrosi cerebrale in pazienti trattati con re-irradiazione a dosi cumulative superiori a BED 120 Gy e 150 Gy rispettivamente.

Una recente raccomandazione ESTRO/EANO ha fornito indicazioni in caso di reirradiationi d pazienti affetti da glioblastoma (Andratschke et al. 2025). Tra le note, si segnala la non indicazioni in pazienti con lesioni >5-6 cm, malattia multifocale e disseminazione leptomeningea. Le linee guida ESTRO/EANO indicano inoltre che la decisione di proporre reirradiazione per pazienti affetti da glioblastoma multiforme recidivo deve essere basata su performance, volume tumorale, possibilità di second surgery, intervallo dal primo trattamento (almeno 6 mesi), status di metilazione del promotore MGMT e possibilità di terapia sistemiche.

Un precedente lavoro aveva inoltre evidenziato come i pazienti candidati ad una eventuale re-irradiazione fossero quelli: giovane età (< 70 da non considerarsi però come cut-off assoluto), alto performance (KPS >60 da non considerarsi come cut-off assoluto), buono stato neurocognitivo, senza altre opzioni terapeutiche, intervallo tra i due trattamenti > 12 mesi, sito di recidiva distante o al di fuori della plessa RT, recidiva localizzata in aree cerebrali poco radiosensibili e di piccole dimensioni, crescita lenta e basso dosaggio di glucocorticoidi (<4 mg) per il controllo dell'edema sintomatico (Knisely e Fine 2023).

In questo setting è inoltre di particolare importanza la diagnosi differenziale tra recidiva e pseudoprogressione. Le indagini raccomandate sono: RM con sequenze T1-pesata, T2-pesata/Flair, RM di perfusione, spettroscopia e PET con traccianti aminoacidici. Queste indagini rappresentano inoltre un valido ausilio anche per il contornamento dei volumi bersaglio (Holzgreve et al. 2024).

I frazionamenti utilizzati sono estremamente variabili, in un range che va dalla singola frazione (16-24 Gy) in radiochirurgia, al trattamento stereotassico ipofrazionato (per lo più 25-30 Gy in 5 frazioni) all’ipofrazionamento moderato (ad esempio 35 Gy in 10 frazioni, 39 Gy in 13 frazioni) per arrivare al frazionamento convenzionale (per una dose totale minima di 36 Gy). La scelta del frazionamento da utilizzare sarà eseguita in base alla sovrapposizione con il volume precedente, tempo intercorso, sede e volume di malattia (Scoccianti et al. 2018).

In merito all’associazione con farmaci (alchilanti o bevacizumab), molti studi riportano una buona tolleranza nell’associazione di una re-irradiazione normofrazionata (36Gy in 18 frazioni) o moderatamente ipofrazionata (35 Gy in 10 frazioni) (Tsien et al. 2023).

2. Distretto Testa Collo

La reirradiazione nel distretto testa e collo, può essere gravata da molteplici effetti collaterali, in relazione alla molteplicità di organi interessati ed alla presenza di molti organi seriali.

La selezione dei pazienti rimane cruciale ed uno strumento validato in molte esperienze, rimane la RPA definita dal MIRI group (Ward et al. 2018) che prende in considerazione il tempo intercorso dal precedente trattamento, la presenza di disfunzione d’organo residuata dallo stesso, l’aver ricevuto una chirurgia di salvataggio.

Fattori legati alla malattia, quali il volume, la sede, la sottosede, sono anche essi strettamente correlati agli esiti del ritrattamento. In particolare volumi superiori ai 50 cc per trattamenti in IMRT (Phan et al. 2016; Lee et al. 2019) e 20 cc per SBRT, la irradiazione di sottosedi mucosali, espongono a rischio di tossicità G3 o maggiore superiore rilevante. Nei ritrattamenti SBRT, organi come la mucosa e la carotide, possono manifestare una tossicità maggiore in termini di probabilità ed entità anche talvolta mortale, e pertanto sono necessari accorgimenti specifici. Le reirradiazioni del basicranio in SBRT, potenzialmente sono associate a minori effetti collaterali, ma particolare cura deve essere posta alle vie ottiche e strutture nervose.

In relazione alla tipologia di frazionamento, una dose totale superiore ai 66 Gy in frazionamento convenzionale risulta necessaria per ottenere un controllo di malattia; tuttavia, vi sono diverse esperienze di trattamenti iperfrazionati (1-1.5 Gy per frazione, b.i.d) ed un recente studio di fase III su neoplasie del rinofaringe, che hanno dimostrato di erogare alte dosi garantendo ottimi risultati di efficacia ed effetti collaterali tardivi contenuti grazie all’effetto di recupero dei tessuti seriali (You et al. 2023) e pertanto puo’ essere considerato una strategia valida in specifiche sottosedi. Negli ultimi anni, su volumi piccoli, hanno trovato spazio diverse schedule SBRT (8 Gy fr in 5 sedute; 9 Gy fr in 3-4 sedute), ma l’impatto della alta dose per frazione ed i limiti del calcolo della dose EqD₂

cumulativa tra normofrazionamento e ipofrazionamento, che si traducono in constraints sugli OAR non del tutto maturi, necessitano di grande attenzione nella erogazione della dose(Heron et al. 2011; Comet et al. 2012; Lartigau et al. 2013).

La associazione con chemioterapia nei ritratamenti normofrazionati ha dimostrato di aumentare il controllo locale al prezzo di una maggiore tossicità e pertanto è da considerare con attenzione; i dati di associazione di chemioterapia e SBRT sono contrastanti in termini di efficacia e sono comunque associati ad una rilevante tossicità. Ancora in fase di studio l'associazione di immunoterapici e reirradiazione.

Per le neoplasie del distretto Testa Collo si terrà conto inoltre del rischio di effetti collaterali prendendo in considerazione i fattori riportati in Tabella.

| Tossicità | Autori | Fattori di rischio | Constraints |
|---------------------|---------------------------|--|--|
| Emorragia carotidea | (Kharofa et al. 2012) | Tecnica 3D vs IMRT | NR |
| | (Huang et al. 2013) | Invasione dello spazio retro-stiloideo | NR |
| | (Yazici et al. 2013)** | Stereotassi a giorni consecutivi Invasione carotidea >180° | Dose mediana > 34 Gy Dose cumulativa > 100 Gy |
| | (Buglione et al. 2015a) | NR | >120 Gy |
| | (Garg et al. 2016) | | |
| | (Guan et al. 2016) | reRT vs reRT con chemioterapia concomitante | NR |
| | (Margalit et al. 2016) | Curativa > postoperatoria | NR |
| | (Popovtzer et al. 2009) | Linfonodi metastatici non resecabili | Dose cumulativa > 140 Gy |
| | (Xiao et al. 2015) | Volume tumorale > 22 cm ³ | NR |
| | (Guan et al. 2016) | Rinofaringe | NR |
| Stenosi faringea | (Ling et al. 2016)^\wedge | NR | Dose < 47.6 Gy |
| | (Ohizumi et al. 2002) | reRT collo (vs massiccio), locoregionale reRT (vs regionale) | NR |
| Disfagia Severa | (Spencer et al. 2008) | NR | Dose mediana cumulativa > 120 Gy |
| | (Iseli et al. 2009) | NR | Total dose > 58 Gy |
| | (Huang et al. 2013)* | Infiltrazione dello spazio retrostiloideo | NR |
| | (Lee et al. 2016) | Breve intervallo (< 20 mesi) ed esteso PTV (>100 cm ³) | NR |
| | (Phan et al. 2016) | CTV > 50 cm ³ | NR |
| | (Takiar et al. 2016) | CTV > 50 cc and chemioterapia concomitante | NR |
| | (Margalit et al. 2016) | Curativa > postoperatoria | NR |
| Osteonecrosi | (Kharofa et al. 2012) | Tecnica 3D vs IMRT | NR |
| | (Lee et al. 2016) | Breve intervallo (< 20 mesi) ed esteso PTV (>100 cm ³) | NR |
| | (Takiar et al. 2016) | CTV > 50 cm ³ and chemioterapia concomitante | NR |
| | (Bots et al. 2017) | Secondo primitive e chemioterapia concomitante | Dose mediana cumulativa 114 Gy (range 90-130) |
| Necrosi mandibolare | (Bots et al. 2017) | Secondo primitive e chemioterapia concomitante | Dose totale > 104 Gy |

| | | | |
|------------------------------|---------------------------|--|--|
| Fistola | (Kharofa et al. 2012) | Tecnica 3D vs IMRT | NR |
| | (Takiar et al. 2016) | CTV > 50 cm ³ and chemioterapia concomitante | NR |
| Deficit nervi cranici | (M.-Y. Chen et al. 2013)* | Infiltrazione dello spazio retrostiloideo | NR |
| Deficit del plesso brachiale | (Chen et al. 2011) | Basso rischio: Intervallo > 2 anni e dose cumulativa Dmax<95 Gy Rischio interm.: Intervallo < 2 anni e dose cumulativa Dmax<95 Gy Intervallo > 2 anni e dose cumulativa Dmax>95 Gy Alto rischio: Intervallo < 2 years e dose cumulativa Dmax> 95 Gy | |
| Necrosi del rinofaringe | (M.-Y. Chen et al. 2013)* | Infiltrazione dello spazio retrostiloideo | NR |
| Necrosi del lobo temporale | (M.-Y. Chen et al. 2013)* | Infiltrazione dello spazio retrostiloideo | NR |
| | (Chan et al. 2017) | NR | BED cumulativo > 150 Gy _{2.5} |
| Necrosi della mucosa | (Tian et al. 2014) | Volume tumorale > 26 cc | NR |
| Necrosi dei tessuti molli | (Buglione et al. 2015a) | NR | Dose totale > 140 Gy |
| | (Lee et al. 2016) | Breve intervallo (< 20 mesi) ed esteso PTV (>100 cm ³) | NR |
| | (Margalit et al. 2016) | Curativo > postoperatorio | NR |
| Trisma | (Xu et al. 2015) | SBRT frazionata a giorni alterni | NR |
| | (Lee et al. 2016) | Breve intervallo (< 20 mesi) ed esteso PTV (>100 cm ³) | NR |
| | (Guan et al. 2016) | reRT vs reRT e chemioterapia concomitante | NR |
| | (Takiar et al. 2016) | CTV > 50 cm ³ e chemioterapia concomitante | NR |
| Paralisi della corda vocale | (Margalit et al. 2016) | Curativa > postoperatoria | NR |
| Danni encefalici | (Chan et al. 2017) | D1% ≤ 78 Gy | |
| Danni al n. ottico | (Chan et al. 2017) | 78 Gy | |

Una recente Review di Alterio et al. riporta i dati relativi al rischio di carotid blowout syndrome in pazienti trattati sia con frazionamento convenzionale che trattamenti stereotassici (Alterio et al. 2020).

3. Torace

Fattori di rischio per aumentata tossicità sono: sede (lesioni centrali vs periferiche), Dose media cumulativa al polmone (Ren et al. 2018; Hong et al. 2019; Li et al. 2024; Liu et al. 2012) e V₂₀ (Parks et al. 2016). Inoltre il sesso femminile e la pregressa tossicità (polmonite \geq G2) rappresentano ulteriori fattori di rischio (Li et al. 2024).

Il valore di V₅ del piano composito e overlap-V5/re-V5 (0.4-0.8) sono risultati essere fattori prognostici indipendenti per polmonite G \geq 3 (Ren et al. 2018). Più basso è il valore di overlap ratio, minore è la sovrapposizione tra i due volumi e minore è il rischio di polmonite. Anche il Mean Lung Dose (MLD) iniziale (primo trattamento) risulta essere correlato con il rischio di polmonite.

Fattori clinici di rischio sono performance status, funzionalità polmonare baseline, lesioni bilaterali vs monolaterali, volume del primo trattamento (Liu et al. 2012).

Li et al propongono inoltre l'utilizzo di un modello NTCP (Li et al. 2024).

Il V20 constraints composito si basa su NTCP accettabile assumento $NTCP = \exp(Y) / (1 + \exp(Y))$, calcolato come:

$$V20 = (2.89 + \ln[NTPC/(1 - NTCP)] + 1.28 \times Sex - 1.47 \times S - 2.78 \times P)/13$$

Sesso = 1 se maschio, 0 se femmina; S = 1 se sincrono, 0 se metracrono; P = 1 se precedente G2+ tossicità polmonare radioindotta, 0 se altro.

Il rischio di polmonite (G3-G5) è associato a : D_{max} , D5 e D10 al cuore(Trovo et al. 2014).

MLD, VS₁₀, VS₁₅, VS₂₀ (considerando il volume di entrambi i polmoni) sono predittivi di polmonite di grado ≥ 2 (Watanabe et al. 2022). Per VS si intende il volume risparmiato da 10,15,20 Gy.

Nel lavoro di Yang viene descritta una mortalità del 14% per tossicità che sembra essere correlata alla dose totale erogata (51,1 Gy, 2 Gy/frazione) ed ampi volumi di reirradiazione (201,58 ml).

In pazienti trattati con radioterapia stereotassica (50 Gy in 4 frazioni) dopo trattamento convenzionale, Kelly et al propongono i seguenti constraints (relativi solo al secondo trattamento) (Kelly et al. 2010).

| Organo | Volume, in cc | Dose totale (dose/frazione) |
|------------------|-----------------|-----------------------------|
| Esofago | ≤ 1 | 35 (8.8) |
| | ≤ 10 | 30 (7.5) |
| Plesso brachiale | Qualsiasi punto | < 40 |
| | ≤ 1 | 35 (8.8) |
| | ≤ 10 | 30 (7.5) |
| Trachea | ≤ 1 | 35 (8.8) |
| | ≤ 10 | 30 (7.5) |
| Bronchi | ≤ 1 | 40 (10) |
| | ≤ 10 | 30 (7.5) |
| Cuore | ≤ 1 | 40 (10) |
| | ≤ 10 | 35 (8.8) |
| Polmone (-PTV) | V_{20} | <20% |
| | V_{10} | <30% |
| | V_5 | <40% |
| Grossi vasi | ≤ 1 | 40 (10) |
| | ≤ 10 | 35 (8.8) |
| Cute | ≤ 1 | 40 (10) |
| | ≤ 10 | 35 (8.8) |
| Midollo | ≤ 1 | 20 (5) |
| | ≤ 10 | 15 (3.8) |

4. Apparato Gastroenterico

Il rischio di perforazione duodenale è significativamente aumentato nei pazienti con ulcera preesistente, ed è correlato alla dose ricevuta da 2 cc di duodeno. Secondo Lee JJB, nessun paziente con dose < 60 Gy a 2 cc ha sviluppato tossicità $\geq G2$ (Lee et al. 2019).

Inoltre, Smith et al. riportano che i nervi del plesso sacrale possono recuperare fino a 1/3 della dose ricevuta, dato utile per la valutazione del rischio neurologico (Smith et al. 2020).

Choung et al suggerisce i constraints per il secondo corso di terapia. In particolare, per l'intestino tenue ReRT specifico: V30–V35 < 0.5 cc; V33–V38 < 0.03 cc mentre per il colonretto/sigma V30–V35 < 0.5 cc; V33–V38 < 0.03 cc (Choung et al. 2022).

Uno studio su pazienti con recidiva linfonodale addomino-pelvica trattati con reirradiazione IMRT (Yoshida et al. 2023).

- Vincoli dosimetrici proposti:
 - D1cc < 70 Gy₃, D5cc < 50 Gy₃ per il secondo trattamento.
 - Dose cumulativa: D1cc < 120 Gy₃, D5cc < 100 Gy₃.

Tossicità \geq G3 osservata nel 12.1% dei pazienti.

Una review pubblicata da Caravatta et al sulla reirradiazione dell'addome superiore riporta una dose cumulativa per tessuti a risposta acuta: 67–136 Gy EqD₂ con tossicità \geq G3: 12% (CI 95%: 7.6–19%) (Caravatta et al. 2020).

Nota: I constraints riportati si riferiscono a trattamenti con SBRT, ipofrazionata e normofrazionata. È fondamentale valutare il contesto clinico e il frazionamento utilizzato per applicare correttamente i limiti dosimetrici.

Un'esperienza riportata di Hunt et al ha riscontrato un basso livello di tossicità in pazienti trattati con le dosi riportate nella seguente tabella (Hunt et al. 2018).

| Organo | Dose cumulativa massima in EqD ₂ Mediana e range |
|-------------------|--|
| Stomaco | 66 (29.9-88.1) |
| Duodeno | 73.3 (46.0-89.8) |
| Piccolo intestino | 67.9 (46.1-89.8) |
| Colon | 66.4 (46.1-93.1) |

4.1 Epatocarcinoma:

Nel trattamento dell'epatocarcinoma, un punteggio Child-Turcotte-Pugh (CTP) > 6 al primo ciclo di radioterapia ha dimostrato essere un fattore predittivo significativo di rischio per lo sviluppo di RILD (Radiation Induced Liver Disease) in un recente studio di Huang (Huang et al. 2016).

McDuff et al. riporta i seguenti valori di constraints in base al frazionamento utilizzato nella reirradiazione (Susan G.R. McDuff et al. 2018).

| 5 frazioni a giorni alterni Dose totale 50 Gy oppure 6 frazioni a giorni alterni Dose totale di 54 Gy | | 15 Frazioni a giorni consecutivi Dose totale 67.5 Gy | |
|--|---|---|--------------------------------------|
| Organo | Constraints | Organo | Constraints |
| Midollo + 5 mm | D_{max} 22 Gy | Midollo + 5 mm | D_{max} 30 Gy |
| Stomaco + 5 mm | $V_{30} < 0.5$ cc | Stomaco + 5 mm | D_{max} 42 Gy |
| Esofago + 5 mm | $V_{30} < 0.5$ cc | Esofago + 5 mm | D_{max} 42 Gy |
| Intestino + 5 mm | $V_{30} < 0.5$ cc | Intestino + 5 mm | D_{max} 45 Gy |
| Rene | $V_7 < 90\%$ (se solo 1 rene funzionante) | 2 Reni | $V_{18} < 30\%$ $V_{10} < 60\%$ |
| Cuore + 5 mm | D_{max} 20 Gy | Cuore + 5 mm | V_{40} Gy < 10 cc |
| Parete toracica | V_{40} Gy < 2 cc | Parete toracica | V_{60} Gy < 2 cc |
| Fegato - CTV | $V_{30} < 30\%$ e dose media < 8 Gy | Fegato - CTV | $V_{30} < 30\%$ e dose media < 24 Gy |

4.2 Retto

Nelle reirradiazione iperfrazionate accelerate del retto con radioterapia ad intensità modulata, i constraints suggeriti da Hunt et al (Hunt et al. 2018) nel secondo corso di trattamento sono stati i seguenti:

| Organo | Constraints |
|-------------------|--|
| Piccolo intestino | $D_{20} < 180$ cc $D_{30} < 65$ cc $D_{max} < 40$ Gy |
| Teste femoarli | $D_{25} < 40\%$ $D_{30} < 25\%$ $D_{max} < 40$ Gy |
| Vescica | $D_{25} < 40\%$ $D_{30} < 15\%$ $D_{max} < 40$ Gy |

4.3 Pancreas

La pianificazione dosimetrica deve tenere conto della vicinanza del pancreas a organi radiosensibili come duodeno, stomaco e intestino tenue.

È raccomandato l'utilizzo di tecniche avanzate come SBRT o MR-Linac, con particolare attenzione alla dose cumulativa e al frazionamento.

Il valore di α/β per il pancreas varia tra 4 e 10, e deve essere considerato nel calcolo di BED/EqD₂ per la somma dosimetrica.

Secondo Koong et al i constraints per stomaco, intestino e duodeno sono $D_{max} < 30$ Gy, $V_{25} \leq 1$ cc, $V_{20} \leq 3$ cc and $V_{15} \leq 5$ cc (Koong et al. 2017).

In caso di reirradiazioni ultraipofrazionate (50 Gy in 5 frazioni) mediante utilizzo di MR linac sono stati proposti i seguenti constraints:

| Organo | Constraints |
|-------------------|--|
| Midollo | $D_{max} < 30$ Gy; $V_{25} < 0.5$ cm ³ |
| Fegato | 700 cm ³ < 18 Gy; Dose media < 15 Gy |
| Colon retto | $V_{33} < 0.5$ cm ³ $V_{40} < 0.03$ cm ³ |
| Stomaco | $V_{33} < 0.5$ cm ³ $V_{40} < 0.03$ cm ³ |
| Duodeno | $V_{30} < 5$ cm ³ $V_{33} < 1$ cm ³ $V_{36} < 0.5$ cm ³ $V_{40} < 0.03$ cm ³ |
| Piccolo intestino | $V_{30} < 5$ cm ³ $V_{33} < 1$ cm ³ $V_{36} < 0.5$ cm ³ $V_{40} < 0.03$ cm ³ |
| Reni | Dose media < 10 Gy; 2/3 di ciascun rene < 14 Gy |
| Rene singolo | $V_{12} < 10\%$ |
| Grossi vasi | $D_{max} < 53$ Gy, $D_{47} < 10$ cc |
| Retto | $V_{25} < 20$ cm ³ $V_{33} < 10$ cm ³ $V_{34} < 5$ cm ³ $V_{36} < 1$ cm ³ $V_{38} < 0.1$ cm ³ |
| Vescica | $V_{33} < 15$ cm ³ $V_{36} < 1$ cm ³ $V_{38} < 0.1$ cm ³ |
| Esofago | $V_{27.5} < 5$ cm ³ $V_{35} < 0.03$ cm ³ |
| Parete toracica | $V_{30} < 30$ cm ³ $V_{50} < 3$ cm ³ |
| Trachea | $V_{40} < 0.03$ cm ³ |
| Cuore | $V_{40} < 0.03$ cm ³ |
| Polmoni | $V_{12.5} < 1500$ cm ³ $V_{1305} < 1000$ cm ³ $V_{20} < 10\%$ |
| Plesso Brachiale | $V_{32} < 0.03$ cm ³ |
| Coste | $V_{5205} < 0.03$ cm ³ |

Per i pazienti con carcinoma pancreatico localmente avanzato trattati con 15 frazioni, i cut-off identificati per il duodeno sono $V_{44Gy} < 9.1$ cc, $D_{0.03} < 47.6$ Gy (Broggi et al. 2023). Questi parametri hanno mostrato un'elevata capacità predittiva negativa (>94%) per tossicità $\geq G2$.

5. Neoplasie prostatiche

Per le neoplasie della prostata trattate con schedule ipofrazionate si seguiranno i seguenti constraints:

| Organo | Valori raccomandati per dose/frazione | Referenza |
|---------------------------------|---|--|
| Retto | D _{30%} < 66 Gy | (Augugliaro et al. 2021; Jereczek-Fossa et al. 2012) |
| | D _{60%} < 38 Gy | |
| | V _{122,1Gy} < 5% | |
| | V _{18,1} Gy < 50% V ₂₉ Gy < 20% V ₃₆ Gy < 1 cc | (Janoray et al. 2016) |
| | Per PTV < 40 cc V ₁₂ < 25% V ₂₇ < 2 cc | (Baty et al. 2023) |
| Parete post. retto/canale anale | D _{1cm³} < 45% | (Kavanagh et al. 2010) [§] |
| Canale anale | D _{mean} < 15 Gy | (Alsadius et al. 2012) [§] |
| Vescica urinaria | D _{30%} < 57,9 Gy | (Augugliaro et al. 2021) |
| | V ₁₈ Gy < 40% V ₃₇ Gy < 10 cc | (Janoray et al. 2016) |
| | D _{max} < 120% (36 Gy) (30 Gy in 5 frazioni) | (Loi et al. 2018) |
| | Per PTV < 40 cc V ₁₂ < 25% V ₂₇ < 5 cc | (Baty et al. 2023) |
| Teste femorali | V _{40%} < 5% | (Augugliaro et al. 2021) |
| | V _{14,5} Gy < 5% | (Janoray et al. 2016) (Augugliaro et al. 2021) |
| Intestino/cavità peritoneale | V _{30Gy} < 1 cm ³ | (Kavanagh et al. 2010; L. N. Chen et al. 2013) |
| | D _{mean} < 15% | |
| | V _{17Gy} < 195 cm ³ | |
| | 1 cc < 21 Gy (30 Gy in 5 frazioni) | (Loi et al. 2018) |
| Bulbo penieno | V _{29Gy} < 50% | (L. N. Chen et al. 2013) |
| Pene | V _{13Gy} < 1 cm ³ | (Kavanagh et al. 2010) [§] |
| Testicoli | D _{20%} < 2 Gy | (L. N. Chen et al. 2013) |
| Uretra | D _{max} < 120% (36 Gy) (30 Gy in 5 frazioni) | (Loi et al. 2018) |

§ valore riscalzato per la dose attuale di prescrizione con $\alpha/\beta = 3$ Gy a cui viene sottratto il 2

6. Neoplasie Ginecologiche

Le recidive del carcinoma della cervice uterina si verificano in circa l'8–15% dei casi, quelle del carcinoma dell'endometrio nel 5–8%, mentre nel carcinoma della vulva la percentuale si attesta tra il 15 e il 20%. Tra tutte queste recidive, meno dell'8–10% delle pazienti è eleggibile per un trattamento chirurgico di salvataggio. La reirradiazione consente un controllo di malattia a 2–3 anni in circa il 70% dei casi, a fronte di una morbidità attesa intorno al 30%.

Nella selezione delle pazienti è raccomandato eseguire una cistoscopia e una sigmoidoscopia per confermare l'assenza di tossicità \geq grado 2. Idealmente, l'intervallo tra il trattamento iniziale e la reirradiazione dovrebbe essere superiore a 18–24 mesi. Il recupero temporale (time-based recovery) del 25–50% presuppone la completa risoluzione delle tossicità acute e l'assenza di tossicità tardiva persistente

Di seguito due proposte di constraints di dose nel setting della reirradiazione nelle patologie ginecologiche derivate da una recente review (Critelli et al. 2023).

| Autori | Retto | Vescica | Sigma | Plesso sacrale |
|------------------------------|---------------------------------------|--|--|--|
| (Seo et al. 2016) | $V_{5cc} < 30$ Gy $V_{40} < 50$ cc | | | |
| (Martínez-Monge et al. 2014) | $D_{2cc} 110$ Gy | $D_{2cc} 120.8$ Gy | | |
| (Mabuchi et al. 2014) | $D_{2cc} 4.7$ Gy (range 3.7-6.3) | $D_{2cc} 4.9$ Gy (range 2.9-6.8) | | |
| (Ling et al. 2019) | $D_{2cc} 10.6$ Gy (range 32-80.5) | $D_{2cc} 72.1$ Gy (range 30.3-81.8) | $D_{2cc} 52.7$ Gy (range 29.6-75.3) | |
| (Raziee et al. 2020) | $D_{2cc} 18.7$ | $D_{2cc} 15.5$ | $D_{2cc} 3.7$ | |
| (Paradis et al. 2019) | | | | 91.5 Gy (50% recovery after 12 months) |
| (Slevin et al. 2021) | | | | $D_{0.1cc} \leq 67$ Gy |
| (Smith et al. 2020) | | | | $D_{0.5cc} < 60$ Gy |

Nella re-irradiazione SBRT i vincoli OAR dovrebbero avere la priorità rispetto alla copertura del volume target (PTV), a condizione che $\geq 70\%$ del volume PTV riceva la dose prescritta. L'accettazione del rischio di tossicità associato alla re-irradiazione SBRT dipende dalla prognosi e dalla disponibilità di alternative efficaci, come proposto nella tabella seguente.

Un recente lavoro riporta i seguenti constraints di dose (Najjari-Jamal et al. 2025):

| Oragni a Rischio | Raccomandazioni | References |
|---------------------------------------|---|---|
| Piccolo intestino (3 frazioni) | $D_{max} < 35-39$ Gy or $V_{25} < 5$ cc | (Coelho et al. 2018) |
| Piccolo intestino (5 frazioni) | $D_{max} < 15-25$ Gy or $D_{2cc} < 20$ Gy | (Coelho et al. 2018) |
| Retto | $D_{5cc} < 30$ Gy, $V_{40} < 50$ cc, $GTV < 50$ cc to reduce risk of fistula formation $D_{max} < 25G-30Gy$, $D_{2cc} < 32Gy$ | (Martínez-Monge et al. 2018) (Foley et al. 2016) (Coelho et al. 2018) |
| Sigma | $D_{max} < 25Gy$, $D_{2cc} < 32Gy$ | (Martínez-Monge et al. 2018) (Coelho et al. 2018) |
| Colon | $D_{max} < 25-30Gy$, $D_{2cc} < 32Gy$ | (Martínez-Monge et al. 2018) (Coelho et al. 2018) |
| Vescica | $D_{max} < 25-30Gy$, $D_{2cc} 36Gy$ | (Martínez-Monge et al. 2018) (Coelho et al. 2018) |
| Rene | Mean < 10Gy | (Martínez-Monge et al. 2018) (Coelho et al. 2018) |

7. Metastasi vertebrali

Le metastasi ossee rappresentano una complicanza frequente nelle neoplasie in stadio avanzato, fino al 70% dei pazienti nel corso della malattia(Coleman 2006). La radioterapia è una modalità terapeutica essenziale, ma solo un terzo dei pazienti che rispondono alla radioterapia convenzionale ottiene una risposta completa al dolore, mentre il 40% non riscontra alcun miglioramento sostanziale dei sintomi. Inoltre, il 50% dei pazienti che inizialmente rispondono al trattamento recidivano entro un anno (Chow et al. 2007; Sze et al. 2004; Steenland et al. 1999). Con l'aumento dell'incidenza di nuovi casi e la crescente prevalenza di pazienti che vivono più a lungo con metastasi vertebrali, è sempre più frequente la re-irradiazione e l'approccio più rilevante è quello con il trattamento stereotassico. Sono tre i possibili scenari che si possono presentare nella pratica clinica nella re-irradiazione di metastasi vertebrali: 1-ricomparsa dei sintomi dopo il trattamento iniziale o nessun miglioramento iniziale dei sintomi, 2- risposta parziale al trattamento iniziale, 3-progressione radiografica della malattia con rischio di compromettere le funzioni neurologiche (Chow et al. 2012).

Pertanto, è fondamentale un attenta selezione dei pazienti con malattia recidivante che deve tener conto di criteri generali, ma anche specifici per la localizzazione vertebrale(Laufer et al. 2013; Expert Panel on Radiation Oncology-Bone Metastases et al. 2015).

| Criteri generali |
|---|
| Entità della recidiva della malattia (locale vs locale e sistemica) |
| Intervallo tra il trattamento precedente e la recidiva o la progressione della malattia |
| Recidiva in campo vs marginale vs fuori campo |
| Migliore risposta e durata della risposta al trattamento precedente |
| Fallimento dopo radioterapia convenzionale a fasci esterni vs SBRT |
| Tolleranza del paziente alla radioterapia precedente |
| Dose precedente a cui sono stati esposti gli organi adiacenti |
| Prognosi > o < 6 mesi (scale prognostiche di Katagiri o Rades) |

| Criteri specifici per la localizzazione vertebrale |
|---|
| Intervento chirurgico precedente ed entità della resezione |
| Grado di estensione epidurale |
| Presenza di compressione del midollo spinale |
| Sintomi correlati alla compressione del midollo spinale/radici nervose/cauda equina |
| Presenza di frattura patologica |
| Necessità di stabilizzazione chirurgica (se non eseguita in passato) |
| Presenza di dolore correlato al movimento |
| Punteggio di instabilità spinale neoplastica (SINS) |
| Rischio previsto di frattura da compressione del corpo vertebrale con re-irradiazione (in particolare SBRT) |

Per scegliere il frazionamento più adeguato è necessario tenere in considerazione il trattamento radioterapico pregresso, la capacità di recupero biologico del midollo spinale e il rischio associato di mielopatia da radiazioni (Tabelle 9, 10, 11 del testo principale).

Di seguito dei valori di riferimento che descrivono le dosi massime al midollo spinale per la re-irradiazione associate a un basso rischio di mielopatia da radiazioni secondo una revisione Kotecha et al., 2020 (Sahgal et al. 2021; Zamagni et al. 2025; Willmann et al. 2023).

| Radioterapia precedente | | Dose massima raccomandata al midollo spinale in 1-5 frazioni (Gy) | | | | |
|-------------------------|-----------|---|------|------|------|------|
| Dose, Gy/frazioni | EQD2 (Gy) | 1 fr | 2 fr | 3 fr | 4 fr | 5 fr |
| 20/5 | 30 | 9 | 12.2 | 14.5 | 16.2 | 18 |
| 30/10 | 37.5 | 9 | 12.2 | 14.5 | 16.2 | 18 |
| 37.5/5 | 42 | 9 | 12.2 | 14.5 | 16.2 | 18 |
| 40/20 | 40 | N/A | 12.2 | 14.5 | 16.2 | 18 |
| 45/25 | 43 | N/A | 12.2 | 14.5 | 16.2 | 18 |
| 50/25 | 50 | N/A | 11 | 12.5 | 14 | 15.5 |

3. References

- Abusaris, Huda, Pascal R. M. Storchi, Rene P. Brandwijk, e Joost J. Nuyttens. 2011. «Second Re-Irradiation: Efficacy, Dose and Toxicity in Patients Who Received Three Courses of Radiotherapy with Overlapping Fields». *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 99 (2): 235–39. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.03.010>.
- Aken, E. S. M. van, B. Devnani, A. Prelaj, et al. 2025. «ESMO–ESTRO Consensus Statements on the Safety of Combining Radiotherapy with Immune Checkpoint Inhibitors, VEGF(R) Inhibitors, or Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitors». *Annals of Oncology* 0 (0). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.09.008>.
- Alsadius, David, Maria Hedelin, Dan Lundstedt, Niclas Pettersson, Ulrica Wilderäng, e Gunnar Steineck. 2012. «Mean Absorbed Dose to the Anal-Sphincter Region and Fecal Leakage among Irradiated Prostate Cancer Survivors». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 84 (2): e181-185. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.03.065>.
- Alterio, Daniela, Irene Turturici, Stefania Volpe, et al. 2020. «Carotid Blowout Syndrome after Reirradiation for Head and Neck Malignancies: A Comprehensive Systematic Review for a Pragmatic Multidisciplinary Approach». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 155 (novembre): 103088. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103088>.
- Andratschke, Nicolaus, Astrid Heusel, Nathalie L. Albert, et al. 2025. «ESTRO/EANO Recommendation on Reirradiation of Glioblastoma». *Radiotherapy and Oncology* 204 (marzo). <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110696>.
- Andratschke, Nicolaus, Jonas Willmann, Ane Appelt, et al. 2022. «European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus on re-irradiation: definition, reporting, and clinical decision making». *The Lancet Oncology* 23 (ottobre): e469–78. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00447-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00447-8).
- Augugliaro, Matteo, Giulia Marvaso, Raffaella Cambria, et al. 2021. «Finding safe dose-volume constraints for re-irradiation with SBRT of patients with prostate cancer relapse: The IEO experience». *Physica Medica* 92 (dicembre): 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.11.005>.
- Baty, Manon, David Pasquier, Khemara Gnepp, et al. 2023. «Achievable Dosimetric Constraints in Stereotactic Reirradiation for Recurrent Prostate Cancer». *Practical Radiation Oncology* 13 (6): e515–29. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2023.05.007>.
- Bentzen, S. M., J. J. Christensen, J. Overgaard, e M. Overgaard. 1988. «Some Methodological Problems in Estimating Radiobiological Parameters from Clinical Data. Alpha/Beta Ratios and Electron RBE for Cutaneous Reactions in Patients Treated with Postmastectomy Radiotherapy». *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)* 27 (2): 105–16. <https://doi.org/10.3109/02841868809090330>.
- Bots, Wouter T. C., Sven van den Bosch, Ellen M. Zwijnenburg, et al. 2017. «Reirradiation of Head and Neck Cancer: Long-Term Disease Control and Toxicity». *Head & Neck* 39 (6): 1122–30. <https://doi.org/10.1002/hed.24733>.
- Broggi, Sara, Paolo Passoni, Paolo Tiberio, et al. 2023. «Stomach and duodenum dose–volume constraints for locally advanced pancreatic cancer patients treated in 15 fractions in combination with chemotherapy». *Frontiers in Oncology* 12 (gennaio): 983984. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.983984>.
- Buglione, Michela, Marta Maddalo, Ercole Mazzeo, et al. 2015a. «Reirradiation in Head and Neck Recurrent or Second Primary Tumor: Efficacy, Safety, and Prognostic Factors». *Tumori* 101 (5): 585–92. <https://doi.org/10.5301/tj.5000368>.
- Buglione, Michela, Marta Maddalo, Ercole Mazzeo, et al. 2015b. «Reirradiation in Head and Neck Recurrent or Second Primary Tumor: Efficacy, Safety, and Prognostic Factors». *Tumori Journal* 101 (5): 585–92. <https://doi.org/10.5301/tj.5000368>.
- Caravatta, Luciana, Francesco Fiorica, Consuelo Rosa, et al. 2020. «Role of Upper Abdominal Reirradiation for Gastrointestinal Malignancies: A Systematic Review of Cumulative Dose, Toxicity, and Outcomes on Behalf of the Re-Irradiation Working Group of the Italian Association of Radiotherapy and

- Clinical Oncology (AIRO)». *Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]* 196 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01519-5>.
- Chan, S., L. Rowbottom, R. McDonald, et al. 2017. «Does the Time of Radiotherapy Affect Treatment Outcomes? A Review of the Literature». *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 29 (4): 231–38. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.12.005>.
- Chen, Allen M., Theodore L. Phillips, e Nancy Y. Lee. 2011. «Practical Considerations in the Re-Irradiation of Recurrent and Second Primary Head-and-Neck Cancer: Who, Why, How, and How Much?» *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 81 (5): 1211–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.1998>.
- Chen, Leonard N., Simeng Suy, Sunghae Uhm, et al. 2013. «Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Clinically Localized Prostate Cancer: The Georgetown University Experience». *Radiation Oncology (London, England)* 8 (marzo): 58. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-58>.
- Chen, Ming-Yuan, Hai-Qiang Mai, Rui Sun, et al. 2013. «Clinical Findings and Imaging Features of 67 Nasopharyngeal Carcinoma Patients with Postradiation Nasopharyngeal Necrosis». *Chinese Journal of Cancer* 32 (10): 533–38. <https://doi.org/10.5732/cjc.012.10252>.
- Chow, Edward, Kristin Harris, Grace Fan, May Tsao, e Wai M. Sze. 2007. «Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases: A Systematic Review». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (11): 1423–36. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.5281>.
- Chow, Edward, Peter Hoskin, Gunita Mitera, et al. 2012. «Update of the International Consensus on Palliative Radiotherapy Endpoints for Future Clinical Trials in Bone Metastases». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 82 (5): 1730–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.02.008>.
- Chuong, Michael D., John M. Bryant, Roberto Herrera, et al. 2022. «Dose-Escalated Magnetic Resonance Image–Guided Abdominopelvic Reirradiation With Continuous Intrafraction Visualization, Soft Tissue Tracking, and Automatic Beam Gating». *Advances in Radiation Oncology* 7 (2): 100840. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2021.100840>.
- Coelho, Tharcisio Machado, Ricardo César Fogaroli, Antonio Cassio Assis Pellizzon, et al. 2018. «Intraoperative Radiation Therapy for the Treatment of Recurrent Retroperitoneal and Pelvic Tumors: A Single-Institution Analysis». *Radiation Oncology (London, England)* 13 (1): 224. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1168-x>.
- Coleman, Robert E. 2006. «Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 12 (20 Pt 2): 6243s–49. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0931>.
- Comet, Bénédicte, Andrew Kramar, Mathieu Faivre-Pierret, et al. 2012. «Salvage Stereotactic Reirradiation With or Without Cetuximab for Locally Recurrent Head-and-Neck Cancer: A Feasibility Study». *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 84 (1): 203–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.054>.
- Critelli, Paola, Donato Pezzulla, Sara Lillo, et al. 2023. «Outcomes and Toxicity in Re-Irradiation of Gynecologic Cancer: Systematic Review of the Italian Association of Radiation and Clinical Oncology (AIRO)». *Gynecologic Oncology* 179 (dicembre): 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.10.016>.
- De Pietro, Raffaella, Lucy Zaccaro, Francesco Marampon, Paolo Tini, Francesca De Felice, e Giuseppe Minniti. 2023. «The evolving role of reirradiation in the management of recurrent brain tumors». *Journal of Neuro-Oncology* 164 (2): 271–86. <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04407-2>.
- Doi, Hiroshi, Keisuke Tamari, Ryoong-Jin Oh, e Carsten Nieder. 2021. «New Clinical Data on Human Spinal Cord Re-Irradiation Tolerance». *Strahlentherapie Und Onkologie* 197 (6): 463–73. <https://doi.org/10.1007/s00066-021-01772-7>.
- Duran, Jose F., Martina Hurwitz, Tobias Chapman, e Matthew J. Abrams. 2020. «SBRT Re-Irradiation after Prior SBRT in Pancreatic Cancer—Outcomes and a Focus on Stomach and Bowel Toxicity». *Journal of Radiation Oncology* 9 (3–4): 235–41. <https://doi.org/10.1007/s13566-020-00443-x>.

- Evans, Jaden D., Daniel R. Gomez, Arya Amini, et al. 2013. «Aortic Dose Constraints When Reirradiating Thoracic Tumors». *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 106 (3): 327–32. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.02.002>.
- Expert Panel on Radiation Oncology-Bone Metastases, Simon Shek-Man Lo, Samuel Ryu, et al. 2015. «ACR Appropriateness Criteria® Metastatic Epidural Spinal Cord Compression and Recurrent Spinal Metastasis». *Journal of Palliative Medicine* 18 (7): 573–84. <https://doi.org/10.1089/jpm.2015.28999.sml>.
- Foley, Olivia W., Jose A. Rauh-Hain, Rachel M. Clark, et al. 2016. «Intraoperative Radiation Therapy in the Management of Gynecologic Malignancies». *American Journal of Clinical Oncology* 39 (4): 329–34. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000063>.
- Fowler, Jack F. 2005. «The Radiobiology of Prostate Cancer Including New Aspects of Fractionated Radiotherapy». *Acta Oncologica* 44 (3): 265–76. <https://doi.org/10.1080/02841860410002824>.
- Garg, Shivank, Jeremy M. Kilburn, John T. Lucas, et al. 2016. «Reirradiation for Second Primary or Recurrent Cancers of the Head and Neck: Dosimetric and Outcome Analysis». *Head & Neck* 38 (S1). <https://doi.org/10.1002/hed.24136>.
- Grambozov, Brane, Evelyn Nussdorfer, Julia Kaiser, et al. 2021. «Re-Irradiation for Locally Recurrent Lung Cancer: A Single Center Retrospective Analysis». *Current Oncology (Toronto, Ont.)* 28 (3): 1835–46. <https://doi.org/10.3390/currongol28030170>.
- Guan, Ying, Shuai Liu, Han-Yu Wang, et al. 2016. «Long-Term Outcomes of a Phase II Randomized Controlled Trial Comparing Intensity-Modulated Radiotherapy with or without Weekly Cisplatin for the Treatment of Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma». *Chinese Journal of Cancer* 35 (febbraio): 20. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0081-7>.
- Haque, Waqar, Christopher H. Crane, Sunil Krishnan, et al. 2009. «Reirradiation to the Abdomen for Gastrointestinal Malignancies». *Radiation Oncology (London, England)* 4 (novembre): 55. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-4-55>.
- Heron, Dwight E., Jean-Claude M. Rwigema, Michael K. Gibson, Steven A. Burton, Annette E. Quinn, e Robert L. Ferris. 2011. «Concurrent Cetuximab with Stereotactic Body Radiotherapy for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Single Institution Matched Case-Control Study». *American Journal of Clinical Oncology* 34 (2): 165–72. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181dbb73e>.
- Holzgreve, Adrien, Alexander Nitschmann, Sebastian H. Maier, et al. 2024. «FET PET-Based Target Volume Delineation for the Radiotherapy of Glioblastoma: A Pictorial Guide to Help Overcome Methodological Pitfalls». *Radiotherapy and Oncology* 198 (settembre): 110386. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110386>.
- Hong, Ji Hyun, Yeon-Sil Kim, Sea-Won Lee, et al. 2019. «High-Dose Thoracic Re-Irradiation of Lung Cancer Using Highly Conformal Radiotherapy Is Effective with Acceptable Toxicity». *Cancer Research and Treatment* 51 (3): 1156–66. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.472>.
- Huang, Tai-Lin, Hsuan-Chih Hsu, Hui-Chun Chen, et al. 2013. «Long-Term Effects on Carotid Intima-Media Thickness after Radiotherapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma». *Radiation Oncology (London, England)* 8 (novembre): 261. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-261>.
- Huang, Yaoru, Shang-Wen Chen, Ching-Chao Fan, Lai-Lei Ting, Chia-Chun Kuo, e Jeng-Fong Chiou. 2016. «Clinical Parameters for Predicting Radiation-Induced Liver Disease after Intrahepatic Reirradiation for Hepatocellular Carcinoma». *Radiation Oncology (London, England)* 11 (1): 89. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0663-1>.
- Hunt, Andrew, Prajnan Das, Bruce D. Minsky, et al. 2018. «Hyperfractionated Abdominal Reirradiation for Gastrointestinal Malignancies». *Radiation Oncology* 13 (1): 143. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1084-0>.
- Iseli, Tim A., Joshua C. Yelverton, Claire E. Iseli, William R. Carroll, J. Scott Magnuson, e Eben L. Rosenthal. 2009. «Functional Outcomes Following Secondary Free Flap Reconstruction of the Head and Neck». *The Laryngoscope* 119 (5): 856–60. <https://doi.org/10.1002/lary.20200>.
- Janoray, G., A. Reynaud-Bougoux, A. Ruffier-Loubière, G. Bernadou, Y. Pointreau, e G. Calais. 2016. «Stereotactic body re-irradiation therapy for locally recurrent prostate cancer after external-beam

- radiation therapy: Initial report». *Cancer/Radiothérapie* 20 (4): 275–81. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.03.005>.
- Jereczek-Fossa, Barbara A., Anna Kowalczyk, Alberto D’Onofrio, et al. 2008. «Three-Dimensional Conformal or Stereotactic Reirradiation of Recurrent, Metastatic or New Primary Tumors. Analysis of 108 Patients». *Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]* 184 (1): 36–40. <https://doi.org/10.1007/s00066-008-1783-9>.
- Jereczek-Fossa, Barbara Alicja, Giancarlo Beltramo, Laura Fariselli, et al. 2012. «Robotic Image-Guided Stereotactic Radiotherapy, for Isolated Recurrent Primary, Lymph Node or Metastatic Prostate Cancer». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 82 (2): 889–97. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.11.031>.
- Kavanagh, Brian D., Charlie C. Pan, Laura A. Dawson, et al. 2010. «Radiation Dose–Volume Effects in the Stomach and Small Bowel». *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic, vol. 76 (3, Supplement): S101–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.05.071>.
- Kelly, Patrick, Peter A. Balter, Neal Rebueno, et al. 2010. «Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients With Lung Cancer Previously Treated With Thoracic Radiation». *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 78 (5): 1387–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.070>.
- Kharofa, Jordan, Nicholas Choong, Dian Wang, et al. 2012. «Continuous-Course Reirradiation with Concurrent Carboplatin and Paclitaxel for Locally Recurrent, Nonmetastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head-and-Neck». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 83 (2): 690–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.2010>.
- Knisely, Jonathan P.S., e Howard A. Fine. 2023. «Reirradiation for Recurrent Glioblastoma: What We Know and What We Do Not». *Journal of Clinical Oncology* 41 (6): 1183–88. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01785>.
- Koong, Amanda J., Diego A.S. Toesca, Rie Von Eyben, Erqi L. Pollom, e Daniel T. Chang. 2017. «Reirradiation with Stereotactic Body Radiation Therapy after Prior Conventional Fractionation Radiation for Locally Recurrent Pancreatic Adenocarcinoma». *Advances in Radiation Oncology* 2 (1): 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2017.01.003>.
- Kroeze, Stephanie G.C., Corinna Fritz, Jana Schaule, et al. 2021. «Stereotactic Radiotherapy Combined with Immunotherapy or Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma». *BJU International* 127 (6): 703–11. <https://doi.org/10.1111/bju.15284>.
- Lartigau, Eric F., Emmanuelle Tresch, Juliette Thariat, et al. 2013. «Multi Institutional Phase II Study of Concomitant Stereotactic Reirradiation and Cetuximab for Recurrent Head and Neck Cancer». *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 109 (2): 281–85. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.012>.
- Laufer, Ilya, David G. Rubin, Eric Lis, et al. 2013. «The NOMS Framework: Approach to the Treatment of Spinal Metastatic Tumors». *The Oncologist* 18 (6): 744–51. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0293>.
- Lawrence, Yaakov Richard, X. Allen Li, Issam El Naqa, et al. 2010. «Radiation Dose–Volume Effects in the Brain». *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 76 (3): S20–27. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.091>.
- Lee, Jason Joon Bock, Seo Hee Choi, Jung Ho Im, e Jinsil Seong. 2019. «Clinical Safety and Efficacy of Salvage Reirradiation for Upper Abdominal Malignancies». *Strahlentherapie Und Onkologie* 195 (6): 526–33. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-01420-7>.
- Lee, W. Robert, James J. Dignam, Mahul B. Amin, et al. 2016. «Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (20): 2325–32. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.0448>.
- Li, Xingzhe, Ellen Yorke, Andrew Jackson, et al. 2024. «Clinical and Dosimetric Risk Factors Associated With Radiation-Induced Lung Toxicities After Multiple Courses of Lung Stereotactic Body Radiation Therapy». *Advances in Radiation Oncology* 9 (1): 101284. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2023.101284>.

- Ling, Diane C., John A. Vargo, Steven A. Burton, Dwight E. Heron, e Sushil Beriwal. 2019. «Salvage Curative-Intent Reirradiation Stereotactic Body Radiation Therapy for Isolated Pelvic and/or Paraortic Recurrences of Gynecologic Malignancies». *Practical Radiation Oncology* 9 (6): 418–25. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2019.05.012>.
- Ling, Diane C., John A. Vargo, Robert L. Ferris, et al. 2016. «Risk of Severe Toxicity According to Site of Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy for Recurrent Head and Neck Cancer». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 95 (3): 973–80. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.049>.
- Liu, Hui, Xu Zhang, Yevgeniy Y. Vinogradskiy, Stephen G. Swisher, Ritsuko Komaki, e Joe Y. Chang. 2012. «Predicting Radiation Pneumonitis after Stereotactic Ablative Radiation Therapy in Patients Previously Treated with Conventional Thoracic Radiation Therapy». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 84 (4): 1017–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.02.020>.
- Loi, M., V. Di Cataldo, G. Simontacchi, et al. 2018. «Robotic Stereotactic Retreatment for Biochemical Control in Previously Irradiated Patients Affected by Recurrent Prostate Cancer». *Clinical Oncology* 30 (2): 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.11.007>.
- Mabuchi, Seiji, Ryoko Takahashi, Fumiaki Isohashi, et al. 2014. «Reirradiation Using High-Dose-Rate Interstitial Brachytherapy for Locally Recurrent Cervical Cancer: A Single Institutional Experience». *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* 24 (1): 141–48. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000028>.
- «Manual de Conduta Diagnosticas e Terapeuticas em Oncologia 5a Edicao | PDF | Câncer | Hospital». s.d. Consultato 28 ottobre 2025. <https://it.scribd.com/document/621443963/Manual-de-Conduta-Diagnosticas-e-Terapeuticas-Em-Oncologia-5a-Edicao>.
- Mareco, Virgínia. 2016. «Radiotherapy Dictionary: α/β , alpha/beta ratio». *Radiotherapy Dictionary*, maggio 9. <https://radiotherapydictionary.blogspot.com/2016/05/alphabeta-ratio.html>.
- Margalit, Danielle N., Bhupendra Rawal, Paul J. Catalano, et al. 2016. «Patterns of Failure after Reirradiation with Intensity-Modulated Radiation Therapy and the Competing Risk of out-of-Field Recurrences». *Oral Oncology* 61 (ottobre): 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.07.012>.
- Martínez-Monge, Rafael, Mauricio Cambeiro, María E. Rodríguez-Ruiz, et al. 2014. «Phase II trial of image-based high-dose-rate interstitial brachytherapy for previously irradiated gynecologic cancer». *Brachytherapy* 13 (3): 219–24. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2014.01.008>.
- Martínez-Monge, Rafael, Germán Valtueña Peydró, Mauricio Cambeiro, et al. 2018. «Perioperative High-Dose-Rate Brachytherapy in Locally Advanced and Recurrent Gynecological Cancer: Final Results of a Phase II Trial». *Brachytherapy* 17 (5): 734–41. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.04.007>.
- Mayer, Ramona, e Peter Sminia. 2008. «Reirradiation Tolerance of the Human Brain». *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 70 (5): 1350–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.015>.
- McDuff, Susan G. R., Kyla A. Remillard, Hui Zheng, et al. 2018. «Liver Reirradiation for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastasis». *Practical Radiation Oncology* 8 (6): 414–21. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2018.04.012>.
- McDuff, Susan G.R., Kyla A. Remillard, Hui Zheng, et al. 2018. «Liver Reirradiation for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastasis». *Practical Radiation Oncology* 8 (6): 414–21. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2018.04.012>.
- McGovern, Susan L., Dershan Luo, Jason Johnson, et al. 2023. «A Prospective Study of Conventionally Fractionated Dose Constraints for Reirradiation of Primary Brain Tumors in Adults». *Practical Radiation Oncology* 13 (3): 231–38. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2022.12.006>.
- Meijneke, Thomas R., Steven F. Petit, Davy Wentzler, Mischa Hoogeman, e Joost J. Nuyttens. 2013. «Reirradiation and Stereotactic Radiotherapy for Tumors in the Lung: Dose Summation and Toxicity». *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 107 (3): 423–27. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.03.015>.
- Najjari-Jamal, Dina, Sofia Cordoba, Marta Gimeno-Morales, et al. 2025. «Spanish Society for Radiation Oncology and Spanish Society of Medical Physicists Recommendations on Reirradiation in Gynecological Cancer: Reirradiation Techniques, Survival Outcomes, Dose, and Toxicity». *Clinical &*

Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico, pubblicazione online ad accesso anticipato, giugno 30. <https://doi.org/10.1007/s12094-025-03957-3>.

- Ng, Wai Tong, Yoke Lim Soong, Yong Chan Ahn, et al. 2021. «International Recommendations on Reirradiation by Intensity Modulated Radiation Therapy for Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma». *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 110 (3): 682–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.01.041>.
- Nieder, Carsten, Anca L. Grosu, Nicolaus H. Andratschke, e Michael Molls. 2005. «Proposal of Human Spinal Cord Reirradiation Dose Based on Collection of Data from 40 Patients». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 61 (3): 851–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.06.016>.
- Nieder, Carsten, Anca L. Grosu, Nicolaus H. Andratschke, e Michael Molls. 2006. «Update of Human Spinal Cord Reirradiation Tolerance Based on Additional Data from 38 Patients». *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 66 (5): 1446–49. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.07.1383>.
- Noël, G., e D. Antoni. 2022. «Organs at Risk Radiation Dose Constraints». *Cancer Radiotherapie: Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique* 26 (1–2): 59–75. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.11.001>.
- Ohizumi, Yukio, Yoshifumi Tamai, Satoshi Imamiya, e Takeshi Akiba. 2002. «Complications Following Re-Irradiation for Head and Neck Cancer». *American Journal of Otolaryngology* 23 (4): 215–21. <https://doi.org/10.1053/ajot.2002.124540>.
- Oksuz, Didem C, Robin J Prestwich, Brendan Carey, et al. 2011. «Recurrence Patterns of Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma after 3D Conformal (Chemo)-Radiotherapy». *Radiation Oncology* 6 (1): 54. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-54>.
- Paradis, Kelly C., Charles Mayo, Dawn Owen, et al. 2019. «The Special Medical Physics Consult Process for Reirradiation Patients». *Advances in Radiation Oncology* 4 (4): 559–65. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2019.05.007>.
- Parks, Jason, Goetz Kloecker, Shiao Woo, e Neal E. Dunlap. 2016. «Stereotactic Body Radiation Therapy as Salvage for Intrathoracic Recurrence in Patients With Previously Irradiated Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer». *American Journal of Clinical Oncology* 39 (2): 147–53. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000039>.
- Phan, Jack, Terence T. Sio, Theresa P. Nguyen, et al. 2016. «Reirradiation of Head and Neck Cancers With Proton Therapy: Outcomes and Analyses». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 96 (1): 30–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.053>.
- Popovtzer, Aron, Iris Gluck, Douglas B. Chepeha, et al. 2009. «The Pattern of Failure after Reirradiation of Recurrent Squamous Cell Head and Neck Cancer: Implications for Defining the Targets». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 74 (5): 1342–47. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.042>.
- Raziee, H., D. D'Souza, V. Velker, et al. 2020. «Salvage Re-Irradiation With Single-Modality Interstitial Brachytherapy for the Treatment of Recurrent Gynaecological Tumours in the Pelvis: A Multi-Institutional Study». *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 32 (1): 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.07.015>.
- Ren, Chengbo, Tianlong Ji, Tingting Liu, Jun Dang, e Guang Li. 2018. «The Risk and Predictors for Severe Radiation Pneumonitis in Lung Cancer Patients Treated with Thoracic Reirradiation». *Radiation Oncology (London, England)* 13 (1): 69. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1016-z>.
- Rulach, Robert, David Ball, Kevin L.M. Chua, et al. 2021. «An International Expert Survey on the Indications and Practice of Radical Thoracic Reirradiation for Non-Small Cell Lung Cancer». *Advances in Radiation Oncology* 6 (2): 100653. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2021.100653>.
- Sahgal, Arjun, Joe H. Chang, Lijun Ma, et al. 2021. «Spinal Cord Dose Tolerance to Stereotactic Body Radiation Therapy». *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 110 (1): 124–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.09.038>.
- Schröder, C., I. Stiefel, S. Tanadini-Lang, et al. 2020. «Re-Irradiation in the Thorax - An Analysis of Efficacy and Safety Based on Accumulated EQD2 Doses». *Radiotherapy and Oncology: Journal of the*

- European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 152 (novembre): 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.07.033>.
- Schultheiss, Timothy E. 2008. «The Radiation Dose–Response of the Human Spinal Cord». *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 71 (5): 1455–59. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.075>.
- Scoccianti, Silvia, Giulio Francolini, Giulio Alberto Carta, et al. 2018. «Re-Irradiation as Salvage Treatment in Recurrent Glioblastoma: A Comprehensive Literature Review to Provide Practical Answers to Frequently Asked Questions». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 126 (giugno): 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.024>.
- Seo, YoungSeok, Mi-Sook Kim, Hyung-Jun Yoo, et al. 2016. «Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Recurrent Uterine Cervix Cancer at the Pelvic Sidewall: Feasibility and Complication». *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 12 (2): e280–288. <https://doi.org/10.1111/ajco.12185>.
- Simone, Charles B., Arya Amini, Indrin J. Chetty, et al. 2025. «American Radium Society Appropriate Use Criteria Systematic Review and Guidelines on Reirradiation for Non-Small Cell Lung Cancer Executive Summary». *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 123 (1): 204–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2025.03.056>.
- Slevin, Finbar, Katharine Aitken, Filippo Alongi, et al. 2021. «An International Delphi Consensus for Pelvic Stereotactic Ablative Radiotherapy Re-Irradiation». *Radiotherapy and Oncology* 164 (novembre): 104–14. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.09.010>.
- Smith, Thomas, Sean M. O’Cathail, Sabrina Silverman, et al. 2020. «Stereotactic Body Radiation Therapy Reirradiation for Locally Recurrent Rectal Cancer: Outcomes and Toxicity». *Advances in Radiation Oncology* 5 (6): 1311–19. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.07.017>.
- Spencer, Sharon A., Jonathan Harris, Richard H. Wheeler, et al. 2008. «Final Report of RTOG 9610, a Multi-Institutional Trial of Reirradiation and Chemotherapy for Unresectable Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck». *Head & Neck* 30 (3): 281–88. <https://doi.org/10.1002/hed.20697>.
- Steenland, E., J.W. Leer, H. van Houwelingen, et al. 1999. «The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastases Study». *Radiotherapy & Oncology* 52: 101–9.
- Stiefel, I., C. Schröder, S. Tanadini-Lang, et al. 2021. «High-Dose Re-Irradiation of Intracranial Lesions – Efficacy and Safety Including Dosimetric Analysis Based on Accumulated EQD2Gy Dose Calculation». *Clinical and Translational Radiation Oncology* 27 (marzo): 132–38. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.01.011>.
- Sze, Wai Man, Mike Shelley, Ines Held, e Malcolm Mason. 2004. «Palliation of Metastatic Bone Pain: Single Fraction versus Multifraction Radiotherapy - a Systematic Review of the Randomised Trials». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002 (2): CD004721. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004721>.
- Takiar, Vinita, Adam S. Garden, Dominic Ma, et al. 2016. «Reirradiation of Head and Neck Cancers With Intensity Modulated Radiation Therapy: Outcomes and Analyses». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 95 (4): 1117–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.015>.
- Tian, Yun-Ming, Chong Zhao, Ying Guo, et al. 2014. «Effect of Total Dose and Fraction Size on Survival of Patients with Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Intensity-Modulated Radiotherapy: A Phase 2, Single-Center, Randomized Controlled Trial». *Cancer* 120 (22): 3502–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.28934>.
- Trovo, Marco, Emilio Minatel, Elena Durofil, et al. 2014. «Stereotactic Body Radiation Therapy for Re-Irradiation of Persistent or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 88 (5): 1114–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.01.012>.
- Tsien, Christina I., Stephanie L. Pugh, Adam P. Dicker, et al. 2023. «NRG Oncology/RTOG1205: A Randomized Phase II Trial of Concurrent Bevacizumab and Reirradiation Versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma». *Journal of Clinical Oncology* 41 (6): 1285–95. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00164>.

- Turesson, Ingela, e Howard D. Thames. 1989. «Repair Capacity and Kinetics of Human Skin during Fractionated Radiotherapy: Erythema, Desquamation, and Telangiectasia after 3 and 5 Year's Follow-Up». *Radiotherapy and Oncology* 15 (2): 169–88. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(89\)90131-X](https://doi.org/10.1016/0167-8140(89)90131-X).
- Van Aken, Evert S.M., Bharti Devnani, Luis Castelo-Branco, et al. 2025. «ESMO-ESTRO Framework for Assessing the Interactions and Safety of Combining Radiotherapy with Targeted Cancer Therapies or Immunotherapy». *Radiotherapy and Oncology* 208 (luglio): 110910. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2025.110910>.
- Van Leeuwen, C. M., A. L. Oei, J. Crezee, et al. 2018. «The Alfa and Beta of Tumours: A Review of Parameters of the Linear-Quadratic Model, Derived from Clinical Radiotherapy Studies». *Radiation Oncology* 13 (1): 96. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1040-z>.
- Ward, Matthew C., Nadeem Riaz, Jimmy J. Caudell, et al. 2018. «Refining Patient Selection for Reirradiation of Head and Neck Squamous Carcinoma in the IMRT Era: A Multi-institution Cohort Study by the MIRI Collaborative». *International journal of radiation oncology, biology, physics* 100 (3): 586–94. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.012>.
- Watanabe, Shou, Hideya Yamazaki, Takyua Kimoto, Gen Suzuki, e Kei Yamada. 2022. «Repeated Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Malignancies: Toxicity Can Be Reduced by Sparing Lung Irradiation». *Anticancer Research* 42 (5): 2701–9. <https://doi.org/10.21873/anticanres.15748>.
- West Nick et al ,Consistency in reirradiation scenarios: Terminology, tissue recovery in calculations, units and reporting Radiotherapy and Oncology Volume 202, January 2025, 110587,
- Wild, Aaron T., Susan M. Hiniker, Daniel T. Chang, et al. 2013. «Re-Irradiation with Stereotactic Body Radiation Therapy as a Novel Treatment Option for Isolated Local Recurrence of Pancreatic Cancer after Multimodality Therapy: Experience from Two Institutions». *Journal of Gastrointestinal Oncology* 4 (4): 343–51. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2013.044>.
- Willmann, Jonas, Ane L. Appelt, Panagiotis Balermpas, et al. 2023. «Re-Irradiation in Clinical Practice: Results of an International Patterns of Care Survey within the Framework of the ESTRO-EORTC E2-RADIATE Platform». *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 189 (dicembre): 109947. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109947>.
- Xiao, Ying, Stephen F. Kry, Richard Popple, et al. 2015. «Flattening Filter-Free Accelerators: A Report from the AAPM Therapy Emerging Technology Assessment Work Group». *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 16 (3): 5219. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i3.5219>.
- Xu, Karen M., Kimmen Quan, David A. Clump, Robert L. Ferris, e Dwight E. Heron. 2015. «Stereotactic Ablative Radiosurgery for Locally Advanced or Recurrent Skull Base Malignancies with Prior External Beam Radiation Therapy». *Frontiers in Oncology* 5: 65. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00065>.
- Yazici, Gozde, Tolga Yusuf Sanlı, Mustafa Cengiz, et al. 2013. «A Simple Strategy to Decrease Fatal Carotid Blowout Syndrome after Stereotactic Body Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancers». *Radiation Oncology (London, England)* 8 (ottobre): 242. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-242>.
- Yoshida, Asami, Satoaki Nakamura, Ryoong-Jin Oh, et al. 2023. «The Dosimetric Analysis of Duodenal and Intestinal Toxicity After a Curative Dose Re-Irradiation Using the Intensity-Modulated Radiotherapy for Abdominopelvic Lymph Node Lesions». *Cureus* 15 (12): e50920. <https://doi.org/10.7759/cureus.50920>.
- You, Rui, You-Ping Liu, Yu-Long Xie, et al. 2023. «Hyperfractionation Compared with Standard Fractionation in Intensity-Modulated Radiotherapy for Patients with Locally Advanced Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial». *Lancet (London, England)* 401 (10380): 917–27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00269-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00269-6).
- Zamagni, Alice, Giambattista Siepe, Dino Gibertoni, et al. 2025. «Accelerated Radiotherapy for Complicated Bone Metastases: SHARON Bone Randomized Phase III Trial Shows Non-Inferiority Compared to Standard Palliative Fractionation (NCT03503682)». *Cancers* 17 (12): 2000. <https://doi.org/10.3390/cancers17122000>.

Finito di stampare nel mese di novembre 2025

da Arti Grafiche V.E.S.E.M.A. S.R.L.



www.radioterapiaitalia.it