

Angelica Facoetti

Il rischio di secondo tumore radioindotto da adroterapia rispetto alla radioterapia tradizionale

Dipartimento Ricerca e Sperimentazione, Fondazione CNAO - Pavia

RIASSUNTO. Il trattamento radioterapico svolge sempre più un ruolo fondamentale nel percorso terapeutico oncologico. Dal momento che la sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore è in continuo miglioramento, gli effetti tardivi dei trattamenti, compresi quelli correlati al trattamento radiante, possono influenzare la qualità di vita e la salute dei pazienti stessi in modo maggiore. Soprattutto negli ultimi 20 anni, con l'implementazione di nuove tecniche/forme di radioterapia, il rischio di sviluppare tumori radio-indotti a seguito di un trattamento radioterapico è diventato un argomento molto dibattuto, soprattutto in ambito pediatrico. I pazienti pediatrici infatti sono intrinsecamente più sensibili ai carcinogeni rispetto agli adulti e hanno un'aspettativa di vita più lunga. Ad oggi, in letteratura è presente un solo studio, del 2019, che analizza il rischio di tumori secondari dopo radioterapia con ioni carbonio rispetto a chirurgia o trattamento con fotoni e si riferisce a pazienti trattati per tumore alla prostata. Malgrado l'alto grado di incertezza, i dati acquisiti fino ad ora suggeriscono che la radioterapia con particelle, in particolar modo con protoni erogati con scanning attivo, comporti un rischio minore di tumori radioindotti rispetto alle terapie convenzionali con fotoni. Ciò è dovuto in maggior parte alle minori dosi a cui vengono esposti i tessuti sani e al basso rischio relativo associato all'esposizione ai neutroni di tutto il corpo, soprattutto quando appunto si utilizzano fasci a scansione attiva.

Parole chiave: radioterapia, tumori radioindotti, protoni, adroterapia.

ABSTRACT. Radiation therapy increasingly plays a fundamental role in the treatment of cancer. Since the survival of cancer patients is continuously improving, the late effects of treatments, including those related to radiation treatment, can affect the quality of life and health and of the patients themselves to a greater extent. Especially in the last 20 years, with the implementation of new techniques/forms of radiation therapy, the risk of developing radiation-induced tumors following radiation therapy has become a hotly debated topic. Malignant tumors induced by radiation therapy represent a particularly important problem for pediatric patients, who are intrinsically more sensitive to carcinogens than adults and have a longer life expectancy. To date, there is only one study in the literature, from 2019, which analyzes the risk of secondary tumors after carbon ion radiation compared to surgery or photon treatment and refers to patients treated for prostate cancer. Despite the high degree of uncertainty, the data acquired so far suggest that particle radiation therapy, especially with protons delivered with active scanning, carries a lower risk of

Introduzione

La radioterapia svolge sempre più un ruolo fondamentale nel percorso terapeutico oncologico: si stima che più del 50% dei malati di cancro venga sottoposto a trattamento radioterapico, con intento curativo o palliativo. Dal momento che la sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore è in continuo miglioramento, gli effetti tardivi dei trattamenti, compresi quelli correlati al trattamento radiante, possono influenzare maggiormente la qualità di vita e la salute dei pazienti stessi. Inoltre, l'aspettativa di vita dei pazienti oncologici pediatrici è notevolmente aumentata, passando secondo stime recenti statunitensi, da una sopravvivenza a 5 anni del 30% a 5 anni del 1960 all'80% attuale (Smith et al, 2010).

Poiché le radiazioni ionizzanti sono in grado di danneggiare il DNA delle cellule e alterare l'ambiente che le circonda, esse possono indurre l'insorgenza di tumori maligni secondari (TMS) radioindotti. Lo sviluppo di tali tumori può avere periodi di latenza molto lunghi che potenzialmente si estendono a decenni dopo il trattamento. I TMS che insorgono a seguito di esposizione a radiazioni ionizzanti sono inoltre associati ad una prognosi peggiore rispetto ai tumori maligni sporadici per le caratteristiche biologiche più aggressive di questi tumori e per i rischi dovuti alla tossicità cumulativa dei trattamenti precedenti.

La maggior parte dei dati raccolti fino ad ora sulla correlazione tra radiazioni ionizzanti e cancro deriva da studi epidemiologici condotti sulle persone sopravvissute alle bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki. Si tratta tuttavia di condizioni di esposizione molto particolari (tempo di irraggiamento, dose rate, tipo di radiazioni, etc.) e quindi non tutte le conclusioni possono essere traslate all'esperienza clinica.

Quello che è stato confermato ad oggi è che anche basse dosi di radiazioni possono essere carcinogeniche e che si tratta di effetti stocastici, ovvero effetti che non richiedono il superamento di un valore soglia per manifestarsi, che hanno una frequenza di comparsa molto piccola e per i quali l'aumento della dose non rende l'effetto più grave ma solo più probabile ("tutto o nulla").

Il primo che descrisse dei criteri per definire un TMS radioindotto fu Cahan nel 1948 che valutò 11 casi di osteosarcoma insorti dopo roentgenterapia, successiva-

radiation-induced tumors than conventional photon therapies. This is largely due to the lower doses to which healthy tissues are exposed and the low relative risk associated with exposure to neutrons throughout the body, especially when active scanning beams are used.

Key words: radiotherapy, radiation-induced tumors, protons, hadrontherapy.

mente Singh e colleghi li adattarono alle altre istologie (Singh et al, 2017):

- a) Il TMS radioindotto deve insorgere in un'area esposta alle radiazioni.
- b) Tra l'esposizione e l'insorgenza del presunto TMS radioindotto deve intercorrere un sufficiente periodo di latenza, preferibilmente maggiore di 4 anni.
- c) Sia il tumore radiotrattato che quello presunto devono essere stati biopsiati e devono avere istologia differente.
- d) Il tessuto nel quale si sviluppa il presunto TMS radioindotto doveva essere stato metabolicamente e geneticamente normale prima dell'esposizione alla radiazione.

L'analisi del rischio di TMS a seguito di radioterapia è molto complessa perché si tratta di valutare il rischio per un evento raro che si manifesta molti anni dopo il trattamento e difficilmente è possibile avere a disposizione un appropriato gruppo di controllo, ovvero un gruppo di pazienti con la stessa malattia iniziale ma trattati senza radiazioni. Fanno eccezione i pazienti affetti da tumore alla prostata ed alla cervice per i quali la chirurgia rappresenta un'alternativa.

Pazienti pediatrici

In termini assoluti il rischio di sviluppare TMS a seguito di trattamento radioterapico negli adulti è basso rispetto ai benefici che si hanno dalla radioterapia ma potrebbe non esserlo per i tumori pediatrici. Infatti, si è stimato che il rischio di sviluppare TMS tra i bambini sottoposti a radioterapia possa essere fino a 10 volte maggiore rispetto ai pazienti adulti (Hall EJ 2006). Le ragioni di questa maggiore suscettibilità non sono chiare, sebbene sia stato ipotizzato che, oltre ad una aspettativa di vita maggiore, uno dei motivi principali possa essere attribuito ai danni genotossici indotti alle cellule staminali, che sono maggiormente attive nei tessuti dei bambini rispetto a quello degli adulti. È inoltre necessario tenere in considerazione le mutazioni ereditarie, i fattori legati allo stile di vita e/o i fattori ambientali che possono aver determinato l'insorgenza del primo tumore. Infine, le ridotte dimensioni del corpo dei pazienti pediatrici rendono molto più grande il volume di tessuto sano che viene esposto alle radiazioni di leakage, soprattutto con le moderne tecniche di radioterapia, come ben illustrato da Hall E nel suo lavoro del 2006 (Hall EJ, 2006). Nel 2010 Shuryak I ha ipotizzato nei suoi modelli matematici che, a seconda dell'età, ci possano essere fattori dominanti diversi alla base delle variazioni nel rischio di tumori radioindotti: i meccanismi di

azione della radiazione come iniziatore e come promotore avrebbero "pesi" diversi a seconda dell'età in cui si è esposti. Nel caso di esposizione in età pediatrica la radiazione agirebbe principalmente come iniziatore e le cellule "iniziate" avrebbero maggior tempo per manifestare il loro vantaggio di crescita sulle cellule normali. Nei pazienti irraggiati in età adulta invece i tessuti avrebbero già accumulato più cellule premaligne nel corso della vita e su queste cellule la radiazione agirebbe come promotore (Shuryak I et al, 2010).

Dal punto di vista epidemiologico, i dati raccolti in diversi studi europei e statunitensi confermano che la dipendenza dalla dose di radiazione nell'induzione di TMS è diversa nei vari organi e tessuti, anche in ambito pediatrico. Le alte dosi che si raggiungono nel volume di trattamento o molto vicino ad esso causano più spesso l'insorgenza di sarcomi dei tessuti molli (che rappresentano il 50% di tutti i secondi tumori nell'intero studio epidemiologico), mentre i carcinomi, in particolare gli adenocarcinomi della mammella e della tiroide si verificano per lo più nella zona di penombra del campo di radiazione (Robinson LL et al, 2002; Tukenova M et al, 2011). Il Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) ha pubblicato il più ampio studio retrospettivo in pazienti pediatrici oncologici valutando 14359 pazienti, di cui 2703 hanno sviluppato TMS (Neglia et al, 2006; Newhauser WD & Durante M, 2011). Da questo studio è emerso che esisterebbe una relazione tra il rischio relativo e la dose ricevuta per il trattamento del tumore primario per l'insorgenza di TMS nel sistema nervoso centrale, nella mammella e nella tiroide. I gliomi sono stati principalmente osservati nelle regioni ad alte dosi prima di raggiungere i 30 anni nei pazienti che erano stati precedentemente radiotrattati per tumori cerebrali, mentre i tumori al seno sono stati osservati nelle regioni a bassa dose dopo i 30 anni di età. Tra i TMS, i meningiomi rappresentano la forma tumorale più frequente del SNC, seguiti appunto dai gliomi, la maggior parte di alto grado. L'eccesso di rischio per i tumori cerebrali aumenterebbe con l'aumentare della dose per entrambe le istologie ed è maggiore per i bambini con meno di 5 anni. I gliomi sono stati osservati dopo una media di 9 anni dalla diagnosi del tumore originario, i meningiomi dopo 17 anni. Infine, i meningiomi radioindotti sono risultati essere spesso multipli, in contrasto rispetto ai meningiomi non associati a precedente radioterapia. La loro incidenza è associata con la giovane età, mostrano istologia aggressiva e caratteristiche citogenetiche peculiari, comprese delezioni 1p e 22q (Braunstein and Nakamura, 2013).

Radioterapia con fotoni

La correlazione esistente tra dose ed istologia era già stata osservata nello studio pionieristico del 1999 di Brenner sull'incidenza di secondi tumori in pazienti trattati con radioterapia (51.584 pazienti) o chirurgia (70.539 pazienti) per tumore alla prostata. In questo studio, il 50% dei TMS attribuibili al trattamento radioterapico si è verificato nel volume a bassa dose, cioè il midollo e il midollo osseo (dosi <1-3 Gy) e il 50% si è verificato nel volume

ad alta dose, con dosi massime >60 Gy, ovvero vescica e retto. In termini assoluti, è stato stimato un rischio di sviluppare TMS associato alla radiazione di 1 su 290 per tutti i pazienti affetti da carcinoma della prostata trattati con radioterapia, rischio che aumenta a 1 su 70 per i sopravvissuti a lungo termine (>10 anni).

La diversa dose-dipendenza a seconda dell'organo/tessuto suggerisce che vi siano alla base diversi meccanismi radiobiologici che però non sono ancora stati messi in evidenza in modo chiaro (Trott KR, 2017). Quello che si è ipotizzato è che le cellule target per l'induzione di sarcoma sono cellule quiescenti che richiedono quindi alte dosi affinché il danno indotto sia in grado di stimolarne la proliferazione.

Questo del 1999 rappresenta il più grande studio presente in letteratura sull'induzione di secondi tumori in pazienti trattati per tumore alla prostata con radioterapia rispetto a pazienti simili trattati con la sola chirurgia. Tuttavia, è necessario sottolineare come questo studio, come molti presenti in letteratura, si basi su dati raccolti in pazienti trattati con tecniche di radioterapia ormai obsolete. Nel caso del lavoro di Brenner, infatti, si parla di trattamenti effettuati prima del 1993, radioterapia con ^{60}Co , dose uniforme di 60 Gy a tutto il distretto pelvico per cui la dose stimata ai polmoni è stata di 0.6 Gy, ovvero inferiore di due ordini di grandezza rispetto alla vescica e al retto, spiegando l'alta incidenza di carcinomi polmonari radioindotti registrati in questi pazienti.

Questi dati quindi non possono essere traslati in termini di valori assoluti alle moderne tecniche di radioterapia per cui, soprattutto negli ultimi 20 anni il rischio di sviluppare tumori radio-indotti a seguito di un trattamento radioterapico è diventato un argomento molto dibattuto. È infatti evidente che le nuove tecniche di collimazione utilizzate nei moderni acceleratori lineari permettono di aumentare in modo significativo la dose al tumore e quindi di migliorare il controllo locale, tuttavia, i materiali ad alto Z che vengono interposti tra il fascio ed il paziente per le sofisticate tecniche di collimazione causano la formazione di neutroni secondari che vanno a sommarsi alle altre radiazioni di leakage. Inoltre, la necessità di erogare la dose utilizzando diversi campi di ingresso aumenta il volume di tessuto sano che riceve radiazioni. A questo proposito, diversi studi di dosimetria che mettono in evidenza un rischio potenziale di TMS maggiore dopo trattamento con IMRT rispetto alle tecniche di radioterapia convenzionale (Followill D et al, 1997; Verellen D et al, 1999; Hall EJ & Wu C, 2003; Kry SF et al, 2005) hanno acceso il dibattito fino ad indicare la proton terapia come la tecnica radioterapica auspicabile per ridurre il rischio di TMS radioindotti, in particolar modo per i pazienti pediatrici. Eric Hall, nel 2006 ha pubblicato un articolo in cui ha evidenziato come il rischio di TMS a seguito di IMRT rispetto a radioterapia con fotoni sia maggiore, ma soprattutto come la modulazione passiva dei fasci di protoni determini un aumento della dose ai limiti del campo di irraggiamento di un fattore 10. Viceversa, se il fascio di protoni viene scannerizzato attivamente si ottengono i maggiori benefici con una dose fuori dal volume target ridotta fino a dieci volte (Hall EJ, 2006).

Adroterapia

Ad oggi, quindi, è possibile trarre ipotesi e conclusioni attendibili per quanto riguarda i fotoni, mentre per i trattamenti adroterapici, soprattutto con gli ioni carbonio, non è ancora possibile avere indicazioni convincenti a causa del breve tempo di follow-up e dello scarso numero di pazienti disponibili rispetto agli studi epidemiologici di questo tipo.

Dai molteplici studi di dosimetria e dai modelli matematici sviluppati fino ad ora si evince che la radioterapia con ioni riduca il rischio di TMS dal momento che l'esposizione dei tessuti normali alle radiazioni viene ridotta. Tuttavia le molte incertezze a riguardo sono legate alla difficoltà di scelta dei valori di RBE (efficacia biologica relativa) per le radiazioni ad alto LET (trasferimento lineare di energia) come ioni carbonio e neutroni per l'induzione di tumori, specialmente per i bambini. Gli esperimenti condotti sugli animali hanno infatti prodotto valori di RBE che variano a seconda dei tessuti considerati, del tipo di radiazione e dell'età al momento dell'irraggiamento. Da un lato sono quindi auspicabili studi *in vivo* più completi, per contro, le combinazioni possibili di dosi, specie di particelle, energie di particelle, tessuti ed età sono molteplici per cui tali studi risulterebbero estremamente complessi e laboriosi. Rimane inoltre ancora aperto il dibattito su come i risultati ottenuti da studi condotti sugli animali possano essere utilizzati/traslati per la predizione del rischio in clinica. Infatti, come ben schematizzato da Baunstein e Nakamura nel 2013 molteplici fattori legati al singolo paziente (genetici, demografici, stile di vita, tumore primitivo, terapie adiuvanti, protocolli radioterapici, esposizione a fattori ambientali e biologici) possono influenzare la risposta alla radioterapia e la radiosensibilità dei tessuti sani.

In parallelo, alcuni studi *in vivo* hanno anche avuto come obiettivo quello di valutare la presenza di alterazioni genetiche caratteristiche dei tumori indotti da ioni carbonio. Ad esempio, un gruppo di ricercatori giapponesi ha analizzato in dettaglio i linfomi a cellule T indotti da irraggiamento con ioni carbonio (20 campioni) e da fotoni (12 campioni) per caratterizzare le modificazioni genetiche nei due gruppi. Per gli irraggiamenti con ioni carbonio, gli animali sono stati esposti a fasci a LET basso (13 keV/μm) per simulare l'esposizione dei tessuti sani nella pratica clinica. Gli animali sono stati esposti a dosi di 4-4,8 Gy erogati o in singola dose oppure in quattro frazioni, una alla settimana. Sebbene il classico set di geni associati ai linfomi T indotti da radiazioni sono risultati essere coinvolti in entrambi i tipi di radiazione analizzati, è emerso che la frequenza delle delezioni interstiziali di grandi dimensioni era più elevata a seguito dell'irraggiamento con ioni carbonio (Blyth BJ et al, 2015).

Il lavoro precedentemente citato di EJ Hall sul rischio di TMS indotti dai neutroni generati dall'interazione dei protoni ad alta energia con la materia (nella testa dell'acceleratore o nel corpo del paziente) ha suscitato molto scalpore, paura ma anche ricerca. L'articolo pubblicato successivamente da Chung e colleghi è stato pesantemente

criticato per il design approssimativo e la loro conclusione di minor rischio di TMS dopo radioterapia con protoni è stata respinta dagli epidemiologi dell'NCI (Chung CS et al, 2013; Bekelman JE et al, 2013). Tuttavia, questi risultati hanno sicuramente gettato le basi per un'accesa discussione sul rischio cancerogeno da neutroni secondari che rappresentano un problema sia per i trattamenti con fotoni ad alta energia che per quelli con particelle cariche. In effetti, i fotoni a energie superiori agli 8-10 MV producono neutroni mediante reazioni fotonucleari. I fotoni ad alta energia forniscono una migliore distribuzione della dose in profondità e sono quindi preferibili rispetto ai raggi X di energia inferiore per il trattamento dei tumori profondi. Questi fotoni interagiscono però con i materiali dei collimatori e con il sistema di trasmissione del fascio e causano reazioni fotonucleari che producono neutroni secondari contribuendo al rischio di TMS. I fotoneutroni sono i principali contributori delle dosi dei fotoni a 18 MV a distanze superiori a 20 cm dal bersaglio per cui il paziente risulta immerso in un "bagno di neutroni" (Newhauser WD & Durante M, 2011).

Con la modulazione passiva del fascio di protoni vengono prodotti molti neutroni, e si ipotizza che il leakage di questi neutroni possa aumentare sostanzialmente il rischio di TMS negli organi distali. Anche gli ioni pesanti producono particelle secondarie mediante frammentazione nucleare e queste particelle possono depositare la loro energia nei tessuti normali. I neutroni vanno incontro a collisioni nucleari con i protoni in acqua, generando ulteriori particelle cariche che possono ionizzare le molecole circostanti. L'esposizione a neutroni leakage può essere significativamente ridotta utilizzando fasci a scansione magnetica rispetto a quelli a scansione passiva.

Ad oggi, in letteratura è presente un solo studio, del 2019, che analizza il rischio di TMS dopo radioterapia con ioni carbonio rispetto a chirurgia o trattamento con fotoni e si riferisce a pazienti trattati per tumore alla prostata. Tale studio retrospettivo, compara i dati di 1455 pazienti trattati con ioni carbonio presso il centro Giapponese NIRS (follow-up 7,9 anni), di 1983 pazienti trattati con fotoni (follow-up 5,7 anni) e di 5948 pazienti che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico (follow-up 6,0 anni). Nonostante le numerose criticità di questo studio messe in luce dagli Autori stessi, è emerso che i pazienti trattati con ioni carbonio hanno un rischio minore di sviluppare tumori primari successivi rispetto a quelli che sono stati trattati con fotoni (Mohamad O et al, 2019).

Bystander effects

A seguito di molte evidenze raccolte sperimentalmente, la radiobiologia delle basse dosi ha assistito negli ultimi due decenni ad un importante cambiamento di prospettiva, stabilendo che gli effetti biologici delle radiazioni non sono limitati alle sole cellule colpite direttamente, ma possono coinvolgere anche cellule che si trovano in prossimità (contatto fisico o chimico) di quelle colpite dalla radiazione. Si ritiene che alla base di questi effetti, chiamati "effetti bystander", vi sia la comunica-

zione cellulare mediata da molecole segnale (citochine, radicali liberi dell'ossigeno e dell'azoto) tra cellule irradiate e non attraverso gap junction e/o il terreno di coltura. Tali effetti non sembrano essere correlati con la dose, ovvero non crescono con il crescere della dose e la loro rilevanza quindi potrebbe essere maggiore per le basse dosi. Sono stati registrati diversi effetti bystander, tra cui aumento della trasformazione cellulare, induzione di apoptosi, aumento della produzione di specie reattive derivate dall'ossigeno e dall'azoto, aumento dello scambio di cromatidi fratelli, aumento della frequenza di micronuclei, aumento dell'instabilità genomica. Poiché molti di questi effetti sono correlati con la carcinogenesi, il loro ruolo nella stima del rischio di tumori a seguito di esposizioni occupazionali, mediche e ambientali potrebbe non essere trascurabile.

Mancuso M e colleghi nel 2008 hanno dimostrato sperimentalmente per la prima volta *in vivo* che il danno genetico da radiazioni ionizzanti può interessare anche organi non direttamente esposti alle radiazioni stesse e che tale danno indiretto è in grado di indurre sviluppo di tumori nei tessuti non esposti. Questo studio è stato condotto utilizzando un modello murino eterozigote per il gene *Patched*, che determina suscettibilità a sviluppare tumori dopo esposizione alle radiazioni ionizzanti. Nei loro esperimenti gli Autori hanno osservato un gruppo di topi irraggiati con singola dose di 3 Gy di raggi X "whole body" a 2 giorni di età con la testa schermata da un cilindro di piombo. Gli Autori hanno osservato sviluppo di medulloblastoma nel 39% dei topi irraggiati con la testa schermata. Poiché gli studi di dosimetria sia sperimentale che modellistica avevano messo in evidenza che una percentuale pari all'1,2% della dose impiegata (3 Gy) avrebbe potuto raggiungere l'encefalo nonostante la schermatura, gli Autori, per fugare ogni dubbio, hanno irraggiato "whole body" un ulteriore gruppo di topi con una dose di 0,036 Gy. In questo gruppo di animali non è stata osservata l'insorgenza di alcun tumore. Successivamente, ulteriori evidenze sperimentali sull'induzione di effetti bystander sono state accumulate a seguito di esposizione *in vivo* di zebrafish, di varie specie di lombrichi e anche di vegetali: tali effetti si sono dimostrati essere specie e tessuto-dipendenti (Rusin A et al, 2019; Kong EY et al, 2016; Wang T et al, 2016).

Conclusioni

È evidente che i TMS indotti dalla radioterapia e, in generale da qualsiasi trattamento oncologico, rappresentano un problema particolarmente importante per i pazienti pediatrici, i quali sono intrinsecamente più sensibili alla tumorigenesi indotta da carcinogeni rispetto agli adulti e hanno un'aspettativa di vita più lunga. Dall'analisi dei dati raccolti dall'esperienza condotta fino ad ora, sia con fotoni che con protoni, è emerso che i rischi relativi di cancro nei bambini esposti a radiazioni per trattamenti oncologici possono essere molto alti a seguito di schemi di radioterapia standard, soprattutto con le moderne tecniche di collimazione passiva dei fasci. Inoltre si è osservato che

i trattamenti radioterapici possono indurre un'ampia varietà di tipi istologici tumorali, che non possono essere distinti dal tumore naturale e che i carcinomi e le leucemie sono comunemente osservati negli organi/tessuti che ricevono basse dosi di radiazioni o lontano dal sito di trattamento. I sarcomi invece si osservano prevalentemente nei tessuti o negli organi che ricevono alte dosi di radiazioni o nel campo di trattamento.

Malgrado l'alto grado di incertezza dovuto ai pochi pazienti trattati e soprattutto al breve tempo di follow-up intercorso, i dati acquisiti fino ad ora e gli studi dosimetrici/modellistici suggeriscono che la radioterapia con particelle, in particolar modo con protoni erogati con scanning attivo, comporti un rischio minore di TMS rispetto alle terapie convenzionali con fotoni. Ciò è dovuto in maggior parte alle minori dosi a cui vengono esposti i tessuti sani e al basso rischio relativo associato all'esposizione ai neutroni di tutto il corpo, soprattutto quando si utilizzano appunto fasci a scansione attiva.

Bibliografia

- Bekelman JE, Schultheiss T, Berrington de Gonzalez A. Editorial Subsequent malignancies after proton versus photon radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol* 87:1-3, 2013.
- Blyth BJ, Kakinuma S, Sunaoshi M, Amasaki Y, Hirano-Sakairi S, Ogawa K, Shirakami A, Shang Y, Tsuruoka C, Nishimura M, Shimada Y. Genetic Analysis of T Cell Lymphomas in Carbon Ion-Irradiated Mice Reveals Frequent Interstitial Chromosome Deletions: Implications for Second Cancer Induction in Normal Tissues during Carbon Ion Radiotherapy. *PLoS One* 30;10(6):e0130666, 2015.
- Braunstein S and Nakamura JL. Radiotherapy-induced malignancies: review of clinical features, pathobiology, and evolving approaches for mitigating risk. *Front Oncol* 3:73, 2013.
- Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer* 1:3-29, 1948.
- Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:46-52, 2013.
- Followill D, Geis P, Boyer A. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:667- 672, 1997.
- Hall EJ, Wu C. Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:83-88, 2003.
- Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 65:1-7, 2006.
- Kong EY, Yeung WK, Chan TK, Cheng SH, Yu KN. Exogenous Nitric Oxide Suppresses in Vivo X-ray-Induced Targeted and Non-Targeted Effects in Zebrafish Embryos. *Int J Mol Sci* 12;17(8), 2016.
- Kry SF, Salehpour M, Followill DS, Stovall M, Kuban DA, White RA, Rosen II. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:1195-1203, 2005.
- Mohamad O, Tabuchi T, Nitta Y, Nomoto A, Sato A, Kasuya G, Makishima H, Choy H, Yamada S, Morishima T, Tsuji H, Miyashiro I, Kamada T. Risk of subsequent primary cancers after carbon ion radiotherapy, photon radiotherapy, or surgery for localised prostate cancer: a propensity score-weighted, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2019 Published online.
- Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, Yasui Y, Kasper CE, Mertens AC, Donaldson SS, Meadows AT, Inskip PD. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 98:1528-37, 2006.
- Newhauser WD, Durante M. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 11:438-48, 2011.
- Mancuso M, Pasquali E, Leonardi S, Tanori M, Rebessi S, Di Majo V, Pazzaglia S, Toni MP, Pimpinella M, Covelli V, Saran A. Oncogenic bystander radiation effects in Patched heterozygous mouse cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 12445-12450, 2008.
- Robison LL, Mertens AC, Boice JD, Breslow NE, Donaldson SS, Green DM, Li FP, Meadows AT, Mulvihill JJ, Neglia JP, Nesbit ME, Packer RJ, Potter JD, Sklar CA, Smith MA, Stovall M, Strong LC, Yasui Y, Zeltzer LK. Study design and cohort characteristics of the childhood cancer survivor study: a multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol* 38:229-39, 2002.
- Rusin A, Lapied E, Le M, Seymour C, Oughton D, Haanes H, Mothersill C. Effect of gamma radiation on the production of bystander signals from three earthworm species irradiated in vivo. *Environ Res* 168:211-221, 2019.
- Shuryak I, Sachs RK, Brenner DJ. A new view of radiation-induced cancer. *Radiat Prot Dosimetry* 143:358-64, 2011.
- Shuryak I, Sachs RK, Brenner DJ. Cancer risks after radiation exposure in middle age. *J Natl Cancer Inst* 102:1628-36, 2010.
- Trott KR. Special radiobiological features of second cancer risk after particle radiotherapy. *Physica Medica* 42: 221-227, 2017.
- Tukenova M, Guibout C, Hawkins M, Quiniou E, Mousannif A, Pacquement H, Winter D, Bridier A, Lefkopoulos D, Oberlin O, Diallo I, de Vathaire F. Radiation therapy and late mortality from second sarcoma, carcinoma, and hematological malignancies after a solid cancer in childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:339-48, 2011.
- Verellen D, Vanhavere F. Risk assessment of radiation induced malignancies based on whole-body dose equivalent estimates for IMRT in the head and neck region. *Radiation Oncol* 53:199-203, 1999.
- Wang T, Xu W, Deng C, Xu S, Li F, Wu Y, Wu L, Bian P. A pivotal role of the jasmonic acid signal pathway in mediating radiation-induced bystander effects in *Arabidopsis thaliana*. *Mutat Res* 791-792:1-9, 2016.

Corrispondenza: Angelica Facoetti, Dipartimento Ricerca e Sperimentazione, Fondazione CNAO - Pavia, angelica.facoetti@cnao.it