



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED

**CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN “TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA, PER
IMMAGINI E RADIOTERAPIA”**

Sede di Treviso

Presidente: Prof. Roberto Stramare

Tesi di Laurea:

**“ADAPTIVE RADIOTHERAPY” NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI
DEL DISTRETTO CAPOCOLLO: IMPATTO DEL CALO
PONDERALE SULLA PROSECUZIONE DELLE TERAPIE IN
PAZIENTI AFFERENTI ALL’U.O. DI RADIOTERAPIA
ONCOLOGICA DELL’OSPEDALE CA’ FONCELLO DI TREVISO**

Relatore: Dott.ssa Fattorello Giulia

Correlatore: Dott. Rinaldin Giuseppe

Laureanda: Scattolin Francesca

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	3
SCOPO DELLA TESI	5
ANATOMIA DEL CAPOCOLLO	7
ANATOMIA DEL CRANIO	7
ANATOMIA DELL'ENCEFALO	8
ANATOMIA DEL COLLO	15
EPIDEMIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO DELLE NEOPLASIE DEL CAPOCOLLO	21
STADIAZIONE DELLE NEOPLASIE DEL DISTRETTO CAPOCOLLO	25
TECNICHE DI TERAPIA DEI TUMORI DEL DISTRETTO CAPOCOLLO	29
ADAPTIVE RADIOTHERAPY	37
MATERIALI E METODI	43
RISULTATI E DISCUSSIONE	49
CONCLUSIONI	55
BIBLIOGRAFIA	57

ABSTRACT

Background: le neoplasie maligne del distretto capo-collo rappresentano circa il 3% di tutti i tumori maligni in Italia e colpiscono maggiormente il sesso maschile. I principali fattori di rischio individuati dagli studi comprendono età, abitudini di vita, alimentazione, attività lavorative svolte, infezioni HPV e EBV, esposizione a radiazioni ionizzanti.

La radioterapia svolge un ruolo essenziale nel trattamento dei tumori del distretto capo-collo, mirando a fornire una dose precisa di radiazioni ad una zona tumorale specifica, minimizzando il danno ai tessuti sani circostanti. Questo può portare all'eradicazione del tumore, al controllo loco-regionale, ad un prolungamento della sopravvivenza o al miglioramento della qualità della vita del paziente. Per garantire una radioterapia mirata a volumi specifici e per preservare i tessuti circostanti, è essenziale utilizzare tecnologie e tecniche avanzate.

L'esperienza clinica confermata dalla letteratura ha evidenziato che i pazienti sottoposti al trattamento di radioterapia e/o radiochemioterapia sul distretto capocollo iniziano a presentare effetti collaterali intorno alla quindicesima seduta, con inevitabile calo ponderale, che si riversa su un peggioramento progressivo della compliance, delle cure e sulla necessità di riadattare il piano di cura ai nuovi volumi.

L'Adaptive Radiotherapy si basa sulla personalizzazione dei piani di trattamento in relazione ad eventuali variazioni di dimensione, forma e posizione del target tumorale nel tempo. L'utilizzo dell'imaging guidato IGRT durante il corso del trattamento, consente al medico radioterapista di apportare modifiche al piano in risposta ai cambiamenti del paziente.

Scopo: valutare la variazione dei volumi dell'area trattata nei pazienti affetti da neoplasia del distretto capo-collo sottoposti a trattamento radioterapico, attraverso il confronto tra la TC di centramento e le Cone Beam CT di verifica eseguite a intervalli regolari. L'obiettivo è quello di individuare la variazione anatomica del distretto irradiato, legata ad una significativa perdita di peso del paziente al fine di programmare un'eventuale ripianificazione terapeutica.

Materiali e metodi: sono stati presi in esame 17 casi clinici di pazienti afferenti all'U.O. di Radioterapia Oncologica dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso. Per ogni caso clinico è stata eseguita la contornazione sul volume esterno di 3 Cone Beam CT: la prima di inizio trattamento, la quindicesima di metà trattamento e l'ultima di fine trattamento.

Il lavoro è stato suddiviso in due fasi: la prima è l'esportazione a Monaco delle immagini CBCT ottenute tramite l'utilizzo di apparecchiature Linac Elekta XVI durante il trattamento radioterapico, mentre la seconda fase consiste nel contornare all'interno del software Monaco il volume esterno del paziente in ogni CBCT.

Risultati e discussione: confrontando le CBCT è stata riscontrata una diminuzione di volume dalla prima rispetto all'ultima seduta, mentre non è stata individuata una correlazione lineare tra le variazioni del volume esterno e il peso del paziente, a causa di alcune criticità emerse durante lo studio. Inoltre è di difficile valutazione l'impatto che il posizionamento del sondino naso gastrico, nel corso del trattamento radiante, ha avuto nella variazione di peso dei pazienti, in quanto è stato applicato solamente a 2 dei 17 pazienti presi in considerazione nello studio.

INTRODUZIONE

Le neoplasie nel distretto del capo-collo e dell'encefalo costituiscono circa il 5% delle neoplasie tra le persone di età compresa tra i 40 e i 70 anni, con una maggiore incidenza tra gli uomini (4,1%) rispetto alle donne (1,1%). La riduzione di questa percentuale è possibile attraverso uno stile di vita sano, campagne di prevenzione efficaci e diagnosi più accurate e tempestive, rese possibili grazie all'utilizzo di tecnologie in costante evoluzione.

Nella maggior parte dei casi, queste neoplasie vengono diagnosticate in uno stadio avanzato, rendendo necessario un approccio multidisciplinare. Le opzioni terapeutiche per il controllo locale e regionale includono chirurgia, radioterapia e chemioterapia, spesso combinate. Nel corso degli anni, l'evoluzione tecnologica ha migliorato progressivamente i trattamenti radioterapici.

Il campo della radioterapia ha iniziato a svilupparsi nella prima metà del XX secolo, in parte grazie al lavoro di Marie Curie, che ha scoperto la radioattività degli elementi nel 1898. Fino alla metà del XX secolo, si utilizzava il radio, mentre gli acceleratori lineari medici sono diventati fonti di radiazioni alla fine del 1940, quando la tecnologia ha permesso di produrre radiazioni ad alta energia per trattare aree profonde non visibili.

Con l'avvento delle nuove tecnologie di imaging come la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) negli anni '70 e la tomografia ad emissione di positroni (PET) negli anni '80, è stata possibile una definizione più precisa dei trattamenti radioterapici. La ricostruzione tridimensionale dell'anatomia del paziente ha consentito lo sviluppo di tecniche innovative come la radioterapia conformazionale 3D, la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) e la radioterapia stereotassica.

L'IMRT è in grado di conformare la dose ai volumi bersaglio aventi forme complesse evitando gli organi a rischio (OAR) in modo migliore rispetto alla radioterapia conformazionale 3D. Tuttavia, anche se l'evoluzione di queste tecnologie ha notevolmente migliorato la precisione dei trattamenti radioterapici, possono esservi variazioni del paziente multifattoriali quali:

diminuzione della massa tumorale e dei linfonodi, calo ponderale del paziente, alterazione della massa muscolare, della distribuzione del grasso corporeo e spostamento dei liquidi all'interno del corpo. Tutti questi cambiamenti possono mettere a rischio l'accuratezza e l'efficacia del trattamento. Perciò per ovviare a questo problema si utilizza l'Adaptive Radiotherapy (ART), che adatta il piano di trattamento radioterapico in base alle variazioni anatomiche che si verificano durante il corso della terapia.

SCOPO DELLA TESI

Lo scopo della tesi è valutare la variazione dei volumi dell'area trattata nei pazienti affetti da neoplasia del distretto capo-collo sottoposti a trattamento radioterapico, attraverso il confronto tra la TC di centramento e le Cone Beam CT di verifica eseguite a intervalli regolari. L'obiettivo è quello di individuare l'iniziale variazione anatomica del distretto irradiato legata ad una significativa perdita di peso del paziente al fine di programmare un'eventuale ripianificazione terapeutica.

ANATOMIA DEL CAPOCOLLO

Il distretto capo collo è un'area anatomicamente complessa del corpo umano. Si suddivide in due parti principali: il cranio, contenente l'encefalo, e il collo.

ANATOMIA DEL CRANIO

Il cranio è composto da 22 ossa saldamente articolate mediante le suture craniche, fatta eccezione per la mandibola. Le ossa che formano la scatola cranica sono 8, mentre le altre 14 vanno a formare lo scheletro facciale.

Il neurocranio, oltre a dare inserzione ai muscoli che consentono i movimenti della testa e la masticazione, circonda e protegge l'encefalo. Alcune ossa contengono i seni paranasali ovvero delle cavità ripiene d'aria rivestite da mucosa e connesse tra di loro in modo tale da permettere il passaggio dell'aria inspirata dalle cavità nasali. Essi permettono di alleggerire il cranio e determinano il timbro della voce funzionando come casse di risonanza. Le ossa che lo compongono sono: l'osso frontale, le ossa parietali, l'osso occipitale, le ossa temporali, l'osso sfenoide, l'osso etmoidale.

Lo splancnocranio determina la morfologia della faccia e consente l'inserzione dei muscoli masticatori e dei muscoli mimici i quali determinano le espressioni facciali. Le ossa che lo compongono sono: l'osso mascellare, l'osso palatino, l'osso zigomatico, l'osso lacrimale, le ossa nasali, il vomere, le conche nasali inferiori e la mandibola.

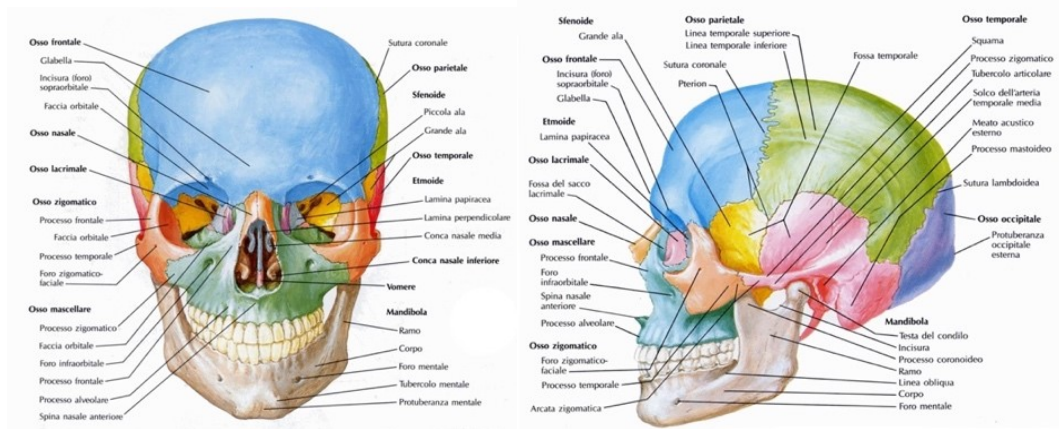


Figura 1 e 2 – Anatomia delle ossa del neurocranio e splancnocranio in visione anteriore e laterale sinistra

ANATOMIA DELL'ENCEFALO

L'encefalo è l'organo più complesso e voluminoso del sistema nervoso. Sovrintende a molte funzioni quali la percezione, il movimento, il pensiero e la sensibilità. È composto da due emisferi cerebrali, il diencefalo, il cervelletto ed il tronco encefalico. Quest'ultimo permette la connessione e la comunicazione bidirezionale dell'encefalo con il midollo spinale. L'encefalo è racchiuso all'interno della calotta cranica e tra i due si interpongono le meningi.

Le meningi sono delle membrane che forniscono un ulteriore strato di protezione agli organi del sistema nervoso (encefalo e midollo spinale). Si distinguono in tre strati, dall'esterno all'interno troviamo: la dura madre, l'aracnoide e la pia madre.

La dura madre è composta da tessuto connettivo denso, di colore biancastro ed è riccamente vascolarizzata e innervata. Essa è costituita da due lamine adese, in alcune aree i due strati si separano e formano i seni durali all'interno dei quali decorrono i seni venosi deputati alla raccolta di sangue proveniente dalle varie zone corticali. In altre regioni la dura madre si approfonda internamente nell'encefalo disponendosi fra i lobi cerebrali costituendo dei setti che svolgono ruolo di supporto e protezione. Questi setti sono:

- La falce cerebrale: solco mediano che si interpone tra i due emisferi cerebrali, decorre dal seno longitudinale superiore penetrando nella scissura sagittale e si fonde posteriormente con il tentorio del cervelletto.
- Il tentorio del cervelletto: solco trasversale che separa la porzione sopratentoriale (telencefalo e diencefalo) dalla porzione sottotentoriale (mesencefalo, ponte, midollo allungato, cervelletto).
- La piccola falce cerebellare: separa i due emisferi del cervelletto.
- Il diaframma della sella: chiamata anche lamella quadrangolare, è attraversata dal peduncolo ipofisario.

L'aracnoide è la meninge intermedia. È priva di vasi sanguigni e non si approfonda all'interno dei solchi. È bagnata dal liquido cefalo-rachidiano, contenuto nello spazio subaracnoideo tra aracnoide e pia madre.

Questo liquido viene prodotto in continuazione dai plessi corioidei e riassorbito attraverso delle formazioni chiamate granulazioni aracnoidali (o del Pacchioni, dal nome dell'anatomico che le ha scoperte).

La pia madre è la meninge più interna ed è a contatto diretto con l'encefalo. È ricca di innervazioni e di vasi sanguigni per nutrire i neuroni sottostanti. Al contrario dell'aracnoide, la pia madre si approfonda all'interno delle depressioni.

Il cervello è costituito da due porzioni che originano dal prosencefalo (o cervello anteriore): il telencefalo e il diencefalo.

Il telencefalo è formato da due voluminosi emisferi cerebrali, tra loro speculari e collegati da un ampio e appiattito fascio di fibre chiamato corpo calloso. La superficie dei due emisferi è segnata da numerosi rilievi detti giri o circonvoluzioni e sono separati dai solchi, un incavo poco profondo, mentre le scissure sono depressioni più marcate. Le scissure si dividono in:

- Scissura longitudinale, la quale divide i due emisferi.
- Scissura trasversa, si trova tra i due emisferi e il cervelletto.
- Scissura centrale (o di Rolando) delimita posteriormente il lobo frontale dal lobo parietale.
- Scissura laterale (o di Silvio) delimita il lobo temporale dai lobi frontale e parietale.

La corteccia cerebrale è un sottile strato di sostanza grigia (di spessore variabile tra 2 e 5 mm) la quale riveste gli emisferi seguendo il decorso dei giri e approfondendosi in corrispondenza delle scissure e dei solchi. Essa contiene il 75% dei corpi cellulari dei neuroni dell'intero sistema nervoso. Al di sotto della corteccia cerebrale si trova la maggior parte della sostanza bianca dell'encefalo, costituita da assoni mielinizzati dei neuroni i quali si collegano alle altre parti del sistema nervoso. Alcune di queste fibre passano da un emisfero all'altro costituendo così il corpo calloso, altre invece trasportano impulsi motori o sensitivi dalla corteccia ai centri nervosi del midollo spinale o dell'encefalo.

I due emisferi si suddividono in lobi, i quali hanno lo stesso nome delle ossa craniche che li ricoprono:

1. Lobo frontale: forma la parte anteriore di ciascun emisfero. Qui risiedono tutte le funzioni cognitive principali come il pensiero cognitivo complesso e le emozioni, così come tutti i processi intellettivi superiori, come concentrazione, pianificazione, soluzione di problemi complessi, funzioni esecutive.

È presente anche un'area motrice che controlla i movimenti della muscolatura volontaria. Nell'emisfero sinistro del lobo frontale è presente anche l'area del Broca, deputata al linguaggio in quanto mantiene la memoria di una serie di comandi motori necessari per articolare i suoni.

2. Lobo parietale: si trova posteriormente al precedente. Qui si trovano le aree sensitive deputate all'elaborazione della sensitività termica, tattile, pressoria e dolorifica cutanea. Vi sono anche delle aree di associazione le quali vengono coinvolte nella comprensione del linguaggio e nella scelta delle parole che esprimono pensieri e sentimenti.

3. Lobo temporale: posto inferiormente ai lobi frontali e parietali. È il lobo deputato all'udito, in quanto sono presenti delle aree sensitive implicate nella percezione degli stimoli uditivi. Sono presenti inoltre aree associative deputate all'interpretazione di esperienze sensitive connesse al ricordo di immagini, musiche e altri modelli sensoriali complessi.

4. Lobo occipitale: forma la parte posteriore dell'emisfero cerebrale. In questo lobo l'area preponderante è quella visiva, sia dal punto di vista dell'area sensitiva in quanto vengono elaborate le percezioni visive ma anche le aree associative deputate alla combinazione delle percezioni visive con altre esperienze sensitive.

5. Insula (di Reil): è un lobo posto profondità. Ha una forma triangolare ad apice posteriore. È presente sulla superficie un solco che divide i giri brevi dell'insula dai giri lunghi.

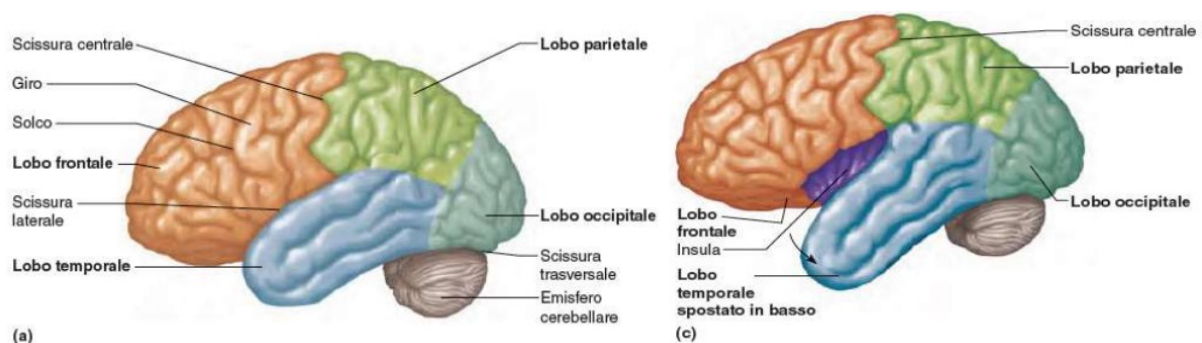


Figura 3 e 4 – Anatomia dei lobi e delle scissure dell'encefalo

I nuclei della base, chiamati anche gangli della base, sono voluminosi ammassi di sostanza grigia localizzati all'interno degli emisferi cerebrali. Si originano dalla porzione anteriore del prosencefalo. Sono deputati alla produzione di dopamina, neurotrasmettitore inibitorio. I neuroni dei nuclei della base interagiscono inoltre con altre zone corticali ed insieme ad esse esercitano un'azione facilitatrice nei confronti della mobilità volontaria. Sono rappresentati dal nucleo caudato, dal nucleo lenticolare, dal claustrum e dall'amigdala.

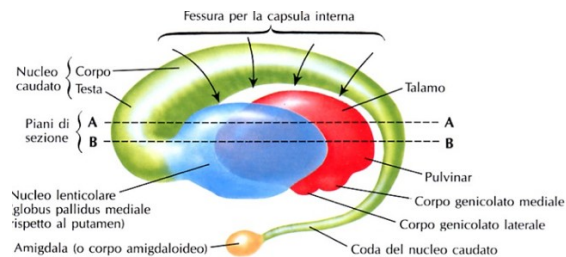


Figura 5 – Anatomia dei nuclei della base

Il diencefalo origina dalla parte posteriore del prosencefalo e si trova tra gli emisferi cerebrali e superiormente al tronco encefalico. È costituito principalmente da sostanza grigia e circonda il terzo ventricolo. Comprende diverse strutture quali:

- Talamo: due nuclei di sostanza grigia, uno dorsale (talamo) e uno ventrale (subtalamo). È una stazione selettiva degli impulsi sensitivi afferenti alla corteccia cerebrale, fatta eccezione per le vie olfattive. Il talamo ha funzione di messaggero ma anche di elaboratore di informazioni.
- Ipotalamo: si trova al di sotto del talamo. L'ipotalamo mantiene l'omeostasi tramite il controllo di una serie di funzioni viscerali e la correlazione tra il sistema nervoso ed endocrino.
- Chiasma ottico e tratti ottici: generati dall'incrocio parziale dei nervi ottici.
- Infundibolo: processo conico posto dietro il chiasma ottico, si collega all'ipofisi.
- Corpi mammillari: sono due strutture di forma rotonda situati dietro all'infundibolo.
- Ghiandola pineale: detta anche epifisi, è una porzione conica del tetto del diencefalo.

Le strutture diencefaliche controllano anche le risposte emozionali, infatti le regioni corticali delle porzioni mediali dei lobi frontali e temporali unendosi al talamo, ipotalamo, nuclei della base e altri nuclei grigi profondi vanno a costituire il sistema limbico. Questo sistema è deputato al controllo delle esperienze emozionali e delle espressioni, è capace di modificare il comportamento dell'individuo, genera sentimenti quali rabbia, paura, dolore e piacere. È deputato a rispondere a tutte le sollecitazioni potenzialmente pericolose per la vita con comportamenti che aumentano le possibilità di sopravvivenza.

Il tronco encefalico connette l'encefalo al midollo spinale ed è costituito da mesencefalo, ponte e midollo allungato.

1. Mesencefalo: situato tra diencefalo e ponte. Composto da fasci mielinizzati che uniscono le aree corticali con le regioni inferiori del tronco encefalico e del midollo spinale. Vi sono anche dei nuclei grigi con funzione di elaborazione dei riflessi. La cavità presente tra il terzo e quarto ventricolo prende il nome di acquedotto cerebrale (o del Silvio). All'interno del mesencefalo, in prossimità della parte centrale, vi è il nucleo rosso. Esso stabilisce connessioni con il cervelletto e con i nuclei spinali per il mantenimento della postura, è di colore rosso in quanto è molto vascolarizzato.

2. Ponte: separa mesencefalo e midollo allungato, appare come un rigonfiamento arrotondato. Nella porzione posteriore sono presenti fibre nervose disposte longitudinalmente le quali stabiliscono connessioni in ingresso e in uscita con il cervello e con il midollo allungato. Sulla superficie anteriore vi sono fasci di fibre disposte trasversalmente le quali collegano il cervello e i nuclei cerebellari.

3. Midollo allungato: chiamato anche bulbo, è posto tra il ponte e il midollo spinale e rappresenta la continuazione di quest'ultimo. In questa struttura vi sono centri deputati al controllo di attività viscerali fondamentali quali: centro cardiaco, attraverso le fibre nervose periferiche invia stimoli al cuore per modularne il ritmo; centro vasomotore, neuroni inviano impulsi per la contrazione della tonaca media dei vasi sanguigni e possono indurre la vasocostrizione in modo tale da aumentare la pressione sanguigna o la vasodilatazione per diminuire la pressione; centro respiratorio, mantiene il ritmo di base del respiro e ne regola la velocità e profondità adattandolo alle mutevoli esigenze.



Figura 6 – Anatomia del tronco encefalico

Il cervelletto, formato da due emisferi connessi sulla linea mediana del verme cerebellare, separati parzialmente dalla falce cerebellare, è posto al di sotto dei lobi occipitali e posteriormente al ponte e al midollo allungato. La corteccia cerebellare è costituita principalmente da sostanza bianca rivestita da sostanza grigi e ripiegata su sé stessa a formare pieghe. Il cervelletto è connesso con altre parti del sistema nervoso centrale tramite 6 peduncoli cerebellari. I peduncoli inferiori conducono informazioni sensoriali relative alla posizione del corpo, degli arti e delle articolazioni dal midollo spinale e midollo allungato al cervelletto. I peduncoli medi trasmettono le informazioni dalla corteccia cerebrale sulla posizione volontariamente assunta da queste parti del corpo. Dopo l'integrazione e l'analisi dell'informazioni provenienti da questi peduncoli il cervelletto invia impulsi elaborati attraverso i peduncoli superiori dal nucleo dentato al talamo e infine alla corteccia motoria. Il cervelletto è diviso in tre lobi, anteriore, posteriore e flocculo-nodulare, ciascuno dei quali contenenti una parte centrale formata dal verme cerebellare e due porzioni laterali composta dagli emisferi cerebellari.

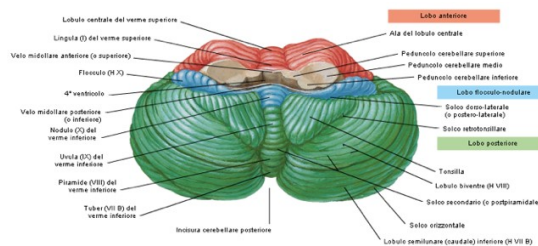


Figura 7 – Anatomia dal cervelletto

I nervi cranici originano dal tronco encefalico fatta eccezione per il primo paio che origina dal telencefalo. Nell'adulto i nervi cranici presenti sono dodici paia, numerati con i numeri romani in senso cranio-caudale. Sono prevalentemente nervi misti ma alcuni di essi collegati direttamente agli organi di senso sono esclusivamente nervi sensoriali, mentre altri destinati ad innervare muscoli e ghiandole hanno molte più fibre motrici rispetto ai precedenti. Essi sono: nervo olfattivo (I) di tipo sensoriale, nervo ottico (II) di tipo sensoriale, nervo oculomotore (III) di tipo motore, nervo trocleare (IV) di tipo motore, nervo trigemino (V) di tipo misto, nervo abducente (VI) di tipo motore, nervo facciale (VII) di tipo misto, nervo vestibolococleare (VIII) di tipo sensoriale, nervo glossofaringeo (IX) di tipo motore, nervo vago (X) di tipo misto, nervo accessorio (XI) di tipo motore e nervo ipoglosso (XII) di tipo motore.

Il nervo trigemino si suddivide poi in divisione oftalmica, divisione mascellare e divisione mandibolare.

Il nervo vestibolococleare si divide in branca vestibolare e branca cocleare. Il nervo accessorio si ramifica in ramo cranico e ramo spinale.

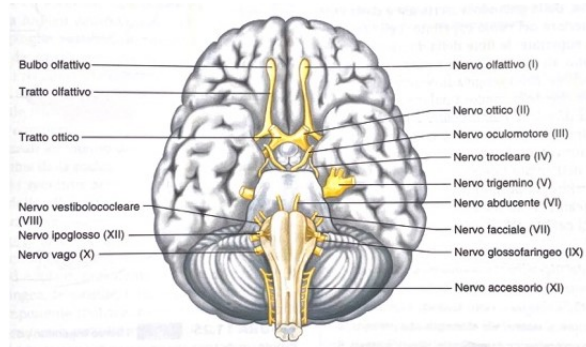


Figura 8 – Anatomia dei nervi cranici

I ventricoli sono contenuti all'interno degli emisferi cerebrali e del tronco encefalico ed è un sistema di cavità intercomunicanti in cui scorre il liquido cerebro-spinale (liquor).

I due ventricoli laterali sono i più ampi e occupano interamente i due emisferi, viene definito primo quello di sinistra e secondo quello di destra. Posteriormente al corpo calloso si dispone il terzo ventricolo, collegato ai primi due tramite i forami interventricolari (forami di Monro). Più in basso è presente il quarto ventricolo, compreso anteriormente tra bulbo e ponte e posteriormente dal cervelletto. Questo, tramite l'acquedotto del Silvio, comunica con il terzo ventricolo.

La maggior quantità di liquido cerebrospinale si forma nei ventricoli laterali e da qui circola lentamente nel terzo, nel quarto ventricolo e nel canale centrale del midollo spinale; fluisce inoltre nello spazio subaracnoideo, che raggiunge attraversando la parete del quarto ventricolo, in prossimità del cervelletto.

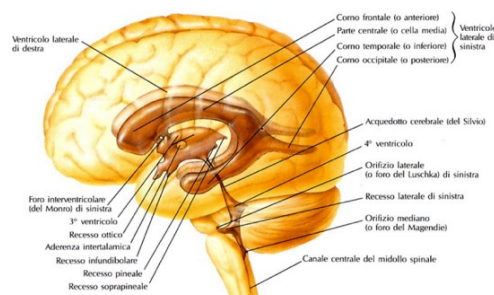


Figura 9 – Anatomia del sistema ventricolare

ANATOMIA DEL COLLO

Il collo è una parte essenziale del corpo umano che collega la testa al tronco. La sua anatomia complessa e ricca di strutture vitali gioca un ruolo cruciale nel supporto del cranio e nel fornire un passaggio per importanti vasi sanguigni e nervi. Quali le arterie carotidi comuni, che si suddividono poi in interna ed esterna, fornendo il sangue al cervello e ad altre strutture del collo; le vene giugulari responsabili del drenaggio del sangue dalla testa al collo.

La regione posteriore del collo è costituita dalla colonna cervicale, composta da 7 vertebre numerate da C1 a C7. Queste vertebre consentono il movimento della testa in diverse direzioni e forniscono protezione al midollo spinale, parte fondamentale del sistema nervoso centrale.

Le strutture che si possono distinguere sono: cavità nasali, seni paranasali, cavo orale, ghiandole salivari, faringe, laringe, tiroide, sistema linfatico.

La cavità nasale è lo spazio posteriore al naso ed è divisa in una porzione destra e sinistra dal setto nasale. È separata dalla cavità orale tramite il palato duro e dalla cavità cranica grazie alla lamina cribrosa. Le sue pareti laterali presentano le conche nasali, o ossa turbinati, le quali formano le vie di passaggio dell'aria, si distinguono in meati superiori, medi ed inferiori. Esse danno sostegno alla mucosa che riveste la cavità nasale aumentandone la superficie. La mucosa è dotata di epitelio ciliato pseudostratificato, ricco di vasi sanguigni e contenente un elevato numero di cellule caliciformi deputate alla secrezione di muco.

I seni paranasali sono degli spazi contenenti aria e contribuiscono alla riduzione del peso del cranio. Inoltre agiscono sulle caratteristiche della voce fungendo da cassa di risonanza. Essi sono presenti nell'osso frontale, sfenoidale, etmoide e mascellare del cranio. Sono rivestiti da una mucosa uguale quella presente nella cavità nasale alla quale sono collegati.

La bocca rappresenta la prima parte del canale alimentare in cui si forma il bolo alimentare attraverso la masticazione, è deputata inoltre al linguaggio e alla percezione sensoriale. È una cavità posta nella regione inferiore della faccia ed è divisa in due parti dalle arcate alveolo-dentarie. Essa è formata dalle labbra, dalle guance, dalla lingua e dal palato; sono presenti anche due spazi: il cavo orale, tra il palato e la lingua, e il vestibolo, tra i denti, guance e labbra. I muscoli deputati alla masticazione sono: m. massetere, m. temporale, m. digastrico e m. pterigoidei interni ed esterni. Essi sono innervati dal nervo mandibolare del trigemino.

Le ghiandole salivari secernono la saliva deputata ad inumidire il cibo, legarne insieme le particelle per favorire la deglutizione ed inizia così una digestione chimica preliminare dei carboidrati. Le ghiandole salivari maggiori sono sei:

- due ghiandole parotidi: sono le più grandi, sono poste anteriormente e in basso rispetto all'orecchio, tra il muscolo massetere e la guancia. Da ciascuna si diparte un dotto escretore parotideo, detto dotto di Stenone, il quale entra nella bocca in corrispondenza del secondo molare superiore. Il liquido che viene prodotto è ricco di enzima amilasi di consistenza acquosa.
- due ghiandole sottomandibolari: sono poste nella superficie interna della mandibola sul pavimento della bocca. I dotti delle ghiandole sottomandibolari sono chiamati dotti di Wharton e secernono un liquido più viscoso rispetto alle precedenti in corrispondenza della parte inferiore della lingua vicino al frenulo linguale.
- due ghiandole sottolinguali: sono le più piccole, si localizzano al di sotto della lingua sul pavimento della bocca. Anche queste secernono un liquido viscoso attraverso vari dotti, dotti di Rivino.

Vi sono anche altre ghiandole salivari minori posizionate all'interno della mucosa della lingua, delle guance e del palato deputate a mantenere umida la mucosa orale tramite la secrezione continua di fluidi.

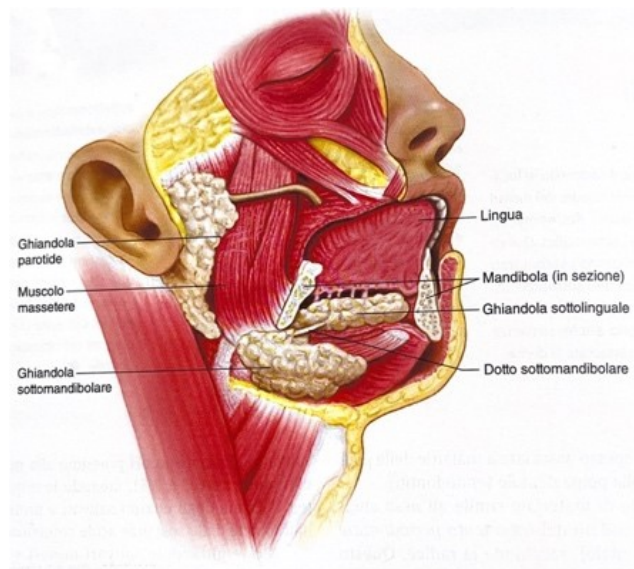


Figura 10 – Anatomia delle ghiandole salivari maggiori

La faringe è un canale fibro-muscolare che va dalla base del cranio fino all'esofago, ha uno sviluppo verticale lungo le prime sei vertebre cervicali. Essa connette le cavità nasali e orali con la laringe e l'esofago. È suddivisa in tre porzioni principali:

1. Rinofaringe: detta anche epifaringe, è la porzione superiore situata appena dietro le coane nasali grazie alla quale comunica con le fosse nasali. Si estende fino al palato molle. Ha una funzione prettamente respiratoria.
2. Orofaringe: detta anche mesofaringe, è la porzione media, va dal palato molle fino alla base della lingua, all'incirca all'altezza dell'osso ioide. A questo livello la faringe diventa un organo di passaggio per il cibo e oltre che per l'aria.
3. Laringofaringe: detta anche ipofaringe, è la porzione inferiore. Si estende dalla base linguale fino alla cartilagine cricoide, che si trova all'incirca all'altezza della VI vertebra cervicale. Questo tratto è situato al di sotto dell'epiglottide perciò è deputato esclusivamente al passaggio del cibo, il quale procede poi nell'esofago.

I muscoli della parete della faringe sono organizzati maniera circolare esternamente mentre internamente sono posizionati longitudinalmente. I muscoli circolari sono anche chiamati muscoli costrittori e si suddividono in costrittori faringei superiori, medi ed inferiori. La muscolatura faringea è di tipo striata scheletrica perciò è di tipo volontaria però durante la deglutizione del bolo alimentare intervengono dei complessi movimenti riflessi che controllano le loro azioni con precisione.

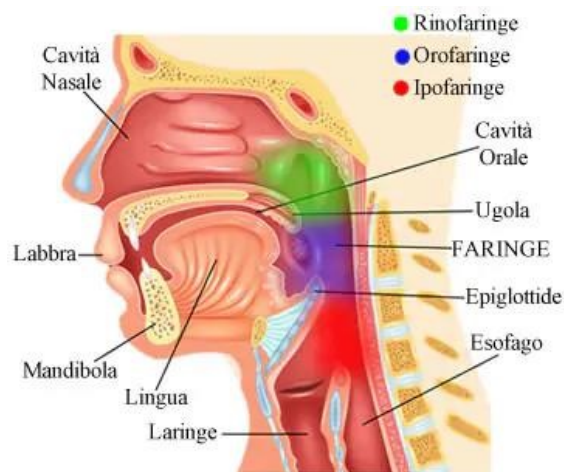


Figura 11 – Anatomia della faringe

La laringe, lunga circa 13 cm, origina dalla faringe e continua poi nella trachea. Ha la funzione di essere una via di passaggio per l'aria in entrata ed uscita e di prevenire l'ingresso di corpi estranei in trachea. Nella laringe si trovano le corde vocali responsabili della fonazione. Essa è formata da muscoli, cartilagini e tessuto elastico che li tiene assieme. Le cartilagini maggiori impari presenti in essa sono: cartilagine tiroide, nella parte inferiore è coperta dalla ghiandola tiroide ; cartilagine cricoide, si trova inferiormente alla cartilagine tiroide, ha una forma ad anello e delimita inferiormente la laringe; cartilagine epiglottide, unica delle cartilagini laringee ad essere elastica non ossificando nemmeno con il passare dell'età. Fornisce sostegno all'epiglottide ed è agganciata al margine superiore della cartilagine tiroide. L'epiglottide funge da "interruttore" tra trachea ed esofago. Va a chiudere l'apertura dell'esofago per assicurare che l'aria vada in trachea e va a chiudere la trachea garantendo che il cibo entri in esofago evitando il soffocamento. Oltre ad avere una funzione nella digestione e nella respirazione contribuisce alla fonazione, al mantenimento della giusta pressione a livello del timpano (grazie alle tube di Eustachio che garantisce il collegamento) e protegge il corpo umano da agenti patogeni aggressori (grazie ai tessuti linfoghiandolari delle tonsille).

Le cartilagini pari, cioè presenti sia a destra che a sinistra, invece sono: cartilagini aritenoidi, poste nella parte posteriore della laringe al di sopra della cartilagine cricoide, hanno una forma piramidale nella quale nelle due estremità superiore si trovano due piccole cartilagini corniculate di forma conica, queste ultime sono i punti d'attacco della muscolatura deputata alla regolazione della tensione delle corde vocali e alla chiusura della laringe durante la deglutizione; cartilagini cuneiformi, aventi forma cilindrica sono poste nella tonaca muscolare tra le cartilagini aritenoidi e l'epiglottide, sono deputate a dare sostegno ai tessuti molli di questa regione.

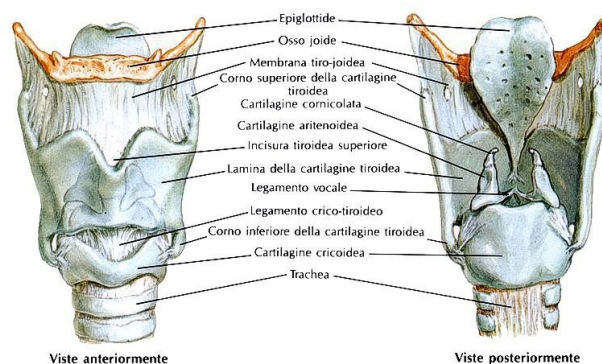


Figura 12 – Anatomia della laringe

La regione del collo è ricca di vasi linfatici e linfonodi, essi sono posizionati in maniera simmetrica su entrambi i lati del collo. Si suddividono in linfonodi superficiali e profondi del collo. I Linfonodi superficiali si trovano appena al di sotto della cute e sono costituiti dai linfonodi occipitali che drenano la linfa delle aree occipitali quali cuoio capelluto, i linfonodi retroauricolari posizionati dietro l'orecchio, i linfonodi sottomandibolari localizzati all'interno del triangolo sottomandibolare, dai linfonodi superficiali anteriori situati nelle vicinanze della vena giugulare anteriore e i linfonodi latero-posteriori situati nei pressi della vena giugulare esterna.

I linfonodi profondi sono deputati alla raccolta della linfa proveniente dai linfonodi superficiali e sono posti nei tessuti più profondi del collo, vicino alla vena giugulare interna, all'interno della guaina carotidea. In base alla loro localizzazione questi linfonodi possono essere suddivisi in: linfonodi cervicali profondi anteriori, linfonodi cervicali profondi superiori e linfonodi profondi inferiori.

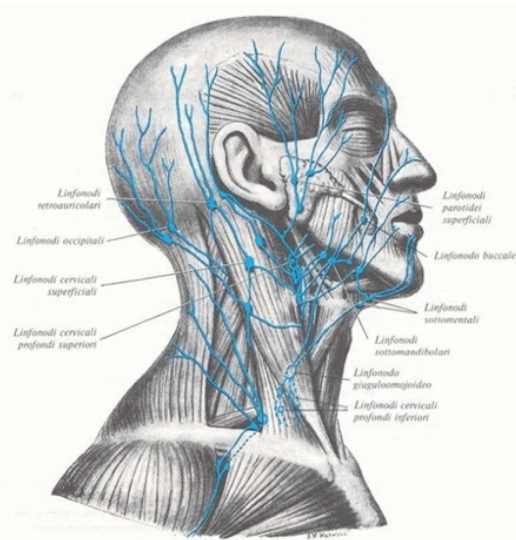


Figura 13 – Anatomia del sistema linfatico

EPIDEMIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO DELLE NEOPLASIE DEL CAPOCOLLO

Il distretto capo collo contiene un grande numero di strutture diverse tra loro sia per funzionalità che per natura e ciò comporta un molteplice numero di patologie che possono colpire questo distretto. Di conseguenza ci saranno diverse possibilità terapeutiche.

Dalle linee guida Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) (2021) le neoplasie maligne del distretto capo-collo rappresentano all'incirca il 3% di tutti i tumori maligni in Italia con un'incidenza annuale di 18/100.000 abitanti. Si diagnosticano circa 13.000 nuovi casi all'anno, dei quali 7.300 in persone di sesso maschile, infatti gli uomini hanno un rischio maggiore per tutte le sedi rispetto alle donne. L'incidenza aumenta con l'aumentare dell'età per tutte le sedi del distretto capo-collo eccezione fatta per il tumore della rinofaringe. Nel 90% dei casi di tumori maligni nella sede capo-collo è di tipo squamo-cellulari (SCC).

Nei bambini i tumori in questo distretto anatomico sono eccezionali e prevalgono i tumori epiteliali delle ghiandole salivari.

I principali fattori di rischio che sono stati individuati dagli studi comprendono: l'età, le abitudini di vita, l'alimentazione, l'attività lavorative svolte, le infezioni HPV e EBV, l'esposizione a radiazioni ionizzanti.

- Età: a causa dell'abbassamento delle difese immunitarie, l'aumento di mutazioni indotte dai carcinogeni presenti nel fumo e nell'alcol unito alla ridotta capacità di riparazione del DNA aumentano l'incidenza di tumore. Circa il 24% dei nuovi casi di tumore di testa e collo viene diagnosticato in pazienti di età superiore ai 70 anni.

- Abitudini di vita: il fumo di sigaretta è correlato con tutte le forme epiteliali dei tumori capo-collo mentre l'abuso di alcol con i tumori laringei, delle ghiandole salivari, del cavo orale e oro-ipofaringei.

Il 75% delle neoplasie in questo distretto sono causate da fumo e alcol.

- Alimentazione: il sovrappeso e l'obesità è correlata all'aumentato rischio di carcinoma della bocca, della faringe e laringe in quanto queste due condizioni si associano ad iperinsulinemia

e ad alti livelli di estrogeni biodisponibili. Quest'ultimi stimolano la mitosi inibendo l'apoptosi favorendo così una proliferazione cellulare.

Inoltre un altro fattore legato all'alimentazione è una dieta povera di vegetali e frutta fresca ma ricca di carne rossa, pesce salato secondo lo stile cantonese e una scarsa igiene orale.

- Attività lavorative: il lavoratore che è esposto quotidianamente alle polveri di legno, al fumo prodotto dalla combustione di stufe a carbone, alle polveri legate alla lavorazione del cuoio, di silice e delle lavorazioni tessili, alla presenza di formaldeide o di nichel aumenta il rischio di sviluppare questo tipo di neoplasia.

- Infezione HPV e EBV: è stato stimato che il 31% dei casi di carcinoma dell'orofaringe sia dovuto all'infezione da HPV (Human Papilloma Virus), mentre <10% per il carcinoma del cavo orale e 2,4% per il carcinoma della laringe.

L' EBV (Virus Epstein-Barr) è un fattore di rischio per lo sviluppo dei carcinomi del rinofaringe. In pazienti affetti da infezione EBV insorgono carcinomi con una differenziazione spinocellulare non cheratinizzante che colpiscono soggetti giovani, la presenza o meno del virus nelle cellule tumorale ed il riscontro di EBV-DNA plasmatico aiutano nella differenziazione della diagnosi da altri tipi di istotipi tumorali.

- Esposizione a radiazioni ionizzanti: nel caso in cui il paziente abbia subito altri pregressi trattamenti radioterapici sul distretto capo-collo per altre indicazioni ad esempio linfomi.

Non sono da sottovalutare altri fattori quali l'immunodepressione, l'anemia di Fanconi e la sindrome di Li-Fraumeni, i quali aumentano anch'essi l'incidenza delle neoplasie del capo-collo.

I sintomi riconducibili ad un carcinoma della testa e del collo sono alquanto comuni e presenti in diverse malattie, perciò non implica con certezza la presenza di una neoplasia. Essi variano in base alla sede del carcinoma e possono includere: dolore o sensazione di intorpidimento alla bocca o alla gola o parte del viso, gonfiore, emorragia, ulcere o irritazioni nel cavo orale persistenti da alcune settimane, presenza di placche a volte sanguinanti o irritate, dolore e/o difficoltà nella masticazione e deglutizione, modificazione della voce, difficoltà a respirare con il naso, gonfiore all'interno degli occhi o visione doppia. Vi sono poi sintomi a livello uditivo come ronzio alle orecchie, difficoltà uditive. Inoltre è possibile che i linfonodi all'altezza del collo si gonfino.

All'interno del cavo orale si sviluppano circa la metà delle neoplasie del capo collo e la maggior parte di esse compare dopo i 40 anni d'età, principalmente in maschi tra i 50 ed i 70 anni. L'incidenza varia molto tra le diverse parti del mondo; in Italia il valore si aggira intorno ai 0,5 casi all'anno su 100.000 abitanti. I tumori di questa sede nelle fasi primarie si estendono localmente andando ad invadere i linfonodi regionali e in seguito le strutture circostanti aumentando di volume. Così facendo vanno ad interferire con i meccanismi del linguaggio e della deglutizione.

I tumori del rinofaringe hanno una maggiore incidenza nelle fasce d'età tra i 40 e 50 anni e tra i 15-20 anni ed essa è doppia nei maschi rispetto alle donne. L'incidenza di questo tipo di neoplasia varia dai 100 casi ogni 100.000 abitanti del sud-est asiatico ai 14 casi su 100.000 abitanti in Italia. Questi tumori si possono dividere in infiltrante e non infiltrante, nei primi è comune che nei primi stadi di malattia vi sia la paralisi di un nervo cranico mentre nel secondo tipo si possono osservare alterazioni del timbro vocale.

I tumori dell'orofaringe sono il 10% dei tumori del distretto capo-collo. Essi sono 5 volte più frequenti nell'uomo che nella donna ed in Italia colpiscono 3 persone ogni 100.000 abitanti, con maggior prevalenza nella fascia di età tra i 50 e 70 anni. Questo tipo di neoplasia ha una incidenza massima in India mentre a livello europeo in Francia dove rappresenta oltre il 15% dei tumori delle vie aeree digestive superiori (VADS). Generalmente questi tipi di tumori prima di dare dei sintomi possono raggiungere un volume notevole e a volte presentando già secondarismi linfonodali. Vi sono dei sintomi precoci tipici dei tumori del palato molle quali difficoltà nella deglutizione e otalgia riflessa omolaterale.

I tumori dell'ipofaringe corrispondono al 7% di tutti i tumori del distretto del capo-collo; sono più frequenti nell'uomo rispetto alle donne. Sono tumori molto silenziosi che presentano frequenti secondarismi linfoghiandolari e infiltrano in maniera precoce la laringe.

I tumori della laringe sono il 30 % di tutti i tumori della testa e del collo; con un rapporto di 4:1 nell'uomo rispetto alle donne. Questo tumore è tipico nei grandi fumatori, i quali sono stati spesso affetti da leucoplachia delle corde vocali o laringite cronica. La diagnosi precoce è data dalla presenza di raucedine o disфонia. Il tumore infiltra nel muscolo vocale e progredisce

ostruendo le vie aeree. I carcinomi si suddividono in sopraglottici e glottici, i primi metastatizzano in breve tempo, causano disfagia, modesta disfonia e dolore all'orecchio.

I tumori delle sedi nasali e paranasali sono abbastanza rari, in Italia infatti hanno un'incidenza di 11 casi su 100.000 persone. Fanno eccezione alcuni paesi del mondo come Giappone e alcune aree dell'Africa. In questo caso l'incidenza è di 2 a 1 nel maschio rispetto la donna. Il fattore di rischio che incide maggiormente in questa neoplasia è il tipo di attività lavorativa svolta. I sintomi si presentano in base alla progressione e all'estensione della malattia, essi possono essere ostruzione nasale, secrezione ematica nasale, dolore o parestesie della guancia e dei denti, caduta dei denti, edema della guancia, diplopia, esoftalmo, perdita di vista.

I tumori delle ghiandole salivari sono solitamente di tipo benigno e al momento non si conoscono le cause eziopatogeniche; secondo alcuni studi i tumori maligni delle ghiandole salivari sono la progressione della forma benigna.

STADIAZIONE DELLE NEOPLASIE DEL DISTRETTO CAPOCOLLO

Per stadiazione si intende un modo di descrivere in maniera schematica e standardizzata la grandezza e la diffusione del tumore. La classificazione dei tumori del capo-collo avviene attraverso l'utilizzo del sistema TNM, sigla inglese di 'Tumor, Node, Metastasis'. La lettera T indica le dimensioni del tumore primitivo, la lettera N l'interessamento dei linfonodi regionali mentre la diffusione della malattia a distanza è rappresentata dalla lettera M. La stadiazione però non avviene solamente con l'utilizzo di lettere, ad esse sono affiancati anche numeri; infatti la lettera T è seguita da un numero che va da 1, per i tumori più piccoli, a 4 per i più grandi. La lettera N è seguita da una scala che indica la quantità di linfonodi coinvolti, va da 0 perciò nessun linfonodo coinvolto a 3, molti linfonodi coinvolti. Per la lettera M vi sono solamente due valori: 0 se il tumore è circoscritto nella sua sede primaria o 1 se invece si è diffuso in altre parti del corpo. Questo metodo di catalogazione è fondamentale per determinare il trattamento più appropriato (radioterapia, chirurgia o entrambi) e fornire previsioni più precise sulla prognosi della malattia.

In questa classificazione è di particolare importanza la valutazione delle metastasi in quanto se presenti portano ad una prognosi più sfavorevole per il paziente. Con il termine metastasi, dette anche secondarismi, si intendono una serie di tumori secondari originati dalle cellule del tumore primitivo le quali sono migrate in un'altra sede. Ciò può avvenire per via ematica, via linfatica o per diffusione per contiguità. La valutazione delle metastasi linfonodali è particolarmente importante, poiché alcune aree hanno una ricca rete linfatica (come la rinofaringe e l'ipofaringe), mentre altre ne sono scarsamente o per nulla dotate (come l'orecchio, i seni paranasali e le corde vocali).

Per una stadiazione precisa è necessario svolgere alcuni esami quali:

- un esame obiettivo il quale unito ad un'anamnesi accurata e ai sintomi presentati dal paziente può fornire indicazioni sulla sede del tumore primitivo;
- esami di diagnostica per immagini: ecografia, radiografia, TC, RMN, PET-CT. I quali permettono di visualizzare l'estensione del tumore e l'eventuale presenza di secondarismi;
- esami di laboratorio che forniranno informazioni su come si stia alterando il normale funzionamento degli organi a causa della neoplasia;

- biopsie percutanee, a volte eseguite sotto guida ecografica o TC, o biopsie endoscopiche le quali permettono di prelevare un campione di tessuto da sottoporre ad un'analisi al microscopio che permetterà di stabilire la natura della neoplasia. Talora la sede tumorale sia di difficile ubicazione è possibile ricorrere alla biopsia chirurgica.

È importante anche la stadiazione patologica post-operatoria in quanto va a fornire informazioni più precise sulla prognosi del paziente, sull'interessamento o meno dei linfonodi loco-regionali i quali influenzeranno il percorso post-chirurgico del paziente, ma anche sui margini di resezione che orienteranno ad eventuali trattamenti radioterapici post-operatori.

Le sedi principali di neoplasia includono il cavo orale, la rinofaringe, l'orofaringe, l'ipofaringe, la laringe, la tiroide, i seni paranasali, le fosse nasali e le ghiandole salivari nel collo. Ogni sede richiede trattamenti specifici a causa della diversità dei tessuti coinvolti. La sintomatologia spesso si manifesta in modo tardivo, e alcune neoplasie possono evolvere per lungo tempo senza sintomi evidenti, mentre altre vengono diagnosticate casualmente durante esami clinici di routine o con altro scopo. Inoltre i pazienti con tumori del capocollo hanno un maggior rischio di sviluppare seconde neoplasie.

Lo stadio di una neoplasia indica la grandezza del tumore primitivo e se/quanto si sia diffuso nell'organismo; mentre il grado descrive la quantità di anomalie che presentano le cellule neoplastiche. Quanto più è alto il grado tanto più le cellule neoplastiche sono differenziate da quelle sane, tanto più la neoplasia tenderà a crescere e a diffondere. Il grado perciò è anch'esso un fattore che va a stabilire la prognosi e i trattamenti da eseguire; per conoscere il grado della neoplasia è necessario prelevare un campione di tessuto attraverso una biopsia e analizzarne le cellule al microscopio. I tumori di grado 1, detti anche a basso grado o ben differenziati presentano cellule molto simili a quelle sane e con tendenza a crescere in modo lento, mentre i tumori di grado 4, definiti anche di alto grado o indifferenziato hanno cellule che si discostano molto da quelle sane per caratteristiche morfologiche e con la tendenza a crescere rapidamente e a diffondere.

Nei casi di tumore diagnosticato in fase iniziale (grado I e II), il rischio di secondarismi è basso, perciò l'obiettivo principale è il controllo loco-regionale della malattia. Negli stadi avanzati

(grado III e IV), il rischio di metastasi è elevato e diventa perciò un elemento rilevante nel piano di cura del paziente.

Per quanto riguarda i tumori del cavo orale, è stato introdotto il parametro "profondità di invasione" nella categorizzazione del T, il quale va a valutare l'entità dell'invasione: superficiale (<5 mm), media (5-10 mm) e profonda (>10 mm). La presenza di metastasi nei linfonodi loco-regionali viene valutata per l'estensione extracapsulare (ENE+), considerata quando la diffusione microscopica supera la distanza di 2 mm dalla capsula linfonodale ovvero vi è un evidente coinvolgimento dei tessuti circostanti.

Grado I	T1	N0	M0
Grado II	T2	N0	M0
Grado III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Grado IVa	T4a	N0, N1	M0
	T1,T2,T3, T4a	N2	M0
Grado IVb	T1,T2,T3, T4a	N3	M0
	T4b	N0, N1, N2, N3	M0
Grado IVc	T1,T2,T3, T4a, T4b	N0, N1, N2, N3	M1

Tabella 1 – Tabella TNM per i tumori distretto capocollo

Nella tabella sovrastante i valori T corrispondono all'estensione del tumore primario, perciò T1 identifica masse più piccole di 2 cm senza alcuna infiltrazione extraparenchimale, T2 include masse con volume maggiore di 2 cm non infiltranti, T3 identifica tumori maggiori di 4 cm con infiltrazione, T4a e T4b corrispondono a tumori in stadio avanzato con moderata o elevata infiltrazione extraparenchimale delle strutture anatomiche loco-regionali.

I valori N rappresentano l'interessamento dei linfonodi loco-regionali da parte della neoplasia. È utilizzato N0 quando non vi è coinvolgimento, N1 se è interessato un linfonodo omolaterale con dimensioni massime di 3 cm, N2 se il linfonodo è omolaterale ma le dimensioni variano

tra 3 cm e i 6 cm ed N3 se i linfonodi interessati non sono solo omolaterali e le dimensioni sono maggiori di 6 cm.

Il valore M indica la presenza o l'assenza di metastasi a distanza, perciò M0 se non vi sono secondarismi e M1 quando invece sono presenti.

TECNICHE DI TERAPIA DEI TUMORI DEL DISTRETTO CAPOCOLLO

Il paziente, dopo essersi sottoposto ad esami clinici e strumentali ed aver ricevuto la diagnosi di una neoplasia del distretto capocollo, viene indirizzato all'U.O. di Radioterapia Oncologica. Per prima cosa, viene visitato dal medico radioterapista che effettua un'anamnesi del paziente, visiona la documentazione clinica ed iconografica del paziente e gli prescrive, se necessari, altri esami integrativi. In seguito svolge un esame obiettivo e inserisce il paziente in lista per la TC di centraggio.

Il caso viene poi visionato e discusso da un team di medici interdisciplinare per determinare la modalità di terapia. Nel caso in cui venga scelto un percorso radioterapico l'iter si compone di diverse fasi quali: centratura in TC e simulazione virtuale, preparazione del piano di cura ed infine inizieranno le sedute di trattamento.

La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) richiede una fase di simulazione del piano di trattamento, nota come simulazione virtuale.

Le immagini TC vengono impiegate nel processo di simulazione virtuale per creare una rappresentazione tridimensionale del paziente, riproducendo le caratteristiche geometriche e meccaniche delle unità di terapia utilizzate. L'uso della TC è associato a software specifici che consentono di configurare direttamente il piano di trattamento. Questo processo di simulazione virtuale comprende diverse fasi: nella prima il paziente viene posizionato mediante sistemi di immobilizzazione e riposizionamento (quali maschere termoplastiche nei casi di tumore al capo-collo o encefalo) e vengono acquisite le immagini TC della parte del corpo interessata. Successivamente, viene individuato un punto di riferimento chiamato "isocentro provvisorio", le coordinate di questo punto vengono inviate a un sistema di laser mobile che proietta queste coordinate sul paziente. Infine, l'isocentro viene evidenziato con appositi marker posizionati sulla maschera termoplastica. Il medico radioterapista usa queste informazioni per ricostruire il volume del bersaglio e degli organi a rischio, seguendo le raccomandazioni ICRU 62 e 83.

I volumi definiti seguono le norme ICRU 83 e sono:

- GTV: Gross Tumor Volume, è il volume della malattia macroscopica clinicamente evidente;
- CTV: Clinical Target Volume, volume che comprende la probabile infiltrazione microscopica della malattia;
- ITV: Internal Target Volume, margine aggiunto per ridurre gli effetti dei movimenti corporei e delle variazioni dimensionali durante il trattamento;
- PTV: Planning Target Volume, volume ottenuto per espansione dal CTV per compensare le incertezze geometriche, sono considerate le variazioni di forma, posizione e dimensione della neoplasia;
- TV: Treated Volume, volume di tessuto che deve ricevere la dose definita dalla terapia radioterapica;
- IV: Irradiated Volume, è il volume di tessuto che riceve una dose considerata rilevante in relazione alla tolleranza dei tessuti sani;
- OAR: Organi a Rischio, volumi che rappresentano tutte le strutture più radiosensibili e che dovranno essere preservati minimizzando la dose radiante;
- PRV – Planning organ at Risk Volume, volumi aggiunti sugli OAR in cui si tiene conto di movimenti o cambiamenti di forma e dimensione degli organi.

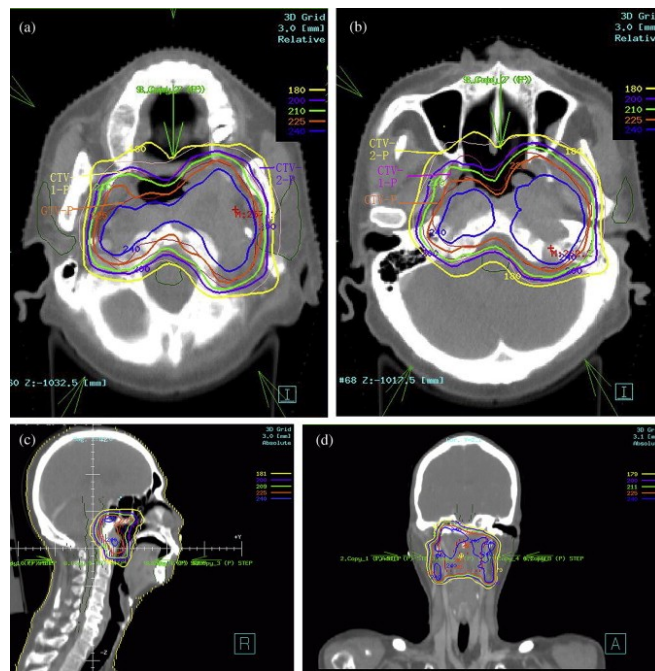


Figura. 14 – volumi di trattamento e OAR

Grazie all'evoluzione della radioterapia nel corso degli anni, sono state sviluppate tecnologie sempre più precise per irradiare solo le aree desiderate (radioterapia conformazionale). Questo ha reso possibile, specialmente in combinazione con la chemioterapia, sostituire l'intervento chirurgico in aree che precedentemente richiedevano un approccio puramente chirurgico.

La radioterapia per i tumori al capo-collo può essere utilizzata in diversi modi:

- Prima dell'intervento chirurgico (pre-operatoria);
- Dopo l'intervento chirurgico (post-operatoria);
- Trattamento radicale (esclusivo);
- In associazione con la chemioterapia;
- Trattamento palliativo.

Negli ultimi anni, i trattamenti preoperatori o esclusivi sono diventati meno comuni, e la maggior parte dei pazienti viene sottoposta a trattamenti combinati con la chemioterapia. Questo approccio ha dimostrato di ottenere risultati eccellenti mantenendo al contempo una buona conservazione dell'organo malato.

Con l'avanzamento dei software di pianificazione radioterapica e l'introduzione di nuove tecnologie di somministrazione della dose, è possibile eseguire la radioterapia su volumi irregolari, una pratica nota come radioterapia conformazionale. Esso consente di limitare la dose di radiazioni ai tessuti sani circostanti il tumore, senza compromettere la somministrazione della dose al bersaglio principale. Perciò si ha una riduzione della tossicità, che a sua volta favorisce un maggiore controllo locale o regionale sulla crescita del tumore.

Un ulteriore sviluppo è rappresentato dalla radioterapia ad intensità modulata (IMRT), che combina la radioterapia conformazionale 3D con la capacità di regolare l'intensità dei raggi X emessi attraverso i campi di irradiazione.

L'IMRT rappresenta un ulteriore avanzamento rispetto alla radioterapia conformazionale in quanto aggiunge un livello di modulazione alla conformazione geometrica sul bersaglio e permette di ottenere distribuzioni di dose concave. Questa modulazione, chiamata "fluenza," viene ottimizzata per ciascun raggio di trattamento, considerando i diversi spessori del bersaglio visti nella proiezione bidimensionale del campo e rispettando i vincoli di dose e dose-volume stabiliti durante la pianificazione del trattamento.

Per tradurre queste fluenze teoriche in comandi per il collimatore multilamellare, si utilizza un dispositivo chiamato "Sequencer," che genera un file contenente dati sulla posizione delle lamelle. Questi dati permettono al collimatore di riprodurre la fluenza teorica, considerando le restrizioni meccaniche, fisiche e dosimetriche specifiche del collimatore multilamellare utilizzato.

L'aspetto chiave della IMRT è la capacità di ottenere distribuzioni di dose a forma concava, ciò significa che è possibile adattare sia la distribuzione delle dosi elevate al bersaglio sia quella delle dosi più basse ai tessuti sani circostanti in modo altamente preciso e personalizzato.

La forma irregolare dei tumori localizzati nel capo-collo e nell'encefalo, insieme alla loro vicinanza a organi a rischio (OAR) che possono sopportare dosi relativamente basse prima di sviluppare gravi effetti collaterali a lungo termine (come ghiandole salivari, mandibola e nervi ottici), li rende situazioni ideali per l'applicazione della tecnica IMRT. Questo metodo offre la capacità di migliorare la copertura e la distribuzione delle dosi su gran parte di queste zone anatomiche complesse. Pertanto, la pianificazione del trattamento richiede solitamente più tempo. È comune utilizzare immagini provenienti da diverse metodiche (come la TC, la RM e la PET), che vengono combinate con le immagini della TC di centraggio, per migliorare la precisione nella definizione del bersaglio e dei tessuti circostanti.

La radioterapia stereotassica è una tecnica di irradiazione mirato che permette di somministrare la dose prescritta alle lesioni identificate con elevata precisione. Questa precisione è essenziale perché si tratta di volumi molto piccoli e irregolari situati in regioni con molte strutture radiosensibili di grande importanza.

La radioterapia stereotassica con fasci esterni sfrutta diverse fonti di radiazione, tra cui raggi X da apparecchiature ad alta energia, raggi gamma dal Cobalto, protoni e altre particelle pesanti. Per la somministrazione dei raggi, si possono utilizzare acceleratori lineari o apparecchiature specializzate come il Gamma Knife e il Cyber Knife.

La principale differenza tra radiochirurgia e radioterapia stereotassica è la modalità di somministrazione della dose. La radiochirurgia somministra la dose in una singola sessione ad alta intensità, con l'obiettivo di distruggere il tessuto bersaglio in cui vengono trattati piccoli

volumi intracranici con dosi tra 12 e 30 Gy. La radioterapia stereotassica fraziona la dose prescritta in più sedute di trattamento utilizzando un dispositivo stereotassico che può essere posizionato nuovamente durante le sessioni di trattamento.

Per assicurare un'irradiazione precisa del bersaglio durante il trattamento, gli acceleratori lineari sono stati equipaggiati con sistemi di imaging on-board (OBI) costituiti da un generatore di raggi X e da sensori di immagine altamente efficienti. Questi sistemi OBI consentono di eseguire una Cone Beam CT (CBCT) direttamente sul lettino dell'acceleratore e confrontarla con la scansione TC effettuata in fase di simulazione. Perciò il paziente viene posizionato sul lettino dell'acceleratore lineare utilizzando gli stessi dispositivi di immobilizzazione utilizzati durante la scansione TC di centraggio. Questo confronto tra la TC di simulazione e l'immagine ottenuta dal sistema OBI permette un posizionamento del paziente molto preciso, contribuendo a ridurre la quantità di tessuto sano irradiato e minimizzare gli errori dovuti ai movimenti dell'organo e alle variazioni nel volume del tumore.

Il dispositivo utilizzato in questo contesto è il LINAC ibrido, cioè un acceleratore lineare che include un sistema di tubo a raggi X e rivelatore. Sul braccio del LINAC sono installati due bracci meccanici opposti, uno con il tubo a raggi X e l'altro con il rivelatore, che sono posizionati perpendicolarmente al fascio di terapia.

La radioterapia impiega radiazioni ionizzanti che possono danneggiare i tessuti in modi distinti, sia in modo "letale" che "subletale". I tessuti sani hanno una migliore capacità di recupero e riparazione rispetto ai tessuti tumorali.

Le dosi di radiazione somministrate variano a seconda delle parti del corpo trattate. Aumentando la dose irradiata al tumore, si aumenta la probabilità di guarigione, ma si aumenta anche il rischio di effetti tossici sugli organi sani. Questa relazione è rappresentata da una curva dose-risposta che ha una forma sinusoidale. Le curve dose-risposta rappresentano la Tumore Control Probability (TCP) e la Normal Tissue Complication Probability (NTCP), la distanza tra le due indica se è possibile controllare il tumore senza un'eccessiva tossicità. Curve lontane tra loro indicano una buona probabilità di controllo del tumore locale o regionale. Sottraendo

la curva NTCP dalla TCP, si ottiene una curva chiamata UCP (Uncomplicated Control Probability) che indica la probabilità di controllare il tumore senza gravi complicazioni.

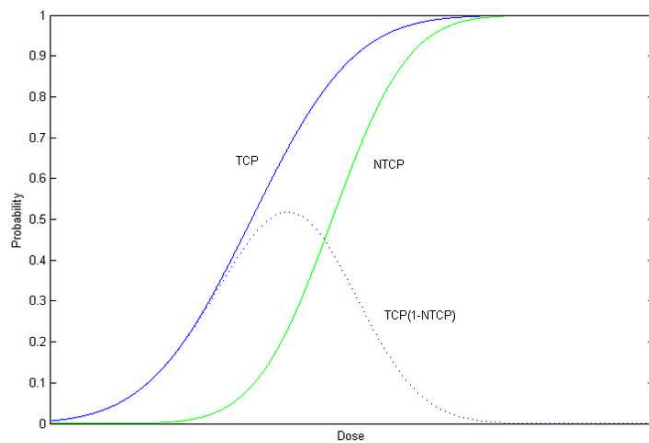


Figura 15 - in viola è visibile la TCP, in verde la NTCP, in viola tratteggiato la UCP

La radioterapia solitamente non richiede che il paziente venga ricoverato in ospedale, a meno che ci siano circostanze particolari. Di solito, il trattamento avviene in regime ambulatoriale, con sedute di radioterapia cinque giorni a settimana. Prima di iniziare il ciclo di trattamento, il personale medico e infermieristico fornisce al paziente materiale informativo per aiutarlo a gestire eventuali effetti collaterali della terapia che possono verificarsi durante il ciclo di trattamento. Essi possono essere più o meno fastidiosi per il paziente. La cute dell'area trattata potrebbe diventare rossa e in alcuni casi screpolarsi o squamarsi. All'inizio del trattamento, il personale medico fornisce al paziente istruzioni sull'uso di creme e lozioni per prevenire l'irritazione cutanea.

Potrebbero comparire irritazioni e infiammazioni nella mucosa della bocca, del naso e della gola, il che potrebbe influenzare la capacità del paziente di deglutire. In questi scenari, il medico può prescrivere antidolorifici al paziente e suggerire una dieta basata su cibi di facile deglutizione. Se queste misure non sono sufficienti, potrebbe essere necessario l'uso di un sondino nasogastrico per garantire l'alimentazione del paziente.

Se l'area sottoposta a radioterapia coinvolge la parte superiore del collo, le ghiandole salivari possono essere influenzate in modo tale da produrre meno saliva o smettere del tutto, causando secchezza del cavo orale. Questa secchezza può essere alleviata utilizzando gelatina o olio

d'oliva specifici, saliva artificiale o farmaci. Un dietologo può fornire al paziente indicazioni su alimenti umidi e facili da mangiare. Di solito, il problema alle ghiandole salivari si risolve nel tempo, ma in alcuni casi la riduzione della produzione di saliva potrebbe essere permanente. Il paziente potrebbe sperimentare una sensazione di bocca secca e una sensazione di muco in gola, che potrebbero persistere anche dopo la conclusione del trattamento, ma tendono a scomparire col tempo. In caso di secchezza della bocca, è importante fare visite dentistiche regolari, poiché aumenta il rischio di carie e gengiviti.

Nel caso di carcinoma della laringe, la voce potrebbe essere già rauca prima dell'inizio del trattamento e questa condizione potrebbe peggiorare durante la radioterapia, a volte fino alla perdita temporanea della voce. Tuttavia, la voce solitamente migliora gradualmente nelle settimane e nei mesi successivi. Un logopedista può assistere il paziente con esercizi vocali per accelerare il recupero.

Alcune persone possono perdere l'appetito durante e dopo la radioterapia. In questi casi, il medico o il personale sanitario possono prescrivere bevande ad alto contenuto calorico per integrare o sostituire i pasti fino a quando l'appetito ritorna alla normalità. Durante il trattamento e per alcuni mesi successivi, il gusto e l'olfatto possono attenuarsi o modificarsi, ma generalmente tornano alla normalità dopo il trattamento, tranne in rari casi.

Alla conclusione del ciclo di terapia, al paziente viene consegnata una lettera in cui viene specificato il tipo di trattamento ricevuto e viene fissata la data per la visita di follow-up. Il paziente verrà seguito e monitorato per i successivi cinque anni dopo la fine della terapia.

ADAPTIVE RADIOTHERAPY

La radioterapia è un trattamento altamente efficace per il cancro, ma è essenziale erogare elevate dosi terapeutiche alle cellule tumorali risparmiando al contempo i tessuti sani circostanti. Tuttavia, l'anatomia del paziente e il tumore stesso possono variare durante il corso del trattamento a causa di molteplici fattori, tra cui cambiamenti nella dimensione e posizione del tumore, degli organi interni o la perdita di peso del paziente. Queste variazioni possono mettere a rischio l'accuratezza e l'efficacia del trattamento.

L'Adaptive Radiotherapy (ART) è una strategia avanzata che mira a risolvere questo problema, adattando il piano di trattamento radioterapico in base alle variazioni anatomiche che si verificano durante il corso della terapia. Questo processo permette ai medici di monitorare e rispondere attivamente ai cambiamenti nella forma, nella posizione e nelle dimensioni del tumore e dei tessuti sani circostanti. La radioterapia adattativa può essere implementata in diverse fasi del trattamento e può coinvolgere una varietà di tecniche e approcci.

PRINCIPI CHIAVE DELL'ADAPTIVE RADIOTHERAPY

Per comprendere appieno l'Adaptive Radiotherapy, è fondamentale esaminare i principi chiave su cui si basa questa tecnica.

Ecco alcuni dei principi fondamentali:

- **Imaging frequente:** un pilastro dell'ART è l'uso di immagini diagnostiche frequenti, come la tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica (RM), durante il corso del trattamento. Queste immagini consentono di valutare in modo continuo l'anatomia del paziente e le variazioni nel tumore e nei tessuti circostanti. L'imaging frequente è essenziale per individuare tempestivamente cambiamenti significativi e apportare eventuali correzioni al piano di trattamento.

- **Pianificazione dinamica:** l'ART richiede una pianificazione dinamica, ciò significa che il piano di trattamento può essere adattato e modificato durante il corso della terapia. Questa flessibilità consente al team medico di rispondere prontamente alle variazioni rilevate nelle

immagini diagnostiche. Le modifiche possono coinvolgere la forma e la posizione dei campi di trattamento, la dose di radiazione erogata o altre regolazioni.

- Controllo della qualità: il controllo della qualità è cruciale nell'ART poiché il piano di trattamento può essere soggetto a modifiche, è fondamentale garantire che ogni modifica sia effettuata con precisione. I controlli di qualità regolari e rigorosi sono necessari per confermare che la radioterapia sia erogata secondo le specifiche del piano adattato.

- Monitoraggio continuo: l'ART prevede un monitoraggio costante del paziente durante il trattamento. Ciò può includere il monitoraggio della posizione del paziente e del tumore in tempo reale tramite sistemi di imaging guidato o altre tecnologie avanzate. Questo permette correzioni istantanee durante l'erogazione delle radiazioni.

- Valutazione periodica: l'ART prevede valutazioni periodiche delle condizioni del paziente e dell'efficacia del trattamento. Se le variazioni anatomiche persistono o si verificano nuove variazioni, il ciclo di analisi, adattamento e controllo della qualità continua.

APPLICAZIONI DELL'ADAPTIVE RADIOTHERAPY

L'Adaptive Radiotherapy è utilizzata in una vasta gamma di tumori oncologici, ed è particolarmente vantaggiosa in determinate situazioni.

Di seguito, esaminiamo alcune delle applicazioni chiave dell'ART:

- Tumori mobili: nei tumori situati in zone soggette a movimenti, come il polmone o il fegato, l'ART è essenziale per sincronizzare l'erogazione delle radiazioni con i movimenti del tumore, garantendo così l'accuratezza del trattamento.

- Tumori in posizioni critiche: quando i tumori si trovano in posizioni critiche vicino a organi vitali o sensibili, l'ART consente di adattare il piano di trattamento per massimizzare la dose al tumore e minimizzare il coinvolgimento dei tessuti sani circostanti.

- Variazioni anatomiche significative: nei casi in cui le variazioni anatomiche sono significative, come nei tumori della testa e del collo o nella radioterapia pelvica, l'ART è fondamentale per mantenere l'efficacia del trattamento.

- Trattamenti a lungo termine: per i trattamenti radioterapici a lungo termine, l'ART permette di adattare il piano di trattamento alle variazioni cumulative che si verificano nel corso delle settimane o dei mesi. Alcuni studi hanno evidenziato come i cambiamenti più evidenti siano avvenuti nella frazione centrale del trattamento e perciò suggeriscono di riprogrammare la terapia tra la terza e la quarta settimana.

- Risposta del paziente: in alcuni casi, la risposta del paziente al trattamento può variare notevolmente. L'ART consente di monitorare questa risposta e apportare modifiche al piano di trattamento per ottimizzare l'efficacia.

Vi sono dei criteri di selezione, individuati da alcuni studi (Charlot et al., 2015), per identificare i pazienti che potrebbero maggiormente trarre vantaggio da questa tecnica e sono: localizzazione del tumore, l'età, indice di massa corporea, dose pianificata alle ghiandole parotidi, volume iniziale delle ghiandole parotidi e il volume di sovrapposizione di quest'ultime con il volume target.

VANTAGGI DELL'ADAPTIVE RADIOTHERAPY

L'adattamento della radioterapia, noto anche come Adaptive Radiotherapy (ART), è una tecnica avanzata utilizzata nella radioterapia oncologica per personalizzare il trattamento del cancro in base alla risposta del paziente e alle variazioni anatomiche durante il corso della terapia. Questa tecnologia rappresenta un importante passo avanti nella lotta contro il cancro, offrendo numerosi vantaggi rispetto alla radioterapia convenzionale.

I vantaggi dell'ART sono:

1. Personalizzazione del trattamento: l'ART consente ai radioterapisti di personalizzare il trattamento del paziente in base alla risposta individuale e alle variazioni dell'anatomia durante il corso della terapia. Questa personalizzazione può migliorare l'efficacia del trattamento,

consentendo di erogare dosi terapeutiche più precise al tumore e riducendo al contempo l'esposizione dei tessuti sani circostanti alla radiazione.

2. Miglioramento dell'accuratezza: l'ART utilizza immagini diagnostiche frequenti, come la tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica (RM), per valutare continuamente il tumore e i tessuti circostanti. Questo monitoraggio in tempo reale consente ai radioterapisti di adattare il piano di trattamento in caso di cambiamenti significativi nell'anatomia del paziente o nella posizione del tumore. Di conseguenza, si ottiene un livello di precisione superiore rispetto alla radioterapia convenzionale.

3. Minimizzazione degli effetti collaterali: uno dei vantaggi più significativi dell'ART è la capacità di ridurre al minimo gli effetti collaterali del trattamento. Poiché è possibile adattare la dose di radiazione in risposta ai cambiamenti anatomici, è più probabile che i tessuti sani circostanti siano risparmiati, riducendo così la probabilità di danni ai tessuti sani e migliorando la qualità della vita del paziente dopo il trattamento.

4. Aumento della dose tumorale: l'ART consente ai radioterapisti di erogare dosi più elevate di radiazione al tumore stesso. Questo è particolarmente vantaggioso nei casi in cui il tumore è resistente alla radioterapia convenzionale o in cui è necessario trattare tumori più grandi o complessi. L'aumento della dose tumorale può aumentare le probabilità di controllo locale del tumore.

5. Adattamento durante la terapia: l'adattamento della radioterapia non è un processo statico, ma dinamico. Questo significa che il piano di trattamento può essere regolarmente rivalutato e adattato durante il corso della terapia, in base alla risposta del paziente e ai cambiamenti anatomici. Ciò consente di affrontare in modo flessibile le sfide che possono emergere durante il trattamento e di ottimizzare continuamente i risultati.

6. Miglioramento dei risultati clinici: numerose ricerche hanno dimostrato che l'uso dell'ART può portare a migliori risultati clinici nei pazienti oncologici. Questi risultati includono una maggiore probabilità di controllo locale del tumore, un miglioramento della sopravvivenza

globale e una riduzione degli effetti collaterali. Di conseguenza, l'ART sta diventando sempre più una pratica standard in molte istituzioni oncologiche di tutto il mondo.

7. Applicazioni in molte forme di cancro: l'adattamento della radioterapia è utilizzabile in una vasta gamma di forme di cancro, tra cui tumori della testa e del collo, polmone, prostata, seno, cervello, e molti altri. La sua flessibilità e capacità di personalizzazione lo rendono un'opzione preziosa per numerosi pazienti oncologici.

8. Rilevamento precoce delle complicanze: l'ART non solo consente di adattare il trattamento in corso, ma può anche rilevare precocemente le complicanze. Monitorando costantemente l'andamento del trattamento attraverso immagini diagnostiche, i radioterapisti possono intervenire tempestivamente per gestire eventuali complicazioni, migliorando così ulteriormente la sicurezza e l'efficacia del trattamento.

LIMITI DELL'ADAPTIVE RADIOTHERAPY

L'Adaptive Radiotherapy (ART) offre quindi numerosi vantaggi, ma è importante considerare anche alcuni suoi limiti.

I limiti sono:

1. Complessità operativa: l'ART è una tecnica complessa che richiede una pianificazione dettagliata e una gestione rigorosa del trattamento. Questa complessità può comportare un carico di lavoro aggiuntivo per il personale medico e tecnico, aumentando il rischio di errori durante il processo di pianificazione e somministrazione del trattamento.

2. Esposizione alle radiazioni aggiuntive: poiché l'ART richiede sessioni di imaging diagnostiche più frequenti per monitorare le variazioni anatomiche, alcuni pazienti potrebbero essere esposti a dosi aggiuntive di radiazioni ionizzanti. Questo è particolarmente rilevante per i pazienti già sottoposti a radioterapia, poiché l'accumulo di dosi può aumentare il rischio di danni ai tessuti sani circostanti.

3. Adattamento limitato per alcuni tipi di tumori: non tutti i tipi di tumori sono altamente adattabili all'ART. Alcuni tumori, a causa della loro posizione o delle loro caratteristiche, potrebbero non beneficiare in modo significativo dall'adattamento dinamico della radioterapia. Questo limite può ridurre l'applicabilità dell'ART in alcune situazioni cliniche.

4. Ricerca in corso: nonostante i progressi nell'ART, la ricerca continua per affrontare i suoi limiti e migliorare ulteriormente la tecnica. Gli studi sono in corso per valutare gli effetti a lungo termine, l'ottimizzazione dei protocolli di trattamento e il miglioramento dell'accessibilità.

In sintesi, l'Adaptive Radiotherapy rappresenta un avanzamento significativo nella radioterapia oncologica, consentendo una personalizzazione del trattamento in base alle variazioni anatomiche del paziente. I principi chiave dell'ART includono l'uso di imaging frequente, la pianificazione dinamica, il controllo della qualità e il monitoraggio continuo. Questa tecnica ha applicazioni importanti in oncologia, specialmente nei casi in cui le variazioni anatomiche potrebbero compromettere l'efficacia del trattamento. La ricerca continua, l'ottimizzazione dei processi e una maggiore accessibilità sono fondamentali per massimizzare i benefici dell'ART e garantire che questa tecnologia avanzata possa essere utilizzata in modo efficace per migliorare l'esito del trattamento del cancro per un numero sempre maggiore di pazienti.

Tuttavia, è importante notare che l'implementazione dell'ART richiede competenze avanzate e risorse aggiuntive, compresi apparecchiature di imaging sofisticate e personale specializzato. L'ART rappresenta un esempio di come la tecnologia avanzata stia trasformando il campo della radioterapia, portando a un trattamento più preciso e personalizzato per i pazienti affetti da cancro.

MATERIALI E METODI

L'esperienza clinica ha evidenziato che i pazienti sottoposti al trattamento di radioterapia e/o radiochemioterapia sul distretto capocollo iniziano a presentare effetti collaterali intorno alla quindicesima seduta, con inevitabile calo ponderale, che si riversa su un peggioramento progressivo della compliance e delle cure e sulla necessità di riadattare il piano di cura ai nuovi volumi.

Sono stati presi in esame 17 casi clinici di pazienti affetti da tumore del distretto capocollo (rinofaringe, cavo orale, orofaringe, ipofaringo-laringe), afferenti all'U.O. di Radioterapia Oncologica dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso nel periodo compreso tra ottobre 2022 e agosto 2023. Per ogni caso clinico è stata eseguita la contornazione sul volume esterno di tre Cone Beam CT: la prima di inizio trattamento, la quindicesima di metà trattamento e l'ultima di fine trattamento al fine di valutare la variazione dei volumi dell'area trattata e programmare una eventuale ripianificazione terapeutica attraverso l'utilizzo dell'Adaptive Radiotherapy.

La prima fase dello studio consisteva nell'esportare le immagini acquisite attraverso le CBCT di ogni paziente analizzato ed inviarle a Monaco, il software con cui il medico radioterapista esegue la contornazione dei vari volumi del paziente.

Per poter fare ciò come prima cosa, dopo aver individuato il campione, attraverso l'utilizzo del software Mosaiq si va a verificare in quale macchinario Linac Elekta XVI sono state eseguite le CBCT della prima, della quindicesima e dell'ultima seduta di trattamento.

Dopo aver individuato in quale macchinario sono state svolte le CBCT si procede all'accesso alla postazione Linac Elekta XVI.



Figura 16 - interfaccia d'accesso Linac Elekta XVI

Una volta eseguito l'accesso si apre la seguente interfaccia in cui si dovranno andare a selezionare: il paziente, il tipo di trattamento, il campo e infine la seduta in cui sono state ottenute le immagini d'interesse.

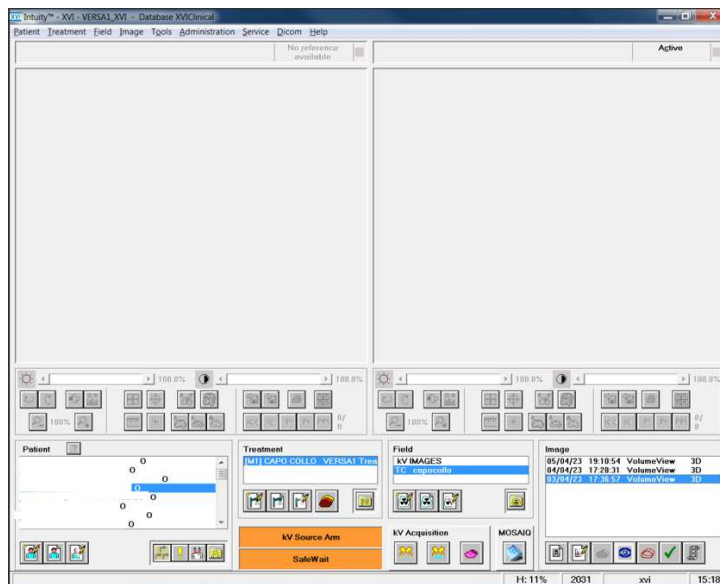


Figura 17 – interfaccia Linac Elekta XVI

Dopo di che è necessario cliccare l'icona Dicom presente nella barra menù; così facendo si aprirà una tendina in cui bisogna selezionare “CT Export to” e successivamente la destinazione Monaco01.

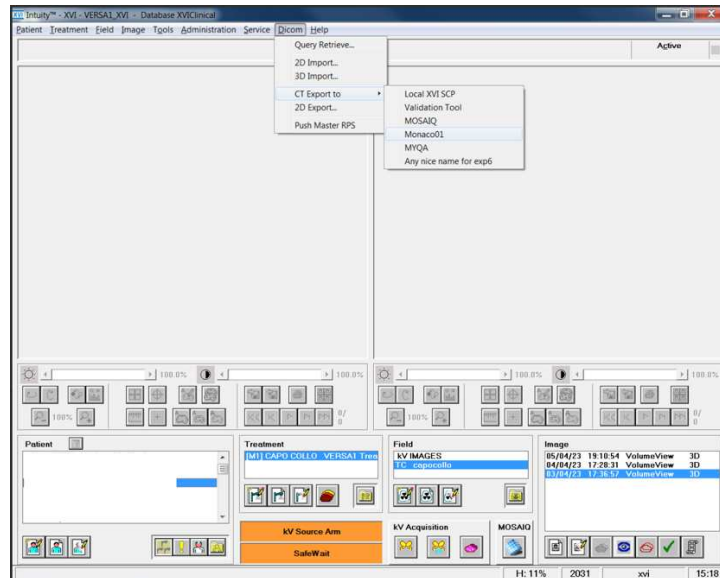


Figura 18 – interfaccia Linac Elekta XVI con tendine per esportazione CT

Si aprirà l'interfaccia export in cui si deve selezionare l'opzione 1 ed impostare uno spessore di fetta di 0,5mm x 06 in modo tale che le immagini siano ricostruite con uno spessore di 3 mm (come la CT di pianificazione). Dopo di che si può proseguire con la creazione della CT.

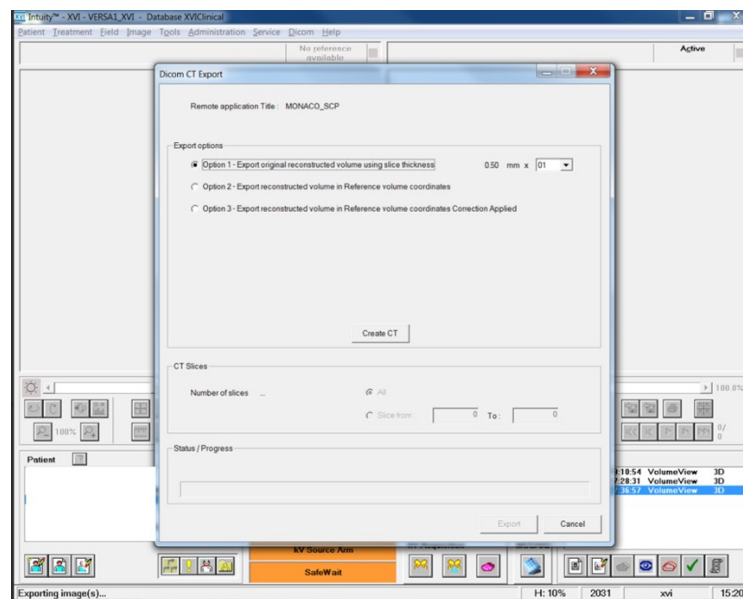


Figura 19 – interfaccia export pre-creazione CT

Verrà creata così una CT di 88 immagini in formato Dicom pronta per l'esportazione che avviene premendo con il mouse il tasto export presente in basso a destra nell'interfaccia.

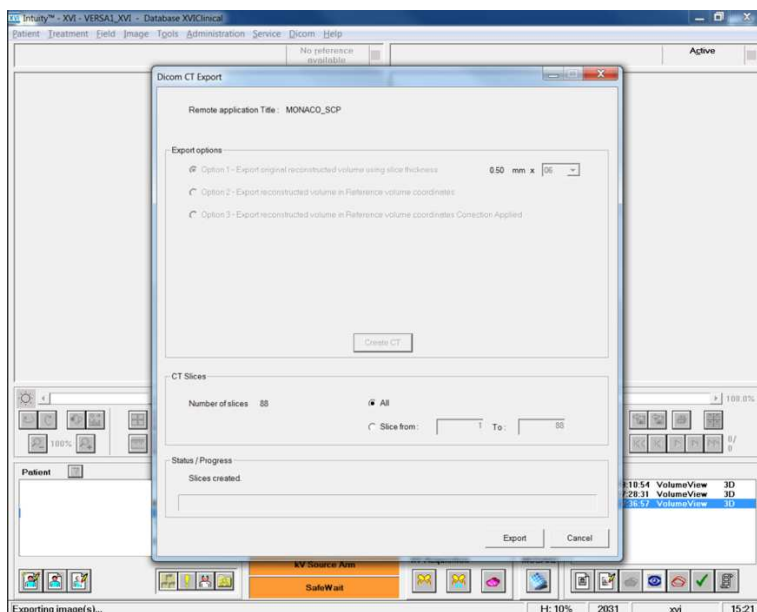


Figura 20 – interfaccia export post-creazione CT

Una volta completata l'esportazione si può chiudere l'interfaccia Export CT e selezionare una nuova CBCT da creare ed esportare.

Dopo aver esportato tutte le CBCT interessate inizia la seconda fase.

La seconda fase del lavoro consiste nel creare per ogni CBCT di tutti i pazienti del campione preso in esame, la contornazione del volume esterno. Per fare ciò è necessario l'utilizzo del software Monaco.

Per prima cosa si accede al software attraverso l'utilizzo di un user name e una password, poi una volta aperta l'interfaccia con tutti i nomi dei pazienti si va a selezionarne uno e si seleziona la funzione Import and Load.

Una volta importato e caricato tutte e 3 le CBCT del paziente selezionato, si va a rinominarle una per una utilizzando mese e data (es. 0403) facendo doppio click sopra il nome da sostituire. Dopo averle rinominate si seleziona una CT e la si apre in modo tale da procedere con la contornazione dell'external, ovvero la contornazione del volume esterno del paziente. Essa

può avvenire in varie modalità: contornando ogni singola slice oppure contornando tutte le slice automaticamente andando poi però a controllarle singolarmente in quanto ci potrebbero essere delle slice che non sono state contornate, o nelle quali non è considerato solo il volume del paziente ma anche quello dei supporti utilizzati per immobilizzarlo.

Controllato che ogni slice sia contornata correttamente si va a visualizzare il dato d'interesse ovvero il volume totale del paziente, espresso in cm^3 , e lo si riporta nella tabella di raccolta dati.

RISULTATI E DISCUSSIONE

La tabella utilizzata per la raccolta dati è così strutturata: per ogni singolo paziente sono state riportate la data e l'acceleratore lineare in cui sono state svolte le tre CBCT prese in considerazione in questo studio: la prima, la quindicesima e l'ultima. Per ogni CBCT è stato poi indicato il volume definito "external" ricavato dalla contornazione del paziente ed il peso del paziente nella data in cui è stata svolta la CBCT.

È stata inoltre aggiunta una colonna per segnare quali pazienti sono stati sottoposti a posizionamento del sondino naso gastrico (SNG).

I dati ottenuti sono poi stati analizzati e nella seguente tabella sono riportate le variazioni di volume e di peso di ciascun paziente.

PZ	var1p	var2p	varTOTp	d1p	d2p	dtotp
1	↔ -0.8%	↔ -1.2%	↔ -2.0%	↔ -5.6%	↔ -7.2%	↓ -12.4%
2	↓ -10.0%	↑ 5.1%	↔ -5.4%	↔ -4.1%	↔ -4.7%	↔ -8.6%
3	↔ -2.6%	↔ -1.3%	↔ -3.9%	↑ 0.0%	↑ 1.2%	↑ 1.2%
4	↔ -3.6%	↔ -2.4%	↓ -5.9%	↔ -4.5%	↑ -1.7%	↔ -6.1%
5	↑ 6.6%	↔ -3.8%	↑ 2.5%	↑ 1.1%	↔ -5.9%	↔ -4.8%
6	↔ -4.8%	↔ 2.4%	↔ -2.5%	↔ -2.6%	↔ -3.5%	↔ -6.0%
7	↔ -1.9%	↔ -2.1%	↔ -4.0%	↑ -1.4%	↔ -4.6%	↔ -5.9%
8	↔ -2.7%	↔ -1.3%	↔ -4.0%	↔ -5.3%	↑ 0.0%	↔ -5.3%
9	↔ -0.4%	↔ -3.0%	↔ -3.4%	↑ 1.2%	↔ -6.5%	↔ -5.4%
10	↓ -7.9%	↔ -0.2%	↓ -8.1%	↑ -2.2%	↔ -4.9%	↔ -7.0%
11	↔ -3.7%	↔ -0.1%	↔ -3.8%	↔ -3.3%	↑ -2.0%	↔ -5.1%
12	↔ -1.2%	↔ -4.2%	↔ -5.3%	↔ -2.7%	↔ -3.8%	↔ -6.4%
13	↔ -2.2%	↑ 6.0%	↑ 3.6%	↑ 1.8%	↑ -1.9%	↑ -0.2%
14	↔ -0.2%	↔ -2.1%	↔ -2.3%	↑ -0.2%	↔ -5.5%	↔ -5.7%
15	↓ -6.3%	↔ -0.9%	↓ -7.1%	↓ -12.5%	↔ -2.8%	↓ -15.0%
16	↔ -1.3%	↔ -3.3%	↔ -4.5%	↔ -6.1%	↔ -9.7%	↓ -15.2%
17	↔ -3.5%	↔ 0.9%	↔ -2.6%	↑ 0.6%	↔ -2.8%	↑ -2.2%

Tabella 2 – variazione di volume e di peso

var1p – variazione di volume tra 1^a e 15^a seduta ; *var2p* – variazione di volume tra 15^a e ultima seduta;

varTOTp – variazione di volume tra 1^a e ultima seduta; *d1p* – variazione peso tra 1^a e 15^a seduta

d2p – variazione di peso tra 15^a e ultima seduta; *dtOTp* – variazione di peso tra 1^a e ultima seduta

Nella prima colonna vi è l'elenco numerato dei singoli pazienti.

Nelle tre colonne successive sono presenti le variazioni di volume così suddivise:

- var1p rappresenta la variazione del volume di trattamento tra la prima e la quindicesima seduta

- var2p rappresenta la variazione del volume di trattamento tra la quindicesima seduta e l'ultima seduta
- varTOTp è la variazione di volume totale dalla prima all'ultima seduta ottenuta sommando var1p e var2p.

Nelle ultime 3 colonne sono raccolte le variazioni di peso:

- d1p è il cambiamento di peso tra la prima e la quindicesima seduta;
- d2p è il cambiamento di peso dalla quindicesima all'ultima seduta;
- dTOTp è la variazione di peso totale dalla prima all'ultima seduta sommando d1p e d2p.

Dall'analisi dei dati vi erano due aspettative:

- trovare una corrispondenza con quanto afferma la letteratura, individuando una diminuzione totale del volume esterno contornato sulle CBCT di ogni paziente;
- individuare una correlazione tra le variazioni del volume esterno e quelle di peso del paziente.

1- È stata analizzata una review della letteratura (Veresezan et al, 2017) da cui è emerso che durante il trattamento radioterapico avvengono dei cambiamenti di volume da parte del tumore, dei linfonodi e anche da parte di organi, quali: ghiandole salivari, muscoli masticatori, tiroide, muscoli costrittori e laringe.

I volumi dei muscoli costrittori e della laringe hanno un leggero aumento durante il trattamento a causa dell'edema. Mentre il volume delle ghiandole salivari, perciò ghiandole parotidi e sottomandibolari, diminuisce; raggiungendo il suo massimo durante la seconda settimana. La ghiandola parotide che subisce una riduzione più importante è quella sul lato ipsilaterale al tumore. I muscoli masticatori e lo sternocleidomastoideo diminuiscono il loro volume molto probabilmente a causa della perdita di peso. In molti pazienti è stata riscontrata anche una diminuzione del grasso sottocutaneo il quale causa una diminuzione del volume esterno del paziente.

Analizzando la prima aspettativa si può vedere come dalla tabella il volume, in linea generale, si riduca.

Solamente in 1 paziente su 17 il volume aumenti nella prima fase, in 4 pazienti su 17 aumenti nella seconda fase e in 2 pazienti su 17 aumenti complessivamente (sommando la prima fase e la seconda).

Nella prima fase sono prese in considerazione le variazioni di volume dalla prima alla quindicesima CBCT mentre nella fase due le variazioni dalla quindicesima all'ultima CBCT. Nel totale viene considerata la somma delle variazioni della fase 1 e della fase 2, perciò le variazioni durante trattamento nel suo complesso .

La variazione minima negativa di volume nella prima fase è del -10%, nella seconda è del -4% ed in totale è del -8%.

La variazione massima positiva di volume nella prima fase è del 7%, nella seconda del 6% ed in totale del 4%.

Nella tabella sono state inserite media (mean) e mediana (med) delle variazioni della prima e seconda fase del trattamento e del trattamento completo. La media è un indicatore statistico particolarmente sensibile ad eventuali dati molto lontani dalla distribuzione e in questo caso la distribuzione va da -10% a 7% perciò è stata inserita la mediana per evitare il rischio che i valori non fossero molto rappresentativi.

	Fase 1	Fase 2	TOT
Conteggio pazienti	17	17	17
neg	16	13	15
	94%	76%	88%
pos	1	4	2
	6%	24%	12%
min	-10%	-4%	-8%
mean	-3%	-1%	-3%
med	-3%	-1%	-4%
max	7%	6%	4%

Tabella 3 – tabella riassuntiva variazione di volume

Neg – variazione di volume negativa ; Pos – variazione di volume positiva;

Min – variazione minima positiva; Mean – media; Med – mediana;

Max – variazione massima positiva

Solo in 2 pazienti su 17 si è reso necessario posizionare un sondino naso-gastrico, che è stato inserito prima che il paziente mostrasse una perdita di peso significativa. Essendo stato applicato solo a due pazienti non è stato possibile valutarne l'impatto dal punto di vista statistico.

2- Analizzando invece la seconda aspettativa si può vedere come nel grafico a dispersione si evidenzia la mancanza di correlazione tra variazione di peso e di volume; infatti se ci fosse una correlazione il grafico avrebbe una distribuzione degli indicatori dei dati più lineare.

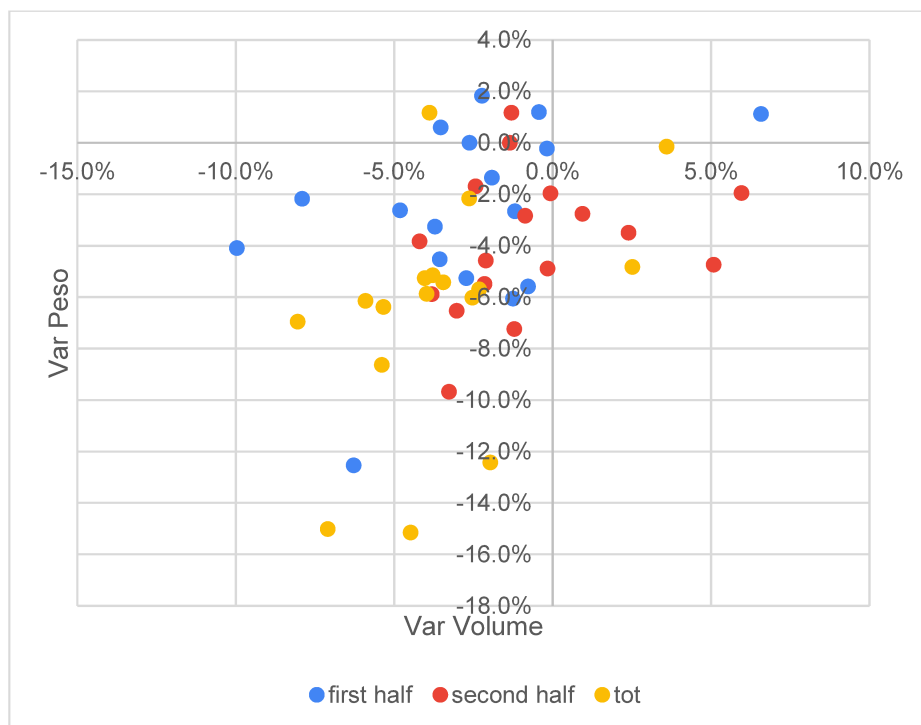


Grafico 1 – grafico a dispersione con le variazioni di peso e di volume

La conferma quantitativa si ottiene dal calcolo dei coefficienti di correlazione tra la variazione di volume e la variazione di peso che risultano 0.42, 0.28 e 0.43 rispettivamente per la prima parte del trattamento, per la seconda e per il trattamento nel suo complesso. Per essere un indicatore di correlazione valido il coefficiente deve essere almeno superiore allo 0.5.

Da questo grafico emerge che solamente una riduzione di peso superiore al 5% garantisce, nel campione in esame, una riduzione anche del volume esterno contornato. Perciò si può affermare che la tecnica proposta non è sensibile alle variazioni di peso inferiori al 5%.

Purtroppo risulta ancor meno attendibile come indicatore della variazione anatomica del paziente il dato relativo alla prima metà del trattamento.

CONCLUSIONI

Si può affermare che i risultati ottenuti sono in linea con la prima aspettativa: il nostro studio ha confermato le evidenze già presenti in letteratura, ossia che i pazienti sottoposti al trattamento di radioterapia e/o radiochemioterapia sul distretto capocollo iniziano a presentare effetti collaterali intorno alla quindicesima seduta, con inevitabile calo ponderale, che si riversa su un peggioramento progressivo della compliance e delle cure e sulla necessità di riadattare il piano di cura ai nuovi volumi.

Per quanto riguarda la seconda aspettativa, dallo studio emerge che solamente una riduzione di peso superiore al 5% garantisce, nel campione in esame, una riduzione anche del volume esterno contornato.

Tale dato fa emergere l'importanza di sottoporre tutti i pazienti a una periodica valutazione nutrizionale, prima, durante e dopo il trattamento radioterapico; il risultato del controllo periodico da parte del nutrizionista ha consentito di ridurre la percentuale di pazienti che hanno perso un peso significativo al 5% del totale; uno di questi ha posizionato il sondino naso-gastrico.

Per alcuni pazienti, le CBCT acquisite sono risultate parzialmente incomplete. La spiegazione di questo "errore" è da ricercarsi nel fatto che la CBCT viene acquisita prima di correggere, mediante utilizzo di imaging IGRT, la presenza di un eventuale errore di set-up, e quindi un'impresione nel posizionamento del paziente rispetto alla CT di centramento; il filtro utilizzato da protocollo per l'acquisizione delle CBCT capocollo, il filtro Small "S20", è risultato avere un FOV troppo piccolo per l'intento richiesto dal nostro studio, e non è sempre stato in grado di comprendere nelle acquisizioni CBCT il volume completo di trattamento, in quanto l'acquisizione appunto avveniva prima di eseguire gli spostamenti che, tramite controllo IGRT, consentono di garantire la riproducibilità del trattamento radioterapico.

Una possibile soluzione a questo limite tecnico potrebbe essere l'acquisizione delle immagini CBCT con un FOV Medium: sarebbe quindi interessante analizzare un altro campione di casi clinici per verificare se, avendo a disposizione CBCT complete del volume acquisito, sia

possibile individuare un'effettiva correlazione tra la variazione del volume esterno e la diminuzione di peso dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Italiana di Oncologia Medica: *Linee guida Tumori della testa e del collo*, Edizione 2021
2. Pierre Castadot, John A. Lee, Xavier Geets, Vincent Grégoire, *Adaptive Radiotherapy of Head and Neck Cancer*, Seminars in Radiation Oncology, Volume 20, Issue 2, 2010, Pages 84-93, ISSN 1053-4296, <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2009.11.002>.
3. J. Castelli, A. Simon, C. Lafond, N. Perichon, B. Rigaud, E. Chajon, B. De Bari, M. Ozsahin, J. Bourhis & R. de Crevoisier (2018) *Adaptive radiotherapy for head and neck cancer*, Acta Oncologica, 57:10, 1284-1292, DOI: 10.1080/0284186X.2018.1505053
4. Yip C, Thomas C, Michaelidou A, James D, Lynn R, Lei M, et al. *Co-registration of cone beam CT and planning CT in head and neck IMRT dose estimation: a feasible adaptive radiotherapy strategy*. Br J Radiol 2014;87:20130532.
5. Morgan, H.E., Sher, D.J. *Adaptive radiotherapy for head and neck cancer*. Cancers Head Neck 5, 1 (2020). <https://doi.org/10.1186/s41199-019-0046-z>
6. Figen M, Çolpan Öksüz D, Duman E, Prestwich R, Dyker K, Cardale K, Ramasamy S, Murray P and Şen M (2020) *Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Evaluation of Triggered Adaptive Replanning in Routine Practice*. Front. Oncol. 10:579917. doi: 10.3389/fonc.2020.579917
7. Charlotte L. Brouwer, Roel J.H.M. Steenbakkers, Johannes A. Langendijk, Nanna M. Sijtsema, *Identifying patients who may benefit from adaptive radiotherapy: Does the literature on anatomic and dosimetric changes in head and neck organs at risk during radiotherapy provide information to help?*, Radiotherapy and Oncology, Volume 115, Issue 3, 2015, Pages 285-294, ISSN 0167-8140, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.05.018>.

8. R. Avgousti, C. Antypas, C. Armpilia, F. Simopoulou, Z. Liakouli, P. Karaiskos, V. Kouloulis, E. Kyrodimos, L.A. Mouloupoulos, A. Zygogianni, *Adaptive radiation therapy: When, how and what are the benefits that literature provides?*, *Cancer/Radiothérapie*, Volume 26, Issue 4, 2022, Pages 622-636, ISSN 1278-3218, <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.08.023>.

9. Veresezan, O., Troussier, I., Lacout, A., Kreps, S., Maillard, S., Toulemonde, A., Marcy, P. Y., Huguet, F., & Thariat, J. (2017). *Adaptive radiation therapy in head and neck cancer for clinical practice: state of the art and practical challenges*. *Japanese journal of radiology*, 35(2), 43–52. <https://doi.org/10.1007/s11604-016-0604-9>