



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“RADIOTERAPIA PER IL TRATTAMENTO DEI SARCOMI DEI TESSUTI
MOLLI”**

Relatore: Professore Antonio Daniele Capobianco

**Laureando: Ceotto Riccardo
Matricola: 2032625**

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

Data di laurea 26/09/2024

*Alla mia ragazza Rebecca,
che ha sempre creduto in me
e che mi è stata vicina in tutti i momenti duri della mia vita universitaria.*

*Ai miei genitori,
che hanno reso possibile tutto questo.*

INDICE

1. INTRODUZIONE:	1
2. RADIAZIONI ELETTROMAGNETICHE – RAGGI X:	2
2.1 RADIAZIONI IONIZZANTI E NON IONIZZANTI:	4
2.2 RAGGI X:	5
2.2.1: PRODUZIONE DI RAGGI X :	6
2.2.2: ASSORBIMENTO DELLA RADIAZIONE NELLA MATERIA:	10
3. PRINCIPI E MECCANISMI DELLA RADIOTERAPIA:	15
3.1 STORIA DELLA RADIOTERAPIA:	16
3.2 TECNICHE DI SOMMINISTRAZIONE DELLA RADIOTERAPIA:	18
3.3 RISCHI ED EFFETTI INDESIDERATI:	21
4. APPLICAZIONE CLINICA:	24
4.1 ANATOMIA E PATOLOGIA DEI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI:	25
4.2 EFFICACIA DELLA RADIOTERAPIA NEL CONTROLLO LOCALE DEI SARCOMI:	29
4.3 COMBINAZIONI DI RADIOTERAPIA CON ALTRI APPROCCI TERAPEUTICI (CHIRURGIA, CHEMIOTERAPIA):	32
5. CONCLUSIONI:	35
BIBLIOGRAFIA:	37

1. INTRODUZIONE:

I sarcomi dei tessuti molli (STM) sono tumori rari, in età adulta caratterizzano l'1% di tutte le neoplasie maligne, che si originano dai tessuti connettivi e osteomuscolari (muscoli, cartilagini, vasi sanguigni, nervi, tendini, tessuto adiposo, tessuti sinoviali e osso) e per questo motivo possono localizzarsi in tutti i distretti corporei. Il trattamento di questi tumori prevede un approccio multidisciplinare che combina chirurgia, chemioterapia e radioterapia; in particolare quest'ultima assume un ruolo importante nel controllo locale della malattia senza compromettere i tessuti sani adiacenti.

La radioterapia è un'importante tipologia di terapia nata a partire da inizio Novecento e che si è sviluppata nel corso degli anni seguendo a pari passi il progresso e l'avanzamento degli studi riguardanti le radiazioni elettromagnetiche. Si tratta di una pratica medica decisamente consolidata e rivolta principalmente al trattamento dei tumori, essa però presenta controindicazioni dovute all'impiego di radiazioni ionizzanti, le quali provocano il danneggiamento dei tessuti portando a mutazioni genetiche, cancro e morte cellulare.

Il seguente elaborato si propone di descrivere, ordinatamente, le basi e i meccanismi della radioterapia, e successivamente il suo impiego in ambito clinico, in particolar modo, riguardante la cura dei sarcomi dei tessuti molli.

2. RADIAZIONI ELETTROMAGNETICHE – RAGGI X:

Le onde elettromagnetiche sono il fenomeno fisico attraverso il quale l'energia elettromagnetica si propaga; la propagazione può avvenire nel vuoto, in aria oppure tramite strutture guidanti, cavi coassiali e fibre ottiche. Nel corso degli anni, grazie a numerosi esperimenti, si è potuta ricavare la natura ondulatoria-corporeale dell'onda elettromagnetica.

Secondo la teoria di Maxwell le onde sono fenomeni oscillatori, generalmente di tipo sinusoidale, e sono costituite da due grandezze che variano periodicamente nel tempo: il campo elettrico e il campo magnetico. In condizioni di campo lontano, ovvero nel caso in cui il raggio di osservazione è tanto più grande della lunghezza d'onda, i due campi sono in fase, ortogonali tra loro e alla direzione di propagazione. La caratteristica fondamentale che distingue i vari campi elettromagnetici è la frequenza (Hz); essa determina le proprietà del campo e rappresenta l'inverso del periodo temporale. Strettamente collegata alla frequenza è la lunghezza d'onda, ovvero la distanza nello spazio fra due massimi o due minimi della deformazione sinusoidale. Il prodotto tra lunghezza d'onda e frequenza determina la velocità di propagazione dell'onda. In particolare, la velocità delle onde elettromagnetiche nel vuoto corrisponde alla velocità della luce:

$$c = 2.998 \times 10^8 \text{ m/s}$$

Le proprietà fisiche dell'onda elettromagnetica sono determinate dalla frequenza, anche nel caso in cui l'onda attraversi un mezzo materiale e la sua velocità vari nel tempo: la frequenza, che rappresenta il numero di oscillazioni al secondo ed è determinata dalla sorgente, rimane costante, mentre è la lunghezza d'onda che subisce variazioni.

L'ipotesi della natura corpuscolare dell'onda elettromagnetica si consolidò a partire dal 1905 quando Einstein pubblicò un articolo in cui descriveva l'effetto fotoelettrico. Lo scienziato ipotizzò che la luce fosse costituita da particelle da lui chiamate "quanti di luce", cioè pacchetti indivisibili e discreti di energia. In questa ipotesi, successivamente verificata estensivamente da Millikan, la luce ha natura corpuscolare e viene definito il fotone sia come un'onda in propagazione e sia come particella in interazione. Ovvero il fotone non è né onda né particella, ma un oggetto quantistico con ambedue le proprietà che emergono a seconda del processo analizzato.

I fotoni sono la più piccola unità di una radiazione elettromagnetica e hanno un'energia pari a:

$$E = h\nu$$

Dove h rappresenta la costante di Planck pari a $h = 6,62607 \times 10^{-36} \text{ Js}$ e ν è la frequenza.

L'intervallo delle frequenze delle onde elettromagnetiche è molto ampio ed è suddiviso nello spettro elettromagnetico. Questo spettro comprende tutti i tipi di radiazioni elettromagnetiche: onde radio, microonde, infrarosso, visibile, ultravioletto, raggi X e raggi gamma. Le separazioni che contraddistinguono lo spettro non sono nette e gli intervalli delle singole bande hanno zone di sovrapposizione, soprattutto tra le radiazioni ad altissima energia, quali raggi X e raggi gamma.

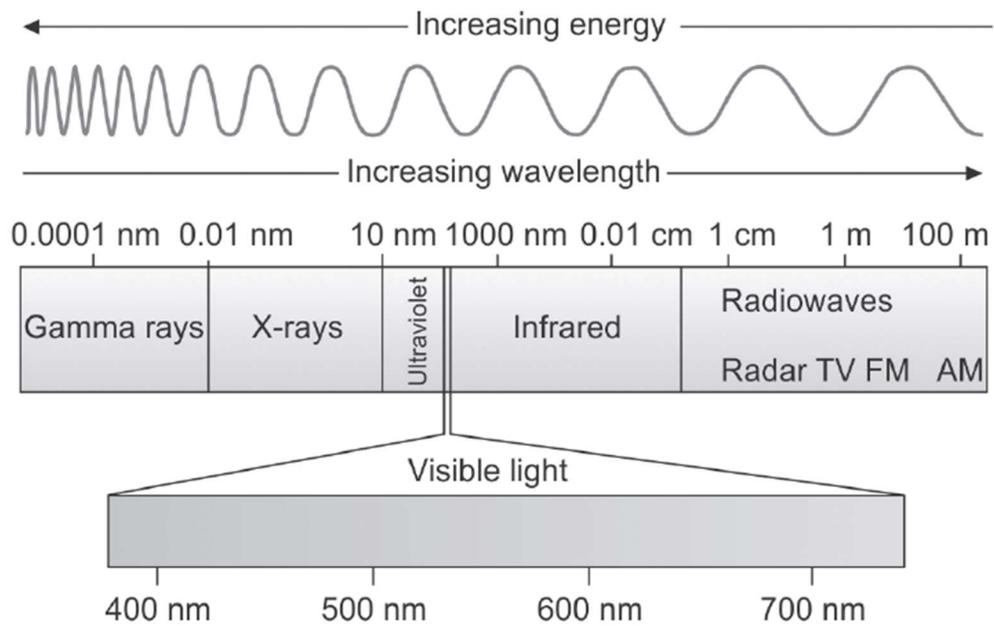


Figura 1: Spettro elettromagnetico

Sebbene differiscano nella frequenza e nella lunghezza d'onda, tutte le onde elettromagnetiche nel vuoto viaggiano alla velocità della luce.

La mia ricerca in questo capitolo si basa sullo studio dei raggi X, aventi frequenza tra i 30 PHz (10^{15} Hz) e i 300 EHz (10^{18} Hz), lunghezza d'onda tra i 10 nm (10^{-9} Hz) e 1 pm (10^{-12} Hz) e la rispettiva energia compresa tra 1 keV e 10 MeV.

2.1 RADIAZIONI IONIZZANTI E NON IONIZZANTI:

Le radiazioni elettromagnetiche penetrano e depositano la loro energia quando attraversano un materiale; a seconda della frequenza della radiazione elettromagnetica questo fenomeno causa una serie di effetti che danno origine a due tipologie di radiazioni: ionizzanti (IR) e non ionizzanti (NIR).

Le IR sono radiazioni elettromagnetiche composte da fotoni che possiedono una quantità di energia cinetica tale da liberare un elettrone da un atomo (o da una molecola), durante l'incontro con un mezzo materiale. Questa liberazione porta alla ionizzazione dell'atomo (o della molecola), dando vita all'effetto fotoelettrico. Le NIR, invece, sono composte da fotoni che non hanno sufficiente energia per produrre la rottura dei legami chimici dell'atomo e, quindi, la ionizzazione. Il passaggio tra questi due tipi di radiazione non è repentino e l'energia minima affinché i fotoni possano indurre i processi di ionizzazione dipende dal mezzo materiale e dal tipo di radiazione.

L'esposizione alle IR a contatto con il corpo umano provocano il danneggiamento dei tessuti e la soglia scelta per lo spettro delle IR è di 10 eV; questa energia corrisponde alla frequenza di $2,4 \cdot 10^{15} \text{ Hz}$, quindi al lontano ultravioletto. Questa soglia è una soglia conservativa dato che il primo livello di energia di ionizzazione dell'idrogeno e dell'ossigeno è per entrambi di 14 eV e il primo livello di energia di ionizzazione dell'acqua è di 32/33 eV.

Le IR comprendono le radiazioni elettromagnetiche a partire dal lontano ultravioletto, quindi comprendono raggi X e raggi gamma, aventi frequenza molto alta. Le NIR invece comprendono campi elettromagnetici a frequenze molto basse (ELF) e molto alte (EHF), radiofrequenze (RF) e microonde (MO).

Quasi tutte le IR sono utilizzate in svariate attività per finalità mediche, scientifiche e industriali. Nel settore delle applicazioni mediche e soprattutto della radioterapia oncologica, la dosimetria riveste ruolo importante nella misurazione delle IR. In dosimetria si usano grandezze non stocastiche correlate ai valori medi delle grandezze stocastiche di interesse perché la quantità di energia che le IR possono perdere in un singolo evento è variabile casualmente. In particolare, la grandezza di riferimento in assoluto è la dose. Essa è il rapporto tra l'energia depositata dalla radiazione nel mezzo (J) e la massa selezionata (kg). Si indica con D e si misura in Gray (Gy).

Esistono altre due grandezze altrettanto importanti, tra cui il kerma e l'esposizione. Esse consentono di determinare in modo indiretto la dose assorbita in situazioni sperimentali, poiché in questi casi non è possibile calcolare direttamente la dose assorbita. Il tipo di radiazione utilizzata viene classificato nell'equivalente di dose, un'altra grandezza dosimetrica, usata in radioprotezione, data dal rapporto tra la dose assorbita per un fattore di qualità Q , che è un valore tabulato.

Tipo di radiazione	Q
Fotoni, elettroni, positroni	1
Protoni	5
Neutroni ($E < 10$ keV)	5
Neutroni (10 keV $< E < 100$ keV)	10
Neutroni (100 keV $< E < 2$ MeV)	20
Neutroni ($2 < E < 20$ MeV)	10
Neutroni (20 MeV $< E$)	5
α , ioni pesanti	20

Figura 2: Valori tabulati di Q

2.2 RAGGI X:

La scoperta dei raggi X avvenne nel 1896 da Wilhelm Conrad Roentgen, professore di fisica presso Wurzburg, in Germania. Studiando la conduzione elettrica nei gas perfetti con dei tubi a raggi catodici egli osservò la capacità di questi raggi di emettere delle radiazioni invisibili nel momento in cui colpiscono il vetro o un'altra sostanza; il professore le denominò raggi X. Con il tempo si scoprì che questi raggi X erano rilevabili dalla loro azione fotografica e ionizzante e inoltre erano capaci di attraversare materiali completamente opachi. In particolare, essi sono radiazioni elettromagnetiche con una ridotta lunghezza d'onda (nm) e sono in grado di interagire con la materia provocando un assorbimento che può essere di vario tipo; l'assorbimento è maggiore con oggetti con un alto numero atomico e alta densità, come per esempio le ossa. Gli

oggetti con un assorbimento maggiore determinano una maggiore attenuazione dell'intensità nell'immagine prodotta.

La ionizzazione data dal passaggio dei raggi X nei tessuti può provocare mutazioni chimiche ed effetti biologici, tra cui danneggiamento e morte delle cellule.

I raggi X sono importantissimi nella diagnostica e nella terapia, questo perché i vari organi e tessuti del corpo umano, a causa della loro differente densità, sono diversamente trasparenti ai raggi X generando una diversa ombra geometrica. Se un fascio di raggi X viene fatto passare attraverso una parte del corpo umano e viene poi raccolto su uno schermo fluorescente, sullo schermo si osserva proiettata l'ombra geometrica degli organi presi in esame. Allo schermo fluorescente si può sostituire la lastra fotografica (radiografia).

2.2.1: PRODUZIONE DI RAGGI X :

I raggi X vengono prodotti quando un fascio di elettroni incontra un mezzo materiale e il loro improvviso rallentamento permette di convertire, direttamente sul mezzo, l'energia cinetica in calore e raggi X.

Questa interazione tra elettrone e mezzo materiale può avvenire in 4 modi:

1. Trasferimento per collisione (A): in questo processo, l'elettrone incidente riesce a trasferire sufficiente energia per ionizzare l'atomo. L'elettrone in questione continua il suo percorso ionizzando altri atomi modificando ogni volta la sua direzione. Può accadere che l'elettrone liberato dall'atomo possieda energia sufficiente da produrre ulteriori ionizzazioni di altri atomi. In media questo tipo di elettroni sono relativamente pochi, vengono chiamati raggi delta e producono una propria traccia. Questo processo porta alla produzione, in piccola parte, di raggi X, mentre tutta la restante energia si trasforma in calore.
2. Radiazione caratteristica (B): questa è una interazione tra un elettrone incidente e un elettrone nel guscio K (il guscio più vicino al nucleo). In questo processo, gli elettroni colpiscono direttamente questo guscio trasferendo sufficiente energia da far uscire gli elettroni dalla loro orbita; questa lacuna viene rimpiazzata da elettroni di livelli a maggiore energia. Inoltre, eventuali elettroni espulsi possono produrre successive

interazioni con altri atomi. Durante questa transizione, la differenza nelle energie di legame dei due gusci è emessa come fotone di raggi X, noto come radiazione caratteristica. Poiché la differenza di energia di legame è unica per un atomo, allora i raggi X emessi sono caratteristici di quell'elemento. Quindi, lo spettro dei raggi X è composto da linee, le quali, sono le impronte degli elementi. Questo tipo di radiazioni comprendono il 30% dei raggi X usati in diagnostica medica, di cui solo il 3% di questi viene usato in radioterapia.

3. Interazione con il campo nucleare (C): L'elettrone incidente occasionalmente può arrivare molto vicino al nucleo di un atomo poiché ne è attratto. Esso orbita parzialmente attorno al nucleo, decelera e si spegne con energia ridotta. La perdita di energia cinetica appare nella forma di radiazione di frenamento, nota come bremsstrahlung e dipende dalla distanza tra i nuclei e gli elettroni incidenti. Se questa distanza è piccola, allora la rispettiva forza di Coulomb è grande e l'elettrone perde maggiore energia cinetica generando raggi X ad alta energia e bassa lunghezza d'onda. L'energia dei fotoni è eterogenea e può assumere qualsiasi valore compreso tra zero e un massimo, dato dalla massima energia cinetica degli elettroni incidenti. Allora, lo spettro dei raggi X è continuo.
4. L'elettrone può colpire direttamente i nuclei (D) e fermarsi alla prima collisione e, così facendo, l'intera energia appare come radiazione di bremsstrahlung. Questo tipo di interazione è davvero rara, ma capace di produrre raggi X ad altissima energia.

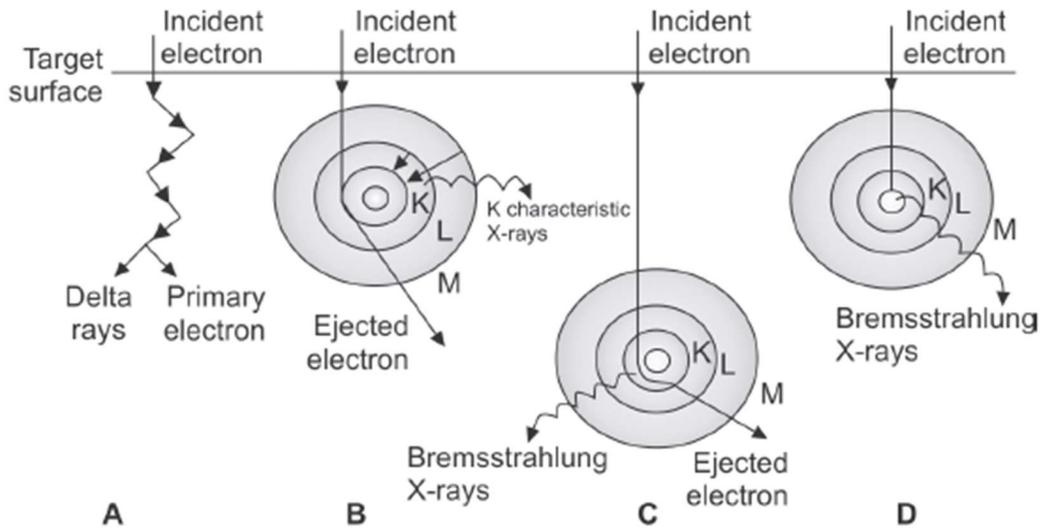


Figura 3: Interazione degli elettroni con gli atomi: (A) Trasferimento per collisione, (B) Radiazione caratteristica, (C) Interazione con il campo nucleare, (D) Interazione con nuclei

Il trasferimento per collisione domina il processo di interazione tra elettrone e materia (più del 99%) e produce sostanzialmente calore; nonostante ciò l'energia di radiazione è al 90% radiazione di bremsstrahlung.

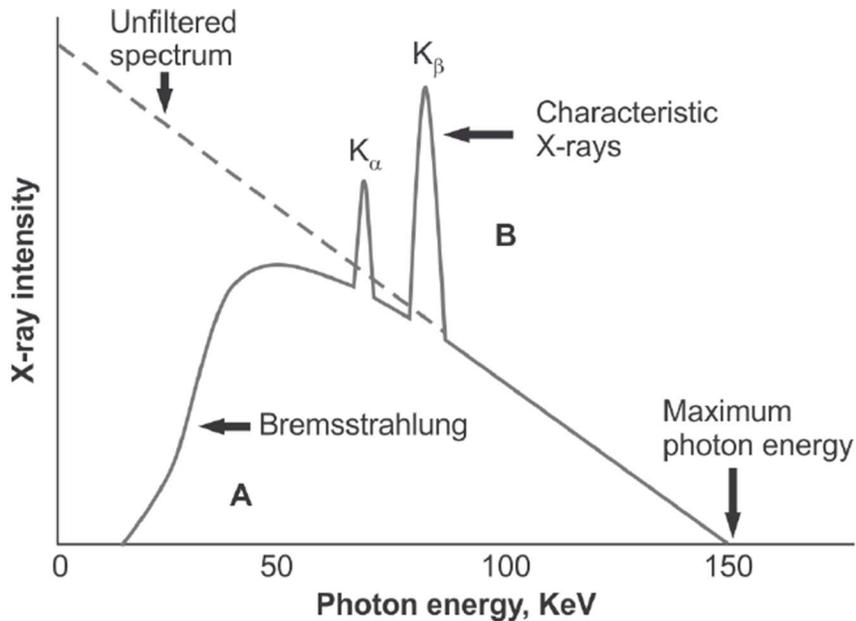


Figura 4: Spettro dei raggi X: (A) Bremsstrahlung, (B) Spettro caratteristico

Microscopicamente i processi appena descritti generano i raggi X, ma in ambito medico e scientifico è necessaria una macchina di generazione di raggi X che permette di regolare il tipo e la quantità di radiazioni.

Generalmente essa è composta da un tubo radiogeno che contiene un catodo, potenziale negativo, e l'anodo, potenziale positivo; tra anodo e catodo viene applicata una elevata differenza di potenziale elettrico. Il catodo è composto da un filamento riscaldato da una corrente di accensione per effetto Joule ($I = 50 - 1200 \text{ mA}$) e sia il catodo che l'anodo sono costituiti da materiali con punti di fusione molto alti, come il tungsteno (W) o il molibdeno (Mo).

Il passaggio di corrente nel catodo provoca, per eccitazione termica, un'emissione di elettroni da catodo ad anodo; l'alto voltaggio applicato (20-200 kV) tra anodo e catodo accelera questo fenomeno aumentandone sia la velocità che l'energia. Quando gli elettroni colpiscono l'anodo avviene una brusca decelerazione, l'energia degli elettroni viene ceduta e convertita in raggi X (1%) e calore (99%). Il fascio di raggi X generato passa attraverso la finestra del tubo e viene indirizzato verso l'oggetto sottoposto ad analisi. Poiché in aria gli elettroni verrebbero normalmente rallentati e deviati, il catodo e l'anodo si trovano in un bulbo di vetro.

Aumentando la corrente nel filamento, aumenta il numero di elettroni che possono migrare all'anodo e quindi anche l'intensità dei raggi X, mentre non cambia la loro banda (ovvero λ_{min}). Possiamo dire che, in generale, la corrente iniettata influenza la quantità di raggi X.

Invece, aumentando la tensione tra anodo e catodo, aumenta la banda dei raggi X e quindi varia sia la quantità che la qualità dei raggi X. In particolare, il voltaggio applicato e la λ_{min} sono legati dalla legge di Duane e Hunt:

$$\lambda_{min} = \frac{12.4}{V}$$

Le radiazioni ad alta energia riescono a penetrare più facilmente attraverso il materiale rispetto a quelle a minor energia, ma si formano con minore probabilità. Queste radiazioni inoltre non devono essere troppo elevate da ionizzare troppo il nostro corpo.

Per garantire una migliore dissipazione del calore viene utilizzato un anodo rotante. L'anodo ha la forma di un disco a faccia inclinata ed è ruotato da un motore elettrico. Questo riscalda non solo un singolo punto, ma un'intera sezione circolare e poiché gli elettroni distruggono piccole parti dell'anodo, questa distribuzione aumenta la sua durata d'impiego.

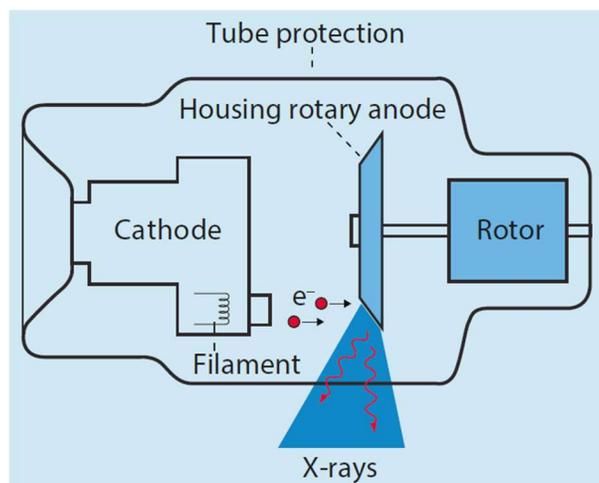


Figura 5: Struttura schematica di una sorgente di raggi X

2.2.2: ASSORBIMENTO DELLA RADIAZIONE NELLA MATERIA:

Una generica radiazione, quando passa attraverso un tessuto viene deviata e assorbita e questo ne determina l'attenuazione. Questo processo viene descritto dalla legge di Lambert-Beer:

$$I = I_0 e^{-\mu x}$$

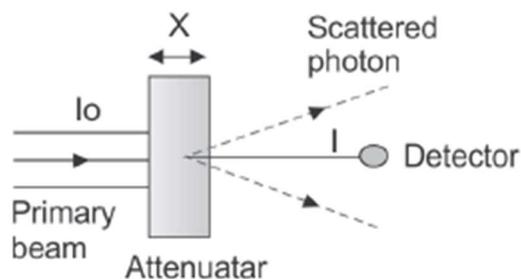


Figura 6: Attenuazione di una porzione di materia

Dove I è il numero dei fotoni trasmittenti, I_0 è il numero dei fotoni incidenti e μ è il coefficiente di attenuazione lineare che viene calcolato in cm^{-1} . Da questa formula si nota come l'intensità della radiazione decresce esponenzialmente man mano che la propagazione viaggia nel tessuto. In generale l'interazione tra fotone e gli atomi (elettroni) fa rimuovere il fotone dal suo fascio provocandone una attenuazione.

Il coefficiente lineare di attenuazione dipende dalla densità del materiale, dal suo numero atomico e dall'energia dei fotoni:

$$\mu = \mu(\rho, Z, E)$$

Questo coefficiente lineare è definito per una radiazione monoenergetica, composta da fotoni con la stessa energia, e per un materiale omogeneo, ovvero con la stessa densità e con lo stesso numero atomico. I raggi X, però, sono radiazioni polienergetiche quindi, la costante di assorbimento non può essere uguale in tutto il materiale. Data la finalità di analisi della formazione dell'immagine, per risolvere questo problema è stata necessaria formulare la seguente ipotesi di partenza: considerare il raggio catodico composto da fotoni ad un'unica frequenza (raggio monoenergetico) e che nella sua propagazione possa incontrare materiali diversi.

I raggi X emessi dal tubo radiogeno sono attenuati da tessuti come ossa oppure tessuti molli come gli strati della cute con le loro rispettive densità secondo la legge di Lambert-Beer. L'immagine della radiazione avrà diverse tonalità di grigio in base alle diverse attenuazioni. Quanto più energetica è la radiazione dei fotoni, tanto più debole è il contrasto tra le tonalità di grigio dato che l'attenuazione diminuisce con l'aumentare dell'energia del fascio.

Le interazioni a livello strutturale possono essere eseguite da quattro meccanismi: scattering coerente o Rayleigh, scattering Compton, assorbimento fotoelettrico e produzione di coppia. In particolare, lo scattering Compton e l'assorbimento fotoelettrico sono le due principali interazioni in diagnostica medica.

- Scattering coerente o Rayleigh: il fotone interagisce con l'elettrone di un atomo eccitandolo. L'atomo eccitato rilascia energia in eccesso come raggi X scattered che hanno sia la stessa lunghezza d'onda dei fotoni incidenti, sia la stessa energia, ma con una diversa traiettoria; il fotone viene dunque deviato senza perdere energia, in questo modo

non viene espulso e non avviene la ionizzazione. La sua attenuazione è trascurabile e dipende da:

$$\mu_{Ray} \approx \rho Z^2 E^{-1}$$

- Scattering Compton: un fotone interagisce con un elettrone di valenza di un atomo ionizzandolo. A causa di questa interazione il fotone perde energia, la sua frequenza si riduce e la sua traiettoria cambia. La gran parte di questa energia viene impiegata per liberare l'elettrone di valenza (processo chiamato liberazione dell'elettrone di Compton). In questo caso l'attenuazione è frequente ad alte energie ed è poco legata a Z secondo questa relazione:

$$\mu_{Comp} \approx \rho Z E^{-1}$$

In particolare, questa interazione è predominante in diagnostica per i tessuti molli (100 keV – 10 MeV) e di conseguenza lo è per i sarcomi localizzati in questa tipologia di tessuti. Lo scattering Compton inoltre causa radiazione diffusa.

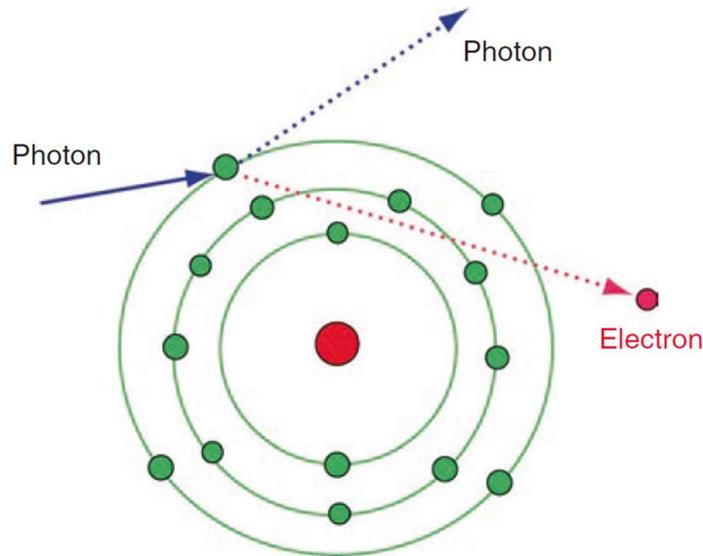


Figura 7: Scattering Compton

- Assorbimento fotoelettrico: un fotone interagisce con un atomo facendo allontanare un elettrone dell'orbitale K, o anche orbitali più esterni, escluso quello di valenza. L'elettrone liberato possiede la stessa energia del fotone incidente ed essa deve superare l'energia di legame che unisce elettrone e nucleo. L'elettrone liberato, ovvero il foto-elettrone, genera

una lacuna nell'atomo che viene riempita da uno degli elettroni di un orbitale più esterno; la differenza delle energie di legame genera la radiazione caratteristica. Il foto-elettrone ha energia cinetica pari all'energia del fotone meno l'energia di legame dell'orbitale e continuando il suo viaggio, interagisce con la materia contribuendo agli effetti nocivi della radiazione sui tessuti. Il fenomeno di attenuazione è maggiore a bassa energia, < 100 keV, e legato a Z secondo la seguente relazione:

$$\mu_{photo} \approx \rho Z^3 E^{-3}$$

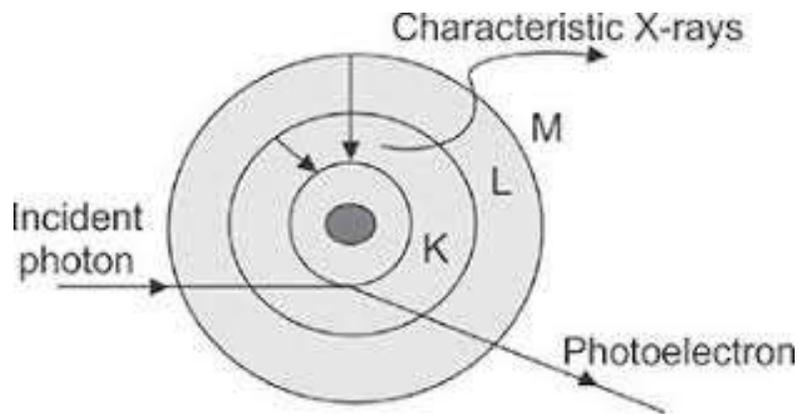


Figura 8: Assorbimento fotoelettrico

- Produzione di coppia: quando l'energia dei fotoni supera i 1022 keV, ovvero la soglia del processo, esso passa vicino al nucleo e forma una coppia di elettroni di segno opposto (un elettrone, di carica negativa, e un positrone, di carica positiva). L'energia del fotone viene equamente distribuita sotto forma di energia cinetica tra le due particelle della coppia e il nucleo atomico rimane invariato.

Le particelle di coppia dissipano entrambe la loro energia cinetica in ionizzazione ed eccitazione degli atomi della materia. Il loro destino però è diverso: mentre l'elettrone, esaurita la sua energia cinetica, entra a far parte della popolazione degli elettroni liberi o legati negli atomi, il positrone si combina con un elettrone annichilendosi. Le due particelle scompaiono e la loro massa è convertita in due fotoni aventi ciascuno un'energia di 0,511 MeV ed emessi, per il principio della conservazione della quantità di moto, in direzione opposta. La produzione di coppia è un processo in cui avviene un completo assorbimento, quindi tutta l'energia del fotone originario viene trasformata. Il suo coefficiente di attenuazione (μ_{π}) è proporzionale a Z^2 . Questo tipo di processo è

molto importante nella radioterapia ad altissimo voltaggio, ma ha meno rilevanza nella radiologia diagnostica.

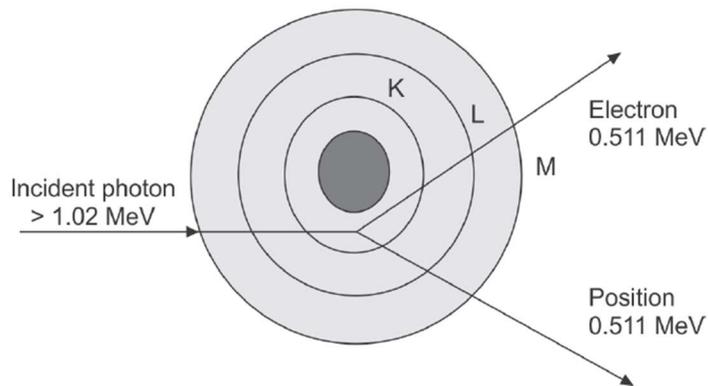


Figura 9: Produzione di coppia

Il coefficiente totale della radiazione è dato quindi dalla seguente relazione:

$$\mu_{tot} = \mu_{Comp} + \mu_{Photo} + \mu_{\pi}$$

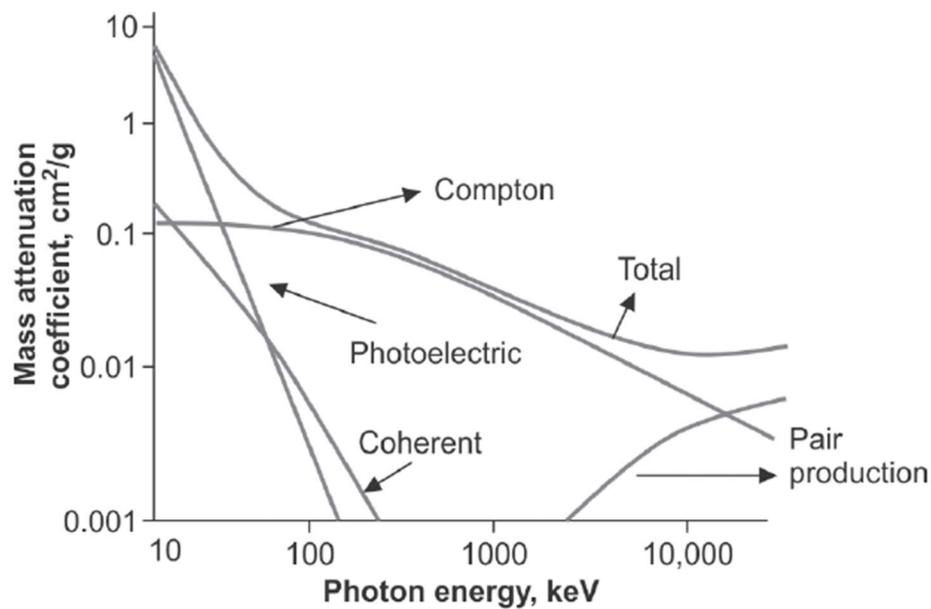


Figura 10: Coefficiente di attenuazione di massa in funzione dell'energia dei fotoni

Il grafico considera sull'asse delle ordinate il coefficiente di attenuazione di massa che è dato dal rapporto tra il coefficiente lineare di attenuazione e la densità; la sua unità di misura è cm^2/g .

3. PRINCIPI E MECCANISMI DELLA RADIOTERAPIA:

La radioterapia è un'importante terapia usata per trattare pazienti affetti da cancro ed è una tecnica tenuta molto in considerazione in oncologia medica. Essa è stata inizialmente sviluppata in concomitanza con la radiologia diagnostica, ma successivamente si è evoluta separatamente. Attualmente, più del 50% dei pazienti affetti da cancro vengono sottoposti a radioterapia nel corso del loro trattamento. Nel 75% dei casi la radioterapia viene utilizzata con intento curativo (terapia definitiva), mentre i pazienti con malattie incurabili ricevono cicli di terapia più brevi per alleviare i dolori dovuti al cancro; queste terapie palliative sono progettate per ridurre al minimo gli effetti collaterali acuti.

Gli effetti collaterali acuti delle RT sono spesso più contenuti della chemioterapia o della chirurgia radicale. Sebbene la RT possa essere utilizzata da sola, è spesso utilizzata in concomitanza con la chirurgia e/o la chemioterapia in un regime multimodale che beneficia dei vantaggi unici di ciascuna modalità.

Queste terapie impiegate in modalità combinata corrono il rischio di una maggiore tossicità a causa degli effetti collaterali di ciascun trattamento; quindi, devono essere attentamente progettate e testate negli studi clinici.

La radioterapia utilizza radiazioni ionizzanti con l'obiettivo di fornire determinate dosi di radiazione alle cellule tumorali per portarle a morte cellulare e contemporaneamente minimizzare la dose agli organi sani circostanti.

Come già visto in precedenza, a livello atomico la radiazione ionizzante ionizza gli atomi liberando gli elettroni dalle loro orbite. Invece, a livello cellulare l'effetto più importante che viene provocato sono le rotture nel DNA impedendo la riproduzione alle cellule. I meccanismi di riparazione del DNA nelle cellule normali riparano quasi tutti questi danni, ma tale recupero è più difficile per le cellule tumorali.

Gli effetti collaterali della radioterapia possono essere incisivi nel corpo umano ed è essenziale riconoscere il giusto compromesso tra la maggior dose somministrabile e i minori danni ai tessuti, così da garantire un buon risultato in ambito terapeutico senza però ledere ai tessuti circostanti.

Inoltre, i diversi tipi di cancro reagiscono diversamente alla radioterapia, in particolar modo, i sarcomi, oggetto di discussione della tesi, sono relativamente “radioresistenti”. In questi casi la radioterapia è ancora utilizzata come coadiuvante alla chirurgia, che invece rimane la modalità curativa primaria.

3.1 STORIA DELLA RADIOTERAPIA:

La storia della radioterapia ha inizio con la scoperta dei raggi X avvenuta nel 1895 da parte del fisico Roentgen. Successivamente, nei primi anni del ‘900 si cercò di utilizzare la radiazione in ambito medico e venne ideata la radioterapia esterna, una procedura terapeutica in cui la sorgente di radiazione è posta ad una certa distanza dal paziente.

Nel 1898 si raggiunse un’altra tappa importante: Marie Curie scoprì gli elementi radio e polonio e le loro caratteristiche come isotopi radioattivi. Questa scoperta decretò l’inizio di una nuova era nella storia della radioterapia. In seguito, Ernest Besnier ipotizzò che questi elementi radioattivi potevano essere usati come i raggi X per ottenere effetti terapeutici, ma, era importante tenere d’occhio i loro effetti negativi. A differenza dei raggi X, i cui tubi erano soggetti a fluttuazioni della potenza e ad altri inconvenienti tecnici, le sorgenti compatte di radio erano capaci di fornire una radiazione che non variava e che era capace di penetrare i materiali e quindi adatta per applicazioni mediche. Questo ha segnato l’inizio della brachiterapia, cioè del trattamento in cui la sorgente della radiazione è posizionata vicino o addirittura all’interno del volume trattato.



Figura 11: Vari composti industriali che includono il radio dall’inizio del ventesimo secolo

Le maggiori problematiche che hanno dovuto affrontare i tecnici in ambito radioterapeutico sono state: il dosaggio della radiazione e la durata del trattamento.

Le prime applicazioni terapeutiche dei raggi X erano caratterizzate dall'assenza di informazioni sulla dose da somministrare ai pazienti, a differenza della terapia con il radio dove invece era possibile fare una stima quantitativa dell'irraggiamento (essa si basava sulla quantità di radio presente nella sorgente utilizzata).

Agni inizi del '900 il radiologo Freund fu il primo ad applicare una terapia basata su raggi X a una bambina e dato che a quell'epoca non c'erano dispositivi in grado di controllare la dose assorbita Freund controllò la sua salute ad occhio, giorno per giorno. Questa terapia ebbe successo soprattutto grazie all'utilizzo di schemi di frazionamento per le basse dosi fornite dai tubi a raggi X disponibili a quel tempo.

Dai risultati ottenuti da Freund, Claude Regaud ottenne esiti migliori dopo aver esteso il periodo di trattamento e ridotto la dose per frazione. Nel 1918 questa esperienza fu rafforzata da Friedrich e Krönig. Nel 1932 il radioterapista Coutard decretò come il miglior utilizzo della terapia era tramite trattamenti frazionati e nel 1935 gli ospedali iniziarono a seguire questo piano di trattamento.

D'altra parte, tra il 1950 e gli inizi degli anni '80, nel campo della radioterapia esterna si comincia ad utilizzare macchine per terapia al cobalto sostituendo il radio. Questo tipo di macchine consentivano il trattamento di tumori più profondi e "difficili" mentre i raggi X all'epoca consentivano solo il trattamento di tumori superficiali. Nonostante questo tipo di tecnica sia più economica e semplice delle altre, essa aveva diversi svantaggi tra cui la necessità di rimpiazzare la sorgente ogni 5 anni, i problemi legati alla sicurezza dovuta all'emissione della radiazione e dovuta alla dose variabile provocata dal decadimento del radioisotopo.

Successivamente, in Europa si diffondono gli acceleratori lineari (LINAC): queste macchine emettono radiazioni a raggi X ad alta energia senza impiegare sorgenti radioattive. La calibrazione di questo tipo di apparecchiature avviene attraverso la dosimetria di base.

A partire dagli anni '70, la progettazione delle macchine per trattamenti radioterapici si sviluppò grazie alla crescita delle capacità di calcolo e l'avvento di nuove tecniche per il trattamento di immagini. Le macchine radioterapeutiche dovettero operare ad un livello di energia sempre più alto poiché per irraggiare tumori profondi erano richiesti voltaggi più alti. Oggi è possibile modulare l'intensità e la direzione del fascio in base a forma, posizione e volume del tumore, ma

anche dei tessuti che lo circondano. Tra queste tecniche possiamo annotare la radioterapia tridimensionale conformazionale (3D-CRT), in cui la distribuzione tridimensionale della dose viene valutata sia al tumore che agli organi critici, la radioterapia a modulazione di intensità (IMRT), che permette di variare l'intensità della dose all'interno della stessa zona tumorale, e la radioterapia guidata da immagini (IGRT), in cui si risolve il problema della variazione del tumore nel tempo.

L'obiettivo che guida il miglioramento tecnologico delle macchine radioterapeutiche è semplice: a parità di radiazioni che colpiscono il tumore, ridurre quelle che giungono ai tessuti sani per ridurre gli effetti indesiderati della terapia.

3.2 TECNICHE DI SOMMINISTRAZIONE DELLA RADIOTERAPIA:

Ora ci occuperemo delle analisi delle diverse tecniche di somministrazione della radioterapia; innanzitutto possiamo suddividerle in due principali categorie: radioterapia a fasci esterni (EBRT) e brachiterapia, in uso da oltre un secolo.

La radioterapia a fasci esterni (EBRT) utilizza fasci di raggi X o fasci di particelle subatomiche, erogati da una macchina posizionata a una certa distanza (tipicamente un metro) dal paziente.

La tecnica EBRT, chiamata anche teleterapia, viene utilizzata nell'85% dei casi e può essere effettuata in diversi modi: attraverso un fascio di fotoni, un fascio di elettroni e un fascio di un insieme di particelle come protoni, neutroni e ioni pesanti.

Il trattamento maggiormente utilizzato è il fascio di fotoni, il quale viene effettuato attraverso tre tipi di macchine per trattamento: unità di raggi X, LINAC, e unità di radioisotopi (in cui viene principalmente usato il ^{60}Co).

I LINAC sono macchinari molto complessi e parecchio grandi tali da occupare, quasi interamente, una stanza ospedaliera. In particolare, i LINAC moderni usano trattamenti con fasci di energie di ordine del MeV. Essi riescono a raggiungere tumori più profondi delle convenzionali unità di raggi X, le quali hanno solo un effetto superficiale.

Nei LINAC gli elettroni vengono generati nell' "electron gun" e vengono accelerati all'interno di bobine, chiamate acceleratori di onde guida, costituiti da una serie di dischi con al centro un foro

circolare. In particolare, gli elettroni passano attraverso questi fori grazie a un campo elettrico oscillatorio supportato da un generatore a radio-frequenze. Ad un certo punto gli elettroni accelerati collidono con un bersaglio, allineato con il paziente, e si formano raggi X o elettroni ad alta energia. Prima di interagire con il paziente, essi si abbattono in un collimatore, in grado di assorbire i fotoni che non si muovono nella direzione del fascio utile.

Tipicamente i fotoni, ovvero raggi X ad alta energia, penetrano in profondità e superficialmente, gli strati come la pelle, ricevono una dose molto più bassa, riducendone la tossicità. Contemporaneamente, gli elettroni ad alta energia trasferiscono la loro energia a tessuti di piccolo spessore (1/2 cm), essi quindi possono essere utilizzati in particolare per la cura di tumori molto superficiali, quasi esclusivamente dermatologici.

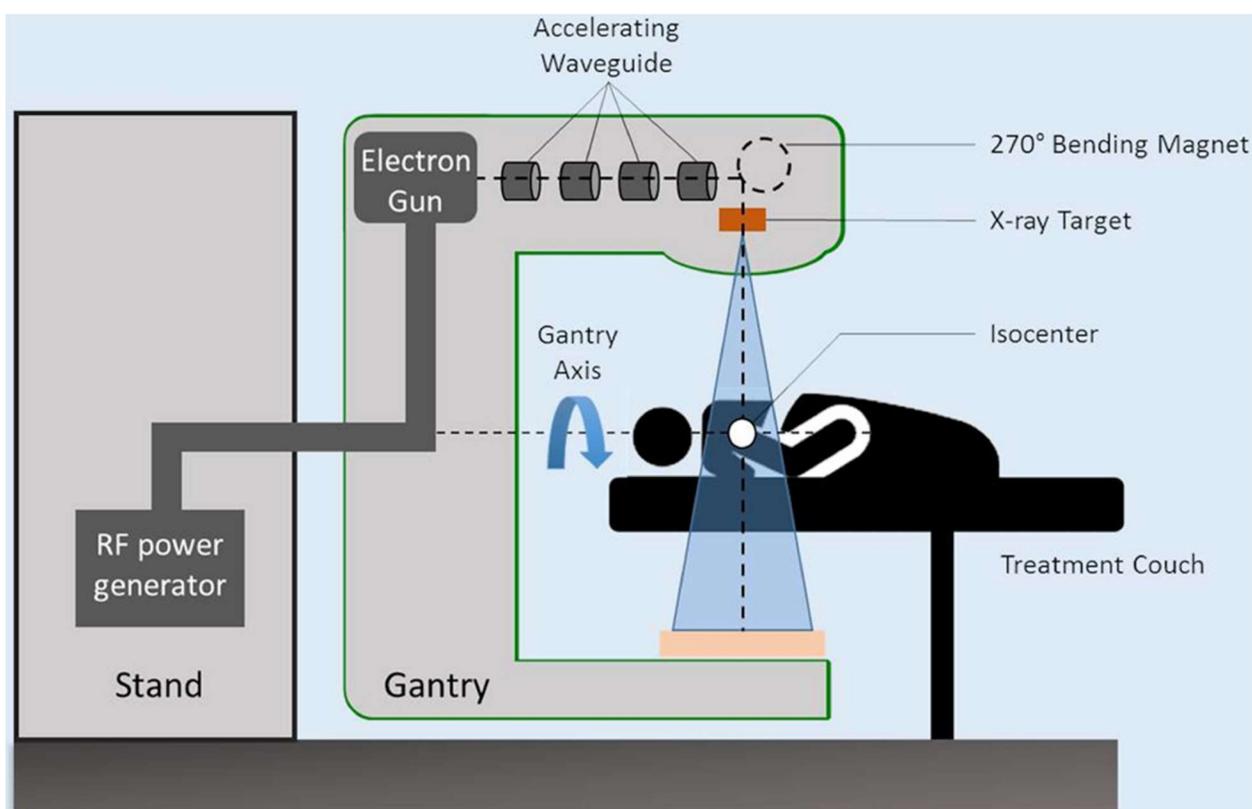


Figura 12: Schema di funzionamento di un LINAC

Una forma di radioterapia intraoperatoria (IORT=Intra Operative Radio Therapy) utilizza un LINAC in miniatura, quindi con la possibilità di essere trasportato e in grado di eseguire il trattamento direttamente in sala operatoria. La IORT consiste nella somministrazione di una dose

di radioterapia durante l'intervento chirurgico di escissione del tumore (con il paziente in anestesia); il vantaggio è quello di concentrare il fascio di radiazioni direttamente sulle strutture critiche senza colpire i tessuti sani contigui e di poter incrementare il dosaggio nei punti dove il chirurgo ritiene vi possano essere maggiori rischi di un margine inadeguato.



Figura 13: LINAC di elettroni dedicato alla IORT

In confronto all'unità ^{60}Co , che fornisce un'energia di raggi γ a 1,25 MeV, i LINAC possono fornire una terapia con un fascio di elettroni di ordine dei MeV e una terapia a raggi X ad ampia gamma di energia. Nonostante ciò ci possono essere dei casi in cui viene utilizzata l'unità ^{60}Co perché a basso prezzo, semplice nel design e facile da usare rispetto a un LINAC.

Nella brachiterapia la sorgente di radiazione è impiantata direttamente nel volume considerato (radioterapia interstiziale) o su un bersaglio (radioterapia intracavitaria); la distanza tra la sorgente della radiazione e il corpo deve essere minore di 10 cm. Gli impianti possono essere temporanei, cioè il trattamento ha una durata specifica, oppure permanenti, quindi fino al decadimento della sorgente.

Il trattamento intracavitario è sempre temporaneo, ha una certa durata e le sue sorgenti si trovano all'interno di cavità corporee vicine al tumore; mentre il trattamento interstiziale può essere temporaneo o permanente e le sue sorgenti sono impiantate all'interno del volume del tumore.

La brachiterapia migliora la somministrazione della dose al volume di nostro interesse, ma questa terapia ha delle limitazioni; può essere utilizzata solo se il tumore è piccolo e se è ben

posizionato. Proprio per questo motivo viene utilizzata solo il 10-20% nelle tecniche radioterapeutiche.

Le sorgenti della brachiterapia sono solitamente incapsulate; esse servono per contenere la radioattività e fornire rigidità alla sorgente. La radiazione della brachiterapia sono costituite da: raggi γ , il componente più importante, i raggi X caratteristici e la radiazione di bremsstrahlung.

Le capsule inerte, ovvero piccoli applicatori di plastica, vengono collocati perpendicolarmente alla zona di interesse e solo successivamente viene caricata la sorgente radioattiva, in modo tale da migliorare la pianificazione della radioterapia. Questa procedura, chiamata afterloading remoto, consente di eliminare gli effetti della radiazione sui medici e sul personale coinvolto nel trattamento del paziente dato che viene controllata da una distanza abbastanza grande. L'isotopo radioattivo comunemente utilizzato è l'Iridio 192, ma in casi particolari può essere impiegato lo Iodio 125.

I trattamenti brachiterapici possono avere un rateo di dose (dose erogata per unità di tempo) variabile, poiché è direttamente relazionato al tipo di radioisotopo utilizzato. Esistono due modalità:

- Low dose rate (LDR): in cui si impiegano preparati radioattivi di bassa attività che erogano un rateo di dose di 10-15 Gy nelle 24 ore;
- High dose rate (HDR): quando si impiegano preparati radioattivi di alta attività che erogano un rateo di dose di circa 1 Gy al minuto.

3.3 RISCHI ED EFFETTI INDESIDERATI:

Come ogni terapia, anche la radioterapia ha effetti che possono essere negativi sul paziente che dipendono da più fattori: sede, volume irradiato, tecnica utilizzata, dose totale e suo frazionamento, età del paziente, terapia concomitante e biologia del tessuto coinvolto. Gli effetti collaterali si possono suddividere in acuti, i quali si verificano durante il trattamento e fino a circa 3 mesi dopo la fine dello stesso, e tardivi. In generale l'obiettivo del radioterapista è di causare conseguenze tardive di rilievo in meno del 5% dei soggetti irradiati.

L'effetto negativo più comune legato alla radioterapia è la stanchezza, seguita dal dolore, dalla nausea e dal vomito.

La tossicità acuta è collocata soprattutto sulla pelle, provocando dermatite, la quale include di conseguenza eritemi e l'esfoliazione secca e/o umida. L'irradiazione della testa e del collo può causare mucosità e perdita dei capelli; in questa zona la pelle irritata potrebbe non fare ricrescere mai più i capelli (a differenza della chemioterapia dove invece ricrescono dopo 6 mesi dal trattamento).

L'irradiazione di zone dell'intestino può causare diarrea, nausea e vomito, invece per quanto riguarda gli effetti sul parenchima polmonare, c'è un minimo rischio di riscontrare la polmonite. Questo rischio è direttamente proporzionale al volume del polmone irradiato, alla dose cumulativa erogata, al frazionamento e alla eventuale chemioterapia concomitante. Infine l'irradiazione di ampie aree ossee può portare a soppressione del midollo, neutropenia e consecutivo aumento di infezioni (sia batteriche che fungine).

Gli effetti collaterali a lungo termine, ovvero la tossicità tardiva, iniziano già dopo 6 mesi del trattamento e continuano a peggiorare nel corso degli anni. A lungo andare la pelle può avere numerosi effetti tardivi: cambiamenti della pigmentazione, teleangectasie, perdita definitiva di capelli, fino ad arrivare all'atrofia ed alle ulcerazioni. In presenza di chemioterapia coadiuvante, nei trattamenti radioterapeutici di testa e collo si possono riscontrare l'esofagite ma anche tossicità alle prime vie digestive derivante dai danni alle ghiandole salivari. Un'altra forma di tossicità tardiva è il risultato degli effetti a lungo termine delle rotture del DNA che porta a cambiamenti neoplastici ma anche a tumori secondari.

I pazienti con il maggior grado di rischio sono quelli trattati con una total body irradiation.

Tutti questi effetti sembrano essere in sinergia con altri fattori di rischio, quindi devono essere attentamente controllati. La manipolazione del dosaggio, la pianificazione del trattamento e l'accuratezza del volume selezionato sono tutte azioni che riducono questi effetti collaterali. L'errore potenziale in radioterapia è alto, in quanto l'intero processo è molto complesso e comporta una serie di meccanismi che devono essere in grado di lavorare perfettamente in sintonia. La stessa interazione tra diversi operatori sanitari che collaborano a livello altamente specialistico può di per sé essere fonte di errore.

Per una persona che lavora in un ospedale, all'anno in media la massima dose effettiva consentita, che comprende tutto il corpo umano, è di 20 mSv, mentre per una persona normale è

di un 1 mSv. Il Sv è l'unità di misura della dose equivalente, già precedentemente introdotta; dato che il Sv rappresenta una grande unità, le dosi per scopo pratico vengono rappresentate in mSv.

	Occupational exposure	Exposure to apprentices 16–18 years of age	Public exposure
Effective dose (whole body) (mSv)	20, averaged over five consecutive years 50 in a single year ^a	6	1, averaged over five consecutive years 5 in a single year ^b
Equivalent dose (eye lens) (mSv)	150	50	15
Equivalent dose (hands, feet, skin) (mSv)	500	150	50

^a Provided that the average effective dose over five consecutive years does not exceed 2 mSv/a.

^b Provided that the average effective dose over five consecutive years does not exceed 1 mSv/a.

Figura 14: Tabella riguardante il limite di dose annuale

Questa tabella è un riepilogo dei limiti di dose annuali secondo lo standard di sicurezza BSS, un'abbreviazione di International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, redatto dalla IAEA (International Atomic Energy Agency). Questi standard sono basati su raccomandazione dell'ICRP (International Commission on Radiological Protection).

4. APPLICAZIONE CLINICA:

Nel corso degli anni la radioterapia è diventata sempre più importante passando da trattamento palliativo a terapia fondamentale e in certi casi prioritaria di diverse malattie tumorali. In ambito clinico la RT viene somministrata in diversi momenti: preoperatoria o postoperatoria.

La scelta del timing della radioterapia e delle sue modalità di esecuzione devono essere attentamente controllate. Oltre al timing dell'applicazione, gli effetti collaterali rappresentano la vera differenza tra la radioterapia postoperatoria e preoperatoria. Le ferite acute sono più comuni con RT preoperatoria rispetto a quella postoperatoria, mentre la RT postoperatoria induce livelli più elevati di complicanze tardive quali edema, fibrosi e rigidità articolari, spesso irreversibili.

Attualmente la radioterapia preoperatoria viene ampiamente utilizzata, soprattutto nei casi in cui alla diagnosi non sia possibile eseguire un intervento chirurgico conservativo, quindi in caso di lesioni di grandi dimensioni o di lesioni in stretta vicinanza a strutture quali vasi e nervi, e ora ne analizzeremo i motivi. Essa utilizza una bassa dose totale, che garantisce un maggior risparmio dei tessuti sani e una riduzione di sequele tardive, consente di irradiare volumi più limitati rispetto alla postoperatoria, non è condizionata da eventuali ritardi di guarigione della ferita chirurgica e permette una maggiore morbilità postintervento. Dei possibili svantaggi possono essere dati dalla maggiore incidenza di complicazioni della ferita chirurgica.

La radioterapia preoperatoria ha le seguenti indicazioni:

- Nelle forme localmente avanzate, nel tentativo di diminuire le dimensioni della massa determina una migliore formazione di una pseudo-capsula, in grado di facilitare la successiva resezione e di ottenere una riduzione di cellule vitali all'interno della lesione neoplastica;
- Nel caso in cui si programmi l'escissione di un intero compartimento anatomico (es. quadricipite femorale, regione deltoidea) e vi sia la necessità di utilizzare lembi microchirurgici di copertura.

Nonostante ciò, la radioterapia postoperatoria trova ancora uno spazio di utilizzo, infatti essa viene applicata dopo l'intervento chirurgico e completa la chirurgia ampia o marginale.

I casi in cui viene applicata la chirurgia senza essere né preceduta né seguita da radioterapia sono i seguenti:

- Tumori di piccole dimensioni (pochi cm);
- Tumori di basso grado, superficiali (sovrafasciali)
- Tumori di basso grado, profondi (sottofasciali, intramuscolari) di dimensioni anche superiori a 5 cm, che siano stati operati con chirurgia ampia.

La brachiterapia, già analizzata precedentemente, può essere un valido supporto al trattamento, considerando che permette una somministrazione di dosi elevate riducendo al minimo l'esposizione dei tessuti sani. Può essere impiegata come trattamento esclusivo postoperatorio, come "boost" della EBRT preoperatoria, come possibile trattamento di recidive già trattate con EBRT e rioperate. Essa viene considerata come parte integrante del protocollo di trattamento, soprattutto nei casi in cui il tumore è piccolo, poiché aumenta nettamente le percentuali di controllo locale; nel caso di chirurgia con margini non adeguati il controllo locale sarebbe del 87-90% senza un aumento della tossicità.

Nel processo di cura del paziente, il radioterapista deve essere a conoscenza dell'anatomia, della patologia del particolare tumore e valutare l'utilizzo delle radiazioni, della loro dose e della tecnica di somministrazione. Inoltre si deve valutare anche la tipologia, definitiva o palliativa, e se essa sarà integrata con chirurgia e chemioterapia.

4.1 ANATOMIA E PATOLOGIA DEI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI:

In questa tesi, tra i diversi tumori, ho deciso di prendere in esame principalmente i sarcomi dei tessuti molli, e cercherò di analizzare e spiegare la loro particolare tecnica radioterapeutica. Come già introdotto inizialmente i sarcomi dei tessuti molli sono tumori particolarmente rari e la loro incidenza globale è intorno a 3-5 casi ogni 100.000 abitanti all'anno.

La prognosi di questo tumore è caratterizzata da un'ampia variabilità, che va da neoplasie indolenti a quelle molto aggressive. Il suo comportamento è stato classificato dall'OMS in tre categorie: benigni, intermedi (basso rischio di metastasi) e maligni (alto rischio di metastasi). Il termine "sarcoma" viene utilizzato per tumori con comportamento sia intermedio che maligno.

Le estremità inferiori sono le zone più colpite (45%), seguite dal tronco (30%), il quale comprende torace, addome, bacino, le regioni dei glutei, delle anche e le principali cavità corporee, poi le estremità superiori (15%) e infine la regione della testa e del collo (10%).

I sarcomi, nonostante la loro rarità, sono molto rilevanti dal punto di vista prognostico poiché, in una percentuale significativa dei casi, sono mortali, infatti quasi il 50% dei pazienti muore a causa di recidiva o metastasi entro 5 anni dalla diagnosi, nonostante il tumore sia stato trattato nelle migliori condizioni e con i migliori trattamenti.

I sarcomi possono presentarsi a qualsiasi età: negli adulti corrispondono all'1% di tutte le neoplasie adulte, mentre in età pediatrica il 12% di tutte le neoplasie pediatriche. Considerando tutte le età, i casi infantili rappresentano circa il 10-20% di tutti i casi.

Nella maggior parte dei casi il sarcoma si presenta come una massa palpabile e indolore. Generalmente, più è profonda la massa, maggiore è la dimensione raggiunta dal tumore prima di diventare sintomatico/evidente e, dunque, peggiore è la prognosi. Parlando di tumori benigni è molto probabile che essi abbiano una massa piccola (minore di 5 cm), morbida, superficiale e mobile.

La diagnosi, tra i diversi tipi di sarcoma nonché tra tumori benigni e maligni dei tessuti molli che originano dagli stessi tipi di cellule, è spesso difficile. Inoltre deve anche tenere conto di altre neoplasie, come quelle localizzate secondariamente nei tessuti molli, e tumori simili a sarcomi, così come altre neoplasie mesenchimali originate da cellule ematopoietiche o cellule presenti in specifici distretti corporei.

La patologia di questi tumori può essere molto diversa dato che questi si possono originare da qualsiasi sito del corpo e quindi possono coinvolgere diversi organi o strutture. Data la loro eterogeneità, gli STS sono classificati in base ai tessuti molli da cui hanno avuto origine: angiosarcoma, sarcoma epitelioidale, sarcoma sinoviale (SS), schwannoma maligno (tumori maligni della guaina dei nervi periferici, MPNST), sarcoma a cellule chiare, sarcoma pleomorfo indifferenziato (fibroistiocitoma maligno), tumore neuroectodermico, dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), liposarcoma, leiomiomasarcoma (LMS), rabdomiosarcoma (RMS), emangioperictoma, condrosarcoma mixoide, condrosarcoma sinoviale, tumori stromali gastrointestinali (GIST, i quali si sviluppano in tutti gli organi del tratto gastrointestinale, dall'esofago fino al retto).

In totale tre quarti dei sarcomi sono rappresentati da:

- **Sarcomi pleomorfi indifferenziati (fibroistiocitoma maligno):** Nella maggior parte dei casi si presentano con una massa indolore e si localizzano principalmente nell'estremità

inferiore, ma possono essere presenti anche nell'estremità superiore e nel retroperitoneo. Due terzi di questo tipo di sarcoma sono intramuscolari.

Si identificano numerose varianti di istiocitoma, ovvero: storiforme-pleomorfo (il più frequente), mixoide, a cellule giganti, infiammatorio, angiomatoide. La maggior parte delle varianti è aggressiva, può recidivare e risulta metastatica fino al 50% dei casi; fanno eccezione la variante angiomatoide, che è indolente, e le forme localizzate alla cute, che raramente si disseminano a distanza.

- **Liposarcoma:** è un tumore maligno del tessuto adiposo, presente maggiormente negli adulti e localizzato nella regione retroperitoneale, ovvero nella regione posta posteriormente al peritoneo parietale, e negli arti inferiori. Il liposarcoma presenta quattro forme base e ogni forma ha la sua morfologia, storia ed è differente nel genotipo e nel cariotipo. Possono svilupparsi come:
 1. Liposarcomi ben differenziati: generalmente sono profondi, indolori e la massa può crescere in maniera progressiva nel corso degli anni. Sono tumori localmente aggressivi senza metastasi;
 2. Liposarcoma dedifferenziato: abbastanza aggressivi e facilmente metastatizzanti;
 3. Liposarcomi mixoidi: essi coprono il 40% di tutti i liposarcomi e hanno un comportamento intermedio.
 4. Liposarcomi pleomorfi: sono tumori di alto grado. Costituiscono meno del 5% di tutti i liposarcomi e clinicamente, il 50% presenta metastasi polmonare nelle fasi iniziali.
- **Fibrosarcoma:** Il fibrosarcoma è un tumore raro, caratterizzato da una proliferazione maligna di fibroblasti a differenziazione variabile. Colpisce soggetti in età adulta e si localizza nei tessuti molli profondi di arti, tronco, testa e collo, ma anche nel retroperitoneo.
- **Leiomioma (LMS):** Questo tumore è caratterizzato dalla proliferazione di leiomiociti di qualsiasi grado di differenziazione. Si presenta in tutte le fasce di età e le sedi più frequenti sono la regione retroperitoneale e quella intraddominale. Altre aree includono il sistema gastrointestinale e l'utero. Generalmente sono resistenti alla radioterapia e alla chemioterapia. La prognosi del leiomioma dipende in maniera determinante dalla sede: i tumori superficiali sono in genere piccoli e hanno prognosi positiva, mentre quelli del retroperitoneo sono grandi, spesso non possono essere escissi

completamente e possono portare a morte per estensione locale e per diffusione metastatica.

- **Sarcomi sinoviali:** Questo tipo di tumore è caratterizzato dal fatto che la sua cellula d'origine è ancora incerta. Le sedi più frequenti sono le parti molle profonde poste in prossimità delle grandi articolazioni delle estremità. Quasi tutti sono ad alto grado.
- **Rabdomiosarcomi (RMS):** Sono i più comuni nell'infanzia e nell'adolescenza; il 35% è localizzato nella testa o nel collo, l'altro 35% è visibile nel tronco e nelle estremità, mentre il 30% si riscontra nell'apparato uro-genitale. Essi sono neoplasie aggressive, metastatizzano attraverso le vie venose e linfatiche del sistema e tendenzialmente presentano recidiva locale. Generalmente sono sensibili sia alla radioterapia sia alla chemioterapia; ciò nonostante, la chirurgia rimane la modalità primaria di trattamento per questo tipo di tumori. Hanno tre sottotipi:
 1. RMS embrionale: colpisce i neonati e i bambini;
 2. RMS alveolare: è più frequente nell'adolescenza e insorge in profondità nella muscolatura degli arti o nei seni paranasali;
 3. RMS pleomorfo: si osserva nelle persone oltre i 30 anni. Sono piuttosto rari e hanno la tendenza a insorgere nei tessuti profondi dell'adulto.
- **Tumori maligni della guaina dei nervi periferici (MPNST):** Questi tumori a base ectodermica hanno origine dalla guaina del nervo periferico. È il secondo tipo di sarcoma maggiormente presente in età pediatrica ed è localizzato principalmente nelle gambe e nella zona retroperitoneale. Tendono ad avere dimensioni maggiori e di grado elevato rispetto ad altri tipi di sarcomi.
- **Sarcoma epiteliale:** è un tumore raro localizzato soprattutto nell'avambraccio e nella mano. La prognosi di questa tipologia di tumore è grave: è a lento accrescimento, ma può spesso recidivare o metastatizzare anche a distanza di anni dalla diagnosi.

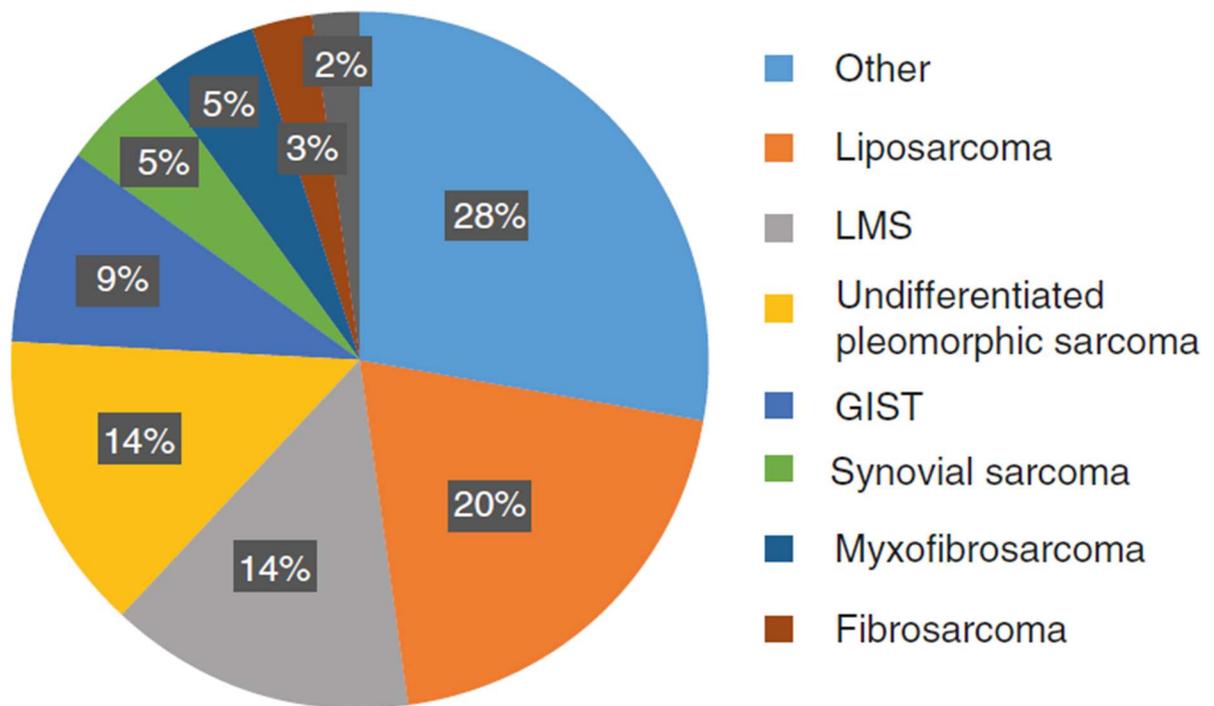


Figura 15: Distribuzione sottotipi STS (Management of Soft Tissue Sarcoma, General Description, second ed., 2016, p. 7, Brennan M, Antonescu C, Alektiar K, Maki R, Springer International Publishing Switzerland 2013, 2016)

A differenza dei carcinomi, raramente gli STS si riproducono per metastasi sui linfonodi (<5%), ad eccezione di alcuni sottotipi istologici, tra cui sarcoma sinoviale, rhabdomyosarcoma, sarcoma epitelioide, sarcoma a cellule chiare e angiosarcoma. Queste tipologie di sarcoma hanno una maggiore propensione alla diffusione linfatica.

4.2 EFFICACIA DELLA RADIOTERAPIA NEL CONTROLLO LOCALE DEI SARCOMI:

Agli inizi dell'oncologia i sarcomi venivano trattati solo con la chirurgia radicale, applicata tramite amputazione (nei casi di sarcomi delle estremità). Con questo approccio il controllo locale era eccellente, ma con un tasso di metastasi elevato e con un livello di recidività uguale a quello pre-trattamento.

Dato che in oncologia, oltre al controllo del tumore, gli altri due obiettivi sono la salvaguardia degli arti e il calo della dose durante il trattamento, l'amputazione fu sostituita con un'altra tecnica terapeutica. A partire dagli anni '80, si cominciò ad usare la chirurgia di risparmio degli arti associata alla radioterapia a fasci esterni.

Al giorno d'oggi, il controllo locale del tumore può essere ottenuto autonomamente tramite la radioterapia ma richiede un trattamento aggressivo con elevate dosi di radiazione, comportando un maggior rischio di tossicità, acuta o tardiva. Nei casi in cui i pazienti presentano una patologia localmente avanzata, dove la chirurgia non è possibile o non è praticabile, la radioterapia è utilizzata come trattamento primario. In particolare essa non può compensare una resezione chirurgica inadeguata dato che la recidività locale non diminuisce nonostante l'aggiunta della radioterapia. Gli effetti di questo trattamento non influiscono sull'incidenza delle metastasi a distanza e sulla sopravvivenza globale dalla malattia.

La profondità e la massa del tumore influiscono sull'efficacia della radioterapia, al contrario del grado dei tumori. Nel nostro caso specifico, la radioterapia viene raccomandata per i sarcomi costituiti da lesioni ad alto e basso grado, più grandi di 5 cm e con margini positivi (i margini positivi indicano la presenza di cellule tumorali nel corpo anche dopo la procedura chirurgica).

In generale la dose consigliata è di 45-50 Gy nell'arco di 4-6 giorni e il trattamento radioterapeutico è associato a una minore incidenza di recidiva locale. Il dosaggio necessario è strettamente legato al numero delle cellule tumorali, infatti maggiori sono le cellule colpite maggiore è il dosaggio.

La brachiterapia viene principalmente utilizzata per pazienti con lesioni ad alto grado e come per la radioterapia a fasci esterni non sortisce alcun beneficio nel controllo delle metastasi a distanza e, quindi, sulla sopravvivenza globale. Questa metodica può essere utilizzata da sola o in combinazione con la radioterapia convenzionale (EBRT), con un controllo locale che può arrivare fino al 90%. Nei casi in cui viene utilizzata la brachiterapia come un "boost" dopo un ciclo di EBRT, in generale si utilizzano dosi comprese tra 15-25 Gy e il trattamento inizia non prima di 5 giorni dalla chiusura della ferita.

Le moderne tecniche di RT (IMRT,IGRT) riducono le complicazioni nella guarigione della ferita per la radioterapia preoperatoria, mentre per la radioterapia postoperatoria si riduce il rischio di tossicità tardiva.

La radioterapia da sola è molto meno efficace nel controllo locale del tumore rispetto alla combinazione di radioterapia, chirurgia e chemioterapia.

Il timing della radioterapia viene valutato per ogni quadro clinico del paziente. I vantaggi della radioterapia pre-operatoria sono principalmente la possibilità di utilizzare una dose più limitata di radiazioni con volumi di trattamento più piccoli e maggiormente centrati sulla lesione. Però, è necessaria una maggiore cura da parte del chirurgo nell'esecuzione dell'intervento, nell'emostasi (l'arresto del sanguinamento da un vaso sanguigno danneggiato) e nella chiusura della ferita, che deve essere accurata e non deve presentare tensioni. Utili, per prevenire queste complicazioni, sono i lembi di chirurgia plastica, i quali sono generalmente danneggiati dalla radioterapia postoperatoria.

Invece, la radioterapia postoperatoria fornisce ai medici importanti considerazioni patologiche sul campione chirurgico (come lo stato dei margini microscopici e la classificazione istologica del tumore) che non sono disponibili con l'approccio pre-operatorio. In particolare, la radioterapia postoperatoria non conferisce un beneficio in termini di recidiva locale quando è applicata ai tumori trattati con margini chirurgici ampi o <5 cm.

Per la radioterapia preoperatoria il dosaggio consigliato dalle linee guida è di 50 Gy in 25 frazioni (da 5-6 settimane) più 10-16 Gy di dose come "boost" postoperatorio. L'indicazione principale per l'utilizzo della radioterapia preoperatoria è la contiguità del tumore con le strutture critiche dell'arto (vasi, nervi, osso) dove il margine chirurgico risulta molto vicino alla pseudocapsula della neoplasia ed è necessario un trattamento locale che permette un teorico ampliamento della qualità del margine chirurgico.

A differenza di altri tumori maligni, la radioterapia preoperatoria (ma anche la chemioterapia) di solito porta al restringimento del sarcoma dei tessuti molli (con alcune eccezioni come il mixoide, il liposarcoma e il GIST); al contrario, fino al 30% dei sarcomi aumenta di dimensioni (al massimo aumenta del 10%) e questo non è associato a risultati di sopravvivenza peggiori.

La IORT può sostituire la radioterapia post-operatoria, riducendo le sequele tardive del trattamento convenzionale e aumentando il controllo locale. In generale la IORT permette un ottimo controllo locale anche nei casi con margini chirurgici dubbi, presenta complicazioni accettabili, evita ulteriori trattamenti post-operatori per il paziente e ha un'ottima "compliance" con la chemioterapia.

Nei sarcomi delle estremità, la radioterapia è considerata per tumori ad alto grado, profondi e larghi (>5 cm); l'eccezione può essere una neoplasia confinata in un compartimento muscolare e trattata con una resezione.

Per quanto riguarda i sarcomi retroperitoneali, essendo adiacenti a numerose strutture critiche, si tende a preferire la radioterapia preoperatoria a quella post operatoria. Organi come il midollo spinale, i reni, il fegato e l'intestino limitano le dosi, risultando inferiori a quelle generalmente considerate appropriate per i sarcomi dei tessuti molli.

Invece, i sarcomi della parete toraco-addominale, generalmente vengono trattati con gli stessi principi utilizzati per i sarcomi delle estremità.

4.3 COMBINAZIONI DI RADIOTERAPIA CON ALTRI APPROCCI TERAPEUTICI (CHIRURGIA, CHEMIOTERAPIA):

Il principio chiave nell'approccio a questi tumori è un'ampia escissione radicale, ovvero una tecnica chirurgica di risparmio degli arti che consiste nella rimozione della massa neoplastica insieme a 1-2 cm di margini sani in tutte le direzioni attorno al tumore. Per i sarcomi delle estremità (ma anche per i sarcomi della parete toraco-addominale) un'escissione ampia può talvolta richiedere una resezione compartimentale (cioè la rimozione di un intero gruppo di muscoli in un dato compartimento fasciale) e ciò accade soprattutto nei pazienti con tumori di grandi dimensioni. Nelle estremità, l'intervento chirurgico mira a riattivare la funzione di un organo o di una parte del corpo umano, purché sia garantita l'asportazione totale della massa tumorale. La radioterapia è fortemente consigliata poiché, associata a un'ampia escissione, aumenta il controllo locale nell'85-95% dei casi di sarcomi delle estremità.

In alcuni casi la resezione non è possibile senza un'amputazione (ovvero un'escissione locale) e al giorno d'oggi questa tecnica viene utilizzata tra il 5-20% dei casi; inoltre viene indicata anche la radioterapia, soprattutto se necessaria a salvare una recidiva locale. Infine, la chirurgia può svolgere un ruolo importante nel contesto palliativo, spesso in combinazione con altre modalità terapeutiche.

Quando si tratta di sarcomi grandi, profondi ed extramuscolari delle estremità la radioterapia è combinata alla chirurgia. Questo vale anche per i sarcomi della testa e del collo e per i sarcomi nel retroperitoneo.

La RT combinata con la chirurgia conservativa, fornisce livelli di controllo simili a quelli ottenuti dall' amputazione purché si raggiungano ampi margini di resezione. L'aggiunta della RT alla chirurgia di risparmio degli arti riduce il rischio di recidiva locale del 22% rispetto alla sola chirurgia di risparmio degli arti.

Se viene utilizzata come terapia una combinazione tra radioterapia e chirurgia l'intervento chirurgico va eseguito da 4 a 6 settimane dopo la fine della radioterapia preoperatoria e dopo aver eseguito il "restaging" del paziente, ovvero la rideterminazione dello stadio e del grado del tumore.

Nel caso in cui si prevedano complicanze alla ferita gravi, l'intervento chirurgico seguito dalla radioterapia postoperatoria è probabilmente l'opzione migliore; mentre se si prevedono delle complicanze alla ferita gestibili, viene presa in considerazione la radioterapia preoperatoria. In presenza di margini positivi, i sarcomi presentano un rischio maggiore di recidiva locale, dunque viene eseguita la riescisione o la radioterapia postoperatoria.

Attualmente la modalità ottimale di associazione tra radioterapia e chemioterapia o radioterapia e chirurgia non è ancora stata definita.

Sono stati identificati parecchi fattori predittivi di recidiva locale, tra cui il fattore più importante è il margine chirurgico, ma ad influire è anche l'età.

Sulla base dei risultati variabili ottenuti in merito al controllo della malattia e al tasso della metastasi, l'utilizzo della chemioterapia, cioè il trattamento che impiega farmaci per distruggere o rallentare la crescita delle cellule tumorali, come sola terapia postoperatoria nei sarcomi è controverso. Il ruolo della chemioterapia postoperatoria nei pazienti sottoposti a terapia locale rimane poco chiara e per questo motivo non viene usata come trattamento standard, ma può essere proposta per singoli pazienti ad alto rischio (tumore profondo, con un alto grado e più grande di 5 cm).

La chemiosensibilità varia notevolmente tra i diversi tipi di sarcomi; il rabdomiosarcoma e il liposarcoma mixoide sono altamente chemiosensibili, mentre la maggior parte degli altri sarcomi lo sono moderatamente o scarsamente.

La chemioterapia può essere combinata alla radioterapia nel tentativo di migliorare la sopravvivenza al sarcoma ad alto grado. L'agente chemioterapeutico o l'agente mirato può migliorare il rapporto terapeutico, cioè migliorare il controllo del tumore con lo stesso livello di tossicità o mantenendo lo stesso livello di controllo del tumore con minore tossicità.

È importante che la chemioterapia preoperatoria non porti a una grave tossicità, la quale può ritardare l'intervento chirurgico. Un approccio consiste nel somministrare la doxorubicina, un agente attivo per il sarcoma, prima della radioterapia preoperatoria, mentre un altro approccio è la combinazione tra radioterapia e chemioterapia.

5. CONCLUSIONI:

Da questa tesi emerge la difficoltà nella cura e nella diagnosi dei sarcomi dei tessuti molli, data la loro natura rara e aggressiva.

Il suo trattamento, infatti, rappresenta una sfida continua e ancora oggi, nonostante la scoperta di varie tecniche terapeutiche, tra cui radioterapia e chemioterapia, il trattamento primario rimane la chirurgia. Nel corso degli anni, la radioterapia ha assunto un ruolo sempre più importante, sia come terapia adiuvante sia, in determinati casi, come trattamento primario. In particolare, gli studi in quest'ambito hanno permesso di migliorare il controllo locale del tumore, riducendo il rischio di recidiva senza compromettere la qualità del paziente, tramite una combinazione di chirurgia e radioterapia.

La tecnica radioterapeutica ha determinato un progresso nell'oncologia medica in tutto il secolo scorso e grazie al suo meccanismo di funzionamento basato sulle caratteristiche fisiche delle radiazioni ionizzanti (e in particolare dei raggi X), è diventata, oltre alla chirurgia, la base del trattamento delle neoplasie. L'evoluzione delle tecniche radioterapiche, come la radioterapia tridimensionale conformazionale (3D-CRT), la radioterapia a modulazione di intensità (IMRT) e la radioterapia guidata da immagini (IGRT), ha consentito di migliorare significativamente la precisione e l'efficacia del trattamento. Queste innovazioni permettono di somministrare dosi più elevate di radiazioni direttamente al tumore, riducendo al minimo l'esposizione dei tessuti sani circostanti e, di conseguenza, gli effetti collaterali.

Sono stati definiti degli standard di trattamento per i sarcomi dei tessuti molli, ma questi standard sono ancora in evoluzione, dato che, al giorno d'oggi il tasso di mortalità per questa tipologia di tumori è ancora molto alto. La ricerca continua a esplorare nuove combinazioni di radioterapia con altri approcci terapeutici, come la chemioterapia, per ottimizzare i risultati clinici e migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da STS. Questo tipo di tumore richiede anche un approccio multidisciplinare altamente personalizzato che tiene conto delle caratteristiche specifiche del tumore e delle condizioni del paziente.

In conclusione, la radioterapia, grazie alla sua capacità di controllo locale e alla continua evoluzione tecnologica, continua a rappresentare una componente fondamentale nel trattamento

dei sarcomi dei tessuti molli, integrandosi efficacemente con la chirurgia e altre terapie per offrire ai pazienti le migliori possibilità di cura e di qualità della vita.

BIBLIOGRAFIA:

1. Alvegard, Thor. «Soft Tissue Sarcomas», 1996, *Acta Oncologica*, 35:sup7, pp. 117–122. <https://doi.org/10.3109/02841869609101671>.
2. Arifi Samia, Rhizlan Belbaraka, Rabie Rahhali, e Nabil Ismaili. «Treatment of Adult Soft Tissue Sarcomas: An Overview». *Rare Cancers Ther* 3 (2015), pp.69–87. <https://doi.org/10.1007/s40487-015-0011-x>.
3. Awad, Daminelli, Falsitta, Freddi, Gaetani, Marchetti, Oliana, et al. «Anatomia patologica (sbobine)». [https://saccopedia.wdfiles.com/local--files/anatomia-patologica/Anatomia%20patologica%20\[Completo\]%20-%20Rivista%20e%20integrata.pdf](https://saccopedia.wdfiles.com/local--files/anatomia-patologica/Anatomia%20patologica%20[Completo]%20-%20Rivista%20e%20integrata.pdf).
4. Berna, Uzun, Uzun Ozsahin Dilber, e Ozsahin Ilker. «Top cancer treatment destinations: a comparative analysis using fuzzy PROMETHEE». In *Applications of Multi-Criteria Decision-Making Theories in Healthcare and Biomedical Engineering*, pp. 277–308. Elsevier Inc., 2021
5. Beyzadeoglu, Murat, Gokhan Ozyigit, e Cüneyt Ebruli. *Basic Radiation Oncology*. Second Edition. Springer, s.d., pp.1-46,463-475. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-87308-0>.
6. Capanna, R., M. Mercuri, e A. Piccioli. «Il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli». SIOT, s.d.
7. Capobianco, Antonio Daniele. *Appunti Di Bioelettromagnetismo*. 03/2023.
8. Casamassima, Franco. «La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) nel trattamento dei tumori», 2006.
9. De Matteo, Stefania. «Biorisonanza e Bioelettromagnetismo». *Confinia Cephalalgica et Neurologica* XXVII (06/2017): pp.29–33.
10. Dipartimento di Matematica e Fisica “Ennio de Giorgi”. «Ithaca: Viaggio Nella Scienza» Numero XVIII (2021): pp. 85-137. e-ISSN: 2282-8079.
11. Esposito, Adolfo. «Misura del coefficiente di assorbimento di vari materiali in funzione dell’energia del fascio dei fotoni incidenti», 2013. https://www.lnf.infn.it/edu/incontri/2013/presentazioni/gdl/gruppo_B.pdf.
12. Giammarino, D., M. Cianciulli, L. Boldrini, e C. Chiostrini. «Il trattamento radioterapico». Antonio Delfino Editore, 2022. <https://store.antoniodelfinoeditore.com/wp-content/uploads/2022/11/Capitolo-05-ok.pdf>.

13. K. Thayalan. *The Physics of Radiology and Imaging*. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2014.
14. Karl-Scholz, Martina, e Christel Vockelmann. *Basic Knowledge Radiology*. Springer, 2023: pp.3-28,93-100.
15. Kaushal, Aradhana, e Deborah Citrin. «The Role of Radiation Therapy in the Management of Sarcomas», pp.629–646. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2008.03.005>.
16. «Linee guida sarcomi dei tessuti molli e GIST». Associazione Italiana di Oncologia Medica - AIOM, 10/2019.
17. Marcolongo, A., G. Cristofaro, A. Mariotto, e F. Puglisi. «Risks in Oncology and Radiation Therapy». In *Textbook of Patient Safety and Clinical Risk Management*, pp. 359–368. Springer, 2021.
18. Martins, Paulo. «A brief history about radiotherapy». *International Journal of Latest Research in Engineering and Technology* 04 (02/2018):pp.8–11.
19. Mazzoldi, Paolo, Massimo Nigro, e Cesare Voci. *Elementi di Fisica - Elettromagnetismo e Onde*. II. EdiSES, s.d.
20. Mocellin, Simone. *Soft Tissue Tumors*. pp.3-47. Springer, s.d.
21. Peter F. M. Choong. *Sarcoma- A Practical Guide to Multidisciplinary Management*. Springer, s.d.
22. Podgorsak, E.B. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. International Atomic Energy Agency, 2005.
23. Porcaro, Camillo, e Michele Schiavon. *Appunti di Tecnologia e Strumentazione Biomedica*. Collana di Ingegneria Biomedica (4), 2024.
24. «Stereotactic Radiotherapy for the Management of Refractory Ventricular Tachycardia: Promise and Future Directions». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7 (luglio 2020). <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00108>.
25. Vaidya, Jayant S. «Principles of cancer treatment by radiotherapy». *Cancer Treatment* 39 (03/2021): pp.193–201. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2021.02.002>.