



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:

SVILUPPO DI UN PROTOCOLLO IGRT PER L'ACQUISIZIONE E IL TRATTAMENTO
RADIOTERAPICO DELLE NEOPLASIE GINECOLOGICHE NEL SETTING
ADIUVANTE E RADICALE

Relatore: Dott.ssa Giulia Fattorello

Correlatore: Dott.ssa Mara Griseri

Dott. Giuseppe Rinaldin

Laureando: Lara Liberali

Anno Accademico 2022/2023

Sommario

| | |
|--|----|
| 1. Abstract..... | 5 |
| 2. Introduzione | 7 |
| 3. Scopo della tesi..... | 9 |
| 4. Anatomia ed Epidemiologia..... | 11 |
| 4.1 Cenni di anatomia dell'apparato ginecologico | 11 |
| 4.2 Cenni di epidemiologia della neoplasia dell'endometrio | 17 |
| 4.3 Cenni di epidemiologia della neoplasia della cervice uterina | 21 |
| 5. Tecniche di Radioterapia..... | 27 |
| 5.1 Trattamento del carcinoma dell'endometrio..... | 27 |
| 5.2 Trattamento del carcinoma della cervice uterina | 28 |
| 5.3 Effetti collaterali al trattamento radiante..... | 29 |
| 5.4 Percorso del paziente oncologico in Radioterapia: TC di centraggio o simulazione nelle neoplasie ginecologiche | 31 |
| 5.4.1 Vacuum Locked..... | 33 |
| 5.4.2 Combileg | 33 |
| 5.5 IGRT e Adaptive Radiotherapy nelle neoplasie ginecologiche | 38 |
| 6. Materiali e metodi | 43 |
| 7. Risultati..... | 49 |
| 7.1 Risultati Complessivi..... | 49 |
| 7.2 SIR..... | 52 |
| 7.2.1 Combileg | 52 |
| 7.2.2 Vacuum Locked..... | 53 |
| 7.2.3 Confronto tra Combileg e Vacuum Locked..... | 54 |
| 8. Discussione..... | 57 |
| 8.1 Dati Aggregati..... | 57 |
| 8.2 Confronto tra SIR | 57 |
| 9. Conclusioni | 59 |
| Indice delle Figure..... | 62 |
| Allegati | 63 |
| 1. Campo di Applicazione | 64 |
| 2. Scopo | 64 |
| 3. Documenti di Riferimento..... | 64 |
| 4. Definizioni e Abbreviazioni..... | 64 |
| 5. Indicazioni cliniche, Dosimetria, Volumi di Interesse e Finalità del Trattamento | 64 |
| 6. Modalità Operative | 68 |

| | |
|---------------------------|-----------|
| 7. Revisioni | 72 |
|---------------------------|-----------|

Definizioni, Abbreviazioni e Acronimi

| | |
|---------------|--|
| 3D-CRT | <i>Radioterapia Conformazionale 3D</i> |
| AJCC | <i>American Joint Committee On Cancer</i> |
| AP | <i>Direzione antero-posteriore</i> |
| ART | <i>Adaptive Radiotherapy – Radioterapia Adattativa</i> |
| BMI | <i>Body mass index – Indice di massa corporea</i> |
| CBCT | <i>Cone Beam Computed Tomography – Tomografia computerizzata a fascio conico</i> |
| CTV | <i>Clinical Target Volume – Volume Bersaglio Clinico</i> |
| DICOM | <i>Digital Imaging and Communication In Medicine</i> |
| EPID | <i>Electronic Portal Imaging Device</i> |
| EQD2 | <i>Equivalent dose in 2Gy fractions</i> |
| FIGO | <i>International Federal Of Gynecology And Obstetrics</i> |
| FOV | <i>Field of view – Campo di vista</i> |
| GOM | <i>Gruppo oncologico multidisciplinare</i> |
| GTV | <i>Gross Tumor Volume – Neoplasia Macroscopica Clinicamente Evidente</i> |
| Gy | <i>Gray</i> |
| HIV | <i>Human immunodeficiency virus</i> |
| HPV | <i>Human Papilloma Virus – Papilloma Virus Umano</i> |
| ICRU | <i>Commissione internazionale per le Unità e le Misure Radiologiche</i> |
| IGRT | <i>Image Guided Radiotherapy – Radioterapia Guidata Dalle Immagini</i> |
| IMRT | <i>Radioterapia Ad Intensità Modulata</i> |
| ITV | <i>Internal Target Volume – Volume Bersaglio Interno</i> |
| LR | <i>Direzione destra-sinistra</i> |

| | |
|------------------------|---|
| MLC | <i>Collimatore multilamellare</i> |
| MPI | <i>Numero Identificativo Paziente</i> |
| MST | <i>Malattia Sessualmente Trasmissibile</i> |
| OAR | <i>Organ At Risk – Organi A Rischio</i> |
| PAP test | <i>Test di Papanicolau</i> |
| PET con 18F-FDG | <i>Tomografia ad emissione di protoni con 18 Fluoro-Fluorodesossiglucosio</i> |
| PTV | <i>Planning Target Volume – Volume Bersaglio Da Trattare</i> |
| RM | <i>Risonanza magnetica</i> |
| ROI | <i>Region of interests – Regione d'interesse</i> |
| SI | <i>Direzione supero-inferiore</i> |
| SIR | <i>Sistema Di Immobilizzazione E Riposizionamento</i> |
| TC | <i>Tomografia Computerizzata</i> |
| TCGA | <i>Cancer Genome Atlas Research Network</i> |
| TPS | <i>Treatment Planning System – Sistema Di Pianificazione Del Trattamento</i> |
| TSRM | <i>Tecnico Sanitario Di Radiologia Medica</i> |
| VMAT | <i>Volumetric Modulated Arc Therapy – Radioterapia Ad Arco A Intensità Modulata</i> |

1. Abstract

Background: Il carcinoma dell'endometrio e della cervice uterina sono il terzo e il quinto tumore per incidenza nella popolazione femminile. L'attuale approccio terapeutico è diversificato in funzione dello stadio della malattia e prevede chirurgia, chemioterapia e radioterapia. La radioterapia riveste un ruolo fondamentale nel trattamento delle neoplasie ginecologiche per il controllo loco-regionale di esse. Lo scopo è quello di somministrare una dose prestabilita di radiazioni ad un volume tumorale definito con un minimo danno agli organi a rischio e ai tessuti sani circostanti. L'irradiazione di target limitati e il risparmio dei tessuti circostanti rende necessario l'impiego di sistemi di immobilizzazione e riposizionamento (SIR) e verifiche periodiche tramite controlli di Image Guided Radiotherapy (IGRT), che garantiscono la massima precisione e riproducibilità del trattamento.

Obiettivo: L'aggiornamento e sviluppo del protocollo attualmente in uso, al fine di standardizzare le fasi che concorrono alla realizzazione del trattamento radioterapico, per individuare il set-up maggiormente riproducibile ed intervenire in tutti gli aspetti che concorrono alla precisione del trattamento.

Materiali e metodi: Lo studio è stato condotto nell'arco di tempo compreso tra febbraio 2023 e settembre 2023. I casi clinici analizzati sono complessivamente venti. Sono stati confrontati gli spostamenti sui tre assi dello spazio (x , y e z) derivanti dai controlli IGRT eseguiti con Cone Beam CT (CBCT) per individuare quale tra i due sistemi di immobilizzazione e riposizionamento (SIR), ovvero Combileg e Vacuum Locked, assicuri una maggiore riproducibilità nel trattamento.

Risultati: Sono stati considerati tutti gli spostamenti registrati nelle singole sedute di trattamento, suddivisi per direzione (supero-inferiore, destra-sinistra, antero-posteriore): si tratta di 346 sessioni. Con questi dati sono stati calcolati gli indici di dispersione di base: media, deviazione standard e mediana e i percentili significativi. I dati sono stati rappresentati prima in forma di box plot e poi nel grafico a dispersione.

Conclusioni: Nel complesso i dati aggregati dimostrano un'accuratezza e precisione soddisfacenti nella riproducibilità del set-up di trattamento. Confrontando i dati relativi a Combileg e Vacuum Locked, l'adozione del Vacuum Locked è la soluzione migliore per ottenere la massima riproducibilità di posizionamento.

Parole chiave: Tumori Ginecologici, Radioterapia, Errore Residuo, IGRT, VMAT

2. Introduzione

Il carcinoma dell'endometrio e della cervice uterina rientrano tra le neoplasie ginecologiche più frequenti nella popolazione femminile. L'attuale approccio terapeutico è diversificato in funzione dello stadio della malattia e prevede chirurgia, chemioterapia e radioterapia. Lo scopo della radioterapia, che detiene un ruolo fondamentale nel trattamento di queste neoplasie, è quello di somministrare una dose prestabilita di radiazioni ad un volume tumorale definito, con il minimo danno agli organi a rischio e ai tessuti sani circostanti.

In passato per il trattamento delle neoplasie ginecologiche venivano eseguite due acquisizioni durante la TC di simulazione: nella prima l'isocentro provvisorio era posizionato in un punto prossimo alla cervice uterina; durante la fase di pianificazione l'isocentro veniva posto in una posizione ottimale per l'elaborazione del piano di trattamento, ovvero al centro del Planning Target Volume (PTV). Così facendo l'isocentro, essendo posizionato al centro del volume acquisito, risultava craniale rispetto alla cervice: in questo modo durante i controlli IGRT, eseguiti mediante Cone Beam CT (CBCT), la cervice uterina essendo un organo mobile, rischiava di non essere compresa nel volume acquisito. L'estensione cranio-caudale della Cone Beam CT è di 20 cm, mentre quella della cervice uterina e delle catene linfonodali è di 30 – 40 cm. Per ovviare al problema, i reperi erano tatuati all'altezza delle teste femorali: si eseguiva inizialmente una Cone Beam CT prima di eseguire gli spostamenti, per valutare l'anatomia; poi eseguiti gli spostamenti, veniva acquisita una seconda Cone Beam CT sull'isocentro definitivo. In sostanza solo la seconda Cone Beam CT era però “valida”; la prima era una valutazione qualitativa.

Attualmente viene adottato un preset di acquisizione con massima estensione cranio-caudale di 20 – 25 cm: il medico posiziona l'isocentro provvisorio in un punto, che è più vicino possibile all'isocentro definitivo, ad una distanza dal limite dell'area di interesse di circa 12 cm più cranialmente (metà del campo di vista). Il fisico medico definisce la posizione dell'isocentro definitivo e la rotazione dei collimatori tale da non rendere necessari spostamenti alla macchina.

3. Scopo della tesi

Nell'Unità Operativa (U.O.) di Radioterapia Oncologica dell'Ospedale Cà Foncello di Treviso, dopo tre anni di esperienza nel trattamento VMAT delle neoplasie localmente avanzate della portio-uterina, si è reso necessario l'aggiornamento e lo sviluppo del protocollo attualmente in uso per standardizzare aspetti cruciali del trattamento radioterapico: l'acquisizione della TC di centraggio, la scelta del sistema di immobilizzazione e riposizionamento (SIR), il controllo IGRT e il trattamento radioterapico.

I SIR analizzati per la stesura del protocollo sono due: il Combileg ed il cuscino personalizzato Vacuum Locked. Per individuare il SIR, che assicura un set-up maggiormente preciso e riproducibile, sono stati confrontati gli spostamenti sui tre assi dello spazio (x , y e z) derivati dai controlli IGRT eseguiti con Cone Beam CT. A tal fine è stato esaminato un campione di venti casi clinici, di cui dieci sono stati trattati con Combileg e dieci con cuscino Vacuum Locked. Gli spostamenti lungo gli assi x , y e z sono le discrepanze risultanti dopo il matching tra TC di centraggio e Cone Beam CT effettuato prima di ogni seduta radiante.

4. Anatomia ed Epidemiologia

4.1 Cenni di anatomia dell'apparato ginecologico

L'apparato genitale femminile (vedi Figura 1) è l'insieme degli organi, che permettono la riproduzione, e anche di strutture, che sostengono, ospitano e proteggono questi organi. L'apparato ginecologico è costituito da organi interni ed esterni. Tra i genitali interni vi sono gli organi primari o gonadi femminili ovvero le ovaie, poi le tube uterine, l'utero e la vagina. Gli organi esterni sono rappresentati dalla vulva.

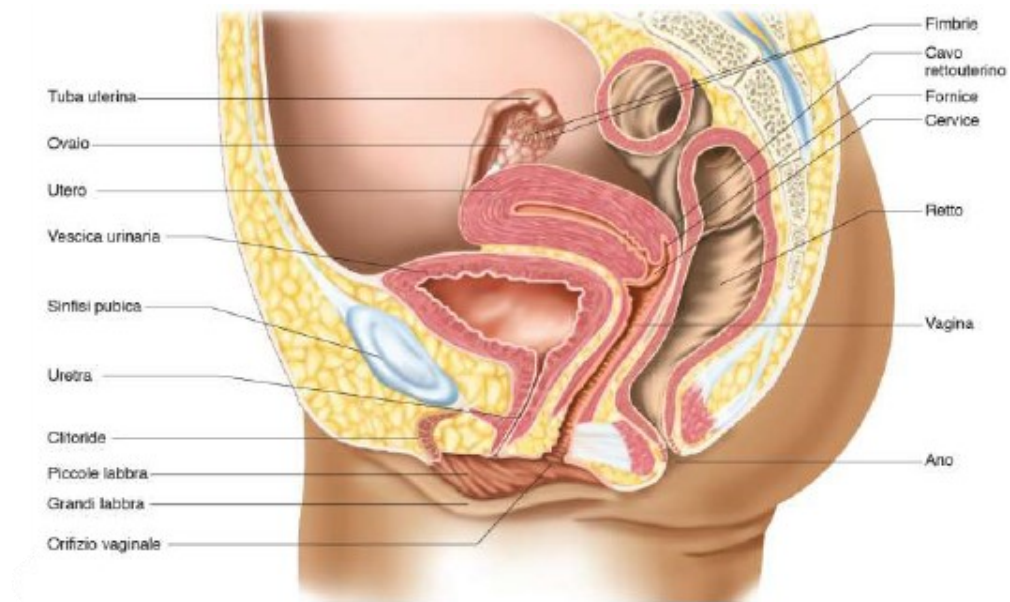


Figura 1 - Rappresentazione apparato genitale femminile in sezione sagittale

L'ovaio definito anche gonade femminile, ha duplice funzione: riproduttiva ed endocrina. È un organo pari e simmetrico, situato nelle fossette ovariche lateralmente nella cavità pelvica o piccolo bacino. È sostenuto da tre legamenti: legamento utero-ovarico, sospensorio o infundibolo-pelvico, tubo-ovarico o meso-ovarico. Presenta una parte intraperitoneale e una extraperitoneale. Strutturalmente l'ovaio è costituito da: epitelio superficiale, albuginea, zona corticale, zona midollare e ilo ovarico. L'epitelio superficiale è formato da cellule cubiche, le quali rivestono l'ovaio. Al di sotto dell'epitelio superficiale è collocato uno strato di tessuto connettivo, chiamato albuginea. Successivamente vi è la zona corticale, contenente i follicoli primordiali e in via di sviluppo; la zona midollare contiene vasi sanguigni, linfatici e tessuto connettivo. Infine, l'ilo ovarico è il punto di penetrazione di vasi e nervi, contenente cellule con funzione endocrina specifiche per androgeni. Il follicolo primordiale, contenuto nella zona

corticale, contiene un ovocita allo stadio primario, circondato da cellule epiteliali appiattite, dette follicolari. Inizialmente, nello sviluppo l'ovocita va incontro a meiosi, che però si arresta e poi riprende durante la pubertà. Un ovocita primario si divide dando come risultato una cellula più grande, ovocita secondario, che rappresenta la futura cellula uovo, e una più piccola, chiamata primo corpo polare o polocita. La cellula uovo o gamete femminile insieme alla controparte maschile permette la creazione dello zigote, una nuova cellula.

Un altro organo dell'apparato genitale femminile è la tuba, chiamata anche tuba di Falloppio, salpinge, tuba uterina o ovidutto. Si tratta di dotti pari e simmetrici con funzione riproduttiva; in particolare captano l'ovocita, ne permettono il trasporto, consentono il passaggio degli spermatozoi, sono sede di fecondazione, permettono lo spostamento dell'embrione verso l'utero e il suo sviluppo. Le tube sono collegate all'utero e si sviluppano fino alle ovaie. La loro sede varia dalla fossa iliaca allo sfondamento o scavo del Douglas. Ciascuna tuba è costituita da: infundibolo o padiglione, parte ampollare, parte istmica e parte intramurale o interstiziale. L'infundibolo ha forma di un imbuto e termina con delle fimbrie, ovvero delle estroflessioni, che permettono la comunicazione con il peritoneo. È caratterizzato da un residuo embrionale, chiamato idatide del Morgagni. La parte ampollare è la porzione più lunga, caratterizzata da un alternarsi di restringimenti e dilatazioni, che regolano il passaggio dei gameti e il trasporto dell'embrione. La parte istmica è invece sottile e piuttosto rettilinea. La parte interstiziale è più breve e raggiunge, attraversando il miometrio, l'utero. Strutturalmente ogni tuba è formata da tre strati, dall'interno del lume all'esterno sono lo strato mucoso, muscolare e sieroso. La mucosa è composta da epitelio cilindrico, dotata di cellule ciliate e cellule non ciliate con funzione secernente. Numero e movimento delle cellule ciliate sono legati alla presenza degli ormoni: estrogeno, che favorisce il movimento, e progesterone, che lo impedisce. Al di sotto vi è tessuto connettivo, dato da sottili fibrille e cellule stellate, ricco di vasi e nervi. Presenta abbondantemente pliche. La parte muscolare è formata da due strati a sua volta. Esternamente vi è il longitudinale o sottosieroso ed all'interno vi è il circolare o sottomucoso. Vicino all'utero la muscolatura è formata da uno strato di fibre longitudinali. Nella parte intramurale, la muscolatura è molto spessa e regola il transito dei gameti maschili da utero a tuba. A livello infundibolare, lo strato muscolare circolare assume aspetto sfinterico. La sierosa è lo strato più esterno o peritoneale, che connette peritoneo e tuba. Al momento dell'ovulazione, la parte delle fimbrie si sovrappone alla superficie dell'ovaio. Le salpingi, infatti, hanno capacità di contrarsi. L'utero, con cui sono collegate le tube, è un organo cavo composto da tre parti: corpo, istmo e collo. La regione superiore è detta fondo, a forma di cupola collegata alle tube uterine. Sotto vi

è il corpo dell'utero. La parte intermedia tra corpo e collo è l'istmo. Il collo o cervice uterina costituisce la parte inferiore dell'utero. Sul collo uterino si distinguono una parte sovra-vaginale e una intra-vaginale o portio. L'utero ha una notevole mobilità. Inoltre, l'utero ha rapporti con vescica e retto; quindi, a seconda della loro distensione la posizione dell'utero muta. L'utero può assumere posizioni, che non sono fisiologiche per cause congenite oppure acquisite, che prendono il nome di retroversione e lateroverzione. L'utero è sostenuto dai legamenti rotondi, utero-sacrali, utero vescico-pubici, larghi e cardinali. Dall'interno all'esterno è costituito da tre strati: mucoso (endometrio), muscolare (miometrio) e sieroso (perimetrio). L'endometrio è ricoperto da epitelio cilindrico dotato di cellule secernenti con microvilli, cellule ciliate e chiare. Lo stroma è formato da cellule rotonde o fusate con ghiandole tubulari semplici. L'endometrio subisce particolari cambiamenti con il ciclo mestruale. La mucosa della cervice possiede delle venature o pliche palmate irregolari e le cellule sono cilindriche. Lo stroma è composto da tessuto connettivo denso, dotato di ghiandole. La portio vaginalis è data da epitelio pavimentoso stratificato. Il miometrio è diviso a sua volta in strati: esterno, medio ed interno. Costituito da fibrocellule muscolari lisce, separate da collagene. L'istmo è la zona di passaggio tra muscolo e struttura fibrosa-elastica. A livello del collo, la gran parte del tessuto è data da tessuto connettivo, collagene ed elastico e in parte fibrocellulare muscolare. Il perimetrio è lo strato più esterno dell'utero, detta anche sierosa peritoneale. Riveste anche la parte posteriore della vagina. Si riflette su vescica e retto, andando a generare due sfondati, quello anteriore, detto vescico-uterino, e quello posteriore, detto retto-uterino o cavo del Douglas, e hanno diversa profondità.

Il passaggio da esterno ad interno del corpo è reso possibile grazie alla presenza dell'organo cavo chiamato vagina. È la parte corporea, dove ha luogo la riproduzione. Si tratta di un canale virtuale con caratteristiche elastiche. La vagina è data dalla faccia anteriore, da quella posteriore, da due margini e dalla cupola. Anteriormente rispetto alla vagina, vi è la vescica; mentre posteriormente il retto. La vagina circonda la cervice, quindi si inserisce attorno al collo uterino. Infatti, la parete vaginale posteriore si inserisce sulla portio uterina precocemente rispetto alla parete anteriore. Costituita da tre strati, dall'esterno all'interno sono: fibroso, muscolare e mucoso. Lo strato fibroso è ricco di grasso. Nel muscolare ci sono fibre, che assumono configurazione a grata. Mentre il mucoso è formato da un epitelio pavimentoso stratificato.

La vulva rappresenta i genitali esterni, tra cui vi sono: monte di Venere, grandi labbra, piccole labbra, clitoride, vestibolo, bulbo, meato uretrale, ghiandole del Bartolini o ghiandole

vestibolari maggiori, ghiandole vestibolari minori ed infine imene. Il monte di Venere o monte del pube è una struttura di tessuto adiposo, che corrisponde anatomicamente alla sinfisi pubica. Le grandi labbra sono due pliche cutanee simmetriche, composte da tessuto adiposo e fibroso con ghiandole sebacee e sudoripare. Le piccole labbra sono più interne rispetto alle grandi labbra. Le due ripiegature si dividono poi in anteriori e posteriori, che rispettivamente unendosi formano clitoride, prepuzio e frenulo del clitoride. Contengono ghiandole sebacee. Il clitoride è una struttura ricca di nervi e vasi, quindi è una zona molto sensibile. È formato dall'unione dei corpi cavernosi, che possiedono muscoli ischio-cavernosi, i quali comportano l'erezione del clitoride successivamente a stimolazione. Il vestibolo è lo spazio racchiuso dalle piccole labbra; presenta anche delle ghiandole vestibolari maggiori e minori. Inoltre, tra muscolo bulbo-cavernoso e mucosa vestibolare si trovano i bulbi della vagina. Mentre l'imene è una membrana, che parzialmente ricopre l'orifizio vaginale.

L'utero è irrorato da tre principali arterie: arteria uterina, arteria ovarica e arteria del legamento rotondo. La vagina viene irrorata dall'arteria cervico-vaginale, dal ramo dell'uterina e dalle vaginali, provenienti dalla pudenda interna. L'arteria ovarica si dirama dall'aorta addominale, dà origine all'arteria tubarica esterna, che a sua volta raggiunge le tube. Nell'ovaio, l'arteria si diparte da 3 a 5 rami, che penetrano nella gonade e si collega con il ramo ovarico dell'arteria uterina. L'arteria tubarica esterna irroro, dunque, le tube e si collega con l'arteria tubarica interna. L'arteria uterina deriva dall'arteria iliaca interna, si divide in due: ascendente, che si divide a sua volta in ramo ovarico e arteria tubarica interna, e discendente. L'arteria del legamento rotondo deriva dall'epigastrica inferiore e decorre fino all'utero. L'arteria pudenda interna origina dall'iliaca interna ed è il ramo principale, che nutre i genitali esterni. Il monte di Venere e le grandi labbra sono irrorate invece dall'arteria pudenda esterna.

Il ritorno venoso decorre con il sistema arterioso. Il plesso pampiniforme raccoglie il sangue refluo proveniente dalle tube e dalle ovaie, che dà origine alla vena ovarica, la quale si dirama in due, quella di destra confluisce nella vena cava inferiore, mentre quella di sinistra confluisce nella vena renale sinistra. Il sangue refluo dall'utero viene raccolto dalle vene uterine. Il ritorno di sangue proveniente dalla vagina confluisce nel plesso vaginale.

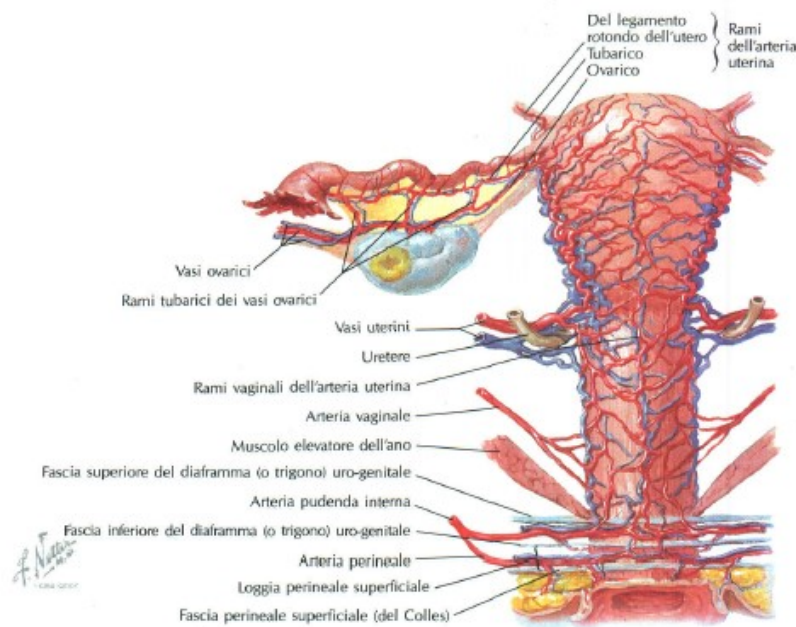


Figura 2 - Rappresentazione arterie e vene dell'utero in sezione frontale

Nell'apparato genitale femminile, una diffusa rete permette il passaggio della linfa da complessi linfonodali diversi. Le stazioni linfonodali, attraverso i quali scorre la linfa, sono rappresentate dai linfonodi inguinali superficiali e profondi, linfonodi iliaci esterni ed interni, linfonodi interiliaci ed otturatori, pre-sacrali, infine linfonodi pelvici e para-aortici.

Dal punto di vista nervoso, i nervi presenti nell'apparato riproduttore femminile derivano sia dal sistema nervoso centrale, che riguarda i genitali esterni, sia dal sistema autonomo e dal parasimpatico, che riguardano gli organi genitali interni.

L'apparato genitale femminile è racchiuso nella zona detta piccolo bacino o piccola pelvi, delimitata dalle due ossa iliache, sacro e coccige. Partendo dal basso, il bacino è caratterizzato dalla presenza del pavimento pelvico. Si distinguono rispettivamente dall'interno all'esterno: il diaframma pelvico, diaframma urogenitale e lo strato degli sfinteri. Il diaframma pelvico presenta la forma di un diedro, dato principalmente dai muscoli: elevatore dell'ano e ischio-coccigeo. Il diaframma urogenitale si trova al di sotto rispetto all'elevatore dell'ano, presenta la forma di un triangolo. È costituito dai muscoli pubo-uretrali e due muscoli trasversi profondi del perineo. Lo strato degli sfinteri è dato da quattro muscoli, in particolare da bulbocavernoso, ischiocavernoso e trasverso superficiale del perineo disposti a triangolo isoscele.

Gli organi interni vengono mantenuti in sede soprattutto dai legamenti. Tra pavimento pelvico e peritoneo si sviluppa la fascia endopelvica, dalla quale originano veri e propri legamenti. I

legamenti pubo-vescicali collegano vescica e sinfisi pubica; legamenti vescico-uterini e legamenti vescico-vaginali collegano vescica al collo uterino e terzo superiore della vagina. I legamenti vagino-rettali uniscono terzo superiore della vagina al retto; legamenti utero-sacrali collo uterino e sacro. Gli organi principali sono circondati da membrane fibrose, dette fasce; ne derivano una fascia vescicale, una fascia cervico-vaginale e una fascia rettale. Il legamento cardinale è un ispessimento della fascia endopelvica, che avvolge i grossi vasi, si sviluppa a livello del collo dell'utero e della parte prossimale della vagina. I legamenti nominati danno vita a degli spazi o fosse e sono le seguenti: due fosse paravescicali, due pararettali, spazio prevescicale, vescicovaginale, retto-vaginale e retro-rettale. Ci sono altri legamenti, come legamenti larghi, rotondi, infundibulopelvici e utero-ovarici, che sostengono l'apparato genitale.

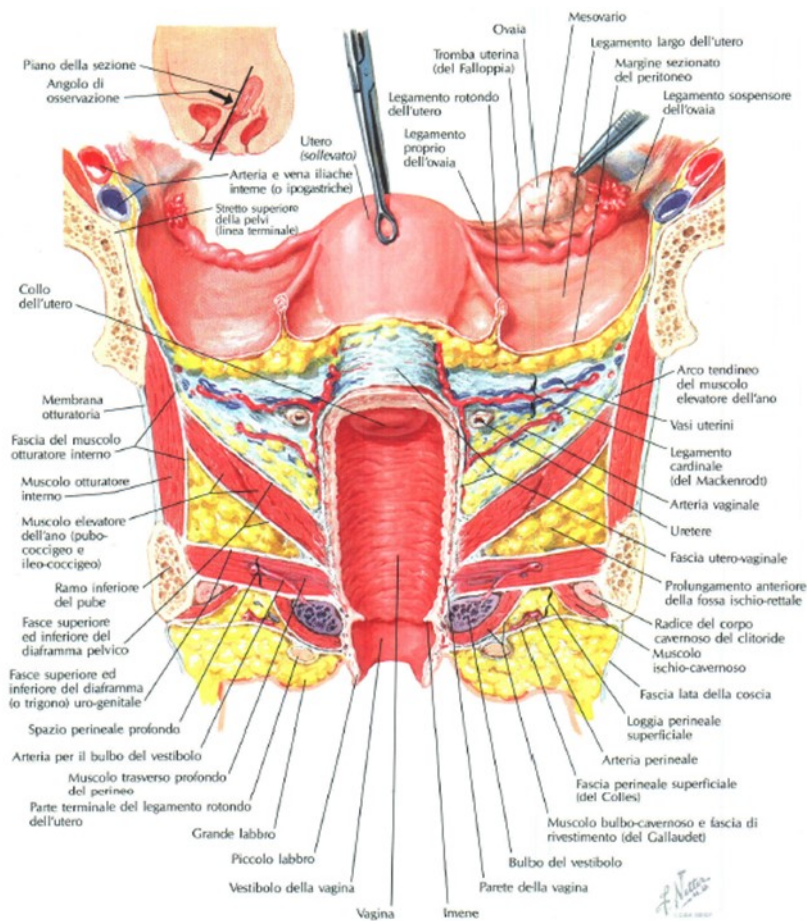


Figura 3 - Rappresentazione dell'apparato ginecologico in sezione coronale

4.2 Cenni di epidemiologia della neoplasia dell'endometrio

Il carcinoma dell'endometrio è il più frequente tra i tumori ginecologici; perciò, è molto frequente nella componente femminile della popolazione. Occupa, infatti, il terzo posto tra le neoplasie che colpiscono le donne tra 50 e 69 anni, dunque nell'intervallo temporale post-menopausale.

Nel 2020, in Italia sono stati registrati 8300 nuovi casi; nel 2021, i decessi hanno raggiunto la soglia dei 3100.

Nel mondo, il carcinoma dell'endometrio ha raggiunto il sesto posto per incidenza. I tassi più elevati sono stati osservati nelle regioni più industrializzate come Nord America, Europa, Australia; mentre l'incidenza più bassa è stata riscontrata in Africa e Asia centro meridionale. L'American Cancer Society afferma che il carcinoma dell'endometrio è molto frequente nei paesi più ricchi, considerando reddito e sviluppo, ad esempio gli Stati Uniti ed ha stimato 65950 nuovi casi nel 2022.

Secondo gli ultimi dati del 2021, la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di carcinoma endometriale è del 79% ed è influenzato da stadio e istotipo.

Fattori di rischio:

dieta e stile di vita, età, elevati livelli di estrogeno, ipertensione, diabete mellito, componente genetica, predisposizione familiare (es. sindrome di Lynch) e precedente radioterapia pelvica; mentre l'uso di contraccettivi orali combinati ne riduce il rischio sia per donne in premenopausa sia in peri-menopausa.

Il rischio di presentare una neoplasia dell'endometrio aumenta dalle 3 alle 4 volte, con un BMI (body mass index) superiore a 30. Un'alimentazione ricca di grassi saturi e carne rossa, tipica dei paesi industrializzati, comporta l'aumento del rischio di sviluppare un carcinoma.

Con l'avanzare dell'età aumenta il rischio di sviluppare un cancro dell'endometrio, soprattutto durante il periodo post menopausa.

L'iperestrogenismo è un indicatore di rischio perché la gran parte dei tumori dell'endometrio si classifica come estrogeno-dipendente. La causa degli elevati livelli di estrogeno può essere sia esogena sia endogena, correlata a sindromi dell'ovaio policistico, terapia con tamoxifene che viene utilizzata nel periodo post menopausa per più di due anni e contiene più estrogeni che progestinici, cicli anovulatori, cioè assenza di ovulazione, menarca precoce, menopausa tardiva ed infine è correlata a nulliparità.

Infine, per quanto riguarda il fattore genetica, un soggetto affetto da sindrome di Lynch di tipo II, una malattia autosomica dominante, è maggiormente predisposto a sviluppare tumori maligni, soprattutto di endometrio nel 40-60%, mammella, colon nel 40-80% ed ovaio nel 10-12%.

Diagnosi:

Il tumore endometriale esordisce con un sanguinamento vaginale anomalo. Considerando tutte le pazienti in età fertile con metrorragia intermestruale, la cosa migliore è eseguire controlli. Nelle fasi più avanzate del tumore, i sintomi sono dolore e leucorrea. Quando il tumore coinvolge i linfonodi, si può verificare edema agli arti inferiori, pube e vagina. Mentre i segni tardivi dati dalle metastasi sono dolori addominali pelvici lombosacrali e glutei, sindromi sub-occlusive, dolori ossei e dispnea.

L'eventuale comparsa di metastasi a distanza dipende da grado istologico, grado di interessamento miometriale, invasione degli spazi linfatici e vascolari, interessamento cervicale, diffusione extrauterina della neoplasia e tipo istologico.

Le sedi più frequenti di metastasi sono polmone, fegato, ossa (prevalentemente vertebre) e cervello.

Il tumore dell'endometrio viene diagnosticato con un esame di primo livello, rappresentato dall'ecografia transvaginale, che valuta lo spessore dell'endometrio. Lo spessore in età fertile può variare da 1 a 14 mm in base anche alle mestruazioni. È considerato sospetto se, nel periodo post-menopausa, è superiore ai 5 mm.

L'endometrio viene analizzato grazie alla biopsia associata ad isteroscopia. La perfusione ematica viene studiata con l'ecocolordoppler.

Per stadare il tumore dell'endometrio viene utilizzata la risonanza magnetica (RM) con l'uso di mezzo di contrasto paramagnetico. Si valuta l'eventuale infiltrazione miometriale, infiltrazione del tessuto adiposo, eventuale linfadenomegalie pelviche o lombo-aortiche.

La tomografia computerizzata (TC) è utile per localizzare eventuali sedi extrauterine, ma è meno accurata della RM.

Inoltre, per sospetto di metastasi all'osso viene indicata l'esecuzione della scintigrafia ossea, esame che utilizza un radiofarmaco specifico, chiamato ^{99m}Tc -HDP, affinché sia captato dalla componente ossea.

Stadiazione:

La stadiazione FIGO del 2009 (International Federal Of Gynecology And Obstetrics) è quella maggiormente utilizzata. La tabella sottostante la raffigura.

| | | |
|-------------------|-------|--|
| Stadio I | | Tumore limitato al corpo dell'utero |
| | IA | Nessuna infiltrazione o < ½ del miometrio |
| | IB | Infiltrazione > ½ del miometrio |
| Stadio II | | Tumore esteso allo stroma cervicale, ma non fuori dall'utero |
| Stadio III | | Estensione locale o regionale |
| | IIIA | Estensione alla sierosa uterina, o alle ovaie |
| | IIIB | Estensione alla vagina o ai parametri |
| | IIIC | Estensione ai linfonodi pelvici o lombo-aortici |
| | IIIC1 | Linfonodi pelvici positivi |
| | IIIC2 | Linfonodi lombo-aortici positivi, indipendentemente dai pelvici |
| Stadio IV | | Estensione alla mucosa vescicale o intestinale o metastasi a distanza |
| | IVA | Estensione alla mucosa vescicale o intestinale |
| | IVB | Metastasi a distanza |

Nel 2013, la pubblicazione su Nature del lavoro del Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) sulla caratterizzazione genomica di 373 campioni di carcinoma endometriale (307 endometrioidi, 53 sierosi e 13 misti endometrioidi-sierosi) ha tracciato una nuova classificazione dei carcinomi endometriali basata sulle caratteristiche biomolecolari e più complessa rispetto alla tradizionale categorizzazione dualistica. La classificazione molecolare individua quattro sottogruppi:

1. POLE ultramutated, caratterizzati da elevata mutagenicità e outcome favorevole;
2. MSI hypermutated, caratterizzati da instabilità dei microsatelliti secondaria a metilazione del promoter di MLH1, elevata mutagenicità e outcome favorevole;
3. copy number low (generalmente endometrioidi G1-G2, caratterizzati da stabilità dei microsatelliti, bassa mutagenicità, frequenti mutazioni di CTNNB1) e prognosi intermedia tra i POLE ultramutati e i copy number like;
4. copy number high (serous-like) a bassa mutagenicità, frequenti mutazioni di TP53 e outcome sfavorevole.

La combinazione tra classificazione molecolare e stadiazione FIGO ha individuato nuove classi di rischio, che sono utilizzate nella scelta terapeutica per individuare il tipo di trattamento adiuvante da proporre dopo l'intervento chirurgico. La tabella seguente (Figura 4) raffigura le nuove classi di rischio individuate.

| Classe di rischio | |
|------------------------|--|
| <i>Basso</i> | Stadio IA (G1 e G2) endometrioide (MMRd e NSMP) e LVSI assenti o focali Stadio I/II POLEmut |
| <i>Intermedio</i> | Stadio IA G3 endometrioide (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale |
| | Stadio IA non endometrioide (sieroso, a cellule chiare, carcinoma indifferenziato, carcinosarcoma, misto) e/o tumori p53 abn senza invasione miometriale e nessuna o focale LVSI |
| | Stadio IB (G1 e G2) endometrioide (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale Stadio II Grado 1 endometrioide (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale |
| <i>Intermedio/Alto</i> | Stadio I endometrioide (MMRd e NSMP) qualsiasi grado e qualsiasi profondità di infiltrazione con LVSI sostanziale |
| | Stadio IB G3 endometrioide (MMRd e NSMP) indipendentemente da LVSI |
| | Stadio II Grado 1 endometrioide (MMRd e NSMP) con LVSI sostanziale |
| | Stadio II Grado 2-3 endometrioide (MMRd e NSMP) |
| <i>Alto</i> | Tutte gli stadi e tutte le istologie con p53abn e invasione miometriale |
| | Tutte gli stadi di carcinoma sieroso o indifferenziato compreso il carcinosarcoma con invasione miometriale |
| | Tutti gli stadi III e IVA senza tumore residuo, indipendentemente dall'istologia e indipendentemente dal sottotipo molecolare |

Figura 4 - Rappresentazione classi di rischio carcinoma dell'endometrio

Follow up:

Le prime recidive dal trattamento radicale si hanno entro i 2-3 anni. La maggior parte delle recidive si verifica nella cupola vaginale.

È fortemente raccomandato eseguire anamnesi, esame clinico e visita ginecologica ogni tre-quattro mesi nei primi tre anni dal trattamento primario e ogni sei mesi nei successivi due anni, perché comportano un'accuratezza diagnostica maggiore.

Nel follow up vengono impiegate con minore frequenza l'ecografia pelvica, che consente un'accuratezza diagnostica tra il 4 e il 31%, TC addome-pelvi, che è caratterizzata da un tasso di riscontro recidiva tra il 5 e il 21%, RX torace per metastasi a distanza con accuratezza 0-20%, e infine PET, che ha sensibilità 95,8% e specificità 92,5% con influenza a modifiche della terapia.

Inoltre, è importante determinare l'esistenza di eventuali sindromi ereditarie, ad esempio la sindrome di Lynch, che deriva da un difetto di mismatch repair, ereditata mediante trasmissione autosomica dominante.

4.3 Cenni di epidemiologia della neoplasia della cervice uterina

Il carcinoma della cervice uterina è al quinto posto in Italia tra i tumori che colpiscono le donne con meno di 50 anni. Rappresenta l'1,3% di tutti i tumori che colpiscono il genere femminile. Nel 2020, in tutto il mondo sono stati osservati 604000 nuovi casi; l'84% dei casi si osserva nei paesi non del tutto industrializzati, essendo meno disponibili programmi di screening e vaccinazioni.

Infatti, i programmi di screening con PAP test e HPV-DNA test e la vaccinazione contro HPV (papillomavirus) influiscono molto su incidenza e tasso di mortalità. Negli ultimi 50 anni, l'incidenza e la mortalità si sono ridotte del 75% nei paesi più sviluppati.

Il carcinoma della cervice uterina in situ colpisce maggiormente donne nella fascia d'età pre- e peri- menopausale, in particolare tra 25-35 anni; mentre, quello invasivo incide in modo più variabile.

I casi di carcinoma della cervice uterina in Italia sono dati da donne di origine straniera, che non avevano l'opportunità di usufruire dei programmi di prevenzione nei loro paesi di provenienza rispetto a quelli disponibili e presenti nei paesi più sviluppati.

I dati più recenti del 2020 stabiliscono che la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è del 68%.

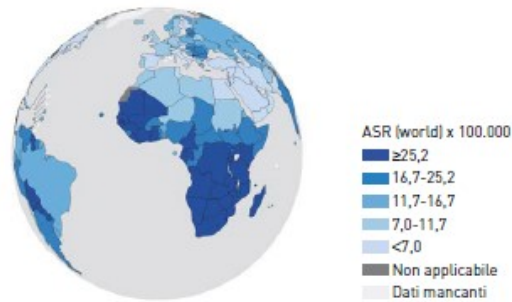


Figura 5 - Rappresentazione di tassi di incidenza stimati per il 2020 del tumore della cervice uterina in donne di tutte le età

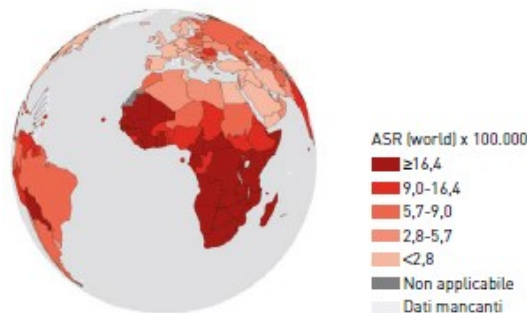


Figura 6 - Rappresentazione di tassi di mortalità stimati per il 2020 del tumore della cervice uterina in donne di tutte le età

Fattori di rischio:

Per quanto riguarda i fattori di rischio è necessario suddividere il tumore della cervice HPV correlato, che rappresenta la maggior parte dei casi, da quello non correlato ad HPV.

Nei tumori della cervice HPV correlati sono fattori di rischio: inizio precoce dell'attività sessuale, numero elevato di partner, partner ad alto rischio, malattie sessualmente trasmissibili, prima gravidanza prima dei 20 anni e gravidanze multiple, neoplasia o cancro intraepiteliale squamoso vulvare o vaginale ed infine condizione di immunodeficienza.

Inizio precoce dell'attività sessuale: donne di 18-20 anni al primo rapporto hanno un rischio 1,5 volte maggiore di sviluppare un tumore della cervice, mentre donne con meno di 18 anni presentano un rischio due volte maggiore.

Elevati partner: con l'incremento di partner sessuali diversi, il rischio di avere un cancro aumenta. Inoltre, il rischio è alto se vi è un'infezione nota o malattia sessualmente trasmissibile (MST).

Gravidanze in età giovanile o multiple: legata alla più frequente esposizione al papilloma virus.

Neoplasia o cancro intraepiteliale squamoso vulvare o vaginale: il rischio è correlato all'esposizione dell'HPV, presente appunto nelle neoplasie squamose vaginali.

Condizioni di immunodeficienza: con un'infezione da HIV aumenta la vulnerabilità e il rischio di sviluppare un tumore della cervice uterina.

I fattori di rischio nei tumori della cervice non correlati ad HPV sono: povertà, uso contraccettivi orali, fumo e genetica.

Basso livello socioeconomico: per via delle disuguaglianze sociali ed economiche, nei paesi poco industrializzati non vi è l'opportunità per le donne di poter sfruttare l'assistenza sanitaria e la prevenzione.

Fumo: incrementa il rischio di sviluppo di un carcinoma squamoso.

Predisposizione genetica: vi sono degli studi a riguardo che hanno permesso di affermare che vari geni, ad esempio citochine, geni di angiogenesi o delle vie di soppressione del tumore o geni di immunità, siano correlati con il tumore della cervice.

Diagnosi:

Il PAP test è l'esame di primo livello, utile per la diagnosi del tumore della cervice uterina.

Il PAP test è garantito ogni 3 anni a donne tra 25 e 64 anni; il nuovo test per il papilloma virus (HPV-DNA test), chiamato anche test di triage, si esegue ogni 5 anni in donne con più di 30 anni.

Come esame di secondo livello o approfondimento vi è la colposcopia, esame che permette la visualizzazione degli organi dell'apparato ginecologico e viene eseguito dal medico ginecologico per completamento del prelievo con PAP test. Consiste in una biopsia mirata ed un esame istologico. Nella colposcopia viene impiegato uno strumento chiamato colposcopio, che consente l'ingrandimento della cervice uterina.

Per valutare l'estensione della malattia vengono utilizzate delle indagini, ad esempio RM addome-pelvi con mezzo di contrasto, che possiede sensibilità al 93% ed accuratezza al 86%, eco-flussimetria, visita ginecologica in sedazione con biopsia di mappature cervicali e vaginali, cistoscopia e/o rettoscopia con biopsia mucose.

Per quanto riguarda lesioni avanzate e metastasi a distanza viene impiegata la TC total body o TC torace con mezzo di contrasto. In alternativa alla tomografia computerizzata vi è la PET-TC con 18F-FDG, perché si identifica maggiormente l'eventuale lesione.

Stadiazione:

Esistono due classificazioni per quanto riguarda la stadiazione del tumore della cervice, ovvero la FIGO (2018) e la AJCC (2010). In ambito ginecologico-oncologico è maggiormente usata la stadiazione FIGO, rispetto alla stadiazione AJCC. La classificazione FIGO del 2018 è rappresentata dalla tabella seguente.

| | | | |
|------------------|-----|-----|--|
| Stadio I | | | Il carcinoma è strettamente confinato alla cervice |
| | IA | | Carcinoma invasivo che può essere diagnosticato solo microscopicamente con invasione in profondità < 5 mm |
| | | IA1 | Invasione stromale < 3 mm in profondità |
| | | IA2 | Invasione stromale \geq 3 mm ma < 5 mm di profondità |
| | IB | | Carcinoma invasivo con invasione stromale \geq 5 mm in profondità, lesione limitata alla cervice uterina |
| | | IB1 | Carcinoma invasivo con invasione stromale \geq 5 mm in profondità, e 2 < cm diametro massimo |
| | | IB2 | Carcinoma invasivo \geq 2 cm e < 4 cm diametro massimo |
| | | IB3 | Carcinoma invasivo \geq 4 cm diametro massimo |
| Stadio II | | | Carcinoma della cervice che si estende oltre l'utero senza giungere alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina |
| | IIA | | Coinvolgimento dei 2/3 superiori della vagina senza invasione dei parametri |

| | | | |
|-------------------|------|-------|--|
| | | IIA1 | Carcinoma invasivo < 4 cm di dimensione maggiore |
| | | IIA2 | Carcinoma invasivo ≥ 4 cm di dimensione maggiore |
| | IIB | | Con invasione dei parametri senza giungere alla parete pelvica |
| Stadio III | | | Il carcinoma si estende alla parete pelvica e/o coinvolge il terzo inferiore della vagina e/o causa idronefrosi e/o rene non funzionante e/o linfonodi pelvici e/o aortici |
| | IIIA | | Il carcinoma coinvolge il terzo inferiore della vagina, senza estensione alla parete pelvica |
| | IIIB | | Estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene non funzionante |
| | IIIC | | Interessamento dei linfonodi pelvici e/o aortici |
| | | IIIC1 | Interessamento dei soli linfonodi pelvici |
| | | IIIC2 | Interessamento dei linfonodi aortici |
| Stadio IV | | | Il carcinoma si estende oltre la piccola pelvi o ha coinvolto la mucosa della vescica o del retto. L'edema bolloso come tale non permette di assegnare lo stadio IV |
| | IVA | | Infiltrazione degli organi pelvici adiacenti |
| | IVB | | Metastasi degli organi a distanza |

Follow up:

All'interno del programma di follow up riveste un ruolo importante l'esecuzione dell'esame clinico, il quale è in grado di evidenziare una recidiva dal 29 al 75%. Insieme all'esame clinico viene indicata l'esecuzione di un esame ginecologico, la palpazione bimanuale e l'ispezione retto-vaginale e viene raccomandata l'analisi citologica. Per stadi avanzati e nei casi di ripresa di malattia sono utilizzate la RM addome-pelvi, TC addome-pelvi ed ecografia della pelvi. La radiografia del torace, invece, è utile per l'ambito extra-ginecologico. La PET-TC è circoscritta a pazienti sintomatiche.

Dato che oltre il 75% delle recidive si sviluppa entro 2-3 anni dal trattamento radicale, le visite di controllo rientrano in quest'intervallo temporale. Nelle pazienti con basso rischio, il follow up prevede un controllo clinico semestrale nei primi due anni e diventa annuale nei tre anni successivi; mentre, nelle pazienti con elevato rischio, l'esame clinico-ginecologico è previsto ogni quattro mesi nei primi due anni e ogni sei nei successivi tre.

5. Tecniche di Radioterapia

La radioterapia oncologica è una branca della medicina, che prevede l'uso di radiazioni ionizzanti nella cura delle neoplasie inducendo apoptosi nelle cellule cancerogene. Lo scopo di questa disciplina è l'erogazione di una dose precisa di radiazioni ionizzanti al volume bersaglio con il minor danno possibile agli organi e ai tessuti sani circostanti.

L'intento della radioterapia può essere radicale quando il fine ultimo è l'eradicazione del tumore, oppure palliativo quando lo scopo è alleviare i sintomi legati alla malattia e un miglioramento della qualità della vita del paziente.

L'approccio ad un paziente oncologico è un trattamento multidisciplinare, sono coinvolti diversi professionisti come chirurgo, radioterapista oncologo, oncologo, radiologo, medico nucleare, anatomo-patologo, fisioterapista e psico-oncologo.

Il trattamento radioterapico può quindi essere esclusivo o come nella maggior parte dei casi integrato con chirurgia e/o chemioterapia. La radioterapia integrata alla chirurgia include la radioterapia preoperatoria, intraoperatoria e postoperatoria; mentre, considerando l'integrazione con la chemioterapia, si parla dell'uso in sequenza oppure in concomitanza ad essa.

5.1 Trattamento del carcinoma dell'endometrio

Il trattamento standard per il carcinoma dell'endometrio prevede l'intervento chirurgico di isteroannessiectomia, ovvero l'exeresi di utero, tube ed ovaie, seguito da trattamento radioterapico postoperatorio. A seconda della combinazione dello stadio della malattia e delle caratteristiche molecolari possono esserci delle variazioni nel trattamento. In base ai recenti gruppi prognostici individuati saranno definiti i percorsi adiuvanti proponibili. In particolare, nelle pazienti a basso rischio si potrà proporre solo l'osservazione clinica. Alle pazienti a rischio intermedio, l'indicazione principale sarà brachiterapia adiuvante. Mentre, nelle pazienti a rischio alto-intermedio e alto rischio saranno proposti radioterapia esterna e/o chemioterapia concomitante o sequenziale, considerando la combinazione di alcuni fattori di rischio per ogni singolo caso.

Gli schemi di dose per un trattamento brachiterapico adiuvante più usati sono: 6 Gy/5 frazioni, 7 Gy/3 frazioni e 4 Gy/6 frazioni. Le dosi per radioterapia esterna pelvica a scopo adiuvante sono: 45-50.4 Gy in 25/28 frazioni.

5.2 Trattamento del carcinoma della cervice uterina

Nel trattamento del carcinoma della cervice uterina, la radioterapia può essere adiuvante o a intento radicale. L'impiego di un trattamento adiuvante alla chirurgia è strettamente correlato alla presenza di fattori di rischio evidenziati all'esame istologico definitivo.

La radioterapia pelvica sarà indicata in presenza di almeno due dei seguenti fattori di rischio (Criteri di Sedlis):

- interessamento degli spazi linfovaskolari
- tumore > 2 cm
- infiltrazione stromale > 1/3

È prassi comune considerare una radio-chemioterapia settimanale a base di platino adiuvante in presenza anche di un solo fattore di rischio tra i seguenti (Criteri di Peters):

- infiltrazione microscopica dei parametri
- positività linfonodale (macro- o micro-metastasi, linfonodo sentinella o linfoadenectomia)
- positività dei margini di resezione chirurgica

L'approccio chirurgico con isterectomia radicale e linfoadenectomia pelvica è il trattamento elettivo nel tumore invasivo e precoce della cervice uterina (tumore microinvasivo, stadio IA1 e IA2, e quello clinicamente visibile < 4 cm, stadio IB1 e IB2).

Nelle neoplasie localmente avanzate e/o con linfonodi positivi (stadio IB3 e IVA) il trattamento di scelta è rappresentato dalla radioterapia a fasci esterni associata a chemioterapia a base di platino e brachiterapia cervico-vaginale.

Le dosi previste per una radioterapia adiuvante nelle neoplasie della cervice uterina sono 45-50.4 Gy in 25/28 frazioni. In caso di mancata o dubbia radicalità a livello del margine vaginale, può essere somministrato un sovradosaggio con tecnica brachiterapica con dosi dell'ordine di dieci Gy.

Nei trattamenti radicali sono previsti 45-50 Gy con radioterapia esterna con tecnica VMAT sulla pelvi, con sovradosaggio sui linfonodi positivi fino a 55-60 Gy, preferenzialmente con

boost concomitante e sovradosaggio con brachiterapia endocavitaria con dosi totali di 25-30 Gy in frazioni da 5-7 Gy con dose complessiva (radioterapia esterna e brachiterapia) di 80-95 Gy EQD2.

5.3 Effetti collaterali al trattamento radiante

Il trattamento radiante sulla regione della pelvi comporta delle tossicità o effetti collaterali.

Gli organi, che riportano delle tossicità, sono quelli interessati dal fascio radiante; nel caso dei carcinomi considerati, ovvero il carcinoma dell'endometrio e carcinoma della cervice uterina, sono vescica, retto, vagina, vulva e teste femorali. È di fondamentale importanza il risparmio di dose agli organi a rischio (OAR) durante il trattamento.

Gli effetti tossici si dividono in acuti e tardivi: i primi si manifestano nei novanta giorni successivi al termine del trattamento radiante e sono reversibili nella maggior parte dei casi; mentre i secondi, si verificano oltre i sei mesi dopo la fine del trattamento.

Per quanto riguarda la vescica, le tossicità di tipo acuto comprendono alterazioni della mucosa e quindi delle cellule endoteliali, che provocano emorragie e/o ulcerazioni. Dal punto di vista cronico, la parete della vescica può incorrere in ulcerazioni irregolari con teleangectasie e necrosi. Gli effetti collaterali a livello vescicale, sia acuti che cronici, sono associati a diversi fattori legati al paziente stesso: età, trattamenti chirurgici precedenti e trattamento chemioterapico, e alla tecnica di irradiazione impiegata (ad esempio radioterapia conformazionale 3D (3D-CRT), radioterapia ad intensità modulata (IMRT), radioterapia ad arco a intensità modulata (VMAT). I disturbi urinari si manifestano in seguito ad una dose erogata di 20 Gy e regrediscono dopo circa 2-3 settimane dalla seduta di trattamento. Iperemia ed edema possono insorgere dopo una dose di 40 Gy in 3-4 settimane; mentre 70 Gy in 6-7 settimane possono provocare una cistite grave, ma reversibile.

A livello vulvo-vaginale, basandosi sulle evidenze dosimetriche, l'apice della vagina e l'utero sono più radioresistenti; invece, la vulva è radiosensibile. Gli effetti collaterali riportati da vulva e vagina si distinguono tra quelli dovuti ad un danno diretto (si parla di effetti acuti e tardivi) e i danni correlati ad ipoestrogenismo riportati in seguito a squilibrio ovarico (atrofia vaginale fino alla stenosi). Gli effetti acuti riguardano il danno alle cellule epiteliali e causano: necrosi e arresto reversibile della proliferazione cellulare, modifica della fisiologica lubrificazione vaginale e l'aumento della frequenza di vaginiti. Mentre, le reazioni tardive comprendono, per lo più, stati di infiammazione cronica. Il trattamento radioterapico causa alterazioni nella

microvascolarizzazione, nella pigmentazione della mucosa, e determina la formazione di teleangectasie, aderenze e stenosi; inoltre, comporta la perdita permanente della peluria e dell'elasticità vaginale, fino ad atrofia, ulcere e fibrosi. L'epitelio germinale è molto radiosensibile, poiché le radiazioni danneggiano i follicoli più superficiali dell'ovaio; il rischio di induzione di una sterilità permanente è di almeno il 50%, mentre una sterilità temporanea può verificarsi nel caso di esposizione a dosi di 1-3 Gy.

In ambito radioterapico, è diffuso l'utilizzo della scala RTOG/EORTC per la valutazione delle tossicità agli organi provocati dal trattamento radiante. La scala RTOG/EORTC descrive sei livelli di tossicità differente da grado 0 a grado 5: il grado 0 indica l'assenza di tossicità, mentre il grado 5 rappresenta la morte del paziente correlata agli effetti collaterali indotti dalle radiazioni.

Scala RTOG/EORTC

| ORGANO/TESSUTO | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 4 | Grado 5 |
|----------------|--|--|--|---|---------------------------------------|
| VESCICA | Lieve atrofia epiteliale Teleangectasie minime Ematuria microscopica | Moderato aumento della frequenza minzionale Teleangectasie generalizzate Ematuria macroscopica | Severo aumento della frequenza minzionale Teleangectasie generalizzate severe Ematuria macroscopica persistente CV<150 cc | Cistite emorragica severa Necrosi Vescica contratta CV< 100 cc | Morte correlata agli effetti della RT |

Figura 7 – Rappresentazione della scala RTOG/EORTC riguardante la vescica

Criteri di morbidità acuta da radiazioni: scala RTOG

| Tessuto | [0] | [1] | [2] | [3] | [4] |
|------------------------|-------------------------------------|---|--|--|----------------------------------|
| Cute | Nessuna modifica rispetto al basale | Follicolare, debole o sordo eritema /epitazioe/ desquamazione secca/diminuzione della sudorazione | Eritema tenero o luminoso, desquamazione umida a chiazze/ edema moderato | Desquamazione umida confluyente rispetto alle pieghe cutanee, edema punteggiato | Ulcerazione, emorragia, necrosi |
| Membrana mucosa | Nessuna modifica rispetto al basale | Iniezione /può manifestare un leggero dolore rispetto al normale che non richiede analgesico | Mucosite a chiazze che può produrre una fuoriuscita infiammatoria sierosanguinosa/ potrebbe verificarsi moderato dolore che richiede analgesia | Mucosite fibrinosa confluyente/potrebbe includere dolore severo che richiede narcosi | Ulcerazione, emorragia o necrosi |

Figura 8 - Scala RTOG illustrante i criteri di morbidità acuta da radiazioni

Criteri di morbidità tardiva da radiazioni: scala RTOG/EORTC

| Tessuto | [0] | [1] | [2] | [3] | [4] |
|-----------------------------|---------|--|---|---|-------------|
| Cute | Nessuna | Lieve atrofia; cambiamento della pigmentazione; lieve perdita di capelli | Atrofia a chiazze; moderata teleangectasia; perdita totale di capelli | Atrofia marcata; teleangectasia severa | Ulcerazione |
| Membrana mucosa | Nessuna | Lievi atrofia e secchezza | Atrofia moderata e teleangectasia; poco mucosa | Atrofia marcata con secchezza completa | Ulcerazione |
| Tessuto sottocutaneo | Nessuna | Leggero indurimento (fibrosi) e perdita o grasso sottocutaneo | Fibrosi moderata ma asintomatica; contrattura leggera; riduzione lineare <10% | Indurimento grave e perdita di tessuto sottocutaneo; riduzione lineare >10% | Necrosi |

Figura 9 - Scala RTOG/EORTC rappresentante i criteri di morbidità tardiva da radiazioni

Le tossicità tipiche, che si verificano nei soggetti affetti da carcinoma dell'endometrio, dovute al trattamento radioterapico, sono: una maggiore urgenza di urinare associata a bruciore, formazione di fistole, sanguinamenti, infezioni del tratto genito-urinario, alterazioni dell'alvo, dolore addominale e stenosi vaginale. Gli effetti collaterali, causati dal trattamento radiante del carcinoma della cervice uterina si distinguono in: acuti e tardivi. Tra le tossicità acute vi sono: prurito, secchezza, desquamazione, nausea, colite, cistite e vaginite. Le tossicità tardive, che possono manifestarsi, sono: stenosi vaginale o ureterale, formazione di fistole vescico-vaginali o retto-vaginali, ostruzione o perforazione intestinale e fratture della testa del femore.

5.4 Percorso del paziente oncologico in Radioterapia: TC di centraggio o simulazione nelle neoplasie ginecologiche

Il paziente oncologico esegue il consulto radioterapico presso il centro di radioterapia di riferimento. Durante la visita, il medico radioterapista valuta il caso eseguendo l'anamnesi accurata del paziente, consultando indagini diagnostiche, documenti, esami precedenti ed effettuando una visita clinica obiettiva; se necessario, il medico radioterapista può prescrivere l'esecuzione di approfondimenti diagnostici. Il radioterapista esporrà al paziente lo scopo e la durata del trattamento, i possibili effetti avversi e le eventuali alternative terapeutiche. Dopodiché, il caso clinico viene discusso da un team multidisciplinare, composto da radioterapista, oncologo, chirurgo e anatomo-patologo, che insieme sceglieranno la strategia di cura da applicare. Nel caso in cui venga indicato l'approccio radioterapico, il paziente inizia il

percorso all'interno del reparto di Radioterapia Oncologica con l'esecuzione della simulazione del trattamento mediante TC di centraggio. Successivamente, il medico radioterapista e il fisico sanitario collaborano nella preparazione del piano di cura.

La simulazione virtuale ha lo scopo di individuare la posizione della neoplasia da trattare ed i tessuti ed organi a rischio circostanti ed interessati dal fascio radiante; le apparecchiature utilizzate per una simulazione virtuale sono: TC di centraggio o di simulazione, sistema di laser mobili, software di simulazione virtuale e un sistema di rete informatica.

La TC di centraggio presenta specifiche caratteristiche, che la differenziano da una tomografia computerizzata impiegata in radiologia diagnostica. Per prima cosa, si considerano le maggiori dimensioni del gantry, il cui diametro misura 80 cm; l'apparecchiatura, avendo dimensioni del gantry maggiori, presenta un FOV più ampio, il quale misura 60 cm. Inoltre, il lettino portapaziente non è concavo, ma piatto, simile al lettino dell'acceleratore lineare (LINAC), e ha la predisposizione per collegare i sistemi di immobilizzazione e riposizionamento (SIR), che vengono impiegati durante le sedute di radioterapia.

La TC di simulazione è una TC multislice, la quale ha come vantaggi: tempo di scansione minore e di conseguenza la possibilità di ridurre gli artefatti da movimento. Nel reparto di Radioterapia Oncologica dell'Ospedale Cà Foncello di Treviso viene utilizzata per la simulazione virtuale la TC PHILIPS BRILLIANCE BIGBORE (Figura 10). La TC di simulazione è dotata di tools per la contornazione dei volumi in modo da identificare la malattia. Il sistema di laser mobili è rappresentato di solito da 3 o 5 laser, che si localizzano sulle pareti laterali e sul soffitto. Si tratta di laser, che si trovano al di fuori del gantry, i quali vengono comandati sia manualmente sia attraverso un software appositamente dedicato.

Durante la TC di simulazione vengono scelti i più adatti sistemi di immobilizzazione e riposizionamento (SIR), che hanno lo scopo di garantire la riproducibilità del trattamento per tutte le sedute radianti. La scelta del SIR e del set-up sono di competenza del tecnico di radiologia assieme al medico radioterapista e si basa sulle esigenze del paziente, tenendo conto delle sue caratteristiche fisiche, e sul tipo di trattamento previsto.

Nel caso delle neoplasie ginecologiche, i SIR impiegati sono il Combileg e il Vacuum Locked. Le scansioni TC vengono acquisite con spessore 3 mm e hanno come limite anatomico superiore L5 e limite inferiore la vagina; mentre, nel caso in cui vi sia un coinvolgimento dei linfonodi lombo-aortici, l'acquisizione si estende da D9/D10 alla vagina.

5.4.1 Vacuum Locked

Il Vacuum Locked (Figura 11) è un cuscino riempito con piccole sfere di polistirene con valvola autosigillante, che permette di ottenere un supporto personalizzato, modellato secondo la silhouette del paziente mediante il meccanismo di sottovuoto. È impiegato nel distretto toracico, addominale e anche degli arti inferiori.

Prima di procedere con l'aspirazione, il cuscino deve essere riempito con aria sufficiente in modo da eliminare eventuali pieghe e le grinze. Precedentemente al posizionamento del paziente, il cuscino necessita di essere preformato per assicurarsi che l'imbottitura sia disposta in maniera uniforme. È necessario un livello di vuoto che renda il cuscino rigido, ma relativamente modellabile per garantire il corretto posizionamento del paziente. In seguito, il paziente viene posizionato sul cuscino e si attiva la pompa a vuoto. Durante l'aspirazione il Vacuum Locked viene modellato seguendo l'anatomia del soggetto. Per garantire che il livello massimo di vuoto sia raggiunto, è necessario lasciare lavorare la pompa del vuoto per il tempo sufficiente, finché il cuscino non è completamente rigido, così da garantire il corretto posizionamento del paziente.

5.4.2 Combileg

Il Combileg (Figura 12) è un sistema con supporto dei piedi per appoggio di pianta e tallone del piede e supporto per mantenere le ginocchia leggermente flesse. A lato presenta numeri e lettere per la personalizzazione in base alle caratteristiche e necessità del paziente: si possono modificare inclinazione e lunghezza complessiva del SIR.



Figura 10 - TC di simulazione o centraggio dell'U.O. dell'Ospedale Cà Foncello di Treviso



Figura 11 - Presidio di immobilizzazione: Vacuum Locked

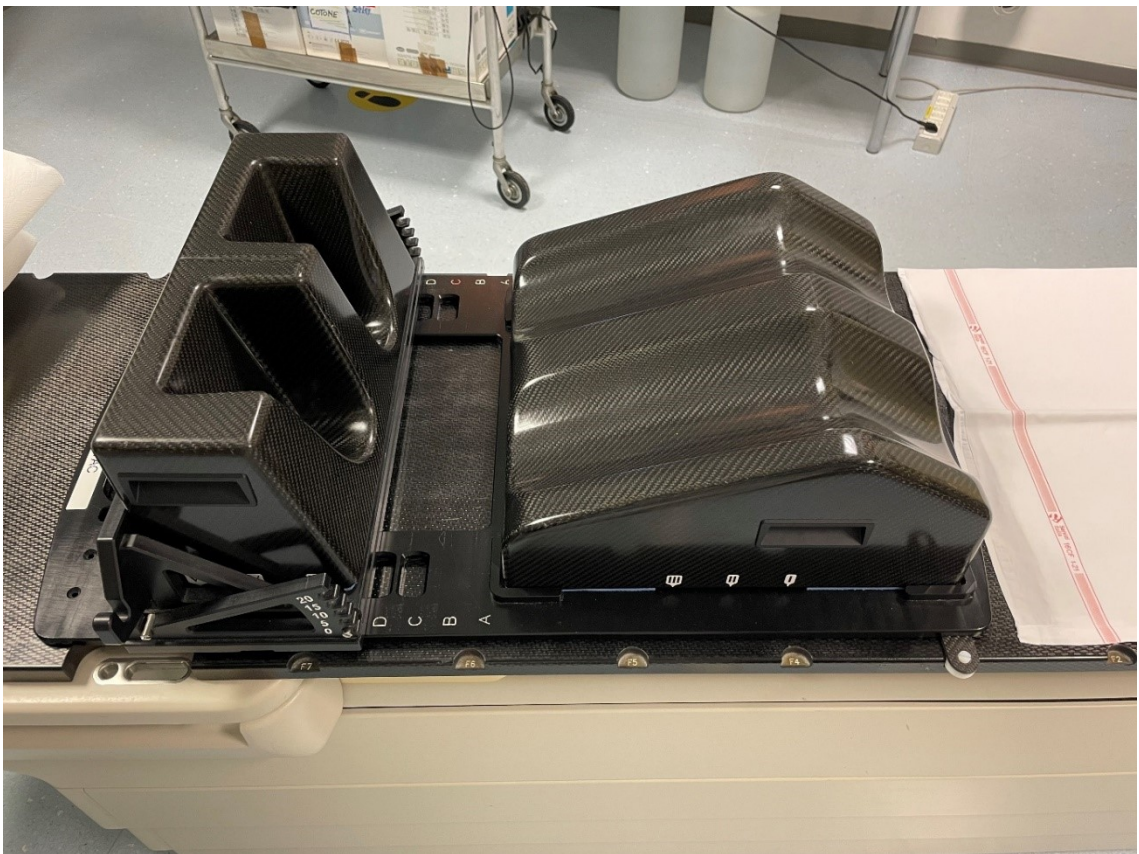


Figura 12 - Presidio di immobilizzazione: Combileg

Dopo aver posizionato la paziente, vengono eseguite due acquisizioni: la prima a vescica piena e la seconda a vescica vuota per permettere di definire l'ITV, un volume che tenga conto dei movimenti fisiologici di utero e cervice uterina.

Durante l'esecuzione della TC di simulazione, il medico individua l'isocentro provvisorio della neoplasia direttamente dalle scansioni volumetriche.

Le coordinate dell'isocentro provvisorio vengono inviate al sistema dei laser mobili, che permette di visualizzarne le proiezioni sulla cute, in corrispondenza tatuare i reperi, che serviranno a riposizionare quotidianamente la paziente.

Grazie alle funzionalità del modulo di simulazione virtuale sulla TC di centraggio si può inserire un piano con due campi ortogonali, utile per identificare l'isocentro provvisorio, e si può procedere alla creazione della ROI "External", che identifica il contorno della paziente. Le immagini vengono inviate poi al software di pianificazione TPS (Treatment Planning System), unitamente al piano e alle ROI. I dati sono inviati in formato DICOM (Images, RTPlan, Rtstruct).

Il tecnico di radiologia compila le istruzioni relative al set-up scelto, che si troveranno poi all'interno della cartella della paziente nel sistema di "Record & Verify" Mosaiq così da poter essere visualizzate quotidianamente e consentire la riproducibilità della terapia.

Sul set di dati inviato dalla TC, il personale della Fisica Sanitaria (TSRM) si occupa di eseguire la contornazione di base, il medico radioterapista identifica i volumi bersaglio (GTV, CTV e PTV) e valida la definizione degli organ at risk (OAR), basandosi sulle raccomandazioni ICRU.

Il fisico medico elabora il piano di trattamento sulla base delle indicazioni fornite dal radioterapista (vincoli di dose per il volume bersaglio e gli organi a rischio); una volta che il piano è pronto viene validato dal medico e inviato a Mosaiq per il trattamento.

Alla prima seduta del trattamento radioterapico si procede, nel caso del trattamento della cervice, con il confronto tra la Cone Beam CT (CBCT) di centraggio e quella acquisita il giorno della terapia.

Il trattamento viene erogato, nel centro radioterapico di Treviso, su LINAC Elekta (sono disponibili due acceleratori: modello Synergy e Versa HD).

Al termine del trattamento, la paziente esegue una visita per valutare eventuali effetti collaterali riportati in seguito al trattamento, il medico consegna la lettera di dimissione e viene preso

appuntamento per una visita di controllo. La paziente eseguirà in seguito i controlli previsti dal follow up.

5.5 IGRT e Adaptive Radiotherapy nelle neoplasie ginecologiche

L'obiettivo di rendere riproducibile e ripetibile il trattamento, seduta dopo seduta, viene ottenuto grazie a sistemi di verifica in grado di ovviare eventuali errori di set-up. Infatti, tumore ed organi ad esso circostanti sono soggetti a variazioni dovute al loro movimento fisiologico intrinseco. Gli errori di set-up o riposizionamento sono determinati da una discrepanza tra la posizione iniziale del paziente al momento della TC di simulazione e quella determinata subito prima della seduta radiante. Gli errori possono essere divisi in: errori random ed errori sistematici; errori inter-frazione ed errori intra-frazione. Gli errori di riposizionamento possono essere dovuti a problematiche tecniche, come l'errato allineamento dei laser mobili, problematiche legate al paziente, come respirazione, peristalsi, battito cardiaco, stato psico-fisico, o legate alla tipologia di SIR impiegata per il trattamento.

La correzione degli errori di posizionamento può avvenire seguendo approcci diversi, una prima distinzione è tra correzione on-line (durante la seduta di trattamento, dopo l'imaging e prima dell'erogazione) oppure off-line (applicazione di una correzione "media" dopo un certo numero di sessioni di imaging). I sistemi on-line consentono la risoluzione dell'errore durante la stessa seduta di trattamento, mentre la correzione off-line avviene in un secondo momento rispetto all'individuazione dell'errore.

Sono disponibili varie modalità di imaging per la verifica del set-up: sistemi di verifica primari o bidimensionali, sistemi bidimensionali avanzati e sistemi di verifica tridimensionali. I primi, quelli più tradizionali, correggono l'errore di set-up basandosi su immagini proiettive; i secondi combinano due o più immagini proiettive permettendo così di correggere il posizionamento lungo i tre assi cartesiani; i sistemi tridimensionali invece, permettono di visualizzare i volumi.

Le tecniche di radioterapia 3D-CRT sono in grado di conformare il fascio grazie alla presenza del collimatore multi-lamellare (MLC). Le tecniche IMRT permettono di modulare anche l'intensità del fascio grazie al movimento dell'MLC, del gantry e alla variazione del rateo di dose erogato dal LINAC. La Radioterapia 4D si è sviluppata per controllare le variazioni dovute all'organ motion. Il trattamento radioterapico si evolve fino alla Radioterapia 5D, la quale considera la diversa radiosensibilità delle componenti del tumore grazie all'integrazione di altre metodiche per immagini come risonanza magnetica (RM) e tomografia ad emissione di positroni (PET).

L'IGRT assicura ad ogni seduta che il target sia irradiato sempre nell'esatta posizione prevista dal piano di trattamento garantendo un maggior controllo della dose al tumore e ai tessuti sani.

Con questa metodica si possono correggere sia errori di set-up, che errori dovuti all'organ motion inter-frazione.

I nuovi sistemi di on board imaging permettono di eseguire sul lettino dell'acceleratore lineare (LINAC) una TC, chiamata Cone Beam TC (CBCT). La Cone Beam CT ricostruisce un'immagine tomografica attraverso una singola acquisizione volumetrica a geometria conica, da cui prende il nome. Si ottengono varie immagini bidimensionali a diversa angolazione, che vengono ricostruite in un volume tridimensionale, il quale può essere sovrapposto alle scansioni TC di riferimento rilevate in fase di centraggio. Il funzionamento della CBCT è analogo a quello della TC. Un sistema tubo radiogeno – detettori, analogo a quello presente nella TC, è montato sul gantry e ruota attorno al paziente per ottenere un'immagine tridimensionale. Si ottiene infine la sezione anatomica attraverso l'elaborazione con un algoritmo di ricostruzione. Il fascio conico della CBCT permette di coprire l'intero volume con una sola rotazione. L'acquisizione della CBCT si può ottenere anche impiegando un fascio di energia dell'ordine dei MeV e sfruttando come rivelatore l'EPID. I vantaggi della CBCT sono le rilevazioni on-line, la buona qualità delle immagini ottenute, la presenza di un software di registrazione automatica e la possibilità di ottenere informazioni utili alla scelta di ri-pianificare il trattamento all'interno di un protocollo di adaptive radiotherapy.

Il protocollo di acquisizione della CBCT viene scelto durante la pianificazione del piano radioterapico. Le configurazioni possibili dei protocolli prevedono l'esecuzione di almeno 3/5 CBCT nei primi 3/5 giorni e poi con cadenza settimanale; oppure l'acquisizione di una CBCT a giorni alterni fino al termine del trattamento radioterapico oppure un'acquisizione a cadenza quotidiana.

L'adaptive radiotherapy (ART) rappresenta l'ultima evoluzione della radioterapia e prevede che la distribuzione di dose venga modificata per adattarsi ad un target mobile o deformabile. Essa consta di due componenti: il seguire il movimento d'organo attraverso le tecniche di IGRT ed il seguire la deformazione e modifica di volume di tumore e organi a rischio.

Il trattamento radiante comporta variazioni a livello di peso del paziente e di regressione tumorale. Le variazioni possono essere sia geometriche sia biologiche. Alcuni esempi di variazioni geometriche sono il disallineamento del fascio o campo di radiazione, movimento e deformazioni dell'organo dovuti a respirazione, riempimento e svuotamento. Mentre, dal punto di vista biologico, sede e dimensione del volume ipossico tumorale possono variare. Incidono anche la frazione di crescita del tumore e il lasso temporale, in cui i tessuti normali danneggiati

si riparano. Adottando la radioterapia adattativa si riduce il rischio di un sottodosaggio al bersaglio e il rischio di un sovradosaggio agli organi a rischio. Altri vantaggi sono l'aumento di accuratezza dell'erogazione del trattamento radiante, la riduzione dei margini dei volumi delineati e di conseguenza l'aumento di dose al tumore e la riduzione di dose ai tessuti a rischio. Dunque, l'adaptive radiotherapy presenta dei punti di forza, rappresentati dalla capacità di adattare il piano di trattamento a cambiamenti anatomici, di valutare la risposta del tumore durante il trattamento e modificarne eventualmente l'approccio terapeutico, e di valutare le possibili variazioni anatomiche degli organi a rischio in modo da cercare di gestire le tossicità correlate.

Secondo l'articolo "Adaptive Radiotherapy for Anatomical Changes" (Jan-Jakob Sonke, 2019), l'adaptive radioteherapy è in grado di migliorare qualitativamente l'azione della radioterapia per varie tipologie di neoplasie, riducendo i margini di sicurezza dei volumi delineati, l'esposizione a radiazioni ionizzanti e la tossicità degli organi a rischio, senza diminuire la dose alla sede da trattare.

Nel corso del trattamento si presenta un errore sistematico, dovuto al fatto che l'anatomia del paziente non sarà mai esattamente la stessa rispetto a quella ottenuta dall'acquisizione della TC di centraggio. Inoltre, essendo il trattamento stesso causa di variazioni sempre più significative rispetto alla situazione iniziale, si crea un errore casuale durante l'erogazione della terapia. Perciò i cambiamenti anatomici hanno sia una componente sistematica che casuale. La radioterapia adattativa si divide in ART off-line ed ART on-line. L'ART off-line prevede l'acquisizione di una nuova TC di simulazione, la ridefinizione dei volumi target e di organi a rischio e l'elaborazione di un nuovo piano di trattamento. L'ART on line modifica quotidianamente il trattamento adattando ogni frazione in base alle variazioni anatomiche di un dato giorno; per questo tipo di terapia sono richiesti strumenti dedicati: acceleratori con sistemi di imaging e di pianificazione integrati oppure sistemi di ottimizzazione semi-automatica dei trattamenti. Una delle prime sedi di malattia, dove sono stati impiegati protocolli di radioterapia adattativa, è stata quella del cancro della prostata. Solitamente i protocolli adattativi considerano il movimento degli organi a rischio e la riduzione del volume da irradiare. L'adaptive radiotherapy agisce revisionando l'aspetto dosimetrico ai volumi.

In merito alle neoplasie ginecologiche, una criticità importante in radioterapia è rappresentata dal movimento degli organi, soprattutto dell'utero. Gli spostamenti dipendono sia da variazioni della massa tumorale sia da condizioni fisiologiche degli organi ad esso circostanti, come retto e vescica, i quali influiscono molto sulla sede dell'utero. Queste variazioni di sede comportano

cambiamenti rotazionali e dei movimenti di traslazione, che possono dare uno spostamento inter- e intra-frazione della cervice e dell'utero di mediamente 3 mm e al massimo di 18 mm. È stato osservato, inoltre, che un trattamento radiante esclusivo o in combinazione alla chemioterapia può comportare la regressione tumorale fino al 60-80% rispetto allo stato iniziale. Alcune soluzioni sono state proposte per limitare gli effetti dell'organ motion. Queste proposte sono ad esempio: la correzione del movimento mediante registrazione per i tessuti molli con l'integrazione della risonanza magnetica; la definizione con maggior accuratezza dei margini di sicurezza (ITV); la realizzazione del margine tra CTV e PTV non inferiore a 2 cm; l'esecuzione quotidiana di verifiche di riproducibilità attraverso l'IGRT; il ruolo di IMRT associata ad IGRT per risparmio del midollo osseo e conseguente riduzione degli effetti collaterali a livello ematologico; inoltre, l'utilizzo giorno per giorno di diversi margini di CTV-PTV ottenuti sotto guida ecografica in modo da rendere la radioterapia adattativa.

Le indicazioni pratiche all'utilizzo dei sistemi di radioterapia a guida di immagine emanate dall'AIRO nel 2016 forniscono delle linee guida; in particolar modo un focus spetta alle neoplasie ginecologiche. A seconda della situazione ci sono due metodiche di esecuzione della registrazione tra immagini di riferimento e CBCT; infatti, si distinguono i trattamenti con utero in sede e quelli caratterizzati dal setting postoperatorio. Nel caso in cui l'utero è in sede fisiologica, la clip box deve comprendere il planning tumor volume (PTV) e viene utilizzata la tecnica di matching con algoritmo dei tessuti molli. Le correzioni consigliate sono correzioni off-line attraverso il volume con matching su tessuti molli, quando si tratta di trattamenti conformazionali; nei trattamenti IMRT, le correzioni indicate sono quelle on-line grazie alle scansioni volumetriche giornaliere con tecnica di match su tessuti molli. Riguardo al setting postoperatorio, la clip box deve anch'essa comprendere il PTV, ma viene impiegato come tecnica di matching l'algoritmo per osso (traslazioni + eventuali rotazioni). Le correzioni possibili per terapia conformazionale sono quelle off-line basandosi su reperi ossei; nel caso di trattamento IMRT-VMAT, le correzioni consigliate sono correzioni on-line attraverso il matching giornaliero su tessuti molli.

6. Materiali e metodi

Nello studio è stato analizzato un campione di venti casi clinici, rappresentati da pazienti affette da neoplasie ginecologiche sottoposte a trattamento radioterapico presso l'U.O. di Radioterapia Oncologia dell'Ospedale Cà Foncello di Treviso.

L'analisi è stata condotta con lo scopo di individuare il sistema di immobilizzazione e riposizionamento, che assicuri un set-up della paziente maggiormente preciso e riproducibile. I due sistemi di immobilizzazione utilizzati nell'U.O. di Radioterapia Oncologica sono il Combileg e il cuscino personalizzato Vacuum Locked.

I casi clinici complessivamente analizzati sono venti, di cui dieci pazienti sottoposte ai trattamenti radioterapici con il Combileg e dieci trattate con il presidio Vacuum Locked.

L'arco temporale, in cui è stato condotto lo studio, va da febbraio 2023 a settembre 2023. Le Unità Operative coinvolte sono la Radioterapia Oncologica e la Fisica Sanitaria.

Per individuare il SIR, che assicura un set-up maggiormente preciso e riproducibile, sono stati confrontati gli spostamenti sui tre assi dello spazio (x , y e z) derivati dai controlli IGRT eseguiti con CBCT. Prima dell'erogazione delle sedute radianti viene acquisita una CBCT, la quale viene confrontata con la TC di centraggio allo scopo di verificare la sovrapposizione dei volumi target e degli organi a rischio. La discrepanza, nel matching tra le due acquisizioni, rappresenta gli spostamenti nei tre assi dello spazio: traslazioni secondo asse x (destra e sinistra), asse y (superiore e inferiore) e secondo asse z (anteriore e posteriore). L'attuale protocollo prevede il calcolo della media degli spostamenti risultanti dalle prime tre CBCT e l'inserimento dello spostamento medio derivante nel set-up per compensare l'errore sistematico.

Per il rispetto della privacy, le pazienti coinvolte nello studio saranno identificate con il numero univoco MPI assegnato.

All'interno di una tabella Excel sono stati organizzati i seguenti parametri:

- numero identificativo della paziente (MPI)
- numero progressivo della seduta
- data d'erogazione del trattamento
- spostamento in direzione craniale (sup.) o caudale (inf.)
- spostamento verso destra (rht) o verso sinistra (lft)
- spostamento in senso anteriore (ant.) o posteriore (post.)
- spostamenti pre e post inserimento della media

- sistema di immobilizzazione utilizzato (Combileg o Vacuum).

I dati sono stati raccolti accedendo alla cartella clinica di ogni singola paziente all'interno di Mosaik, il sistema informativo che gestisce i flussi di dati del reparto. Il programma permette una revisione degli spostamenti tramite l'applicazione di opportuni filtri e l'esportazione di un report in cui sono stati riportati i dati desiderati; tale report è poi stato importato in un foglio di lavoro Excel.

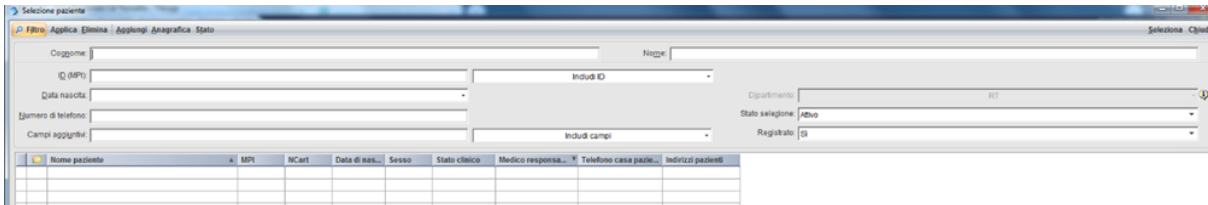


Figura 13 – Accesso alla cartella clinica: ricerca paziente (cognome, nome, data di nascita)

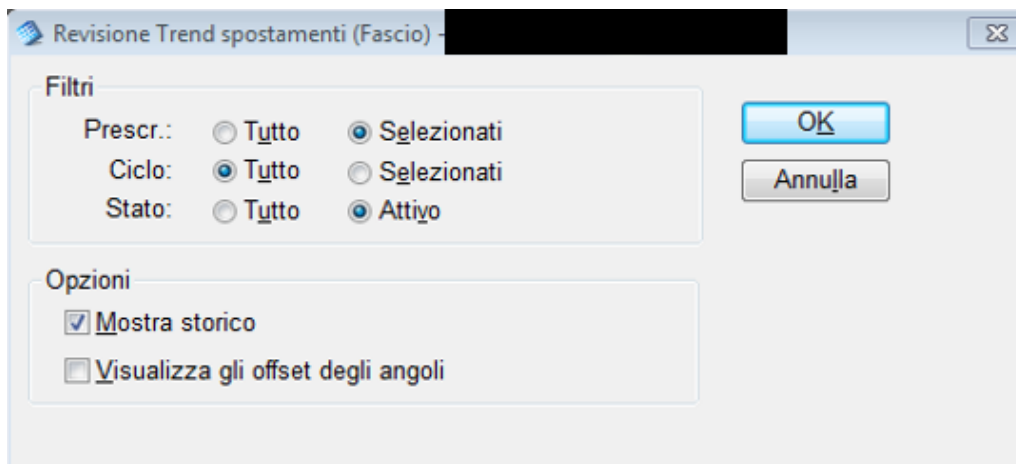


Figura 14 - Revisione trend spostamenti: applicazione filtri e opzioni

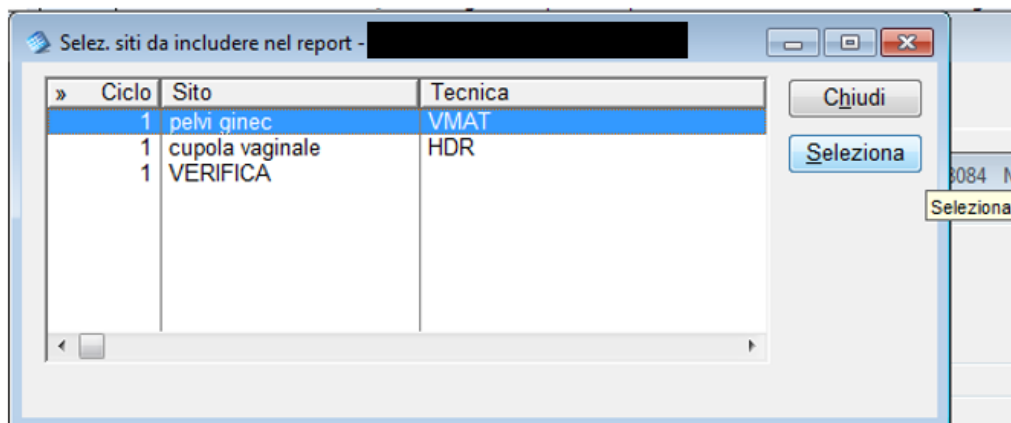


Figura 15 - Selezione sito d'interesse

Doc: Regione/Da/Fascella/Traccia Ready: GF 05/07/2023 15:40:29

Localization Trend Review (Beam)
 Tagged Sites
 For Active Offsets Only: Include Historical Records

Patient: ██████████ 490084

| Site | Tag | Description | Date | Time | Superior | | Lateral | | Anterior | | Mag |
|--|-----|-------------------------|------------|----------|----------|-----|---------|-----|----------|-----|-----|
| | | | | | cm | cm | cm | cm | cm | cm | |
| Course: 1 Site Name: pelvigenec Orientation: Head in, Rupine | | | | | | | | | | | |
| | | pelvigenec | | | Inf | 2.1 | LI | 0.0 | Ant | 0.1 | 2.1 |
| A | | PRD: pelvigenec | 26/09/2022 | 00:00:00 | Inf | 2.0 | LI | 0.0 | Ant | 0.0 | 2.0 |
| A | H | Third Party: Elekta XVI | 24/10/2022 | 08:14:32 | Inf | 0.3 | LI | 0.1 | Ant | 0.0 | 0.3 |
| A | H | Third Party: Elekta XVI | 25/10/2022 | 08:11:06 | Inf | 0.2 | RI | 0.1 | Ant | 0.2 | 0.2 |
| A | H | Third Party: Elekta XVI | 26/10/2022 | 08:12:07 | Sup | 0.1 | LI | 0.0 | Ant | 0.0 | 0.1 |
| A | | Localization (Current) | 26/10/2022 | 00:15:51 | Inf | 0.1 | LI | 0.0 | Ant | 0.1 | 0.1 |
| A | H | Third Party: Elekta XVI | 27/10/2022 | 00:10:01 | Inf | 0.5 | Rht | 0.2 | Ant | 0.0 | 0.5 |
| A | H | Third Party: Elekta XVI | 28/10/2022 | 00:16:37 | Sup | 0.3 | Rht | 0.3 | Pos | 0.2 | 0.5 |
| A | H | Third Party: Elekta XVI | 31/10/2022 | 00:08:59 | Sup | 0.4 | LI | 0.3 | Pos | 0.4 | 0.5 |
| A | H | Third Party: Elekta XVI | 02/11/2022 | 00:22:11 | Sup | 0.1 | Rht | 0.2 | Ant | 0.0 | 0.2 |
| A | H | Third Party: Elekta XVI | 03/11/2022 | 00:11:29 | Sup | 0.3 | Rht | 0.4 | Ant | 0.1 | 0.5 |
| A | H | Third Party: Elekta XVI | 09/11/2022 | 00:10:29 | Sup | 0.0 | LI | 0.0 | Pos | 0.4 | 0.4 |
| A | H | Third Party: Elekta XVI | 17/11/2022 | 00:09:53 | Sup | 0.0 | Rht | 0.4 | Pos | 0.3 | 0.5 |
| A | H | Third Party: Elekta XVI | 18/11/2022 | 00:09:17 | Sup | 0.2 | LI | 0.0 | Pos | 0.2 | 0.3 |
| A | H | Third Party: Elekta XVI | 24/11/2022 | 00:08:15 | Sup | 0.2 | Rht | 0.5 | Pos | 0.4 | 0.7 |

Elekta Inc S:\vms\16mca\app\mca\app\0\mca\help Page 1

Figura 16 - Rappresentazione report trattamenti

Importa file



File

████████.CSV

Destinazione dell'importazione

Tipo di separatore

Inserisci uno o più nuovi fogli ▼

Virgola ▼

Converti il testo in numeri, date e formule

Importa dati

Annulla

Figura 17 - Importazione report in formato CSV

pazienti ginecologia adiuvante e radicale 2022

File Modifica Visualizza Inserisci Formato Dati Strumenti Estensioni Guida

100% 123 Pred... 10

A15K27 498084

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K |
|----|-----|------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|-----|----------|---------|
| 1 | MPI | data | sup-inf | Simag | lft.rht | LImag | ant.pos | APmag | mag | PREPOST | SIR |
| 2 | | 16/08/2022 | inf | | 0.1 Lft | | 0.1 Pos | | 0.2 | 0.2 pre | combleg |
| 3 | | 17/08/2022 | inf | | 0.6 Lft | | 0.3 Pos | | 0.2 | 0.7 pre | combleg |
| 4 | | 18/08/2022 | Sup | | 0.1 Lft | | 0.6 Pos | | 0.5 | 0.8 pre | combleg |
| 5 | | 19/08/2022 | inf | | 0.3 Lft | | 0.6 Pos | | 0.1 | 0.7 pre | combleg |
| 6 | | 22/08/2022 | inf | | 0.2 Lft | | 0.4 Pos | | 0.1 | 0.5 pre | combleg |
| 7 | | 26/08/2022 | Sup | | 0.2 Rht | | 0.5 Pos | | 0.3 | 0.6 post | combleg |
| 8 | | 29/08/2022 | Sup | | 0.1 Rht | | 0.2 Ant | | 0.3 | 0.4 post | combleg |
| 9 | | 05/09/2022 | Sup | | 0 Lft | | 0.2 Ant | | 0.1 | 0.2 post | combleg |
| 10 | | 12/09/2022 | Sup | | 0.7 Rht | | 0.1 Pos | | 0.5 | 0.9 post | combleg |
| 11 | | 13/09/2022 | Sup | | 0.4 Lft | | 0.1 Ant | | 0.3 | 0.5 post | combleg |
| 12 | | 14/09/2022 | Sup | | 0.3 Lft | | 0 Ant | | 0 | 0.3 post | combleg |
| 13 | | 15/09/2022 | inf | | 0.1 Lft | | 0 Pos | | 0.2 | 0.2 post | combleg |
| 14 | | 18/09/2022 | Sup | | 0.3 Rht | | 0.1 Ant | | 0.2 | 0.4 post | combleg |
| 15 | | 24/10/2022 | inf | | 0.3 Lft | | 0.1 Ant | | 0 | 0.3 pre | combleg |
| 16 | | 25/10/2022 | inf | | 0.2 Rht | | 0.1 Ant | | 0.2 | 0.3 pre | combleg |
| 17 | | 26/10/2022 | Sup | | 0.1 Lft | | 0 Ant | | 0 | 0.1 pre | combleg |
| 18 | | 26/10/2022 | inf | | 0.1 Lft | | 0 Ant | | 0.1 | 0.1 pre | combleg |
| 19 | | 27/10/2022 | inf | | 0.5 Rht | | 0.2 Ant | | 0 | 0.5 post | combleg |
| 20 | | 28/10/2022 | Sup | | 0.3 Rht | | 0.3 Pos | | 0.2 | 0.5 post | combleg |
| 21 | | 31/10/2022 | Sup | | 0.4 Lft | | 0.3 Pos | | 0.4 | 0.6 post | combleg |
| 22 | | 02/11/2022 | Sup | | 0.1 Rht | | 0.2 Ant | | 0 | 0.2 post | combleg |
| 23 | | 03/11/2022 | Sup | | 0.3 Rht | | 0.4 Ant | | 0.1 | 0.5 post | combleg |
| 24 | | 10/11/2022 | Sup | | 0 Lft | | 0 Pos | | 0.4 | 0.4 post | combleg |
| 25 | | 17/11/2022 | Sup | | 0 Rht | | 0.4 Pos | | 0.3 | 0.5 post | combleg |
| 26 | | 18/11/2022 | Sup | | 0.2 Lft | | 0 Pos | | 0.2 | 0.3 post | combleg |
| 27 | | 24/11/2022 | Sup | | 0.2 Rht | | 0.6 Pos | | 0.4 | 0.7 post | combleg |
| 28 | | | | | | | | | | | |

Figura 18 - Rappresentazione tabella Excel

Per quanto riguarda l'elaborazione dei dati raccolti, per convenzione, è stato attribuito il segno positivo agli spostamenti in senso craniale, destra e anteriore, ed il segno negativo agli spostamenti in direzione caudale, sinistra e posteriore per agevolare il calcolo della media aritmetica. La media aritmetica è un indice statistico e consiste nella divisione tra la somma di tutti i dati e il loro conteggio. Nel caso in cui la media sia diversa da zero, si desume che si siano verificati problemi al laser di centramento o al movimento del lettino.

È stato realizzato un grafico a dispersione con linee di connessione rappresentante i dati relativi agli spostamenti ottenuti in seguito al trattamento con i presidi Combileg e Vacuum Locked, suddivisi per direzione: superiore – inferiore, destra – sinistra, anteriore – posteriore, con l'intento di verificare la presenza o meno di errori sistematici evidenti. Il grafico a dispersione raffigura il comportamento di due variabili su un sistema di riferimento cartesiano: l'asse orizzontale rappresenta gli spostamenti in centimetri (cm) e l'asse verticale indica la frequenza delle evenienze di tale spostamento.

Successivamente è stata fatta un'analisi, considerando separati i dati relativi al Combileg e i dati relativi al Vacuum mediante un grafico, chiamato box plot o diagramma a scatola e baffi, in modo da valutare le differenze tra i due sistemi di immobilizzazione. È stato calcolato un

indice di dispersione statistico, chiamato scarto quadratico medio o anche deviazione standard, che permette di stimare la precisione di un sistema, rappresentata dalla dispersione tra misure ripetute della stessa grandezza. La sensibilità di un sistema indica la minima variazione rilevabile di una grandezza fisica; l'accuratezza di un sistema è rappresentata dalla distanza tra un valore ottenuto dalla misura e il valore vero della grandezza. Il diagramma a scatola e baffi mostra la distribuzione dei dati per una variabile continua. Nel grafico il simbolo \bar{x} rappresenta il valore medio, che si presuppone essere vicino a zero, la linea centrale della scatola corrisponde al valore mediano, la scatola rappresenta il range interquartile, in particolare la differenza tra il venticinquesimo e il settantacinquesimo percentile, le linee che si diramano dalla scatola sono chiamate baffi, mentre i punti rappresentano gli outliers, ovvero i valori estremi.

7. Risultati

7.1 Risultati Complessivi

In prima istanza sono stati considerati tutti gli spostamenti registrati nelle singole sedute di trattamento, suddivisi per direzione (SI, LR, AP): si tratta di 346 sessioni.

Per questi dati sono stati calcolati gli indici di dispersione di base: media, deviazione standard e mediana, e alcuni percentili significativi: 95°, 75°, 50°, 25° e 5°.

| | <i>SI</i> | <i>LR</i> | <i>AP</i> |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|
| <i>Media</i> | 0.1 | 0.0 | 0.0 |
| <i>Deviazione standard</i> | 0.5 | 0.6 | 0.6 |
| <i>Valore massimo</i> | 1,8 | 3,7 | 2,5 |
| <i>Percentili:</i> | | | |
| <i>95° perc</i> | 1 | 0,5 | 1 |
| <i>75° perc</i> | 0,4 | 0,3 | 0,4 |
| <i>Mediana</i> | 0.0 | 0.1 | 0.0 |
| <i>25° perc</i> | 0,3 | 0,2 | 0,3 |
| <i>5° perc</i> | 1 | 2,2 | 1,5 |

Figura 19 - Tabella raffigurante indici di dispersione di base e percentili

I dati sono rappresentati nei seguenti grafici, prima in forma di box plot, poi nel grafico a dispersione:

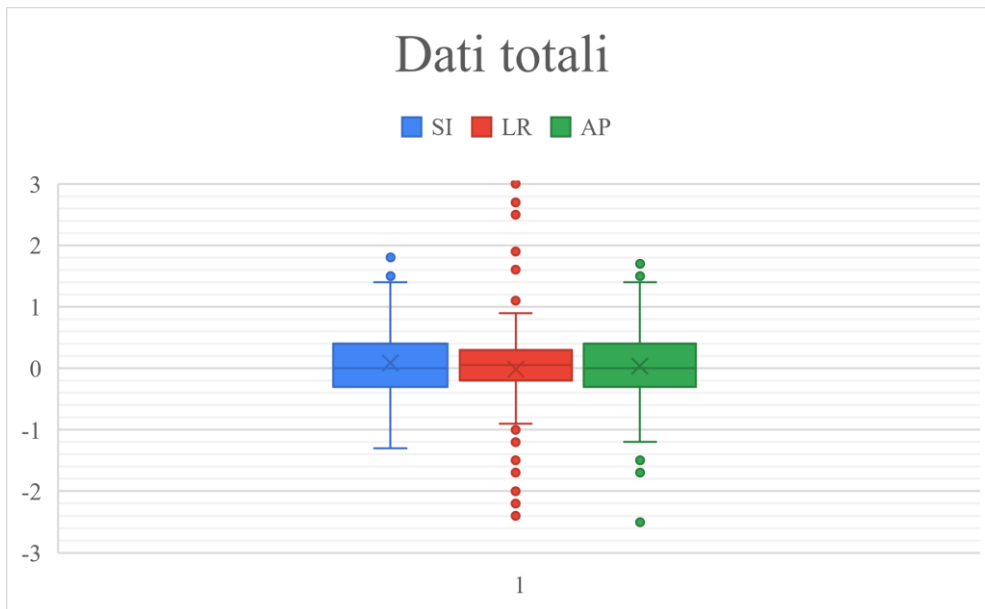


Figura 20 - Grafico box plot contenente tutti i dati

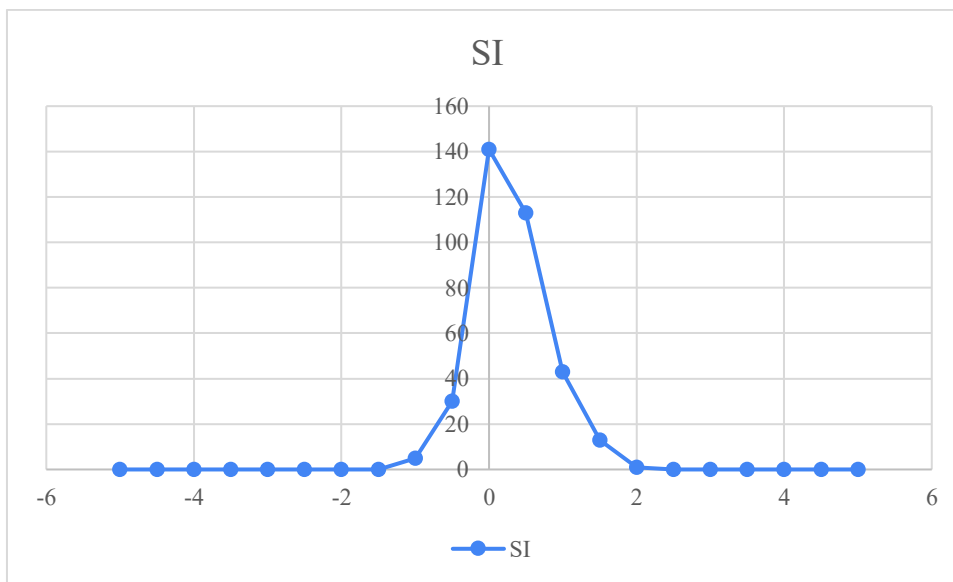


Figura 21 – Grafico a dispersione raffigurante spostamenti lungo le direzioni superiore – inferiore

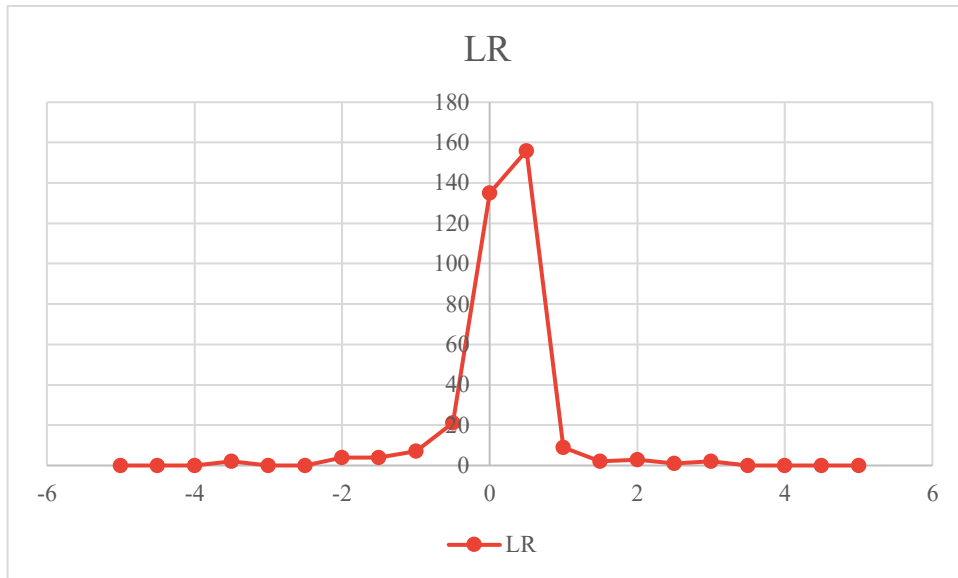


Figura 22 – Grafico a dispersione raffigurante spostamenti lungo le direzioni destra – sinistra

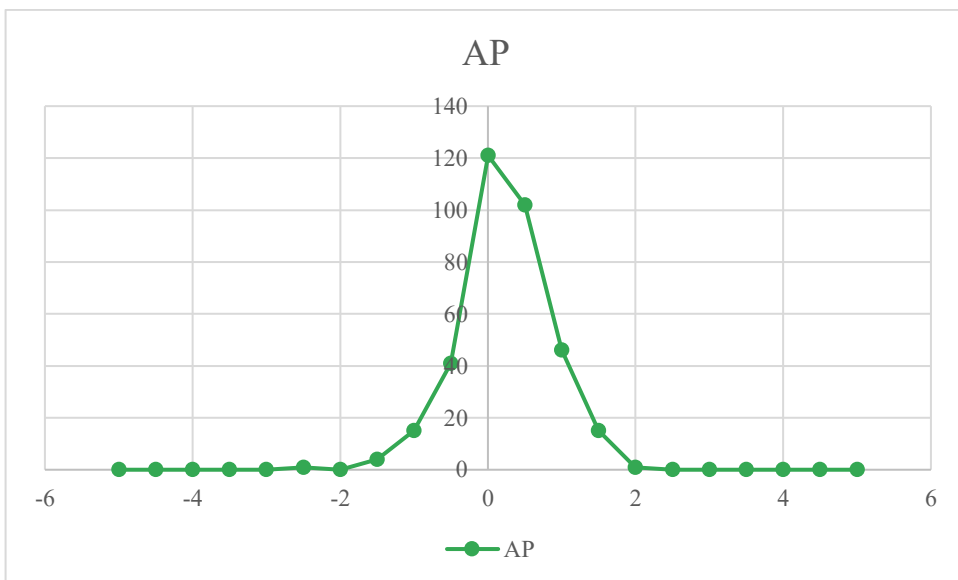


Figura 23 – Grafico a dispersione raffigurante spostamenti lungo le direzioni anteriore – posteriore

Per lo spostamento supero-inferiore (SI) la media risulta 0.1 ± 0.5 cm, la mediana 0.0 cm, il valore massimo di spostamento risulta essere 1.8 cm; per lo spostamento destra – sinistra (LR) la media risulta 0.0 ± 0.6 cm, la mediana 0.1, il valore massimo di spostamento è 3.7 cm; mentre per lo spostamento antero-posteriore (AP) la media risulta 0.0 ± 0.6 cm, la mediana 0.0, il valore massimo di spostamento risulta essere 2.5 cm.

7.2 SIR

Il passo successivo è stato ripetere l'analisi stratificando i dati sulla base del SIR considerato, in modo da mettere in luce eventuali differenze. Per avere una descrizione più dettagliata, oltre a media, deviazione standard e mediana sono stati calcolati anche quattro percentili (95°, 75°, 50°, 25° e 5°); gli stessi indici sono stati ottenuti anche per il dato aggregato (colonna TUTTI) e per il vettore spostamento complessivo (colonna MAG).

7.2.1 Combileg

In totale sono presenti i dati di 151 sedute.

| <i>COMBILEG</i> | <i>SI</i> | <i>LR</i> | <i>AP</i> | <i>TUTTI</i> | <i>MAG</i> |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------|------------|
| <i>N</i> | 151 | 151 | 151 | 453 | 151 |
| <i>Media</i> | 0.1 | -0.1 | -0.2 | -0.1 | 0.8 |
| <i>Deviazione standard</i> | 0.5 | 0.9 | 0.4 | 0.6 | 0.7 |
| <i>Percentili:</i> | | | | | |
| <i>95°percentile</i> | 1.0 | 1.0 | 0.4 | 0.7 | 2.4 |
| <i>75°percentile</i> | 0.4 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.9 |
| <i>Mediana</i> | 0.0 | -0.1 | -0.2 | -0.1 | 0.5 |
| <i>25°percentile</i> | -0.3 | -0.3 | -0.4 | -0.3 | 0.4 |
| <i>5°percentile</i> | -1.0 | -3.1 | -1.5 | -2.1 | 0.1 |

Figura 24 – Rappresentazione calcolo indici di dispersione relativi al Combileg

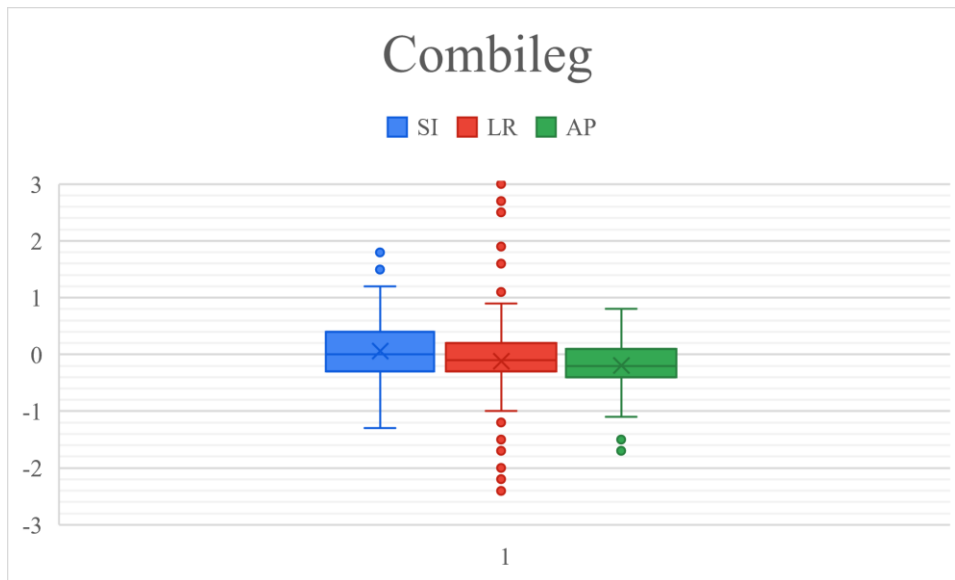


Figura 25 - Rappresentazione grafico box plot riguardante gli spostamenti relativi al Combileg

Per lo spostamento supero-inferiore (SI) la media risulta 0.1 ± 0.5 cm e la mediana 0.0 cm; per lo spostamento destra – sinistra (LR) la media risulta -0.1 ± 0.9 cm e la mediana -0.1; mentre per lo spostamento antero-posteriore (AP) la media risulta -0.2 ± 0.4 cm e la mediana -0.2.

7.2.2 Vacuum Locked

In totale sono presenti i dati di 195 sedute.

| <i>VACUUM</i> | <i>SI</i> | <i>LR</i> | <i>AP</i> | <i>TUTTI</i> | <i>MAG</i> |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------|------------|
| <i>N</i> | 195 | 195 | 195 | 585 | 195 |
| <i>Media</i> | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.8 |
| <i>Deviazione standard</i> | 0.5 | 0.3 | 0.7 | 0.5 | 0.4 |
| <i>Percentili:</i> | | | | | |
| <i>95°percentile</i> | 1.0 | 0.5 | 1.1 | 1.0 | 1.5 |
| <i>75°percentile</i> | 0.4 | 0.3 | 0.7 | 0.4 | 1.1 |
| <i>Mediana</i> | 0.0 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 0.7 |
| <i>25°percentile</i> | -0.2 | -0.1 | -0.1 | -0.2 | 0.5 |
| <i>5°percentile</i> | -0.9 | -0.5 | -1.4 | -1.2 | 0.2 |

Figura 26 – Rappresentazione calcolo indici di dispersione relativi al Vacuum Locked

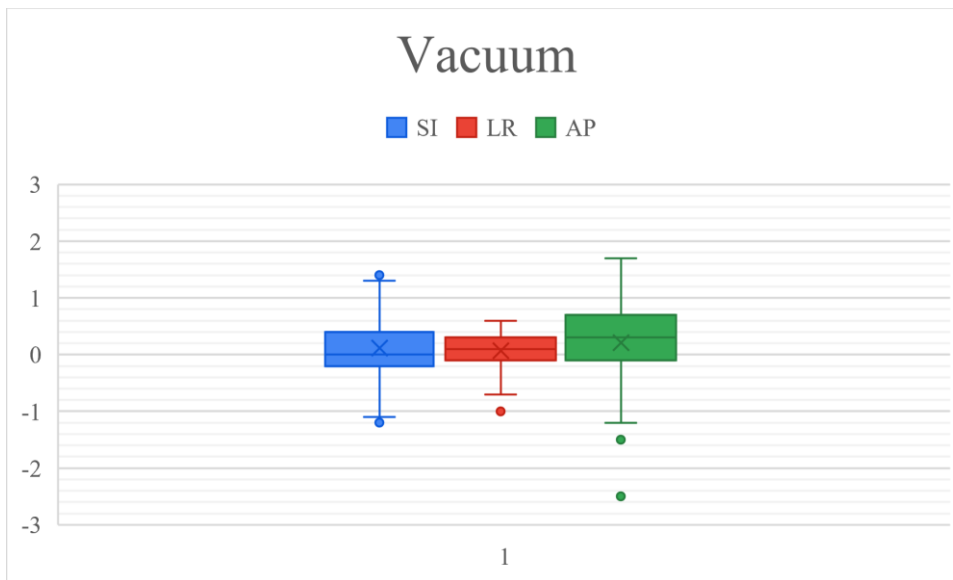


Figura 27 - Rappresentazione grafico box plot riguardante gli spostamenti relativi al Vacuum Locked

Per lo spostamento supero-inferiore (SI) la media risulta 0.1 ± 0.5 cm e la mediana 0.0 cm; per lo spostamento destra – sinistra (LR) la media risulta 0.1 ± 0.3 cm e la mediana 0.1; mentre per lo spostamento antero-posteriore (AP) la media risulta 0.2 ± 0.7 cm e la mediana 0.3.

7.2.3 Confronto tra Combileg e Vacuum Locked

Un metodo immediato per visualizzare la differenza tra i due SIR è il grafico box plot.

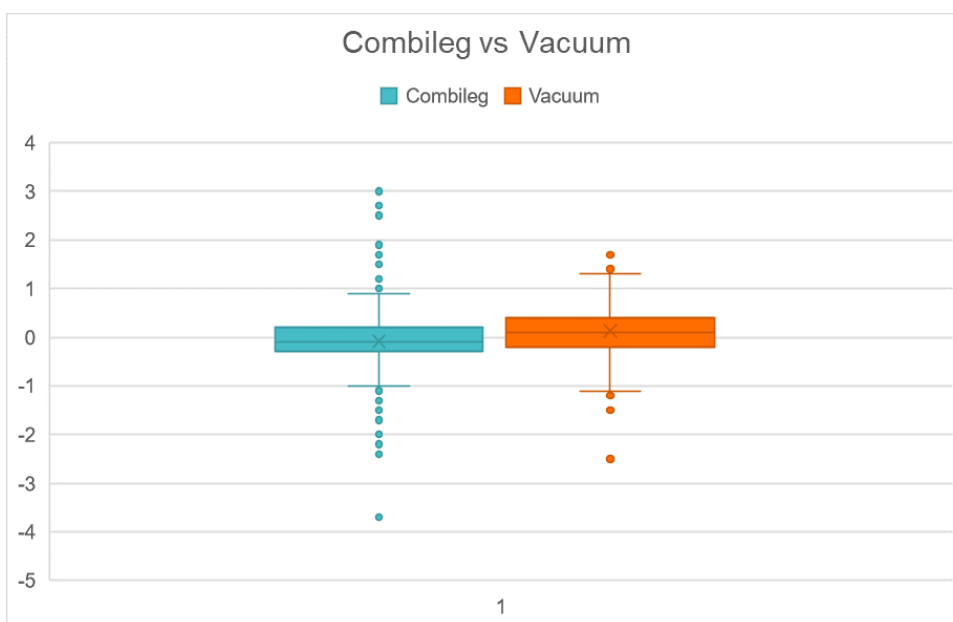


Figura 28 - Grafico box plot rappresentante il confronto tra i due SIR

Il grafico rappresenta la differenza di performance tra i due sistemi di immobilizzazione e riposizionamento. Il Combileg rispetto al Vacuum presenta un maggior numero di outliers, ovvero valori estremi, che dimostrano una maggior precisione del sistema Vacuum.

8. Discussione

8.1 Dati Aggregati

Dall'analisi dei dati aggregati emergono alcune indicazioni generali sulla riproducibilità dei trattamenti: in tutte le direzioni la media globale è compatibile con zero; la deviazione standard è inferiore all'intervallo stabilito dal protocollo di verifica del posizionamento IGRT attualmente in uso.

Questi risultati indicano con ragionevole attendibilità che il processo di posizionamento del paziente al LINAC non risente di particolari errori sistematici o problemi di processo.

Emerge una differenza nell'ampiezza della distribuzione degli spostamenti per la direzione destra – sinistra (LR), che risente di una dispersione leggermente superiore alle altre due; in particolare è superiore il numero di outliers evidenziato nel grafico box plot.

Tale situazione potrebbe essere giustificata dalla localizzazione dei reperi, che guidano il posizionamento nelle diverse direzioni: i reperi laterali sono solitamente molto vicini al SIR e sono presenti su entrambi i lati del paziente in zone intrinsecamente stabili; i reperi mediali, invece, sono lontani dal SIR e in zone del paziente soggette a variazioni fisiologiche e di peso del paziente.

Nel complesso i dati dimostrano un'accuratezza e precisione soddisfacenti.

8.2 Confronto tra SIR

In generale, dall'analisi dei dati raccolti, non emergono differenze significative tra i due SIR presi in esame in questo lavoro di tesi: entrambi risultano altrettanto accurati; il Vacuum Locked si rivela essere più preciso, in particolare in direzione destra – sinistra (LR). Indicativa di questa differenza è la deviazione standard calcolata per gli spostamenti LR, che si riduce dal valore 0.9 cm del Combileg allo 0.3 cm del Vacuum Locked.

Pur essendo entrambi validi sistemi di immobilizzazione e riposizionamento, l'analisi dei dati suggerisce l'adozione del Vacuum Locked per ottenere la massima riproducibilità di posizionamento.

La differenza di performance può essere ragionevolmente giustificata dal maggior contenimento offerto dal cuscino a vuoto, per le sue caratteristiche intrinseche descritte nella sezione 5.4.1 Vacuum Locked.

Essendo impiegato nei distretti toracico, addominale e degli arti inferiori, il cuscino personalizzato Vacuum Locked (vedi Figura 11) necessita di particolari caratteristiche per sostenere, contenere e supportare il corpo del paziente. Infatti, è modellabile sulla sagoma del paziente mediante l'impiego del meccanismo di sottovuoto, realizzato tramite l'uso della valvola autosigillante; inoltre è caratterizzato da una rigidità tale da permettere il corretto posizionamento del paziente.

Oltre al preciso modellamento sulla silhouette del paziente, il SIR consente una miglior riproducibilità del set-up grazie a riferimenti applicabili su di esso, che integrati ai reperi tatuati in cute concorrono ad un preciso posizionamento del paziente.

9. Conclusioni

Il lavoro svolto per questa tesi ha permesso di ottenere risultati su due diversi fronti:

- il confronto tra i due sistemi di immobilizzazione e riposizionamento disponibili
- l'integrazione e l'aggiornamento del protocollo per il trattamento di carcinomi dell'endometrio e della cervice.

Confronto tra sistemi di immobilizzazione e riposizionamento:

Le differenze riscontrate tra i due SIR suggeriscono che, pur essendo sistemi validi, per garantire la migliore riproducibilità del trattamento bisognerebbe impiegare il Vacuum Locked. Questa indicazione deve necessariamente tener conto delle condizioni psico-fisiche del paziente e della sua compliance nell'impiego dei due diversi presidi.

Protocollo di Trattamento:

Il contributo di diverse figure professionali, TSRM, medico radioterapista, fisico medico, al lavoro di tesi ha trovato sintesi nell'aggiornamento, integrazione e ampliamento del protocollo IGRT per l'acquisizione e il trattamento radioterapico delle neoplasie ginecologiche attualmente in uso.

Questa esperienza può essere presa a modello dell'efficacia del lavoro svolto da un team multidisciplinare. La condivisione e l'integrazione delle diverse competenze del Tecnico di Radiologia, del Medico Radioterapista e del Fisico Sanitario, hanno garantito un valore aggiunto nel raggiungimento dell'obiettivo prestabilito.

La combinazione di competenze di diverse figure professionali si è dimostrato fondamentale ed efficace per raggiungere lo scopo desiderato, e può essere presa a modello di una sanità in evoluzione che punta all'integrazione di professionisti all'interno di team multidisciplinari.

Fonti Bibliografiche e Sitografia

- AIOM. (s.d.). *I numeri del cancro in Italia 2020 (10° Ed.)*.
- AIOM. (2022, Settembre). *Linee guida neoplasie dell'utero: endometrio e cervice*.
- AIOM. (s.d.). *I numeri del cancro in Italia 2021 (11° Ed.)*.
- AIRO. (2016). *Indicazioni pratiche all'utilizzo dei sistemi di radioterapia a guida di immagini*.
- AIRO, & Genovesi, D. (2018). *Le terapie di supporto in radioterapia: una guida pratica*.
- Balboni, G. C., Bastiani, A., Brizzi, E., Castorina, S., Comparini, L., Donato, R. F., . . . P. (1996). *Anatomia Umana*. Edi-ermes.
- Cittadini, G., & Sardarelli, F. (2015). *Cittadini. Diagnostica per immagini e radioterapia*. Edra.
- Guzzi, G., Morra, R., Fasciolo, A., Moriando, A., Lepone, F., Spiniello, D., . . . Gastaldi, M. (2014). *La Moderna Radioterapia. Aspetti pratici ed innovazioni tecnologiche*. Radiologia & Futuro.
- Jan-Jakob Sonke, P. M. (2019). Adaptive Radiotherapy for Anatomical Changes. *Seminars in Radiation Oncology*.
- Measurements, I. C. (2010, Settembre 17). *Journal of the ICRU Vol 10 No 1: Report 83*. Tratto da ICRU.
- Netter, F. H. (2011). *Atlante di Anatomia Umana (4th Ed.)*. Elsevier Srl.
- Salute, M. d. (2023, Febbraio). *Ministero della Salute*. Tratto da Gov.it: <https://www.salute.gov.it/>
- Shier, D., Butler, J., & Lewis, R. (2013). *Hole's Human Anatomy & Physiology, Thirteen Edition*. Milano: McGraw-Hill Education (Italy), srl.
- Tan, L. T. (2019). Image-guided Adaptive Radiotherapy in Cervical Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*.
- *Treccani, il portale del sapere*. (2023, Febbraio). Tratto da Treccani.it: <https://www.treccani.it/>

Indice delle Figure

| | |
|--|-----------|
| <i>Figura 1 - Rappresentazione apparato genitale femminile in sezione sagittale</i> | <i>11</i> |
| <i>Figura 2 - Rappresentazione arterie e vene dell'utero in sezione frontale</i> | <i>15</i> |
| <i>Figura 3 - Rappresentazione dell'apparato ginecologico in sezione coronale</i> | <i>16</i> |
| <i>Figura 4 - Rappresentazione classi di rischio carcinoma dell'endometrio</i> | <i>20</i> |
| <i>Figura 5 - Rappresentazione di tassi di incidenza stimati per il 2020 del tumore della cervice uterina in donne di tutte le età</i> | <i>22</i> |
| <i>Figura 6 - Rappresentazione di tassi di mortalità stimati per il 2020 del tumore della cervice uterina in donne di tutte le età</i> | <i>22</i> |
| <i>Figura 7 – Rappresentazione della scala RTOG/EORTC riguardante la vescica</i> | <i>30</i> |
| <i>Figura 8 - Scala RTOG illustrante i criteri di morbidità acuta da radiazioni</i> | <i>30</i> |
| <i>Figura 9 - Scala RTOG/EORTC rappresentante i criteri di morbidità tardiva da radiazioni</i> | <i>31</i> |
| <i>Figura 10 - TC di simulazione o centraggio dell'U.O. dell'Ospedale Cà Foncello di Treviso</i> | <i>34</i> |
| <i>Figura 11 - Presidio di immobilizzazione: Vacuum Locked</i> | <i>35</i> |
| <i>Figura 12 - Presidio di immobilizzazione: Combileg</i> | <i>35</i> |
| <i>Figura 13 – Accesso alla cartella clinica: ricerca paziente (cognome, nome, data di nascita)</i> | <i>44</i> |
| <i>Figura 14 - Revisione trend spostamenti: applicazione filtri e opzioni</i> | <i>44</i> |
| <i>Figura 15 - Selezione sito d'interesse.....</i> | <i>44</i> |
| <i>Figura 16 - Rappresentazione report trattamenti.....</i> | <i>45</i> |
| <i>Figura 17 - Importazione report in formato CSV</i> | <i>45</i> |
| <i>Figura 18 - Rappresentazione tabella Excel</i> | <i>46</i> |
| <i>Figura 19 - Tabella raffigurante indici di dispersione di base e percentili</i> | <i>49</i> |
| <i>Figura 20 - Grafico box plot contenente tutti i dati.....</i> | <i>50</i> |
| <i>Figura 21 – Grafico a dispersione raffigurante spostamenti lungo le direzioni superiore – inferiore .</i> | <i>50</i> |
| <i>Figura 22 – Grafico a dispersione raffigurante spostamenti lungo le direzioni destra – sinistra</i> | <i>51</i> |
| <i>Figura 23 – Grafico a dispersione raffigurante spostamenti lungo le direzioni anteriore – posteriore</i> | <i>51</i> |
| <i>Figura 24 – Rappresentazione calcolo indici di dispersione relativi al Combileg</i> | <i>52</i> |
| <i>Figura 25 - Rappresentazione grafico box plot riguardante gli spostamenti relativi al Combileg.....</i> | <i>53</i> |
| <i>Figura 26 – Rappresentazione calcolo indici di dispersione relativi al Vacuum Locked</i> | <i>53</i> |
| <i>Figura 27 - Rappresentazione grafico box plot riguardante gli spostamenti relativi al Vacuum Locked</i> | <i>54</i> |
| <i>Figura 28 - Grafico box plot rappresentante il confronto tra i due SIR</i> | <i>54</i> |

Allegati

PROTOCOLLO IGRT PER L'ACQUISIZIONE E IL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DELLE NEOPLASIE GINECOLOGICHE NEL SETTING ADIUVANTE E RADICALE

Indice:

1. Campo di applicazione
2. Scopo
3. Documenti di riferimento
4. Definizioni e abbreviazioni
5. Indicazioni cliniche, dosimetria e finalità del trattamento
6. Modalità operative
7. Revisioni

| | |
|-------------------|---|
| Redazione: | Dr.ssa Mara Griseri, Dr. Giuseppe Rinaldin, Dr.ssa Tsrn Giulia Fattorello |
| Verifica tecnica: | Direttore U.O. Radioterapia Oncologica - Dr. Fabio Ferrarese |
| Approvazione: | Direttore U.O. Radioterapia Oncologica - Dr. Fabio Ferrarese |

Il presente documento è di proprietà dell'Azienda ULSS 2 "Marca Trevigiana" e può essere riprodotto o consegnato a terzi previa autorizzazione del Direttore Generale. I trasgressori saranno sanzionati secondo quanto previsto dalle Leggi vigenti in materia.

Tutte le copie cartacee sono ritenute "di lavoro" per le quali non si garantisce l'aggiornamento. le copie aggiornate sono pubblicate nella Intranet aziendale.

1. Campo di Applicazione

Pazienti sottoposte a trattamento radiante radicale e adiuvante della cervice uterina e dell'endometrio prese in carico dall'U.O. di Radioterapia Oncologica dell'Ospedale Cà Foncello di Treviso.

2. Scopo

Descrivere le modalità operative con le quali viene eseguito il trattamento radiante del collo dell'utero e dell'endometrio presso l'U.O. di Radioterapia Oncologica dell'Ospedale Cà Foncello di Treviso.

3. Documenti di Riferimento

- Linee Guida AIOM (2022)
- Stadiazione FIGO
- Linee guida ESGO/ESTRO/ESP neoplasie endometrio (2020)
- Linee guida ESGO/ESTRO/ESP neoplasie cervice uterina (2023)
- ICRU 62 e 83

4. Definizioni e Abbreviazioni

- TSRM: Tecnico Sanitario di Radiologia Medica
- CBCT: Cone Beam CT
- IGRT: Image Guided Radiotherapy
- GOM: Gruppo Oncologico Multidisciplinare

5. Indicazioni cliniche, Dosimetria, Volumi di Interesse e Finalità del Trattamento

Cervice Uterina:

Il ruolo della radioterapia nella neoplasia della cervice uterina è radicale o adiuvante post-operatorio. Negli stadi iniziali di malattia (T1b1-T1b2 e T2a1) la radioterapia è un'alternativa alla chirurgia, mentre ha un ruolo radicale in concomitanza con la chemioterapia negli stadi localmente avanzati (T1b3-T4a). Si integrano solitamente due metodiche:

- irradiazione esterna transcutanea della pelvi con o senza l'irradiazione dei linfonodi lomboaortici (a seconda del loro interessamento)
- irradiazione endocavitaria (Brachiterapia)

Viene utilizzata come terapia post-operatoria adiuvante quando sono presenti fattori di rischio intermedi (dimensione tumorale, invasione linfovascolare o invasione stromale profonda) o associata alla chemioterapia se presenti fattori di rischio alto (quali adenopatie positive, infiltrazione parametricale e margini chirurgici positivi).

Dosimetria:

- 45 Gy/25 frazioni su pelvi e/o linfonodi lomboaortici (malattia cervice uterina e catene linfonodali)
- 60 Gy su linfonodi PET positivi

Volumi di interesse cervice adiuvante:

| | |
|-----|---|
| CTV | tessuti vaginali e perivaginali e linfonodi di drenaggio (iliaci esterni, interni, otturatori e linfonodi presacrali, linfonodi lomboaortici se positivi linfonodi iliaci comuni, linfonodi inguinali se interessato il III inferiore vaginale). Da considerare in aggiunta al CTV, l'ITV per i tessuti vaginali e paravaginali in base al riempimento vescicale e allo svuotamento rettale. |
| PTV | 0.5 – 1 cm dal CTV |
| OAR | <ul style="list-style-type: none"> • Vescica (dalla cupola vescicale al collo vescicale): V40 < 40(50) %, V45 < 15(30) %, Dmax < 50(55) Gy • Teste Femorali (dall'acetabolo al piccolo trocantere): V40 < 40(65) %, V45 < 25(40) %, Dmax < 50(55) Gy • Cavità peritoneale (1 cm sopra PTV) escluso PTV: V50 < 35 cc, V45 < 100 cc, V40 < 150 cc, V30 < 300 cc (V40 < 30 %) • Cavità peritoneale (1 cm sopra PTV): V50 < 100 cc, V45 < 250 cc, V40 < 350 cc, V30 < 500 cc (V40 < 30 %) • Se utilizzato m.d.c: |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Intestino tenue (1 cm sopra PTV; individuabile con m.d.c per os assunto 30 min prima della TC): V35 < 180(230) cc, V40 < 100(130) cc, V45 < 65(90) cc, Dmax < 50 Gy ○ Intestino crasso (sopra sigma-retto): Dmax < 55(60) Gy • Retto: V40 < 35 %, V65 < 20 % • Midollo osseo (per campi a livello lomboaortico): Dmax < 45 Gy |
|--|--|

Volumi di interesse cervice radicale:

| | |
|-----|---|
| GTV | malattia a livello cervice uterina e linfonodi positivi |
| CTV | malattia a livello cervice uterina e linfonodi positivi; utero, parametrio, legamenti uterosacrali, ovaio, linfonodi di drenaggio (iliaci esterni, interni otturatori presacrali iliaci comuni e lomboaortici se numero di linfonodi positivi in pelvi > 2 o linfonodi positivi nella regione lomboaortica, linfonodi inguinali se interessamento III inferiore vaginale). Da aggiungere al CTV l'Internal Margin che tenga conto del movimento della cervice uterina e utero in riferimento al riempimento vescicale e svuotamento rettale. |
| PTV | 0.5 - 1 cm dal CTV |
| OAR | <ul style="list-style-type: none"> • Vescica (dalla cupola vescicale al collo vescicale): V40 < 40(50) %, V45 < 15(30) %, Dmax < 50(55) Gy • Teste Femorali (dall'acetabolo al piccolo trocantere): V40 < 40(65) %, V45 < 25(40) %, Dmax < 50(55) Gy • Cavità peritoneale (1 cm sopra PTV) escluso PTV: V50 < 35 cc, V45 < 100 cc, V40 < 150 cc, V30 < 300 cc (V40 < 30 %) • Cavità peritoneale (1 cm sopra PTV): V50 < 100 cc, V45 < 250 cc, V40 < 350 cc, V30 < 500 cc (V40 < 30 %) • Se utilizzato m.d.c: <ul style="list-style-type: none"> ○ Intestino tenue (1 cm sopra PTV; individuabile con m.d.c per os assunto 30 min prima della TC): V35 < 180(230) cc, V40 < 100(130) cc, V45 < 65(90) cc, Dmax < 50 Gy ○ Intestino crasso (sopra sigma-retto): Dmax < 55(60) Gy |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Retto: V40 <35 %, V65 < 20 % • Midollo osseo (per campi a livello lomboaortico): Dmax < 45 Gy • Creste iliache: V30 < 50 %, V40 < 35 %, V50 < 5 % |
|--|---|

Endometrio:

Nel tumore dell'endometrio la radioterapia viene applicata prevalentemente nel post-operatorio con finalità adiuvante secondo le classi di rischio ESGO/ESTRO/ESP pubblicate nel 2020.

Dosimetria:

- 50.4 Gy/28 frazioni su pelvi (loggia tumorale e catene linfatiche di drenaggio)
- Eventuale sovradosaggio su cupola vaginale in base alla classe di rischio

Volimi di interesse:

| | |
|-----|---|
| CTV | tessuti vaginali e perivaginali e linfonodi di drenaggio (iliaci esterni, interni, otturatori e linfonodi presacrali se interessamento stroma cervicale, linfonodi lomboaortici se positivi linfonodi iliaci comuni, linfonodi inguinali se interessato il III inferiore vaginale). Da considerare aggiunta al CTV l'ITV per i tessuti vaginali e paravaginali in base al riempimento vescicale e svuotamento rettale |
| PTV | 0.5 – 1 cm dal CTV |
| OAR | <ul style="list-style-type: none"> • Vescica (dalla cupola vescicale al collo vescicale): V40 < 40(50) %, V45 < 15(30) %, Dmax < 50(55) Gy • Teste Femorali (dall'acetabolo al piccolo trocantere): V40 < 40(65) %, V45 < 25(40) %, Dmax < 50(55) Gy • Cavità peritoneale (1 cm sopra PTV) escluso PTV: V50 < 35 cc, V45 < 100 cc, V40 < 150 cc, V30 < 300 cc (V40 < 30 %) • Cavità peritoneale (1 cm sopra PTV): V50 < 100 cc, V45 < 250 cc, V40 < 350 cc, V30 < 500 cc (V40 < 30 %) • Se utilizzato m.d.c: |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Intestino tenue (1 cm sopra PTV; individuabile con m.d.c per os assunto 30 min prima della TC): V35 < 180(230) cc, V40 < 100(130) cc, V45 < 65(90) cc, Dmax < 50 Gy ○ Intestino crasso (sopra sigma-retto): Dmax < 55(60) Gy • Retto: V40 < 35 %, V65 < 20 % • Midollo osseo (per campi a livello lomboaortico): Dmax < 45 Gy |
|--|--|

6. Modalità Operative

Prima Visita

Tutti i casi clinici vengono discussi da un gruppo multidisciplinare oncologico - GOM - (anatomo patologo, ginecologo, oncologo, radioterapista, radiologo, medico nucleare) per stabilire la modalità di terapia.

Le pazienti candidate a radioterapia verranno valutate dal medico radioterapista che durante la prima visita effettua l'anamnesi, visiona la documentazione iconografica, le relazioni cliniche e confermerà l'indicazione data dal GOM.

Centramento TC

Preparazione della paziente prima del centraggio e del trattamento radioterapico:

- Vesicale: svuotare la vescica 1h prima / bere ½ litro d'acqua prima della procedura / non urinare fino alla fine della procedura
- Rettale: carbone vegetale 2cp al dì nei 3giorni prima della procedura / se non ha già evacuato microclisma il giorno della procedura, 1h prima

Il TSRM si occupa in primis dell'identificazione attiva della paziente; viene poi effettuata la TC di centramento attraverso la simulazione virtuale che consente di ricostruire in 3D la paziente attraverso le immagini TC acquisite, riproducendo le caratteristiche geometriche e meccaniche delle unità di terapia utilizzate. La procedura di simulazione virtuale segue diverse fasi: la paziente è posizionata mediante l'utilizzo del sistema d'immobilizzazione e riposizionamento ritenuto più adeguato (COMBILEG o VACUUM), così da garantire la riproducibilità del trattamento nelle successive sedute di terapia.

Vengono acquisite le immagini TC del segmento corporeo interessato; si acquisisce con incremento di 3 mm comprendendo da L5 a tutta la vagina e in caso di irradiazione dei linfonodi lombo-aortici il limite superiore sarà il passaggio D9-D10.

Vengono acquisite due CT, la prima a vescica piena e successivamente a vescica vuota così da garantire un adeguato counturing (per la mobilità dell'utero e cervice uterina). Il medico contorna l'ITV (Internal Target Volume).

Il Reference Point (isocentro provvisorio) viene posizionato dal medico il più vicino possibile a quello che sarà poi l'isocentro definitivo, a una distanza dal limite dell'area di interesse di circa 12 cm più in alto (circa la metà del campo di vista). Il Fisico Sanitario individuerà successivamente la posizione dell'isocentro definitivo e una rotazione dei collimatori tale da non rendere necessari spostamenti agli acceleratori lineari.

Dopo aver individuato l'isocentro provvisorio, le coordinate di questo punto sono inviate ad un sistema di laser mobili che consente di riportare le proiezioni di tale punto sulla paziente; successivamente il tsmr tatta con inchiostro riassorbibile nel lungo periodo dei markers cutanei per riprodurre quotidianamente il set-up deciso.

Il fisico medico elabora poi il piano di cura, sulla base del volume bersaglio e degli organi a rischio definiti dal medico radioterapista seguendo le raccomandazioni ICRU 62 e 83.

Verifica del Trattamento ed Erogazione

Si utilizza la tecnica VMAT con eventuale boost preferibilmente erogato in concomitanza con tecnica SIB.

Il protocollo di verifica prevede nel caso di trattamento all'endometrio l'esecuzione della CBCT nei primi 3 giorni, il calcolo della media degli spostamenti risultanti dalle prime tre CBCT e l'inserimento dello spostamento medio derivante nel set-up per compensare l'errore sistematico; se le traslazioni risultano inferiori a 0.5 cm si potrà eseguire la verifica CBCT settimanale.

Nel caso di trattamento della cervice radicale si esegue la verifica quotidiana del posizionamento della paziente attraverso l'utilizzo di CBCT: lo spostamento accettato non deve essere superiore ai 5 mm per le traslazioni e non più di 3 gradi per le rotazioni. L'esecuzione della verifica tramite IGRT nel trattamento radicale del tumore della cervice uterina va eseguita tutti i giorni per monitoraggio dell'organ motion e per eventuale ripianificazione in base alla risposta al trattamento (adaptive radiotherapy).

Visite in Trattamento

La paziente sarà visitata al bisogno per la valutazione delle tossicità acute gastroenterica e genito-urinaria.

Follow up Endometrio

- Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-4 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi due anni.
- Visita ginecologica ogni 3-4 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi due anni.
- In assenza di indicazioni cliniche si raccomanda di non eseguire i seguenti esami: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione routinaria di marcatori quali CEA, CA 125, CA 19.9, AFP, ecc.; Pap test; TC con mdc; TC-PET con FDG; scintigrafia ossea radiografia del torace; ecografie.

Follow up Cervice Uterina

- Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-6 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni. Nei bassi rischi trattati con sola chirurgia, controllo clinico ogni 6 mesi nei primi due anni, annualmente nei successivi tre anni.
- Visita ginecologica ogni 3-6 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.
- Esame citologico annuale.
- In assenza di indicazioni cliniche si raccomanda di non eseguire i seguenti esami: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione routinaria di marcatori quali CEA, CA 125, CA 19.9, AFP, ecc.; TC con mdc; TC-PET con FDG; scintigrafia ossea radiografia del torace; ecografie. La loro applicazione appare tuttavia ammessa in pazienti con malattia localmente avanzata (alto rischio), nelle quali l'esame clinico appare fortemente limitato dagli esiti dei trattamenti subiti (es. chemioradioterapico).

| FASI | RESPONSABILITÀ | NOTE |
|--|------------------------------|---|
| Discussione multidisciplinare | Medici che compongono il GOM | Il Gruppo Oncologico Multidisciplinare esamina il caso clinico e sceglie la strategia di cura ritenuta più efficace per la paziente |
| ↓ Prima visita | Medico radioterapista | Il medico radioterapista esegue la prima visita, durante la quale spiega alla paziente le finalità, i possibili benefici ed effetti collaterali del trattamento radiante |
| ↓ Esecuzione TC di centraggio | TSRM | Il TSRM accoglie la paziente verificandone l'anagrafica tramite identificazione attiva; la posiziona attraverso l'uso del presidio ritenuto più adeguato (Combileg o Vacuum). Vengono acquisite le immagini TC del distretto corporeo interessato, comprendendo da L5 a tutta la vagina |
| ↓ Posizionamento reference point | Medico radioterapista | Il medico individua l'isocentro provvisorio |
| ↓ Esecuzione reperi cutanei | TSRM | Le coordinate dell'isocentro provvisorio vengono inviate al sistema di laser mobili, in questo modo il TSRM tatua i reperi a livello dell'intersezione dei laser |
| ↓ Individuazione isocentro definitivo e rotazione collimatori | Fisico medico | Il fisico sanitario individua l'isocentro definitivo e il TSRM della fisica sanitaria esegue la contornazione di base |

| FASI | RESPONSABILITÀ | NOTE |
|------------------------------------|------------------------------|--|
| ↓ | | |
| ↓ | | |
| Identificazione volumi bersaglio | Medico radioterapista | Il radioterapista individua GTV, CTV e PTV e OARs in base alle raccomandazioni ICRU |
| ↓ | | |
| Elaborazione piano di cura | Fisico medico | Il fisico sanitario elabora il piano di cura |
| ↓ | | |
| Verifica ed Esecuzione trattamento | Medico radioterapista e TSRM | Prima della terapia si procede con la verifica del corretto posizionamento della paziente attraverso l'uso della CBCT. Il TSRM eroga il trattamento radiante tramite LINAC ELEKTA con tecnica VMAT |
| ↓ | | |
| Fine cura | Medico radioterapista | Il medico visita la paziente per valutare eventuali effetti collaterali riportati durante il trattamento |
| ↓ | | |
| Follow up | Medico radioterapista | Il radioterapista eseguirà controlli periodici per monitorare la situazione clinica della paziente. |

7. Revisioni

| Data | Revisione | Descrizione della Revisioni |
|-------------|------------------|------------------------------------|
| 10/10/2023 | 0 | 1 ^a emissione |
| | | |

RINGRAZIAMENTI

Alla fine di questo elaborato, mi è doveroso dedicare questo spazio della mia tesi a tutte le persone che sono state al mio fianco in questo percorso di crescita universitaria, professionale e personale.

Innanzitutto, un ringraziamento particolare alla mia relatrice Giulia, per la sua disponibilità, pazienza e speciale attenzione, che ha posto, in questa ultima tappa del mio percorso di studi. Ai correlatori Giuseppe e Mara per essere stati di supporto per tutto il lavoro di tesi.

Non posso non ringraziare le due persone, che fin dai primi momenti sono stati i miei punti di riferimento: i miei genitori. Senza il vostro supporto e i vostri sacrifici oggi non sarei arrivata fino a qui, restando dalla mia parte e cercando di regalarmi le esperienze di vita più belle. A mia mamma, Marinella, per esserci sempre stata e per avermi sopportato durante le sessioni intense e per aver creduto in me. Unica nel dedicarti con tutto il cuore alle persone, che ti circondano. A mio papà, Francesco, che nelle piccole cose, guardare un film insieme oppure stuzzicare Aurora e Anna, siamo complici, ogni giorno sei fonte di ispirazione grazie all'impegno, che metti nelle cose.

Alle mie persone preferite, le mie sorelle, senza le quali mi sentirei molto sola. Ad Aurora, più di una sorella l'amica migliore che posso avere, che c'è e c'è sempre stata tra risate, lacrime, litigate, film e maratone di serie tv. Il tempo passato con te è prezioso. Ad Anna, che mi ha rallegrato con la sua dolcezza ed ingenuità, cantando a squarciagola e ballando insieme durante le pause studio.

Ai miei nonni, sperando che da lassù possiate vedere quanto sia cresciuta. A nonna Teresa e a nonno Luigi sempre felici per i traguardi, che ho raggiunto, tra racconti, esilaranti, ma anche educativi.

Alla mia Big Family, ai miei zii e ai cugini Chiara, Jenny, Davide, Giulia, Lisa, Simone e Gioia per aver creduto in me. In particolare, a Jenny, per le pause merendino e soprattutto per avermi spinto a provare il test per il corso di laurea, ma per esserci sempre quando ho bisogno di una mano.

A Teresa e Andrea, che in questi tre anni, pieni di risate, scleri, pranzi al sacco tra le file di banchi o di armadietti, e tra tante pazzie con protagonisti piccioni e papere, sono stati una certezza vera e propria. A Terry, fin da quella mail ricevuta ancor prima di conoscersi si è dimostrata sempre disponibile, gentile, piena di lati da scoprire. Ad Andre, che da compagno di treno è diventato un amico, sempre attento e composto, ma che quel giorno con quell'abbraccio ci hai stupite.

Alle Ame del Reame, Albiona, Eleonora, Nausicaa e Nicole, a Francesca e a Lorenzo e Simone. Per tutte le giornate passate insieme fino a notte fonda a chiacchierare e ridere fino a scoppiare e per avermi accettata così come sono.

All'amica di una vita, Giorgia, per essermi stata a fianco da quando eravamo bambine, nonostante l'aver intrapreso strade diverse, è sempre come ai vecchi tempi, come quando si cantava "La bella lavanderina" o l'intero album di Ed Sheeran.

Infine, la dedico a me, per l'impegno posto e per l'aver superato i miei limiti con lo scopo di migliorare passo dopo passo. Grazie a questo percorso ho conosciuto persone, che hanno lasciato un segno e mi hanno insegnato a non soffermarmi sulle piccolezze, ma a prendere la vita come viene, perché può capitare di tutto e a volte non si può fare nulla per cambiare le cose.