

- L'utero è localizzato nella pelvi, in posizione antiversoflessa, dietro la vescica e davanti al retto.
- E' parzialmente coperto dal peritoneo in corrispondenza del fondo.
- Posteriormente la parete laterale è in rapporto con il parametrio ed il legamento largo.
- E' costituito da due porzioni, separate tra di loro dall'istmo: il corpo e il collo.
- E' attaccato alle strutture che lo circondano nella pelvi dal legamento largo e da quello rotondo.

- Il legamento largo è un doppio strato di peritoneo che si estende dal margine laterale dell'utero alla parete pelvica laterale e al pavimento pelvico. Contiene le tube di Fallopio.
- Il legamento rotondo si estende dalla porzione antero-laterale dell'utero alla parete pelvica laterale, attraversa il canale inguinale e termina nella fascia superficiale.
- I legamenti utero sacrali si estendono dall'utero al sacro.
- Il legamento cardinale (legamento cervicale trasverso) dal margine laterale superiore della cervice si inserisce nel diaframma pelvico

Vie di drenaggio linfonodale dell'utero

- Linfonodi paracervicali
- Linfonodi iliaci esterni ed otturatori
- Linfonodi ipogastrici
- Linfonodi iliaci comuni
- Linfonodi lomboaortici

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

- E' la neoplasia ginecologia più frequente
- Rappresenta il 6% di tutte le neoplasie ed il 2% di causa di morte per tumore
- Età media di insorgenza:68 anni
- La maggioranza dei casi si manifesta dopo la menopausa
- I sottotipo ormonodipendenti originano in endometri ipertrofici
- L'esposizione agli estrogeni contribuisce al rischio di malattia
- I sottotipi ormonoindipendenti si manifestano in età anziana ed insorgono su uno sfondo atrofico (prognosi peggiore)

EZIOLOGIA

- Obesità
- Diabete
- Ipertensione
- Anovulazione
- Nulliparità
- Terapia Estrogenica Sostitutiva
- Terapia con Tamoxifen

- Poiché il carcinoma dell'endometrio è una malattia dell'età anziana, l'insorgenza in una donna giovane, con storia familiare positiva, può indicare un'ereditarietà.
- Un'associazione è stata dimostrata con il carcinoma colonrettale ereditario, non associato a poliposi (autosomica dominante)

Diagnosi

- Sanguinamento vaginale in più del 90% dei casi
- Menometrorragia

- Diagnosi in stadio iniziale:

Ecografia transvaginale

- Diagnosi istologica

Pipelle de Cornier (cannula flessibile, di materiale plastico):
accuratezza 90%-98%

Altre procedure: **dilatazione e curettage**
isteroscopia e biopsia endometriale

Diagnosi

- Sanguinamento vaginale in più del 90% dei casi
- Menometrorragia
- Diagnosi in stadio iniziale:
 - Pipelle de Cornier** (cannula flessibile, di materiale plastico): accuratezza 90%-98%
 - Altre procedure:
 - dilatazione e curettage**
 - isteroscopia e biopsia endometriale**

ISTOLOGIA

Histologic Classification	Incidence (%)
Endometrioid	75-80
<ul style="list-style-type: none">• Ciliated adenocarcinoma• Secretory adenocarcinoma• Papillary or villoglandular• Adenocarcinoma with squamous differentiation• Adenocanthoma• Adenosquamous	
Clear cell carcinoma	4
Uterine papillary serous	<10
Squamous cell	<1
Mucinous	1
Mixed	10
Undifferentiated	—

STADIAZIONE

- Anamnesi
- Esame Clinico
- Prelievo ematico per profilo emato-biochimico
- Rx Torace
- Ecografia transvaginale
- TC addome-pelvi
- RM addome-pelvi

L'utilizzo di TC e RM nella stadiazione delle neoplasie ginecologiche ha reso desueto l'utilizzo di es. RX come urografia e clisma di colon (cistoscopia, rettoscopia)

Sebbene la TC sia più largamente usata, la RM risulta superiore per l'elevata risoluzione di contrasto e la multiplanarità

Neoplasie del corpo uterino

Stadiazione anatomico-chirurgica

FIGO/TNM

I	T1	limitato al corpo dell'utero
IA	T1a	limitato all'endometrio
IB	T1b	metà interna del miometrio
IC	T1c	metà esterna del miometrio
II	T2	esteso al collo uterino
IIA	T2a	infiltrazione superficiale
IIB	T2b	infiltrazione profonda
III	T3	esteso oltre l'utero
IIIA	T3a	sierosa, annessi, washing peritoneale +
IIIB	T3b	vagina
IIIC	N1	metastasi linfonodi regionali
IVa	T4	vescica, retto,
IVb	M	metastasi a distanza

TERAPIA

CHIRURGIA

- Rappresenta il trattamento primario nel 92%-96% dei casi
- Laparoisteroannessectomia + asportazione colletto vaginale \pm linfectomia (sampling o linfadenectomia pelvica \pm lomboaortica)

TERAPIA SISTEMICA

RADIOTERAPIA

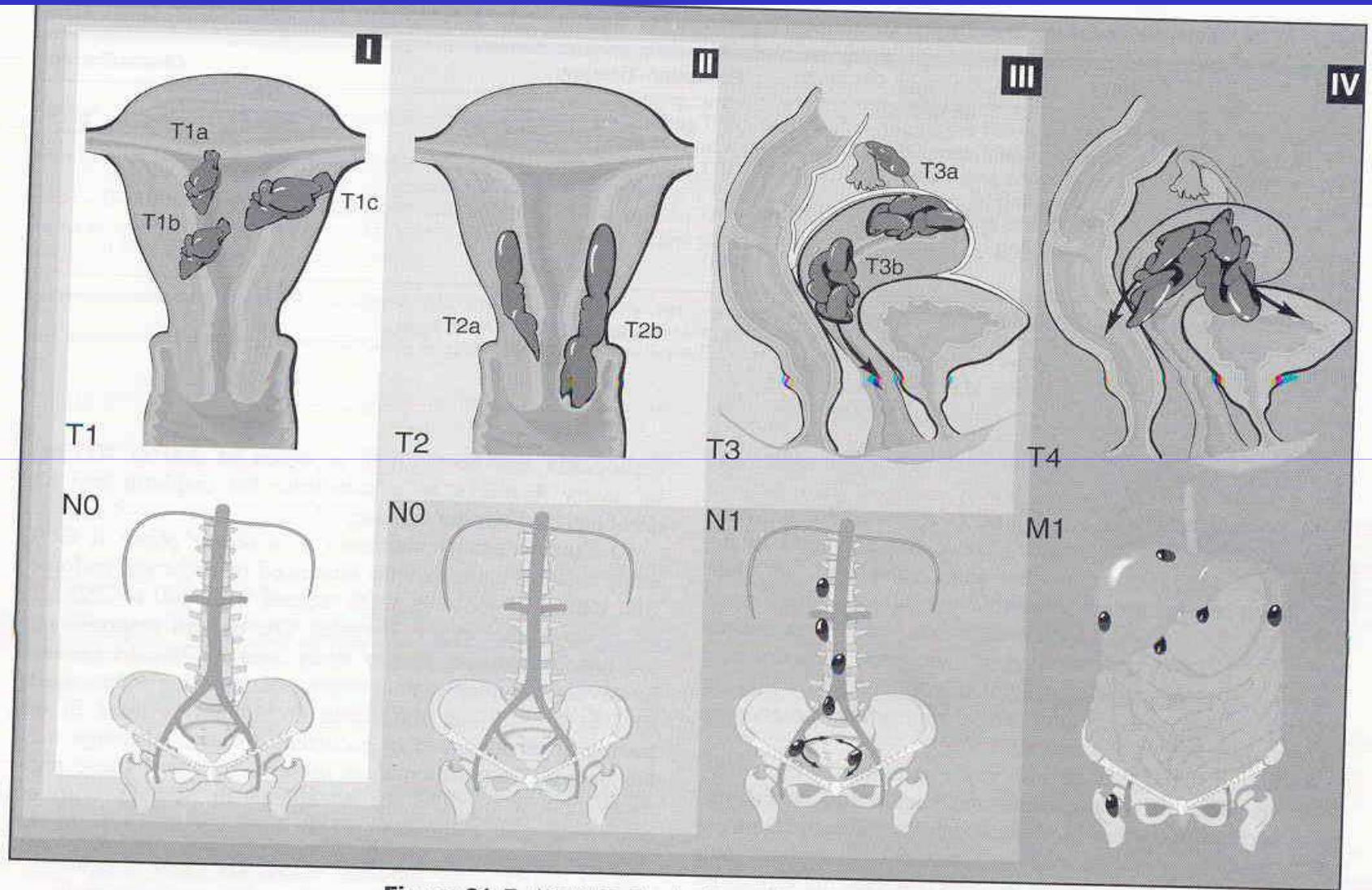


Figure 21-7. Anatomic staging for endometrial carcinoma.

Neoplasie del corpo uterino

Radioterapia

Nell'istotipo endometrioido

- il grado di differenziazione della neoplasia
- la profondità di interessamento miometrale
- lo stadio di malattia

correlano con la probabilità di recidiva e di interessamento linfonodale (per le pazienti non sottoposte a linfadenectomia)

Lo stadio di malattia è il fattore prognostico più importante

sopravvivenza a 5 anni:

I	86%
II	70%
III	49%
IV	18-19%

Età rappresenta un fattore prognostico

nelle donne giovani le neoplasie sono più differenziate e meno aggressive rispetto alle anziane

Neoplasie del corpo uterino

Radioterapia

Pz sottoposte a chirurgia

Terapia adiuvante basata su fattori di rischio di
recidiva

Stadi early (IA G3 → IC G2): brachiterapia del fondo
vaginale

Stadi avanzati (IC G3-IVA): RTE +/- chemioterapia
+/- brachiterapia

Altri istotipi RTE +/- Chemioterapia

Pz non operabili

RTE + Brachiterapia o Brachiterapia sola

CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

- Età media alla diagnosi 52 anni (range 17-90)
- Livelli socio-economici bassi
- Associato con storia di malattie a trasmissione sessuale: HPV
HSV-2 (cofattore)

SCREENING

- Dall'introduzione dell'uso del Pap Test negli anni '40, l'incidenza del cr della portio si è ridotta
- Tuttavia è stata osservata un'aumento costante di incidenza di forme preinvasive

DIAGNOSI

- Perdite vaginali ematiche o siero-ematiche, maleodoranti
- Dolore
- Sintomatologia urinaria: disuria – stranguria - ematuria
- Sintomatologia rettale: tenesmo – proctorragie
- Fistole vescico-vaginali o vescico-rettali

Diagnosi neoplasie della cervice uterina

- **visita ginecologica in narcosi**
- **TC / RM addome-pelvi**
- **RX torace**
- **PET**
- *Urografia*
- *RX clisma opaco (stadi IIB-IVA)*
- *cisto e rettoscopia(stadi IIB-IVA)*
- *(Linfografia pedidia)*

TABLE 21-4. **Histologic Classification of Uterine Cervix Carcinoma**

Type	Incidence (%)
<i>Squamous Carcinoma</i>	
Large cell nonkeratinizing	57
Large cell keratinizing	22
Small cell nonkeratinizing	6
<i>Adenocarcinoma</i>	
Endocervical	10
Endometrioid	2
Clear cell	2
Others	1
<i>Mixed Epithelial Carcinoma</i>	
Adenosquamous	2-5
Glassy cell	1
<i>Neuroendocrine</i>	
Carcinoid	<1
Small cell	1

Modified from Bragg DC, Rubin D, Yunker JE (eds). *Gynecologic Oncology*. Philadelphia, PA: Saunders, 2003: 103-110.

Neoplasie della cervice uterina

Stadiazione clinica

FIGO/TNM

I	T1	limitato all'utero
Ia1	T1a1	diagnosi microscopica <3mm, <7mm
Ia2	T1a2	diagnosi microscopica >3<5mm, <7mm
Ib1	T1b1	diagnosi macroscopica, <4cm
Ib2	T1b2	diagnosi macroscopica, >4 cm
II	T2	esteso oltre l'utero
IIa	T2a	non infiltrazione parametrio
IIb	T2b	infiltrazione parametrio
III	T3	esteso alla parete pelvica o 3° inf. vagina
IIIa	T3a	terzo inferiore vagina
IIIb	T3b	parete pelvica, idronefrosi
IIIb	N1	Metastasi ai linfonodi regionali
IVa	T4	vesica, retto,
IVb	M	met a distanza

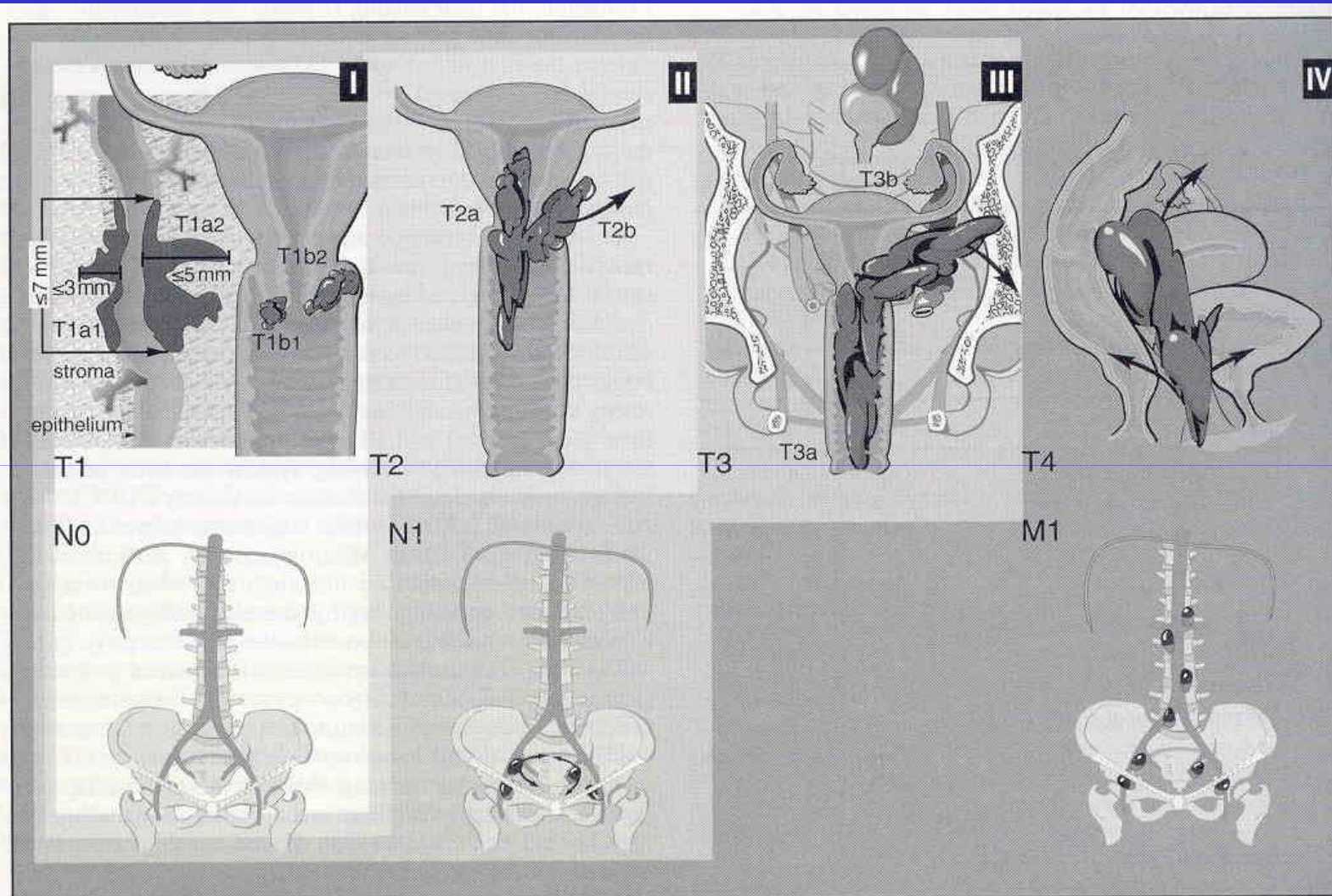


Figure 21-1. Anatomic staging for carcinoma of the uterine cervix.

Carcinoma della cervice uterina

Approccio terapeutico

- **Stadio Ia1** (profondità di infiltrazione < 3 mm): conizzazione se si vuole preservare la fertilità
- **Stadi early (Ia,Ib e IIa non bulky)**
chirurgia ± radioterapia o radioterapia = opzioni terapeutiche equivalenti.
- **Malattia localmente avanzata (IB2-IVA)**
radioterapia radicale:
RTE + brachiterapia endocavitaria
+
Chemioterapia concomitante

NCI, febbraio 1999

Chemio-radioterapia concomitante per carcinoma della cervice uterina

- 5 studi randomizzati mostrano un aumento di sopravvivenza globale per trattamento combinato RT+CT con CDDP
- Stadi IB2-IVA (non operabili) e I-IIA operati con fattori prognostici sfavorevoli (N+ pelvico, Parametri +, margini +)
- Rischio di morte ridotto del 30-50%
- Forte raccomandazione ad includere CDDP, sebbene non ancora noto miglior regime chemioterapico

Carcinoma della cervice uterina

Terapia adiuvante dopo chirurgia radicale

- La radioterapia postoperatoria da sola è indicata nelle pazienti con almeno 2 fattori di rischio “minori” di ripresa di malattia.
- Un trattamento chemio-radioterapico concomitante è indicato in presenza di fattori di rischio maggiori:
N+, Margini +, Parametri +

FATTORI PROGNOSTICI

- Stadio

sopravvivenza a 5 anni

Ia ~ 100%

IVb 20%

- Positività linfonodale e numero linfonodi positivi

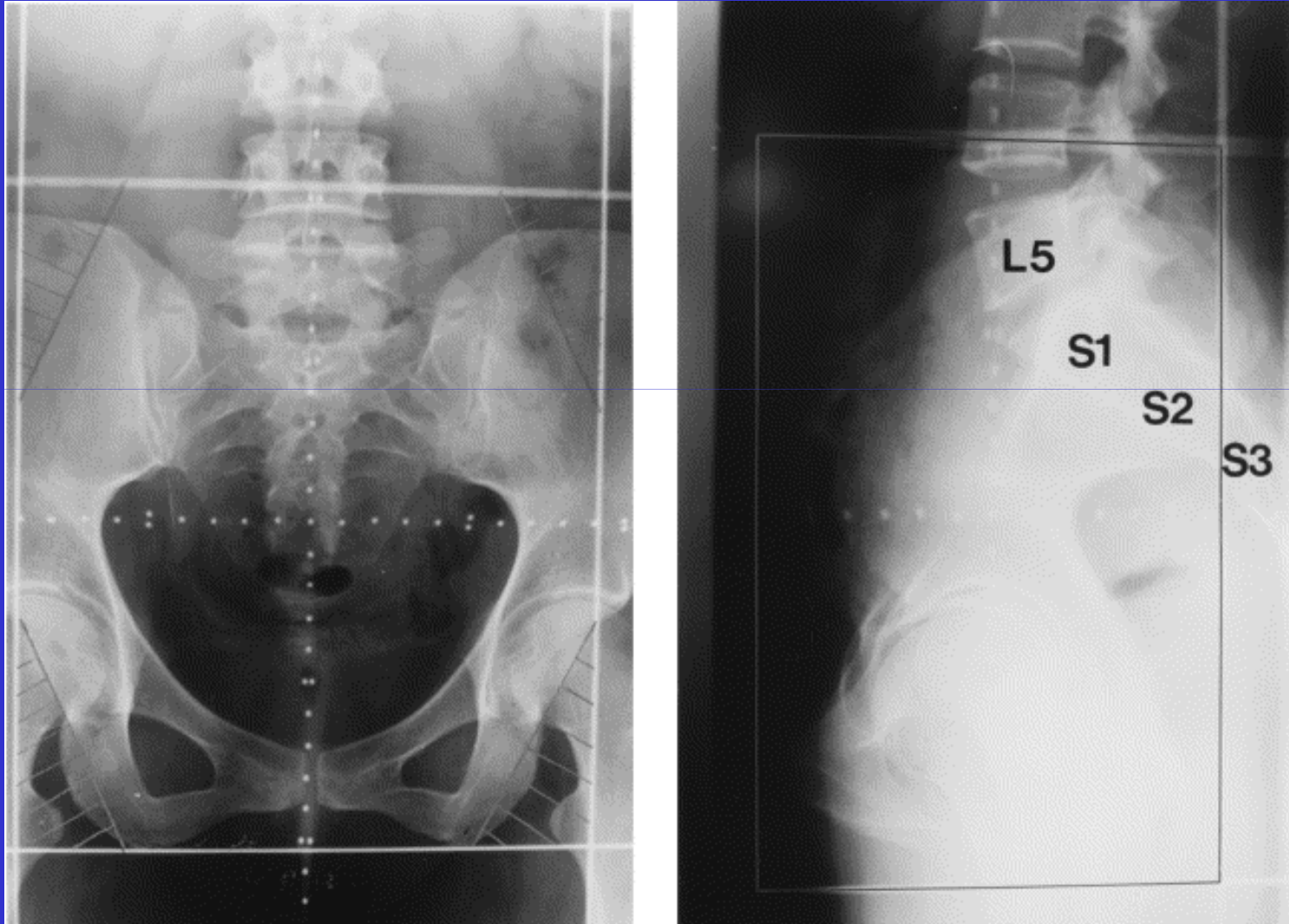
La Radioterapia ha da sempre un ruolo fondamentale nel trattamento delle neoplasie ginecologiche

- Trattamento esclusivo
RT esterna + brachiterapia
- Trattamento adiuvante postoperatorio

Radioterapia esterna pelvica neoplasie ginecologiche

- L'irradiazione della pelvi viene generalmente effettuata con fotoni di alta energia, con tecnica multiportale (4 campi isocentrici)
- Sistemi di immobilizzazione o dispositivi per ridurre l'irradiazione degli organi di rispetto
- I campi sono opportunamente sagomati
- Dose singola 1.8-2 Gy/die
- Dose totale 45-50 Gy

Ottimizzazione della RTE



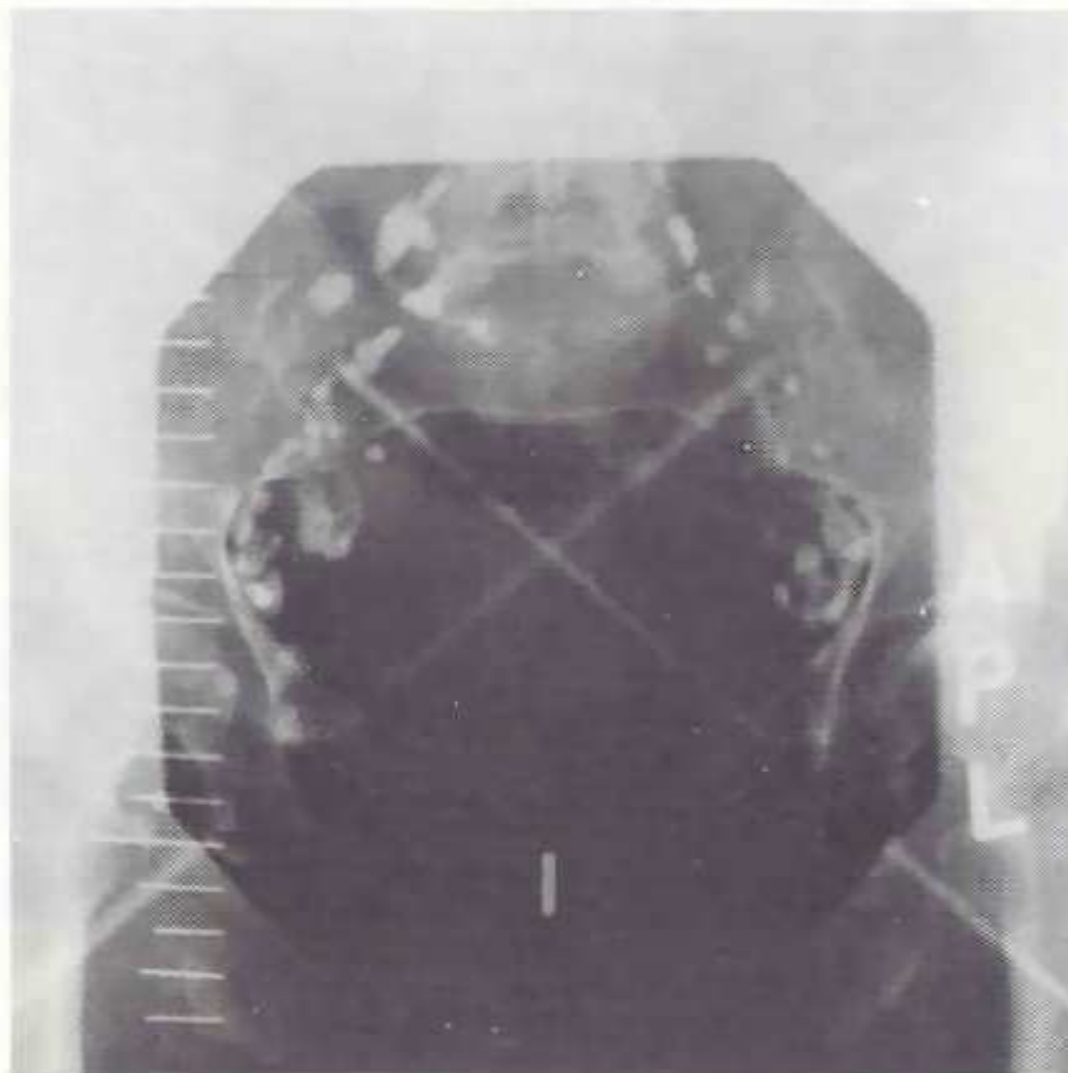


FIGURE 54-12. Anteroposterior simulation film of the pelvis showing a marker to indicate vaginal extension of tumor. The lymph nodes are opacified with contrast material.

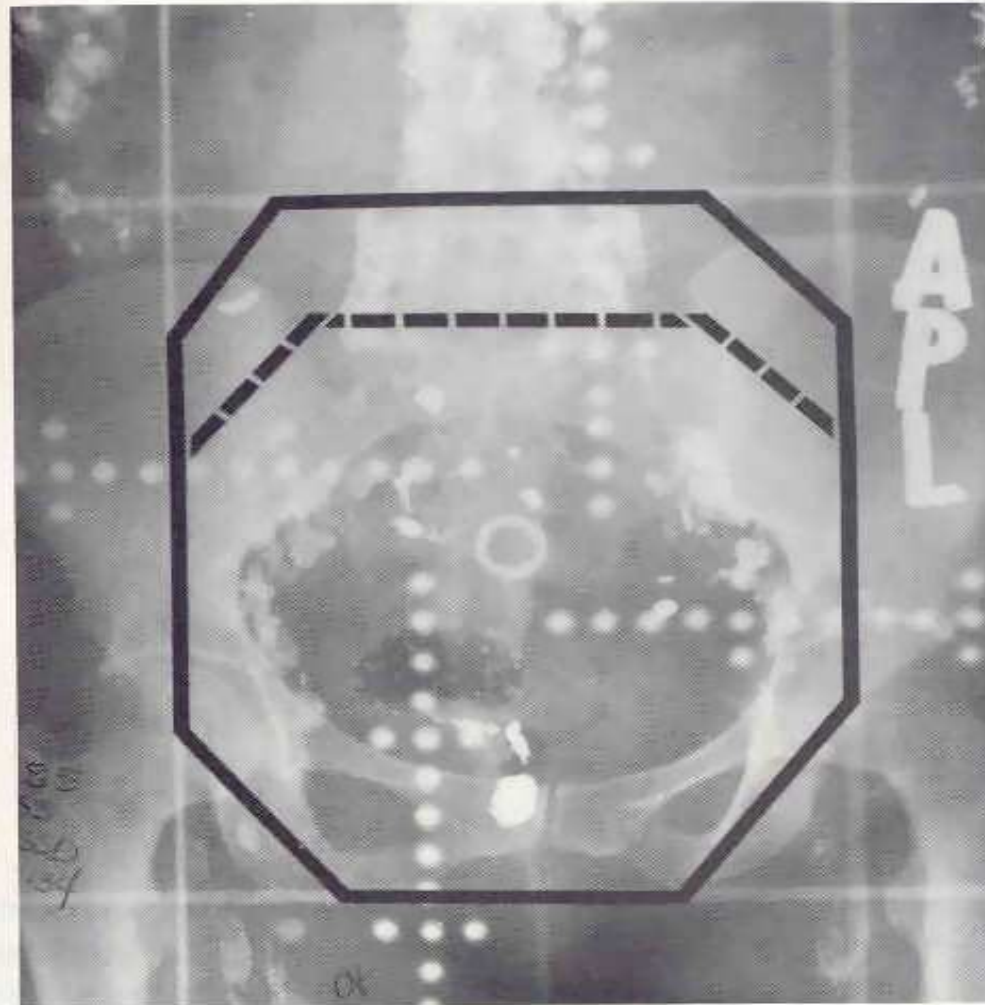


FIGURE 54-10. Anteroposterior simulation film of the pelvis illustrating portals used for external irradiation. The 15-cm \times 15-cm portals at SSD are used for Stage IB (*broken line*), and 18-cm \times 15-cm portals are used for more advanced disease (*solid line*). This allows better coverage of the common iliac lymph nodes. The distal margin is usually placed at the bottom of the obturator foramen. (SSD: source-skin distance)

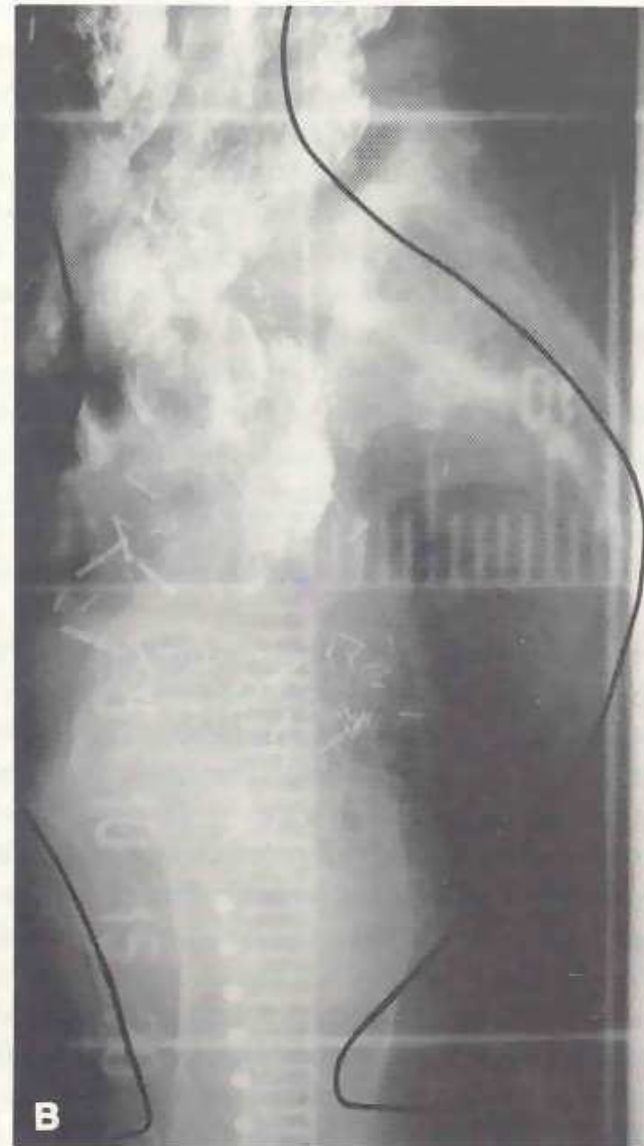
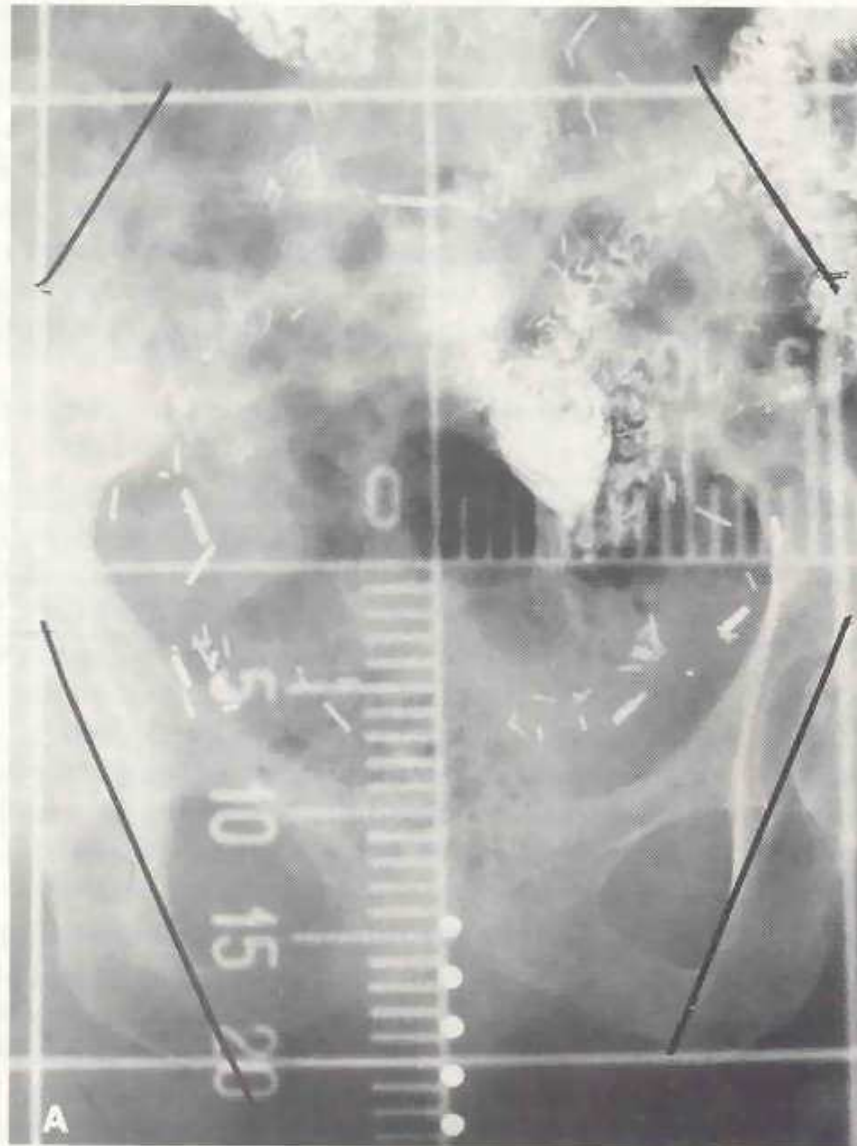


FIGURE 55-1. (A) Anterior and (B) lateral simulation films for a patient being treated postoperatively for Stage I endometrial carcinoma with areas of shielding outlined and the resulting isodose curve for the same patient on a 6 MV linear accelerator.

Cervicocarcinoma: planning 2D

- 30% omissione geografica (“tecnica box”)

Kim, IJROBP, 31, 1995

- 32 % sottodosaggio regionale

Russell IJROBP, 23, 1992

- 49% inadeguata copertura del fondo uterino

Zunino IJROBP, 23, 1992

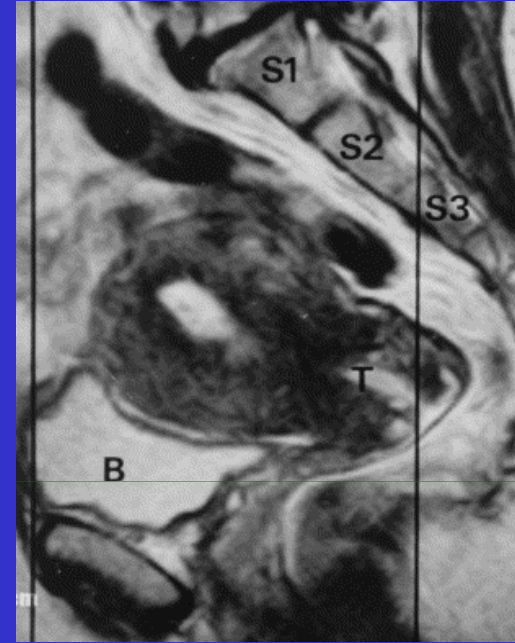
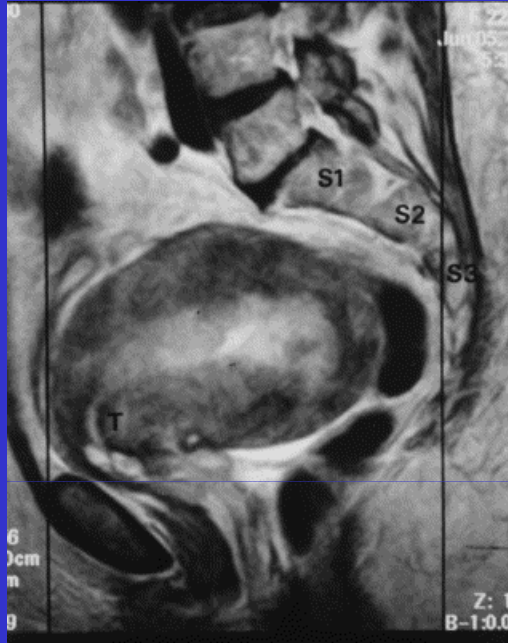
- 45% sottodosaggio LN iliaci esterni

Bonin IJROBP, 34, 1996

TCP: Inadeguatezza reperi anatomici

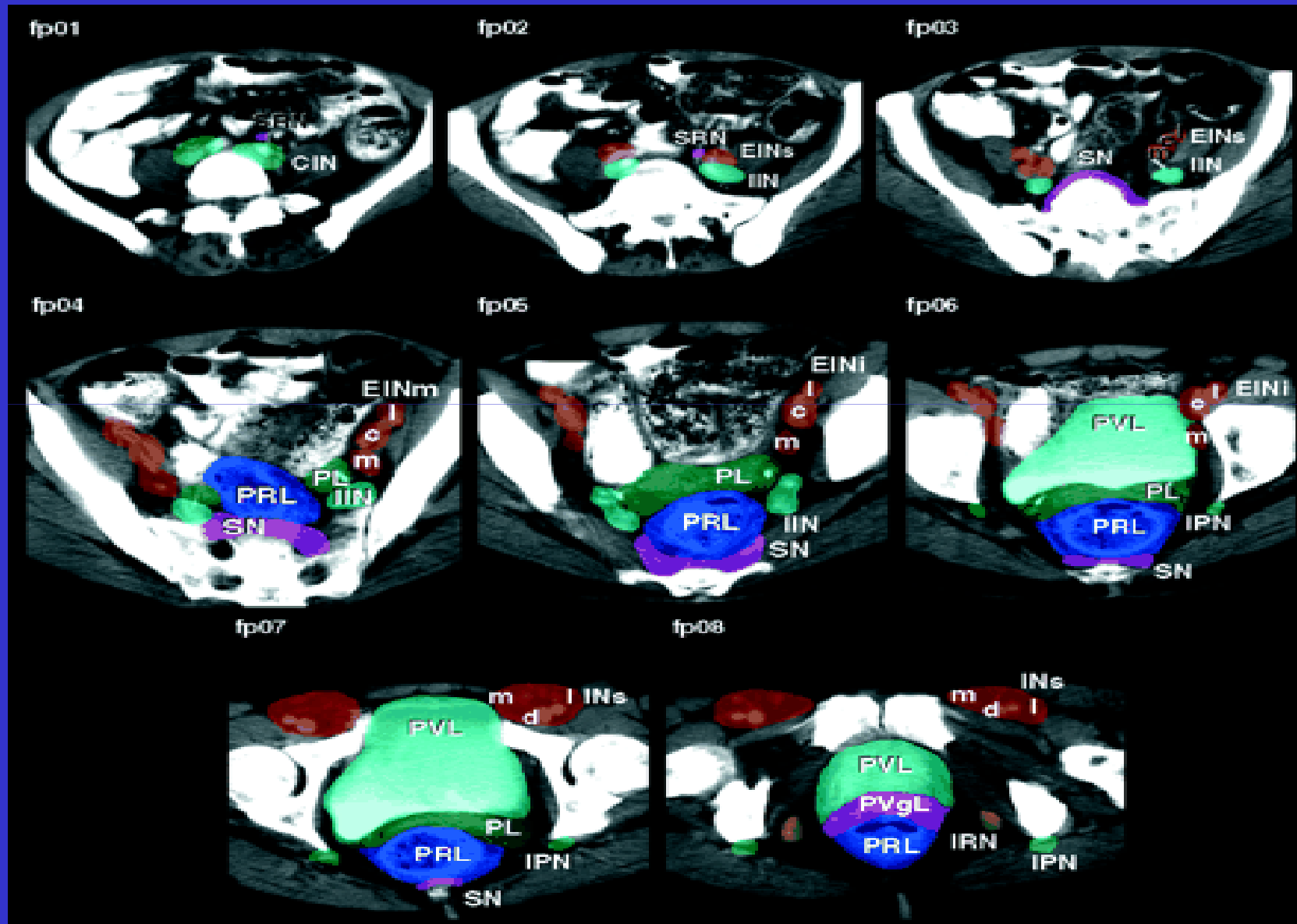
- Il limite laterale AP (2.5 cm dal bordo interno delle ossa pelviche) è adeguato nel 90 % dei casi (confronto campi di irradiazione/linfografie - Pendlebury et alii)
- Nei campi standard i linfonodi iliaci esterni sono compresi nel 45-62% dei casi (Bonin et alii - Pendlebury et alii)
- Il limite craniale è adeguato nel 80% dei casi (studio autoptico – Zunino et alii)

TCP: Inadeguatezza reperi anatomici

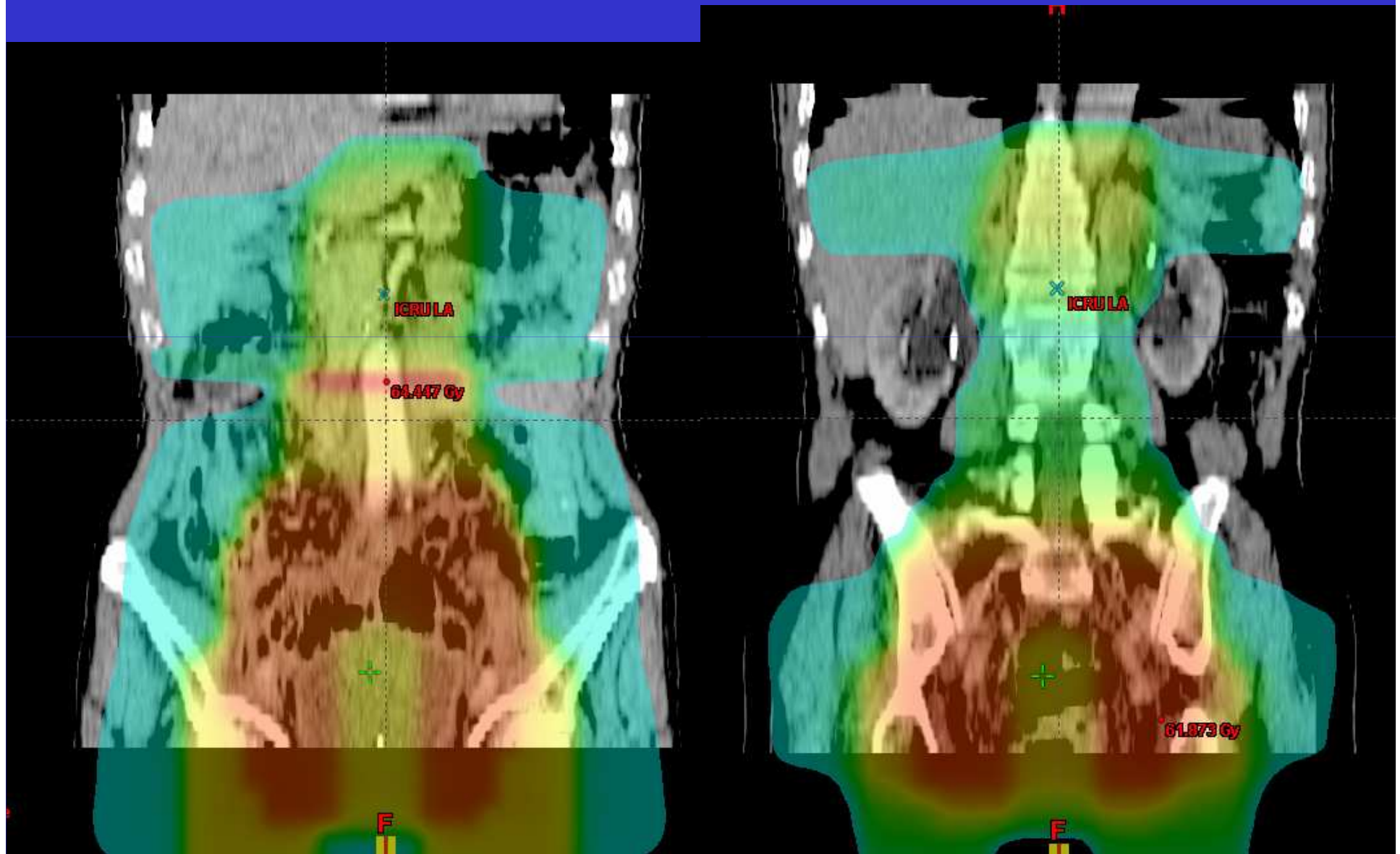


- A margini inadeguati corrisponde un mancato controllo locale: 71% vs il 100% nei IB e 50 % vs 88 % nei IIB (studio retrospettivo a 36 mesi - Kim et alii.)

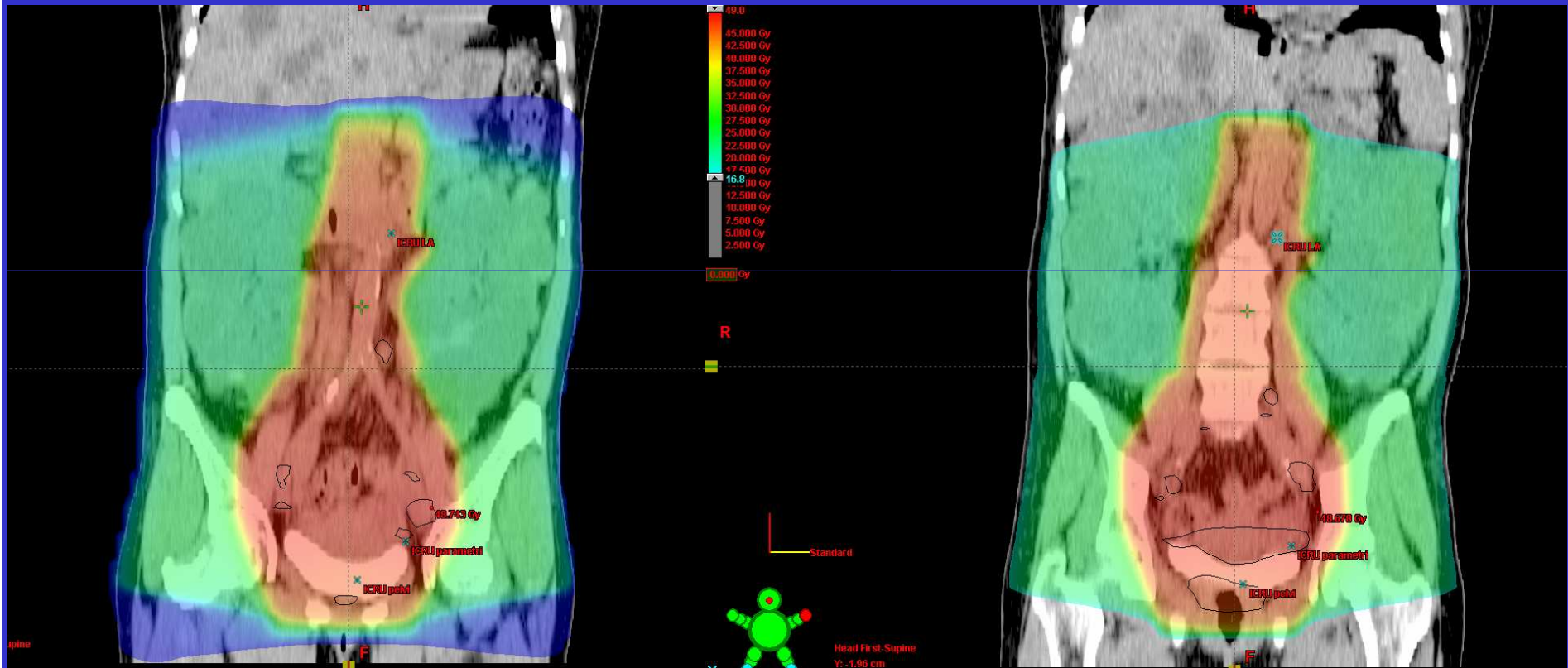
Martinez-Monge et al. *Radiology*, 211:815-828, 1999



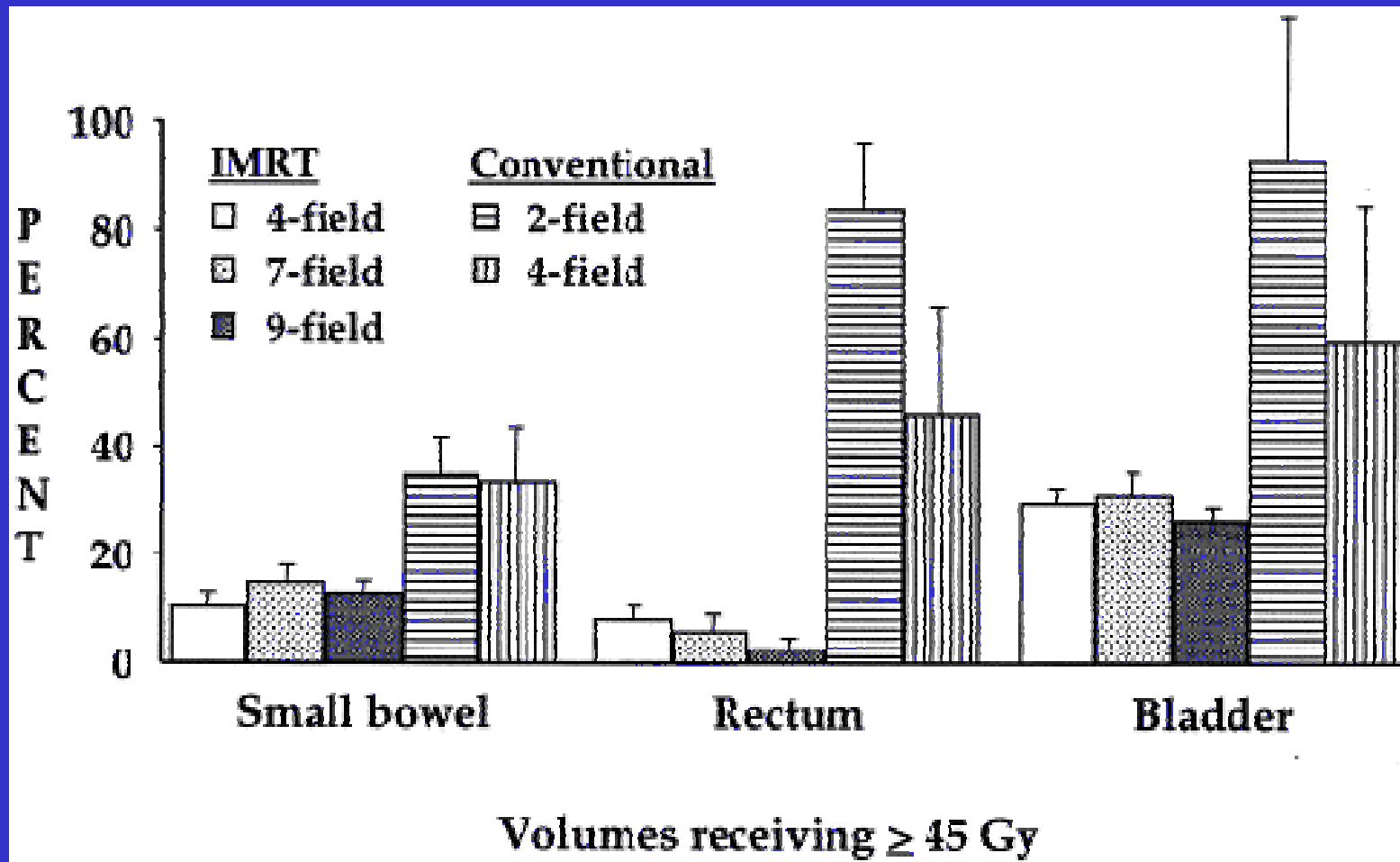
3D



3D



NTCP = ↓ valori se tecniche complesse



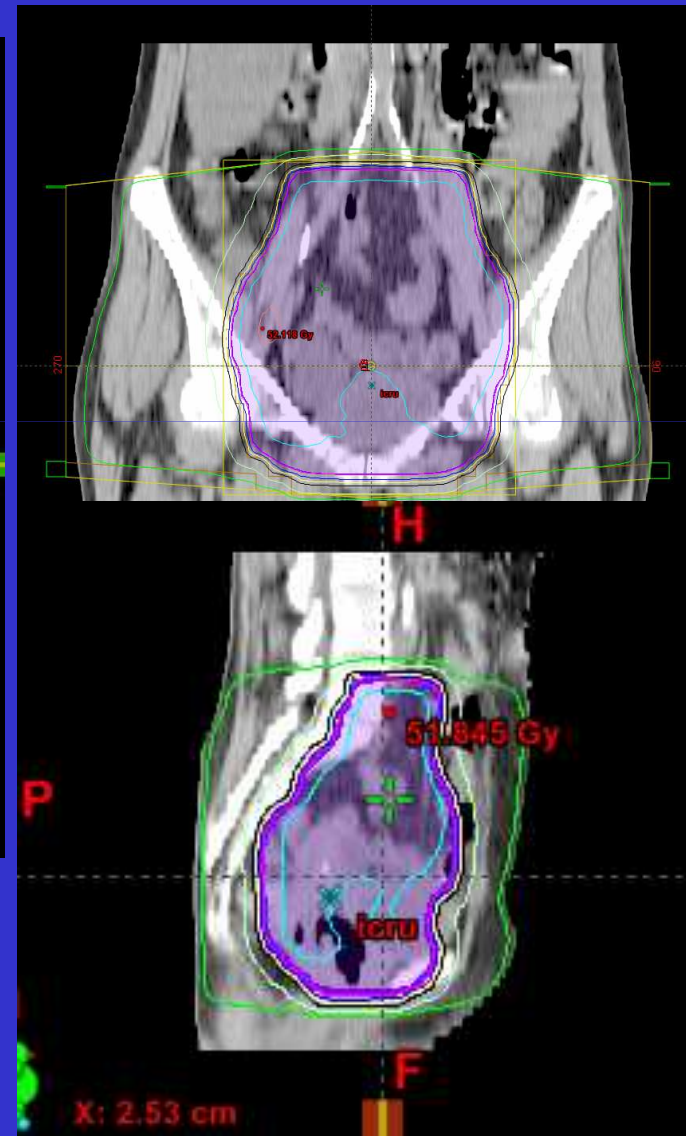
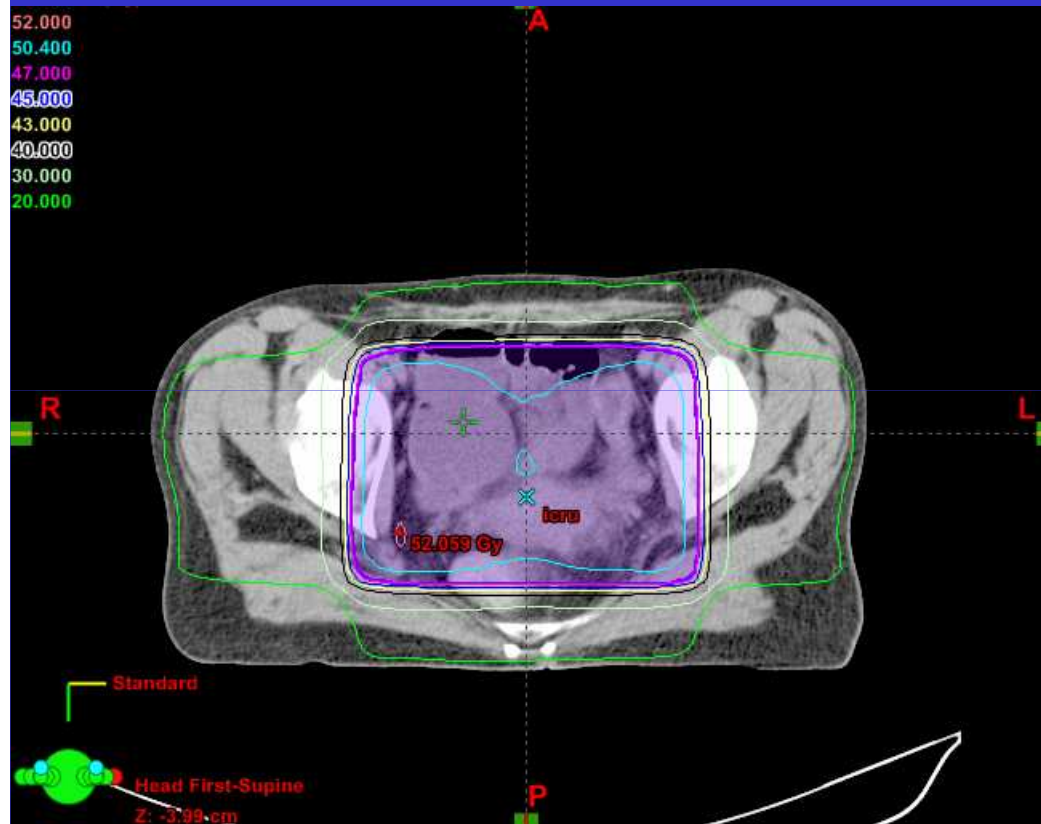
*L. Portelance, IJROBP, 51,
2001*

↓ volume OAR = ↓ tossicità

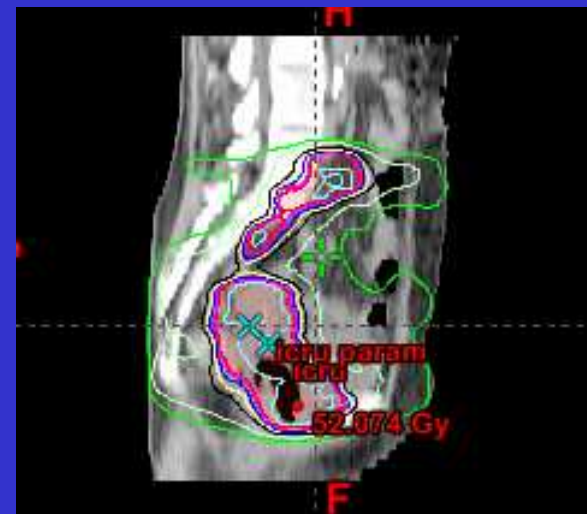
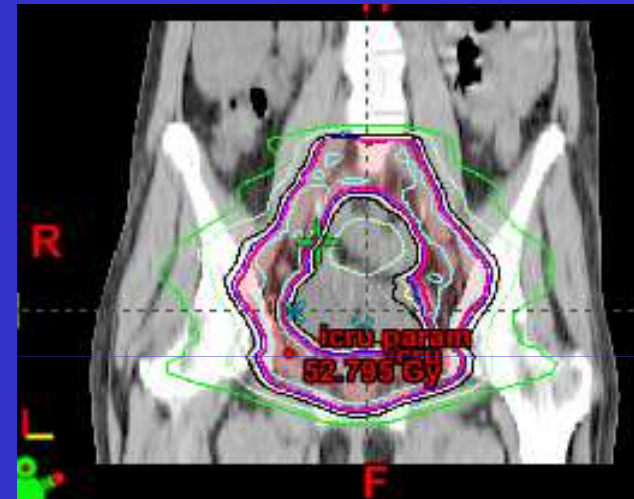
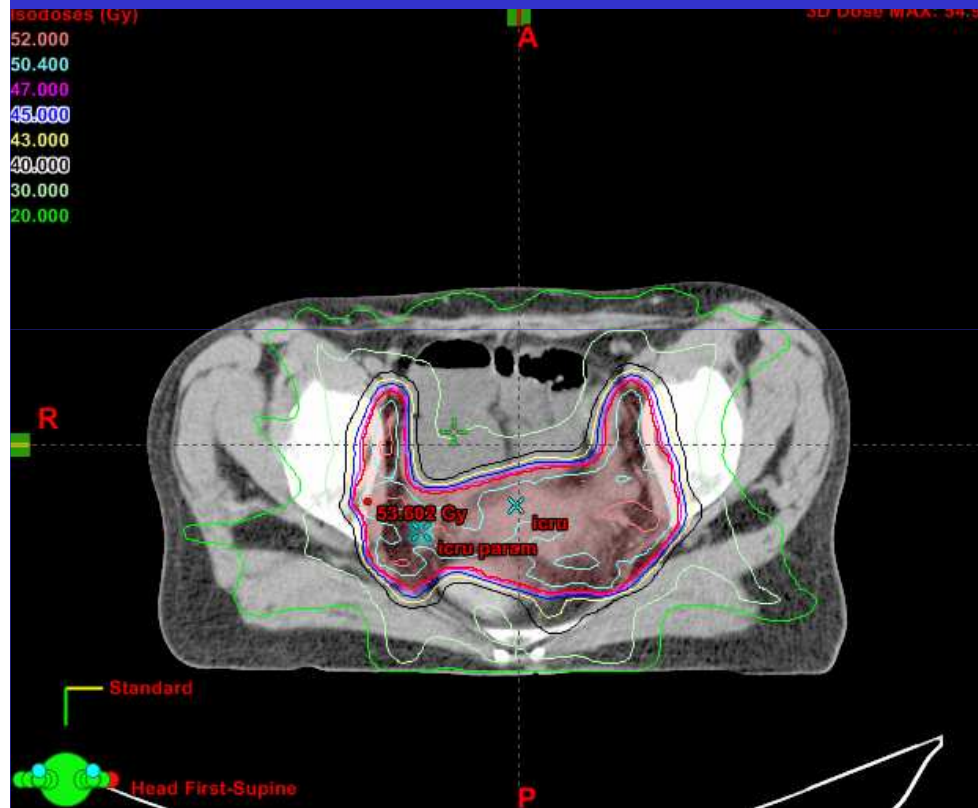
Autore	↓ ileo	↓ vescica	↓ retto
Roeske	50 %	23	23
Ahamad	40-63%	NS	NS
Chen	70 %	↓	↓
Selvaraj	51 %	31 [#]	66 [#]

volume irradiato a dose $\geq 30\text{Gy}$

Tecnica box: V95



IMRT: V95

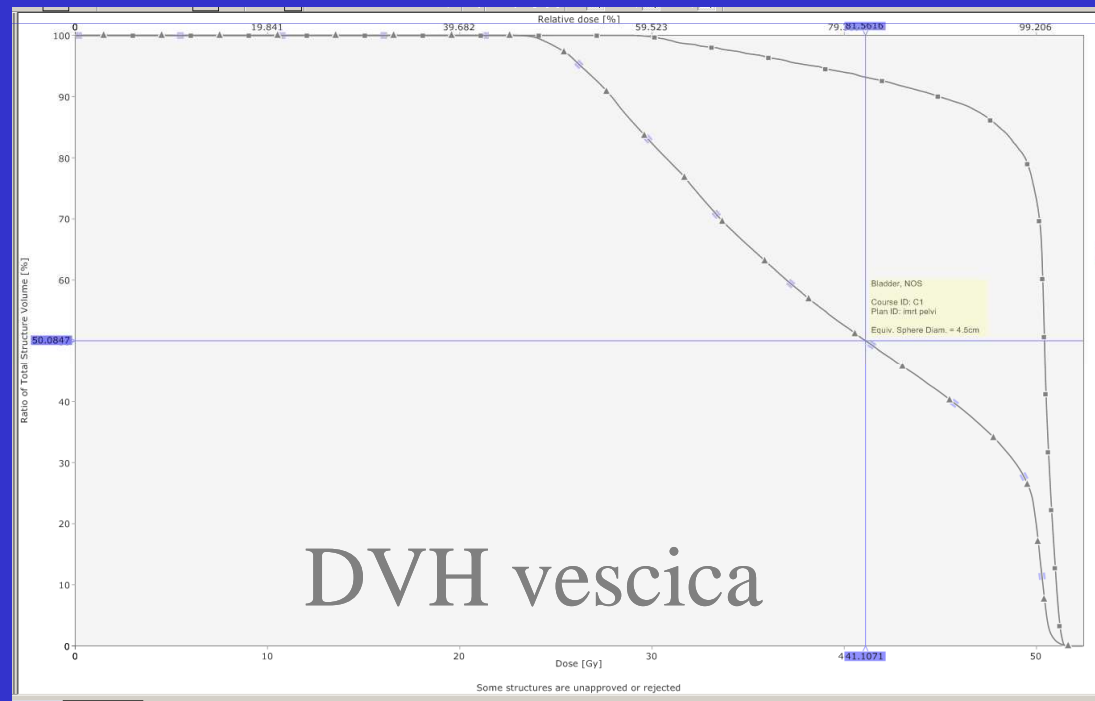
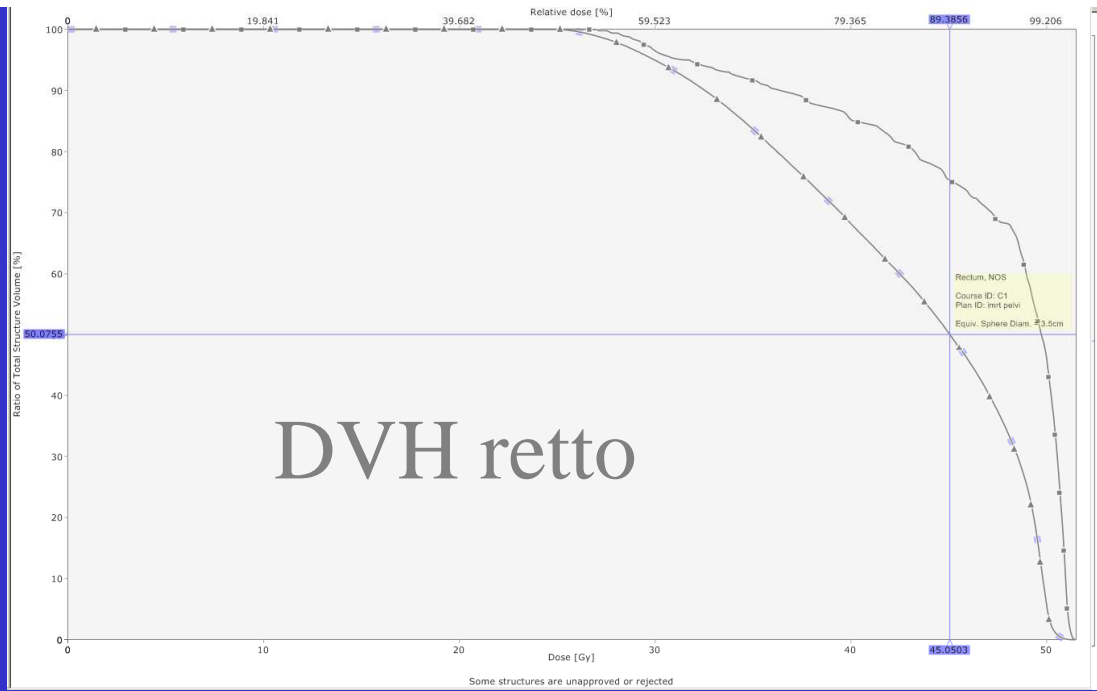


Perché IMRT ?

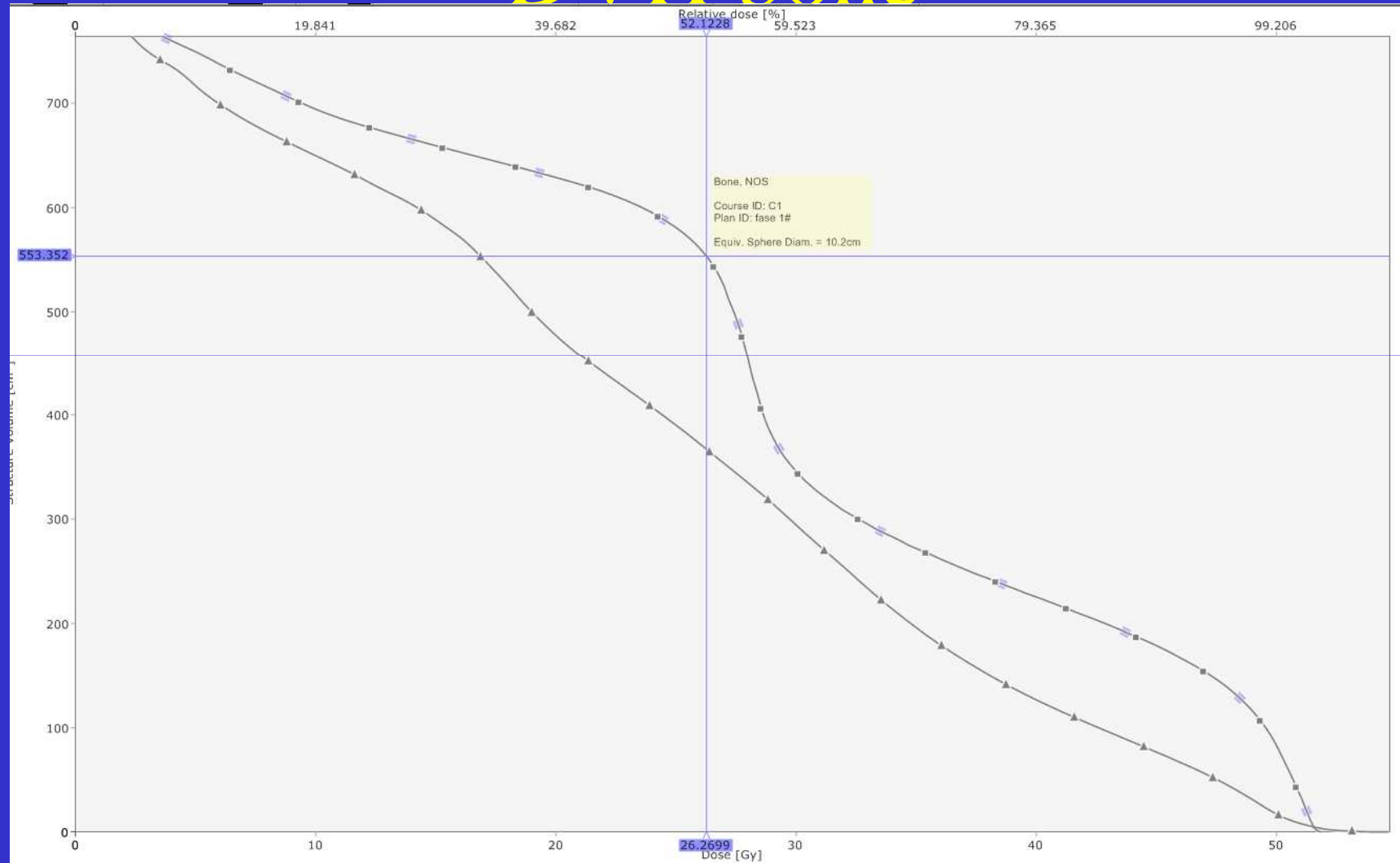
- Copertura omogenea del Target
- Riduzione del volume irradiato di ileo di un fattore 2
- Riduzione del volume di retto e vescica irradiati del 23%

Roeske JC et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 49, 2000

Mundt AJ et al: Med Dosim 27, 2002

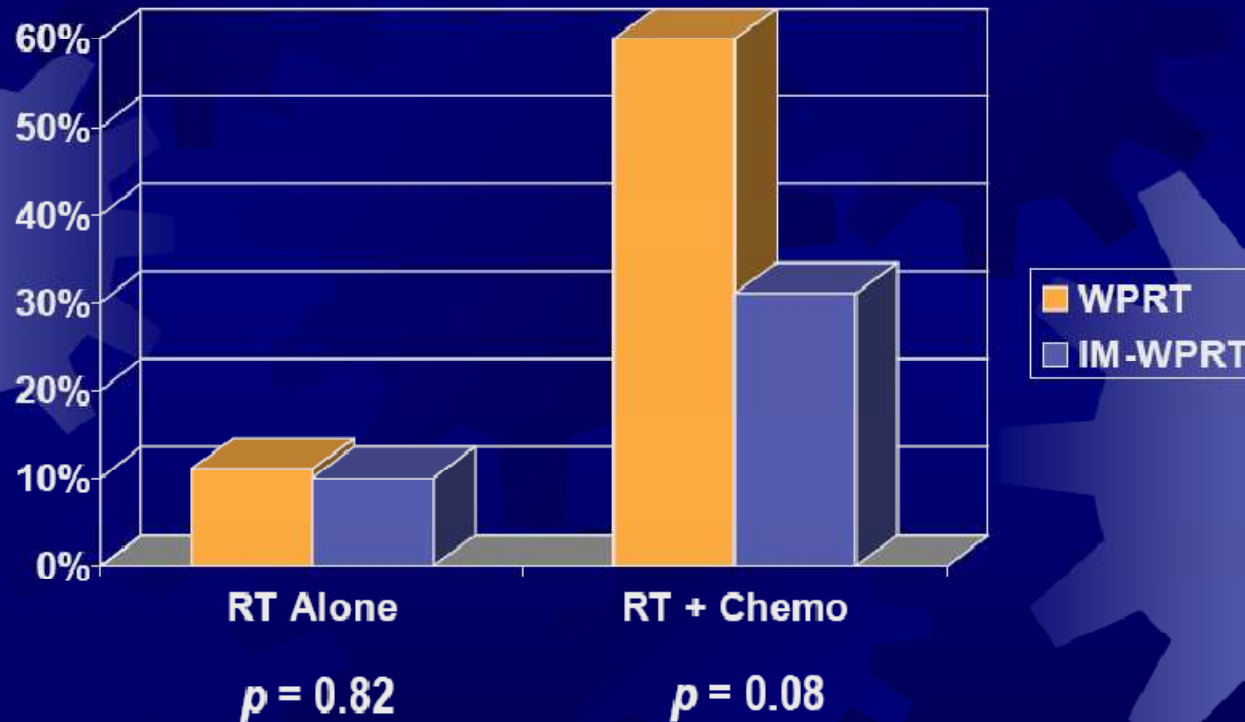


DVH bone



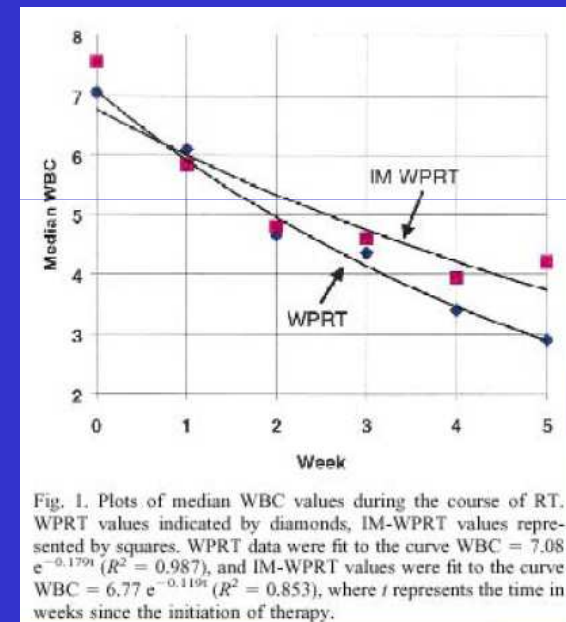
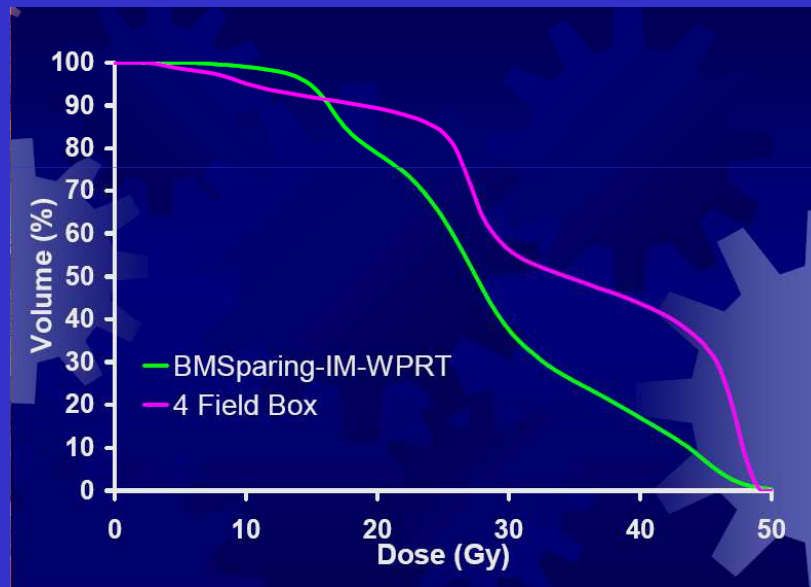
Tossicità midollare

Grade ≥ 2 WBC Toxicity WPRT versus IM-WPRT Patients



↓ Tossicità midollare

- ↓ midollo osseo irradiato (- 40%)
- ↑ tolleranza ematologica CT concomitante



Lujan AE et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 57, 2003

Brixey C, Int J Radiat Oncol Biol Phys 52, 2002

Brachiterapia neoplasie ginecologiche

Permette di erogare in volumi limitati elevati livelli di dose, con rapido decremento della dose stessa a breve distanza dalla sorgente posizionando opportune sorgenti radioattive direttamente a contatto o in stretta vicinanza con la neoplasia → aumento indice terapeutico

Brachiterapia endocavitaria
LDR o HDR

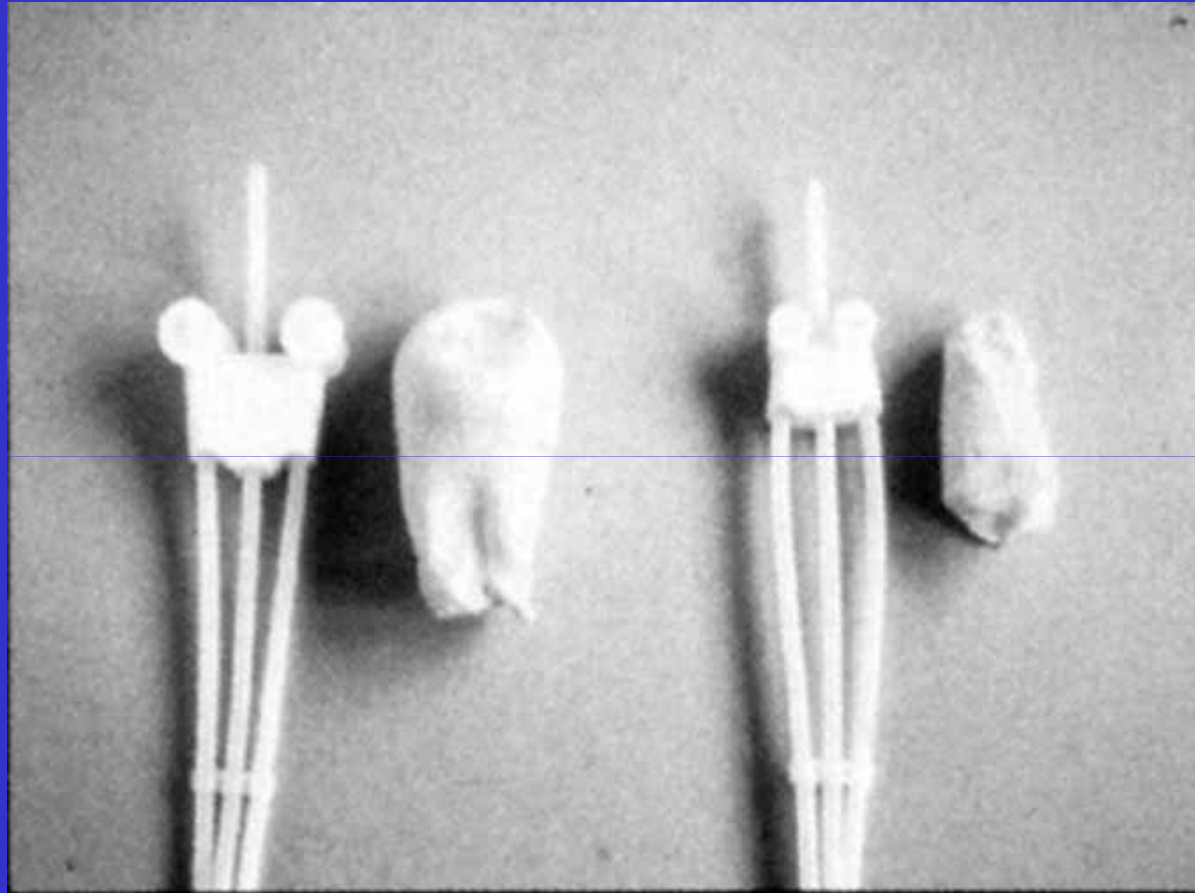
Timing del trattamento radiante

EBRT precede la brachiterapia

- ridurre massa tumorale
- sterilizzare la malattia paracentrale e linfonodale
- migliorare la geometria tumorale

Brachiterapia

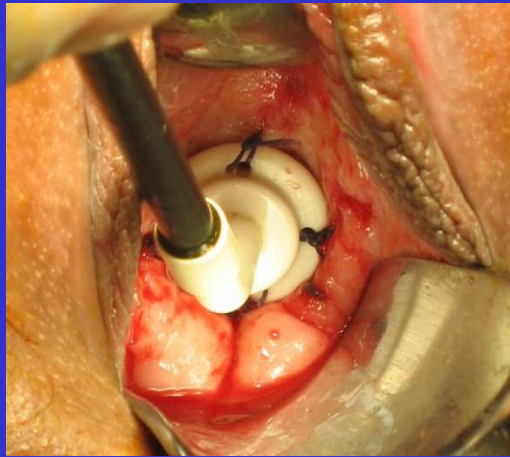
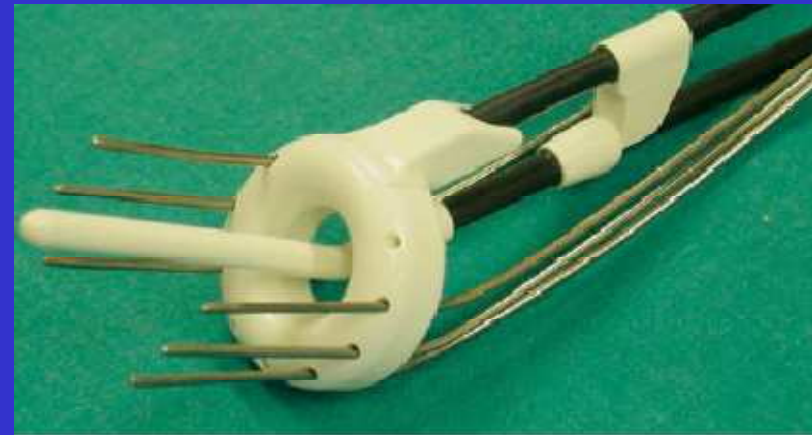
- per aumentare controllo pelvico di malattia
- per aumentare sopravvivenza



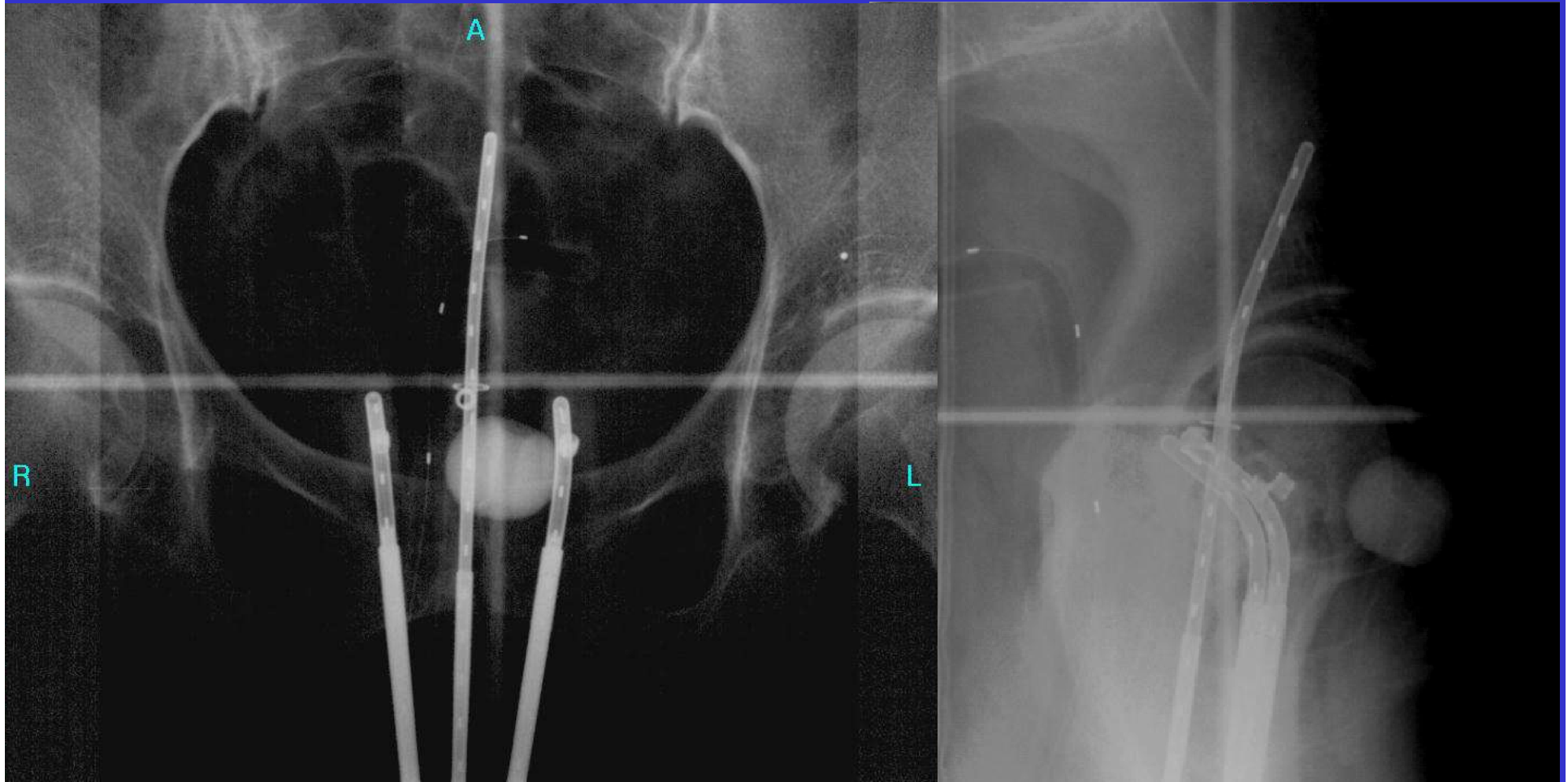
Applicatori detti moulage



Ottimizzazione della BT

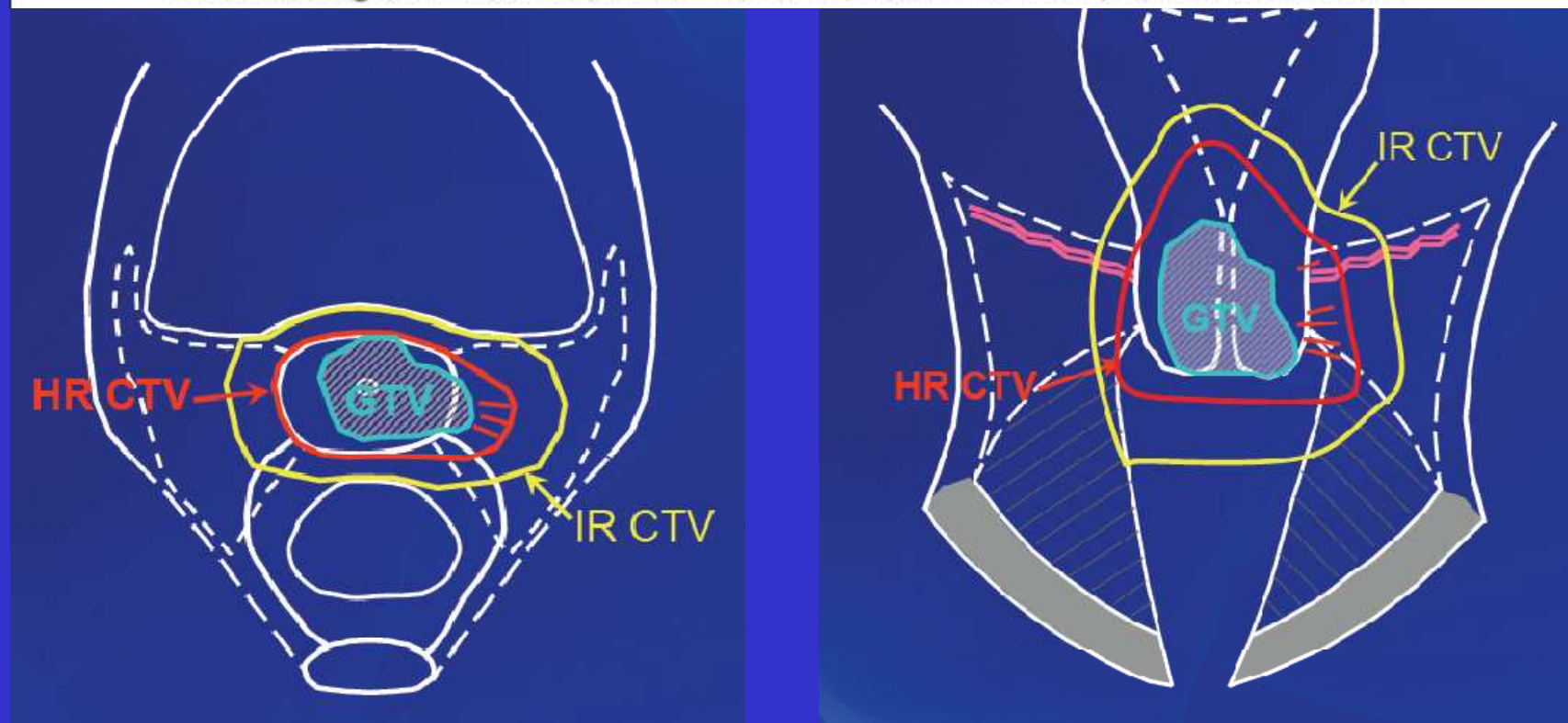


BT 2D

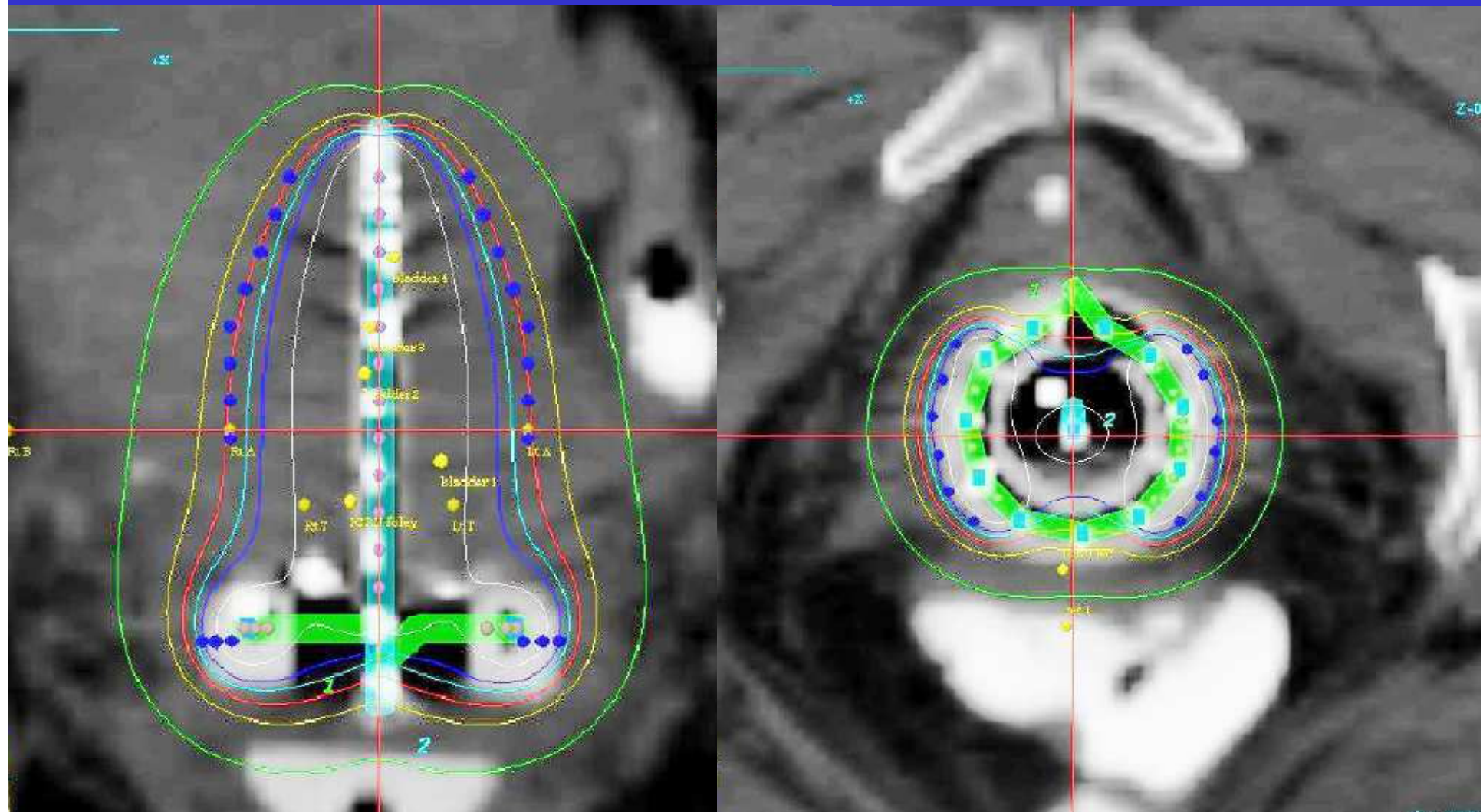


Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology

Richard Pötter^{a,*}, Christine Haie-Meder^b, Erik Van Limbergen^c, Isabelle Barillot^d, Marisol De Brabandere^c, Johannes Dimopoulos^a, Isabelle Dumas^b, Beth Erickson^e, Stefan Lang^a, An Nulens^c, Peter Petrow^f, Jason Rownd^e, Christian Kirisits^a

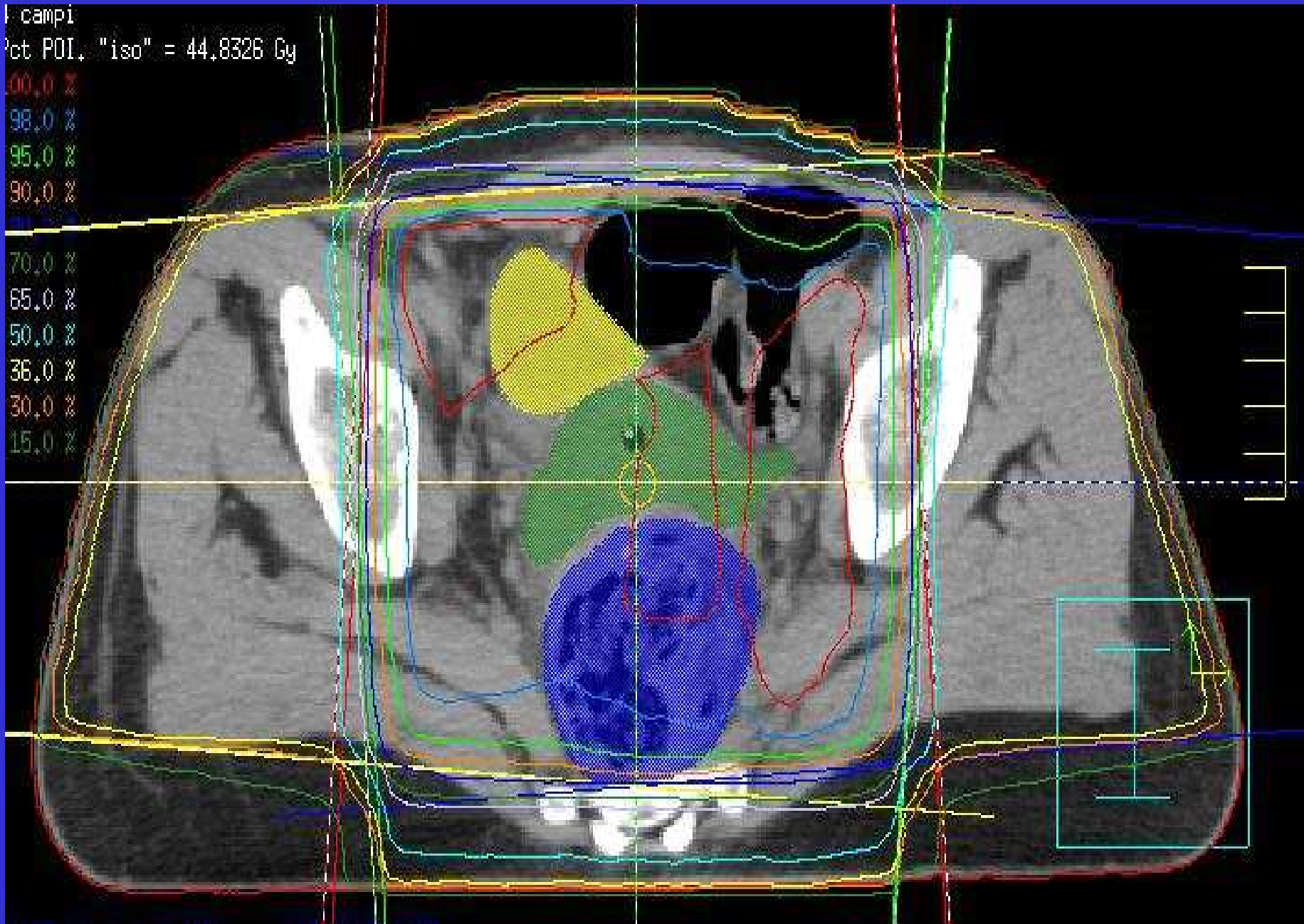


Vari algoritmi di prescrizione e ottimizzazione



campi
Pct POI. "iso" = 44,8326 Gy

- 100,0 %
- 98,0 %
- 95,0 %
- 90,0 %
- 70,0 %
- 65,0 %
- 50,0 %
- 36,0 %
- 30,0 %
- 15,0 %



4 campi

Pct POI, "iso" = 44,8326 (u)

100,0 %

90,0 %

95,0 %

90,0 %

80,0 %

70,0 %

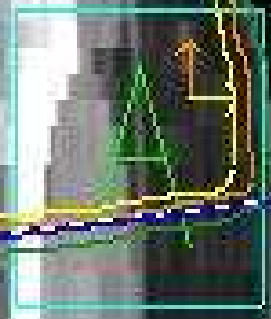
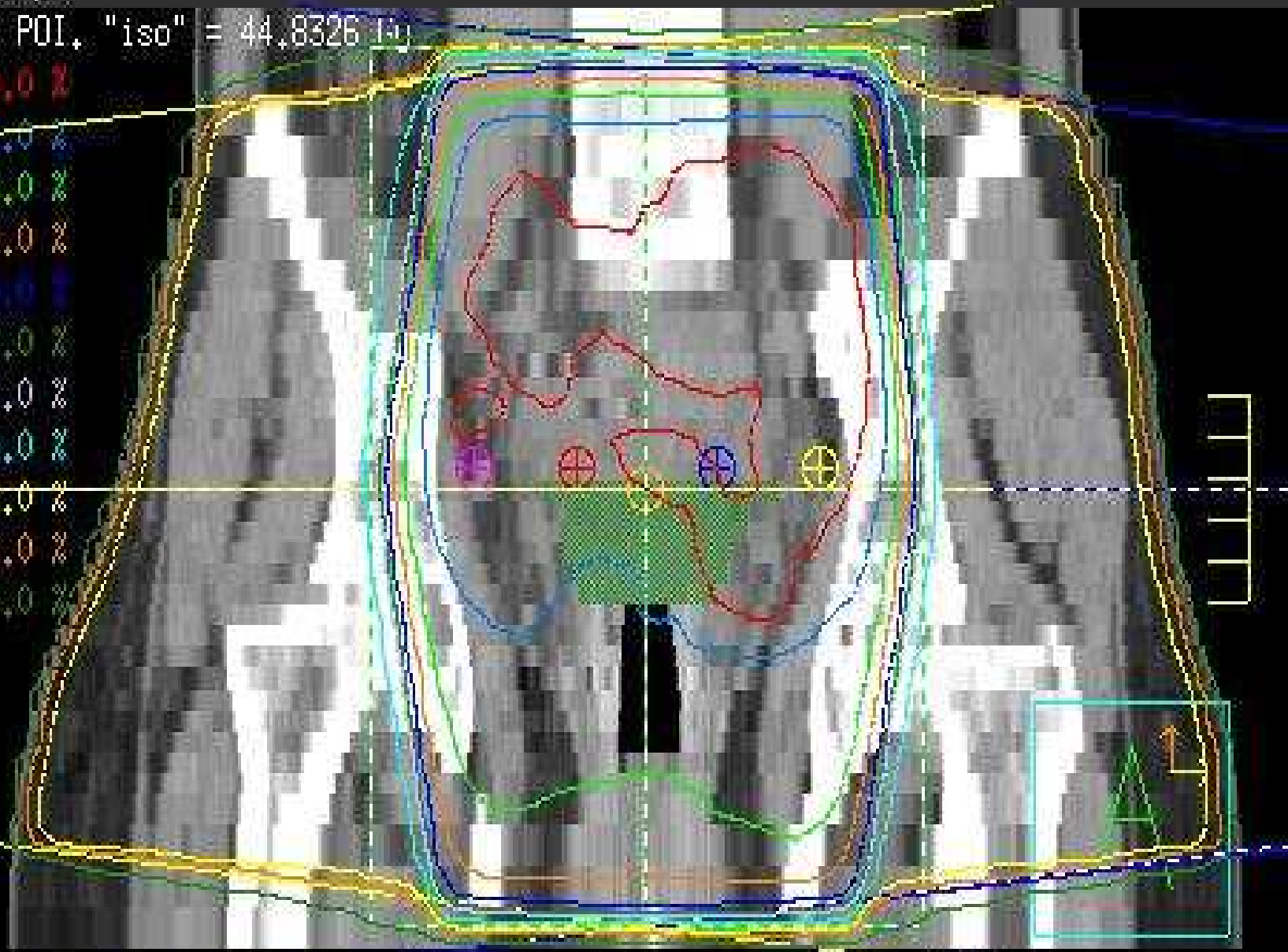
65,0 %

50,0 %

38,0 %

30,0 %

15,0 %



4 campi

Pct POI, "iso" = 44,8326 Gy

100,0 %

88,0 %

95,0 %

90,0 %

80,0 %

70,0 %

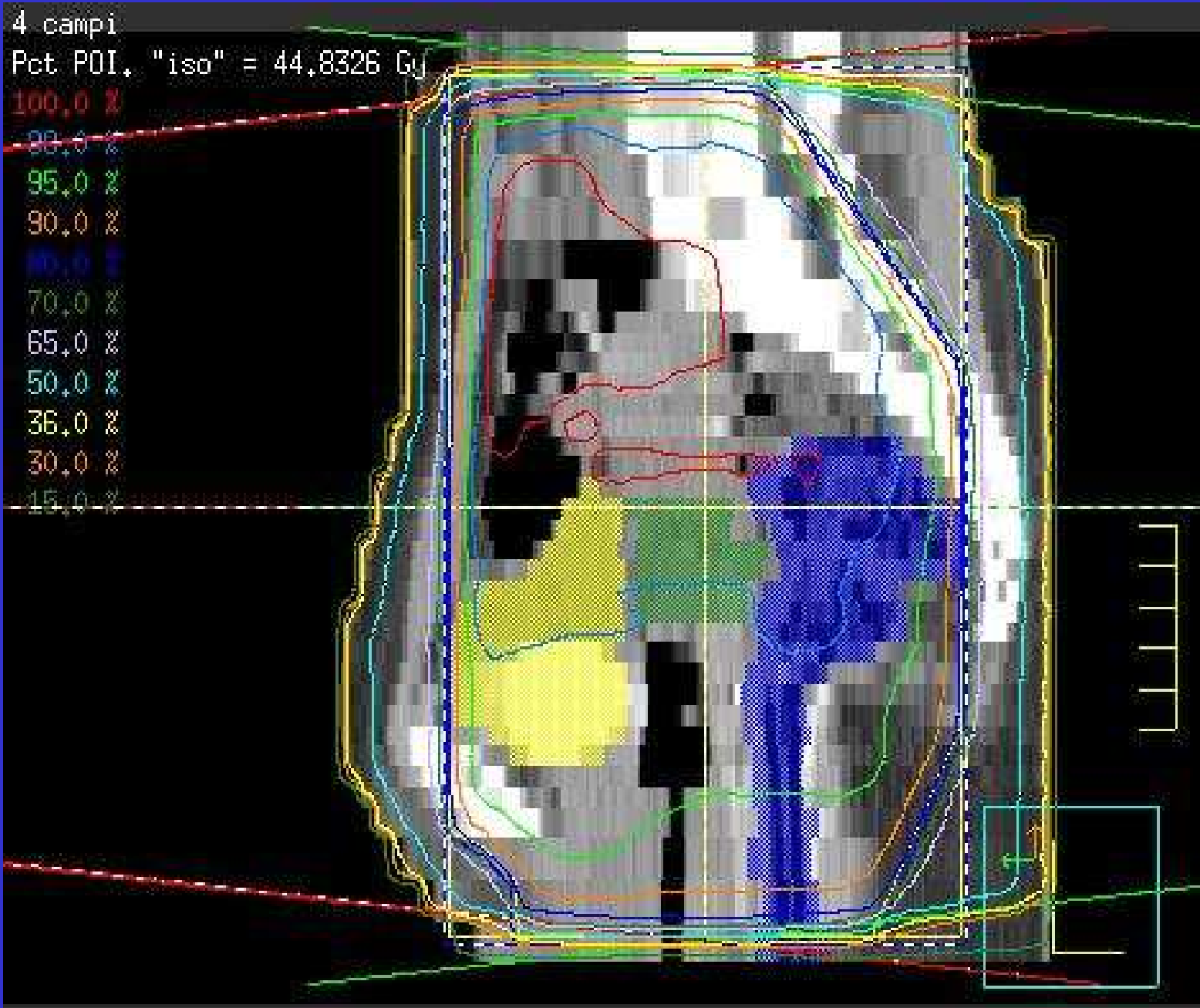
65,0 %

50,0 %

36,0 %

30,0 %

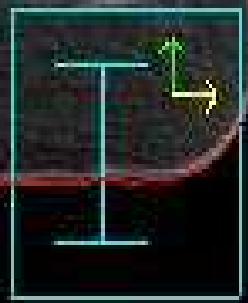
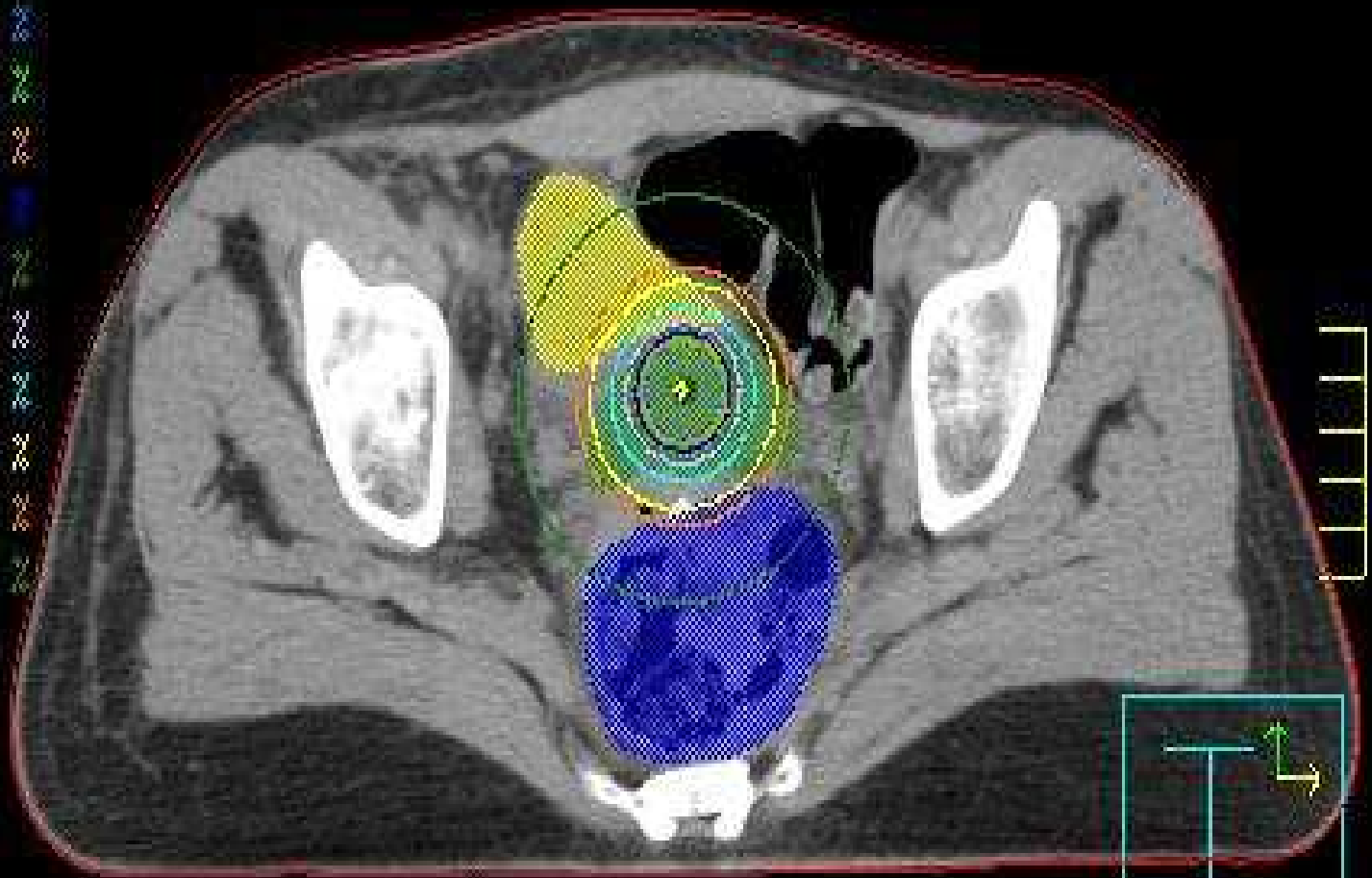
15,0 %



curie

Pct POI, "iso" = 1,83192 Gy/Hour

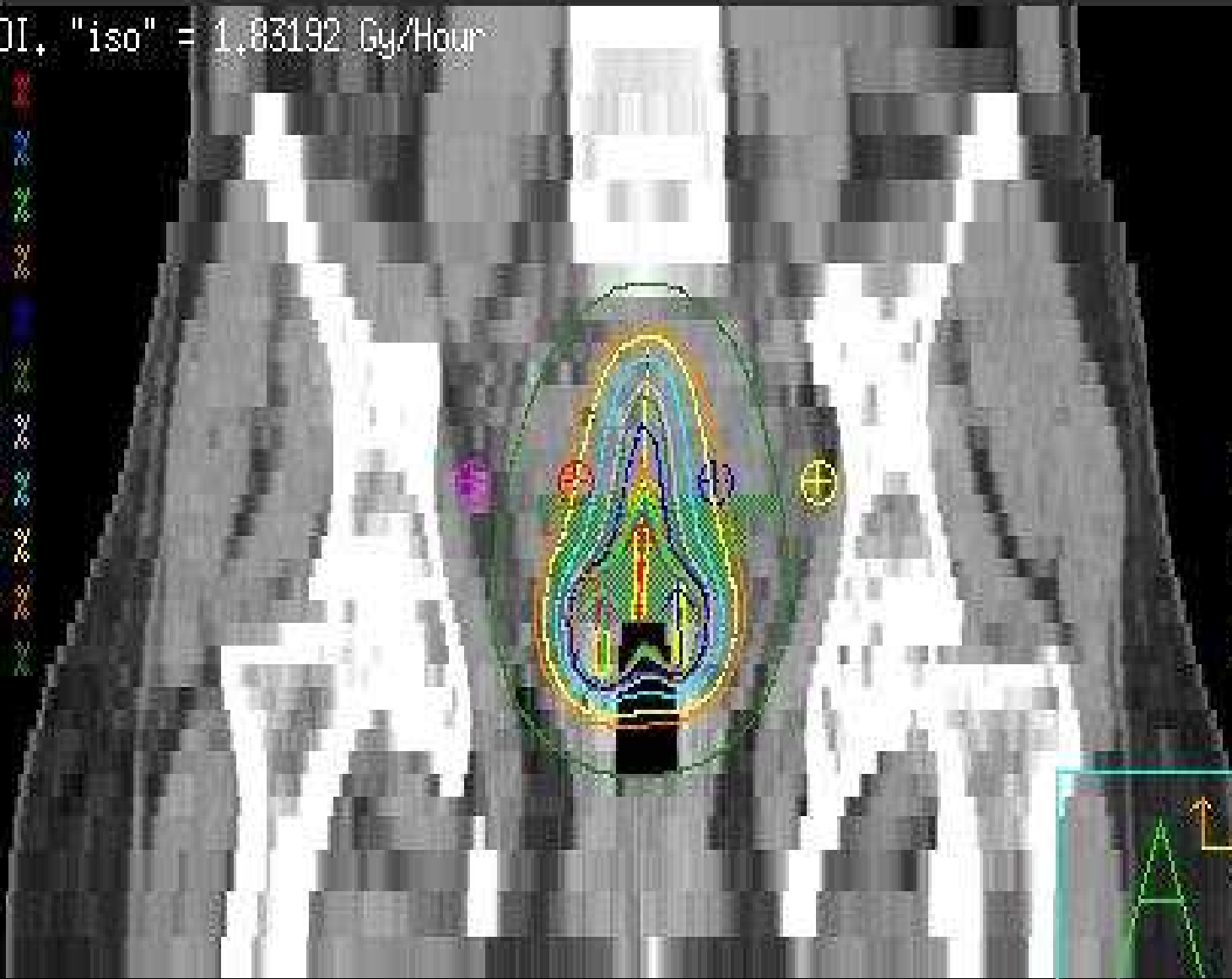
- 100,0 %
- 98,0 %
- 95,0 %
- 90,0 %
- 80,0 %
- 70,0 %
- 65,0 %
- 50,0 %
- 36,0 %
- 30,0 %
- 15,0 %



curie

Pct POI, "iso" = 1,83192 Gy/Hour

- 100.0 %
- 98.0 %
- 95.0 %
- 90.0 %
- 80.0 %
- 70.0 %
- 65.0 %
- 50.0 %
- 36.0 %
- 30.0 %
- 15.0 %



curie

Pct POI, "iso" = 1.83192 @ 100%

100.0 %

98.0 %

95.0 %

90.0 %

80.0 %

70.0 %

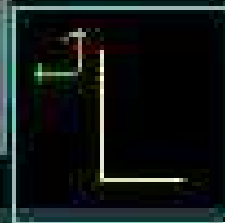
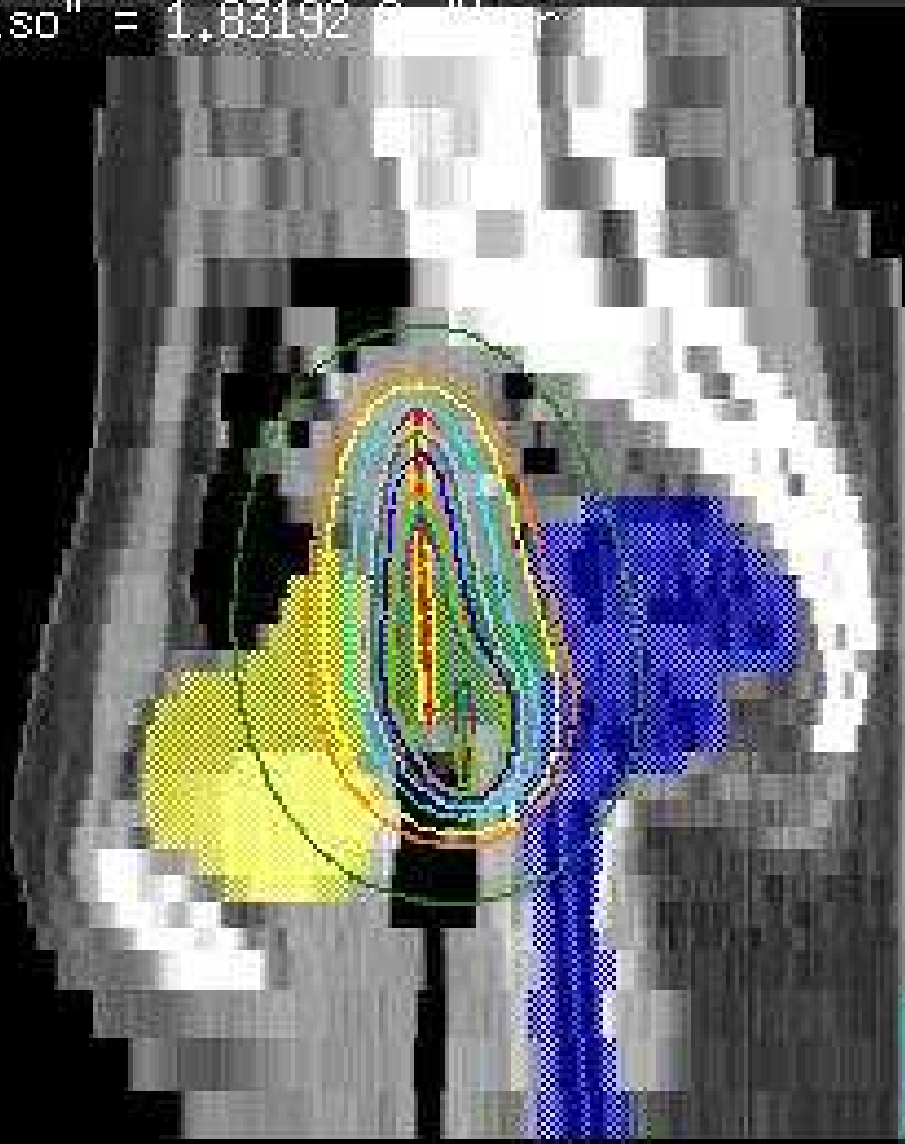
65.0 %

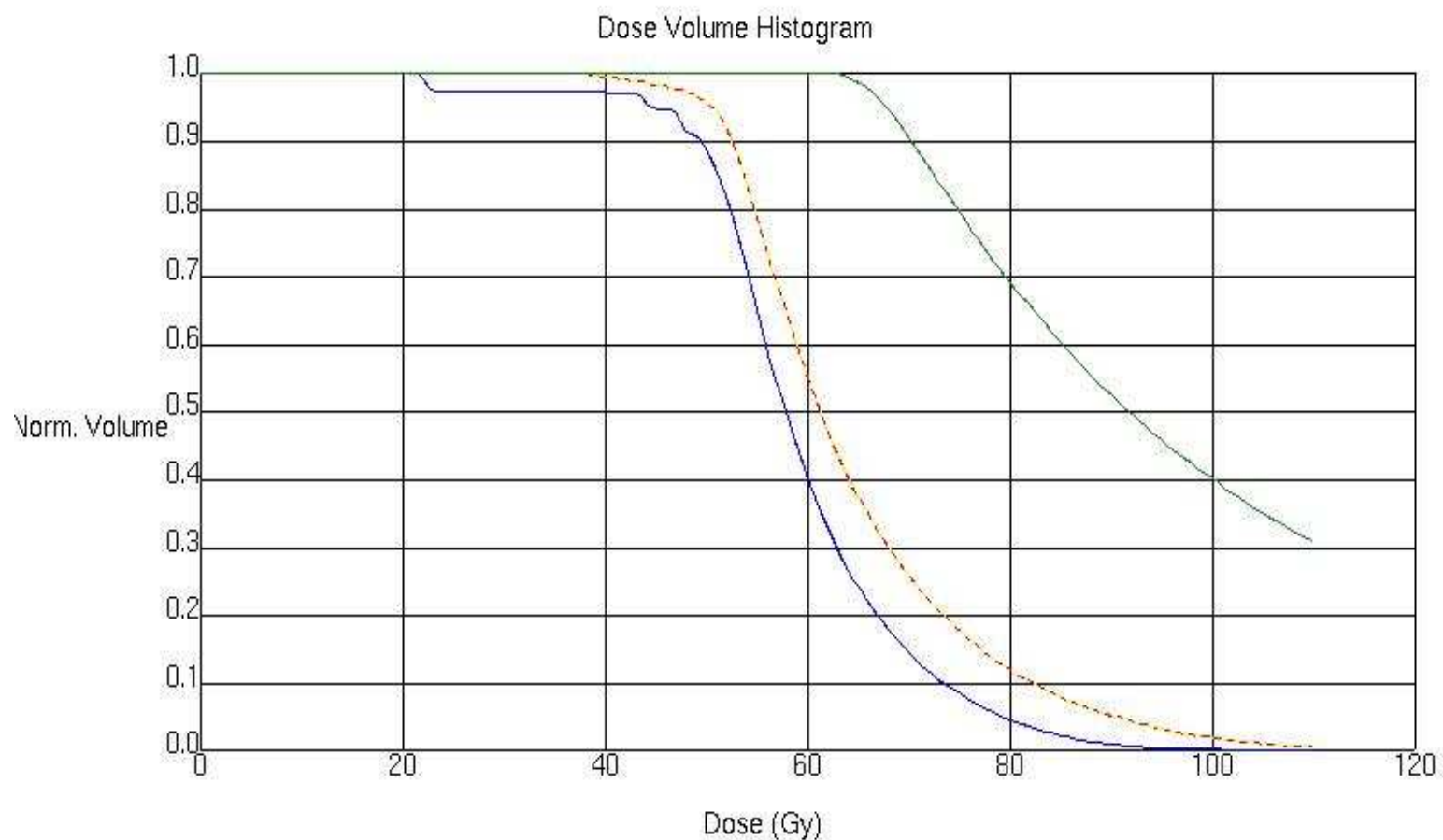
50.0 %

36.0 %

30.0 %

15.0 %





DVH Calculation

- Cumulative
- Differential

Dose Axis Display

- Normalized Dose
- Absolute Dose
- Auto-Compute Max
- Specify Max Dose

Max = Gy

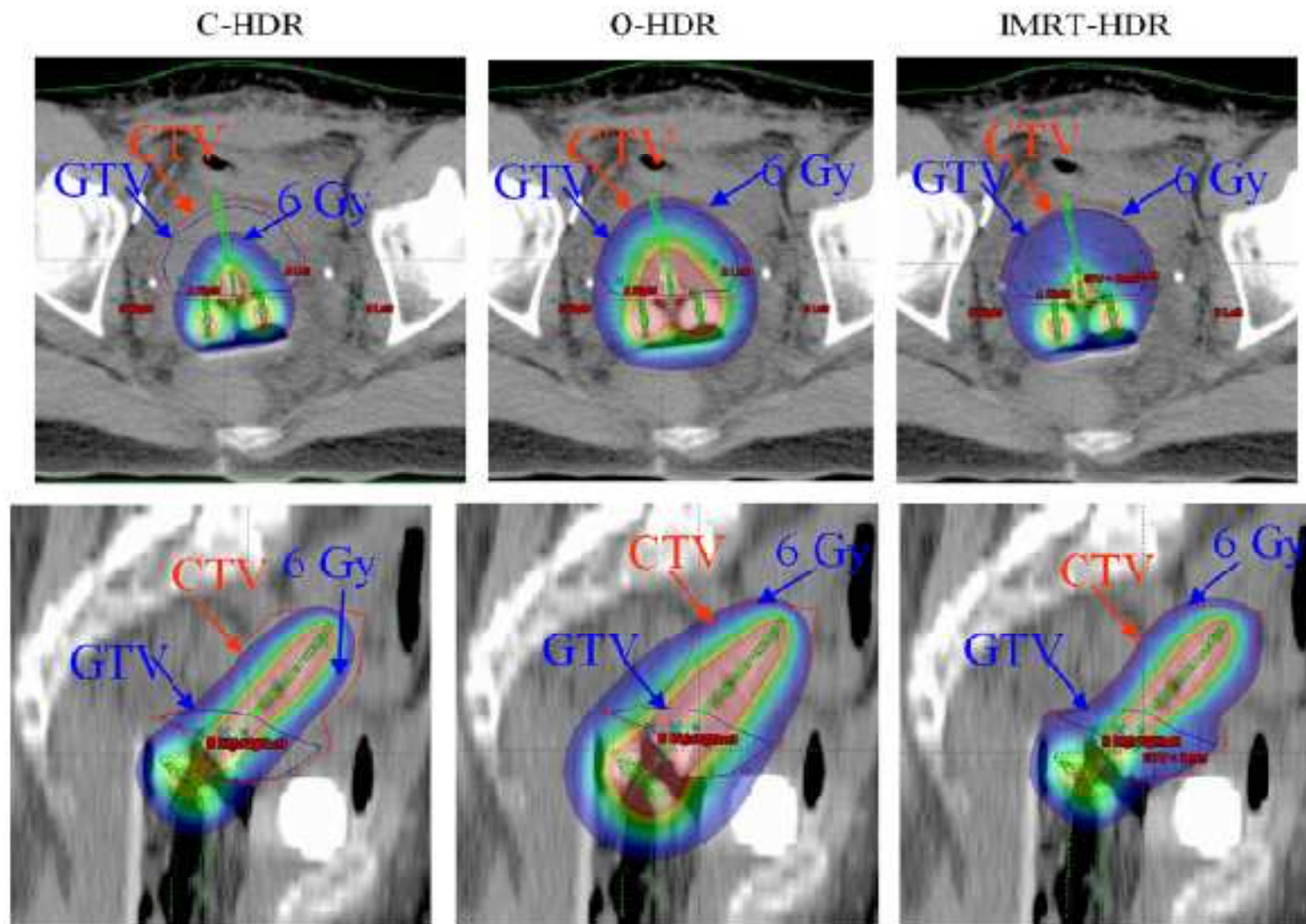
Volume Axis Display

- Normalized Volume
- Absolute Volume

Current	Region of Interest	Trial	Beam	Color	Dash Color	% Outside Grid	% > Max	NTCP/TCP
<input type="checkbox"/>	retto	Totale	All Beams/Sources	blue	blue	0.00 %	0.00 %	NTCP = 12%
<input type="checkbox"/>	Vescica	Totale	All Beams/Sources	yellow	red	0.00 %	0.31 %	NTCP = 5%
<input checked="" type="checkbox"/>	utero	Totale	All Beams/Sources	forest	No Dash	0.00 %	30.29 %	TCP = 80%

CONVENTIONAL HIGH-DOSE-RATE BRACHYTHERAPY WITH CONCOMITANT COMPLEMENTARY IMRT BOOST: A NOVEL APPROACH FOR IMPROVING CERVICAL TUMOR DOSE COVERAGE

JUN DUAN, PH.D.,* ROBERT Y. KIM, M.D.,* SHAABAN ELASSAL, M.D.,* HUI-YI LIN, PH.D.,[†]
AND SUI SHEN, PH.D.*



Effetti collaterali da radioterapia

II

- Precoci: insorgono durante il trattamento e non oltre 3 mesi, sono transitori (reversibili entro circa 3 mesi)
- Tardivi: possono insorgere dopo il trattamento, anche dopo anni e sono in genere permanenti
- Quantificazione con scala LENT o GOG

Effetti collaterali da radioterapia

I

- Effetti precoci: si manifestano in tessuti a rapido turnover
- Effetti tardivi: si manifestano in tessuti a lento turnover
- Il rischio dei maggiori effetti tardivi è dose limitante in radioterapia

Organi di rispetto nel trattamento radiante della pelvi

- Cute e mucose
- Intestino tenue (dose di tolleranza 40-45 Gy)
- Retto
- Vescica

Fattori favorenti la radiotossicità

- Pregressa significativa patologia infiammatoria addominale
- Patologia infiammatoria cronica vescicale e/o intestinale
- Pregressa chirurgia addomino-pelvica maggiore
- Pregressa irradiazione pelvica
- Sclerodermia ed altre collagenopatie in fase attiva
- Obesità
- Diabete
- Vasculopatie

Effetti collaterali acuti da radioterapia pelvica

- Cutanei: eritema, desquamazione secca/umida
- Piccolo e grosso intestino: diarrea, dolori addominali, tenesmo rettale, emorroidi, rettorragia
- Apparato urinario: cistite, cistouretrite
- Apparato genitale: vulvo-vaginite

Effetti collaterali tardivi da radioterapia pelvica

Aumento di probabilità con dosi > 40-50 Gy

- Cutanei: fibrosi, discromie, distrofie e teleangectasie nella zona irradiata, alopecia
- Apparato genitale: menopausa/sterilità, dispareunia, atrofia/secchezza delle mucose, stenosi, fistole vaginali
- Apparato urinario: cistite cronica emorragica
- Piccolo e grosso intestino: malassorbimento, aderenze, ostruzioni, fistole, perforazioni, rettorragia

Incidenza di effetti collaterali tardivi da radioterapia nelle neoplasie ginecologiche

- Collo uterino I-IIA 3-5%
IIB-III 10-15%
- Corpo uterino 3-10% (RT adiuvante)
10-20% (RT esclusiva)
- Vulva 3-15% (cutanei-
mucosi, ossei)

Correlazione tra effetti collaterali precoci e tardivi da radioterapia

- Pazienti che manifestano tossicità acuta hanno un aumentato rischio di sviluppare tossicità tardiva in particolare a carico dell'apparato genito-urinario e digerente
- Maggiore è il grado di tossicità acuta, maggiore il grado di quella cronica

Fattori che influenzano la tossicità tardiva da radioterapia

- Dose totale (dose di tolleranza dell'organo critico)
- Volume % dell'organo a rischio irradiato (irradiazione totale vs irradiazione parziale)
- Energia utilizzata
- Tecnica di irradiazione
- Combinazione RTE / Brachiterapia
- Ampiezza ed estensione dei campi (stadio avanzato di malattia)
- Precedente chirurgia
- Modelli matematici che permettono di quantificare la probabilità del danno