

- 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 anatomo-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 linfoadenectomia pelvica \pm lomboaortica)

TERAPIA SISTEMICA

RADIOTERAPIA

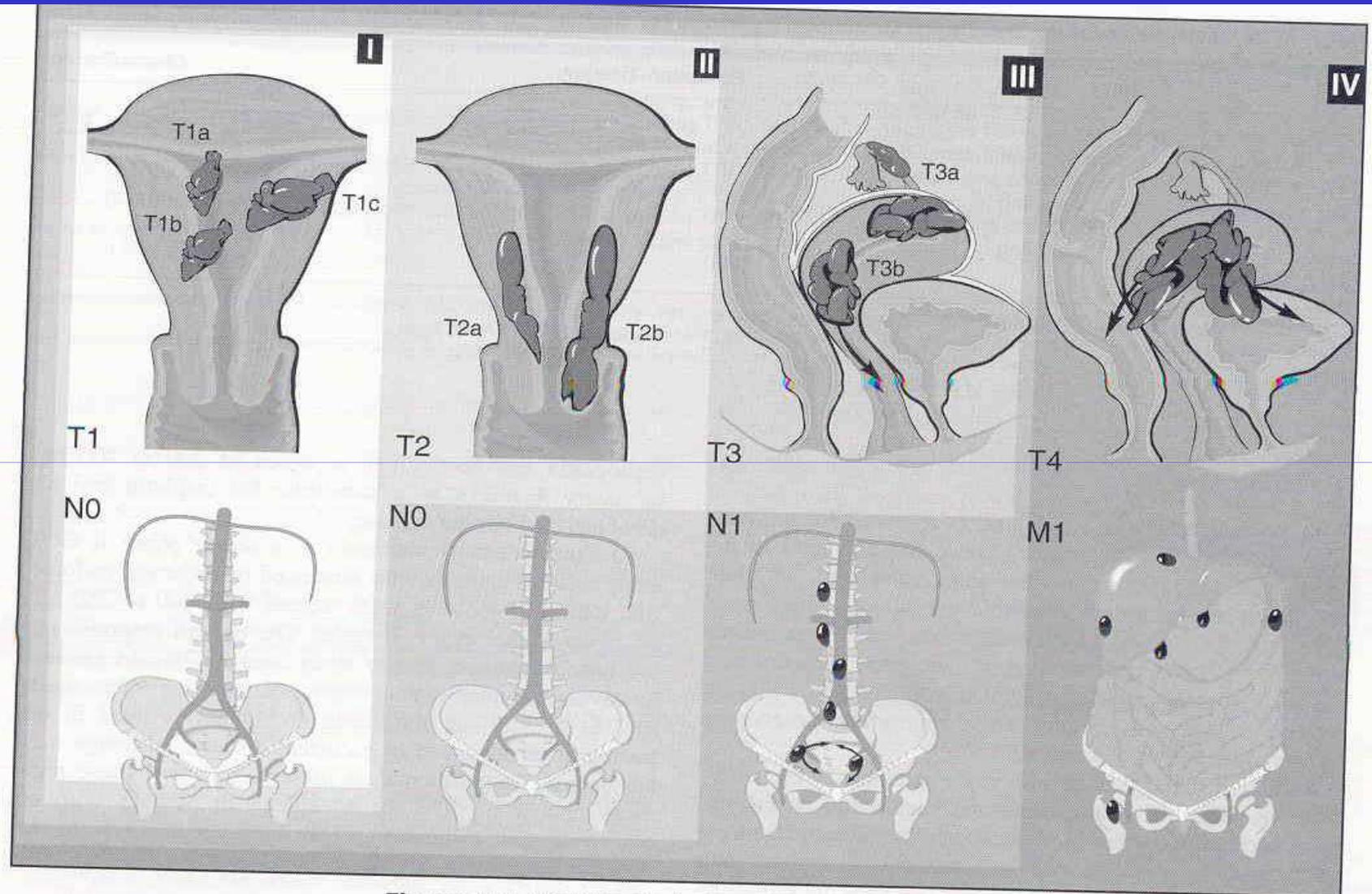


Figure 21-7. Anatomic staging for endometrial carcinoma.

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*, 2nd ed. Philadelphia, PA, 2000, pp 103-104.

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 |

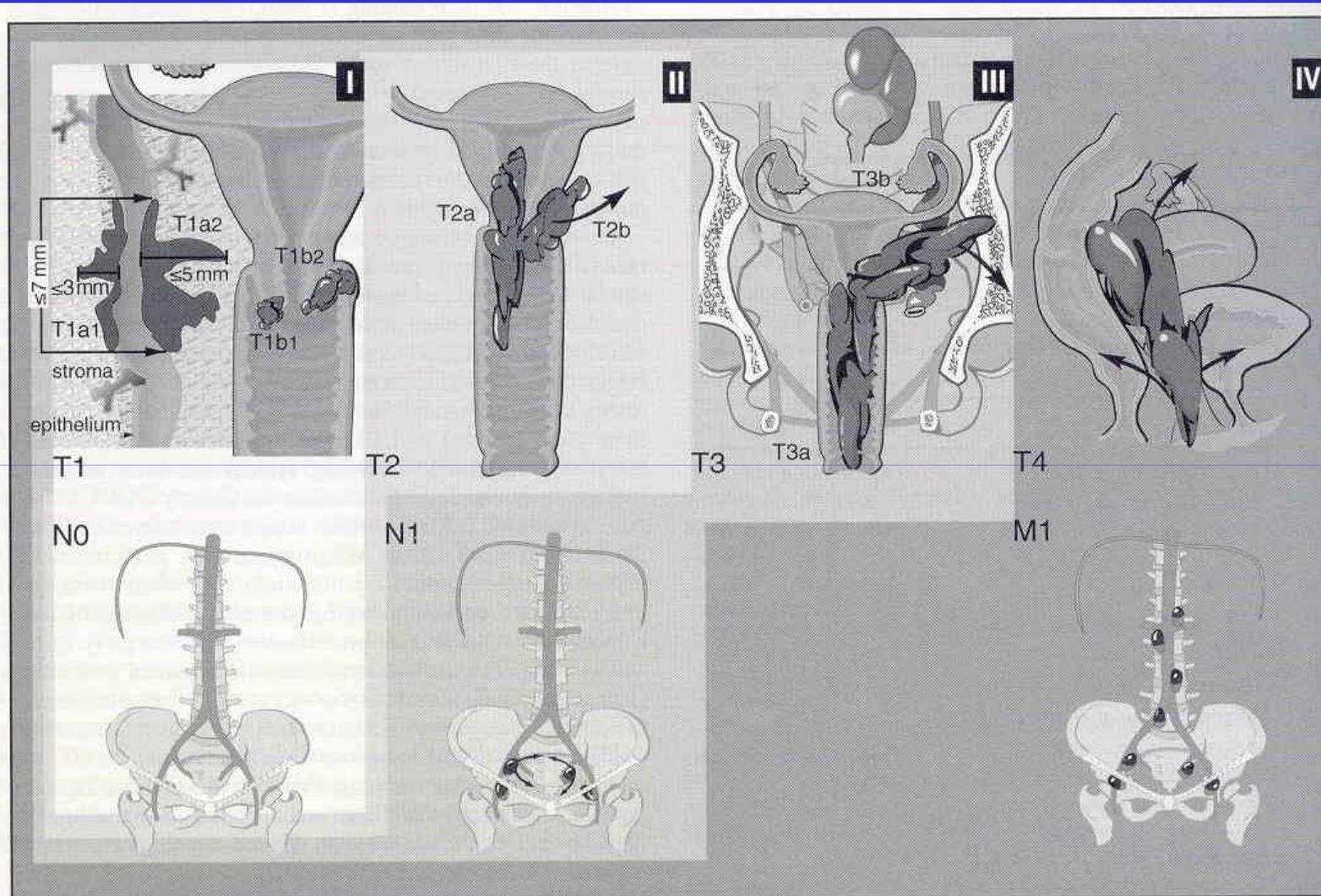


Figure 21-1. Anatomic staging for carcinoma of the uterine cervix.

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

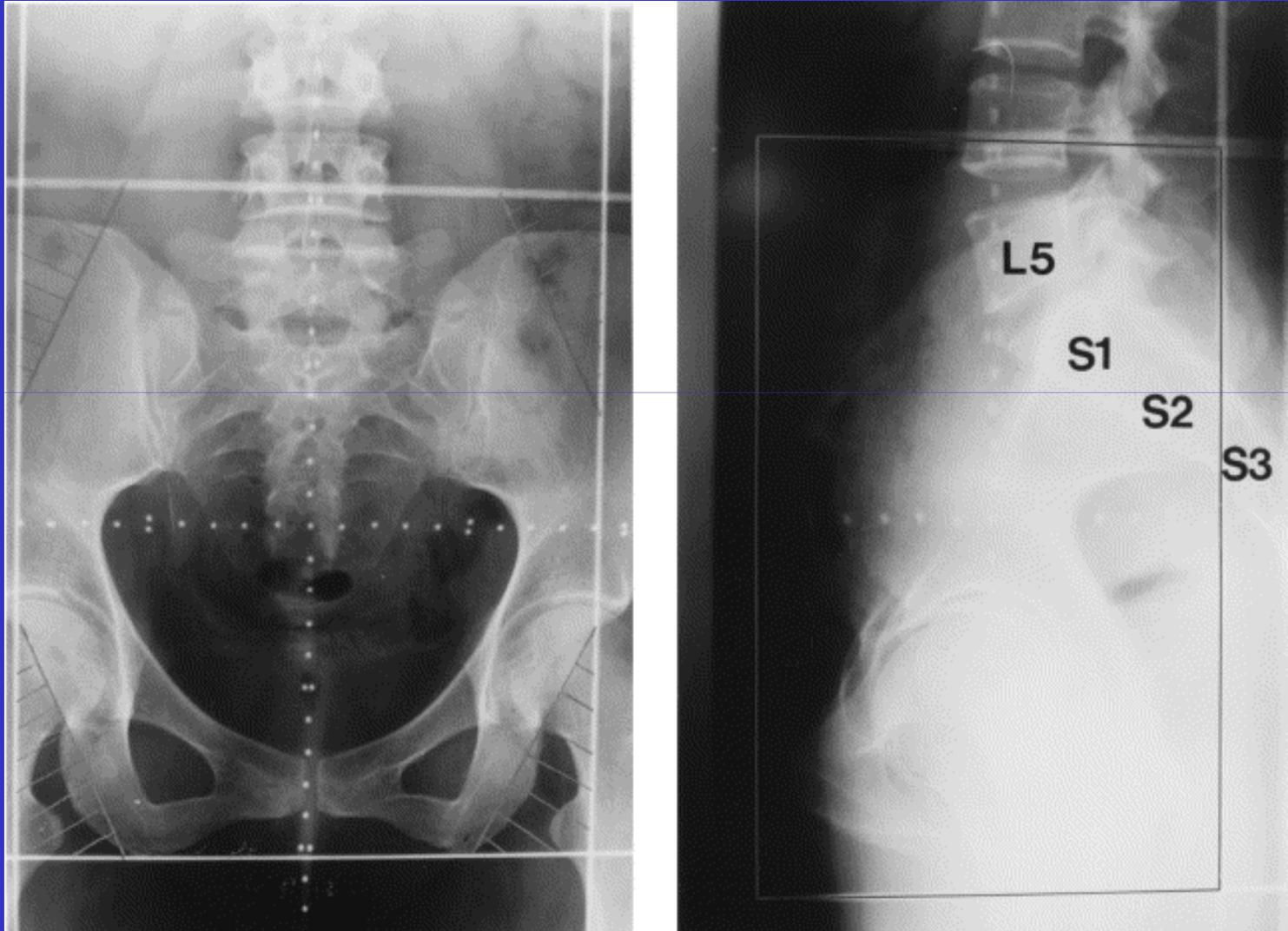
La Radioterapia ha da sempre un ruolo fondamentale nel trattamento delle neoplasie ginecologiche

- 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



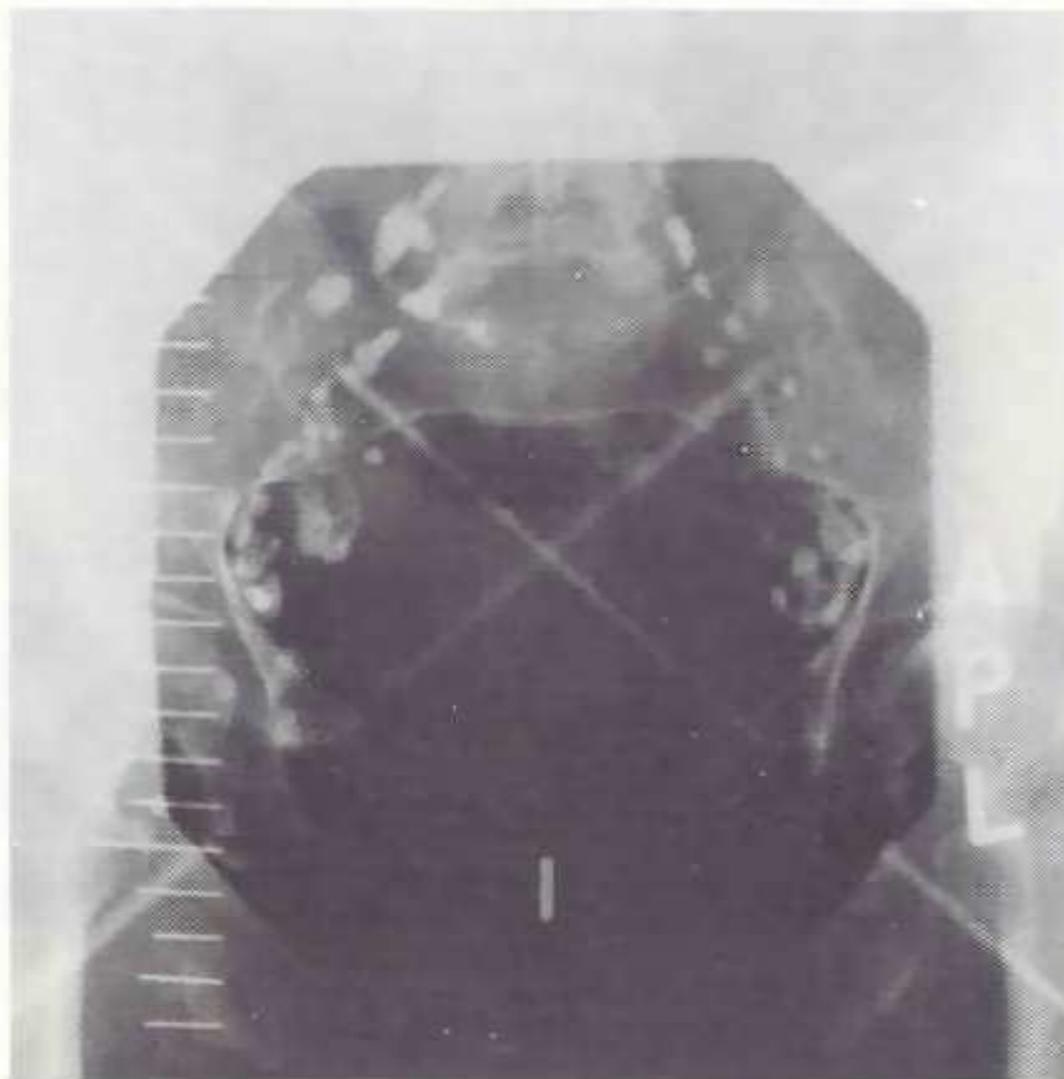


FIGURE 54-12. Anteroposterior simulation film of the pelvis showing a marker to indicate vaginal extension of tumor. The lymph nodes are opacified with contrast material.

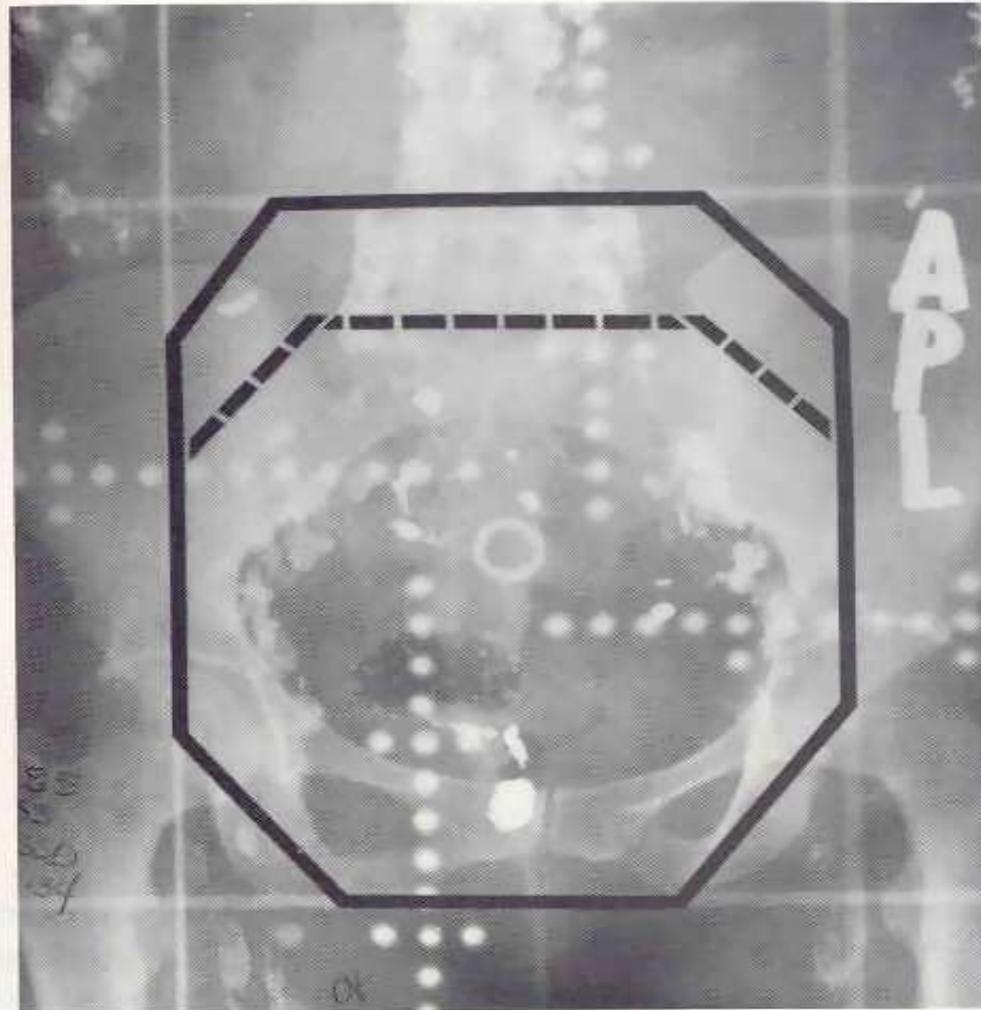


FIGURE 54-10. Anteroposterior simulation film of the pelvis illustrating portals used for external irradiation. The 15-cm \times 15-cm portals at SSD are used for Stage IB (*broken line*), and 18-cm \times 15-cm portals are used for more advanced disease (*solid line*). This allows better coverage of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

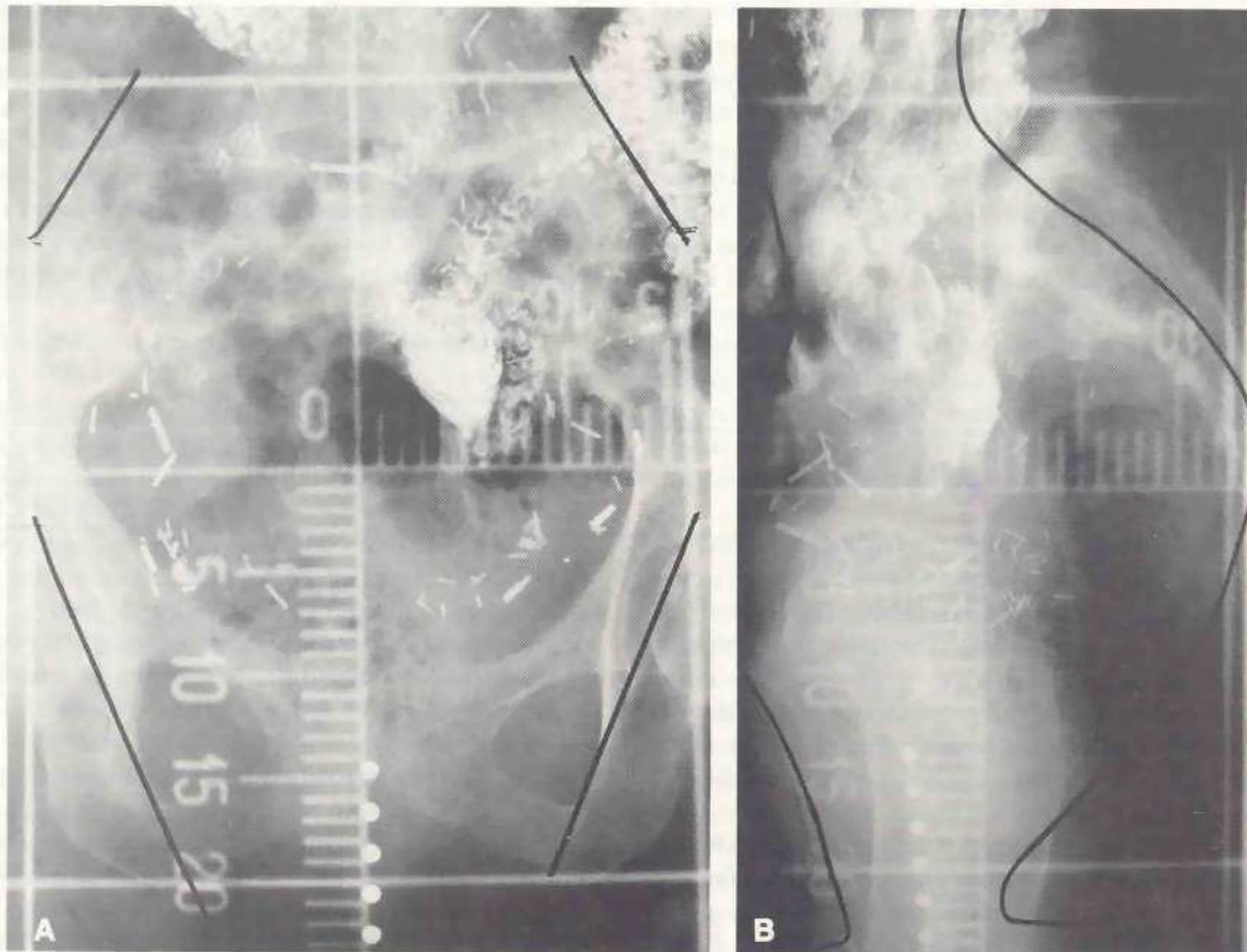


FIGURE 55-1. (A) Anterior and (B) lateral simulation films for a patient being treated postoperatively for Stage I endometrial carcinoma with areas of shielding outlined and the resulting isodose curve for the same patient on a 6 MV linear accelerator.

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

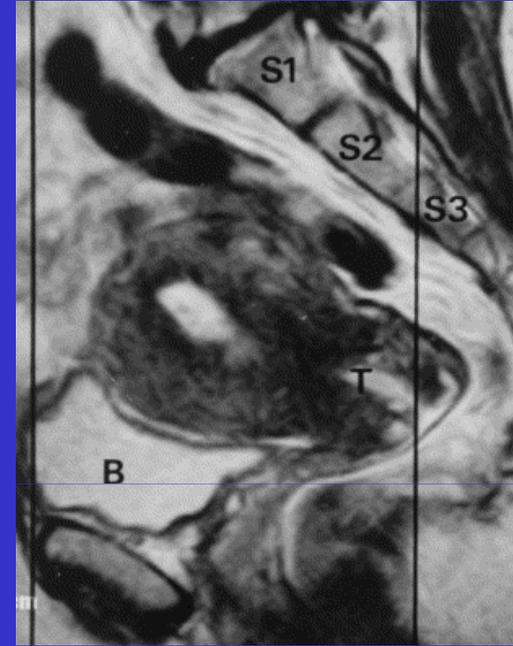
- 45% sottodosaggio LN iliaci esterni

Bonin IJROBP, 34, 1996

TCP: Inadeguatezza reperi anatomici

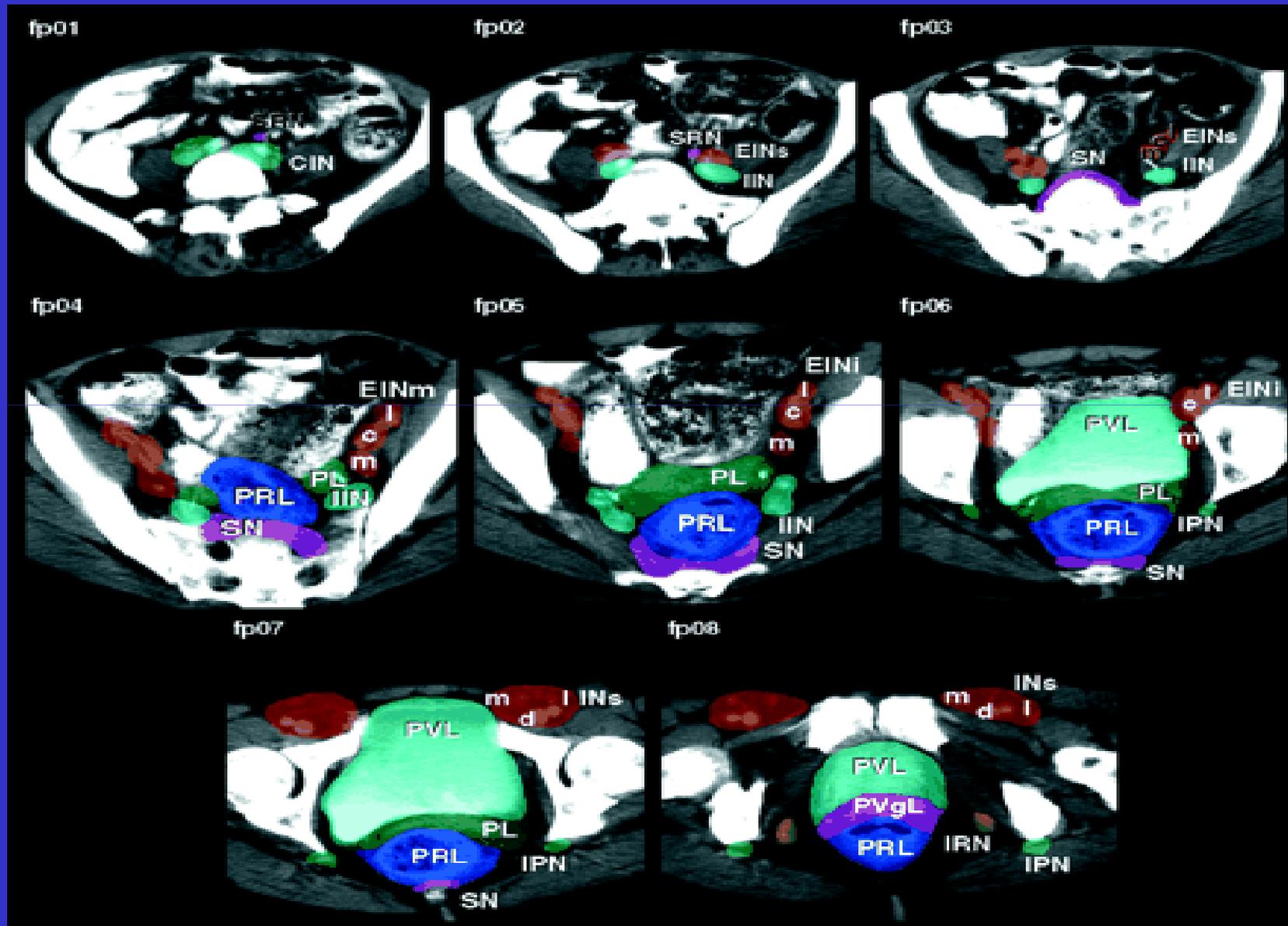
- Il limite laterale AP (2.5 cm dal bordo interno delle ossa pelviche) è adeguato nel 90 % dei casi (confronto campi di irradiazione/linfografie - Pendlebury et alii)
- Nei campi standard i linfonodi iliaci esterni sono compresi nel 45-62% dei casi (Bonin et alii - Pendlebury et alii)
- Il limite craniale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

TCP: Inadeguatezza reperi anatomici

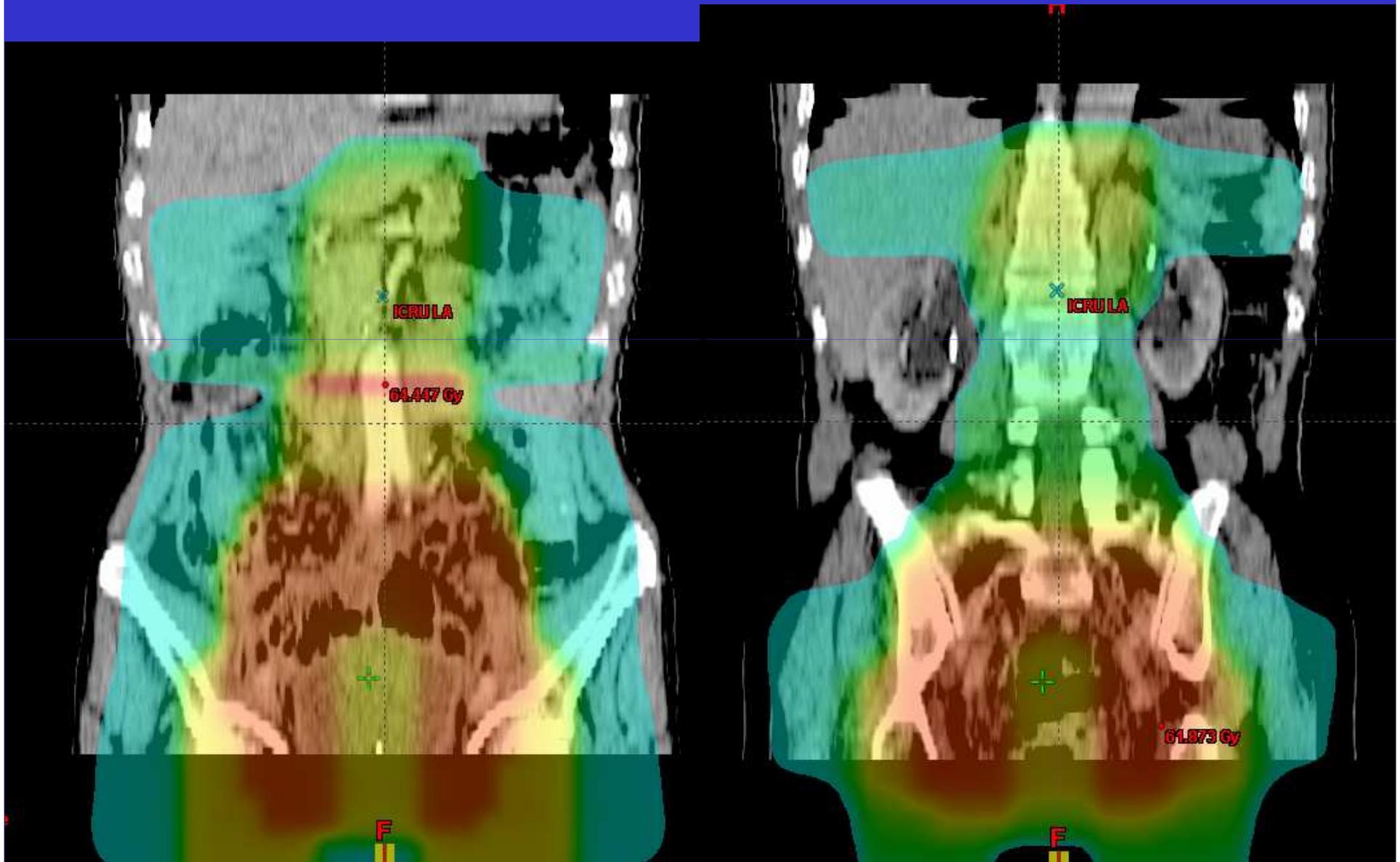


- A margini inadeguati corrisponde un mancato controllo locale: 71% vs il 100% nei IB e 50 % vs 88 % nei IIB (studio retrospettivo a 36 mesi - Kim et alii.)

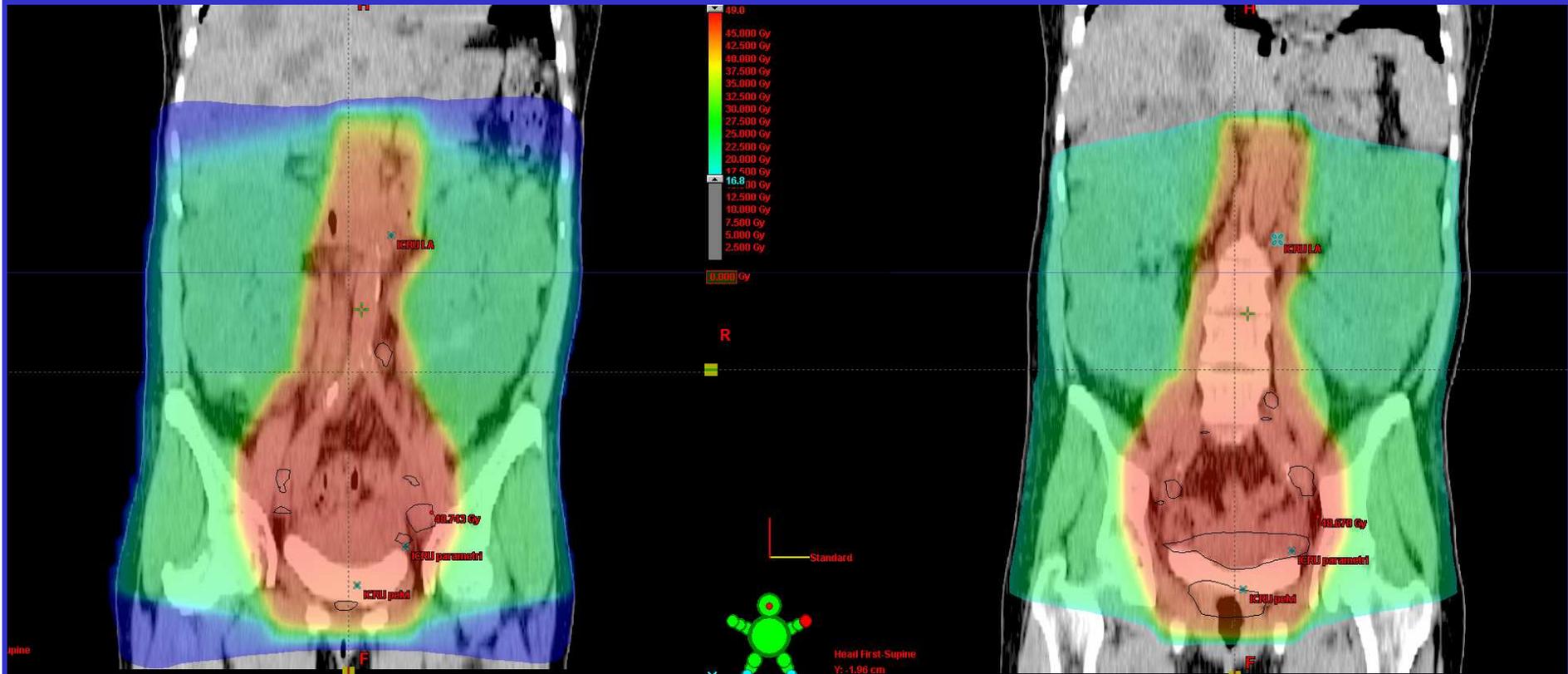
Martinez-Monge et al. *Radiology*, 211:815-828, 1999



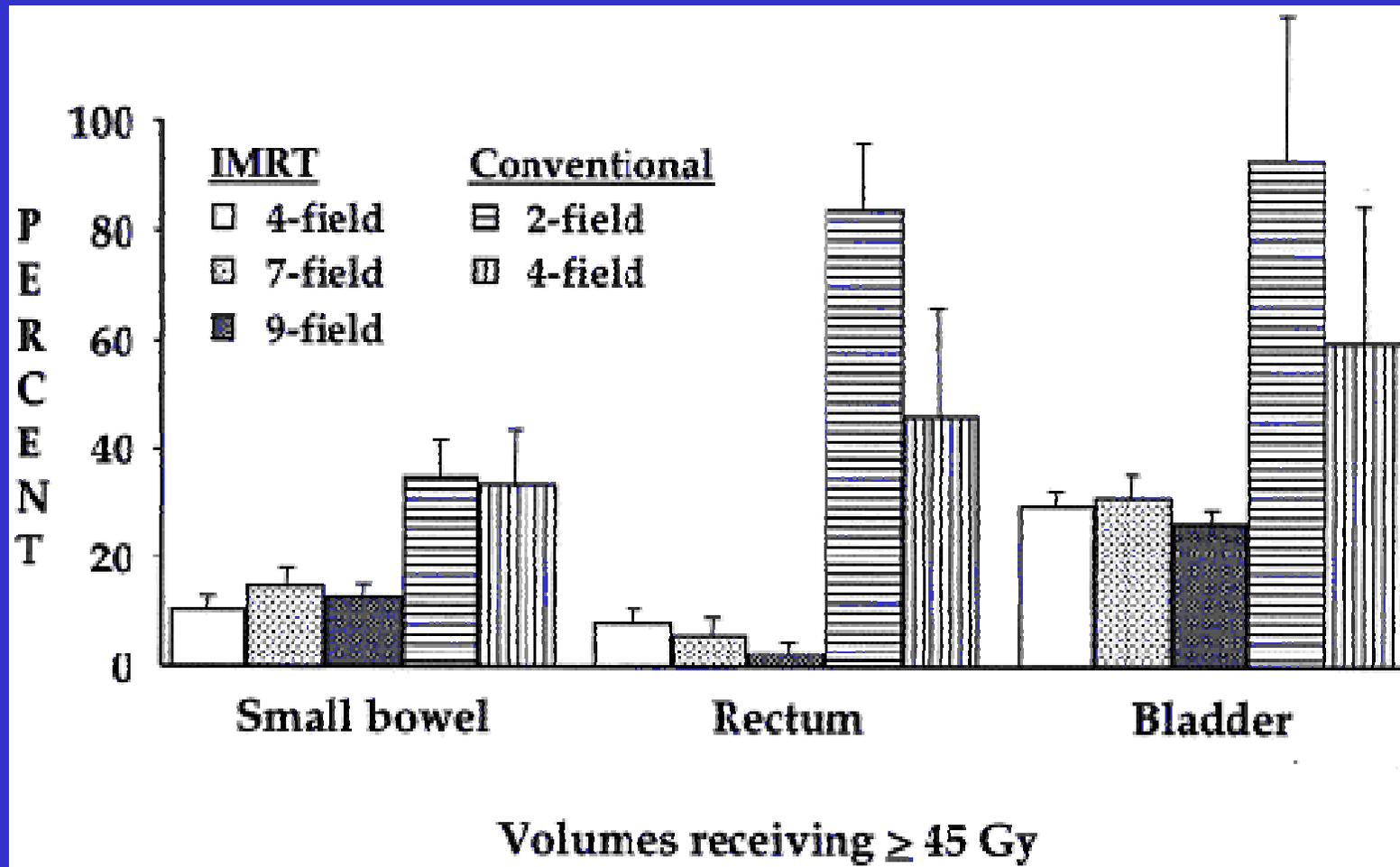
3D



3D



NTCP = ↓ valori se tecniche complesse



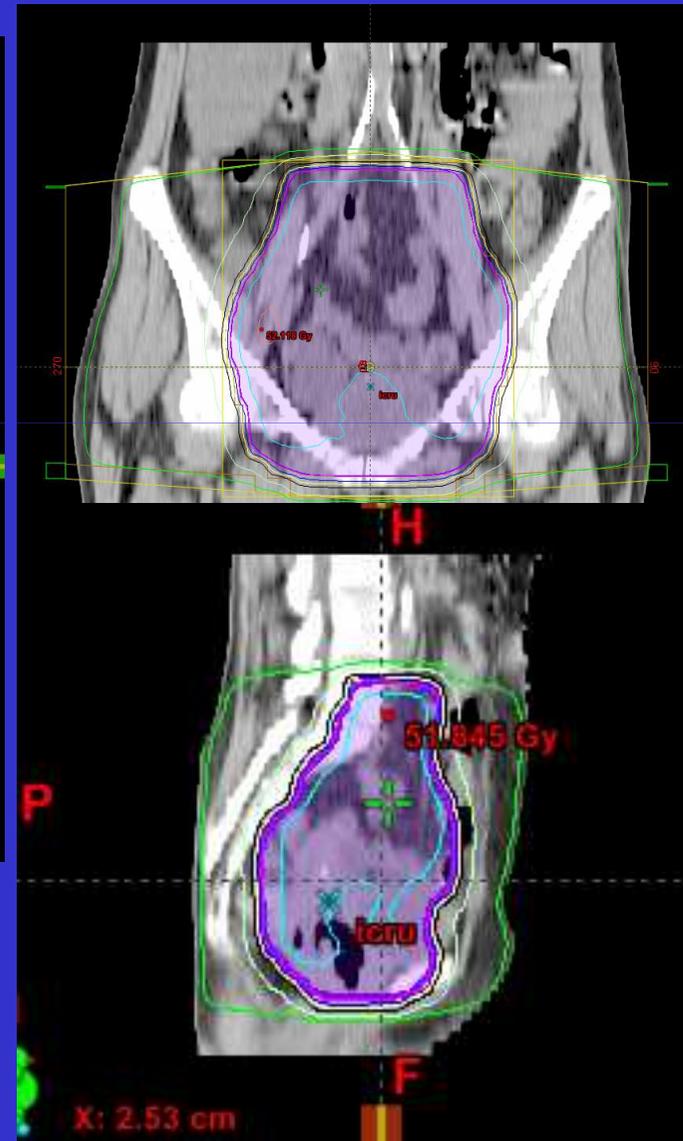
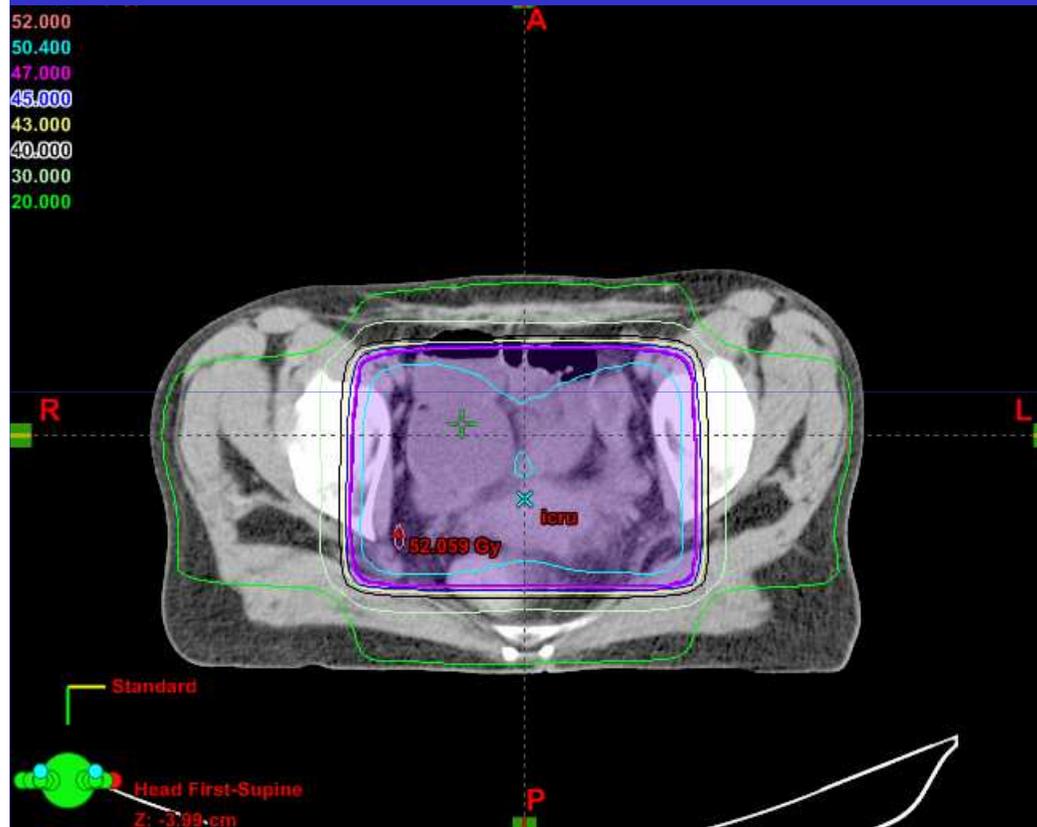
*L. Portelance, IJROBP, 51,
2001*

↓ volume OAR = ↓ tossicità

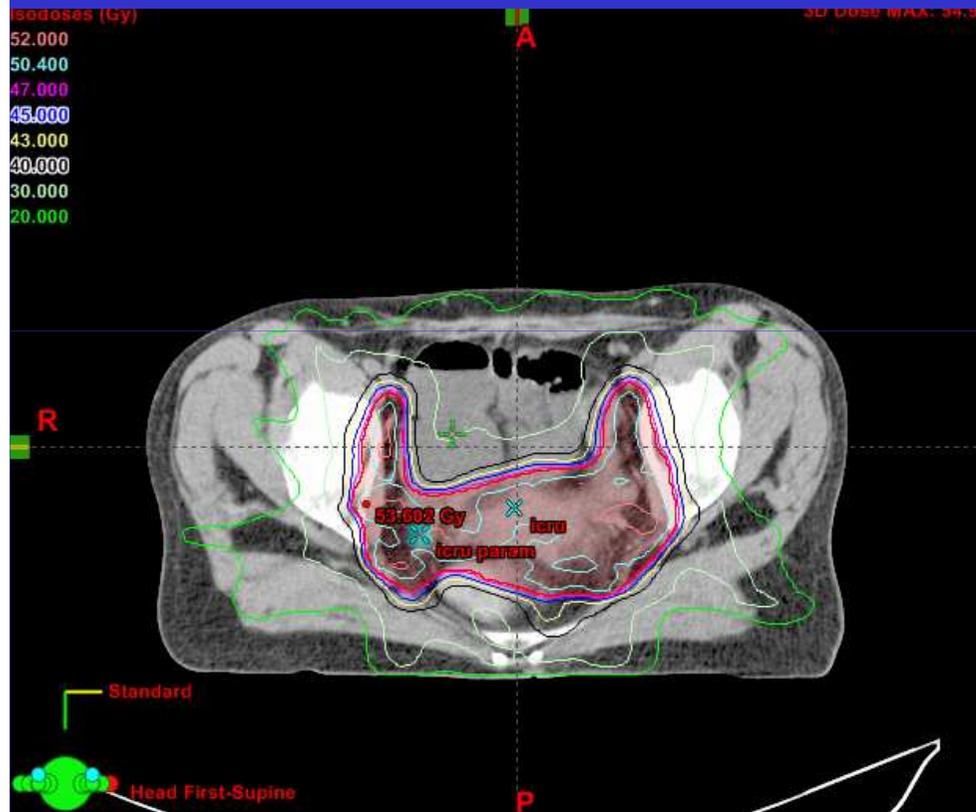
| Autore | ↓ ileo | ↓ vescica | ↓ retto |
|----------|--------|-----------------|-----------------|
| Roeske | 50 % | 23 | 23 |
| Ahamad | 40-63% | NS | NS |
| Chen | 70 % | ↓ | ↓ |
| Selvaraj | 51 % | 31 [#] | 66 [#] |

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

Tecnica box: V95



IMRT: V95

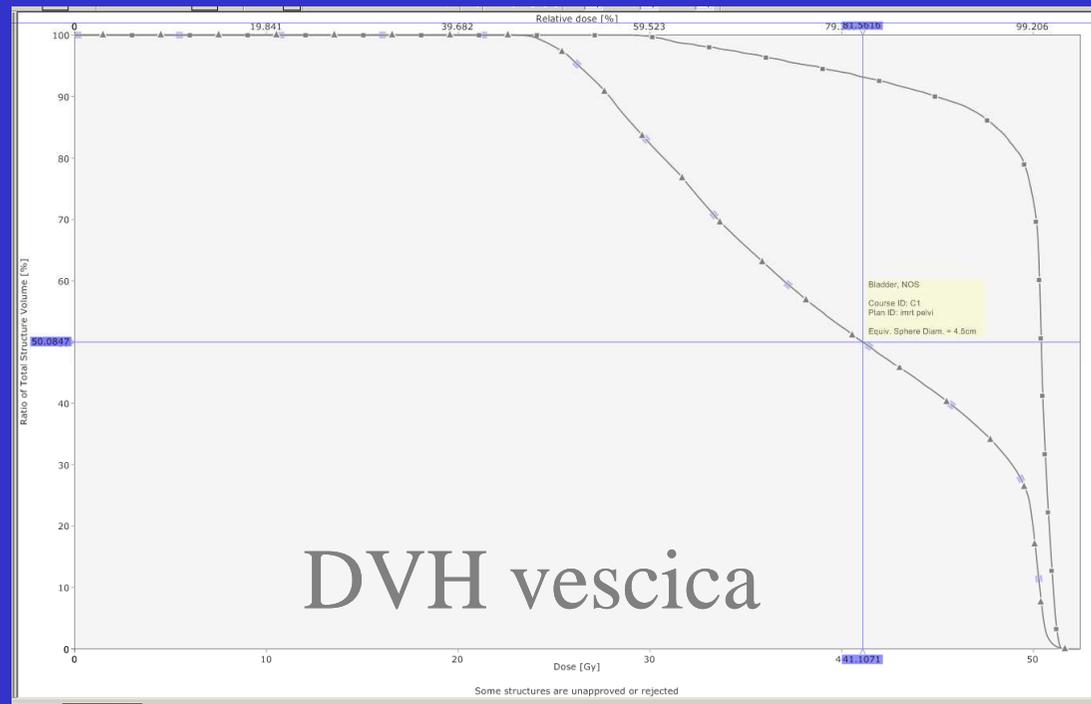
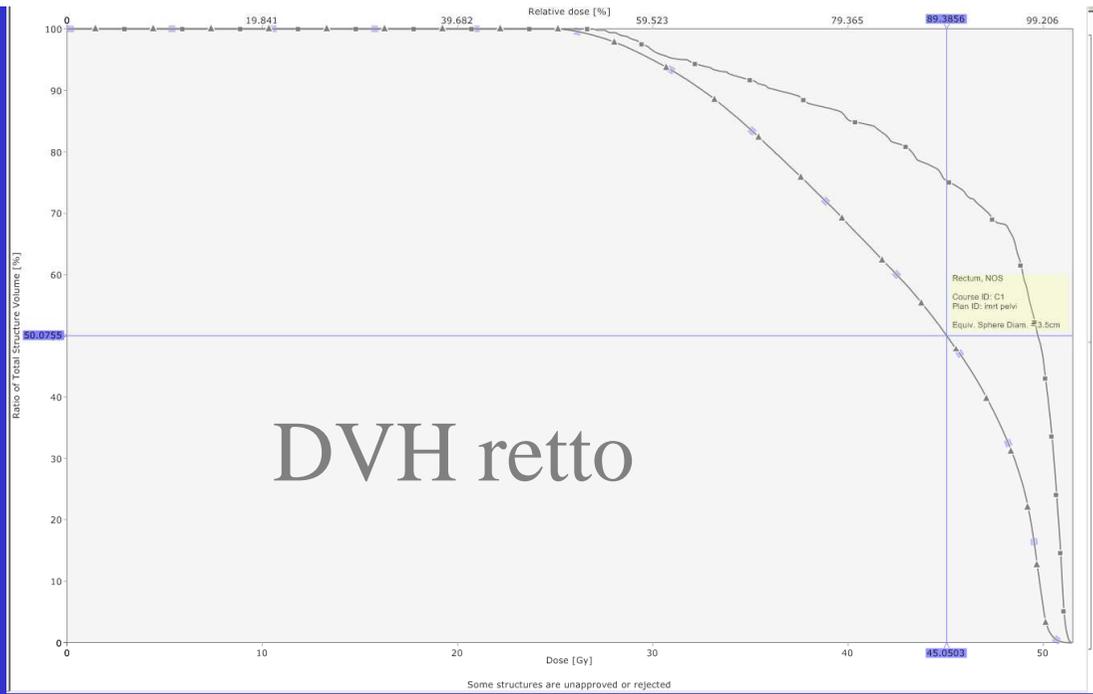


Perché IMRT ?

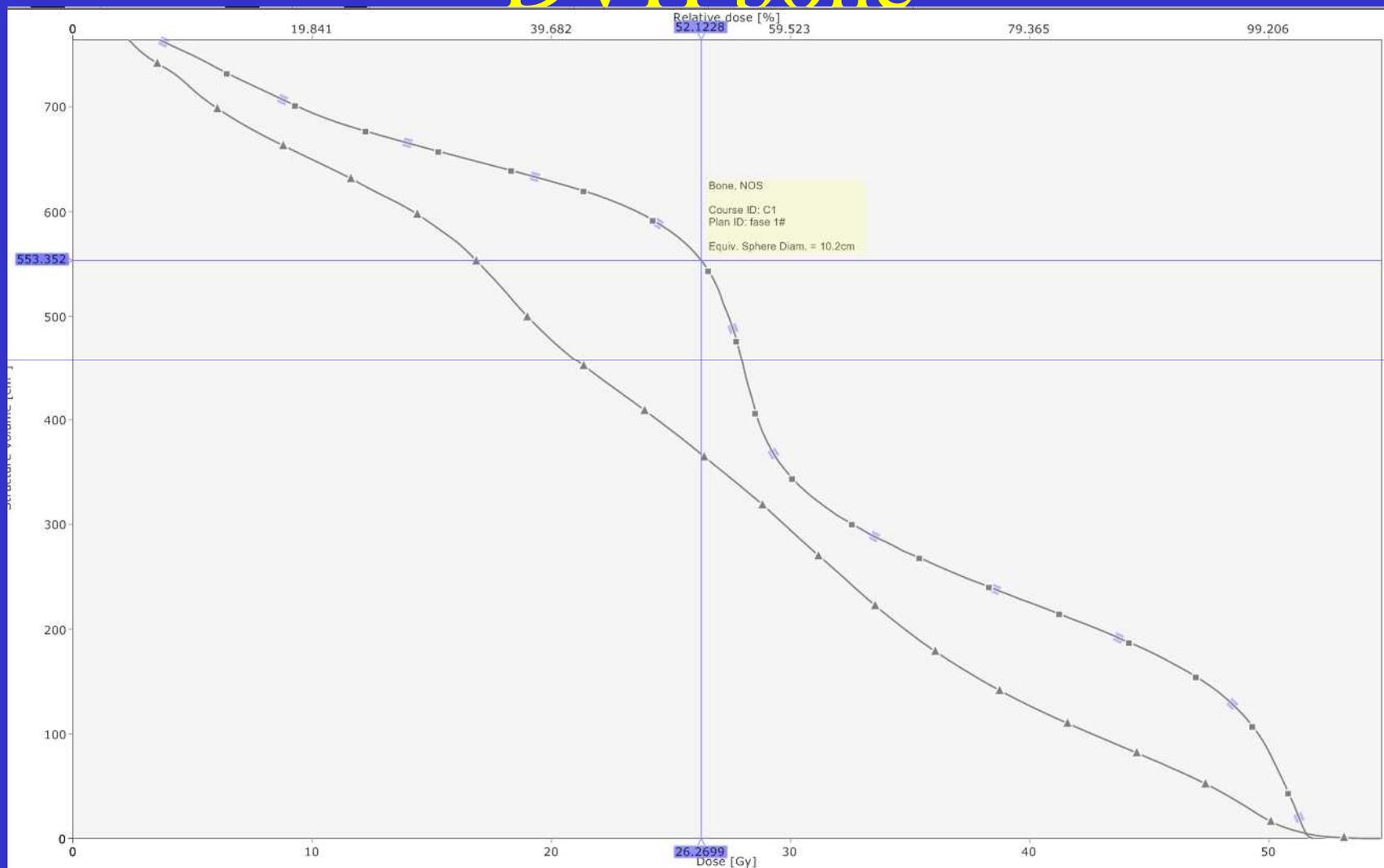
- Copertura omogenea del Target
- Riduzione del volume irradiato di ileo di un fattore 2
- Riduzione del volume di retto e vescica irradiati del 23%

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

Mundt AJ et al: Med Dosim 27, 2002

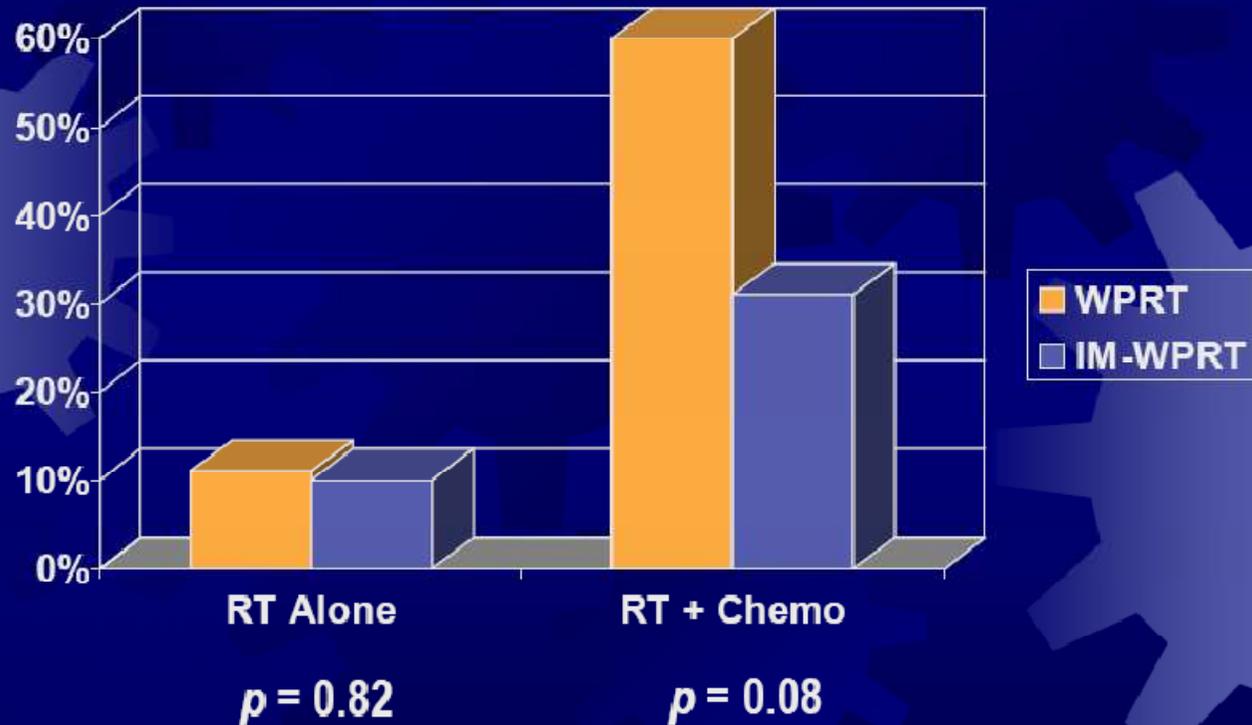


DVH bone



Tossicità midollare

Grade ≥ 2 WBC Toxicity WPRT versus IM-WPRT Patients



↓ Tossicità midollare

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

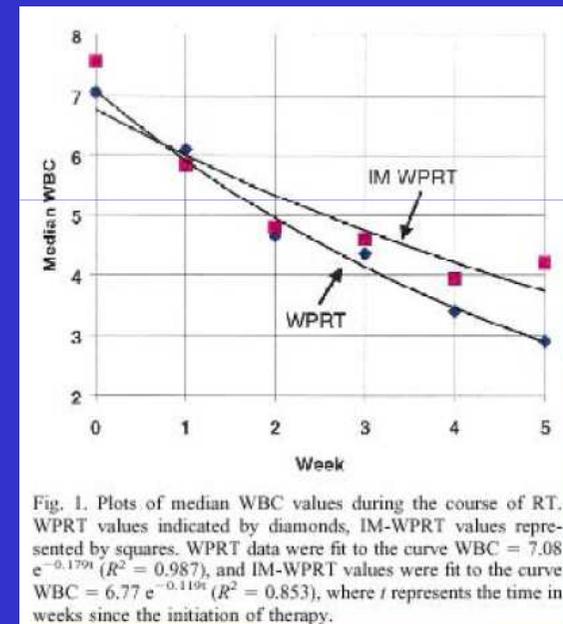
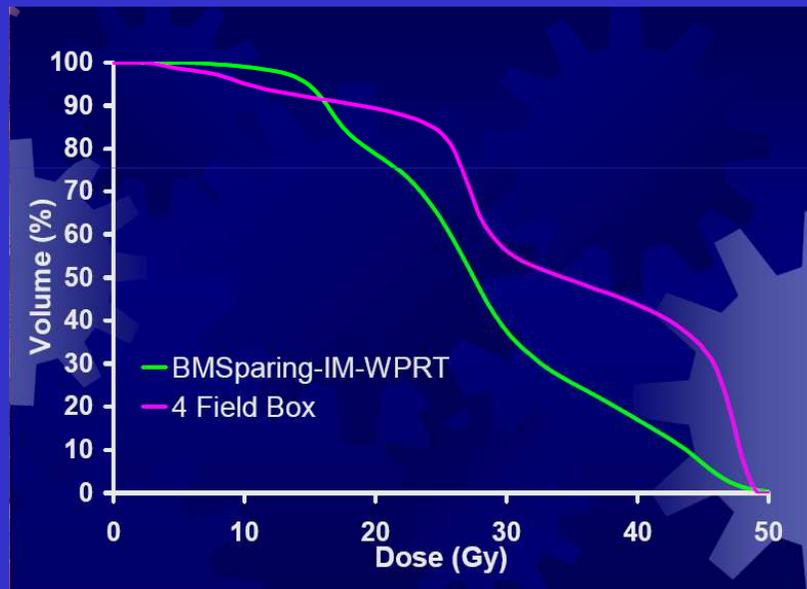


Fig. 1. Plots of median WBC values during the course of RT. WPRT values indicated by diamonds, IM-WPRT values represented by squares. WPRT data were fit to the curve $WBC = 7.08 e^{-0.179t}$ ($R^2 = 0.987$), and IM-WPRT values were fit to the curve $WBC = 6.77 e^{-0.119t}$ ($R^2 = 0.853$), where t represents the time in weeks since the initiation of therapy.

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

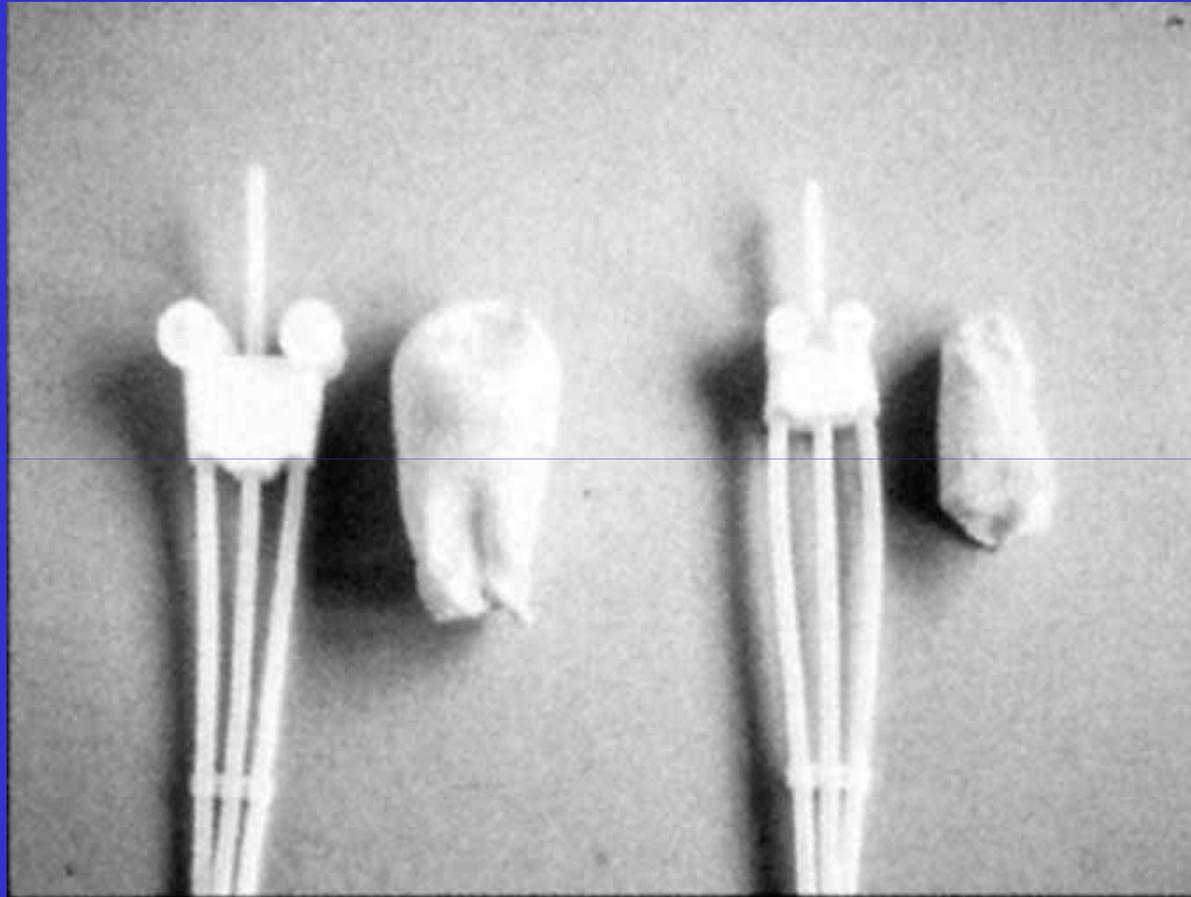
Timing del trattamento radiante

EBRT precede la brachiterapia

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

Brachiterapia

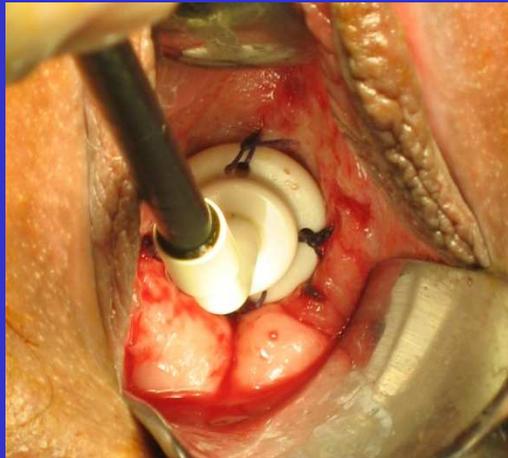
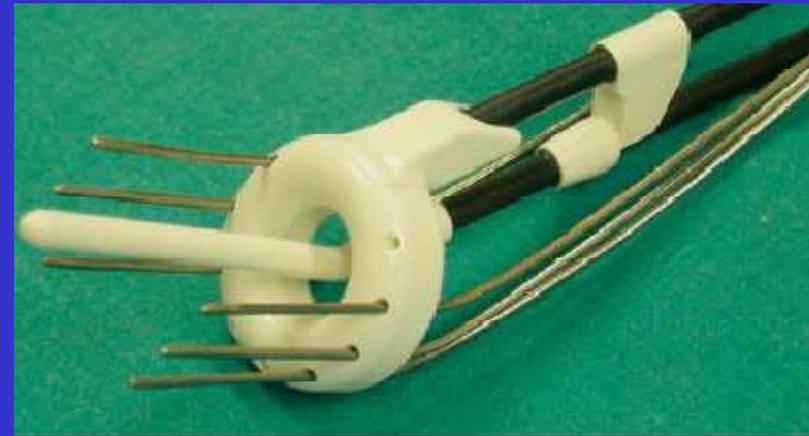
- per aumentare controllo pelvico di malattia
- per aumentare sopravvivenza



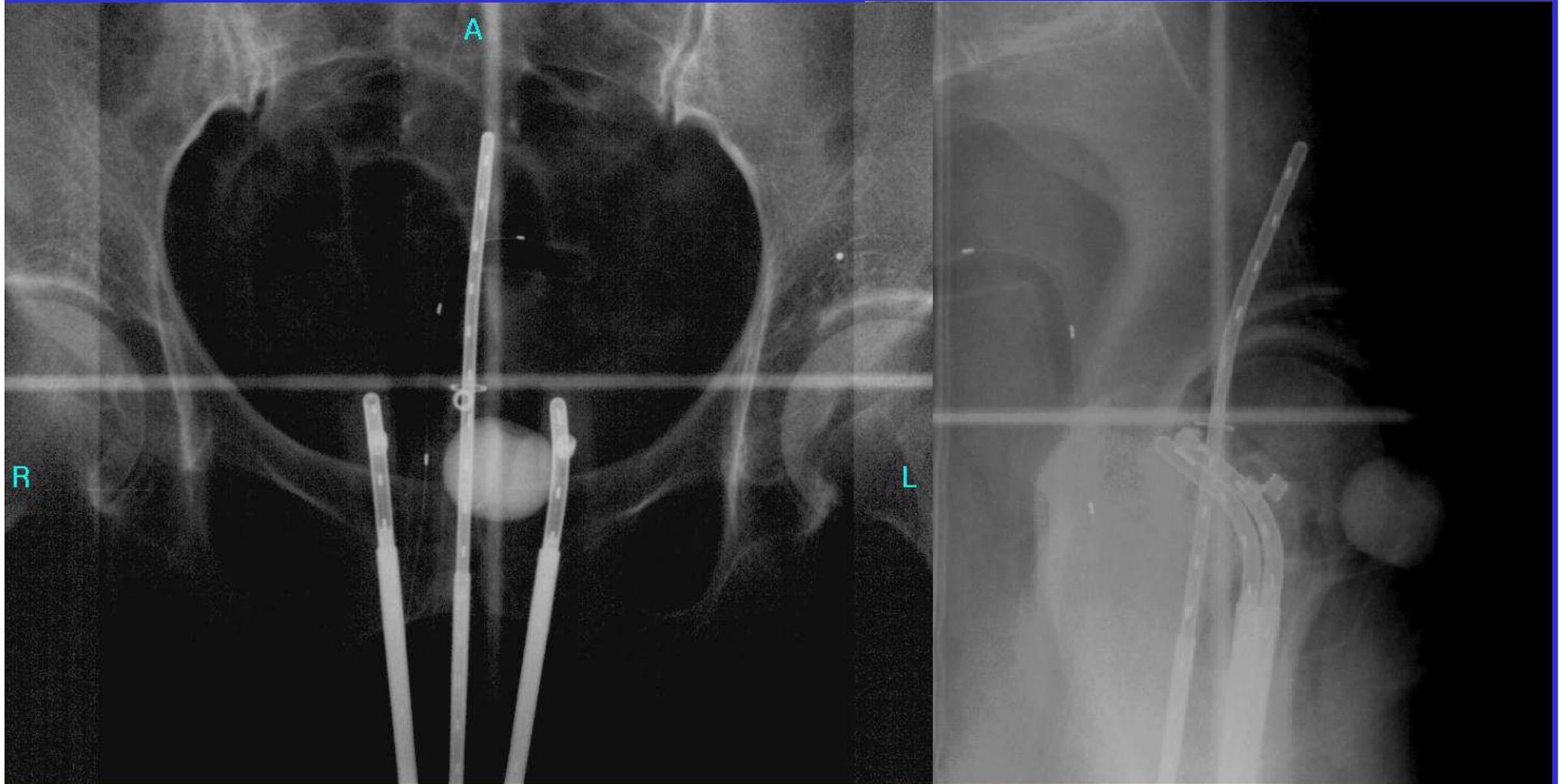
Applicatori detti moulage



Ottimizzazione della BT

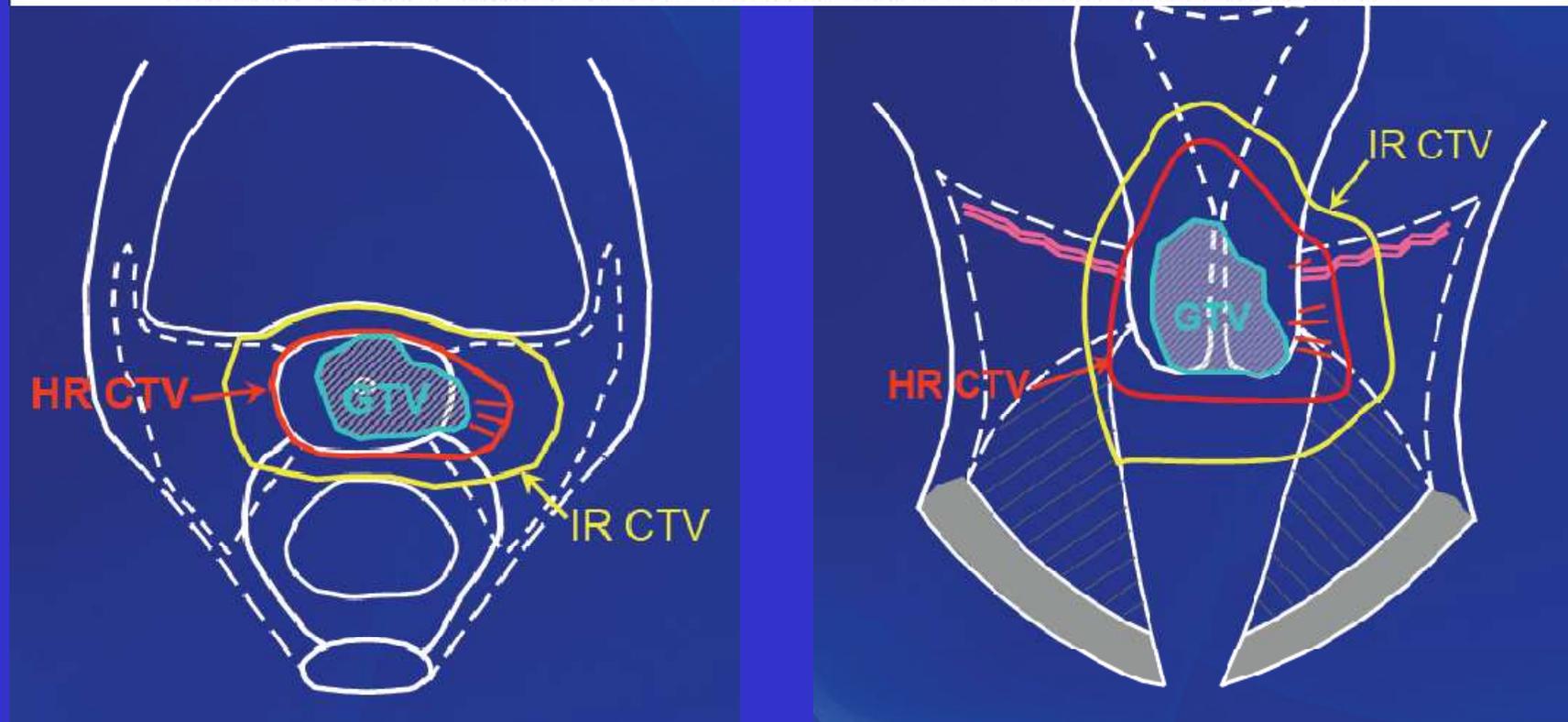


BT 2D

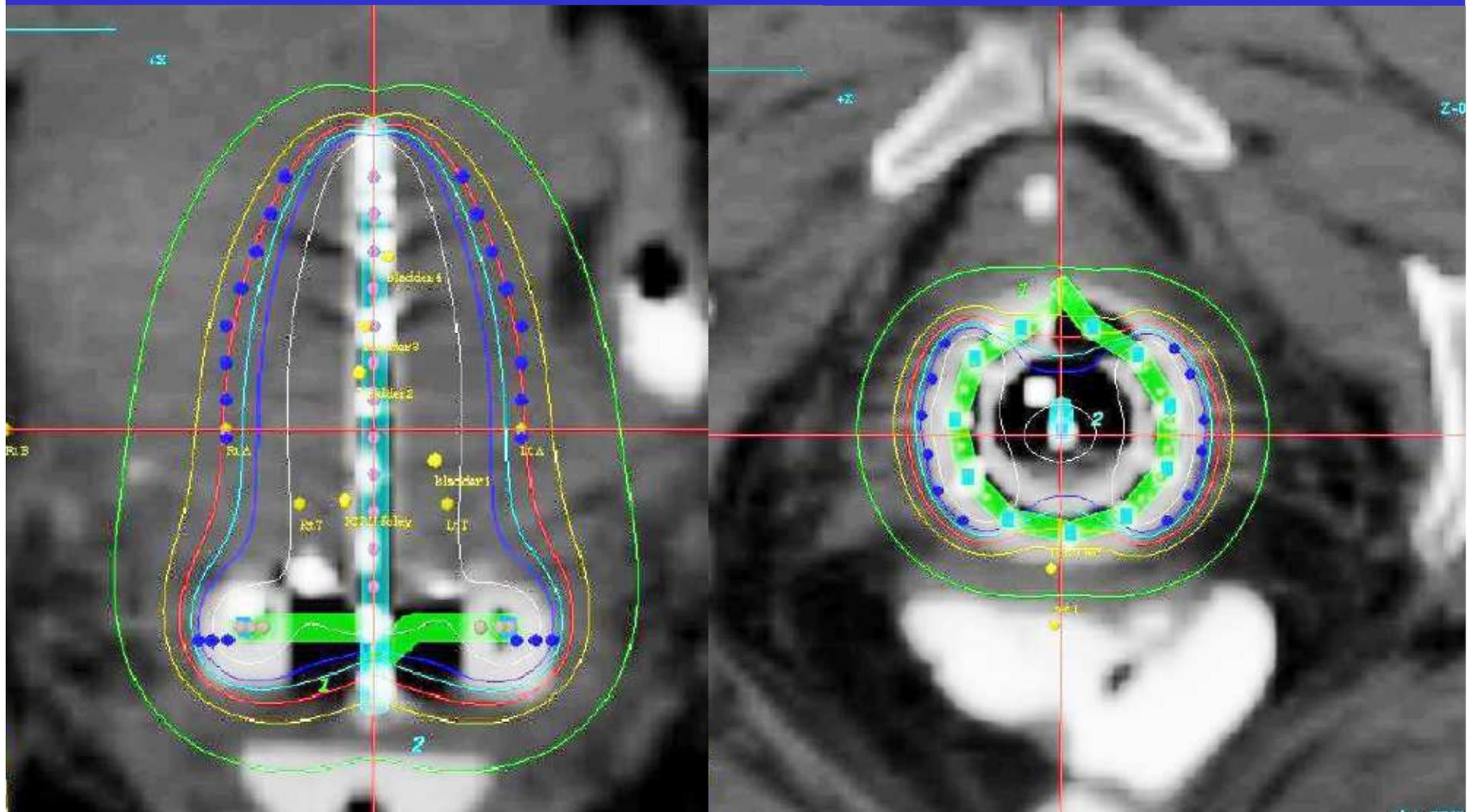


Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology

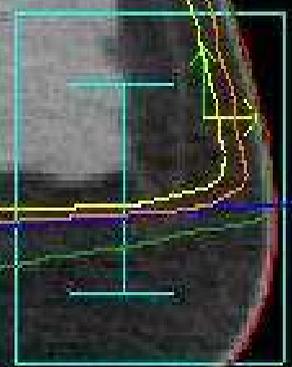
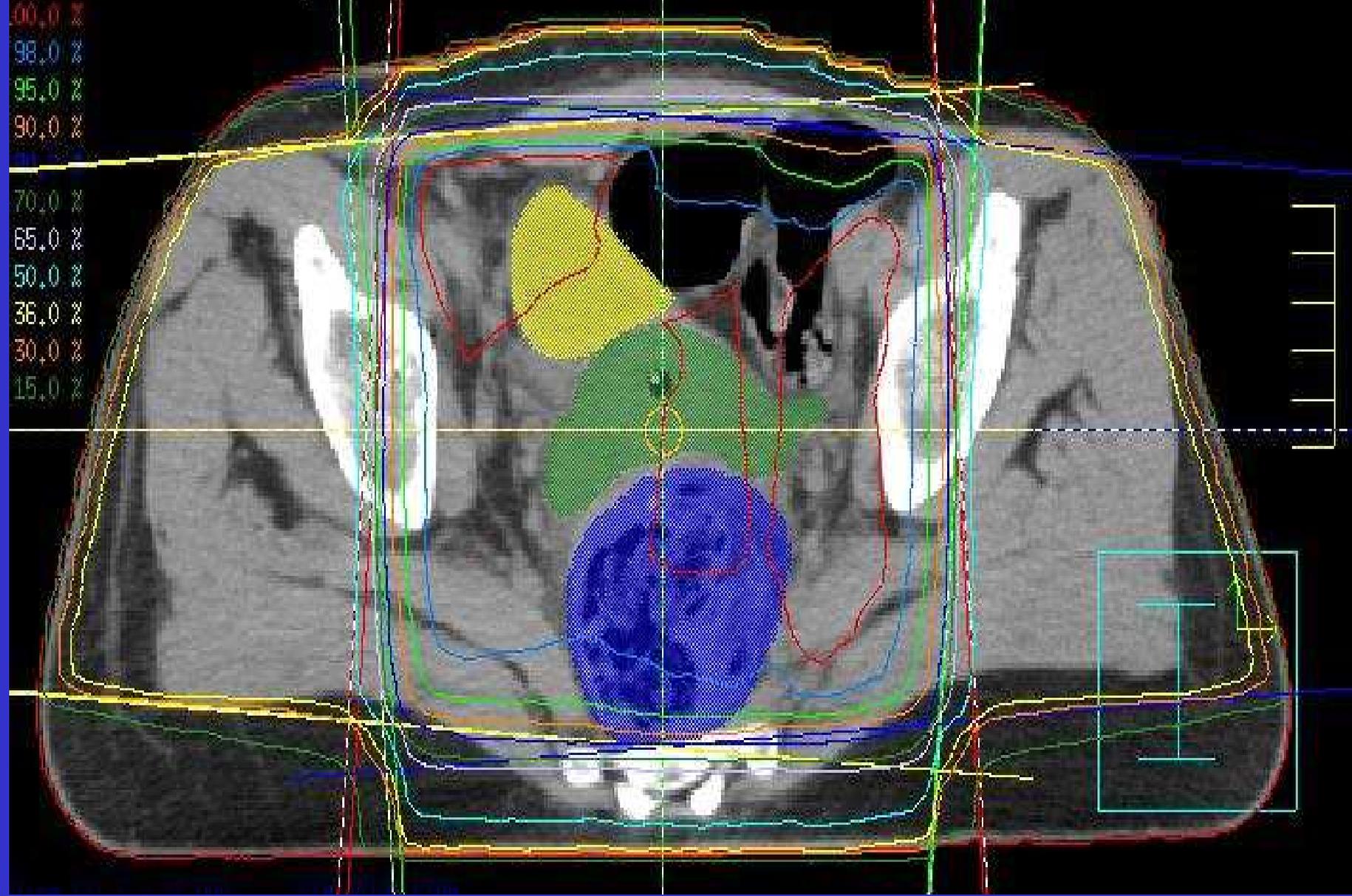
Richard Pötter^{a,*}, Christine Haie-Meder^b, Erik Van Limbergen^c, Isabelle Barillot^d, Marisol De Brabandere^c, Johannes Dimopoulos^a, Isabelle Dumas^b, Beth Erickson^e, Stefan Lang^a, An Nulens^c, Peter Petrow^f, Jason Rownd^e, Christian Kirisits^a



Vari algoritmi di prescrizione e ottimizzazione



campi
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 %

70,0 %

70,0 %

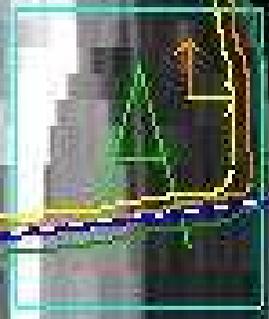
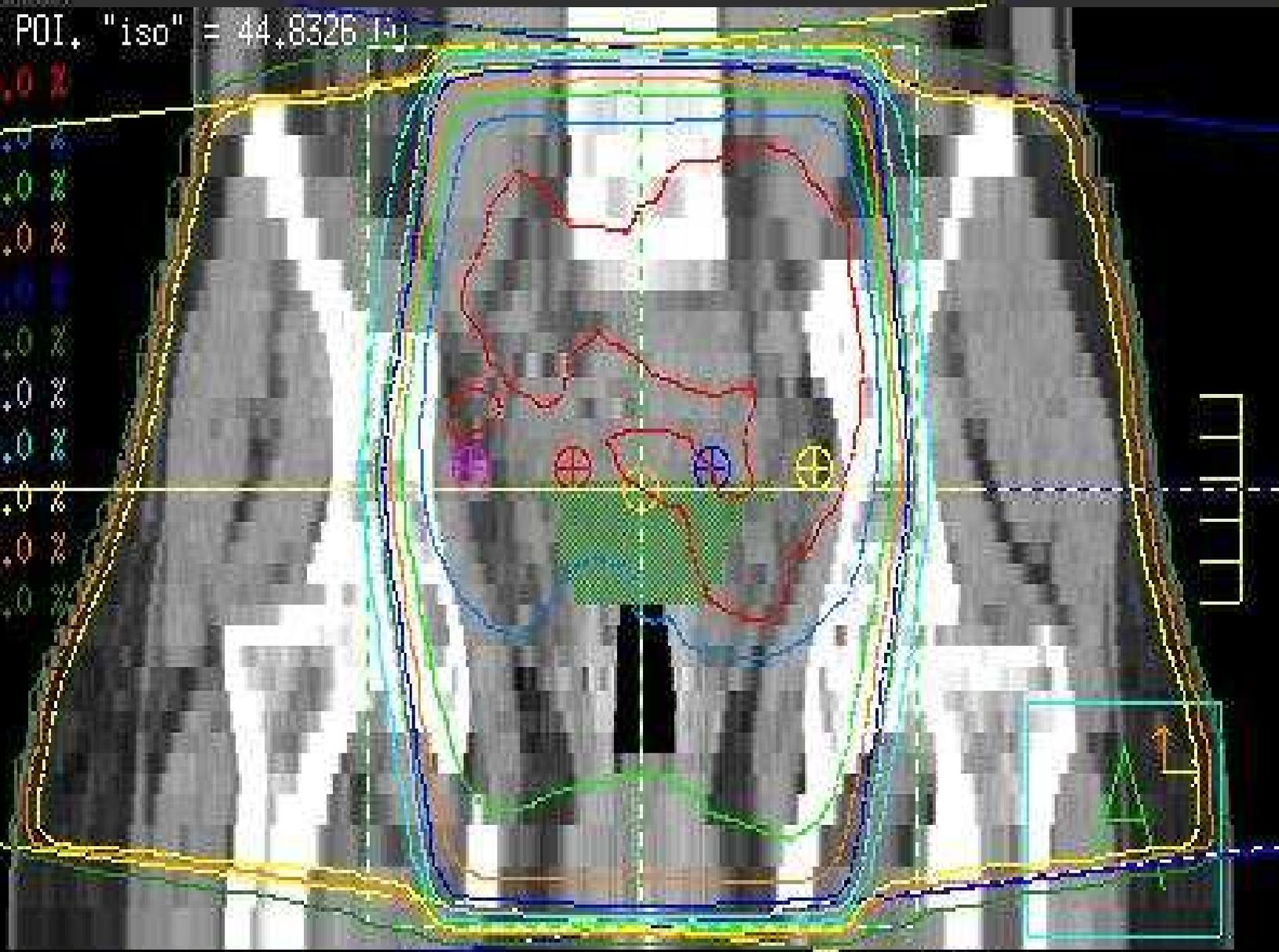
65,0 %

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 %

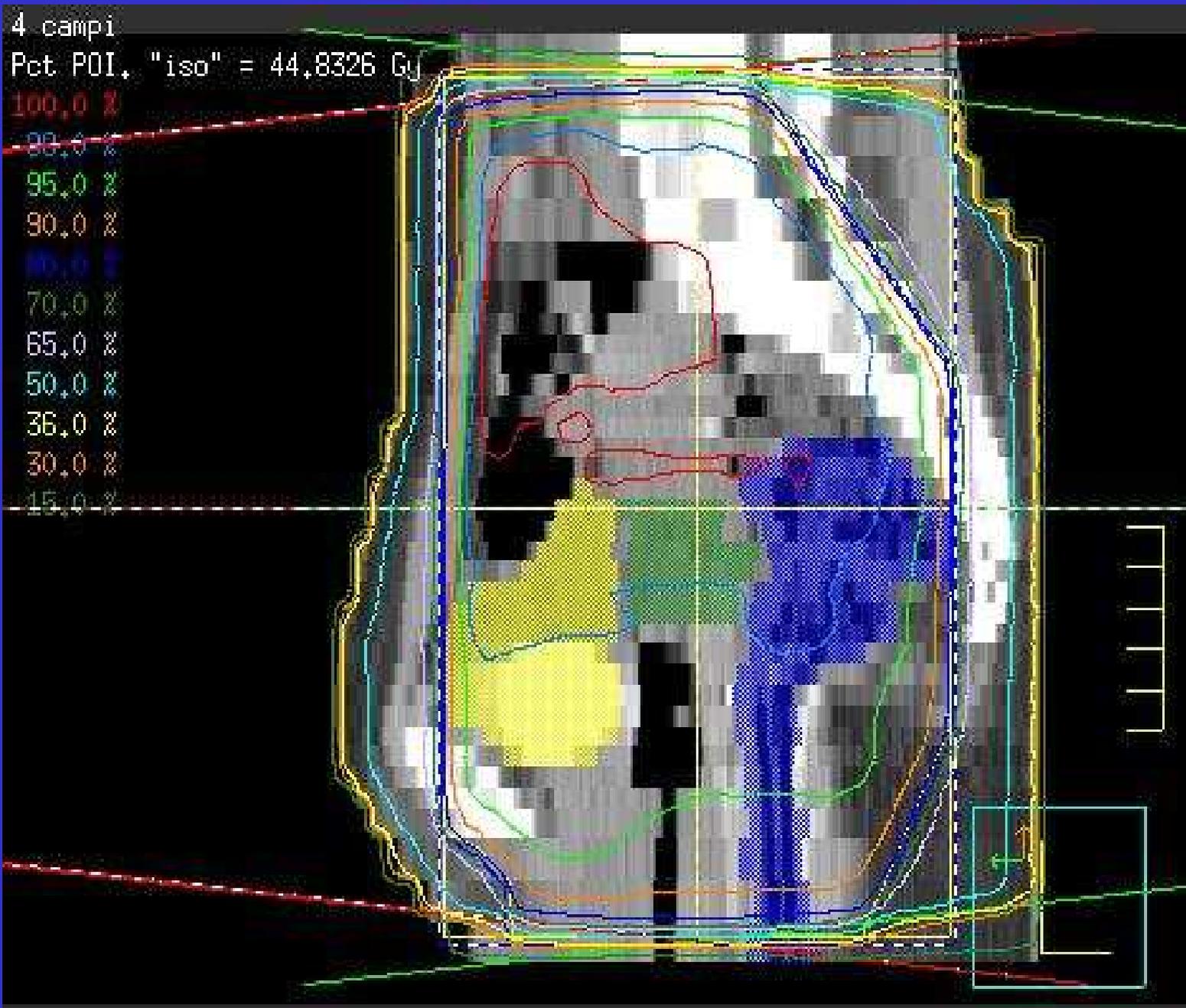
65,0 %

50,0 %

36,0 %

30,0 %

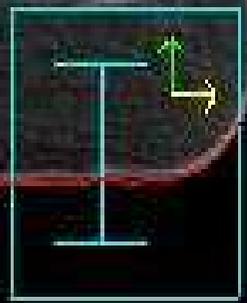
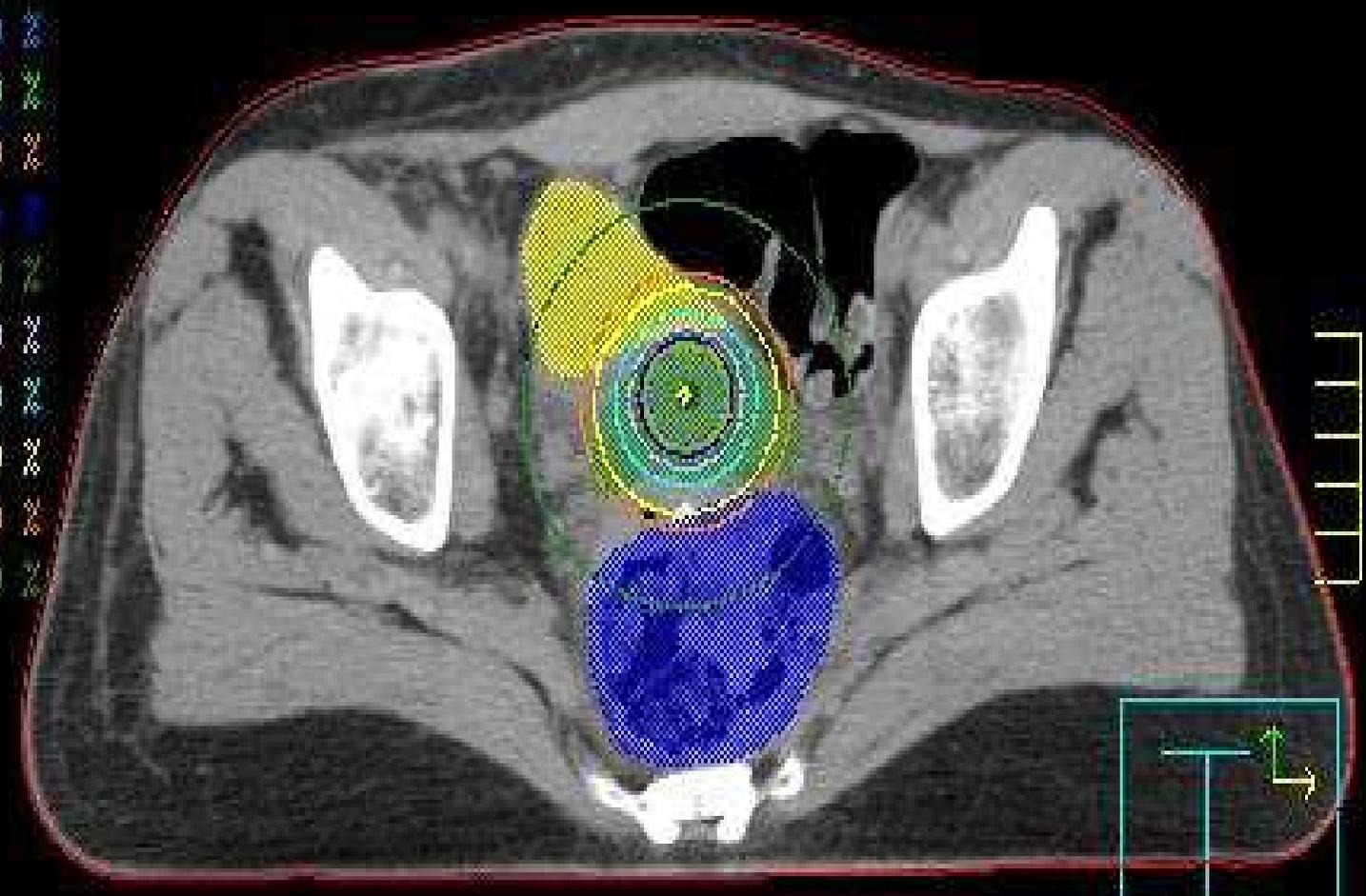
15,0 %



curie

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

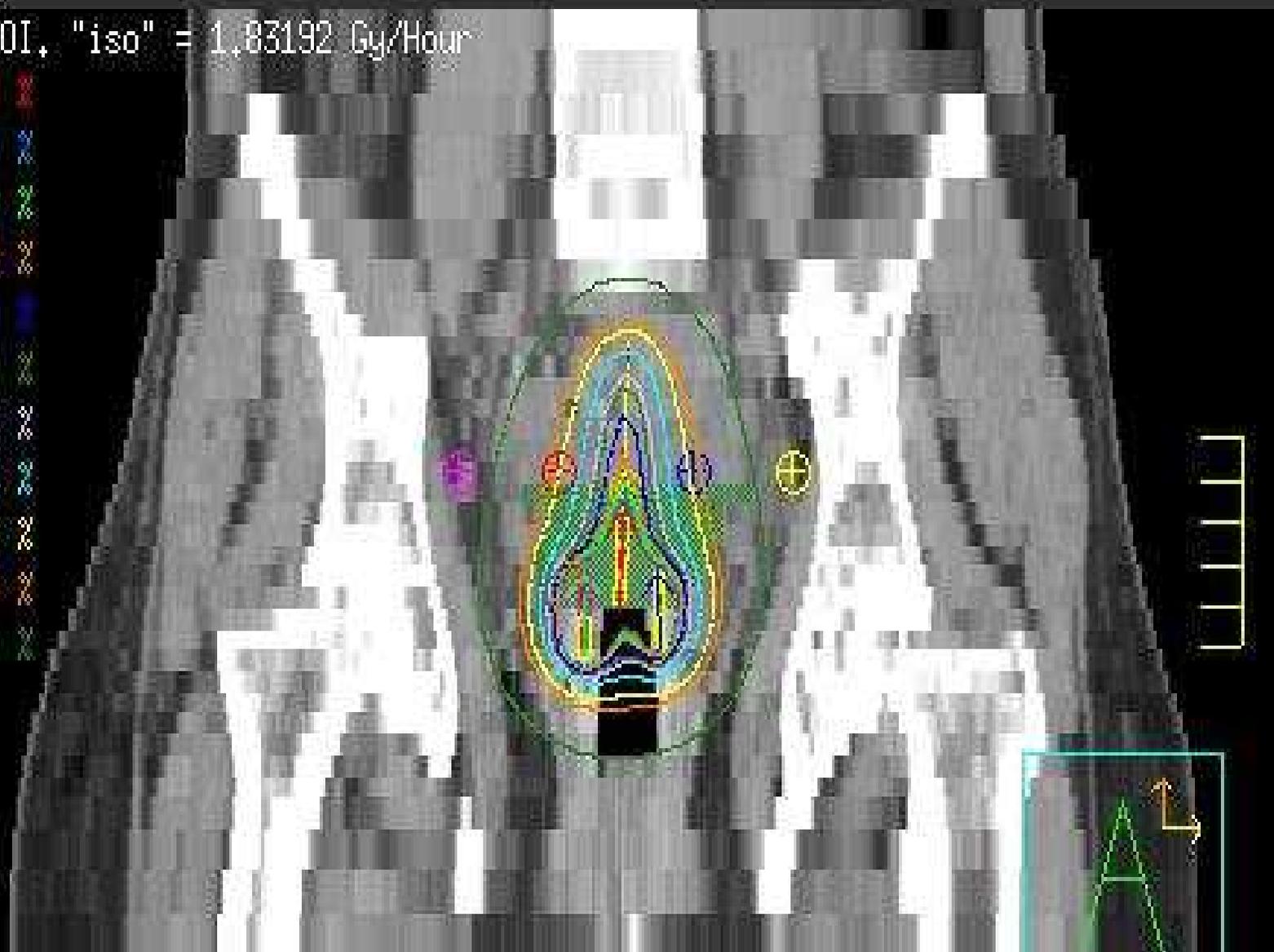
- 100,0 %
- 98,0 %
- 95,0 %
- 90,0 %
- 80,0 %
- 70,0 %
- 65,0 %
- 50,0 %
- 36,0 %
- 30,0 %
- 15,0 %



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 %

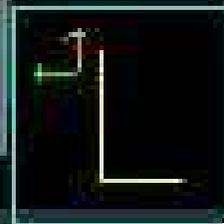
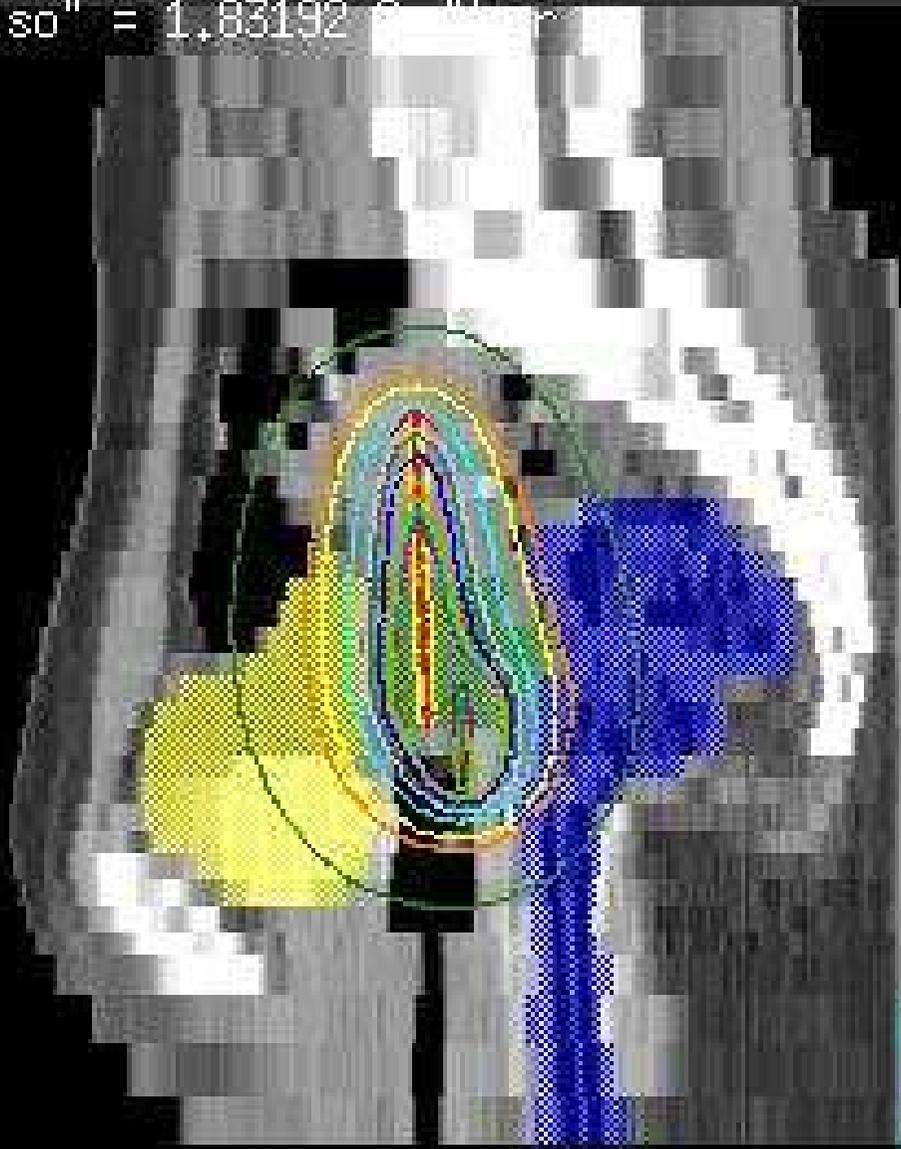
65.0 %

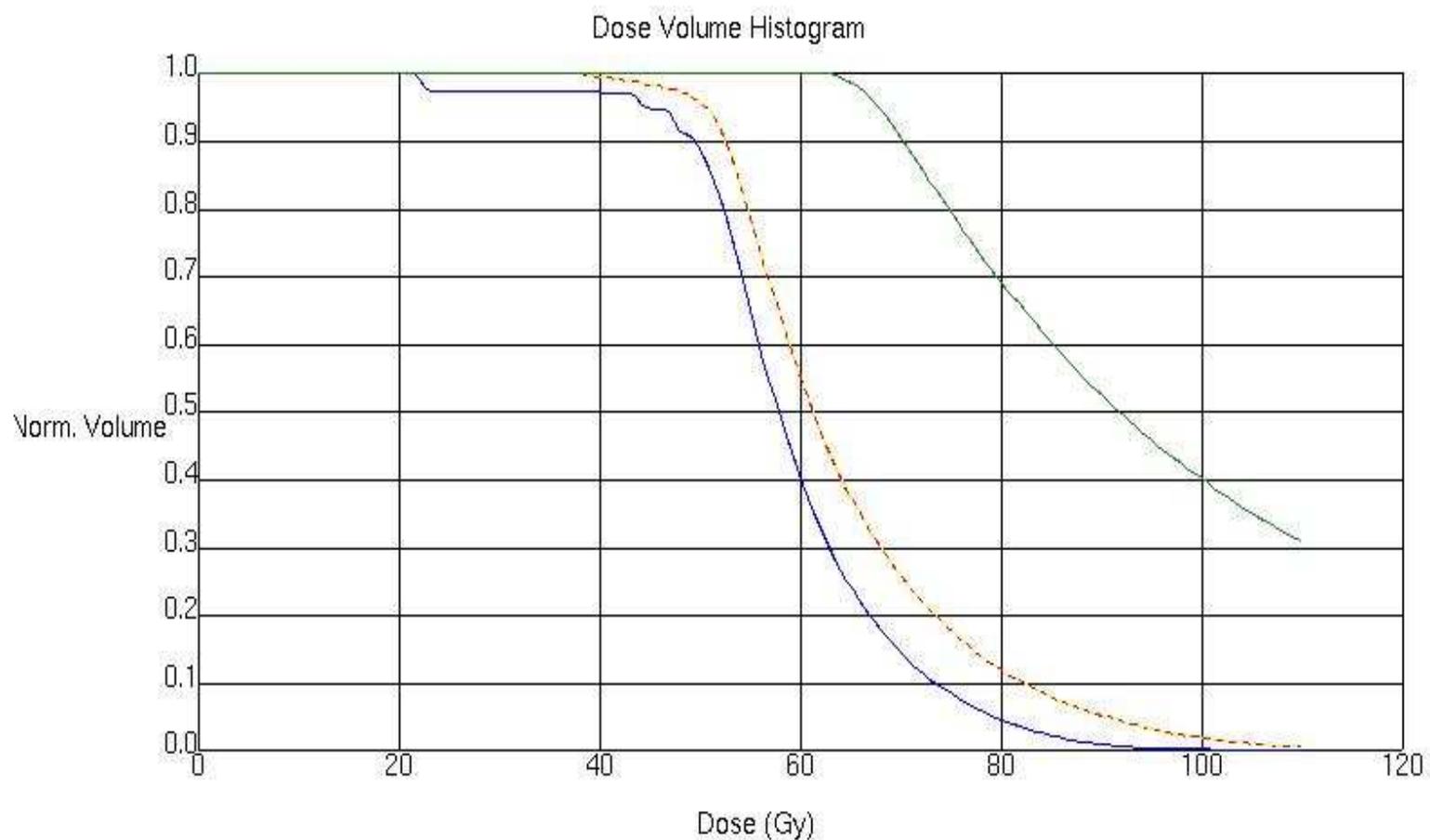
50.0 %

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

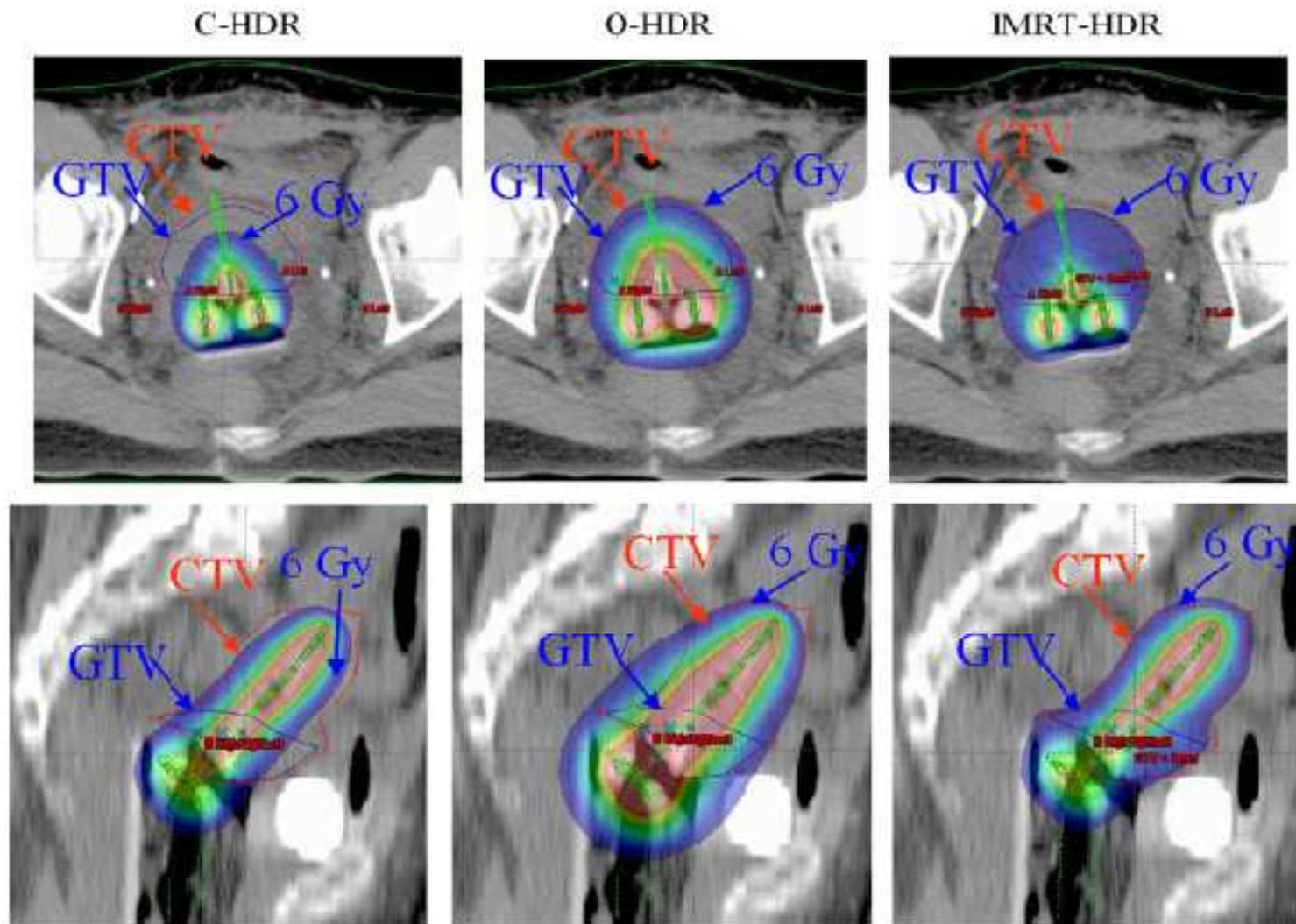
Volume Axis Display

- 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