

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

*Il ruolo del radioterapista nel
trattamento del carcinoma
dell'endometrio*

Dr. PL Losardo

U.O.C. di Radioterapia

*Azienda Ospedaliero-Universitaria
di Parma*



Parma, 8.02.13

EPIDEMIOLOGIA

- Quarto tumore maligno per incidenza dopo il tumore della mammella, del polmone e del colon-retto.
- 15% di tutte le neoplasie e la neoplasia pelvica più frequente nella donna con un'incidenza di circa 6000 nuovi casi/anno
- Tipico della postmenopausa (<10% in premenopausa). Range età 55-65 aa.
- Le varianti non-estrogeno correlate insorgono caratteristicamente in età più tardiva, ma anche in periodo premenopausale.

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

Derivano dall'epitelio ghiandolare endometriale

Lesioni precancerose: iperplasie adenomatose semplici, complesse, atipiche(= 30% degenerazione maligna)

- **Endometrioide tipo I (ORMONO-CORRELATI)**
 - **ADK endometrioide (75-80%): ADK a cellule ciliate, secretivo, papillare, a differenziazione squamosa (adenoacantoma, adenosquamoso)**
 - **ADK endometrioide eredofamiliare: associato al ca colon-rettale non poliposico ereditario (HNPCC)**
- **Endometrioide tipo II (NON ORMONO-CORRELATI)**
 - **ADK sieroso-papillare (<10%)**
 - **ADK a cellule chiare (2-4%)**
 - **ADK mucinoso (1%)**
 - **Carcinoma squamocellulare e misto (<1%)**
 - **Carcinoma indifferenziato (<1%)**

STORIA NATURALE(1)

Diffusione

- **Estensione diretta:** a carattere esofitico o infiltrante il miometrio, può estendersi verso il canale cervicale, l'esocervice, le tube, la vescica e la cavità peritoneale.
- **Impianto libero:** per disseminazione nel lume tubarico o in cavità peritoneale
- **Via linfatica:** è precoce, consente alle cell neoplastiche di raggiungere il parametrio, il fondo vaginale, le tube, le ovaie, i lnn retroperitoneali, pelvici e lomboaortici.
Vie di drenaggio linfatico principali:
 - peduncolo iliaco-esterno: collettori che si portano ai lnn pelvici (otturatori, iliaci esterni e comuni) fino ai lnn lomboaortici
 - peduncolo utero-ovarico: collettori corpo utero e ovaio diretti ai lomboaortici
 - legamento rotondo: verso ai lnn inguinali superficiali (più raramente)
- **Via ematica:** più tardiva, al polmone (2-3%), ossa e fegato, vagina per via venosa retrograda e raramente all'encefalo.

STORIA NATURALE(2)

Diffusione

E' correlata principalmente al grado di differenziazione stabilito in base alla percentuale di componente solida non-squamosa (G1<5%, G2 5-50%, G3>50%).

Tumori G3 presentano percentuale maggiore di interessamento miometriale

L'interessamento miometriale a sua volta consente di predire il coinvolgimento lnn ed eventuali mtx a distanza indipendentemente dal grading

La comparsa di mtx a distanza così come la recidiva locale dipendono anche dal tipo istologico della npl, dall'invasione degli spazi linfovaskolari, dall'interessamento cervicale e dalla diffusione extrauterina della npl.

STORIA NATURALE(3)

Recidive

Vaginali isolate: disseminazione chirurgica

- Della cupola (entro 6 mesi dalla prima terapia)
- Del terzo inf. della vagina e all'altezza dell'imene (entro 2 anni)

Pelviche: invasione profonda del miometrio, alto grading

A distanza

TERAPIA

CHIRURGIA

Isterectomia, salpingoovariectomia bilaterale, wasching peritoneale, dissezione linfonodale pelvica e paraortica (TAH/BSO, RH/BSO)

Rappresenta trattamento d'elezione:

- Eplorazione e stadiazione patologica malattia
- Eradicazione del tumore

Linfoadenectomia: sistematica (25 lnn pelvici+15 lombo-aortici) o selettiva (solo linfoadenomegalie sospette all'imaging o all'esplorazione intraoperatoria)

- Pratica routinaria con intento stadiativo e terapeutico convalidata nella malattia localmente avanzata e nel sospetto clinico-strumentale di coinvolgimento cervicale
- Pratica con intento stadiativo l'early stage (MRC ASTEC trial, Lancet, 2009 Jan 10;373(9658):125-36.)

il ruolo della *Radioterapia* è
prevalentemente adiuvante,
in quelle pazienti che presentano fattori di
rischio
di recidiva loco-regionali.

TRATTAMENTI ADIUVANTI

La scelta dipende dai fattori di rischio di recidiva di malattia legati al paziente:

- **Profondità di invasione miometriale**
- **Grado citologico**
- **Istotipo**
- **Stadio**
- **Età**
- **Estensione tumorale extrauterina**
- **Invasione degli spazi linfovaskolari e interessamento linfonodale**

RADIOTERAPIA ADIUVANTE

- **A fasci esterni (EBRT)**
- **Brachiterapia (VBT)**

RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI



L'acceleratore lineare è una apparecchiatura che utilizza le onde elettromagnetiche ad alta frequenza (3000 MHz), dette microonde, per accelerare particelle cariche (ad. es. elettroni).

Il linac produce fasci elettronici ad alta energia da 4 MeV a 25 MeV e radiazione x di frenamento (bremsstrahlung) ad alta energia da 4 MV a 25 MV.

PIANIFICAZIONE RT



Procedimenti del trattamento radiante

- simulazione mediante TC di
“centratura”

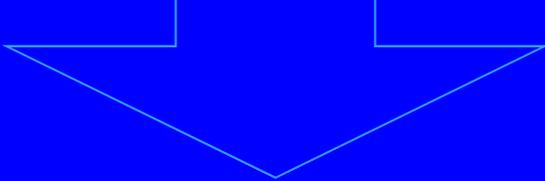


Procedimenti del trattamento radiante

Sistemi di immobilizzazione per
garantire la riproducibilità del trattamento



Procedimenti del trattamento radiante



- **Definizione del CTV/PTV**
- **Definizione degli OR**
- **Definizione della distribuzione della dose e dei limiti dose-volume**
- **Definizione del frazionamento secondo le caratteristiche cliniche e biologiche del tumore e degli OR**

CTV

```
graph TD; CTV[CTV] --> GTV["GTV + malattia subclinica"]; GTV --> Adiacente["Adiacente al GTV"]; GTV --> Distanza["A distanza dal GTV"];
```

GTV

+

malattia subclinica

**Adiacente
al GTV**

**A distanza
dal GTV**

PTV

**Concetto geometrico che circoscrive
variazioni e incertezza**

CTV +

**Internal margin (IM)
(variazioni
fisiologiche)**

**Set up margin (SM)
(variazioni
tecniche)**

TRATTAMENTO RADIANTE con EBRT

Il volume di irradiazione CTV (ICRU50 e 62) dipende dai risultati istopatologici del pezzo operatorio ed è utilizzata

Quando c'è il rischio di recidiva oltre il fondo vaginale, invasione parametriale, linfovaskolare, interessamento linfonodale o sospetto

- se lnn pelvici -/ + non oltre le stazioni iliache esterne→ CTV: endometrio + 1/3 superiore vagina + lnn otturatori, iliaci interni, esterni e comuni**
- se l'infiltrazione si estende al III inf vagina→CTV: lnn inguinali + intera vagina**
- se lnn iliaci comuni+→ CTV: volume pelvico+stazioni lnn lombo-aortici (tossicità elevata!)**

TRATTAMENTO RADIANTE con EBRT

**Prevede una dose totale di 45-50 Gy in 5-7
settimane con frazionamento convenzionale
1.8-2 Gy X 5/fr la settimana
con tecnica 3D-Conformazionale
(opzionale l'uso di tecniche ad alta
conformazione, IMRT, VMAT,
Tomoterapia)**

BRACHITERAPIA

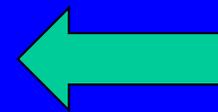
Radiazione gamma di bassa e media energia ($< 0,6 \text{ MeV}$).
Sorgenti sigillate di Ir192 o Cs137, ecc... contenute in unità di brachiterapia - sistemi a basso o a alto rateo di dose (LDR, HDR).

Consiste nell'introduzione di preparati radioattivi (^{137}Cs , ^{192}Ir) contenuti in speciali applicatori, all'interno di cavità naturali, patologiche od operatorie.

Caratteristiche di questa tecnica è la rapida caduta della dose attorno ai preparati radioattivi e quindi il risparmio dei tessuti sani situati a distanza.



MICROSELECTRON HDR



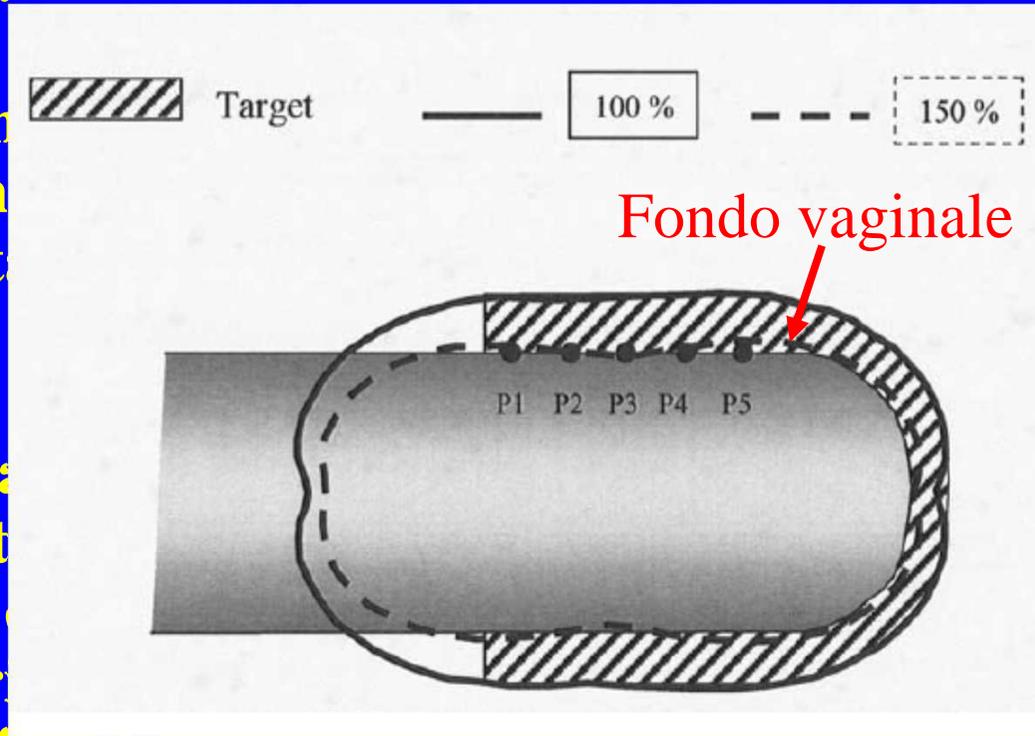
Applicatori

BRACHITERAPIA

Il volume bersaglio (CTV) è costituito dalla cupola vaginale (III superiore della vagina residua). In caso di infiltrazione vaginale nel pezzo operatorio il target è la vagina intera.

Garantisce un migliore controllo del tratto gastrointestinale e della qualità di vita (Gigliardi et al., 2010).

La brachiterapia può essere effettuata in modo ambulatorio (con complessivi 5 applicatori), con un numero ridotto di frazioni (1-2) a una dose di 0,5 cm di profondità



Quindi si utilizza in caso di rischio di recidiva limitata alla regione vaginale oppure come boost dopo EBRT su tale sede se margini +o invasione endocervicale

Tossicità da RT

ACUTA

Vaginiti, cistiti, proctiti durante o immediatamente dopo il trattamento radiante, con scomparsa nell'arco di alcuni giorni.

TARDIVA (dopo 6 mesi dal trattamento)

Stenosi vaginale, cistiti croniche, sigmoiditi, enteriti con o senza ulcerazione e sanguinamento, raramente necrosi e fistole tra vescica, vagina e retto.

La tossicità del tenue è legata alla dose ed al volume irradiato

Fino al 25% per la EBRT

TRATTAMENTO ADIUVANTE IN BASE AL RISCHIO DI RECIDIVA (FIGO 2009)

- **RISCHIO BASSO:** malattia confinata all'utero o senza/con invasione miometriale < 50%, G1-G2. (IA tipo endometriale)
- **RISCHIO INTERMEDIO:** malattia confinata all'utero ma con invasione miometriale >50%, età paziente, invasione spazio linfovascolare, coinvolgimento cervicale, G1-G2, IB.
- **RISCHIO ALTO:** IB G3 o non endometriode; coinvolgimento cervicale macroscopico, stadi III e IV, istologia a cellule chiare o sieroso papillare.

BASSO RISCHIO

Sorbe et al. (2009)

N° pazienti: 645. IA-IB G1-2

Braccio A: chirurgia

Braccio B: chirurgia + VBR

Tempo medio di follow-up: 68 mesi

Non differenze statis. significative in OS o LRC

CONCLUSIONI

Il trattamento radiante adiuvante

non è raccomandato e potrebbe esporre le pazienti ad una
tossicità inutile

(livello 1 di evidenza)

TRATTAMENTO ADIUVANTE IN BASE AL RISCHIO DI RECIDIVA RISCHIO INTERMEDIO

Curr Oncol Rep (2011) 13:472–478
DOI 10.1007/s11912-011-0191-y

GYNECOLOGIC CANCERS (JONATHAN A. LEDERMANN, SECTION EDITOR)

The Role of Radiotherapy in Endometrial Cancer: Current Evidence and Trends

Carlen L. Creutzberg · Remi A. Nout

Published online: 16 August 2011
© The Author(s) 2011. This article is published with open access at Springerlink.com

Table 1 Randomized trials of adjuvant radiation therapy in stage I endometrial carcinoma

Trial (ref) accrual period	No. patients eligibility	Surgery	Randomization	Locoregional recurrence	Survival
Norwegian [11] 1968–1974	540 Stage I	TAH-BSO	VBT vs VBT + pelvic RT	7% vs 2% at 5 years $P < 0.01$	89% vs 91% at 5 years $P = \text{NS}$
PORTEC-1 [9] 1990–1997	714 IB grade 2–3 IC grade 1–2	TAH-BSO	NAT vs pelvic RT	14% vs 4% at 5 years $P < 0.001$	85% vs 81% at 5 years $P = 0.31$
GOG-99 [10] 1987–1995	392 Stage IB, IC Stage II (occult)	TAH-BSO and lymphadenectomy	NAT vs pelvic RT	12% vs 3% at 2 years $P < 0.01$	86% vs 92% at 4 years $P = 0.56$
ASTEC/ENS [2**] 1996–2005	905 Stage IAB g3, IC, Stage II, serous/cc	TAH-BSO ± lymphadenectomy	NAT vs pelvic RT	7%* vs 4% at 5 years $P = 0.038$	84% vs 84% at 5 years $P = 0.98$
PORTEC-2 [2**] 2002–2006	427, age >60 IB grade 3 IC grade 1–2	TAH-BSO	VBT vs pelvic RT	2% vs 2% at 5 years $P = 0.74$	85% vs 80% at 5 years $P = 0.57$

*53% in NAT arm received VBT; *isolated* locoregional recurrence reported

NAT no additional treatment; RT radiation therapy; VBT vaginal brachytherapy

RT?



Quale RT?



RISCHIO INTERMEDIO (RT?)

PORTEC-1 (Creutzberg et al. 2000, Sholten et al. 2005)

N°pazienti: 714

Stadio: IB G2-G3, IC G1-G2

Braccio A: chirurgia (LND non richiesta)

Braccio B: chirurgia + EBRT (46 Gy) ←

Tempo medio di follow-up: 52 mesi

OS: 85% vs 81% $p=0.31$

LRR a 5 anni: 14% vs 4% $p<0.001$

GOG 99 (Key et al. 2004)

N°pazienti: 392

Stadio: IB-IIB

Braccio A: chirurgia (LND non richiesta)

Braccio B: chirurgia + EBRT (50.4 Gy) ←

OS: 86% vs 92% $p=0.557$

LRR a 2 anni: 12% vs 3% $p=0.007$

RISCHIO INTERMEDIO (Quale RT?)

ASTECC/EN.5 (2009)

N°pazienti: 906

Stadio: IA-IB G1-G2, IC G1-G2-G3, I-II di ca sieroso-papillare e a cellule chiare

Braccio A: chirurgia (LND non richiesta) + VBT (51%)

Braccio B: chirurgia + EBRT(40-46 Gy) + VBT (52%)

OS: 84% vs 84% $p=0.77$

LRR a 5 anni: 6% vs 3%

$p=0.02$ ma ↑ di tox acuta (27-57%) e cronica (3-7%)

PORTEC-2 (2010)

N°pazienti: 427

Stadio: IB G3, IC G1-G2, IIA G1-G2-G3

Braccio A: chirurgia (LND richiesta) + EBRT(46 Gy)

Braccio B: chirurgia + VBT(21 Gy HDR in 3 fraz. o 30Gy LDR)

Tempo medio follow-up: 45 mesi

OS: 80% vs 84% $p=0.57$

LRR a 5 anni: 2% vs 5% $p=0.17$ ma

↑ tox g.i. $p<0,001$ per l'EBRT

CONCLUSIONI

La maggioranza dei dati suggerisce che non vi sono vantaggi statisticamente significativi sull'OS, nemmeno per l'EBRT; quest'ultima però fornisce un modesto ma reale miglioramento in termini di LRC.

Comunque la VBT sembra essere ugualmente efficace, garantendo una maggiore qualità di vita per il paziente, con minor tossicità sul tratto gastrointestinale.

RISCHIO ALTO

**Non ci sono studi randomizzati
specifici per questo di pazienti**

GOG 99 (Key et al. 2004)

Sottogruppo di pazienti, high-intermediate risk (HIR)

(G2-3, invasione miometrale >1/3, invasione linfovaskolare, età >50 aa,
comprendeva i 2/3 delle recidive e delle morti cancro correlate.

Quindi un'evidenza forte per l'uso dell'EBRT

RISCHIO ALTO

Maggi et al. (2006)

N°pazienti: 345

Stadio: III (2/3 dei pz), IC G3, II G3

Braccio A: chirurgia + CT (cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamide)

Braccio B: chirurgia + EBRT(45-50 Gy)

Tempo medio di follow-up: 95.5 mesi

Non diff. statistic. sign. in OS (62%) e di PFS (56-60%) a 7 anni

RT ritardava la LF (11-7%) e la CT le DM (21-16%)

Hogberg et al. (2007)

N°pazienti: 367

Stadio: I, II, IIIA (washing+), IIIC (Inn pelvici+)

Braccio A: chirurgia (LND non richiesta) + EBRT(≥ 44 Gy) + VBT + CT

Braccio B: chirurgia + EBRT

Tempo medio di follow-up: 3.5 anni

PFS in favore del braccio A (p=0.046)

Japanese GOG (Susumu et al. 2008)

N°pazienti: 385

Stadio: IC-IIIC

Braccio A: chirurgia (LND in 96%) + EBRT(45-50 Gy)

Braccio B: chirurgia + CT (ciclofosfamide, doxorubicina, cisplatino)

Non diff. statist. sign. tra i due bracci

**in un sottogruppo di pz in stadio IC G3 > 70
anni; II e IIIA con invasione miometriale >
50% e washing+, CT aumenta OS (74-90%) e
PFS (66-84%).**

CONCLUSIONI

I pazienti possono trarre beneficio con entrambe CT ed EBRT, ma in un sottogruppo specifico di pz (GOG, 2008) i dati riportano un aumento significativo in termini di OS e di PFS in favore della CT.

TRATTAMENTO ADIUVANTE DELLO STADIO AVANZATO

La chirurgia da sola è associata a una bassa sopravvivenza.

GOG 122 (Randall et al. 2006)

N° pz: 396

Stadio: III e IV

Braccio A: WAI (Irradiazione addominale totale- 30 Gy+15 Gy di boost sulla pelvi + 15 Gy su lnn paraortici se lnn pelvici+)

Braccio B: doxo + cisplatino

Tempo medio di osservazione: 74 mesi.

Esiste una differenza statisticamente significativa in termini di OS (42-55%) e di PFS (38-50%) a 5 anni per la CT

Attualmente WAI non utilizzata come standard terapia

Secord et al. (2007)

N° pz: 356

Stadio: III e IV

Braccio A: chirurgia + CT

Braccio B: chirurgia+ RT

Braccio C: chirurgia+CT+RT

Differenza statist. sign in OS e PFS nei pz del braccio C

Secord et al. (2009)

N° pz:109

Stadio: III e IV

Braccio A: chirurgia + CT → RT → CT

Braccio B: chirurgia+ RT → CT

Braccio C: chirurgia+CT → RT

Differenza statist. sign in OS e PFS nei pz del braccio A

GOG 184

CT con paclitaxel+cis+doxo seguita da CH+RT non associata a significativo miglioramento della OS e PFS con incremento della tossicità.

CONCLUSIONI

Nelle pazienti con debulking chirurgico ottimale, il trattamento adiuvante multimodale CT-RT determina un miglioramento della sopravvivenza.

TRIALS ONGOING

- PORTEC 3: Pelvic Radiotherapy alone versus pelvic chemo-radiotherapy(Cisplatin) followed by Platin+Paclitaxel
- GOG 249: Radiotherapy+3 x PT versus Radiotherapy alone
- GOG 258: Radiochemotherapy followed by Carboplatin+ Paclitaxel versus Chemotherapy alone

RT ESCLUSIVA

- PZ IN STADIO I E II NON OPERABILI PER ETA' E/O COMORBIDITA'
- STADI AVANZATI NON AGGREDIBILI CHIRURGICAMENTE (St. IIIB)
- Negli ultimi anni comunque i tassi di operabilità nei centri di riferimento superano abbondantemente il 90-95%
- **RECIDIVE LOCO-REGIONALI**

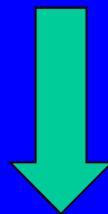
Si può svolgere:

In 2 tempi: EBRT con dose di 45-50 Gy + boost di VBT con HDR x 3 fraz. di 4-5 gg

1. VBR da sola (HDR o LDR) con volume bersaglio rappresentato da intero corpo uterino + cervice + 1/3 sup. vagina

Ottimizzazione: quali possibilità?

**Miglioramento delle
tecniche**

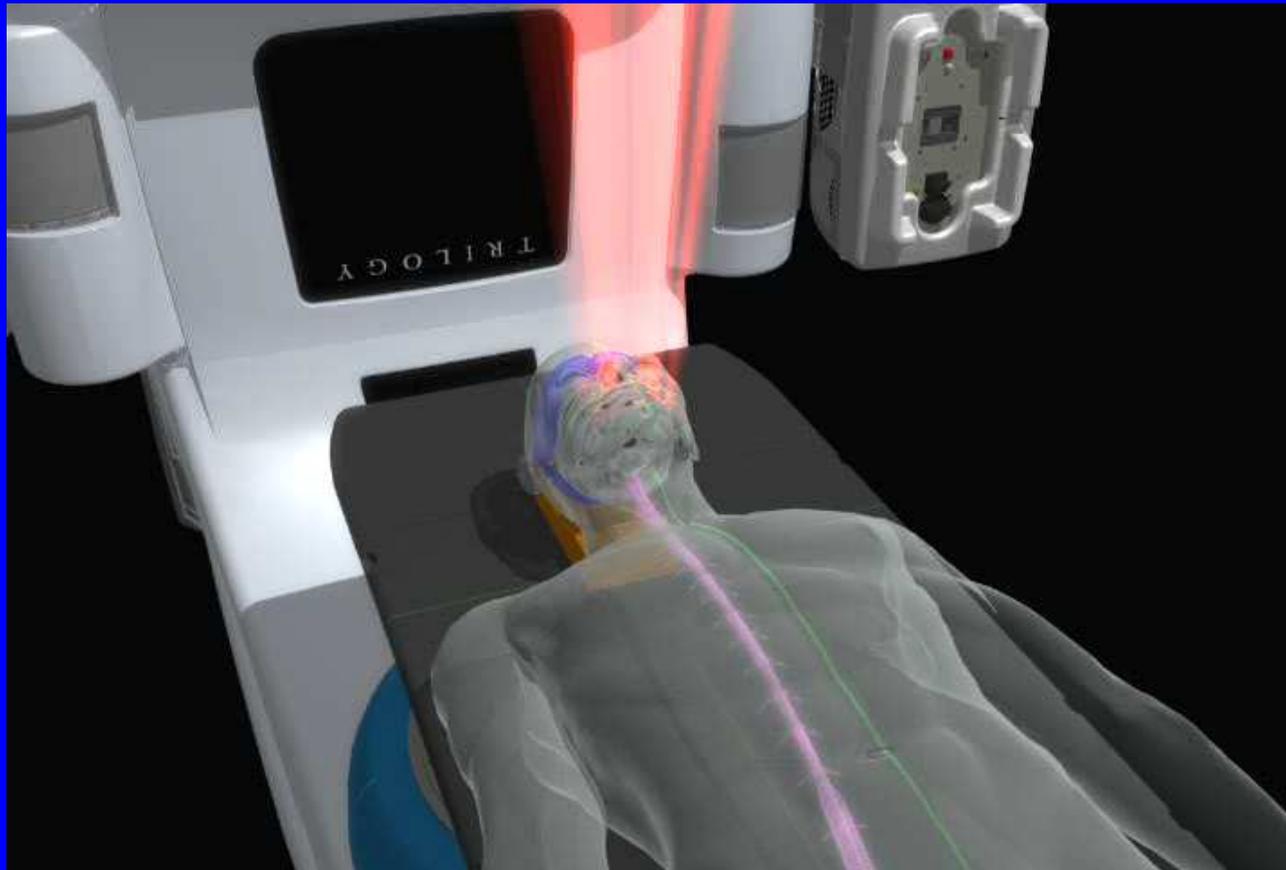


**RIDUZIONE DEL VOLUME
TRATTATO E DELLA DOSE AGLI
ORGANI CRITICI**

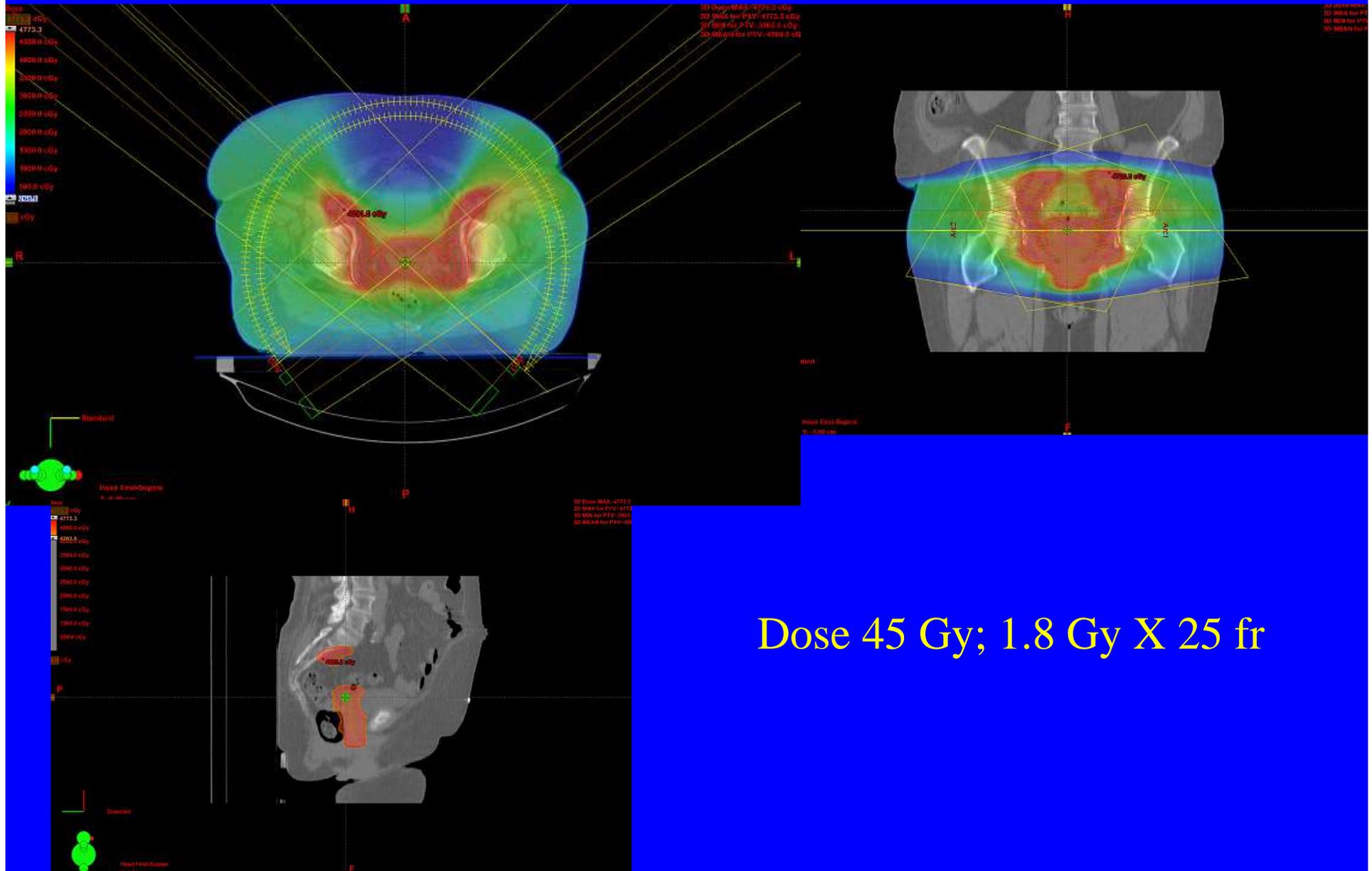
Miglioramento delle tecniche

● **tecniche ad alta complessità:**

IMRT classica, VMAT (RapidArc), Tomoterapia,

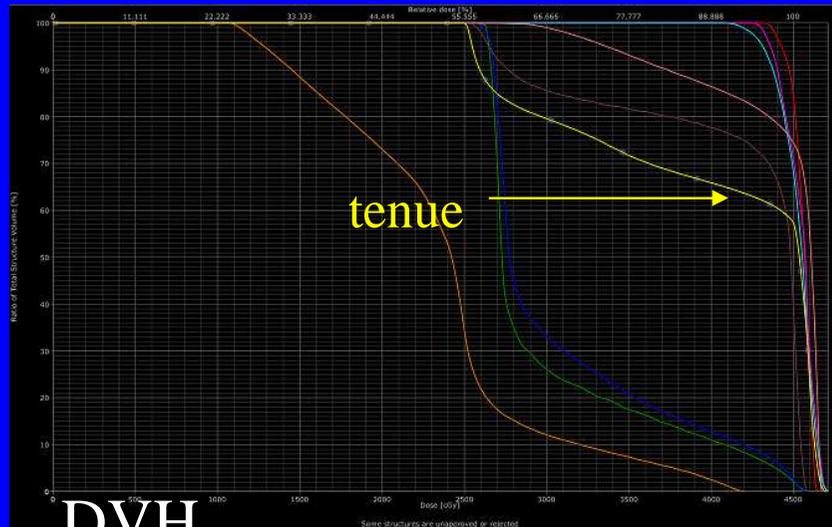
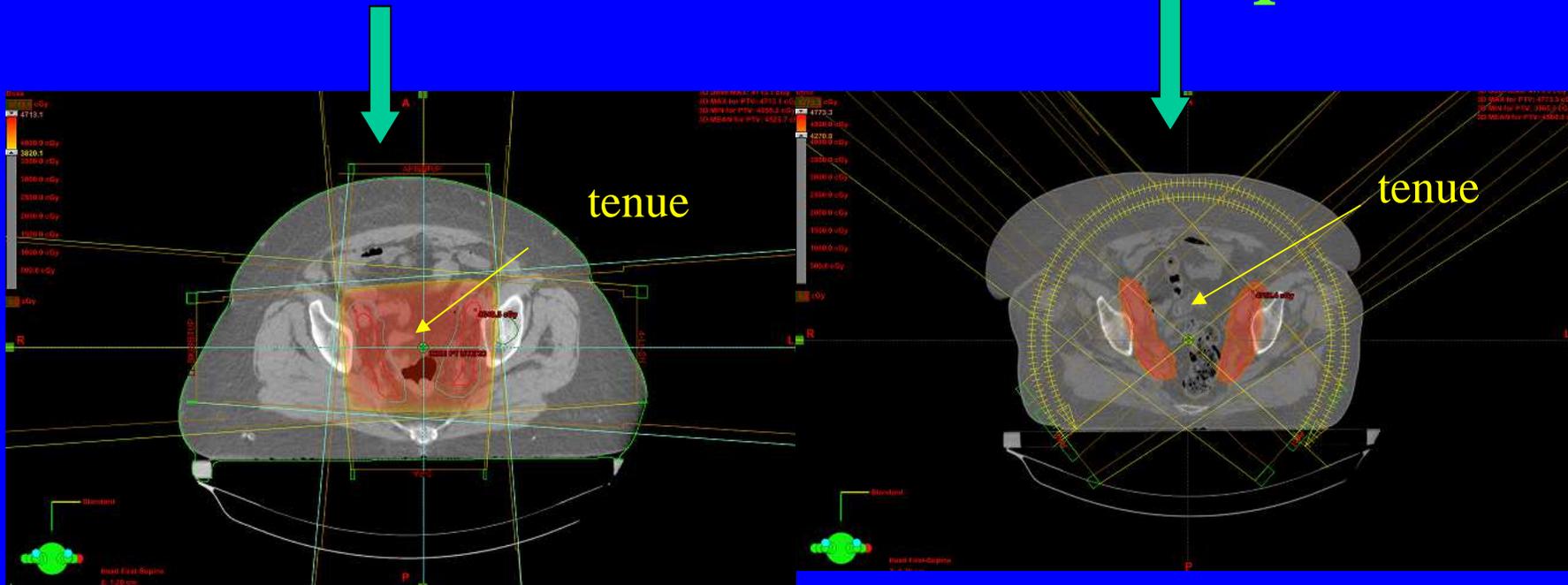


Piano di cura IMRT/Rapidarc



Dose 45 Gy; 1.8 Gy X 25 fr

3D-conformazionale vs *IMRT/Rapidarc*



DVH



DVH

Miglioramento delle tecniche IGRT (Radioterapia guidata dalle immagini)

PTV

```
graph TD; PTV[PTV] --> Def[Concetto geometrico che circonda variazioni e incertezza]; Def --> CTV_Plus[CTV +]; CTV_Plus --> IM[Internal margin (IM) (variazioni fisiologiche)]; CTV_Plus --> SM[Set up margin (SM) (variazioni tecniche)];
```

**Concetto geometrico che circonda
variazioni e incertezza**

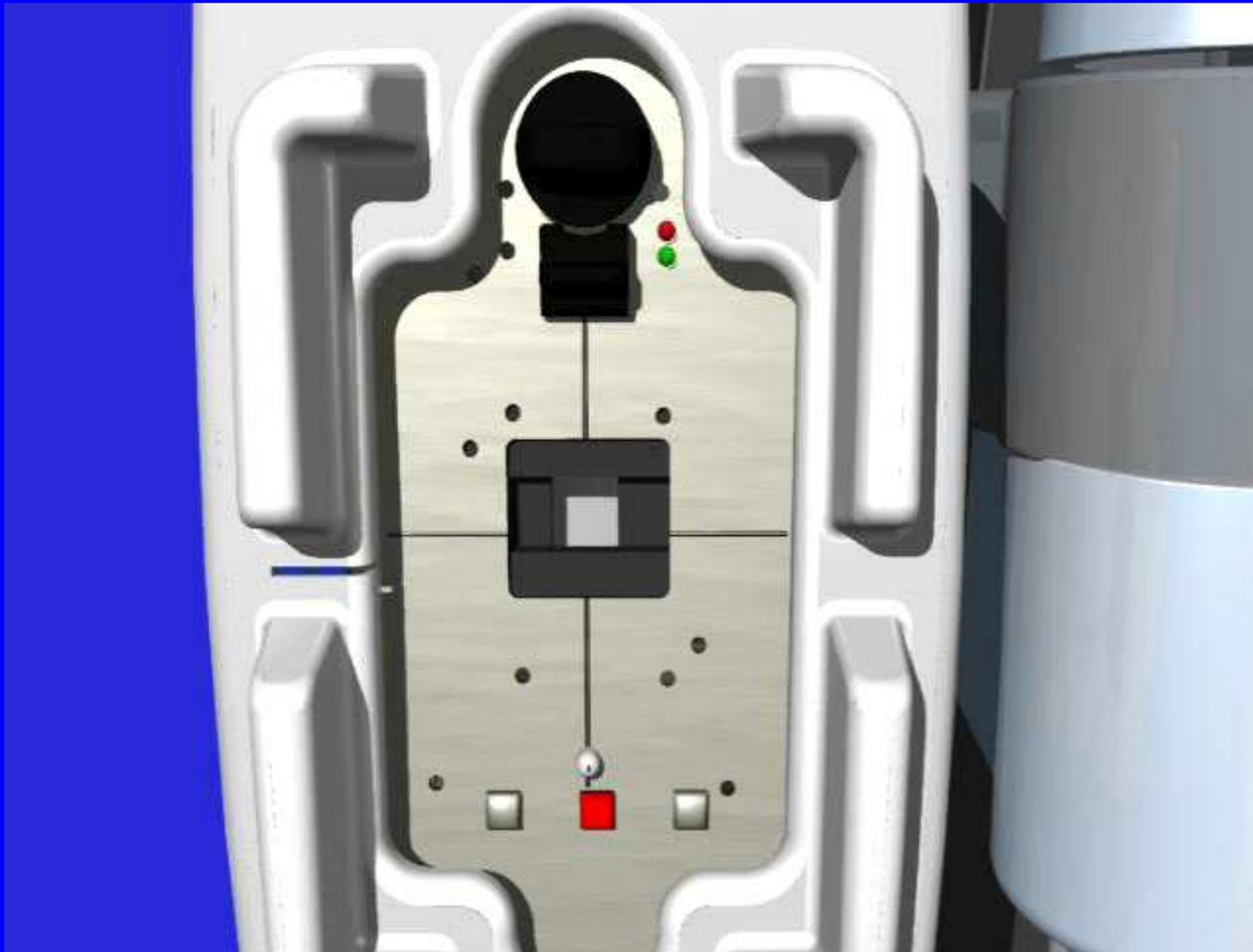
CTV +

**Internal margin (IM)
(variazioni
fisiologiche)**

**Set up margin (SM)
(variazioni
tecniche)**

Miglioramento delle tecniche

IGRT (Radioterapia guidata dalle immagini)



TAKE HOME MESSAGE 1

- **NON e' PREVISTO** stadi I A G1
- **OPZIONALE** stadi I A G3, I B G2, I C G1
- Negli altri stadi l'impiego della Radioterapia adiuvante è **FORTEMENTE RACCOMANDATO**

- **In caso di rischio di recidiva vaginale e pelvica è meglio associare le due metodiche (EBRT+ VBT)**

TAKE HOME MESSAGE 2

- Le pazienti ad alto rischio devono essere valutate per un trattamento multimodale (Ct+RT) in funzione di un possibile miglioramento della sopravvivenza**
- Le tecniche ad alta complessità (IMRT) possono contribuire a ridurre la tossicità della EBRT.**

Grazie per l'attenzione

