UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
Facolta' di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:
TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA,
PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA

Tesi di Laurea:

CRITICITÁ ED OTTIMIZZAZIONE DELLA TECNICA TOTAL BODY IRRADIATION (T.B.I)

Candidato:
Anastasia Cristiana Stolnicu

Relatore:
Dott. Francesco Fenu

Correlatore:
Dott. Marco Parisotto

Anno Accademico 2021-2022

UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
Facolta' di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:
TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA,
PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA

Tesi di Laurea:

CRITICITÁ ED OTTIMIZZAZIONE DELLA TECNICA TOTAL BODY IRRADIATION (T.B.I)

Candidato:
Anastasia Cristiana Stolnicu

Relatore:
Dott. Francesco Fenu

Correlatore:
Dott. Marco Parisotto

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

1. **INTRODUZIONE**: 3

2. **LEUCEMIA**: 4

2.1 LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA): 5

2.2 LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LAM): 7

2.3 LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC): 10

2.4 LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC): 11

2.5 TERAPIA: 13

2.5.1 TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO: 16

3. **TOTAL BODY IRRADIATION (T.B.I)**: 18

3.1 INTRODUZIONE ALLA METODICA E ASPETTI CLINICI: 18

3.2 PROTOCOLLO TERAPEUTICO: 20

3.3 ASPETTI TECNICI E FISICI: 24

4. **MATERIALI E METODI**: 29

4.1 FASE DI SIMULAZIONE: 30

4.2 FASE DI TRATTAMENTO: 33

4.2.1 DOSIMETRIA *IN VIVO*: 35

5. **RISULTATI** : 39

6. **DISCUSSIONE**: 40

7. **PROSPETTIVE FUTURE**: 41

8. **CONCLUSIONI**: 44

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA: 45

RINGRAZIAMENTI

1. INTRODUZIONE:

La moderna radioterapia inserisce tra i suoi obiettivi quello di svolgere un'irradiazione mirata e conformata alla neoplasia solida, volendo limitare l'induzione di tossicità ai tessuti e organi sani limitrofi. In caso di neoplasie ematologiche radiosensibili però, la cui distribuzione ed estensione è prettamente sistemica, l'obiettivo di selettività di irradiazione è tecnicamente impossibile. Nasce quindi la necessità di utilizzo delle radiazioni sull'intero distretto corporeo, assecondando e rispettando organi a maggior sensibilità.

È sulla base di tale ragionamento che si sviluppa nella pratica clinica la Total Body Irradiation (T.B.I), metodica che integrata alla terapia farmacologica, rientra nei regimi di condizionamento per i pazienti affetti da neoplasie ematologiche e candidati al trapianto di midollo osseo. La tecnica è ormai codificata da decenni e seppur avente delle variazioni sul posizionamento del paziente tra i diversi istituti e centri di trattamento, risulta ancora non essere superabile rispetto alle più moderne tecniche di radioterapia.

In questa tesi, lo scopo è stato quello di osservare e analizzare l'intero processo radiante evidenziando limiti e criticità legati alla metodica, di modo da poter propendere in accorgimenti per poterla migliorare e che siano propedeutici all'implementazione di un nuovo sistema di posizionamento del paziente.

2. **LEUCEMIA**:

Le neoplasie ematologiche comprendono circa il 20% di tutti i tumori e sono al quinto posto in ordine di frequenza fra tutte le neoplasie (1). Esse si presentano come un insieme eterogeneo di malattie a diversa eziologia, prognosi e frequenza. Sono infatti tumori che possono colpire le cellule del midollo osseo, del sistema linfatico e del sistema immunitario (2).

Nel particolare, la leucemia si presenta come malattia neoplastica monoclonale del sistema emopoietico, la quale trae origine dalla mutazione di una cellula staminale del midollo osseo (3). Le cellule staminali nel midollo osseo possono progredire secondo due linee di sviluppo:

- Mieloide: linea da cui poi originano i globuli rossi, le piastrine e gran parte dei globuli bianchi.
- Linfoide: linea da cui si sviluppano i globuli bianchi che nello specifico si vanno poi a differenziare in linfociti (3).

La leucemia va quindi ad intaccare quelli che sono i globuli bianchi, definiti anche con il termine di leucociti (4). Normalmente, la produzione di globuli bianchi infatti è tale per cui vi sia sempre il mantenimento dell'equilibrio tra il numero di cellule neo-formate ed il numero di cellule distrutte (4).

Alla base della leucemia quindi, vi è proprio l'alterazione di tale equilibrio che porta come risultato una sovrapproduzione del numero di leucociti, i quali diffondendosi nell'organismo ne vanno ad alterare il fisiologico funzionamento (3).

Oltre alla prima differenziazione (mieloide e linfoide), a seconda della velocità di progressione della malattia, le leucemie si possono differenziare in due forme:

- Acuta: si esprime morfologicamente con un accumulo di cellule immature nel midollo osseo e nella maggior parte dei casi, anche nel sangue periferico. Questa tipologia di leucemia può essere altamente aggressiva e fulminante (3);
- Cronica: è dovuta dalla proliferazione ed il lento accumulo di cellule maligne mature. Essa si presenta con prognosi più duratura rispetto alla tipologia acuta (3);

Per tanto, sulla base del tipo della cellula ematopoietica coinvolta e della velocità di progressione della malattia, è possibile distinguere quattro principali forme di leucemia: leucemia linfoblastica acuta, leucemia mieloide acuta, leucemia linfoblastica cronica, leucemia mieloide cronica (5).

2.1 LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA):

La leucemia linfoblastica acuta pur risultando una neoplasia rara, è la malattia più frequente della popolazione pediatrica, con due picchi di massima incidenza uno tra i 2 e i 5 anni di età ed il secondo verso l'età puberale (6).

La leucemia linfoblastica acuta è quindi una malattia di natura linfoproliferativa che ha origine dalla trasformazione neoplastica di una cellula staminale della linea linfoide, avente come risultato una proliferazione clonale dei linfoblasti ed il conseguente blocco dei processi di maturazione (2). L'alterata proliferazione, comporta poi un accumulo di tali cellule neoplastiche dapprima nel midollo osseo e a seguito anche nel sangue periferico e alcuni organi quali linfonodi, milza, fegato e sistema nervoso centrale (3).

La trasformazione leucemica è esito di un processo di mutazioni

genetiche che vanno ad influenzare quei meccanismi di regolazione e controllo della crescita, della maturazione e della morte cellulare (4).

L' eziopatogenesi della leucemia linfoblastica acuta è di tipo multifattoriale; ai fattori genetici si aggrega anche l'esposizione ai diversi fattori ambientali (7).

L'aumento di rischio di insorgenza della malattia si ha per pazienti aventi sindromi genetiche ereditarie quali: sindrome di Down, sindrome di Klinfelter, sindrome di Schwachman, sindrome di Bloom, neurofibromatosi (8).

Tra i diversi fattori ambientali concomitanti allo sviluppo della malattia vi sono l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e quella a diversi agenti xenobiotici come sostanze chimiche tossiche e alcuni chemioterapici. Anche alcuni agenti virali possono favorire l'insorgenza della malattia, l'ipotesi è rivolta in special modo per i retrovirus leucemogeni (HTLV-1, HTLV-2 ed HIV) (7).

L'iter diagnostico per la malattia inizia cona una prima visita medica per valutare sintomi e segni della patologia e continua poi con un esame del sangue periferico, svolto per la ricerca di linfociti immaturi (7). Nell'inquadramento diagnostico è inoltre rilevante effettuare l'esame morfologico del midollo osseo, svolto tramite agoaspirato midollare dalle ossa del bacino ed usato per valutare la presenza di cellule neoplastiche. L'iter diagnostico viene completato dalla puntura lombare, alla quale segue la valutazione del liquido cefalorachidiano per poter verificare un'eventuale presenza di cellule leucemiche nel sistema nervoso centrale (7).

La leucemia linfoblastica acuta si presenta con un iniziale quadro sintomatologico aspecifico, per poi evolversi in modo proporzionale al grado di infiltrazione delle cellule leucemiche nel midollo osseo e negli

altri organi (7). La progressiva insufficienza midollare, causata dall'aumentata presenza delle cellule tumorali in esso, conduce anemia e deficit dei processi di coagulazione (2, 5, 7). Nel caso vi sia un'importante infiltrazione anche nei diversi organi, si possono presentare sintomi e segni clinici quali linfoadenopatia, splenomegalia oppure epatomegalia che però risulta essere meno frequente. Se vi è un interessamento del sistema nervoso centrale, i sintomi più presenti sono cefalea, vomito, letargia e paralisi dei nervi cranici (2, 5, 7).

Complessivamente circa il 70-75 % di tutti i casi di leucemia linfoblastica acuta deriva dalla linea B, mentre il restante 25-30 % deriva dalla linea T-linfocitaria (8). Questi immunofenotipi hanno conseguenze sia prognostiche che terapeutiche, perché a queste ne corrispondono anomalie cromosomiche, le quali hanno un elevato peso prognostico (2). La leucemia derivante dalla linea B è caratterizzata da una alterazione genetica specifica: uno scambio di materiale genetico tra i cromosomi 9 e 22 che coinvolge due geni, nominati BCR e ABL1. Tale alterazione porta alla sintesi di una proteina anomala che stimola le cellule leucemiche a sopravvivere e a moltiplicarsi in modo abnorme. La leucemia a fenotipo B invece, è caratterizzata da uno scambio di materiale genetico tra il cromosoma 8 ed il 14 (7).

2.2 LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LAM):

La leucemia mieloide acuta è una neoplasia a bassa incidenza, altamente maligna e con elevata mortalità. Nonostante essa sia una forma rara è la tipologia di leucemia più frequente nei pazienti adulti, in

cui l'età mediana di insorgenza è pari a 65 anni. È inoltre una patologia che colpisce maggiormente i pazienti di sesso maschile (4).

Le leucemie acute mieloidi originano solitamente da una cellula staminale, pluripotente o multipotente, già differenziata per la mielopoiesi (2).

La malattia insorge come conseguenza a delle mutazioni genetiche che inficiano sui meccanismi che regolano i processi di proliferazione e differenziazione della cellula staminale, impedendo lo sviluppo delle sue progenie. Questa proliferazione incontrollata comporta un accumulo di tali cellule dapprima nel midollo osseo e poi nel sangue periferico e in diversi organi/tessuti (4).

L'eziopatogenesi caratterizzante la leucemia mieloide acuta, è possibile totalmente assimilarla a quella della leucemia linfoide acuta. La malattia è quindi caratterizzata da una eziopatogenesi multifattoriale, incentrata maggiormente nel ruolo delle radiazioni ionizzanti, nell' assunzione di determinati farmaci e nell' interazioni con agenti chimici ed anche infettivi. Sono differenti invece le anomalie citogenetiche tipiche della patologia, le cui più frequenti sono la trisomia 8, le monosemie 7 e 5, le traslocazioni e le inversioni (4).

Il quadro clinico della leucemia mieloide acuta è distinto da segni e sintomi dell'anemia quali ad esempio astenia, spossatezza, faticabilità, dovuta alla mancata produzione di cellule ematiche mature quali gli eritrociti. Accompagnata alla anemia vi si potrebbe concretizzare anche una più alta sensibilità alle infezioni di natura batterica, specie quelle del cavo orale, dell'orofaringe, del tratto respiratorio e della cute, il tutto causato da una insufficiente produzione dei granulociti neutrofili (4, 9). Inoltre, possono manifestarsi più frequentemente anche episodi emorragici, causati da una scarsa produzione di piastrine (4, 9).

Il quadro clinico della leucemia mieloide acuta dipende anche dalla eventuale liberazione di mediatori chimici (citochine) da parte delle cellule leucemiche stesse. Si possono quindi manifestare dei sintomi generali, che sono secondari all'espansione della massa leucemica e alla liberazione di tali mediatori chimici dell'infiammazione: dolori alle ossa e ai muscoli, astenia o anche febbre non necessariamente correlata ad un processo infettivo. A tal proposito, tra i segni di esordio della patologia si rilevano quelli dell'anemia, eventuali infezioni ed anche manifestazioni emorragiche (4, 9). Si potrebbero presentare, anche se poco frequenti, dei casi di epatomegalia, splenomegalia, linfoadenomegalie e segni di interessamento cutaneo. Sono invece molto rari tutti quei segni di interessamento del sistema nervoso centrale e/o dei nervi cranici (4).

La fase di diagnosi viene svolta andando ad esaminare il sangue periferico ed il midollo osseo (4). Analizzando il sangue periferico, nello specifico si effettua la conta leucocitaria così da poter effettuare una identificazione del tipo di leucociti circolanti nel sangue (9).
Difatti nella leucemia mieloide acuta, una parte dei leucociti circolanti si identificano come blasti mieloidi (4).
L'esame del midollo osseo prevede invece l'analisi di materiale prelevato con agoaspirato, la cui cellularità risulta essere aumentata e si ha scomparsa del tessuto adiposo (4, 9). Si dimostra inoltre che vi è un'infiltrazione del midollo osseo superiore al 30%, con la quasi completa sostituzione da parte delle cellule leucemiche (4).

Grazie alla caratterizzazione morfologica, immunofenotipica ed immunoistochimica è possibile distinguere la leucemia mieloide acuta da quella linfoblastica acuta (10).

2.3 LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC):

La leucemia linfatica cronica è la forma di leucemia più frequentemente riscontrata nei paesi dell'Occidente e la quale risulta essere quella più comune nella popolazione adulta/anziana. Colpisce con maggiore prevalenza i soggetti di sesso maschile e l'età mediana di insorgenza si aggira intorno ai 70 anni (11).

Alla base di tale patologia vi è la proliferazione anomala di linfociti maturi, nella maggior parte dei casi di linfociti B, i quali risultano essere tumorali in quanto non completamente differenziati. Quindi, come per le precedenti forme leucemiche, anche la leucemia linfatica cronica è caratterizzata da una trasformazione neoplastica a livello della cellula madre che porta ad un' anormale sovrapproduzione di linfociti. Questi linfociti, non rispondenti ai normali stimoli fisiologici, si riproducono fino al loro accumulo dapprima nel midollo osseo, poi nel sangue periferico e negli organi linfatici (11).
La malattia però viene definita come "cronica" poiché si manifesta con una lenta evoluzione temporale (3). Nonostante ciò, quest'ultima è una malattia con andamento variabile: può rimanere stabile per anni o avere un esordio rapido (11).

Le cause che provocano l'insorgenza della leucemia linfatica cronica non sono chiare e note ma attualmente viene riconosciuta una forte relazione tra la malattia e l'esposizione a sostante chimiche come i pesticidi. Inoltre, è molto plausibile l'esistenza di una predisposizione di natura familiare (12).

Nella maggior parte dei casi, la malattia si presenta come asintomatica e la sua diagnosi riesce quando tramite delle analisi di controllo si riscontrano un aumento del numero di globuli bianchi (11).

La patologia viene quindi molto spesso diagnosticata per via del tutto accidentale e casuale. Tuttavia, esiste comunque una minoranza di persone che manifestano la malattia in modo attivo, momstrando segni di fatica, calo ponderale involontario, aumento di infezioni ma soprattutto presentano un ingrossamento dei linfonodi del collo, delle ascelle e dell'inguine ma anche di organi quali fegato e milza (11, 12).

A seconda del grado di ingrossamento dei linfonodi, del fegato e della milza, è possibile definire lo stadio e il grado di estensione della malattia (11). In tale valutazione, viene anche osservato il valore dell'emoglobina e del numero delle piastrine, in quanto se nel midollo osseo vi è un cospicuo numero di globuli bianchi accumulati, si ha come risultato una riduzione della produzione di globuli rossi e piastrine aventi come conseguenza la manifestazione dei tipici sintomi dell'anemia e piastrinopenia (12).

L'evoluzione clinica della leucemia linfatica cronica rimane però molto eterogenea; in alcuni casi la terapia viene subito accompagnata al momento della diagnosi, mentre in altre circostanze la malattia può rimanere talmente stabile da non richiedere alcuna azione di trattamento (11). Il comportamento della patologia è strettamente dipendente dalle caratteristiche biologiche delle cellule malate, ma nel complesso essa presenta un alto tasso di sopravvivenza rispetto alle altre tipologie (11).

2.4 LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC):

La leucemia mieloide cronica è una patologia relativamente rara, avente un'incidenza fra i 10 e 15 nuovi casi per milione di persone e la cui frequenza aumenta con l'età, tende ad insorgere infatti oltre ai 60 anni, colpendo maggiormente il sesso maschile (13).

La leucemia mieloide cronica è una malattia mieloproliferativa della cellula staminale emopoietica e nella quasi totalità dei casi è rappresentata dalla presenza di un marker cromosomico, chiamato come cromosoma Philadelphia (2, 13, 4).

Quest'ultimo è prodotto da un errato scambio di materiale genico tra il cromosoma numero 9 ed il 22 che porta quindi alla formazione di un nuovo gene ibrido, il gene BCR-ABL (2, 13, 14). Poiché il nuovo gene viene a formarsi all'interno di una cellula staminale emopoietica, le nuove cellule figlie proliferano in modo maggiore rispetto alle normali fino ad arrivare a colonizzare il midollo osseo (13).

La leucemia mieloide cronica è una malattia caratterizzata da un decorso trifasico, le cui fasi sono principalmente distinte dal numero di cellule immature presenti (4). Sono quindi previste:

- Fase cronica: la percentuale di cellule immature nel midollo osseo è inferiore al 5%. In tale fase i sintomi sono lievi o assenti (14).
- Fase accelerata: la percentuale di cellule immature aumenta tra il 10 e il 20% e il cui numero potrebbe non diminuire nemmeno con le terapie (14).
- Fase acuta: la percentuale di cellule immature è superiore al 20% e iniziano a diffondersi anche al di fuori del midollo osseo. Questa risulta essere una fase in cui la malattia si comporta in modo molto aggressivo, dura in media circa 6 mesi poiché refrattaria alle azioni della chemioterapia (14).

A differenza delle altre tipologie di leucemie o tumori, le cause che portano l'insorgenza di tale malattia non sono del tutto note (13). L'unico fattore per il quale è stata dimostrata una potenziale correlazione è l'esposizione alle radiazioni ionizzanti, di diverso tipo e diversa entità (radiazioni ambientali, lavorative, terapeutiche).

Inoltre, non viene riconosciuta alcuna predisposizione familiare (13).

Come accade per la leucemia linfatica cronica, anche per la leucemia mieloide cronica la diagnosi è del tutto occasionale. Infatti, durante un controllo di routine è possibile riscontrare un quadro ematologico compatibile con la malattia (4). Il quadro tipico è quello raffigurante un caso di leucocitosi alla quale andrà poi a seguire un esame citogenetico e molecolare (svolto su cellule estratte dal midollo), per la conferma di diagnosi tramite la dimostrazione della presenza del cromosoma Philadephia (13).

Data la lenta progressione della malattia, vi sono numerosi casi in cui questa non manifesta alcun sintomo al momento della diagnosi (13). Se presenti però questi risultano essere sintomi aspecifici, comuni a numerose altre patologie: spossatezza, febbre, calo ponderale involontario, dolore alle ossa e alle articolazioni (14). Come per le altre tipologie di leucemia, possono presentarsi anche i tipici sintomi di anemia, piastrinopenia ed anche epatosplenomegalia (4).

2.5 TERAPIA:

L'approccio terapeutico viene selezionato secondo diversi criteri e fattori, tra i quali (1):

- Condizioni cliniche del paziente;
- Età del paziente;
- Presenza di comorbilità:
- Tipologia di leucemia;
- Stadio e avanzamento della malattia;
- Eventuale presenza di infezioni al momento della diagnosi;

- Presenza di malattia al sistema nervoso centrale;

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico rivolto alle leucemie di natura acuta, l'obiettivo finale è quello di riuscire ad eradicare le cellule immature presenti in modo da poter ripristinare la fisiologica funzione di emopoiesi (5). Per le forme croniche invece, il trattamento rimane meno intensivo ed è rivolto principalmente a mantenere sotto controllo l'anomala proliferazione cellulare (1).

Inerente al metodo terapeutico delle leucemie di forma acuta, il programma di eradicazione della malattia consta di una fase di induzione ed a seguire di una fase di consolidamento (1, 4). La prima fase di tale trattamento è rivolta alla somministrazione di farmaci capaci di distruggere rapidamente le cellule leucemiche (1). Il raggiungimento di una remissione completa però non è sinonimo di totale guarigione e scomparsa della malattia, in quanto piccole quantità di cellule leucemiche possono persistere anche a seguito del trattamento (5). Alla fase di induzione sussegue quindi la fase di consolidamento, definita anche come fase di post-remissione, che vuole utilizzare farmaci simili a quelli usati nella prima fase ma con diversi dosaggi col fine mantenere la remissione completa il più lungo tempo possibile (1, 5). Nel caso della leucemia linfatica acuta, il ciclo di trattamento si completa anche con una fase di mantenimento, della durata di due anni, col fine di prevenire varie ricadute di malattia (7).

Si tiene presente che con la chemioterapia si instaura una cosiddetta fase di aplasia, in cui i valori di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine si riducono drasticamente, prima di iniziare il loro recupero (1). Tale fase è particolarmente sensibile in quanto espone il paziente a numerosi rischi di infezioni e sanguinamenti ed è per tale ragione che in affianco alla chemioterapia intensiva, si rende necessaria una terapia di supporto

rivolta alla prevenzione di tali complicanze (4).

Una remissione completa durevole per più di cinque anni può essere considerata come conferma di buona guarigione ma dove comunque permane un attento e periodico follow-up del paziente (4).

Nel contesto delle leucemie croniche invece, il trattamento risulta essere meno intensivo ma più duraturo rispetto a quello svolto per le leucemie acute (1). In linea generale però, il trattamento si differenzia a seconda della tipologia di leucemia da curare:

- Leucemia linfatica cronica: lo scopo di trattamento è principalmente palliativo, da iniziare solo in presenza di malattia sintomatica in quanto un trattamento precoce non risulta apportare alcun tipo di vantaggio nel controllo e nella sopravvivenza dalla malattia (12). L'approccio terapeutico quindi si è da sempre basato principalmente sull'utilizzo di farmaci chemioterapici, ai quali attualmente hanno iniziato ad associarsi anche tecniche di chemioimmunoterapia, ovvero tecniche di terapia che vogliono combinare l'uso dei farmaci chemioterapici con la funzione degli anticorpi monoclonali, ossia farmaci biologici altamente specifici per le cellule tumorali (1, 12).
- Leucemia mieloide cronica: la strategia terapeutica maggiormente adottata è quella che vuole utilizzare specifici farmaci antagonisti all'azione del gene BCR-ABL, di modo da poter eradicare il principale stimolo di riproduzione e sopravvivenza delle cellule leucemiche. In determinati casi si rende necessario anche il trattamento con chemioterapia (14).

  Per tutte le tipologie di leucemia, nei casi recidivanti e/o di prognosi negativa, si ricorre ad altre alternative terapeutiche come il trapianto di midollo osseo, conosciuto anche come trapianto di cellule staminali emopoietiche (1, 3).

2.5.1 TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO:

Il trapianto di midollo osseo si identifica come una procedura medica che consiste nella reinfusione per via sistemica di cellule staminali emopoietiche, generalmente a seguito di un regime di condizionamento, di modo da sopprimere il midollo osseo del paziente e sostituirlo con uno nuovo e sano. Tale procedimento si rende necessario in quanto ha come obiettivo l'infusione di nuove cellule staminali emopoietiche, localizzate per l'appunto nel midollo osseo, di modo da poter ripristinare la normale funzione di emopoiesi nel paziente candidato al trapianto (15).

A seconda della provenienza del midollo osseo, è possibile distinguere due principali tipologie di trapianto, ovvero il trapianto autologo ed il trapianto allogenico (4).

Nel trapianto autologo, il paziente si figura all'unisono sia come donatore che come ricevente. Questo accade in quanto viene direttamente prelevato il midollo osseo del paziente, il quale viene poi conservato per essere infine reinfuso nel soggetto, a seguito di un forte regime di condizionamento (4, 16). In alcuni casi, si rende necessario svolgere un opportuno trattamento alle cellule staminali emopoietiche prelevate, di modo da poter eradicare eventuali cellule maligne presenti (4). Questo procedimento viene svolto in quanto il principale limite del trapianto autologo, è il rischio di reinfusione di cellule malate, che possono andare a causare delle recidive della malattia nel paziente (4). In linea generale però, tale metodica di trapianto è alquanto vantaggiosa in quanto ad essa sono legati pochi effetti collaterali, in special modo vengono meno i problemi di compatibilità donatore-ricevente (16).

Il trapianto allogenico invece, consiste nella infusione di cellule

staminali emopoietiche provenienti da un donatore sano, consanguineo o non consanguineo, compatibile con il donatore. Anche per tale metodica di trapianto, il paziente viene preparato con un regime di condizionamento, utile per accogliere le nuove cellule staminali emopoietiche (4, 17). Requisito fondamentale è quindi l'elevata compatibilità tra donatore e ricevente, in modo da poter minimizzare le frequenti complicanze dovute al trapianto (4, 17).

Nonostante la terapia trapiantologica sia diventata infatti una procedura integrata per la cura di numerose malattie ematologiche, al suo seguito possono comunque presentarsi dei fenomeni avversi, primo tra tutti il rischio di rigetto (4). Con quest'ultimo infatti, si fa riferimento ad un fenomeno immunologico per cui il sistema immunitario del ricevente attacca il nuovo midollo osseo, in quanto riconosciuto come estraneo. Il rigetto può essere di conseguenza visto come fallimento nel recupero della funzionalità emopoietica, oltre che essere possibilmente fatale per il paziente (4, 18).

In caso di trapianto allogenico, vi è invece possibilità di incombere in una particolare forma di rigetto denominata come malattia del trapianto verso l'ospite, conosciuta anche coome Graft Versus Host Disease (GVHD) (4, 18). In questa forma di rigetto, le cellule del sistema immunitario del donatore vanno ad attaccare l'organismo del paziente ricevente in quanto visto come corpo estraneo, causando così il risultato fallimentare del trapianto (4).

I regimi di condizionamento utilizzati sfruttano l'uso di chemioterapici, oppure si basano sugli effetti della radioterapia tramite tecnica di irradiazione corporea totale (Total Body Irradiation T.B.I) (19).

3. TOTAL BODY IRRADIATION (T.B.I):

3.1 INTRODUZIONE ALLA METODICA E ASPETTI CLINICI:

L'Irradiazione Corporea Totale, meglio conosciuta con la forma anglosassone di Total Body Irradiation (T.B.I), viene usata come parte integrante del regime di condizionamento per trapianti di cellule staminali emopoietiche (20).

Le prime applicazioni della T.B.I iniziano subito dopo un decennio dalla scoperta dei raggi X, quando per l'appunto nel 1907 il biofisico tedesco Friedrich J. Dessauer pubblicò il primo report su questa nuova tecnica che prevedeva un'irradiazione omogenea dell'intero corpo (21). Venne descritta per la prima volta come "bagno di raggi X" (figura 1) ed indirizzato a pazienti malati di linfoma o da neoplasia solida disseminata, consisteva nell'irradiare il paziente in posizione supina attraverso tre sorgenti radiogene a bassa tensione ed attive simultaneamente.

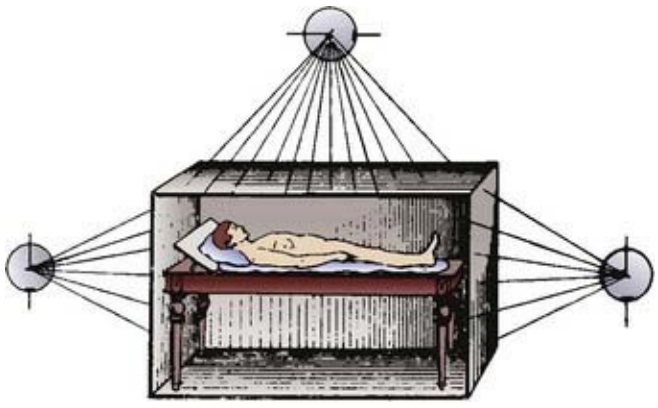


Figura 1. Dimostrazione di Dessauer della tecnica T.B.I

Il successo iniziale della T.B.I ottenuto in Europa, ne portò il suo sviluppo anche negli Stati Uniti, dove nel 1932 con l'applicazione della medesima tecnica presso il Memorial Hospital di New York, si ebbero numerosi risultati promettenti nell'ambito del trattamento dei linfomi e della leucemia linfatica cronica (21).

Nel corso della storia, con l'evoluzione tecnologica dei diversi apparati radioterapici e con l'introduzione della chemioterapia per la cura delle neoplasie, si ebbe un progressivo abbandono della tecnica T.B.I come metodica di trattamento, conseguente soprattutto ai diversi effetti collaterali emergenti in special modo a livello polmonare (20).

In seguito però, con l'inserimento dei nuovi acceleratori lineari in radioterapia, attraverso i quali si è reso possibile modificare variabili responsabili della dose erogata al paziente e con la progressione nelle conoscenze di radiobiologia ed immunologia, si è ripreso lo studio e l'utilizzo della metodica T.B.I in campo clinico (22).

Intorno al 1970 infatti, venne dimostrata la sua efficacia nel trattamento di emolinfopatie quali linfomi e leucemie (22, 23).

Ad oggi infatti, il beneficio dell'uso e dell'integrazione della T.B.I nei programmi trapiantologici viene rappresentato dal suo ruolo addizionale e supportivo alla chemioterapia, nell'ottica di poter ridurre il numero di cellule neoplastiche in via preventiva al trapianto.

Quindi, il principale compito della T.B.I è sicuramente l'eradicazione totale o parziale dei diversi cloni leucemici, i quali risultano essere estremamente sensibili alle radiazioni (20).

Questo è permesso, in quanto la radioterapia ha la capacità di indurre un danno letale, sub-letale o potenzialmente letale alle cellule ed in tutte le fasi del ciclo cellulare (G1, S, G2, M) o anche in fase di quiescenza (G0), grazie al maggior potere di penetrazione delle radiazioni rispetto

ai farmaci antineoplastici (20, 21).

L'azione oncologica della T.B.I viene anche ampliamente sfruttata in quanto con le radiazioni è possibile raggiungere e trattare organi "santuari", quali testicoli e sistema nervoso centrale, ovvero distretti corporei in cui normalmente è difficoltoso ottenere una sufficiente concentrazione di farmaci chemioterapici, per la distruzione delle cellule leucemiche.

L'apoptosi radioindotta è sicuramente il fenomeno radiobiologico più importante conseguente all'utilizzo di tale metodica (20, 21).

Inoltre, nel contesto di regime di condizionamento per l'avvio al trapianto, la T.B.I svolge un importante ruolo immunosopressivo sul ricevente, di modo che riducendo l'attività del sistema di difesa dell'organismo, è possibile minimizzare i diversi effetti collaterali che seguono al trapianto, quali rischio di rigetto o l'insorgenza della GVHD.

In sintesi, la T.B.I usata nel condizionamento per il trapianto di midollo osseo, si propone tali obiettivi:

- Efficace effetto immunosoppressivo tale da permettere uno stabile attecchimento del midollo osseo trapiantato, riducendo le possibilità di recidive;
- Riduzione del numero di cellule leucemiche presenti nell'organismo
- Decremento della popolazione delle cellule emopoietiche sane per far accogliere le nuove cellule infuse con trapianto (20).

3.2 PROTOCOLLO TERAPEUTICO:

Il volume bersaglio di trattamento della T.B.I è rappresentato dall'intero organismo del paziente, compresa anche la cute (20).

Le dosi che vengono impiegate nella T.B.I, associata alla chemioterapia, presentano a volte il pericolo di superare la tolleranza di organi a rischio, quali ad esempio il cristallino ed il polmone che risulta essere l'organo critico per eccellenza, in quanto più suscettibile a tossicità; infatti la polmonite interstiziale è stata una delle principali complicanze fatali della T.B.I quando somministrata nei programmi di trapianto (20).

Il problema primordiale che si riscontra nei trattamenti con T.B.I, è quindi legato all'insorgenza di eventuali effetti tardivi che iniziano a comparire a distanza di settimane o anni dal trattamento (20, 21).

Per quanto riguarda gli effetti di tossicità acuta, il tessuto dose-limitante selezionato è quello intestinale (20). Di conseguenza, in un protocollo di trattamento con T.B.I, la prescrizione della dose deve essere calcolata all'emispessore dell'addome. Opzionale può risultare la prescrizione della dose ad altri organi critici quali gonadi e rene (20).

Nella prescrizione di dose deve essere compreso il frazionamento di essa, devono quindi essere riportati il valore della dose singola e totale ed il rateo di dose (20).

Con l'introduzione di trattamenti frazionati e dell'uso di un basso dose-rate nella T.B.I, si è riusciti ad ottenere come risultato un miglioramento dell'indice terapeutico, ovvero del rapporto tra la potenziale tossicità della tecnica e la sua capacità curativa.

Nonostante la grande varietà di schemi di trattamento adottati negli ultimi 30 anni però, ad oggi l'iperfrazionamento della dose risulta essere l'approccio più in uso e tra i tanti schemi esistenti quello di maggiore frequenza di utilizzo è lo schema di Seattle (20), il quale prevede una somministrazione di 2 Gy a frazione per due volte al giorno con intervallo minimo di 6 ore tra le sedute, da ripetere per tre giorni

consecutivi per una dose totale di 12 Gy e dove la dose al polmone dovrebbe essere contenuta al 75-85% della dose totale (20, 22).

Altro parametro significativo nel corso del trattamento è il dose-rate, ovvero la quantità di radiazione erogata nell'unità di tempo, la quale può assumere valori che vanno dai 10 ai 50 cGy/min. Viene infatti anche considerato il dose-rate in quanto esso influenza i diversi effetti biologici delle radiazioni, che si scatenano all'interazione con le cellule e con i tessuti dell'organismo (20).

Attualmente invece, il crescente interesse per l'impiego della T.B.I è seguente alla possibilità di poterla utilizzare nel campo della oncoematologia secondo tre diverse modalità, differenziate a seconda della propria finalità e della dose da erogare (21):

- T.B.I *mieloablativa:* vengono somministrate dosi sopraletali (7÷15,75 Gy) in associazione a chemioterapia, come regime di condizionamento per pazienti candidati a trapianto di cellule staminali emopoietiche (20, 21, 23).
- T.B.I *non mieloablativa*: vengono erogate basse dosi (≤ 2 Gy) in monoseduta, come regime di condizionamento per pazienti candidati a trapianto di età avanzata (> 55 anni) o pazienti trapiantati ma recidivanti (20, 21, 24).
- T.B.I *citoablativa a basso dosaggio*: vengono somministrate basse dosi (1 – 1,5 Gy) con regime frazionato per il controllo di pazienti affetti da leucemie linfatica cronica (20, 21, 25).

Nonostante le differenti modalità di uso della tecnica T.B.I, punto focale nella programmazione del protocollo da adottare viene rappresentato dal rischio di insorgenza di effetti collaterali acuti, subacuti e tardivi (21).

I primi sintomi di natura acuta iniziano a manifestarsi dopo la

somministrazione di circa 3 Gy sottoforma di nausea, vomito, diarrea, la cui insorgenza è direttamente proporzionale alla percentuale di dose totale assorbita. In concomitanza possono insorgere anche cefalea, febbre e spossatezza (20, 21). Dopo 8-12 ore possono manifestarsi problemi dermatologici ed anche tumefazioni doloranti a livello delle ghiandole parotidi e sottomandibolari, accompagnati da secchezza delle fauci e mucosite con odinofagia (20, 21).

Quando si iniziano a manifestare sintomi a distanza di mesi o anni dal trattamento si può parlare di tossicità subacuta o tardiva (tabella 1) (21).

Effetto	**Incidenza**
Insufficienza renale (sindrome emolitica/uremica, necrosi tubulare acuta, nefropatia acuta)	5-15%
Polmonite interstiziale	5-15%
Cataratta	4-22%
Ritardo della crescita	40-90%
Ritardo puberale	40-60%
Amenorrea definitiva	90%
Sterilità maschile	95%
Malattia veno-occlusiva epatica	<5%
Deficit cognitivi	<20%
Tossicità neurologica	<5%
Ipotiroidismo	
compensato	25-43%
manifesto	3-13%

Tabella 1. Principali effetti collaterali subacuti e tardivi più frequenti e loro incidenza, dopo trattamento con T.B.I

Effetto cardine della tossicità subacuta è rappresentato dal quadro clinico di polmonite interstiziale, spesso accompagnato da una sovrapposizione di agenti infettivi. Con un'incidenza che oscilla tra il 5-15%, tale percentuale tende a minimizzarsi se la dose assorbita dai polmoni si contiene entro il limite stabilito (26). Dal punto di vista istopatologico infatti, tale polmonite è conseguente ad un'irritazione

tissutale radioindotta che porta ad un suo ispessimento, con successiva evoluzione in fibrosi polmonare (26). Di conseguenza, al fine di ridurre la dose totale al polmone viene utilizzata, in corso di T.B.I, una schermatura in piombo su ambedue i polmoni (20, 21).

Nel momento in cui gli effetti collaterali compaiono dopo più di 100 giorni dal trattamento di irradiazione, si parla allora di tossicità tardiva. La complicanza più frequente come effetto tardivo è la cataratta, il cui sviluppo inizia da 3 a 6 anni dopo trattamento e dove l'incidenza diminuisce se è stato utilizzata T.B.I frazionata o monodose ma a basso dosaggio (20, 21).

Possono altresì insorgere problemi a carico del parenchima epatico e del condotto biliare ma anche a livello del parenchima renale, nel quale può scatenarsi un quadro di insufficienza renale. Altri effetti collaterali molto comuni sono rappresentati dall' insorgenza di disfunzioni alle gonadi a cui poi ne consegue l'infertilità del paziente (20).

Infine, un ulteriore effetto collaterale tardivo può essere rappresentato dalla comparsa di secondi tumori, in quanto una dose totale di T.B.I maggiore a 10 Gy è stata correlata all'aumento di tale incidenza (20).

3.3 ASPETTI TECNICI E FISICI:

Come metodica, la T.B.I presenta una serie di particolarità che la portano a differenziarsi dalle altre tipologie di trattamenti radioterapici convenzionali (21):

- La grande estensione del volume da trattare, avente forti disomogeneità;
- La presenza di numerosi organi a rischio, sui quali potrebbe

eccedere la dose prescritta a causa delle disomogeneità;

- La geometria di irradiazione, in cui le condizioni di diffusione della radiazione sono significativamente diverse da quelle dei trattamenti convenzionali;
- Il particolare set-up e immobilizzazione del paziente.

Secondo tutti i punti citati, vi è la necessità di sviluppare una metodica di lavoro ideale nel rispetto di tali condizioni, ma nonostante l'impiego di T.B.I ad alte dosi da oltre 30 anni, tutt'oggi non esiste ancora una tecnica ottimale e comune ai numerosi centri di radioterapia (20, 21). Nonostante ciò, secondo uno studio [*Giebel et al, T.B.I Techniques in Current Clinical Practice (2014)*], la maggior parte dei centri europei sono più propensi ad utilizzare nel loro lavoro un unico campo aperto statico di irradiazione rispetto a tecniche più complesse che vanno dall'uso di più isocentri alla intensità modulata (IMRT) (tabella 2).

Technique	No. of Fields per Fraction	No. of Patient Positions per Fraction	No. of Centers (%)
Patient in 1 field	2	2	36 (64.3)
	4	4	5 (8.9)
Multiple isocenters	—	—	6 (10.7)
Moving strips	—	—	2 (3.6)
Segmented fields	12	2	1 (1.8)
SSD (3 parts)	6	2	1 (1.8)
Sweeping beam	10	2	1 (1.8)
Moving couch	2	2	1 (1.8)
Patient in 1, 2, or 3 fields	2-6	2	1 (1.8)
Patient sitting (A) or laying (B)	(A) −1 (B) −2	(A) −1 (B) −2	1 (1.8)
Individual approach[a]	—	—	1 (1.8)

Abbreviation: SSD, source-to-surface distance.
[a] A combination of "patient in 1 field" (4 fractions; 2 fields per fraction and 2 patient positions per fraction) followed by "segmented fields" (2 fractions; 6 fields per fraction and 1 patient position per fraction).

Tabella 2. Tecniche di T.B.I adottate nei centri europei.

Per ogni tecnica adottata, rimane comunque invariato l'obiettivo di ottenere una distribuzione di dose uniforme sull'intero corpo, con variazioni accettabili se comprese tra ± 10% rispetto al valore di dose dato al punto di riferimento (20, 27).

In relazione a tale scopo, nel tempo sono state proposte e sviluppate diverse tecniche come quelle a 2 e 4 campi contrapposti con grande distanza fuoco-paziente, oppure tecniche con campi in movimento o quelle con campi contigui (21). Attraverso tali tecniche, specie quella dei campi contrapposti, è previsto l'uso simultaneo di più sorgenti oppure viene utilizzata una singola sorgente dove però vi è lo spostamento del paziente con il proprio sistema di contenzione, al fine dunque di poter irradiare l'intero volume corporeo (figura 2) (21).

Attualmente, l'opzione più diffusa è quella utilizzante campi antero-posteriori (AP) e postero-anteriori (PA) per avere una maggiore omogeneità della dose e permettere un agevole posizionamento delle schermature polmonari (21).

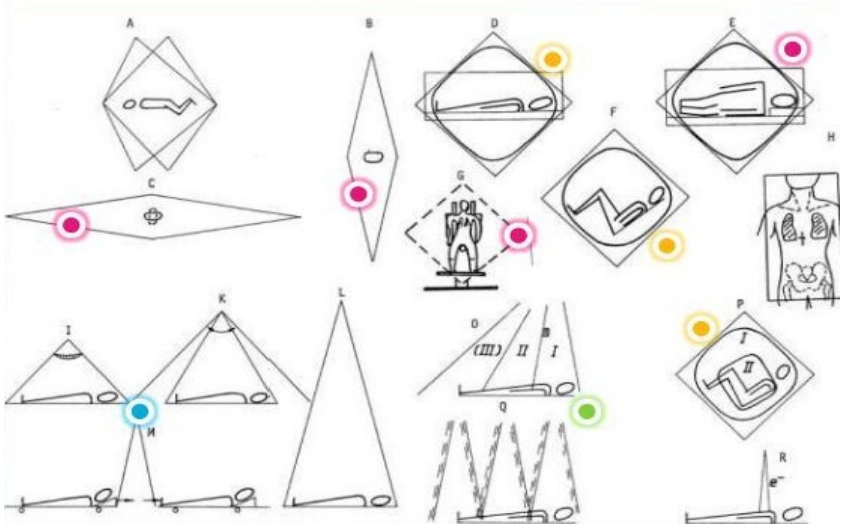


Figura 2. Diverse tecniche T.B.I, in rosso tecnica AP/PA – in giallo tecnica laterali – in verde tecnica a campi multipli- in blu tecnica a traslazione.

Con la tecnica di trattamento di irradiazione AP-PA, la preferenza di lavoro più diffusa è quella utilizzante grandi campi, ottenuti attraverso la rotazione di 90° della testata dell'acceleratore ed assieme la rotazione di 45° del collimatore (figura 3), così da poter sfruttare la diagonale del campo ed includere più facilmente il perimetro corporeo del paziente. In base alle condizioni del bunker, è prevista una distanza fuoco-paziente contenuta tra i 3 e i 6 metri, di modo che sfruttando la geometria divergente del fascio di radiazioni (figura 4), è possibile comprendere e trattare l'intero volume corporeo (20).

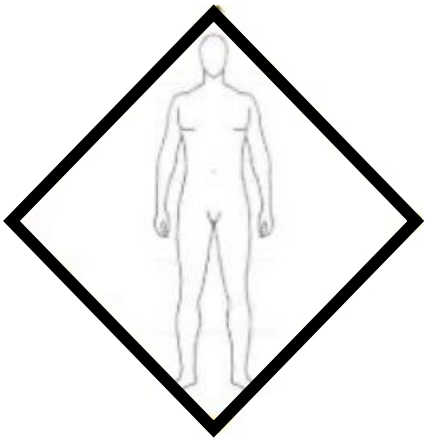


Figura 3. Rotazione collimatore a 45°.

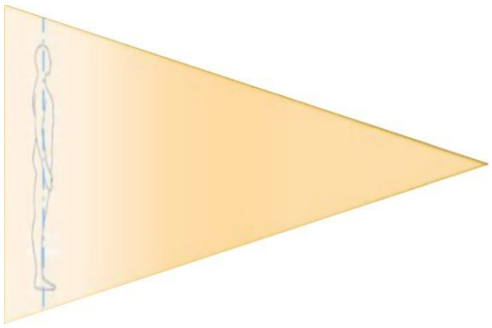


Figura 4. Distanza fuoco-paziente elevata.

La scelta della tecnica di irradiazione è generalmente determinata dalle condizioni locali del centro radioterapico, comunque devono rientrare nei limiti di specifici requisiti per il trattamento (28):

- Fasci di radiazione: vengono utilizzati fasci di fotoni prodotti da acceleratori con energia nominale compresa tra i 4 – 25 MV. In quanto vengono utilizzate energie elevate per il trattamento, durante il procedimento viene utilizzato un caratteristico spoiler in plexiglass al fine di poter superficializzare la dose (20);

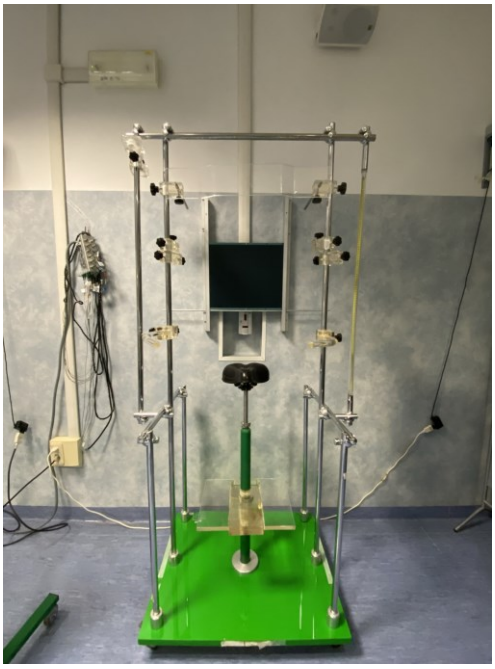
- Rateo di dose assorbita: può variare da alcuni cGy/min a decine di cGy/min in base alla distanza di trattamento (20);
- Dimensioni del campo e del bunker: data la disponibilità di campi di trattamento con dimensioni di campo pari a 40 x 40 cm^2, si vuole ruotare la testata dell'acceleratore a 90° ed il collimatore a 45°. Il paziente viene posizionato ad una distanza elevata (dai 3 ai 6 m), in base alle dimensioni massime del bunker (20).
- Sistemi per il posizionamento del paziente: vengono presi fortemente in considerazione le condizioni del paziente al fine di poter adottare posizioni specifiche in relazione al sistema di immobilizzazione usato. Possono infatti essere adottate come posizioni di trattamento: decubito prono, supino, laterale, in ortostatismo o in posizione seduta (tabella 3). I principali criteri di scelta tra queste diverse posizioni sono il comfort del paziente durante il trattamento e le disponibilità nell'uso di mezzi come spoiler, schermi e compensatori (20, 29).

Posizione paziente	Vantaggi e indicazioni	Svantaggi
Supina/prona	Confortevole e riproducibile, indicata per pazienti pediatrici soprattutto quelli che devono essere sedati	Difficoltà di posizionamento di schermi e compensatori
Eretta	Utile per trattamenti frazionati e facile nel posizionamento di compensatori e schermi	Difficile mantenimento posa per lungo tempo, forte instabilità del paziente
Seduta/ semiseduta	Usata in trattamenti frazionati, facile nel posizionamento di compensatori e schermi	Difficile mantenimento posa per lungo tempo, forte instabilità del paziente
Decubito laterale	Confortevole e riproducibile, possibile mantenerla a lungo e quindi usarla anche in trattamenti monoseduta. Facile nel posizionamento di compensatori e schermi.	Accurata e precisa verifica per la posizione degli schermi.

Tabella 3. Diverse posizioni per irradiazione in T.B.I.

4. **MATERIALI E METODI**:

Foto 1. Struttura per trattamento.



La SOD di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche adotta per la T.B.I la metodica che prevede il trattamento del paziente in posizione semiseduta.

Il paziente viene posto su di una struttura costruita ad hoc (foto 1), la quale risulta essere personalizzabile a sua misura. L'intero sistema presenta infatti degli appositi sostegni regolabili, tra i quali un sedile, una pedana, dei manubri e un presidio di appoggio per la testa.

Essi vengono quindi regolati in base alle comodità del paziente, ma in special modo in base alle diverse indicazioni per la dosimetria:

- Il paziente deve essere completamente all'interno del campo di trattamento;
- L'emispessore del paziente deve essere posizionato a distanza di 360 cm dalla sorgente (foto 2).

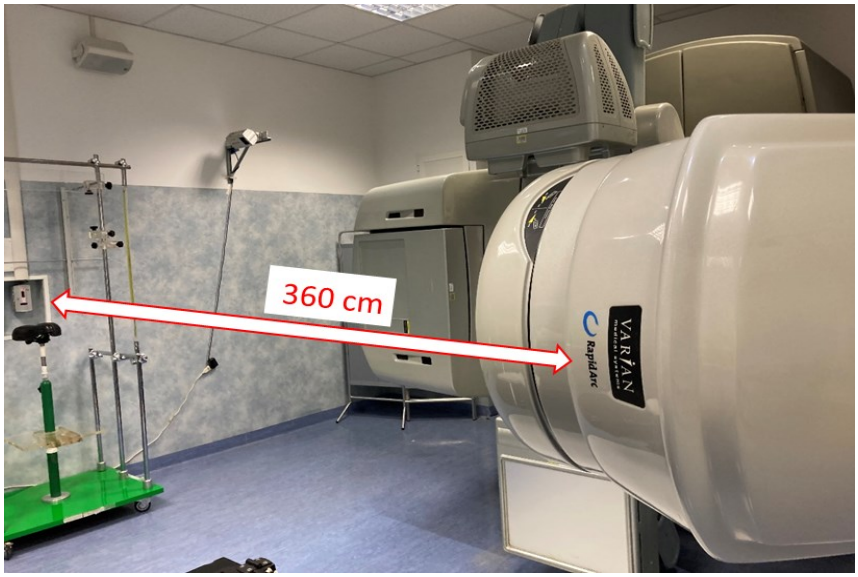


Foto 2. Distanza tra sorgente e paziente.

L'emispessore del paziente, all'altezza dell'ombelico, è un indicatore fondamentale per il trattamento in quanto con esso si determina le unità monitor da impostare sul LINAC, per garantire la prescrizione di dose per frazione. Le Unità Monitor (UM) sono da erogare per metà in direzione antero-posteriore e per metà in postero-anteriore.

L'intero iter terapeutico viene suddiviso in due fasi:

1. Fase di simulazione
2. Fase di trattamento.

4.1 FASE DI SIMULAZIONE:

La pianificazione di trattamento inizia con lo studio del set-up del paziente, affinché si possa trovare una posizione confortevole ma che al contempo sia riproducibile e vada a rispettare le diverse indicazioni

dosimetriche. Con l'impiego di laser dedicati presenti nel bunker, si effettua la ricerca del set-up secondo tali passaggi:

1. Regolazione del sellino in altezza, in modo che l'ombelico sia in corrispondenza del centro del campo di trattamento (foto 3);
2. Regolazione in altezza della pedana di modo che il paziente non rimanga con le gambe flesse e in modo tale che i piedi siano interamente compresi nel campo luminoso;
3. Posizionamento del sistema di immobilizzazione affinché l'emispessore del paziente, all'altezza dell'ombelico, risulti distante 360 cm dall'isocentro (foto 3);
4. Regolazione dei manubri di sostegno, a seconda delle comodità del paziente;
5. Regolazione del presidio di appoggio del capo affinché i laser T.B.I corrispondano a livello del padiglione auricolare;
6. Esecuzione di due tatuaggi in corrispondenza della linea mediale del paziente, a livello sternale in proiezione AP e a livello della colonna vertebrale in proiezione PA;
7. Posizionamento dei reperi metallici in corrispondenza dei tatuaggi precedentemente eseguiti (foto 4);
8. Esecuzione radiografia polmonare;
9. Misura dei diversi spessori del paziente (testa, collo, torace, addome all'altezza dell'ombelico).

Foto 3. Centratura all'emispessore

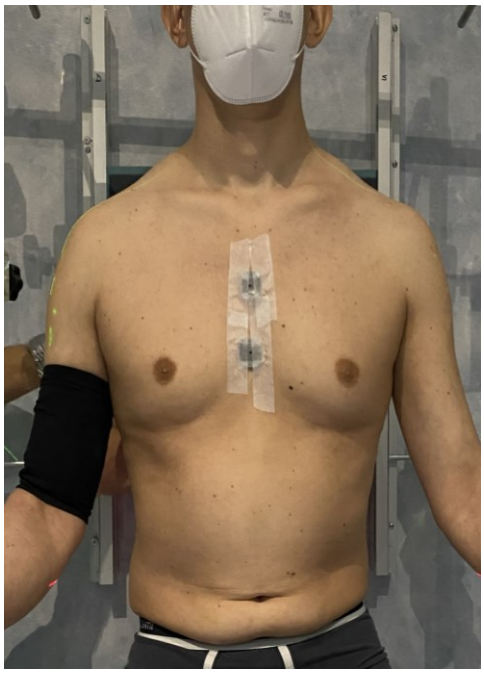


Foto 4. Posizionamento reperi metallici sui tatuaggi sternali

La fase di simulazione è sicuramente contraddistinta dall'esecuzione di una radiografia del torace, effettuata solamente dopo aver confermato il set-up del paziente. Questa viene poi contornata manualmente in modo tale da poterne poi ricavare delle schermature polmonari, totalmente personalizzate a seconda dell'anatomia del soggetto (foto 5).

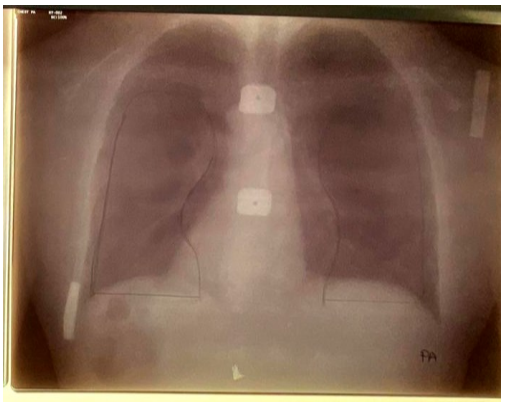


Foto 5. Radiografia con disegno dei contorni polmonari e schermature ricavate.

Le schermature polmonari, realizzate in una lega piombo (Cerrobend), poiché non sono applicate direttamente a contatto con il paziente, vengono realizzate in scala di modo che possano andare a sfruttare l'effetto geometrico d'ingrandimento del fascio di radiazioni, così da riuscire a proteggere l'organo attraverso la loro proiezione.
La fase di simulazione si conclude con una scansione TC del torace (foto 6), in maniera da ricavare le informazioni attinenti per il calcolo dello spessore delle schermature polmonari.

Foto 6. Scansione TC del torace e misura degli spessori.

4.2 FASE DI TRATTAMENTO:

Nella SOD di Radioterapia dell'ospedale di Ancona, il trattamento viene eseguito su LINAC 21EX VARIAN ad energia di 6 MV, attraverso tecnica a due campi contrapposti (AP-PA), con grandezza di

campo pari a 40 x 40 cm^2, gantry ruotato di 90° e assieme collimatore ruotato di 45°.

In caso di trattamento T.B.I con intento mieloablativo, viene somministrata una dose di 12 Gy per 2 frazioni giornaliere, distanziate a 6 ore l'una dall'altra, a 2 Gy ciascuna, per un totale di 6 sedute complessive in 3 giorni, rispettando il limite di dose-rate di 10 cGy/min. Ogni frazione viene erogata in tre intervalli distinti, di modo da conferire tempo di riposo al paziente tra un intervallo ed il seguente.

La dose massima erogabile al polmone è di 8 Gy e sono considerate valide variazioni comprese tra ± 10% rispetto alla dose calcolata al punto di prescrizione (28).

Al momento del trattamento, il paziente viene sistemato secondo la posizione accuratamente studiata in fase di simulazione.

Durante il trattamento, viene impiegato uno schermo in plexiglass con spessore di 2 cm, posto tra la sorgente ed il paziente, avente come obiettivo quello di superficializzare la dose in modo da poter trattare anche i primi millimetri di cute. Lo spoiler in PMMA viene anche usato per il posizionamento delle schermature polmonari (foto 7), poste all'altezza dei tatuaggi eseguiti durante la simulazione.

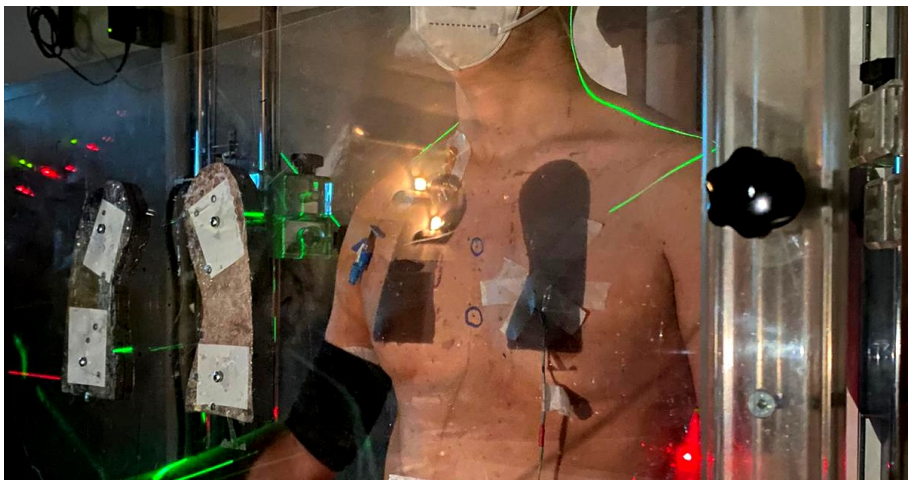


Foto 7. Schermature polmonari posizionate sullo spoiler.

Per verificare il corretto posizionamento delle schermature polmonari rispetto al paziente, prima dell'erogazione del trattamento, viene effettuata una radiografia all'altezza del torace.

Generalmente la prima parte di ogni frazione viene somministrata partendo dalla posizione antero-posteriore e concludendosi poi con la posizione postero-anteriore (foto 8).
Pertanto, a metà circa trattamento è prevista la collaborazione del paziente per cambiare lato di appoggio.

Foto 8. Paziente in posizione postero-anteriore.

4.2.1 DOSIMETRIA *IN VIVO*:

In corso di trattamento, viene svolta la dosimetria *in vivo*.
Questa viene effettuata col fine di garantire un'accurata irradiazione corporea mantenendosi entro i limiti di tolleranza dosimetrica.

La dosimetria *in vivo* infatti, si prefigge come scopo quello di monitorare costantemente la dose assorbita al punto di prescrizione e agli organi critici.

In regime mieloablativo, la dosimetria *in vivo* garantisce inoltre l'appropriatezza dello spessore delle schermature polmonari stimata dopo la fase di simulazione.

Le azioni correttive derivante dal monitoraggio della dosimetria *in vivo,* possono riguardare la modifica durante il trattamento delle UM da erogare o una variazione dello spessore delle schermature polmonari.

Nella realtà lavorativa di Ancona, la strumentazione per la dosimetria *in vivo* della SOD di Fisica Sanitaria comprende un sistema di diodi Scanditronix EDP-10, specifici per energie tra 4MV e 8MV. La lettura all'emispessore del paziente viene eseguita posizionando una coppia di diodi sulla pelle del paziente all'altezza dell'ombelico; un diodo misura la dose all'ingresso e l'altro all'uscita del fascio di radiazione.

Analogamente, nel regime mieloablativo, un'altra coppia di diodi è posizionata sulla pelle dietro le schermature polmonari, all'ingresso e in uscita del paziente, in punti opportunamente scelti in base alle radiografie polmonari acquisite in fase di simulazione (foto 9).

La dose all'emispessore viene stimata facendo la semplice media aritmetica delle letture dei due diodi accoppiati in ingresso e uscita dal paziente.

Foto 9. Diodi in uscita all'altezza del polmone e addome.

L'affidabilità della lettura dosimetrica è garantita dalla procedura di calibrazione dei diodi in condizioni T.B.I., adottata prima di ogni trattamento dalla SOD di Fisica Sanitaria. Nei trattamenti T.B.I, è possibile che le principali deviazioni dalle condizioni di riferimento riguardano:

- la variazione di dose-rate e di qualità del fascio per il diodo in ingresso dovuto alla presenza delle schermature polmonari;
- la variazione di dose rate e di scattering per il diodo in uscita dovuto alla variazione di spessore;
- la temperatura dei diodi.

È possibile quindi che vi sia un errore sulla misurazione, influenzato dall'incertezza intrinseca della misura con i diodi.

Per le finalità del presente lavoro, la stima dell'uniformità della dose a corpo intero è stata condotta posizionando ulteriori coppie di

diodi in entrata e in un'uscita al livello della fronte, del collo, dei gomiti, dei polpacci e delle caviglie del paziente.

Per lo svolgimento di tale verifica, sono stati selezionati due pazienti tra quelli più collaborativi e propensi alla partecipazione, rappresentativi delle tipologie di paziente a corporatura "esile" e l'altro a corporatura "robusta".

L'incertezza sulla misura della dose all'emispessore del paziente può essere stimata intorno al 5%, considerando come possibili fonti di errore la discrepanza tra le condizioni di irraggiamento e quelle di calibrazione (per qualità del fascio, dose rate, scattering...) e l'approssimazione introdotta dal metodo di calcolo usato (i.e. formula della media aritmetica).

5. **RISULTATI**:

La dose misurata (Gy) *in vivo* per entrambe le tipologie di pazienti, al fine di verificare l'uniformità di dose a corpo intero, è riportata nella Tabella 4.

Corporatura paziente	Testa	Collo	Gomito	Polpaccio	Caviglia
Esile	2,1 Gy	2,3 Gy	2,4 Gy	2,0 Gy	2,4 Gy
Robusto	2,3 Gy	2,5 Gy	2,7 Gy	2,0 Gy	2,4 Gy

Tab 4. Dose in Gy misurata *in vivo* all'emispessore, a diverse altezze del paziente. L'errore sulla misura è stimato entro il 5% del valore misurato.

Per entrambe le tipologie di pazienti, la dose misurata al punto di prescrizione a fine ditrattamento, è risultata corrispondere entro il 3% a quella prescritta di 2 Gy/frazione.

Dalla Tabella 4, si osserva che le porzioni corporee studiate presentano una variazione di dose piuttosto significativa rispetto alla dose prescritta. I diodi posizionati, hanno rivelato una variazione di dose maggiore anche del 20% a livello di gomiti e caviglie.

Altresì, si osserva che il paziente robusto, rispetto a quello esile, riceve una maggiore dose a livello delle estremità più esili del corpo (collo, gomito, caviglia), a causa delle forti diversità di spessore delle differenti sezioni anatomiche in paragone all'addome, ovvero rispetto al punto di prescrizione. Inoltre, si menziona che nonostante le specifiche istruzioni dettate al paziente, esisite sempre la possibilità di movimento durante il lungo tempo di trattamento, che potrebbe influenzare ulteriormente la variazione della dose misurata.

6. **DISCUSSIONE**:

Secondo la specifica metodica riportata, lo scopo del lavoro è stato quello di misurare l'uniformità di dose in coerenza con lo spessore del volume trattato, andando a misurare nello specifico la distribuzione dosimetrica a livello delle sezioni corporee a minor spessore, confrontandole in un paziente esile e in un paziente robusto entrambi sottoposti a trattamento T.B.I.

Dal punto di vista dosimetrico, si nota chiaramente che la mancata possibilità di utilizzo di compensatori per tali aree corporee a minor spessore, ne fanno evidenziare una significativa disomogeneità di distribuzione di dose al loro livello. La problematica è tanto più significativa quanto più robusto risulti essere il paziente. Tale affermazione, è giustificata al fatto che per questi pazienti, a parità di dose di prescrizione è necessaria l'erogazione di un livello di UM più elevato, andando a discapito delle estremità corporee più sottili.

Oltre allo studio dosimetrico, un'attenta osservazione della tecnica di trattamento assieme al sistema di immobilizzazione dedicato, ha messo accuratamente in evidenza ulteriori limiti legati alla metodica.

Il limite principale è rappresentato dalla scomodità della posizione, sostenuta di conseguenza dal poco comfort del paziente nel mantenerla, con il conseguente rischio di incertezza nel posizionamento, data la difficoltà di riproduzione della posizione. A quest'ultimo, si aggiunge anche la difficoltà del paziente nel preservare la posa richiesta, una volta posizionato, durante tutto il tempo di delivery del trattamento.

In considerazione della fragile condizione del paziente trattato, subentra anche la preoccupazione per la sua sicurezza dovuta per l'appunto dall'instabilità della posizione e dal forte sforzo richiesto nel conservarla.

7. **PROSPETTIVE FUTURE**:

Con l'obiettivo di voler migliorare l'intero iter di trattamento ma in special modo la dosimetria del paziente, sono state introdotte delle novità nel centro di radioterapia, pronte per essere avviate.

È stato infatti acquistato un sistema per il posizionamento del paziente in decubito laterale. Si tratta infatti di un lettino mobile motorizzato che permette di comandare l'escursione verticale del piano di appoggio al fine di allineare il paziente con l'asse centrale del fascio. Il piano è costituito di materiale plastico e non presenta parti metalliche in diretto contatto con il corpo.

Il sistema può essere incanalato su binari fissati al pavimento per mantenere il corretto allineamento senza l'ausilio di indicatori di posizione esterni, ovvero dei laser dedicati installati nel bunker.

Lo spoiler di PMMA viene appoggiato e quindi fissato al lettino, a sua volta bloccato nella posizione desiderata tramite opportuni fermi, in modo che l'intero sistema lettino-spoiler risulti quindi rigidamente bloccato.

Con il nuovo sistema di trattamento, aumenta la compliance del paziente, non più forzato a mantenere una posizione poco confortevole. Il confort in posizione di decubito laterale può essere migliorato con l'accorgimento adottato dall'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano, che prevede la presenza di un incavo dove accogliere il braccio di appoggio del paziente. In questo modo, il braccio di appoggio non risente del peso del paziente stesso rendendo la posizione meno scomoda da mantenere e quindi anche più facilmente riproducibile (foto 10).

Al fine di massimizzare stabilità e riproducibilità della posa, il paziente potrà essere ulteriormente immobilizzato con sistema vacklock.

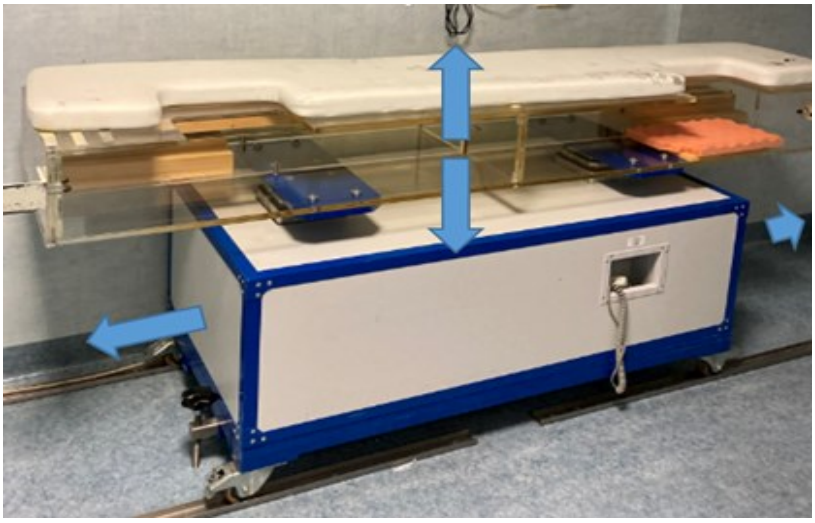


Foto 10. Lettino di trattamento T.B.I per paziente in decubito laterale.

Durante l'erogazione del trattamento, al fine di migliorare l'uniformità della dose impartita a corpo intero, sono presenti degli spessori (foto 11) per compensare la differenza di spessore del paziente all'altezza della testa e delle gambe. Una soluzione è rappresentata da spessori di PMMA appoggiati allo spoiler all'altezza della testa e dalla presenza di "sacchetti" di materiale acqua equivalente all'altezza delle gambe. Questo sistema permette dunque anche di aumentare l'energia di trattamento, da 6 MV a 10 MV, ottimizzando di conseguenza anche l'omogeneità della dosimetria.

Foto 11. Esempio di compensatori di spessore per collo e testa.

Infine, si riesce anche a superare il limite dettato dalle schermature polmonari. Infatti, nel caso esse siano previste, queste vengono realizzate internamente sulla base del profilo dei polmoni del paziente, acquisito in precedenza tramite radiografia nella stessa posizione di trattamento. Le schermature sono costituite da miscele plasmabili ad alto numero atomico, ad es "Cerrobend" e hanno la possibilità di essere posizionate direttamente sull'accessorio in testata LINAC.

Di conseguenza, verrà realizzato un insieme di schermature sempre disponibili con profili differenti, scelte tramite un compromesso tra forme predefinite e l'anatomia del paziente (foto 12).

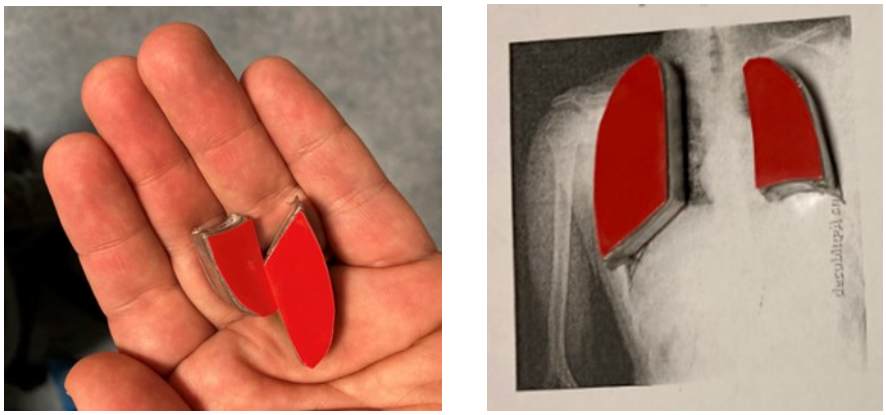


Foto 12. Nuove schermature polmonari per T.B.I.

8. **CONCLUSIONI:**

Solamente pochi centri in Italia eseguono la T.B.I, in quanto essa si propone come una tecnica speciale di radioterapia, la quale richiede un'esperienza e attrezzatura specifica assieme ad una propria equipe dedicata di lavoro. Viene pertanto prevista l'integrazione e l'intervento multidisciplinare di più figure professionali, ognuno avente una propria competenza e mansione. L'equipe coinvolta nell'esecuzione della T.B.I, dovrebbe quindi comprendere medici oncologi radioterapisti collaboranti con medici ematologi, esperti in fisica medica, tecnici sanitari di radiologia medica e infermieri professionali.

La Radioterapia deve essere offerta nel processo di condizionamento, nella totale sicurezza ed efficacia nei confronti del paziente già fragile per il suo quadro patologico.

È per tale motivazione che il passaggio della tecnica con posizione semiseduta a quella distesa riesce a rispondere a tutte le azioni volte al miglioramento della metodica, affinché quindi si possano rispettare tutti i requisiti di omogeneità dosimetrica, riproducibilità, confort e sicurezza. Nella totale ottica di evoluzione della metodica, il prossimo passo sarà inoltre quello di utilizzare le moderne tecniche di trattamento che prevedono la valutazione della dose prima della seduta, soppiantando la dosimetria *in vivo* e avente come risultato un maggior risparmio degli organi a rischio.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA:

1. https://www.irccs.com/public/prevenzione/ematologici_web.pdf;

2. P. Bernasconi: Onco-Ematologia Molecolare, Pavia, I edizione Edizioni Medico-Scientifiche, 2004, pp 39 – 135;

3. https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/leucemia 4

4. S. Tura, M. Cavo, P. L. Zinzani: Corso di malattie del sangue e degli organi emolinfopoietici, a cura di Alessandro Boccoli, Esculapio (2020);

5. M. Lopez: Oncologia medica pratica, Roma, II edizione, Società Editrice Universo, 2005, pp 1815 – 1920;

6. G. Bartolozzi, M. Guglielmi: Pediatria, principi e pratica clinica, Milano, II edizione Masson, 2003, pp 816 - 841;

7. https://pazienti.ail.it/public/uploads/2021/05/Leucemia-Acuta-Linfoblastica.pdf ;

8. GIANNI BONADONNA: Medicina oncologica, Milano, VII edizione Masson, 2003, pp 1350 -1400;

9. https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/leucemia-mieloide-acuta;

10. https://www.ail.it/patologie-e-terapie/patologie-ematologiche/linfomi/575-linfoma-di-hodgkin/77-leucemia-acuta-mieloide-dell-adulto;

11. https://pazienti.ail.it/public/uploads/2021/05/LEUCEMIA-LINFATICA-CRONICA-1.pdf ;

12. https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/leucemia-linfatica-cronica-2;

13. https://pazienti.ail.it/public/uploads/2022/02/AIL_LMC_web_2022.pdf ;

14. https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/leucemia-mieloide-cronica;

15. M. Laddaga, G. Silvano, P.F Conte: Lezioni di oncologia clinica, Genova, I edizione ECIG, 1995, pp 140- 164;

16. https://www.ail.it/patologie-e-terapie/terapie/il-trapianto-autologo;

17. https://www.ail.it/patologie-e-terapie/terapie/il-trapianto-allogenico;

18. A. Raffaele Bianco: Manuale di Oncologia Clinica, Milano III edizione The McGraw-Hill, 2003, pp 211-234;

19. https://www.ail.it/patologie-e-terapie/patologie-ematologiche/linfomi/11-ail-area-medica/218-regimi-di-condizionamento;

20. Istituto Superiore Di Sanita: Guidelines on quality assurance in total body irradiation. Edited by Maria Antonella TAbocchini and Vincenza Viti 2002, vi, 49p. Rapporti ITISAN 02/39;

21. M. Balducci, F. Cellini, P. Cornacchione: Elementi di Radiologia Oncologica, Società Editrice Universo, 2013, pp 308- 316;

22. Cosset JM, Socie G, Dubray B, Girinsky T, Fourquet A, Gluckman E. Single dose versus fractionated total body irradiation before bone marrow transplantation: radiobiological and clinical considerations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30:477-92;

23. Vitale V (Ed.). Atti del convegno “L’Irradiazione Corporea Totale”. Genova, 29 novembre 1980. Genova: Grafica LP; 1980;

24. Storb R, Yu C, Wagner JL, Deeg HJ, Nash RA, Kiem HP, Leisenring W, Shulman H. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. Blood 1997;15;89(8):3048-5;.

25. Akmal Safwat. The role of low-dose total body irradiation in treatment of non-Hodgkin’s lymphoma: a new look at an old method. Radiother Oncol 2000;56:1-8;

26. Milburn Hj, Du Bois Rm, Prentice Hg, Poulter Lw: Pneumonitis in bone marrow transplant recipients results from a local immune response. Clin Exp Immunol 1990;81:231-23;

27. Sanchez-Doblado F, Quast U, Arráns R, Errazquin L, Sànchez-Nieto B, Terròn JA. Total body irradiation prior to bone marrow transplantation. European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and European Commission: Optimization of Procedures for Treatment of Hematologic Malignancies by Bone Marrow Transplantation from Volunteer Donors Project; 1995;

28. American Association of Physicists in Medicine. The physical aspects of total and half body photon irradiation. College Park, MD: AAPM; 1986. (Report No 17, Task Group 29);

29. Yahalom J. Technique considerations in delivering total body irradiation. In:. Gunderson LL, Tepper JE (Ed.). Clinical radiation oncology. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1206-7;

RINGRAZIAMENTI:

Qual è il senso di dedicare un capitolo di ringraziamenti, se nel mio piccolo sento di aver sempre dimostrato gratitudine?
Quando però mi fermo e rifletto a questo traguardo fortemente voluto, il pensiero mi riporta sempre a lucido a tutte le persone che mi hanno accompagnato nella sua realizzazione.
Il primo grazie, il più scontato ma anche necessario, è rivolto alla mia famiglia. Un forte grazie per tutte le risate, litigi e incitamenti che insieme abbiamo avuto in questo mio percorso e che indirettamente mi hanno sempre conferito motivazione e spensieratezza.
Grazie soprattutto per tutte le candele accese da mia madre, Mami, che sicuramente hanno aiutato ad illuminarmi la mente e a farmi superare ogni difficoltà, esattamente come lei crede. Grazie a mio padre, Tati, il cui lavoro è stato sempre quello di sostenermi silenziosamente e a esaltare ad ogni 30 e Lode verbalizzato, invogliandomi così ad ottenerli anche per godere del suo orgoglio. Grazie a mio fratello, Ale, sempre pronto a farmi ridere anche quando la voglia non esisteva, aiutandomi così a modo suo nell'alleggermi tutta la pesantezza che ero solita caricarmi sulle spalle.
Quando cito il termine famiglia, viene naturale ed instintivo pensare alla mia migliore amica. Un grande grazie va a lei, Gaia, mia grandissima complice e spalla in qualsiasi cosa io affronti. Una persona leale e sincera che mi ha fatto scoprire il vero valore dell'amicizia, permettendo di mostrarmi per quella che realmente sono e riuscendo a smussare qualche mia spigolatura personale, lavoro che sicuramente ha permesso di migliorarmi nella quotidianità ma anche nel percorso accademico. La ringrazio per tutte le cose di cui lei già ne è a

conoscenza, ma soprattutto perchè con la sua forte generosità, mi ha concesso di essere il primo membro della famiglia a laurearsi ahhahaha.
Voglio bene a tutti loro, nel modo più genuino esistente attraverso cui una persona è capace di provare. Il grazie che gli rivolgo non è solamente legato all'Università, ma bensì alla fortuna che ho nell'averli al mio fianco, promettendomi così di tenerli stretti al mio cuore.
Come di consuetudine mi sento di ringraziare anche i miei vari colleghi di percorso, in special modo Lorenzo ed Arianna.
Lorenzo lo devo necessariamente ringraziare per tutta la pazienza e sopportazione che mi ha portato, arrendendosi nell'accettarmi e volermi bene per quella che sono. Arianna la ringrazio, perchè prima di essere una compagna di corso, si è sempre rivelata un'amica nei miei confronti.
Grazie a tutti, belli e brutti.
Grazie a tutte le persone che ci sono sempre state, anche solamente con un "Come va?". Grazie alle amiche e agli amici che hanno sempre voluto condividere con me gioie e preoccupazioni, ma che soprattutto non hanno mai avuto intenzione di penalizzarmi.
Grazie specialmente a quelli che hanno sempre voluto sminuire la priorità che rivolgo allo studio. Grazie a voi, mi sono sempre dimostrata capace di rimanere fedele a me stessa, sacrificando anche piaceri personali per la volontà di portare avanti il mio obiettivo, confemandomi sempre il paicere del percorso scelto.
L'ultimo grazie me lo voglio dedicare da sola e me lo dedico così: