

Radioterapia parziale: lo stato dell'arte

R. ORECCHIA*, M.C. LEONARDI**, G. IVALDI**

NELL'APPROCCIO AL CARCINOMA mammario in stadio iniziale, l'intervento conservativo di quadrantectomia (BCS) seguito da radioterapia (RT) sulla ghiandola mammaria residua è considerato attualmente il trattamento standard.

Nello schema più convenzionale, la radioterapia postoperatoria viene somministrata all'intera mammella in 5-6 settimane (WBI), fino alla dose totale di 45-50 Gy, cui segue, nella maggior parte delle pazienti, un sovradosaggio sul letto operatorio di 10-16 Gy, che prolunga ulteriormente il tempo globale di terapia di 1 o 2 settimane. Sotto la spinta di diverse esigenze cliniche, logistiche, organizzative e socioeconomiche, la tendenza attuale è quella di modificare la modalità di erogazione della radioterapia postoperatoria, agendo sia sul tempo globale di trattamento sia sul volume bersaglio.

È nata così la filosofia dell'irradiazione parziale della mammella (PBI); questa consiste nel trattamento della sede di escissione chirurgica con un adeguato margine e può essere realizzata con differenti metodiche, che prevedono schemi con un numero minore di frazioni rispetto a quello convenzionale. Nella rapida revisione della letteratura che segue verranno analizzate le varie modalità con cui si può effettuare la PBI: la brachiterapia (BRT), la radioterapia intraoperatoria (IORT), la radioterapia conformazionale a fasci esterni (EBRT).

Il razionale

La necessità o meno di irradiare l'intera ghiandola mammaria dopo intervento chirurgico conservativo è il perno su cui ruota il concetto di irradiazione parziale. Diversi studi con lungo follow up, come per esempio il Milano III, hanno dimostrato che le recidive locali dopo BCS indipendentemente dalla esecuzione di RT, si verificano nell'area del

pregresso tumore primitivo con un'incidenza che arriva all'85% dei casi.

Inoltre, per estrapolazione dai dati di letteratura si sono identificati alcuni fattori clinici - l'età delle pazienti, l'istologia del tumore, il basso grado di differenziazione, il diametro tumorale inferiore a 2 cm, l'assenza di linfadenopatie ascellari, l'ormonoresponsività recettoriale - che appaiono correlati a una bassa incidenza di ricadute locali e possono rappresentare criteri di eleggibilità per la PBI.

D'altra parte, esistono anche dati discordanti, che suggeriscono che la probabilità di avere foci tumorali in sedi distanti da quella del tumore originario sia più alta: in uno studio condotto da Bartelink solo il 56% delle recidive aveva luogo in prossimità del letto tumorale originario. Questa evidenza clinica trova anche un corrispettivo patologico da studi sul pezzo operatorio, il più noto dei quali è quello di Holland, che ha dimostrato in tumori di grosse dimensioni l'esistenza di focolai neoplastici a più di 2 cm dal tumore originario nel 41% dei casi. Nei tumori di piccole dimensioni, che sono i candidati ottimali per la PBI, l'incidenza di foci neoplastici a distanza dovrebbe essere minore: uno studio recente ha evidenziato solo il 9% di malattia residua a più di 15 mm dalla sede primariamente interessata. Benché non sia completamente chiaro il significato evolutivo di questi foci neoplastici microscopici, questi dati suggeriscono di seguire stretti criteri di selezione per le pazienti candidate a PBI e di privilegiare, in ogni caso, le modalità che garantiscano un'adeguata distribuzione di dose.

I vantaggi della PBI sono essenzialmente di carattere temporale. Tutte le tecniche di PBI prevedono un regime accelerato e intensificato rispetto allo schema convenzionale di RT, risparmiando 1-3 settimane di trattamento. I regimi

* Dipartimento di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano e Università degli Studi di Milano

** Dipartimento di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

ipofrazionati sono stati testati anche nella WBI, ma trovano nella PBI la loro ideale applicazione. La PBI risparmia l'irradiazione di una buona parte di parenchima mammario distante dalla sede del nodulo e, nel caso della IORT, risparmia anche la cute e i tessuti sottocutanei⁽¹⁾.

Inoltre la PBI può risolvere l'annoso problema dell'interazione con la terapia sistemica, il cui completamento potrebbe ritardare l'inizio della RT, specialmente con schemi comprendenti le antracicline o i taxani, con risultati discordanti sull'aumento delle recidive locali per effetto del ripopolamento cellulare.

Le metodiche

Radioterapia intraoperatoria

La IORT consiste nell'erogazione di una singola frazione direttamente sul letto tumorale, durante l'atto chirurgico, immediatamente dopo l'escissione del nodulo neoplastico.

Ciò può essere effettuato utilizzando un acceleratore lineare non dedicato, con il trasporto del paziente dalla sala operatoria al bunker di radioterapia - con tutti i problemi annessi di tipo logistico-organizzativo - oppure equipaggiando la sala operatoria con pareti adeguatamente schermate - fatto che implica l'esecuzione di opere murarie con un non trascurabile costo economico.

La soluzione che ha reso la IORT più facilmente accessibile dal punto di vista pratico e ha contribuito alla sua rapida diffusione è rappresentata dalla progettazione e dalla commercializzazione di un acceleratore lineare miniaturizzato, mobile, che produce elettroni con energia compresa tra 3 MeV e 10-12 MeV (IOERT) e può essere collocato agevolmente in una sala operatoria senza richiedere interventi strutturali importanti ai fini radioprotezionistici. Il fascio viene colli-

mato attraverso applicatori cilindrici di Perspex con differenti diametri (da 4 a 10 cm) e il braccio robotico connesso alla testata dell'acceleratore permette vari angoli di libertà. Questi acceleratori dedicati sono progettati per avere un alto rateo di dose, il che consente di erogare una frazione a alta dose in pochissimi minuti⁽²⁾.

La procedura consiste, dopo aver esciso il nodulo neoplastico, nello scollamento di un ampio tratto di parenchima mammario circostante dalla parete toracica e nel posizionamento al di sotto di dischi di piombo e alluminio, di diametro adeguato a quello dell'applicatore utilizzato, per schermare gli organi critici sottostanti. La breccia chirurgica viene quindi chiusa per ricostituire temporaneamente l'integrità della ghiandola mammaria e per misurarne lo spessore al fine di selezionare l'energia degli elettroni più appropriata.

La IORT permette di erogare una singola frazione ad alto dosaggio, che nel trial ELIOT in corso all'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano consiste in 21 Gy. L'irradiazione dura meno di 2 minuti, mentre l'intera procedura richiede circa 15-20 minuti⁽³⁾.

La IOERT viene ampiamente utilizzata presso l'IEO. Tra il 1999 e il 2000 è stato condotto uno studio pilota di fase I-II su 101 pazienti. La dose è stata incrementata da 10-15 Gy (come boost anticipato) sino a 21 Gy, come trattamento esclusivo nel trial ELIOT. Recentemente è stato pubblicato un aggiornamento su un gruppo più ampio di 590 pazienti trattate sino al 2003. La tossicità è stata accettabile con uno 0,2% di fibrosi severe, un 2,5% di liponecrosi e un 87,1% di pazienti che non mostrava alcun effetto collaterale. Finora il tasso di recidive locali è stato dello 0,5% (3 pazienti). Lo stesso tasso di recidive è stato osservato negli altri quadranti della stessa mammella, mentre 5 pazienti hanno sviluppato un tumore alla mammella controlaterale⁽⁴⁾. Questo pattern di recidive non appare diverso da quanto riportato nei precedenti trial Milano, in cui fu utilizzata l'irradiazione esterna convenzionale di tutta la mammella.

La IORT può essere erogata utilizzando anche fasci di fotoni a ortovoltaggio. Il dispositivo, anch'esso mobile, consiste in un tubo radiologico che emette raggi X a basso voltaggio (circa 50 KV) ed è dotato di applicatori sferici di differenti dimensioni, che vengono inseriti nel letto operatorio, subito dopo l'escissione del nodulo in modo

RADIOTERAPIA PARZIALE:

LO STATO DELL'ARTE

da adattarsi perfettamente alle pareti della cavità chirurgica. Il parenchima è poi suturato in modo da non avvicinare troppo la cute all'applicatore. In caso di necessità, può essere utilizzato un sottile foglio di tungsteno imbottito di poliuretano adeguatamente modellato, per evitare sovradosaggi critici a livello della cute o della parete toracica. Il rateo di dose è significativamente più basso rispetto alla IORT con fasci di elettroni.

Attualmente è in corso uno studio multicentrico internazionale con l'utilizzo di questa metodica di irradiazione parziale (TARGIT, TARGeted Intraoperative radioTherapy), e prevede l'erogazione di 20 Gy alla superficie dell'applicatore e di 5 Gy a 1 cm di distanza, in un tempo di circa 25-30 minuti ⁽⁵⁾.

Brachiterapia

Nel carcinoma mammario, si effettua la BRT interstiziale, che si basa sull'inserzione di cateteri che fungono da vettori guida per le sorgenti radioattive a livello del letto tumorale, direttamente durante l'atto chirurgico o anche in una fase successiva, previa anestesia locale e blanda sedazione. Il numero dei cateteri varia da 3 a 25, ma in media sono circa 15, e vengono posti in due o più piani paralleli per ottimizzare la distribuzione spaziale della dose e irradiare adeguatamente anche volumi bersaglio dalla forma irregolare. L'iniezione di mezzo di contrasto nel letto operatorio e il posizionamento di clips metalliche aiutano a identificare il volume bersaglio, di solito corrispondente alla cavità chirurgica con un margine adeguato, che nelle casistiche di letteratura varia da 0 a 3 cm.

Tutti gli studi di PBI con un lungo follow up hanno utilizzato brachiterapia interstiziale. I risultati subottimali ottenuti negli studi preliminari hanno indotto a definire stretti criteri di

selezione delle pazienti e procedure di QA con TC di verifica post-impianto che sono state successivamente applicate in studi più recenti condotti dopo la metà degli anni novanta.

Tra il 1996 e il 1998, in uno studio dell'Istituto Nazionale di Oncologia di Budapest sono stati trattati 45 pazienti con tumori di dimensioni <2 cm, pN0 o pN1mi, margini indenni. Venivano eseguite sia radiografie pre-planning di simulazione sia radiografie di verifica post-planning. La dose somministrata era di 30,3-36,4 Gy in 7 frazioni in 4 giorni (HDR). Il braccio di controllo era costituito da 80 pazienti trattate con WBI con gli stessi criteri di inclusione. Il tasso attuariale di recidive locali a 7 anni è stato del 9% per la PBI e del 12% per la WBI. Un risultato cosmetico buono o eccellente è stato ottenuto nell'84% dei pazienti PBI e nel 68% dei pazienti WBI. La sopravvivenza tumore-specifica e libera da malattia non sono risultate significativamente differenti nei due gruppi ⁽⁶⁾.

In Germania e Austria è stato condotto un trial prospettico multicentrico tra il 2000 e il 2005 su 274 pazienti di età >35 anni, tumore ≤3 cm, pN0 o pN1mi, recettori ormonali positivi. Sono stati usati sia HDR che PDR; il primo somministrando 32 Gy in 4 Gy per frazione due volte al giorno, l'altro 49,9-51,3 Gy in pulsate da 0,4-1 Gy ogni 4 ore. A un follow up medio di 32 mesi, il controllo locale è stato del 99,3% e la sopravvivenza attuariale libera da recidiva locale a tre anni del 99,6%. Il risultato cosmetico è stato buono/eccellente nel 94% delle pazienti. Gli effetti collaterali tardivi di grado III si sono verificati solo nell'1,8% delle pazienti impiantate.

La tecnica di BRT con applicatore a palloncino, ovvero il MammoSite, è stata sviluppata per rendere la procedura meno dipendente dall'abilità e dall'esperienza dell'operatore. Il MammoSite è un catetere a doppio lume con un palloncino gonfiabile all'estremità distale che viene inserito afflosciato nella cavità chirurgica durante l'atto chirurgico, o anche in un secondo momento, e successivamente gonfiato riempiendolo con una soluzione salina e mezzo di contrasto, in modo che le pareti della cavità chirurgica siano adese alla superficie sferica dell'applicatore che ospita al centro la sorgente radioattiva. Rispetto alla BRT multicatetere, il MammoSite consente una distribuzione di dose meno omogenea, solo lungo la direzione radiale. Requisito fondamentale

per una corretta irradiazione è che le pareti siano ben aderenti all'intera superficie del palloncino: interposizione di aria o liquidi, inadeguata distanza nei confronti della cute e deformazioni del palloncino possono richiedere la rimozione del dispositivo ⁽⁷⁾.

Rispetto alla frazione unica della IORT, la brachiterapia permette un ampio range di frazionamenti: con il MammoSite sono possibili solo regimi ad alto rateo di dose (HDR), mentre con la tecnica interstiziale si possono applicare schemi anche con il basso rateo di dose (LDR) e con il pulsato (PDR). La brachiterapia inoltre comporta il vantaggio di poter attendere l'esame istologico definitivo prima di procedere con l'irradiazione e si fonda su solidi presupposti radiobiologici. Lo svantaggio principale è legato al disagio dei cateteri in sede che possono favorire le infezioni e causare sanguinamento ⁽⁸⁾.

Radioterapia conformazionale a fasci esterni

Tutte le tecniche di EBRT permettono una certa libertà nella scelta dei volumi di irradiazione e garantiscono una buona distribuzione di dose. La radioterapia conformazionale 3D può essere effettuata in tutti i centri di radioterapia, poiché non è vincolata all'abilità manuale dell'operatore o alla disponibilità di una apparecchiatura idonea. Tuttavia, la EBRT può essere gravata da incertezze nell'individuazione del bersaglio, che derivano essenzialmente dalla difficoltà di riconoscere il letto operatorio sulle sezioni TC a distanza di tempo dall'intervento chirurgico e dalla mobilità fisiologica dell'organo. Anche il posizionamento delle clip metalliche durante l'intervento per delimitare la cavità chirurgica non risulta essere completamente affidabile, perché queste possono subire dislocazioni e migrazioni all'interno del parenchima mammario residuo. Tale incertezza potrebbe comportare un'ampiezza dei margini intorno al CTV poco coerente con la filosofia di fondo della PBI. Sono state implementate tecniche che minimizzano i movimenti dell'organo, come il controllo attivo del respiro in 4D (ABC) sviluppato al William Beaumont Hospital ⁽⁹⁾ o l'utilizzo di sistemi di immobilizzazione attuato presso la New York University e la University of Southern California, in cui la paziente viene posizionata prona e la mammella cade pendula attraverso un foro apposito.

Più recentemente, anche i fasci di protoni sono stati utilizzati per l'irradiazione parziale sia al Massachusetts General Hospital che al Loma Linda University Medical Centre.

Gli studi clinici

A parte casistiche monoistituzionali che ne testimoniano la fattibilità e la tollerabilità a breve-medio termine, a tutt'oggi non sono disponibili dati conclusivi che permettano di introdurre la PBI nella pratica clinica quotidiana, al di fuori di studi controllati. In attesa dei risultati di trial randomizzati tutt'ora in corso, l'indicazione alla PBI come alternativa alla WBI deve essere offerta in casi selezionati e dopo adeguato consenso informato.

Al momento, uno solo dei 5 studi randomizzati è stato completato, quello condotto al National Institute of Oncology di Budapest tra il 1998 e il 2004. Sono stati arruolati 255 pazienti in totale nel braccio WBI (50 Gy EBRT) e nel braccio PBI (o HDR 36.4 Gy in 7 frazioni in 4 giorni oppure EBRT con campo limitato 50 Gy in 25 frazioni). Con un follow up medio di 60 mesi, il tasso attuariale di recidive ipsilaterali a 5 anni è stato del 5,5% per la PBI e del 4,4% per la WBI. Nessuna differenza significativa nei 2 bracci per quanto riguarda la sopravvivenza globale, cancro-specifica e libera da malattia a 5 anni e per quanto riguarda effetti collaterali tardivi di grado II-III. Le pazienti nel braccio PBI hanno avuto un miglior risultato cosmetico con giudizio buono-eccezionale nel 79,2% dei casi rispetto al 59,2% dei pazienti nel braccio WBI.

Altri studi sono ancora in corso.

Lo studio europeo multicentrico di fase III del GEC-ESTRO ha come obiettivo primario l'equivalenza nel controllo locale, con un reclutamento previsto di 1.170 pazienti. Il braccio PBI utilizza solo brachiterapia (HDR o PDR), il braccio WBI radioterapia esterna con fotoni 50-54 Gy più un boost con 10 Gy di elettroni. I criteri di inclusione sono: età >40 anni, DCIS unifocale o carcinoma invasivo, tumore di dimensioni ≤3 cm, margini liberi, pN0 o pN1mi.

Uno studio multicentrico di fase III NSA-BP B39/RTOG 0413 è attualmente in corso in Nord America. Paragona la WBI (50-50,4 Gy, con un boost facoltativo di 10 Gy) con la PBI somministrata con una delle seguenti tre tecniche: 3D-CRT (10 fx/4 Gy/10 giorni o 3,4 Gy BID),

RADIOTERAPIA PARZIALE:

LO STATO DELL'ARTE

MammoSite (10 fx/3,4 Gy/5 giorni), o brachiterapia interstiziale multicatetere (LDR/HDR). I criteri di inclusione sono: tumore <3cm, malattia unifocale, non più di 3 linfonodi positivi e margini liberi. È previsto un reclutamento di 3.000 pazienti e l'obiettivo primario è rappresentato dal controllo locale ⁽¹⁰⁾.

L'Istituto Europeo di Oncologia di Milano sta conducendo uno studio prospettico randomizzato di fase III (ELIOT) per confrontare la EBRT (50 Gy su tutta la mammella più 10 Gy di boost) con una singola dose di IOERT di 21 Gy, in un gruppo di pazienti di età superiore ai 48 anni affette da tumore invasivo di diametro massimo 2,5 cm. L'obiettivo dello studio è di valutare l'efficacia in termini di controllo locale, la sopravvivenza libera da malattia, da metastasi a distanza e globale, il risultato cosmetico e i costi. Il reclutamento delle pazienti, arrivato a circa 1.200, è quasi concluso ⁽¹¹⁾.

Infine, lo studio multicentrico che coinvolge Europa, Stati Uniti e Australia, denominato TARGIT confronta un trattamento IORT utilizzando raggi X di ortovoltaggio con la WBI. È previsto un reclutamento di 2.232 pazienti e gli obiettivi sono il controllo locale, il risultato cosmetico, la soddisfazione delle pazienti e l'analisi dei costi. I criteri di inclusione non sono rigorosamente definiti e ogni centro può decidere di utilizzare il TARGIT come unico trattamento o come boost anticipato per pazienti con caratteristiche sfavorevoli ⁽⁵⁾.

Per quanto riguarda le differenze sulle varie modalità della PBI si può dire che la BRT interstiziale e la EBRT sono più flessibili e sono, in teoria, in grado di irradiare bersagli di qualsiasi volume e forma, mentre la peculiarità degli applicatori, in modo particolare per la IORT a ortovoltaggio e per il MammoSite, potrebbe essere un fattore limitante. Studi dosimetrici hanno dimostrato che

con la EBRT la copertura del volume bersaglio è ottenuta in maniera migliore che con la BRT, ma a prezzo di una dose più elevata ai tessuti sani circostanti (cuore, polmone, restante parenchima mammario). In questo ambito, la IORT con fasci di elettroni (IOERT) è in grado di avere, per geometrie semplici, la miglior omogeneità di dose con il più ampio risparmio degli organi critici.

Conclusioni

La PBI permette di ridurre i campi di irradiazione al solo quadrante mammario inizialmente coinvolto e riduce in modo significativo la durata della radioterapia. Ciò potrebbe permettere di superare alcune difficoltà, quali l'accessibilità ai centri di radioterapia, l'impatto socio-economico sulla vita lavorativa e sulle abitudini di vita delle pazienti. In altre parole, la PBI sembra avere un impatto positivo sulla qualità di vita. Un altro vantaggio importante è la possibilità di evitare l'interazione con la terapia sistemica, che può determinare ritardi nell'inizio o nella conduzione del trattamento convenzionale.

Questi possibili benefici devono essere bilanciati con il potenziale rischio di recidive nel tessuto mammario non trattato nel caso della PBI, così come gli imprevedibili risultati cosmetici del trattamento accelerato. Importanti implicazioni pratiche includono la scelta precisa della tecnica, brachiterapia interstiziale (ad alto versus basso rateo di dose), brachiterapia con palloncino (MammoSite), fasci esterni, (3D-conformal versus Radioterapia a Intensità Modulata) e irradiazione intraoperatoria (acceleratori dedicati a fasci di elettroni versus dispositivi a raggi X di bassa energia).

La scelta della tecnica ha un impatto sul frazionamento e sul rateo di dose utilizzato, sul volume che si può irradiare e sull'omogeneità di dose ottenibile. Non esiste un modello radiobiologico soddisfacente in grado di descrivere tutti i frazionamenti, perciò una dose biologicamente equivalente alla WBI deve essere calcolata per ogni tecnica con modalità semiempiriche. Nonostante i risultati complessivi con i regimi attualmente usati ad alto rateo di dose appaiano soddisfacenti, i calcoli vanno consolidati da studi prospettici controllati, che confrontino schemi di irradiazione convenzionale e accelerata, oltre alla particolare cautela nell'adottare le singole dosi IORT.

Anche la selezione dei pazienti rimane indefinita, compresi i quesiti riguardanti i limiti di età per l'inclusione, l'indicazione a seconda delle dimensioni del tumore, le caratteristiche istologiche (lobulare, EIC e DCIS), margini liberi e quantità di tumore vicino ai margini e linfonodi ascellari negativi (includere le micrometastasi) o linfonodi positivi (sino a 3 o più).

Dalla comunità dei radioterapisti così come dai chirurghi, dagli oncologi medici e dai pazienti giungono pressioni all'utilizzo della PBI. Sino a ora, poiché non ci sono stati studi che abbiano identificato con precisione i gruppi di pazienti che possono beneficiare della PBI, la raccomandazione generale è di non considerarla quale standard terapeutico.

Per questo motivo è auspicabile che i dati provenienti dagli ampi studi in corso di fase III multi o monocentrici negli USA e in Europa, che paragonano l'irradiazione standard con diverse tecniche e frazionamenti di PBI, possano favorire l'applicazione della PBI nella pratica clinica.

I dati preliminari suggeriscono che ci si possono attendere possibili cambiamenti negli atteggiamenti terapeutici per il trattamento del tumore mammario in stadio iniziale. Questo implica che la PBI possa essere proposta in casi selezionati in base a valutazioni cliniche individuali e accompagnata da un consenso informato.

Ringraziamenti

L'autore ringrazia l'AICF (American Italian Cancer Foundation) e l'AIRC (Associazione Italiana Ricerca sul Cancro) per il supporto al programma di ricerca e alla Divisione di Radioterapia.

Bibliografia

1. Walner P, Arthur D, Bartelink H, et al. Workshop on partial breast irradiation: state of the art and the science. Bethesda, MD, December 8-10, 2002. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 175-84.
2. Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 76-83.
3. Veronesi U, Gatti G, Luini A, et al. Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes. *Breast J* 2003; 9: 106-12.
4. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Ann Surg* 2005; 242: 101-6.
5. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1335-8.
6. Polgár C, Sulyok Z, Fodor J, et al. Sole brachytherapy of the

tumor bed after conservative surgery for T1 breast cancer: five-year results of a phase I-II study and initial findings of a randomized phase III trial. *J Surg Oncol* 2002; 80: 121-8

7. Keisch M, Vicini F, Kuske RR, et al. Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in women with early stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 5: 289-93.

8. Arthur DW, Koo D, Zwicker RD, et al. Partial breast brachytherapy after lumpectomy: low-dose-rate and high-dose-rate experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 681-9.

9. Vicini F, Winter K, Straube W et al. A phase I/II trial to evaluate three-dimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for Stage I/II breast carcinoma: initial report of feasibility and reproducibility of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Study 0319. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1531-7.

10. NSABP B-39, RTOG 0413. A Randomized Phase III Study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4: 719-21.

11. Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R, et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early stage breast cancer. *Breast* 2003; 12: 483-90.

Radioterapia parziale: lo stato dell'arte

Il parere di

A CURA DI M. OLDANI

GIAMPIERO AUSILI-CEFARO

Professore straordinario di Radioterapia, Università G. D'Annunzio, Chieti

La radioterapia parziale può già essere introdotta nella pratica clinica normale?

Nelle ultime decadi si è registrato un incremento dell'irradiazione parziale della mammella (PBI) nella strategia terapeutica del cancro del seno diagnosticato in fase iniziale.

Numerosi studi monoistituzionali di fattibilità hanno evidenziato promettenti risultati a 5 anni in termini sia di controllo locale sia di sopravvivenza cancro-correlati; altrettanti lusinghieri riscontri sono riportati sul piano cosmetico.

Allo stato attuale delle cose, però, mancano i dati più stabili e attendibili, come quelli provenienti da studi clinici controllati di fase III in grado di rispondere a diversi quesiti, tra cui quello che riguarda l'adozione della PBI nella pratica clinica corrente.

L'interesse a sperimentare trattamenti che prevedano volumi bersaglio più contenuti, e quindi l'erogazione di dosi globali somministrate in tempi più brevi, risponde a esigenze di ordine clinico e a situazioni di tipo organizzativo e socioeconomico.

Per poter valutare l'efficacia del trattamento e se questo possa essere introdotto nella pratica clinica è necessario, a mio giudizio, esaminare separatamente le due problematiche, perché riguardano situazioni molto differenti anche se entrambe di pari importanza. I dati che ne derivano dovranno essere confrontati con la terapia standard, che ha dato nel corso degli anni ottimi risultati sia sul piano clinico che su quello cosmetico.

Dal punto di vista clinico, la riduzione del tempo globale del trattamento è decisamente l'aspetto più interessante, in quanto porta ad

anticipare i tempi delle terapie, e in particolare della terapia sistemica laddove questa trovi indicazione: il risparmio può essere quantizzato nell'ordine delle 3-4 settimane.

La riduzione del volume da irradiare e l'adozione di frazionamenti alterati con dose totale più bassa rispetto al trattamento convenzionale, ma erogata in un numero minore di giorni, dovrebbe garantire un buon controllo locale senza alcun incremento della tossicità. Tuttavia, l'ostacolo all'adozione di piccoli volumi, coincidenti cioè con il nodulo neoplastico asportato chirurgicamente, è rappresentato dalla possibilità che microfoci neoplastiche, situate al di fuori del letto tumorale, possano condizionare i risultati, in particolare quelli del controllo locale.

I dati della letteratura in tal senso non sono univoci: secondo alcune esperienze di sola chirurgia conservativa la maggior parte delle recidive dell'early breast cancer si presentano in prossimità dell'asportazione chirurgica, mentre secondo altri studi le recidive sarebbero riscontrabili anche a 2 cm dal letto tumorale. Come facilmente intuibile, questo aspetto può condizionare in maniera determinante l'adozione di piccoli volumi riguardanti sostanzialmente il letto tumorale.

La scelta della dose da erogare è importante e difficile da stabilire a causa dei pochi dati di riferimento presenti in letteratura, soprattutto in termini di equivalenza radiobiologica. In buona sostanza, la scelta di una singola dose elevata ovvero di frazionamenti alterati dovrà trovare risposte dagli studi in corso.

Anche la selezione delle pazienti da sottoporre a PBI rappresenta uno dei punti nodali in previsione di una adozione a più larga base del trattamento. I criteri giustamente restrittivi imposti dalla sperimentazione (tumore piccolo,

al di fuori di studi clinici. I risultati preliminari degli studi sino a oggi pubblicati non autorizzano, a mio avviso, l'adozione della PBI. Non va, infatti, dimenticato che i risultati della terapia standard, rappresentata dalla irradiazione totale della ghiandola con o senza l'adozione del boost sul letto tumorale, sono altamente soddisfacenti sia sul piano dei risultati clinici che su quello degli effetti cosmetici.

senza margini infiltrati, con basso grading, senza estesa componente intraduttale, ecc) consentiranno di rispondere alle questioni relative a tossicità e fattibilità del trattamento più che a quelle cliniche quali il controllo locale, in quanto la percentuale di recidive in queste fasce di pazienti è notoriamente bassa.

Dal punto di vista socio-economico-organizzativo i vantaggi attesi sono molteplici. La riduzione delle liste di attesa si tradurrà in vantaggi per coloro che dovranno affrontare trattamenti convenzionali: una radioterapia standard impegna le persone per circa due mesi e, quindi, una riduzione del tempo globale di trattamento consentirebbe di modificare di poco le proprie abitudini di vita e di lavoro.

Attualmente sono in corso 5 studi clinici randomizzati che raffrontano l'irradiazione totale della mammella (WBI) con la Partial Breast Irradiation (PBI) sotto forma sia di radioterapia transcutanea che di radioterapia intraoperatoria e interstiziale. Di questi solo quello ungherese è stato chiuso, e ne sono stati pubblicati i risultati in termini di controllo locale, risultati cosmetici e sopravvivenza, i quali indicano che non esiste alcuna differenza tra il braccio della WBI e quello della PBI (realizzata con brachiterapia e RTE su piccolo volume).

Gli altri studi - GEC-ESTRO, NSABP B39-RTOG 041, IEO (ELIOT) e TARGIT - sono in corso di esecuzione e, con l'eccezione di alcuni dati preliminari, nessuno ha raggiunto il reclutamento dei pazienti e/o il follow-up ottimale. Essi confrontano la WBI con le varie forme di PBI rappresentate da brachiterapia, Mammosite, IORT e RTE 3D conformazionale.

Pertanto, sulla base di quanto a disposizione è impossibile esprimere giudizi e formulare ipotesi circa l'impiego della PBI nella pratica clinica

Tra le varie tecniche di PBI descritte ce n'è una di eccellenza rispetto alle altre?

In mancanza dei risultati dei trial clinici in corso di esecuzione, è difficile esprimere un parere che porti a identificare una metodica di PBI rispetto all'altra. Brachiterapia, RTE e IORT devono dimostrare la loro efficacia in termini di controllo locale e di tossicità, e solo allora un'analisi costo-benefici sarà possibile.

Comunque, sulla base dei pochi dati a disposizione, proverò a fare alcune considerazioni.

Tutte le metodiche hanno, tra le loro potenzialità, la possibilità di ridurre sia la durata globale del trattamento che i volumi da irradiare. Naturalmente, per poter eseguire la PBI, centri di radioterapia dovranno essere attrezzati in maniera ottimale. Per esempio, la mancanza di una sezione di brachiterapia pone limiti invalicabili all'esecuzione della stessa.

Se, comunque, si prende in considerazione come obiettivo la riduzione del tempo globale di trattamento, tutte le metodiche sono in grado di farlo e sostanzialmente appaiono paragonabili.

Sul piano della fattibilità e tenendo presente quella che è la dotazione di attrezzature in Italia, la RTE conformazionale e la IORT, in forte espansione, sono preferibili, in quanto meno operatore-dipendenti rispetto alla brachiterapia interstiziale o con Mammosite.

Diverso e più complesso è il discorso delle dosi e dell'omogeneità della distribuzione di dose.

La brachiterapia e la RTE conformazionale sembrano essere maggiormente in grado di adattarsi a vari volumi, mentre le caratteristiche degli applicatori della IORT o del Mammosite impongono criteri geometrici più contenuti e spazialmente ben rappresentati.

Per ciò che concerne la dose, la valutazione è decisamente più complessa e meriterebbe da sola più spazio. Le dosi a partire da quella sin-

RADIOTERAPIA PARZIALE: LO STATO DELL'ARTE

IL PARERE DI

gola della IORT (ELIOT) per giungere a quelle dei frazionamenti alterati per la RTE, sono tutte empiriche mancando dei riferimenti in termini di corrispondenza di efficacia dal punto di vista radiobiologico. Soltanto la sperimentazione potrà chiarire se le dosi prescelte saranno in grado di evidenziare l'efficacia clinica e il gradiente di tossicità.

Ponendo insieme scelta di volumi, dosi e fattibilità, la radioterapia conformazionale 3D e la radioterapia intraoperatoria sembrano offrire un vantaggio rispetto alle altre metodiche.

Altrettanto complesso è il discorso della tossicità.

Lo studio ungherese, unico dei cinque a cui fare riferimento, unitamente ai risultati degli studi mono-istituzionali pubblicati riportano tassi di tossicità bassi e comunque non dissimili da quelli ottenuti con la RTE convenzionale. Su questo argomento, però, la cautela è d'obbligo: la tossicità tardiva e l'effetto cosmetico necessitano di un congruo periodo di osservazione prima di essere riportati. Il numero dei casi trattati sino a oggi e il periodo limitato di follow-up, anche tenendo presente lo studio ungherese, impongono prudenza. A riprova di quanto detto, i dati ai quali fare riferimento riguardanti la tossicità sono quelli della brachiterapia impiegata sia con tecnica LDR che HDR: i risultati pubblicati sono spesso in contraddizione tra loro, riferendo scarsa o nulla tossicità e buon risultato cosmetico oppure marcata tossicità e risultati cosmetici non ottimali.

Pertanto, sotto il profilo della tossicità, la radioterapia conformazionale ha maggiori possibilità di ridurre gli effetti collaterali rispetto alle altre metodiche.

Anche la questione delle attrezzature è delicata, in quanto fattore dipendente più dalla

amministrazione dell'ente che dalla volontà dei radioterapisti. Ogni centro che fa senologia dovrebbe avere nelle proprie attrezzature quanto serve per sviluppare i diversi tipi di trattamento.

È fuori dubbio che l'avvento dei miniacceleratori lineari ha, di fatto, consentito a tutti i centri di poter eseguire una radioterapia intraoperatoria. Tra gli acceleratori dotati di elettroni di varia energia e l'acceleratore con ortovoltaggio, la preferenza va ai primi. La brachiterapia non è diffusa in tutti i centri e penso che il Mammosite non possa sublimare la mancanza e la cultura dei radioterapisti che si occupano di interstiziale.

Sulla base di quanto sopra riportato, ritengo perciò che, ferma restando la necessità di avere a disposizione i risultati dei diversi trial, la radioterapia conformazionale 3D e la radioterapia intraoperatoria siano le due tecniche che vedranno, in un prossimo futuro, la possibilità di un'espansione, così come colleghi chirurgici e le pazienti richiedono.

Rimane da ribadire il concetto che ha accompagnato questa breve disamina sulle potenzialità della PBI. Al momento è bene armarsi di "santa" pazienza e attendere che gli studi in corso evidenzino i risultati e la tossicità. È solo allora che potremo stabilire se e a chi potrà essere evitata la radioterapia su tutta la ghiandola e, quindi, posta una corretta indicazione di PBI.

ANTONIO MARRAZZO

Direttore UO Oncologia Chirurgica, Casa di cura La Maddalena, Palermo

Che differenza c'è negli esiti fra trattamento con radioterapia convenzionale e trattamento con radioterapia parziale?

La radioterapia parziale può essere effettuata con diverse tecniche, per cui i risultati circa gli esiti sono differenti.

Con la IORT quale unico trattamento è riportato un tasso di fibrosi con un risultato estetico buono o eccellente superiore che con la radioterapia convenzionale. Lo stesso vale per la IORT quale boost: gli autori riportano un risultato estetico buono-eccellente in oltre il 90% dei casi. Non esistono dati circa polmonite da raggi, fratture costali e tossicità cardio-vascolari o necessità di un follow-up superiore.

Per quanto riguarda il MammoSite i risultati sono ancora controversi.

Ci deve essere una selezione dei pazienti? Se sì, in che senso?

Attualmente non è possibile dare una risposta certa. A mio avviso, sino a quando non saranno disponibili i risultati dei trial in corso bisogna limitarla alle pazienti con un basso tasso di recidiva locale, quali quelle in post-menopausa, con tumore di 2-3 cm di diametro e ascella clinicamente ed ecograficamente negativa.

VINCENZO CANZONIERI

Direttore SOC Anatomia Patologica, Centro di Riferimento Oncologico IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Aviano (PN)

Ci sono problemi per la valutazione intraoperatoria dei margini nelle pazienti sottoposte a radioterapia parziale?

La valutazione dei margini di resezione chirurgica nel carcinoma della mammella trattato con chirurgia conservativa è l'elemento più importante per stabilire l'adeguatezza dell'escissione e richiede che il campione pervenga al patologo intatto e orientato.

A livello microscopico, una possibilità è che i margini chirurgici possano essere valutati anche intraoperatoriamente, su sezioni congelate o con l'esame citologico per apposizione/scraping della superficie del campione. Il vantaggio teorico di quest'approccio intraoperatorio è che esso può determinare una riduzione dei casi che necessitano di seconda chirurgia, per positività dei margini nel primo campione. Ma, mentre l'esame intraoperatorio su casi con margini sospetti positivi, a volte indicati anche dal chirurgo, è agevole, la valutazione "routinaria" dei

margini è più problematica. Per esempio, in alcuni studi l'incidenza di falsi negativi all'esame intraoperatorio è stata sottostimata per il fatto che all'esame definitivo non sono state valutate tutte le sezioni relative a quel margine con la possibilità di non individuare qualche area marginale di positività.

Ci sono poi altri potenziali problemi con l'uso routinario dell'esame intraoperatorio. Innanzitutto, l'esame istologico su sezioni congelate, su margini macroscopicamente negativi, viene spesso condotto su tessuto adiposo, che in genere è piuttosto difficile da sezionare al criostato. Inoltre, alcune lesioni duttali proliferative non sono sempre chiaramente definibili come benigne, atipiche, o carcinoma in situ all'esame intraoperatorio; in più, il congelamento può creare artefatti e distorsioni che possono precludere la valutazione accurata di queste lesioni anche sulle successive sezioni permanenti. Infine, lo studio intraoperatorio dei margini è eseguito di solito su un campionamento più limitato rispetto a quello possibile con l'esame completo su sezioni definitive.

L'alternativa, ossia la valutazione citologica dei margini può essere ancora più problematica. Intanto, l'interpretazione dei campioni di citologia mammaria richiede specifica "expertise" e, a volte, ci sono problemi anche per patologi con esperienza. Per esempio, non è possibile distinguere in maniera accurata su materiale citologico l'iperplasia duttale atipica dal carcinoma intraduttale a basso grado.

Un'altra questione è definire che cosa si intende per margine "positivo" o "negativo". I patologi sono generalmente d'accordo sul fatto che il tumore, presente sul margine, preventivamente marcato con inchiostro o colorante, determini un margine positivo. Invece, la definizione di margine negativo è più variabile. Alcuni autori ritengono che, a meno che il tumore non sia identificato direttamente sul margine, esso debba essere considerato negativo. Per esempio, nel protocollo NSABP-06 la presenza di poche cellule adipose o di fibre collagene tra il tumore e la superficie marcata era sufficiente per considerare il margine negativo (Fisher ER et al. *Cancer* 1986; 57: 1717-24).

Altri, invece, sostengono la necessità che vi debba essere una distanza minima definita (che tuttavia è arbitraria) tra il bordo tumorale e la

RADIOTERAPIA PARZIALE: LO STATO DELL'ARTE

IL PARERE DI

superficie marcata per definire un margine libero: se cellule tumorali sono dimostrate a distanza inferiore a quella definita, ma non sulla superficie marcata, il margine è considerato "prossimo al tumore". (Fowble B. *The Breast J* 1998; 4: 126-31.)

Presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano adottiamo il sistema di sezionamento perpendicolare alla superficie marcata e consideriamo un margine come positivo se le cellule tumorali sono presenti direttamente sul margine marcato. Se invece esse non raggiungono i margini, riportiamo la distanza minima in millimetri o frazioni di essi, ma concettualmente il margine è considerato libero.

Un approccio simile è quello del Joint Center for Radiation Therapy di Boston. I pazienti con margini prossimi alla lesione (a distanza di 1 mm o meno dai margini marcati) avevano un tasso di recidiva locale (7%) uguale a quello di pazienti con tumore localizzato a più di 1 mm dai margini (margini "negativi"). Invece i pazienti con margini positivi avevano un tasso di recidiva locale del 18% (Park CC et al. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1668-75).

La marginalità neoplastica va comunque correlata alla prognosi complessiva delle pazienti. Per esempio, l'interessamento focale dei margini può essere meno importante in pazienti con metastasi linfonodali multiple, dove il rischio di metastasi a distanza sopravanza quello di recidiva locale. Inoltre, la maggior parte di tali pazienti con metastasi linfonodali riceverà terapia adiuvante sistemica con apprezzabile riduzione del rischio di recidiva locale, dopo trattamento con chirurgia conservativa e radioterapia (Fisher B et al. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456-61).

Un diverso problema riguarda neoplasie con estesa componente di carcinoma intraduttale, intra e peritumorale, che, a differenza della neo-

plasia lobulare in situ, hanno una probabilità molto più elevata, rispetto a tumori privi di tale componente intraduttale, di avere un importante residuo tumorale dopo chirurgia conservativa, anche se i margini sono istologicamente liberi. Per questo, in presenza di una notevole quantità di carcinoma intraduttale vicino a essi, si dovrebbe prendere in considerazione la ri-escissione. Si tratta delle cosiddette "skip lesions", cioè di focolai di carcinoma intraduttale nel tessuto prossimo al tumore principale che, qualora quantitativamente limitati e vicini al tumore, possono essere ricompresi nel campo di radioterapia (a maggior ragione se parziale).

In generale, la condizione per cui un esame intraoperatorio è utile nella valutazione dei margini di resezione è che l'intervento chirurgico possa essere ampliato se uno o più margini sono interessati. La conseguenza ultima potrebbe essere la mastectomia. Infatti in uno studio che ha valutato i margini di resezione intraoperatoriamente, 7 su 21 pazienti con margini positivi furono alla fine trattate con mastectomia durante lo stesso intervento (Weber S et al. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 273-7). La conversione a mastectomia in corso di intervento potrebbe non essere accettata da molte pazienti, se non è stata prospettata prima di iniziare l'intervento. Nella pratica corrente, la maggior parte delle donne preferisce avere tempo per discutere le decisioni terapeutiche, inclusa anche la possibilità di ricostruzione immediata ove la mastectomia sia richiesta.

Infine, un differente approccio all'analisi dei margini consiste nell'esame di marcatori biologici e molecolari sul tessuto peritumorale apparentemente normale (Deng J et al. *Science* 1996; 274: 2057-9). Si tratta, per esempio di perdite di eterozigotità in alcuni loci cromosomici, che nel tessuto vicino al tumore porterebbero a un rischio maggiore per lo sviluppo del cancro. Ciò potrebbe rendere conto di talune recidive locali in pazienti con margini negativi all'esame istologico convenzionale.

In conclusione, nonostante i problemi, l'esame anatomopatologico rimane insostituibile nell'accertamento dello stato dei margini di resezione e, con l'evoluzione delle tecniche e delle conoscenze, potrebbe ridursi ulteriormente il già circoscritto (e noto) livello di incertezza presente nella metodica.

DELIA CAJELLO

Paziente sottoposta a radioterapia parziale intraoperatoria presso l'Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Qual è stata la sua esperienza della radioterapia intraoperatoria?

Mi fu proposto di fare la radioterapia intraoperatoria sei anni fa. Mi fu spiegato che era un trattamento ancora in fase di studio, di cui, quindi, non si conosceva proprio tutto, e me ne furono descritti i possibili vantaggi nel mio caso.

Io decisi subito di accettare, un po' perché avevo la massima fiducia nel fatto che i medici mi stessero offrendo la soluzione più efficace e un po' perché mi attirava l'idea di abbreviare i tempi del trattamento. Desideravo soprattutto tornare al più presto al mio lavoro, una dimensione della mia vita che mi ha aiutato molto a superare quel momento. A mio parere, la somministrazione unica nel corso dell'intervento chirurgico, in luogo delle molte sedute della radioterapia tradizionale da fare nel periodo successivo, rappresenta un beneficio soprattutto dal punto di vista psicologico. Il tumore è già di per sé un'esperienza destinata a durare a lungo: la paura di non essere del tutto guarite che ci si porta dietro per anni, il rinnovarsi dell'ansia che accompagna ogni successivo controllo, le riflessioni sul senso della propria vita che si innescano al momento della diagnosi e costringono a ripensare via via le priorità e i progetti per il futuro, sono tutti aspetti che la mantengono "attuale" per molto tempo.

In più, il fatto di non dover tornare ripetutamente in ospedale significa anche non esporsi di continuo, in un momento di particolare vulnerabilità, a una situazione in cui l'angoscia facilmente si alimenta anche delle esperienze e delle paure degli altri. Credo, infine, che la radioterapia intraoperatoria mi abbia risparmiato alcuni disturbi ed esiti cutanei che ho visto in altre donne che l'hanno fatta nella forma tradizionale dopo l'intervento. Per me, l'unico effetto collaterale è stato un lieve arrossamento transitorio, comparso dopo una decina di giorni. A dire il vero, a questi dettagli, e soprattutto all'aspetto estetico, non ho affatto pensato al momento della diagnosi e della scelta del trattamento, anche perché i miei precedenti familiari (mia madre era morta per un tumore al seno) mi ponevano davanti a preoccupazioni ben più grandi; però, a distanza da quel primo impatto,

il fatto avere avuto esiti estetici minimi, grazie all'intervento conservativo e alla radioterapia intraoperatoria, è sicuramente importantissimo.

FRANCESCA ROSSATO VIERO

Paziente sottoposta a radioterapia convenzionale presso la UO di Radioterapia Oncologica, AO USL 6, Vicenza

Com'è stata la sua esperienza del trattamento radioterapico?

Ho concluso nel febbraio scorso un ciclo di 30 sedute di radioterapia che avevo iniziato nel dicembre del 2006, dopo un intervento di quadrantectomia. Nel mio caso il trattamento radioterapico è stato molto impegnativo. Abitando in provincia, a 30 chilometri dall'ospedale, seguire per tre mesi un trattamento a cadenza quotidiana ha significato che in quel periodo ho dovuto riorganizzare la mia vita e i miei impegni lavorativi, oltre che predisporre gli spostamenti. In quel momento, oltretutto, queste difficoltà pratiche andavano ad aggiungersi al carico psicologico di rielaborare, emotivamente e razionalmente, l'esperienza nel suo complesso: le paure, i dubbi sul da farsi, le riflessioni sulla vita e sul futuro.

Penso che, per le persone che non risiedono nelle vicinanze dei centri di cura, le terapie più impegnative, frequenti e prolungate - che possono davvero rappresentare un problema, anche dal punto di vista logistico - dovrebbero avere forme di accesso facilitato.

Quanto al trattamento in sé, devo dire che all'inizio ho avuto una grande resistenza ad accettarlo, perché ero molto spaventata dall'esperienza di un'amica alla quale erano rimaste lesioni cutanee simili a ustioni.

Io fortunatamente non ho riportato alterazioni visibili permanenti; però, più o meno a metà del ciclo di sedute ho iniziato a soffrire di una forma di irritazione cutanea, con bruciore, prurito, arrossamento, sensazione di caldo, che si ripresenta tuttora, a periodi, anche se con minore intensità, e dura alcuni giorni. Secondo i medici è un effetto collaterale normale, possibile in alcune persone e legato a una reazione soggettiva. Le riacutizzazioni di questo disturbo sono piuttosto sgradevoli ma transitorie; quello che permane, invece, è la sensazione che nella parte trattata la cute sia in generale più sensibile, per esempio al contatto con certi tessuti.