

# Radioterapia segmentaria nuova strategia terapeutica

S. GRIBAUDDO, U. MONETTI, A. MUSSANO, A. URGESI\*

LE ATTUALI TECNICHE DI RADIOTERAPIA (RT) per il trattamento conservativo del carcinoma mammario (stadio I-II) offrono un buon controllo locale (94-98%), privo di complicanze e con buoni esiti cosmetici. La terapia di elezione dopo chirurgia conservativa per carcinoma invasivo è l'irradiazione della mammella, effettuata ogni giorno per 6-7 settimane anche se, alcune circostanze, rendono questo trattamento difficile da realizzare. Uno studio dell'*American Brachytherapy Society* suggerisce come ciò possa spingere a preferire una mastectomia o una quadrantectomia non seguita da radioterapia, con un aumento, rispettivamente, del numero di mastectomie non appropriate o del rischio di recidive locali.

L'irradiazione parziale accelerata della mammella (Ipam), permettendo di somministrare in 4-5 giorni una dose biologica equivalente a 50 Gy al letto tumorale, può essere un'alternativa efficace a un'irradiazione convenzionale di 6-7 settimane? Il razionale dell'Ipam è supportato da dati istopatologici e dallo studio dei *pattern* delle recidive locali dopo terapia conservativa. Una revisione del lavoro di Holland ha rivelato che la qualità delle mammografie (negli anni ottanta) non era in grado, il più delle volte, di evidenziare una malattia multicentrica. L'aspetto essenziale è l'impossibilità di comparare i dati forniti dalla "simulazione di un'ampia escissione" con una "tumorectomia con margini microscopicamente negativi" abitualmente eseguita nella moderna pratica chirurgica.

Dati recenti, di pazienti candidate a terapia conservativa, hanno dimostrato che il reperto di malattia microscopica estesa a più di 1 cm dal nodo esciso è eccezionale. Ulteriore supporto al concetto di Ipam è fornito dal fatto che la maggior parte delle recidive locali si verifica nella sede di exeresi della lesione primitiva.

La RT convenzionale della mammella sembra dunque in grado di ridurre le recidive in quelle pazienti senza fattori di rischio per malattia multicentrica, unicamente nel tessuto mammario adiacente la cavità di tumorectomia.

L'Ipam effettuata nell'arco di 8-10 giorni dall'intervento chirurgico permetterebbe, in più, di iniziare senza ritardi la chemioterapia adiuvante, ove indicata.

## Tipi di irradiazione

L'irradiazione si definisce parziale in quanto interessa esclusivamente il letto chirurgico, con un margine di almeno 1-2 cm, e accelerata perché la dose biologica equivalente (50-66 Gy), necessaria a controllare la malattia subclinica, viene somministrata in un breve periodo (4-8 giorni).

*Brachiterapia (Brt) interstiziale a basso rateo di dose (Ldr)*: viene eseguita infiggendo i vettori delle sorgenti radioattive, tubi plastici, durante l'intervento chirurgico per avere una migliore definizione del volume bersaglio. Il volume da irradiare, con un margine di sicurezza di 20 mm, viene definito dal brachiterapista e dal chirurgo. Le sorgenti di <sup>192</sup>Ir vengono caricate 6-7 giorni dopo l'intervento per non interferire con la cicatrizzazione e poter disporre dell'esame istologico definitivo. Il trattamento viene completato in 4-5 giorni somministrando 45-50 Gy all'isodose di riferimento. Il tasso di recidiva locale varia dallo 0 al 37% con un follow-up non sempre adeguato; gli esiti cosmetici sono buoni o eccellenti.

*Brachiterapia interstiziale ad alto rateo di dose (Hdr)*: la tecnica di infissione è la medesima di quella utilizzata con la Brt Ldr. Si adottano protocolli di irradiazione bifrazionata accelerata (intervallo tra due frazioni  $\geq 6$  ore), dose per frazione compresa tra 3,4 e 5,2 Gy, dose totale variabile da 34 a 37,2 Gy, (dose biologica equivalente 50-

\*  
UO di Radioterapia  
Dipartimento  
di Radiologia  
AO "OIRM - S. Anna" (TO)

60 Gy Ldr). Il tasso di recidiva locale è compreso tra 0 e 4,4%, con un follow-up mediano da 18 a 57 mesi; gli esiti cosmetici sono buoni o eccellenti.

**MammoSite Radiation Therapy Sistem (MammoSite Rts<sup>®</sup>):** a variare, rispetto alla precedente, è il nuovo applicatore MammoSite<sup>®</sup>. È un catetere in nylon a doppio lume che consente il passaggio della sorgente radioattiva. Il catetere viene inserito intraoperatoriamente nella cavità chirurgica residua dopo l'exeresi del nodo tumorale. Il palloncino, che si trova all'estremità distale, viene gonfiato con soluzione fisiologica fino a occupare la cavità conformandosi alle sue dimensioni. Attraverso il lume centrale dell'applicatore viene veicolata, al centro della sfera, una sorgente di <sup>192</sup>Ir che irradia in modo omogeneo una corona radiale di tessuto mammario avente un raggio di 26 mm. I tempi, le dosi e il frazionamento sono analoghi a quelli utilizzati nella Brt interstiziale Hdr.

**Radioterapia intraoperatoria:** è una tecnica di irradiazione del letto tumorale, dopo quadrantectomia, che utilizza un acceleratore lineare di elettroni situato all'interno della sala operatoria. La cute viene esclusa dal fascio radiante e la parete toracica viene protetta con uno schermo. La dose è erogata in un'unica seduta: sono state testate dosi da 17 a 21 Gy, senza complicanze precoci né recidive locali, con un follow-up mediano ancora breve. L'altra tecnica utilizza un fascio di fotoni X di 50 kV (Intrabeam), che eroga in unica frazione dosi variabili da 20 a 5 Gy per profondità di 0,2 e 1 cm rispettivamente. L'estremità distale del sistema è costituita da una sfera introdotta nella cavità di tumorectomia. In uno studio pilota sono state trattate 25 pazienti,

senza complicanze precoci né recidive locali, con una mediana di follow-up 24 mesi.

**Radioterapia con fasci esterni accelerata conformazionale statica/dinamica:** con questa tecnica viene irradiato il letto chirurgico con un margine di sicurezza di 1,5 cm definito sulla TC post chirurgica; la dose prescritta varia da 34 a 38,5 Gy in 10 frazioni due volte al dì in 5 giorni. Allo stato attuale è considerata una tecnica realizzabile senza tossicità acuta e con una buona tolleranza. Gli studi di fase I-II con più di due anni di follow-up, hanno confermato una buona aderenza delle pazienti selezionate, con un controllo locale eccellente e buoni esiti cosmetici (tabella I).

Il trial multicentrico RTOG 95-17, disegnato per valutare la Brt Hdr interstiziale ha dimostrato il buon esito del programma dei controlli di qualità, la capacità di eseguire un buon impianto nelle diverse istituzioni e un tasso di tossicità accettabile, con un follow-up mediano di tre anni.

È fondamentale il criterio di selezione delle pazienti (tabella 2); i criteri di esclusione sono: estesa componente intraduttale, stato dei linfonodi (Lfn), carcinoma lobulare, CDIS, giovane età.

Sono stati attivati studi internazionali di fase III al fine di comparare la percentuale di controllo locale tra il trattamento convenzionale e l'Ipam. Lo studio dell'EORTC e quello del RTOG 98-04 utilizzano la brachiterapia interstiziale, l'Ieo e l'University College of London utilizzano la radioterapia intraoperatoria.

L'irradiazione segmentaria della mammella si deve dunque intendere come una nuova strategia terapeutica nel trattamento conservativo del carcinoma mammario, che si aggiunge alla ra-

**TABELLA I. STUDI DI FASE I-II CON PIÙ DI DUE ANNI DI FOLLOW-UP**

| AUTORE          | NUMERO PAZIENTI | FOLLOW-UP MEDIANO MESI | RECIDIVE LOCALI INTRAMAMMARIE |       | VERE RECIDIVE |     | RECIDIVE IN ALTRA SEDE |       |
|-----------------|-----------------|------------------------|-------------------------------|-------|---------------|-----|------------------------|-------|
|                 |                 |                        | NUMERO                        | (%)   | NUMERO        | (%) | NUMERO                 | (%)   |
| King            | 51              | 75                     | 1                             | (2)   | 1             | (2) | 0                      | (0)   |
| Vicini et al.   | 199             | 65                     | 5                             | (2,5) | 2             | (1) | 3                      | (1,5) |
| Polgar et al.   | 45a             | 60                     | 2                             | (4,4) | 0             | (0) | 2                      | (4,4) |
|                 | 63b             | 30                     | 0                             | (0)   | 0             | (0) | 0                      | (0)   |
| Krishnan et al. | 25              | 47                     | 0                             | (0)   | 0             | (0) | 0                      | (0)   |
| Arthur et al.   | 44              | 42                     | 0                             | (0)   | 0             | (0) | 0                      | (0)   |
| Wazer et al.    | 33              | 33                     | 1                             | (3)   | 0             | (0) | 1                      | (3)   |
| Cionini et al.  | 90              | 27                     | 4                             | (4,4) | –             | –   | –                      | –     |
| Lawenda et al.  | 48              | 23                     | 0                             | (0)   | 0             | (0) | 0                      | (0)   |

a: trial di fase I-II

b: trial di fase III, braccio di radioterapia segmentaria

# ● OBIETTIVO SU RADIOTERAPIA SEGMENTARIA NUOVA STRATEGIA TERAPEUTICA

**TABELLA II. CRITERI DI SELEZIONE DELLE PAZIENTI**

| AMERICAN BRACHYTHERAPY SOCIETY |  | AMERICAN SOCIETY OF BREAST SURGEONS                      |
|--------------------------------|--|--|
| età                            | ≥ 45 anni  | ≥ 50 anni  |
| istologico                     | carcinoma duttale infiltrante                            | carcinoma duttale infiltrante e CDIS                     |
| dimensioni                     | < 30 mm  | < 20 mm  |
| marginii                       | negativi (assenza di neoplasia sui margini chinati)      | negativi – 2 mm in tutte le direzioni                    |
| status LFN                     | negativi con tecnica del LFNS o con dissezione ascellare | negativi con tecnica del LFNS o con dissezione ascellare |

dioterapia convenzionale e che, allo stato attuale, può essere proposta come valida alternativa nei casi selezionati e nell'ambito di studi controllati, per non inficiare i risultati clinici di una tecnica promettente.

## Bibliografia

- Arthur DW et al. Accelerated partial breast irradiation: an updated report from the American Brachytherapy Society. *Brachytherapy* 2003; 2: 124-30.
- Cionini L et al. Exclusive brachytherapy after conservative surgery in cancer of the breast. *Lyon Chir* 1993; 89: 128.
- Consensus statement for Accelerated Partial Breast Irradiation from the American Society of Breast Surgeons <http://www.breastsurgeons.org/officialstmts/officialstmt3.html>.
- Hanson W et al. Dose specification and quality assurance of RTOG 95-17, a cooperative group study of <sup>192</sup>Ir breast implants as sole therapy. *Med Phys* 2001; 28: 1297.
- Holland R et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: implication for clinical trials of breast conserving surgery. *Cancer* 1985; 56: 979-90.
- King TA et al. Long term results of wide field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after seg-

mental mastectomy for T (is,1, 2) breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180 (4): 299-304.

- Krishnan L et al. Breast conservation therapy with tumor bed irradiation alone in a selected group of patients with stage I breast cancer. *Breast J* 2001; 7 (2): 91-6.
- Lawenda BD et al. Dose volume analysis of radiotherapy for T<sub>1</sub> N<sub>0</sub> invasive breast cancer treated by local excision and partial breast irradiation by low-dose rate interstitial implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (3): 671-80.
- Polgar C 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 (3): 121-8.
- Veronesi U et al. Radiotherapy after breast conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12 (7): 997-1003.
- Vicini AF et al. Inconsistency, perspective, double talk and false virtue. *Brachytherapy* 2002; 1: 184-90.
- Wazer DE et al. Preliminary results of a phase I-II study of HDR brachytherapy alone for T1-T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (4): 889-97.