

## **LA RADIOTERAPIA NEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA**

### **- INDICAZIONI E TECNICHE -**

#### **Gruppo interdisciplinare di lavoro**

Coordinatori: F. De Rose (Trento) – A. Di Grazia (Catania) – I. Meattini (Firenze) – B. Meduri (Modena)

Revisori: Andreoli (Milano), G. Angiolucci (Arezzo), M. Bortul (Trieste), R. Ceccherini (Trieste), M.P. Costanzo (Catania), A. D'Amuri (Tricase), I. D'Angelo (Cefalù), D. Friedman (Genova), L. Galletto (Savigliano), W. Gatzemeier (Milano), R. Giardini (Milano), M. Lagrassa (Aviano), G. Macellari (Piacenza), P. Maddaluno (Napoli), P. Malerba (Milano), S. Perrotta (Napoli), P.C. Rassu (Novi Ligure), F. Ricci (Latina), C. Rossetti (Milano), F. Rovera (Varese), A. Rubino (Milano), G. Scaperrotta (Milano), R. Spena (Napoli), G. Tazzioli (Modena), A. Testori (Milano), R. Travaglini (Milano), Cristiana Vidali (Trieste), M. Zuradelli (Milano).

La strategia terapeutica del tumore della mammella è sempre più estesamente rivolta verso la conservazione d'organo, favorendo approcci chirurgici meno mutilanti e costantemente integrati con la radioterapia e con la terapia medica antitumorale. E' recentemente stato pubblicato sul sito della Società Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) il documento "Best Clinical Practice nella radioterapia dei tumori della mammella" sugli standard terapeutici del trattamento radiante nel carcinoma mammario allo scopo di garantire alle pazienti un'uniformità e un'ottimizzazione del trattamento.

Inoltre, nel 2015 il Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria ha ultimato la stesura di una Consensus per la irradiazione delle stazioni linfonodali mammarie al fine di definire un orientamento comune nella definizione della indicazione al trattamento nell'ambito di scenari clinici in cui non sono ancora disponibili evidenze scientifiche chiare e validate (gestione dei linfonodi ascellari dopo il riscontro del linfonodo sentinella positivo, irradiazione delle stazioni linfonodali dopo chemioterapia neoadiuvante e linfadenectomia o biopsia del linfonodo sentinella e irradiazione linfonodale nelle pazienti con 1-3 linfonodi ascellari metastatici).

## **INDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA ADIUVANTE**

### **Indicazioni alla RT sulla mammella dopo chirurgia conservativa**

Il trattamento radiante dopo chirurgia conservativa trova indicazione al fine di sterilizzare eventuali focolai neoplastici multicentrici subclinici della mammella operata o residui neoplastici nel letto operatorio, riducendo quindi l'incidenza della recidiva mammaria. L'aggiornamento dei risultati della metanalisi sui dati individuali di 10801 pazienti dell'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) ha evidenziato che la RT riduce il rischio di ogni ricaduta di malattia a 10 anni dal 35% al 19,3% ( $p < 0,00001$ ), con una riduzione assoluta pari al 15,7%. La RT riduce inoltre la mortalità a 15 anni per carcinoma mammario dal 25,2% al 21,4% (riduzione assoluta del rischio pari a 3,8%).

In presenza di margini positivi l'indicazione terapeutica prevede la radicalizzazione chirurgica. Qualora tale intervento non sia fattibile può essere effettuato un sovradosaggio sul letto tumorale (15-20 Gy) pur non essendo disponibili solide evidenze in tale ambito.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati i risultati di trials randomizzati di confronto tra irradiazione della mammella in toto e irradiazione parziale del solo letto tumorale (PBI), approccio conservativo con riduzione dell'estensione del campo di trattamento. Tali evidenze hanno confermato la non inferiorità della PBI in un gruppo selezionato di pazienti. Pertanto la PBI può essere proposta a pazienti con età  $\geq 50$  anni, affette da carcinoma mammario invasivo in stadio iniziale ( $\leq 3$  cm, pN0), ER+, HER2 negativo, sottoposte a chirurgia conservativa con almeno 2 millimetri come margini chirurgici.

Nelle donne anziane, con tumori piccoli (stadio I) in assenza di multicentricità, ben differenziati, con margini di resezione istologicamente indenni da interessamento neoplastico, dopo attenta valutazione multifattoriale e multidisciplinare, l'omissione del trattamento può essere proposta, tenendo in considerazione però un maggior rischio di recidiva locale.

### **Indicazioni alla RT dopo mastectomia radicale**

Prima dell'avvento della chemioterapia adjuvante ed essendo prevalente l'ipotesi Halstediana, la radioterapia era comunemente impiegata dopo interventi di mastectomia radicale. La radioterapia sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali, prescritta negli anni passati, comportava una riduzione di circa due terzi il rischio di recidiva locale. All'incremento del controllo locale non corrispondeva però un aumento della sopravvivenza globale e la radioterapia postoperatoria è stata abbandonata negli anni a seguire.

Recentemente dalla revisione di alcuni studi randomizzati iniziati negli anni '70 dai gruppi danese e canadese, si è potuto obiettivare un miglioramento della sopravvivenza in popolazioni selezionate di pazienti ad alto rischio (linfonodi positivi). Secondo altri studi l'indicazione del trattamento radiante post-mastectomia a più ampie fasce di popolazione con rischio di ricadute non elevato, ha evidenziato una tossicità, in particolare a livello cardiaco, che ha posto dubbi sul suo utilizzo.

La pubblicazione della meta-analisi dell'EBCTCG condotta su circa 20 000 donne, la metà delle quali con linfonodi positivi e con un follow-up di 20 anni, conferma che il beneficio assoluto di riduzione di mortalità

determinato dal trattamento radiante post-mastectomia è controbilanciato da un incremento del rischio di mortalità per altre cause, principalmente cardiovascolari.

Nella conclusione della meta-analisi il bilancio globale dei benefici e dei rischi è sfavorevole per le donne con basso rischio di recidiva e per le anziane mentre è favorevole per le donne più giovani con alto rischio di recidiva. È possibile che sui risultati dell'EBCTCG, soprattutto in rapporto alla tossicità, possano aver giocato un ruolo negativo le modalità tecniche di somministrazione della radioterapia e l'uso di apparecchiature di vecchia generazione, oltre alla minore conoscenza, importanza e attenzione attribuite alla dosimetria e al treatment planning.

I fattori che contribuiscono all'elevata incidenza di recidiva nelle pazienti ad alto rischio includono alcune caratteristiche tumorali quali la dimensione del tumore, il grado istologico, la presenza di invasione vascolare e/o linfatica, l'estensione dell'interessamento linfonodale, lo stato recettoriale e alcuni parametri biologici insiti nel tumore. Nonostante l'efficacia della chemioterapia nelle donne ad alto rischio (neoplasie avanzate e multiplo interessamento linfonodale), la parete toracica e la regione clavicolare sono le sedi più frequentemente interessate dalle recidive (> 20%).

Le indicazioni alla radioterapia post mastectomia sulla parete toracica sono rappresentate oggi da:

- infiltrazione della cute, e/o al muscolo pettorale
- carcinoma infiammatorio
- margini positivi
- tumore di dimensioni > 5 cm
- interessamento linfonodale (pN+)

Si suggerisce tale indicazione anche alle pazienti con tumori pT1-2 con 1-3 linfonodi ascellari positivi, con profilo biologico sfavorevole. Una recente metanalisi di dati individuali su 8.135 pazienti arruolate in 22 studi tra il 1964 e il 1986 dimostra che l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali conferisce un vantaggio in termini di controllo loco regionale e mortalità causa specifica anche nelle pazienti (N=1314) con 1-3 linfonodi positivi, pure in presenza di terapia sistemica.

L'analisi della letteratura di questi ultimi anni ha permesso di identificare fattori prognostici sfavorevoli, quali: età ≤ 40-45 anni, dimensioni tumorali ≥ 3,5-4 cm, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovascolare, estensione extracapsulare nella metastasi linfonodale, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi (nodal ratio) > 20-25%, in presenza dei quali, il rischio di recidiva loco-regionale, senza RT, può superare il 20%, con conseguente impatto negativo sulla sopravvivenza globale. Tuttavia, la maggior parte dei lavori sull'argomento pubblicati in letteratura negli ultimi anni sono retrospettivi ed eterogenei per numero di pazienti, periodo analizzato, schemi di terapia sistemica adiuvante, volumi radioterapici.

### **Associazione radio-chemioterapica**

La sequenza ottimale tra radioterapia e chemioterapia non è ancora stata sufficientemente testata in studi clinici controllati. Concordemente si conviene che l'inizio della chemioterapia non dovrebbe essere ritardato dall'esecuzione della radioterapia. È prassi consolidata che nei casi ad alto rischio di metastasi la chemioterapia precede la radioterapia. Sarebbe ottimale, anche se non mandatorio, che il trattamento

radiante post-chirurgico iniziasse entro le 12 settimane dalla chirurgia (se ne raccomanda comunque l'avvio entro le 20 settimane dall'intervento chirurgico), o dopo circa 4 settimane dal termine della chemioterapia adiuvante (consigliabile entro 7 mesi dalla chirurgia), quando eseguita.

In generale, si ritiene utile iniziare la RT nel più breve tempo possibile, pur non essendo identificabile una soglia limite; una recente analisi retrospettiva non ha infatti dimostrato un peggioramento del controllo locale o della sopravvivenza globale anche oltre le 24 settimane. In alcune indicazioni cliniche è possibile una associazione concomitante di chemioterapia e radioterapia. Da evitare la concomitanza tra radioterapia e schemi chemioterapici contenenti farmaci cardiotossici. La radioterapia può essere somministrata in concomitanza con il Trastuzumab: ciò non sembra incrementare la tossicità acuta. Non vi sono dati conclusivi per quanto riguarda la tossicità.

### **Indicazioni alla radioterapia sulle stazioni linfonodali di drenaggio**

Tutte le indicazioni fornite dalla letteratura per l'irradiazione linfonodale derivano da dati storici degli studi randomizzati e delle metanalisi, che dimostrano che dopo mastectomia la recidiva si manifesta principalmente sulla parete toracica (60-80%) e sui linfonodi sovraclaveari (20-40%). Ampie casistiche più recenti hanno inoltre confermato che, in termini di ricaduta loco-regionale, i linfonodi sovraclaveari ed infraclaveari sono quelli più frequentemente interessati, mentre il tasso di recidiva osservato a carico dei linfonodi ascellari di I-II livello è stato minimo (< 2% a 10 anni) e non associato a particolari fattori di rischio.

Da questi dati pertanto possiamo estrapolare le indicazioni per l'irradiazione alle stazioni linfonodali sia dopo chirurgia conservativa sulla mammella che dopo mastectomia completa.

- Linfonodi ascellari (I e II livello): la radioterapia non è indicata se dissezione ascellare adeguata o in presenza di linfonodo sentinella positivo micrometastatico. In presenza di macrometastasi a carico del linfonodo sentinella alcuni autori hanno suggerito un ruolo della RT estesa alle stazioni linfonodali regionali in alternativa alla linfoadenectomia. Lo studio AMAROS è uno studio di non-inferiorità ideato per dare una risposta a questo quesito. I risultati a 5 anni indicano un eccellente controllo loco-regionale e nessuna differenza significativa in termini di DFS, ma il limitato numero di eventi (ricadute) e il breve follow-up, rendono tale studio statisticamente sottopotenziato.
- La radioterapia sui livelli ascellari I-II non è pertanto attualmente da considerarsi un'alternativa equipollente alla chirurgia. Sono necessari ulteriori studi, al momento in corso, per definire la RT ottimale per le pazienti con linfonodo sentinella positivo, sottoposte alla sola SNLB.
- Linfonodi sopra-infraclaveari omolaterali (III-IV livello ascellare): da prevedere in caso di positività linfonodale a tale livello, nei casi di tumore avanzato (T3/T4), nei tumori T1/2 con più di 4 linfonodi positivi in ascella; da considerare nei tumori T1/2 con 1-3 linfonodi positivi in ascella in pazienti ad alto rischio (almeno 2 fattori: età < 45 anni, T ≥ 3 cm, Recettori negativi, LVI+, G3, Nratio > 20-25%. (LG AIRO 2013), ECE (LG AIRO 2015). Nei T3N0, in base ai fattori di rischio, il trattamento potrebbe essere somministrato sulla sola parete toracica o non essere effettuato.
- Linfonodi delle catene mammarie interne: è argomento molto controverso. È indicata solo in caso di positività clinica, mentre la posizione non è unanime in caso di negatività clinica degli stessi. I dati a lungo termine di studi in cui venivano irradiati gli IMN hanno mostrato una maggiore cardiotossicità probabilmente in relazione all'impiego di tecniche di irradiazione obsolete rispetto a quelle ad oggi in uso che consentono un maggior risparmio degli organi a rischio e che per tale motivo ridurrebbero

l'incidenza di cardiotoxicità nelle pazienti in cui si renda necessaria l'estensione del campo di irradiazione ad includere i linfonodi della catena mammaria interna.

### **INDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA DOPO RECIDIVA LOCO-REGIONALE**

La recidiva locale dopo chirurgia conservativa ha una incidenza a 5 e 10 anni che varia rispettivamente dal 5 al 10% e dal 10 al 20%. Il tempo mediano di comparsa oscilla da tre a 5 anni. Ha sede per l'80% dei casi in prossimità del tumore iniziale. La recidiva dopo mastectomia è intorno al 15-20% e in circa un terzo delle pazienti si associa metastasi a distanza. La sede più frequente è rappresentata dalla parete toracica nel 50% e più dei casi; l'interessamento contemporaneo di più sedi e della sola sovraclaveare seguono nell'ordine.

In accordo alla classificazione dell'UICC, vengono considerate recidive loco-regionali:

- comparsa di nodulo/i cutanei-sottocutanei nell'area della parete toracica sede della mastectomia;
- comparsa di nodulo/i a livello del letto tumorale dopo chirurgia conservativa;
- presenza di interessamento linfonodale della regione sopraclaveare, ascellare e catena mammaria interna.

#### **Recidiva intra-mammaria dopo terapia conservativa**

In assenza di malattia a distanza, dopo una ri-stadiazione, la terapia di elezione in caso di recidiva intra-mammaria è chirurgica. Il tipo di approccio chirurgico deve essere accuratamente scelto in rapporto alle dimensioni della recidiva, al volume della mammella, al tempo di comparsa della recidiva, alla mancanza di infiltrazione cutanea o al coinvolgimento di strutture profonde. Molto controversa è una eventuale escissione conservativa che trova applicazione solo in casi molto selezionati.

In caso di recidiva dopo sola chirurgia conservativa, l'asportazione della recidiva seguita da radioterapia rappresenta l'approccio terapeutico di scelta. In caso di recidiva dopo chirurgia conservativa e radioterapia, il trattamento di scelta è di tipo demolitivo con l'asportazione in toto della ghiandola mammaria. La reirradiazione di una parte o dell'intera mammella, è da valutare con attenzione a causa della tossicità tardiva.

#### **Recidiva parietale**

In caso di nodulo unico, l'asportazione chirurgica precede l'irradiazione della parete e consente una maggiore possibilità di controllo locale. In caso di noduli multipli o di linfangite, la radioterapia rappresenta il trattamento di scelta primario. Il volume da irradiare è rappresentato dalla parete toracica comprendendo ampiamente la sede della ricaduta. L'irradiazione contemporanea delle stazioni linfonodali di drenaggio deve essere valutata caso per caso in funzione del rischio di ulteriore evoluzione in tali sedi.

#### **Recidiva sovraclaveare e/o della catena mammaria interna**

Il trattamento locale di queste recidive è affidato alla radioterapia in quanto la chirurgia ha scarse possibilità di intervenire in maniera radicale. Il volume da irradiare è rappresentato dalla regione sovra-sottoclaveare fino all'apice dell'ascella e dalle catene mammarie interne.

### **Recidiva ascellare**

Abbastanza rara in caso di svuotamento ascellare completo, l'asportazione chirurgica della recidiva è da preferire alla sola radioterapia. La radioterapia trova indicazione solo in caso di lesione non operabile o dopo trattamento chirurgico non radicale oppure su residuo di malattia dopo chemioterapia. Il volume da irradiare è rappresentato dall'ascella e dalla regione sovra-sottoclaveare.

### **VOLUMI DA IRRADIARE E TECNICHE CONVENZIONALI DI IRRADIAZIONE**

L'identificazione del volume da irradiare e la sua definizione sono compiti esclusivi del radioterapista: variazioni nella definizione del target possono avere importanti riflessi sulla tecnica di trattamento, sulla possibilità del controllo locale e sugli eventuali effetti collaterali a carico dei tessuti sani e degli organi a rischio. Per gli standard tecnici di riferimento per il trattamento radioterapico si rimanda i radioterapisti alle pubblicazioni specialistiche, ai documenti ICRU e alle linee guida AIRO.

Nella fase di impostazione del trattamento radiante, oltre ad una valutazione clinico-diagnostica obiettiva e cosmetica, è necessario disporre di tutti i dati relativi alla malattia. In particolare:

- dati clinici: sede della neoplasia, dimensioni, rapporti con il capezzolo, rapporti con la cute, con la fascia e il muscolo sottostante, presenza di linfonodi loco-regionali.
- dati mammografici ed ecografici: sede e dimensioni della neoplasia, multicentricità, rapporti con cute capezzolo e muscolo, presenza e distribuzione di microcalcificazioni, radiografia del pezzo (in caso di escissione di lesioni non palpabili).
- dati chirurgici; descrizione dell'intervento, posizionamento di clip, tipo di trattamento ascellare.
- dati patologici: descrizione macroscopica delle dimensioni del pezzo e della neoplasia, descrizione macroscopica dei rapporti tra tumore e margini, cute, fascia e muscolo, descrizione microscopica del tipo e grado istologico, invasione vascolare o neurale, presenza ed estensione della componente in situ, multifocalità, interessamento del margine di escissione e sua estensione (focale/ massiva), numero di linfonodi asportati, eventualmente secondo livello, numero di linfonodi metastatici, estensione, superamento della capsula, infiltrazione del grasso perilinfonodale, stato recettoriale, indici di proliferazione e fattori biologici.
- dati relativi a terapie sistemiche, precedenti o concomitanti o sequenziali per l'ottimizzazione del timing, eventuale uso di antracicline e loro dose totale (per l'eventuale tossicità cardiaca soprattutto in caso di irradiazione della mammella sinistra), stadiazione strumentale di base che escluda l'eventuale interessamento metastatico dell'apparato scheletrico, respiratorio ed epatico, pregressa radioterapia su distretto toracico, mammella controlaterale o testa collo.

### **Mammella**

La paziente viene trattata generalmente in posizione supina con le braccia alzate in posizione fissa e costante mediante appositi immobilizzatori. L'acquisizione dei dati anatomici viene eseguita mediante TC di centratura per poi delineare accuratamente i volumi di interesse e gli organi critici. Il CTV è costituito dall'intera mammella, fino a 5 mm al di sotto della superficie cutanea.

Organi critici sono considerati il polmone omolaterale alla mammella irradiata e il cuore in caso di irradiazione della mammella sinistra. La cute e il sottocute sono presi in considerazioni come organi critici ai

fini del risultato cosmetico. Il trattamento radiante della mammella può essere eseguito con intento adiuvante, come parte integrante del trattamento conservativo, o come trattamento primario nei casi inoperabili in prima istanza.

Sebbene il volume-bersaglio non differisca molto nelle due indicazioni, esistono alcune differenze che devono essere ricordate:

- la cute non è inclusa nel volume-bersaglio in caso di trattamento post-operatorio conservativo;
- la cute è sempre inclusa nel volume-bersaglio in caso di tumori localmente avanzati con infiltrazione cutanea, con noduli satelliti o nelle forme infiammatorie;
- nelle forme avanzate l'intero spessore della parete toracica con esclusione del piano costale deve essere irradiato, mentre in caso di terapia conservativa il piano muscolare non deve essere considerato target.

Il volume mammario può essere irradiato:

- con due campi tangenti alla parete toracica generati da acceleratori lineari
- con tecnica ad intensità modulata (IMRT) o volumetrica ad arco (VMAT) in casi selezionati che possano beneficiare di un maggior risparmio degli organi a rischio. In entrambi i casi può essere associata una tecnica di controllo del respiro (breath control) per limitare la dose al cuore, soprattutto nelle pazienti giovani con anatomia sfavorevole e tumore della mammella sinistra.

Sebbene il tipo di frazionamento "standard" prevedeva una somministrazione di 50 – 50,4 Gy in 25-28 frazioni/ 5 volte alla settimana (1,8/2 Gy/frazione), trials randomizzati internazionali hanno confermato la non-inferiorità in termini di efficacia e tolleranza di schemi ipofrazionati (ad esempio: 42.5 Gy in 16 frazioni o 40 Gy in 15 frazioni). Pertanto, ad oggi, le linee guida internazionali raccomandano l'impiego della radioterapia ipofrazionata come schedula standard nelle pazienti in cui sia indicato il trattamento della mammella in toto.

### **Letto tumorale ( sovradosaggio o boost)**

La somministrazione di un sovradosaggio sul letto operatorio è pratica routinaria presso la maggior parte dei Centri di Radioterapia. L'aggiunta di un supplemento di dose (boost di 10-16 Gy) sul letto tumorale riduce il rischio di ricaduta locale (incidenza cumulativa di ricaduta locale a 10 anni di 10,2% verso 6,2% a favore del gruppo trattato con boost, HR= 0,59; p<0,0001) senza generalmente aggiungere tossicità al trattamento, e con un modesto impatto sul risultato estetico. Il vantaggio assoluto in termini di controllo locale è più elevato nelle pazienti di età ≤40 anni e in presenza di carcinoma duttale in situ associato.

Il volume-bersaglio del boost è valutato in rapporto alla mammografia preoperatoria, al tipo di tecnica chirurgica impiegata e all'estensione dell'asportazione (quadrantectomia, ampia escissione o tumorectomia). Importante inoltre la presenza di clip metalliche posizionate in corso di intervento dal chirurgo a delimitare il letto tumorale, il tipo istologico e la situazione microscopica dei margini. Il boost può essere somministrato con fotoni o elettroni mediante irradiazione esterna, come più frequentemente avviene, con tecnica brachiterapica o con IORT, come boost anticipato in corso di intervento chirurgico conservativo.

I dati attualmente disponibili indicano che non vi sono differenze in termini di controllo locale, sopravvivenza libera da malattia e di morbidità in funzione della tecnica di somministrazione del sovradosaggio. Risultati estetici lievemente inferiori sono stati osservati nelle pazienti sottoposte a brachiterapia. La dose totale al letto operatorio (mammella + boost) è generalmente di 60 Gy in caso di margini istologicamente negativi, ma può arrivare a 64-70 Gy in caso di margini focalmente interessati dal tumore.

### **Parete toracica**

L'irradiazione di questa regione viene nella maggior parte dei casi eseguita con un campo diretto con elettroni accelerati o con campi tangenti con fotoni. La cicatrice ed eventuali lembi cutanei devono essere inclusi nel volume-bersaglio. I limiti del campo di irradiazione sono generalmente compresi tra il limite inferiore della clavicola, il solco sottomammario, la linea medio-ascellare e la linea medio-sternale. La tecnica deve tendere a minimizzare l'irradiazione agli organi critici, polmone e cuore.

In profondità il limite del volume irradiato deve raggiungere la superficie anteriore del piano costale mentre superficialmente e anteriormente il limite è a 5 mm al di sotto del piano cutaneo. Lo spessore del volume-bersaglio viene determinato mediante scansioni TC, al fine di limitare ulteriormente l'irradiazione polmonare. Eccetto per i casi con margini infiltrati o con chiara angioinvasività, la cute non dovrebbe essere trattata con il 100% della dose specificata. La dose è generalmente compresa tra 45 e 50 Gy con frazionamento standard di 180-200 cGy/die per cinque giorni a settimana.

## **STAZIONI LINFONODALI DI DRENAGGIO**

### **Linfonodi ascellari**

L'irradiazione dei linfonodi dell'ascella è prevista solo in caso di presenza di malattia residua (R2) ed in pazienti con linfonodo sentinella positivo (macrometastasi), a prognosi sfavorevole, non sottoposte a dissezione ascellare adeguata. L'identificazione del volume viene effettuata su immagini TC. Le recidive ascellari dopo un'adeguata chirurgia sono rare e costituiscono una minoranza del totale delle recidive loco-regionali. La dose di 50-60 Gy con frazionamento convenzionale di 180-200 cGy/die per 5 giorni a settimana può essere adeguata. Ad oggi non vi sono studi conclusivi su efficacia e la tossicità dei trattamenti ipofrazionati a livello ascellare.

### **Linfonodi sovra e infraclaveari**

Anche in questo caso l'uso della TC è routinario per la definizione dei volumi da irradiare. Sono da considerare organi a rischio il plesso brachiale, l'articolazione scapolo-omerale, il midollo spinale, l'esofago e la tiroide. La dose di 45-50 Gy con frazionamento convenzionale di 180-200 cGy/die per 5 giorni a settimana viene considerata adeguata in assenza di evidenza di malattia.

### **Linfonodi della catena mammaria interna**

Nel caso si decida di irradiare questa sede il cui trattamento appare ancora, come già detto in precedenza, controverso, il CTV viene definito con le immagini TC. La catena mammaria è in genere situata entro i 4 cm laterali allo sterno. Il volume d'irradiazione è in genere esteso a comprendere la sola catena omolaterale alla mammella malata. Anche su questa regione la dose totale di 45-50 Gy viene somministrata con frazionamento convenzionale di 180-200 cGy/die per 5 giorni a settimana in assenza di malattia evidenziabile.

## **IRRADIAZIONE PARZIALE DELLA MAMMELLA**

L'irradiazione parziale della mammella (partial breast irradiation, PBI) è un approccio terapeutico che prevede l'irradiazione postoperatoria di un volume ridotto di mammella residuo, volto a comprendere il letto operatorio. Pur non rappresentando lo standard dopo chirurgia conservativa, la PBI in pazienti ben selezionate, a basso rischio di recidiva, garantisce un controllo locale non inferiore rispetto alla irradiazione di tutta la ghiandola mammaria (whole breast irradiation, WBI) ed un miglior profilo di tossicità. La PBI è un trattamento che può essere erogato utilizzando differenti tecniche, come radioterapia a fasci esterni (EBRT), brachiterapia (BT) e radioterapia intraoperatoria (IORT/IEORT), che sono state oggetto di studi prospettici di fase II e III.

Nella selezione delle pazienti candidabili a PBI sono raccomandati i seguenti criteri: pazienti con età  $\geq 50$  anni, tumore  $\leq 3$  cm, linfonodi negativi, grado 1-2, ER positivo, HER2 negativo, con margini chirurgici di  $\geq 2$  mm, non ad istologia lobulare.

### **PBI con Fasci esterni di Fotoni**

Il trial IMPORT LOW, studio di non inferiorità a 3 bracci con schema ipofrazionato di 15 frazioni (WBI a 40 Gy senza boost versus WBI a dose ridotta di 36 Gy con boost fino a 40 Gy versus PBI a 40 Gy) ha arruolato pazienti affette da neoplasia mammaria in fase iniziale di tipo luminale, perfettamente in linea con le raccomandazioni Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) e con la consensus aggiornata nel 2017 American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Infatti, la maggior parte delle pazienti arruolate presentavano stato linfonodale pN0 (98%), grado tumorale 1-2 (91%), recettore per gli estrogeni (ER) positivo (95%), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negativo (94%).

L'IMPORT LOW rappresenta un esempio paradigmatico di come una adeguata selezione delle pazienti possa essere con successo trattata con PBI (tasso di recidive locali: 0.5% con PBI versus 1.1% con WBI;  $p=0.420$ ). Inoltre, la PBI ha portato ad un miglior risultato cosmetico rispetto alla WBI, con differenze statisticamente significative riguardo a cambiamenti dell'aspetto della mammella (modifiche moderate/marcate: 15 % con PBI versus 27 % con WBI,  $p<0.0001$ ) e all'indurimento dei tessuti (ad un follow-up mediano di 72 mesi), utilizzando una tecnica semplice di radioterapia ad intensità modulata field-in-field, ampiamente riproducibile nei centri di radioterapia.

Il trial monocentrico dell'Università di Firenze ha dimostrato un'equivalenza in termini di recidiva locale tra pazienti trattate con PBI accelerata (30 Gy in 5 frazioni), con tecnica ad intensità modulata (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) e pazienti trattate con WBI con tecnica 3-D conformazionale (incidenza di recidive locali: 1.5% con PBI versus 1.4% con WBI;  $p=0.86$ ). Inoltre, nel braccio PBI si è osservata una significativa riduzione della tossicità cutanea e un migliore recupero della qualità della vita rispetto al braccio WBI.

### **PBI con Brachiterapia**

Questi dati eccellenti sono in linea con i risultati del trial GEC-ESTRO, dove la PBI è stata eseguita con brachiterapia multicatetere. In pazienti selezionate, affette da tumore mammario in fase iniziale dopo chirurgia conservativa della mammella, il tasso di recidive locali a 5 anni con PBI era di 1.44% rispetto a 0.92% ottenuto con WBI ( $p=0.42$ ). Inoltre, la tossicità cutanea a lungo termine è risultata a favore della PBI, con differenze statisticamente significative rispetto alla WBI. Qualora disponibile, ed in presenza di un'elevata expertise, la brachiterapia multicatetere rappresenta un approccio di elezione per effettuare la PBI, con robusti dati di letteratura in termini di controllo locale e profilo di tossicità della tecnica.

### **PBI Intraoperatoria**

Al contrario, gli studi clinici randomizzati pubblicati che hanno utilizzato la IORT con elettroni o fotoni (IOERT/kV-IORT) hanno ottenuto risultati non del tutto conclusivi sulla pari efficacia del trattamento di PBI rispetto alla WBI. La IOERT è, in ogni modo, da ritenere, con i dati pubblicati e attualmente disponibili, un'opzione ragionevole per il trattamento di pazienti altamente selezionate secondo le raccomandazioni internazionali ASTRO e GEC-ESTRO di radioterapia oncologica, laddove non sia possibile effettuare il trattamento con brachiterapia o radioterapia a fasci esterni. Può inoltre essere impiegata per sovradosaggio (boost) sul letto operatorio. Al contrario la kV-IORT, per la contestata qualità scientifica ed acerba maturità dei risultati pubblicati, non è raccomandata come tecnica per PBI.

Ad un follow-up mediano di 5.8 anni, il trial ELIOT, che ha investigato l'efficacia di elettroni intraoperatori, ha evidenziato un rapporto di rischio di 9.3 a sfavore della IOERT rispetto alla WBI, con tassi di LRR 4.4% nel braccio IOERT vs 0.4% nel braccio WBI ( $p<0.0001$ ). Tuttavia, un'analisi critica della selezione delle pazienti del trial, ha evidenziato una percentuale consistente di tumori con alti fattori di rischio (dimensioni della neoplasia superiori a 2 cm, 4 o più linfonodi ascellari positivi, G3 e sottotipo molecolare triple negative), la cui inclusione può aver significativamente influenzato i risultati finali dello studio. Infatti, analisi sulla popolazione non inclusa nel trial, hanno mostrato che le pazienti categorizzate come pazienti ideali secondo le linee guida ASTRO e ESTRO avevano una incidenza di recidive locali a 5 anni ritenuta accettabile (1.5%-1.9%).

I risultati preliminari del trial di non-inferiorità TARGIT A, che ha investigato l'efficacia dei fotoni a bassa energia, sono stati pubblicati con un follow-up mediano immaturo (2.5 anni), ed hanno mostrato complessivamente un significativo aumento della incidenza di recidive locali nel braccio kV-IORT rispetto al braccio WBI (3.3% versus 1.3%;  $p=0.042$ ). Inoltre i risultati dello studio sono stati ampiamente dibattuti dalla comunità scientifica, che ha fortemente criticato la prematurità della pubblicazione e – soprattutto – alcune assunzioni statistiche alla base del disegno del trial, che ne hanno indebolito la solidità scientifica.

### **EFFETTI COLLATERALI DA RADIOTERAPIA**

Durante la radioterapia sono necessari controlli clinici periodici per rilevare l'eventuale tossicità acuta durante il trattamento. Nel follow-up saranno invece rivelate le eventuali sequele tardive. Le scale di rilevamento della tossicità già esistenti (RTOG/ EORTC, Somalent) tendono oggi ad essere sostituite dalla scala CTCAE

### **Polmone**

Il volume polmonare incluso nel campo di irradiazione dovrebbe essere mantenuto il più piccolo possibile in ogni trattamento esterno della mammella e nel sovradosaggio, così come deve essere posta particolare attenzione nella scelta dell'energia del fascio di elettroni in caso di irradiazione della parete toracica. La polmonite post-attinica in fase acuta e la fibrosi polmonare localizzata, in fase tardiva, sono i principali effetti collaterali che si possono osservare. La polmonite attinica generalmente si manifesta dopo 4-12 settimane dal termine del trattamento radiante e spesso è clinicamente silente, sebbene alcune pazienti possano talora riferire una modesta dispnea, tosse e febbre. Anche i parametri funzionali respiratori non subiscono significative alterazioni in fase acuta, ma talora tardivamente, dopo circa un anno, iniziano a mostrare una significativa riduzione dei parametri volumetrici inspiratori ed espiratori. La fibrosi attinica che segue generalmente la fase di polmonite, anche se è possibile una sua comparsa senza la precedente polmonite, si osserva circa 6–12 mesi dopo la RT. I fattori di rischio connessi con la manifestazione del danno polmonare includono il volume di polmone irradiato, la dose totale somministrata, il frazionamento e l'eventuale associazione di chemioterapia. Nella pratica corrente l'uso di porte di campi tangenziali conformati ha lo scopo di ridurre il danno da radiazione sul parenchima polmonare.

Un sensibile aumento del rischio di tossicità polmonare è legato all'irradiazione loco-regionale delle stazioni linfonodali. Recenti studi hanno evidenziato che pur essendo inevitabile l'irradiazione di un piccolo volume polmonare, le complicanze polmonari hanno un'incidenza generalmente inferiore all'1% in caso di irradiazione della sola mammella, che può salire fino al 4% in caso di necessità di trattamento delle stazioni linfonodali, ma solitamente tali effetti collaterali hanno una pressoché totale reversibilità.

### **Cuore**

La valutazione del rischio cardiologico da trattamento radiante è resa particolarmente complessa dal lungo tempo di latenza che occorre per la comparsa di questo effetto collaterale e dalla possibile concomitanza di molteplici fattori relativi sia al trattamento stesso che alla paziente. Certamente il primo fattore determinante è il volume di cuore irradiato, che in alcune tecniche o situazioni può essere anche molto ampio, come avviene nella metodica cosiddetta "hockey-stick field" o nella eventualità di irradiazione della catena mammaria interna. Recenti studi hanno dimostrato che nella radioterapia dopo mastectomia radicale, le dosi al cuore sono considerevolmente minori se si utilizzano le alte energie e se vengono applicate le moderne tecniche di "treatment planning". In particolare i trial danesi hanno prestato particolare attenzione a questa problematica dimostrando che con adeguate tecniche è possibile limitare al massimo la morbilità e la mortalità cardiaca in caso di neoplasia della mammella sinistra, tanto da renderla comparabile a quella delle pazienti irradiate a destra e a quella delle pazienti sottoposte alla sola chirurgia senza la successiva RT.

Come per il parenchima polmonare, anche la dose al miocardio deve essere minimizzata in corso di trattamento della mammella sinistra e della regione della catena mammaria interna e di associazione con farmaci antitumorali cardiotossici, per ridurre l'incidenza di pericarditi e ischemie miocardiche. Se il volume di cuore irradiato è limitato e non vengono inclusi nel campo tangenziale i linfonodi della catena mammaria interna, la reale incidenza della tossicità cardiaca nelle donne irradiate sulla mammella sinistra non sembra essere significativamente superiore a quella delle pazienti con neoplasia destra.

Tuttavia la sempre maggiore diffusione di chemioterapie contenenti antracicline e/o taxani a scopo adiuvante, deve far rimanere costante l'attenzione alla limitazione del volume cardiaco irradiato. L'aumento del rischio di sviluppare cardiopatia ischemica e' proporzionale alla dose ricevuta dal cuore, aumenta a partire da pochi anni dopo l'esposizione e prosegue per almeno 20 anni. Le tecnologie oggi disponibili possono favorire una riduzione di tale rischio minimizzando la dose al cuore (IGRT, Breath-control), ed è quindi auspicabile un loro utilizzo in particolare nelle donne giovani con conformazione anatomica sfavorevole

### **Cute**

Ad eccezione dei casi in cui la cute deve necessariamente essere inclusa nel volume-bersaglio, deve esserne ricercato il massimo risparmio al fine di limitare le reazioni cutanee acute e tardive. L'arrossamento e l'infiammazione nella fase terminale del trattamento sono eventi frequenti, ma solitamente rapidamente e facilmente recuperabili con adeguato trattamento topico e con la conclusione della terapia. Raramente l'effetto acuto della radioterapia sulla cute raggiunge un grado elevato (aree di disepitelizzazione o di ulcerazioni) che obbligano ad una interruzione del trattamento. Talora in fase tardiva possono comparire zone di teleangectasia, soprattutto nella sede del sovradosaggio.

### **Tessuto connettivo**

La reazione fibrotica post-attinica, caratterizzata da fibrosi ghiandolare, teleangectasie cutanee, retrazione mammaria, è un effetto collaterale tardivo che si manifesta dopo circa 6-12 mesi dal termine del trattamento radiante. La maggiore dimensione della ghiandola è un fattore favorente una più elevata incidenza di retrazione e fibrosi mammaria. La fibrosi della ghiandola mammaria dura e dolente è solitamente amplificata dal ristagno linfatico. Si può a volte giovare di linfodrenaggio manuale.

### **Plesso brachiale**

Con la implementazione tecnica e dosimetrica della moderna radioterapia, danni al plesso sono rari. Quando questa insorge deve far pensare più ad una ripresa di malattia che a tossicità. E' tuttavia possibile pensare ad una plessopatia post-attinica nelle donne che hanno ricevuto un trattamento radiante da 15-20 anni e che presentano una plessopatia associata a discromie cutanee, ispessimento sottocutaneo e connettivale, retrazioni e fibrosi tendinee e muscolari, blocchi articolari, osteoporosi e fibrosi polmonare rilevabili mediante X-grafia. I primi sintomi della plessopatia post-attinica sono costituiti da disturbi sensitivi (parestesie disturbanti tipo formicolio ed ipoestesia nei territori di distribuzione radicolare C5-C6-C7) seguiti da compromissione motoria (senso di pesantezza, ipostenia, presenza di contratture crampiformi) a prevalente espressione prossimale (deficit dei muscoli deltoide, bicipite, a volte tricipite, ipovalidità parziale della muscolatura innervata dal mediano) con frequente concomitanza di linfedema, presente in oltre il 90% dei casi.

L'edema che si accompagna alle forme iatrogene è generalmente di tipo prettamente linfatico, a lenta crescita volumetrica, di consistenza medio-dura spesso fibrosa, senza impronta, con colorito cutaneo normale e senza fenomeni associati di distrofia cutanea o ungueale. Nelle plessopatie evolutive, dovute a ripresa loco-regionale della neoplasia, vi è lo stesso coinvolgimento radicolare, ma il primo sintomo è costituito da intense algie subcontinue o continue, con carattere trafittivo-urente, difficilmente controllabili

dai comuni analgesici. Concomitano frequentemente parestesie tipo scossa elettrica o puntura di spillo ed iperestesia. L'edema si associa nel 70% dei casi circa e può raggiungere dimensioni cospicue in tempi brevi; i segni clinici sono quasi sempre indicativi di un coinvolgimento venoso (flebolinfedema). L'arto si presenta spesso cianotico, conserva a lungo l'impronta, la cute si presenta tesa, translucida e spesso compaiono in breve tempo fenomeni distrofici. La diagnosi di evolutività è pressoché sicura nei casi in cui sia riscontrabile un interessamento iniziale prevalente dei contingenti radicolari C8-T1. Questo si manifesta con algie e turbe sensitive presenti a livello della faccia mediale dell'arto e deficit prevalente della muscolatura innervata dall'ulnare e talora è associata una sindrome di Claude Bernard Horner.

La presenza di infiltrazione neoplastica a livello ascellare o il coinvolgimento di più di 4 linfonodi ascellari, può rendere necessario un trattamento radiante con dosaggi già precedentemente menzionati di 45-50 Gy. Facendo abduire il braccio, il fascio nervoso può essere allontanato dal limite del campo d'irradiazione, riducendo i rischi di plessopatia. Tra le procedure diagnostiche, la risonanza magnetica fornisce preziose indicazioni circa il coinvolgimento delle sedi nervose del plesso, o di eventuali localizzazioni metastatiche epidurali o paravertebrali da parte del tessuto neoplastico. L'indagine elettromiografica mediante agoelettrodo concentrico permette di differenziare l'interessamento selettivo dei diversi contingenti del plesso brachiale e di evidenziare alcuni quadri tipici quale, ad esempio, la presenza di miochimie nelle forme post-attiniche. Questa indagine necessita tuttavia di persone dedicate ed è di difficile esecuzione per la presenza dell'edema e del dolore.

### **CONTRINDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA**

È necessaria un'attenta valutazione anamnestica che consideri le possibili controindicazioni assolute o relative al trattamento radioterapico. In caso di gravidanza, l'irradiazione mammaria è controindicata durante il periodo dell'organogenesi ed è comunque preferibile posticipare il trattamento dopo il parto.

Una precedente irradiazione di volumi appartenenti alla parete toracica omolaterale può costituire una controindicazione assoluta o relativa in rapporto alla sede, al volume e alla dose già somministrata. Le malattie del collagene (lupus, dermatomiosite, scleroderma, ecc..) possono costituire un fattore di rischio, soprattutto se in fase attiva, per una ridotta tolleranza e quindi maggiore tossicità, nonché per un possibile peggioramento della collagenopatia. L'irradiazione di mammelle di cospicue dimensioni, pur non costituendo una controindicazione assoluta, può essere causa di un trattamento non ottimale soprattutto per l'omogeneità di dose e per la possibile minore accuratezza e riproducibilità del set-up, influenzando negativamente sulla morbilità, sul risultato clinico e sulla cosmesi.

### **FOLLOW-UP**

Il follow-up delle pazienti sottoposte a trattamento radiante dopo la chirurgia ha il duplice scopo di rilevare la presenza di tossicità correlata al trattamento e l'evoluzione della neoplasia. Per ciò che riguarda la tossicità del trattamento, la prima valutazione deve essere eseguita a 2-3 mesi dal suo termine. Sono da indagare: cute, tessuti molli, osso, infiammazione, edema, fibrosi talora con retrazione della mammella e/o del capezzolo, dolore alla mammella irradiata, alterazioni a carico dei muscoli latissimo del dorso, del grande pettorale o del serrato anteriore, mobilità dell'arto, edema dell'arto, neuropatia del plesso brachiale, alterazioni cardiache, alterazioni polmonari.

## **ASSICURAZIONE DI QUALITA'**

Il primo rapporto del programma di assicurazione di qualità prodotto a livello europeo dall'EORTC risale al 1986 con la supervisione di 17 centri aderenti allo studio, da parte di un gruppo di "esperti" in radioterapia e fisica sanitaria che hanno relazionato sulla valutazione staff medico e sulle attrezzature, sulla intercomparazione dosimetria, e sullo studio dosimetrico su fantoccio anatomico. In ambito senologico nel 1990 a Tubingen si è svolta conferenza, che, fra gli altri argomenti, ha raggiunto un consenso sul programma di assicurazione di qualità nel trattamento del tumore della mammella in fase iniziale. Successivamente nel 1993 nel corso di un meeting del gruppo radioterapico dell'EORTC sono stati definiti tre obiettivi per migliorare la qualità e l'omogeneità dei futuri studi clinici randomizzati cooperativi: designazione dei requisiti minimi, valutazione dell'effetto dose-volume nei tessuti normali e tests predittivi per una migliore caratterizzazione della radiosensibilità individuale.

Lo studio randomizzato EORTC 22922/10925, di fase III, sul controverso ruolo dell'irradiazione adiuvante dei linfonodi della catena mammaria interna e sopraclavicolariali mediali, è stato il banco di prova del programma di assicurazione di qualità sui tumori mammari. La revisione dei casi-test inviati da ciascun centro ha mostrato un certo numero di deviazioni più o meno importanti nella prescrizione e nel set-up dei trattamenti. In particolare le maggiori irregolarità (circa il 20%) tra i centri sono state osservate proprio tra le dosi sulla regione linfonodale rispetto alla dose prescritta. La qualità della radioterapia e conseguentemente i risultati del trattamento dipendono strettamente dai parametri fisici delle apparecchiature. L'uniformità e la simmetria del fascio devono frequentemente essere controllate e registrate, come raccomandato dalla World Health Organization (WHO).

Il programma di assicurazione di qualità deve essere quindi parte integrante del programma generale di assicurazione di qualità in ogni reparto di radioterapia oncologica. La radioterapia è una specialità multidisciplinare che utilizza apparecchiature complesse per la somministrazione del trattamento. Ciò implica che sia i parametri relativi alla paziente (diagnosi, indicazione terapeutica ecc.) sia le procedure relative agli aspetti tecnici debbano essere soggetti ad un attento controllo di qualità. Gli standard di riferimento generali in base ai quali un Centro di Radioterapia Oncologica stabilisce il proprio programma di garanzia della qualità, compatibilmente con gli obiettivi, le risorse e le competenze di cui dispone, sono chiaramente definiti da documenti internazionali e nazionali.

Come indicato nei Documenti Congiunti ISS - AIRO, AIFB, AITRO ([www.iss.it](http://www.iss.it)), la strumentazione e le procedure impiegate in tutte le fasi del procedimento radioterapico devono essere sottoposte ad un Programma di Assicurazione di Qualità. Gli standard di riferimento relativi ai dati clinici, mammografici, chirurgici, patologici ed inerenti i trattamenti sistemici, alle fasi di prescrizione, di impostazione e di esecuzione del trattamento radiante, sono descritti nelle diverse sezioni del Documento.

Con l'avvento della radioterapia conformazionale hanno acquisito sempre maggiore importanza numerosi parametri, non solo di ordine fisico e dosimetrico, ma anche di definizione anatomica dei volumi e di riproducibilità del trattamento. Le incertezze volumetriche sono legate a potenziali errori derivanti da variazioni nel set-up o dal movimento degli organi durante o tra le singole frazioni, ma anche all'errore umano poiché sono richieste al radioterapista maggiori e più precise conoscenze delle strutture anatomiche e della diagnostica per immagini TC e RM per la ricostruzione del volume-bersaglio e la

delineazione degli organi a rischio per piani di trattamento 3D-conformati. Occorre non dimenticare che l'obiettivo primario della assicurazione di qualità è quello di migliorare la pratica clinica. E' dunque evidente che cure più sicure richiedono sistemi più sicuri dal punto di vista delle attrezzature, dei luoghi di lavoro, delle risorse umane, dei sistemi di supporto e di adeguate strutture organizzative.

### **PROBLEMI DI COMUNICAZIONE**

La paziente deve essere coinvolta nella scelta terapeutica, dopo essere stata adeguatamente informata della motivazione del trattamento, delle opzioni terapeutiche, delle diverse fasi del trattamento, dei risultati clinici attesi e degli effetti collaterali acuti e tardivi connessi. È solitamente consigliabile fornire anche informazioni generali sulla radioterapia e sulle apparecchiature utilizzate, sulle modalità di somministrazione e sui tempi giornalieri e complessivi del trattamento. Altre informazioni sono frequentemente richieste dalle pazienti stesse soprattutto in relazione alla pericolosità della terapia per i familiari, sulla possibilità e capacità di svolgere le comuni attività quotidiane e lavorative, sulle probabilità di ripresa di malattia, sul risultato cosmetico nel tempo. La dichiarazione scritta che contiene l'espressione del consenso informato ricevuto dalla paziente deve contenere in grandi linee le principali informazioni fornite e il tipo di trattamento proposto e deve essere firmata dalla paziente e dal medico.

Tale informazione deve quindi essere atta a:

- spiegare lo scopo del trattamento;
- segnalare eventuali trattamenti alternativi;
- illustrare le modalità di esecuzione e i vantaggi e svantaggi del trattamento radiante;
- descrivere senza spaventare gli effetti collaterali acuti e tardivi;
- spiegare i tempi di esecuzione e quelli orientativi di attesa
- dare informazione sulla qualità della vita dopo la radioterapia e sull'effetto del trattamento sulla vita di relazione e lavorativa

### **METASTASI**

#### **Metastasi ossee**

Nell'evoluzione del tumore della mammella le metastasi ossee sono un evento frequente. In letteratura l'incidenza va dal 35 all'85%. Si presentano con una frequenza decrescente al rachide dorso-lombare, al bacino, al rachide cervicale e al terzo superiore del femore. La maggiore o minore azione osteodistruttiva esercitata sulla matrice ossea condiziona il loro aspetto radiologico litico, addensante o misto. Soprattutto quando la localizzazione è a livello vertebrale, la sintomatologia clinica non sempre corrisponde al quadro radiologico. Piccole localizzazioni ossee possono dare dolore intenso radicolare o una sintomatologia da compressione midollare, e per contro un diffuso interessamento dello scheletro può essere del tutto asintomatico. Occorre prestare attenzione al dolore persistente e non sensibile ai comuni analgesici e al riposo, che può precedere di mesi l'evidenziazione delle metastasi localizzate ad uno o più segmenti scheletrici.

La localizzazione metastatica più frequentemente associata a compressione midollare si ritrova a livello dorsale. La comparsa di disturbi motori, di deficit sensitivi, di algie disestesiche a cintura o di turbe minzionali e/o sfinteriche deve sempre far sospettare la presenza di una sofferenza midollare. In alcuni casi,

questa sintomatologia può essere preceduta da una sindrome radicolare di forte intensità resistente agli antinfiammatori e narcotici minori, non influenzata dalla posizione né dai movimenti, acuita da un colpo di tosse, uno starnuto e da tutte le manovre che determinano un aumento della pressione endoaddominale, spesso scatenata dalla manovra di Lasegue, con possibili esacerbazioni parossistiche soprattutto notturne.

Nelle pazienti con sintomatologia dolorosa si ricorre in prima istanza alla radiologia tradizionale da attuarsi nelle proiezioni standard, antero-posteriore e latero-laterale e nelle oblique per lo studio dei forami di coniugazione. Se l'indagine Rx risulta negativa, ma il dolore persiste la scintigrafia ossea e la RM sono in grado di anticipare la diagnosi di 2-3 mesi. Se i sintomi sono accompagnati da deficit neurologici di livello, sospetti per compressione midollare, la RM con mdc in prima istanza e la TC con mdc in seconda istanza forniscono informazioni dettagliate sul coinvolgimento neoplastico anche delle strutture adiacenti l'osso.

L'approccio terapeutico è articolato e multimodale.

La chirurgia ortopedica può essere programmata nelle compressioni midollari, nelle localizzazioni metastatiche uniche o a rischio di frattura con malattia a lento accrescimento o nei casi di fratture patologiche scomposte quando l'intervento chirurgico rappresenta l'unica soluzione terapeutica. Gli interventi chirurgici, quali protesi o interventi di osteosintesi non precludono in alcun modo la successiva radioterapia o chemio-ormono-terapia e, riducendo il rischio di frattura, migliorano la qualità di vita delle pazienti. I presidi ortesici devono essere prescritti nei rischi di collasso vertebrale o frattura e/o dolore incidente, durante e dopo la terapia radiante e fino al consolidamento dell'osso. L'uso di questi presidi risulta utile rispetto ai trattamenti analgici farmacologici e radioterapici se portano sollievo del dolore e sono ben accettati dalla paziente.

Collari, busti e corsetti devono avere caratteristiche di leggerezza, comodità d'uso, modellabilità, riducibilità e facile estraibilità: ciò è particolarmente importante per le pazienti che sono in trattamento radiante durante il quale il presidio deve essere tolto. In termini più specifici le lesioni cervicali alte (C1-C2-C3) necessitano di collare bivalve rigido con appoggio occipitale, mentoniero e sternale; le lesioni cervicali medie (C4-C5) di collare cervicale; quelle basse (C6-C7) di minerva modulata con appoggio occipito-mentoniero e dorsale alto; le lesioni dorsali alte (D1-D5) di corsetto semirigido dorso-lombare alto con spallacci; le dorsali medie (D6-D8) di dorso-lombare alto senza spallacci semirigido con rinforzo posteriore; quelle dorsali basse e lombari alte (D8-D12 - L1-L2) di dorso-lombare alto senza spallacci semirigido; le lombari basse (L3-L5) di lombo-sacrale semirigido.

Se le lesioni comportano elisione più o meno completa del soma o dell'arco posteriore con conseguente pericolo di danno midollare il corsetto semirigido deve essere sostituito da quello rigido. Per le lesioni all'articolazione coxo-femorale e/o all'arto inferiore vanno prescritti uno o due canadesi a seconda della gravità della lesione. La prescrizione di carrozzine e girelli nonché l'allettamento vengono limitati esclusivamente ai casi di grave compromissione neurologica e alle pazienti con vaste lesioni litiche agli arti inferiori ed intensa sintomatologia algica.

L'indicazione alla RT è valida: in presenza di lesioni sintomatiche, a rischio di frattura, solitarie asintomatiche, dopo intervento chirurgico, per lesioni inoperabili. Gli effetti della radioterapia sulla

sintomatologia dolorosa riportano valori del 15-20% come regressione completa e superiori al 70% come risposta parziale. Globalmente circa il 90% delle pazienti riceve un beneficio dalla radioterapia.

Frazionamenti non convenzionali con dosi di 800 cGy in un'unica frazione, 2000 cGy in cinque frazioni sono più frequentemente usati in pazienti a prognosi sfavorevole mentre la dose totale di 3000 cGy in dieci frazioni (frazionamento considerato universalmente standard) è comunemente impiegata nelle pazienti con migliore prognosi; tali schemi si associano ad identici risultati in termini di risposta antalgica, anche se diversi per la loro durata.

La scelta deve essere fatta tenendo presente la situazione clinica della paziente, non dimenticando che la risposta antalgica degli ipofrazionamenti ha una durata più breve e che pertanto il dolore potrebbe ripresentarsi nei casi di più lunghe sopravvivenze. La dose unica o comunque somministrata in breve tempo con ipofrazionamento è pertanto da preferire nei casi con metastasi ossee plurime o nelle pazienti con aspettativa di vita limitata.

### **Metastasi cerebrali**

La radioterapia è discretamente efficace nella palliazione delle metastasi cerebrali e pertanto considerata di prima scelta poiché è in grado di offrire un rapido miglioramento dei sintomi acuti e dei segni neurologici. Nelle metastasi cerebrali la cefalea è frequentemente il sintomo iniziale e precede di alcune settimane o mesi la comparsa dei sintomi neurologici. La RM con mdc è l'esame di elezione per la diagnosi e per la definizione della sede e del numero delle metastasi.

La terapia cortisonica rappresenta la terapia di prima istanza da sola o associata a terapia con diuretici osmotici. Tale terapia è in grado di ridurre la sintomatologia nel 60% dei casi. L'aggiunta della radioterapia dà risultati più stabili nel tempo. Talora può trovare indicazione una chirurgia exeretica, se la metastasi è solitaria e aggredibile per sede, prima di procedere con il trattamento radiante.

Globalmente gli ipofrazionamenti sembrano dare remissioni più brevi ed effetti collaterali maggiori, pertanto il trattamento ormai considerato standard per un giusto equilibrio fra tossicità e durata della risposta è costituito da 30 Gy in 10 frazioni. Si osserva una risposta favorevole in circa il 60% delle pazienti, nel 75-85% delle quali essa rimarrà efficace per la restante vita. La sopravvivenza ha una ampia variabilità essendo compresa tra 5 e circa 15 mesi, ma se la paziente si è potuta giovare anche di un trattamento neurochirurgico, la sopravvivenza può superare i 20 mesi.

### **Radioterapia stereotassica o Radiochirurgia cerebrale**

L'uso della radioterapia stereotassica, detta anche radiochirurgia (convenzionalmente si distingue tra radiochirurgia cerebrale, che prevede un'unica seduta e radioterapia stereotassica che consiste in un numero limitato di sedute, suscita interesse perché può rappresentare una alternativa o una aggiunta ad altri trattamenti. Questa tecnica è in grado di controllare lesioni solitarie piccole, fino a 3 cm, senza intervento chirurgico, oppure può essere impiegata come sovradosaggio in caso di risposta non completa di lesioni uniche o multiple purché di piccole dimensioni, già responsive al "whole brain". Richiede l'uso di apparecchiature dedicate, gamma-knife, o Linac ed un sistema TC o RM per la localizzazione della lesione.

Generalmente viene somministrata una dose focale, ampia e unica, compresa tra 12 e 24 Gy, usando fasci multipli, non convergenti e altamente collimati. La procedura, non invasiva, è ben tollerata ed eseguibile su pazienti ambulatoriali. Il controllo locale, quando usata come boost in associazione alla radioterapia esterna, raggiunge percentuali del 90%, e con circa 15% di completa regressione clinica delle lesioni.

Le potenziali complicanze riguardano soprattutto lo sviluppo di edema post-attinico.

La radioterapia stereotassica può essere applicata anche in associazione all'intervento neurochirurgico per lesioni operabili di dimensioni comprese tra 3 e 4 cm. La radiochirurgia è soprattutto un'importante opzione per le pazienti che non possono usufruire della neurochirurgia. Poiché è una procedura non invasiva e in grado di trattare anche lesioni multiple (anche fino a 4), in ogni sede dell'encefalo.

Allo stato attuale e con i dati a disposizione è possibile concludere che la radioterapia stereotassica è una procedura efficace, non invasiva e con bassa morbilità. Dovrebbe avere una maggiore diffusione, pur nel limite delle sue indicazioni soprattutto dimensionali delle metastasi, sia in associazione alla neurochirurgia, sia alla radioterapia, sia come terapia esclusiva in pazienti con limitata aspettativa di vita.

### **Metastasi viscerali (fegato, polmone)**

Attualmente le tecniche della moderna radioterapia consentono di irradiare lesioni poste nel fegato e nel polmone purché siano di dimensioni contenute e di numero limitato. In pazienti oligometastatiche (con lesioni metastatiche contenute per numero, dimensioni e sede) adeguatamente selezionate, dati di letteratura derivanti da analisi retrospettive confermano che la radioterapia stereotassica mirata può integrarsi efficacemente alla terapia sistemica. E' adottabile un ipofrazionamento con raggiungimento di dosi ablative (BED>100 Gy) per cui in poche sedute (3-8) tali lesioni possono essere irradiate. Sono necessari studi prospettici per confermare il beneficio del trattamento radiante in termini di miglioramento degli outcomes (controllo locale e sopravvivenza globale).

### **BIBLIOGRAFIA**

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011;378:1707-1716
- Livi L, Meattini I, Franceschini D, Saieva C, Meacci F, Marrazzo L, Gerlain E, Desideri I, Scotti V, Nori J, Sanchez LJ, Orzalesi L, Bonomo P, Greto D, Bianchi S, Biti G. Radiotherapy boost dose-escalation for invasive breast cancer after breast-conserving surgery: 2093 patients treated with a prospective margin-directed policy. *Radiother Oncol.* 2013 Aug;108(2):273-8
- Kunkler IH, Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:266-73
- EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer

mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014 21;383: 2127-2135

- Consensus per l'irradiazione delle stazioni linfonodali mammarie. Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria. 2015
- Corradini S, Niemoeller OM, Niyazi M et al. Timing of radiotherapy following breast-conserving surgery: outcome of 1393 patients at a single institution. *Strahlenther Onkol* 2014; 352–357
- Pelagia G, Tsoutsou, Michael I, Koukourakis, David Azria, Yazid Belkacemi. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: A comprehensive review and perspectives. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 71 (2009) 102–116
- Halyard M, Pisansky TM, Dueck AC, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: Tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 2009;27: 2638-2644
- Karlsson P, Cole BF, Cha BH, et al. Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: an International Breast Cancer Study Group report. *Ann Oncol* 2012; 23: 2852-2858
- Yates L, Kirby A, Crichton S, et al. Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three positive axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 2093-2103
- Tanguay JS, Ford DR, Sadler G, et al. Selective axillary node sampling and radiotherapy to the axilla in the management of breast cancer. *Clin Oncol* 2008;20: 677-82. Birgitte Vrou Offeren, Hanne Melgaard Nielsen, et al. Is regional nodes radiotherapy an alternative to surgery? *The Breast* 22(2013) S118-S128
- Mila Donker, Geertjan van Tienhoven, Marieke E Straver, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303–10
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, Senn HJ; Panel Members Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1533-46
- La Radioterapia dei Tumori della Mammella: Indicazioni e Criteri Guida. Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria. 2013
- Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447-453
- BIB Hahn C et Al. choosing wisely : the american society for radiation oncology' top 5 list. *Practical Radiat Oncol* 2014;4,349-355. McCormick B et Al. Intensity- modulated radiation therapy for breast: is it for everyone? *Semin Radiat Oncol* 2011,1;21(1):51-54
- Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 2002;94:1143-1150
- START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9:331-341
- START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1098-1107

- Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM, et al. Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-3265
- Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1269-1277. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2
- Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus wholebreast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014 ;383:603-613
- Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, et al. Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence 2009. *Radiother Oncol* 2010;94:264–273
- Smith BD, Arthur DW, Bucholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:987–1000
- Marta GN, Macedo CR, Carvalho Hde A, Hanna SA, da Silva JL, Riera R. Accelerated partial irradiation for breast cancer: systematic review and meta-analysis of 8653 women in eight randomized trials. *Radiother Oncol.* 2015 Jan;114(1):42-9.
- Chen PY, Wallace M, Mitchell C, Grills I, Kestin L, Fowler A, Martinez A, Vicini F. Four-year efficacy, cosmesis, and toxicity using three-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 15;76(4):991-7
- Livi L, Meattini I, Marrazzo L et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2015 Mar;51(4):451-63
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:987-998
- Salama JK, Chmura SJ. The role of surgery and ablative radiotherapy in oligometastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2014 Dec;41(6):790-7
- Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017 Sep 9;390(10099): 1048-1060
- Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015; 51: 451-63.
- Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *Eur J Cancer* 2017; 76: 17-26.
- Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 229-38.
- Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving

surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 259-68.

- Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269-77.
- Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 603-13.
- Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: 73-9.
- Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: Using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiotherapy and Oncology* 2013; 106: 21-27