

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN

“TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA, PER IMMAGINI E
RADIOTERAPIA”

Sede di ROVIGO

Presidente: Prof. Roberto Stramare

Tesi di Laurea:

Radioterapia in *Deep Inspiration Breath Hold* (DIBH) nel trattamento del tumore della mammella sinistra. Tecnica e confronto dosimetrico in una coorte di pazienti.

Relatore: Dott. Giampaolo Montesi

Correlatore: Dott.ssa Saide Di Biase

Guida Tecnico-Pratica: Dott. Tommaso Pilastro

Laureando: Matteo Milani

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

1. INTRODUZIONE SUL TUMORE DELLA MAMMELLA	1
2. DIAGNOSI E TERAPIA DEL TUMORE MAMMARIO	3
2.1 Chirurgia	4
2.2 Radioterapia	5
3. RADIOTERAPIA: INDICAZIONI, TECNICHE, EFFETTI AVVERSI	6
3.1 Indicazioni	6
3.2 Tecniche e dosi	7
3.3 Effetti avversi	11
4. DEEP INSPIRATION BREATH-HOLD RADIOTHERAPY	16
4.1 Visual Coaching	17
4.2 Sentinel e Catalyst	20
4.3 Percorso del paziente da sottoporre a DIBH e aspetti tecnici	23
5. PARTE SPERIMENTALE	27
5.1 Risultati	28
6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	35
7. BIBLIOGRAFIA	37

1. INTRODUZIONE SUL TUMORE DELLA MAMMELLA

Il carcinoma della mammella è la neoplasia maligna più frequente nelle donne (25% di tutti i tumori) ed è responsabile del 14,3% delle morti per cancro nel sesso femminile.

In Europa, considerando uomini e donne, l'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (AIRC) ha stimato che ogni anno ne vengono diagnosticati 464.000 (il 99% dei casi nelle donne).

In Italia, secondo l'ultima pubblicazione AIRTUM sui numeri del cancro nel 2018 [1], il carcinoma della mammella rappresenta il tumore più frequentemente diagnosticato considerando l'intera popolazione. Con un'incidenza di circa 52.800 nuovi casi, rappresenta nelle donne la neoplasia più frequente in tutte le fasce d'età sebbene con percentuali diverse (41% delle neoplasie totali diagnosticate nella fascia fino a 49 anni d'età contro il 22% nelle fasce più anziane). Complessivamente in Italia vivono 779.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma della mammella, pari al 43% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore.

Sempre in Italia, il carcinoma della mammella ha rappresentato nel 2018 la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.274 decessi, al primo posto anche in diverse età della vita, rappresentando il 29% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni.

Mediamente, per una donna italiana, il rischio di ammalarsi nel corso della vita è oggi del 13%: circa una donna su 45 si ammala entro i 50 anni, una su 19 tra i 50 e i 69 anni, e una donna su 23 tra i 70 e gli 84 anni.

La sopravvivenza dopo la diagnosi di tumore è uno dei principali indicatori che permette di valutare l'efficacia del sistema sanitario nei confronti della patologia tumorale, infatti è fortemente influenzata dalla prevenzione secondaria e dalla terapia. I dati italiani di sopravvivenza relativa a 5 anni per una diagnosi di carcinoma della mammella per il periodo di incidenza 2005-

2009 mostrano una sopravvivenza dell'87%, con dati che superano le sopravvivenze europee (la sopravvivenza media europea è dell'82% per le donne diagnosticate nel periodo 2000-2007 secondo il progetto dell'Istituto Superiore di Sanità (EUROCARE-5)).

È importante comunque ricordare che la prognosi e le percentuali di sopravvivenza variano considerevolmente in base allo stadio del tumore, al tipo istopatologico ed all'appartenenza ai diversi fenotipi molecolari da cui, in buona parte, dipende l'efficacia dei diversi trattamenti esistenti. I fattori di rischio per la neoplasia mammaria includono: età, familiarità, lesioni precancerose, fattori riproduttivi, trattamento ormonale, consumo di alcool, obesità, esposizione a radiazioni ionizzanti e predisposizione genetica.

2. DIAGNOSI E TERAPIA DEL TUMORE MAMMARIO

Le pazienti affette da tumore mammario possono arrivare alla diagnosi principalmente attraverso i programmi di screening o mediante autopalpazione del nodulo. Il *gold standard* per la diagnosi radiologica e per la successiva biopsia mammaria è la mammografia associata ad un completamento ecografico.

In casi di mammelle particolarmente dense è possibile ricorrere alla tecnica mammografica della tomosintesi, che permette di acquisire (e successivamente ricostruire) immagini tridimensionali della ghiandola mammaria grazie all'oscillazione del tubo radiogeno lungo un arco di acquisizione.

Altro esame che trova indicazione per mammelle dense, quando vi è il dubbio di multicentricità, nell'istologia lobulare e per la valutazione della risposta alla chemioterapia neoadiuvante è la Risonanza Magnetica (RM) con mezzo di contrasto. Qualora le lesioni siano visibili esclusivamente in risonanza magnetica è possibile anche procedere a biopsia RM guidata attraverso l'uso di aghi amagnetici.

Una volta posta la diagnosi è necessario procedere alla stadiazione di malattia che in stadio precoce può prevedere l'esecuzione di una ecografia epatica, mentre in casi più avanzati richiede la TC total body con mezzo di contrasto e la scintigrafia ossea. In casi selezionati, soprattutto nel sospetto di malattia della catena mammaria interna è possibile eseguire una PET-TC 18FDG [2]

La terapia locale del tumore della mammella può essere curativa per tumori dal I al III stadio, mentre è da ritenersi solamente a scopo palliativo nelle pazienti in IV stadio o già precedentemente trattate, che sviluppano metastasi a distanza o recidive locali sintomatiche. L'estensione della malattia e l'aggressività biologica della neoplasia rappresentano i principali fattori che condizionano i risultati del trattamento. Per molto tempo la mastectomia

totale è stata considerata la terapia standard per questo tipo di patologia, derivante anche dal fatto che gran parte delle pazienti si presentava con una neoplasia localmente avanzata. Diversamente dal passato, quando la terapia del cancro della mammella era di pertinenza esclusivamente chirurgica, oggi la stessa viene concepita con un approccio multimodale dove, oltre alla chirurgia, rivestono un ruolo altrettanto importante la radioterapia (RT), la chemioterapia, l'ormonoterapia e l'immunoterapia. [3]

2.1 Chirurgia

I trattamenti chirurgici per il tumore alla mammella sono sempre più orientati alla conservazione dell'organo, impiegando tecniche meno invasive con l'integrazione di terapia medica e radioterapica. Nelle pazienti con carcinoma invasivo stadio I-II (e in casi selezionati più avanzati) la chirurgia conservativa associata alla radioterapia della mammella, rappresenta comunemente il trattamento di prima scelta. La mastectomia trova applicazione quando l'approccio conservativo non è indicato o non è tecnicamente possibile. Studi randomizzati hanno infatti dimostrato che nel carcinoma mammario operabile non comporta un evidente vantaggio in termini di sopravvivenza globale con mastectomia e dissezione ascellare rispetto alla chirurgia conservativa con dissezione ascellare associata alla radioterapia della mammella.

Studi osservazionali più recenti su 32.2017 pazienti del Netherlands Cancer Registry hanno evidenziato un aumento della sopravvivenza a 10 anni con il trattamento conservativo e la radioterapia per donne con tumori allo stadio iniziale (I-II). La scelta del tipo di intervento a livello mammario (chirurgia radicale o conservativa) dipende dalla localizzazione e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente e dalla presenza o meno di controindicazioni alla radioterapia. [4]

2.2 Radioterapia

L'associazione tra chirurgia e radioterapia costituisce il *gold standard* nel trattamento conservativo del carcinoma mammario. Molteplici studi clinici condotti negli ultimi 30 anni hanno consentito di giungere alla conclusione che, nei tumori di diametro inferiore a 3 cm, il trattamento conservativo della mammella offre la stessa probabilità di controllo locale di malattia rispetto alla mastectomia totale, a condizione che la chirurgia sia seguita dalla radioterapia, condotta sull'intero volume mammario residuo. I risultati dell'associazione tra chirurgia conservativa e radioterapia sono validati da studi con un lungo follow-up e da varie metanalisi.

La possibilità di recidiva a 5 anni è compresa tra il 4 e l'8%, con tassi variabili in funzione di numerosi parametri prognostici. Inoltre, è importante rilevare come in tutti gli studi la mortalità delle pazienti operate conservativamente sia sostanzialmente sovrapponibile a quelle delle pazienti sottoposte a mastectomia. Un trattamento locale inadeguato si associa spesso ad un aumento delle recidive locali, mentre la possibilità che tale aumento possa modificare il rischio di disseminazione a distanza della malattia è tuttora controversa.

La radioterapia dopo chirurgia conservativa è in grado di ridurre di 4 volte il rischio di recidiva locale. Al contrario almeno 11 studi randomizzati di confronto fra chirurgia conservativa da sola rispetto a chirurgia conservativa più radioterapia non hanno dimostrato differenze di sopravvivenza globale, sebbene l'ultimo aggiornamento della metanalisi riporti che un miglior controllo locale della malattia si associa ad un guadagno del 3% circa nella sopravvivenza a 10 anni. [5]

3. RADIOTERAPIA: INDICAZIONI, TECNICHE, EFFETTI AVVERSI

3.1 Indicazioni

Le indicazioni al trattamento radiante per carcinoma della mammella sono molteplici ed hanno come primo fine quello di ridurre il rischio di recidiva locoregionale.

Nelle pazienti con carcinoma mammario infiltrante sottoposte a chirurgia conservativa (quadrantectomia) è indicato un trattamento radiante che comprenda tutta la mammella, o in casi selezionati che comprenda la regione dove è stato asportato il tumore. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia in presenza di 4 o più linfonodi ascellari positivi è indicato un trattamento radiante che comprenda la mammella o la parete toracica (in presenza di espansore o protesi definitiva) e i linfonodi della regione sopra e infraclavareare omolaterale.

Vi sono comunque delle condizioni particolari come in caso di pazienti sottoposte a chirurgia conservativa o demolitiva, in cui risultino interessati 1-3 linfonodi ascellari. In questo caso l'irradiazione delle stazioni linfonodali va considerata in base alla presenza di almeno due o più caratteristiche biologiche sfavorevoli (età \leq 40-45 anni, dimensioni tumorali \geq 3,5-4 cm, recettori ormonali negativi, presenza di invasione linfovaskolare, estensione extracapsulare della metastasi linfonodale, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi $>$ 20-25%). [6, 7, 8, 9]

Per quanto riguarda la chirurgia conservativa nel carcinoma mammario in situ di tipo duttale (DCIS). Quando questo risulti a rischio alto e intermedio (G1-G3), è indicata una radioterapia dopo chirurgia conservativa al fine di ridurre i tassi di recidiva locoregionale omolaterale sia per la neoplasia in situ che per quella infiltrante. [10]

3.2 Tecniche e dosi

Le tecniche utilizzate per il trattamento radiante della mammella variano a seconda dello stadio e del tipo di neoplasia, oltre che dall'età e dallo stato di salute generale delle pazienti. Generalmente prevedono l'irradiazione di tutta la mammella (whole breast irradiation) con la somministrazione di un boost qualora insistano dei fattori di rischio aggiuntivi. In casi selezionati, come già esposto è possibile utilizzare tecniche di irradiazione parziale (APBI) della mammella mediante fasci esterni, brachiterapia o Radioterapia intraoperatoria (IORT).

Nel caso del carcinoma duttale infiltrante (DCI) in stadio precoce dopo chirurgia conservativa è prevista la somministrazione di 50-50,4 Gy in regime di frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy/die, in 5 frazioni settimanali) su tutta la mammella residua cui può far seguito un sovradosaggio (boost) di 10-16 Gy sul letto chirurgico.

Anche per le stazioni di drenaggio linfonodale la dose richiesta per un trattamento adiuvante è 50,0- 50,4 Gy, somministrati con frazionamento convenzionale.

Per ridurre la durata totale del trattamento, sono stati sperimentati schemi alternativi che prevedono, rispetto al frazionamento convenzionale, l'impiego di dosi singole più elevate somministrate in un tempo totale più breve, con dose nominale inferiore ma radiobiologicamente equivalente (ipofrazionamento).

Il razionale dell'ipofrazionamento è la dimostrazione che il valore del rapporto α/β per il tumore della mammella è vicino a 4 Gy, analogo a quello dei tessuti sani a risposta lenta. L'ipofrazionamento risulta quindi interessante sia per l'equivalenza biologica in termini di risposta al trattamento, sia per la riduzione del tempo totale di trattamento, sia per l'ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse dei centri di radioterapia (riduzione del numero degli accessi in ospedale e dei costi diretti ed indiretti). I dati desunti da studi randomizzati

hanno dimostrato che dosi di 40 Gy in 15 e 42.5 Gy in 16 frazioni sono sicure ed efficaci quanto il frazionamento convenzionale.

Nel caso del carcinoma duttale in situ (DCIS) trattato con chirurgia conservativa e radioterapia alcune recenti meta-analisi hanno sottolineato l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti ipofrazionati proponendoli come una valida alternativa al trattamento con frazionamento convenzionale, pur mantenendo lo stesso controllo locale, anche nelle pazienti G3.

Per quanto riguarda l'ipofrazionamento nel DCIS, nessuno studio prospettico di fase III è stato finora pubblicato. Negli studi retrospettivi e nell'unica metanalisi, che ha valutato 4 studi retrospettivi, l'incidenza di recidive locali e la tossicità con ipofrazionamento sono risultate comparabili al frazionamento convenzionale.

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa l'erogazione di un sovradosaggio nella sede tumorale (boost) è stata da sempre considerata utile al fine di ridurre l'incidenza, in quanto la maggior parte delle recidive locali si verifica in corrispondenza o nelle immediate vicinanze del letto tumorale, migliorandone il controllo locale.

Il sovradosaggio può essere somministrato in maniera sequenziale o concomitante all'irradiazione della ghiandola mammaria (Simultaneous Integrated Boost - SIB). Di norma sono previste dosi totali al letto operatorio (irradiazione del corpo mammario e sovradosaggio) di 60 Gy, in caso di margini di resezione istologicamente negativi.

L'impiego del boost concomitante è attualmente sempre più utilizzato nella comune pratica clinica, poiché consente una riduzione del tempo complessivo del trattamento associato ad un vantaggio radiobiologico dovuto al lieve ipofrazionamento della dose.

Dati recenti di letteratura hanno dimostrato che questa modalità di irradiazione, anche con tecniche altamente sofisticate (VMAT tomoterapia) assicura un basso profilo di effetti collaterali acuti e tardivi, soprattutto a

livello cutaneo, del tutto sovrapponibili all'impiego di un boost sequenziale o con frazionamento convenzionale.

Quando tecnicamente possibile ed indicato, si può ricorrere alle tecniche di radioterapia peri-operatoria (brachiterapia interstiziale e radioterapia intraoperatoria [IORT] con elettroni o fotoni), utilizzando il boost anticipato sul letto chirurgico, per sterilizzare eventuali residui neoplastici. Le dosi impiegate sono nell'ordine di 10-12 Gy, prescritte all'isodose 90-100%.

Nel trattamento dei margini di resezione chirurgica dopo chirurgia conservativa l'argomento è controverso, poiché spesso, per il loro studio sono adottati criteri e procedure anatomopatologiche diverse.

Nel trattamento del carcinoma mammario l'approccio chirurgico ha lo scopo di raggiungere la radicalità, con margini di resezione negativi. Nelle pazienti affette da carcinoma mammario trattato con chirurgia conservativa, in presenza di margini positivi non radicalizzabili chirurgicamente, è necessario fare delle distinzioni: Se presenta margini positivi multipli, in considerazione dell'alto rischio di recidiva locale deve essere sempre presa in considerazione la re-escissione, se fattibile, o la mastectomia. Se la paziente non è avviata a chirurgia è raccomandato un incremento della dose del "boost" fino a un massimo di 20 Gy o dose equivalente in regime di ipofrazionamento.

Ma nonostante ciò, il tasso di controllo locale è inferiore a quello ottenuto dalla chirurgia. Dosi superiori a 20 Gy dovrebbero essere evitate per il rischio eccessivo di effetti collaterali e di risultati cosmetici più scadenti. Se presenta margine positivo unico: La condotta clinica in questi casi è analoga a quella indicata nel caso di margini multipli.

La decisione sulla strategia terapeutica si basa in questi casi sulla dimensione dell'estensione lineare del coinvolgimento del margine e sulla presenza degli altri noti fattori di rischio per recidiva locale.

Possono essere presi in considerazione sia la re-escissione sia la somministrazione di un boost a dosaggio aumentato, fino ad un massimo di 20Gy. Se il margine positivo è quello anteriore (sotto la cute) o quello

posteriore (sulla fascia muscolare) non sono indicati re-escissione o “boost” ad alte dosi.

Concludendo quindi la re-escissione chirurgica o la mastectomia rappresentano il trattamento più indicato nelle pazienti con tumore della mammella operato in modo conservativo e con margini positivi, soprattutto multipli.

La radioterapia con “boost” ad alte dosi dovrebbe essere considerata come trattamento di seconda linea, qualora non sussista la possibilità di un nuovo intervento di radicalizzazione del margine, oppure in caso di rifiuto della paziente a sottoporsi a nuova chirurgia, dopo adeguata informazione sul rapporto rischio/beneficio.

Infine, nel caso di margini negativi il “boost” è indicato in caso di presenza di fattori di rischio di recidiva locale alla dose standard di 10 Gy o dose equivalente. Nelle situazioni a maggior rischio di recidiva locale e/o minima distanza della lesione dai margini, la dose del “boost” può raggiungere 14-20 Gy (o dose equivalente), nei trattamenti ipofrazionati.

Nel trattamento dopo mastectomia radicale è sempre più frequente che una donna richieda una procedura ricostruttiva.

I timori, presenti in passato, di un rischio di ritardo diagnostico o di un aumento nella difficoltà di riconoscimento di una recidiva locale dopo ricostruzione sono stati superati.

Pertanto, le procedure ricostruttive dopo mastectomia, possono essere offerte a tutte le donne che lo richiedano, in assenza di controindicazioni mediche e/o tecnico-operative. Non sono documentate, inoltre, differenze in termini di incidenza, sequenza temporale e caratteristiche cliniche della recidiva locale e a distanza, né è stato dimostrato un ritardo nella somministrazione della chemioterapia in caso di ricostruzione.

In considerazione dell’aumento delle indicazioni alla RT post-mastectomia, dovuto al significativo miglioramento del controllo locale e della sopravvivenza nelle pazienti trattate, è necessario che il Radioterapista

Oncologo valuti l'interazione del trattamento radiante con il tipo di ricostruzione eseguita. La RT infatti può comportare un aumento del tasso di complicanze chirurgiche, incrementandolo del 6-10%, a seconda del tipo di procedura ricostruttiva utilizzata: con protesi (infezioni, contrattura capsulare, necessità di revisione chirurgica e fallimenti ricostruttivi); con lembo (fibrosi, contrazione volumetrica, necessità di revisione chirurgica).

Queste complicanze si presentano con modalità ed intensità diverse a seconda della sequenza temporale utilizzata per l'esecuzione del trattamento radioterapico. È opportuno quindi discutere approfonditamente, sia in ambito multidisciplinare sia con la paziente, le problematiche e le decisioni relative alla miglior integrazione del trattamento radiante con i vari approcci chirurgici. [6, 11, 12, 13]

3.3 Effetti avversi

La reazione acuta più frequentemente osservata in corso di trattamento radiante per tumore mammario è la comparsa di eritema cutaneo, ovvero un arrossamento della zona trattata. Generalmente è transitorio e si risolve entro 1 mese circa. Se l'eritema risulta di grado superiore può associarsi a disepitelizzazione, secca o umida, prevalente a livello del solco sottomammario, della regione ascellare e anche della regione sopraclavaree nelle pazienti sottoposte a terapia sui drenaggi linfonodali.

Nei 6 mesi successivi alla fine della Radioterapia la mammella può presentare una lieve iperpigmentazione. Nella maggior parte dei casi dopo questo periodo di tempo si osserva un ritorno alla normalità. In fase tardiva si possono osservare riduzione della elasticità della cute e comparsa di teleangectasie, distribuite prevalentemente sulle aree di sovradosaggio. L'effetto collaterale tardivo più frequente è rappresentato dalla fibrosi mammaria con indurimento dei tessuti, dalla perdita di volume mammario, retrazione a livello del letto tumorale e stasi linfatica cronica. I parametri

dosimetrici del trattamento e la relazione dose-volume rappresentano i fattori in grado di interferire con il risultato cosmetico finale. In particolare, la dose massima rappresenta un elemento fondamentale per assicurare la qualità del trattamento anche in termini di riduzione della tossicità.

Anche se i meccanismi fisiopatologici del danno cardiaco indotto dalle radiazioni non sono completamente noti, la tossicità cardiaca presenta una genesi multifattoriale. Studi in vitro e in vivo mostrano effetti radiogenici sui sistemi micro e macrovascolari. Questi effetti includono infiammazione, effetti ossidativi, attività delle citochine e danno endoteliale, portando ad un processo aterosclerotico accelerato. Lo scenario fisiopatologico della malattia cardiovascolare indotta da radiazioni comprende il danno diretto alle arterie coronarie, la fibrosi del pericardio e del miocardio, il danno microvascolare e la stenosi valvolare. In questo contesto, i cambiamenti aterosclerotici svolgono un ruolo importante. Le cellule endoteliali sono sensibili alle radiazioni e dosi di radiazioni $\geq 2\text{Gy}$ possono indurre effetti infiammatori che provocano arteriosclerosi. Questo danno coronarico può portare a ischemia e fibrosi miocardica. [14]

Tuttavia, vi sono delle evidenze scientifiche in cui la radioterapia sul seno sinistro possa portare ad un aumento significativo della tossicità cardiaca rispetto al controllo. In studi piuttosto datati, è stato osservato un aumento del numero di morti cardiache e la mortalità cardiaca era più elevata nelle pazienti con cancro al seno sinistro rispetto a quelle destre. Questi studi hanno utilizzato prevalentemente tecniche di RT obsolete, risultando in dosi considerevoli sia al cuore totale che ai sottovolumi cardiaci. [15, 16]

I principali progressi nelle tecniche RT nel corso degli ultimi decenni, come la pianificazione del trattamento tridimensionale (3D), hanno portato a una riduzione continua della dose di radiazioni al cuore. Taylor et al. hanno analizzato comparativamente le dosi cardiache medie dalla RT tangenziale sinistra alle strutture cardiache nel corso di diversi decenni e hanno descritto riduzioni della dose cardiaca media da 13,3 Gy negli anni '70, a 4,7 Gy negli anni '90 e 2,3 Gy nel 2006 [17]. Questa diminuzione sembra aver comportato

un rischio molto basso di morte causata da malattie cardiache indotte da radiazioni (RIHD), almeno per le donne senza fattori di rischio cardiaco.

Le radiazioni possono determinare patologia ischemica, attraverso l'induzione di danno micro e macrovascolare.

La cardiomiopatia da radiazioni ionizzanti può essere direttamente correlata all'esposizione oppure sopraggiungere secondariamente alla coronaropatia e/o valvulopatia post-irradiazione, oltre a queste vi sono anche le meno frequenti anomalie di conduzione, che, come per le valvulopatie, è difficile dimostrare una relazione diretta fra radiazioni ionizzanti e quest'ultime. Si suppone che tali alterazioni siano un effetto indiretto della coronaropatia radio-indotta.

Le anomalie di conduzione sono generalmente asintomatiche e diagnosticate soltanto all'elettrocardiogramma, e il rischio di sviluppare le patologie citate è più alto in caso di concomitante trattamento con uno o più farmaci potenzialmente cardiotossici.

I pazienti più a rischio, come coloro che hanno una funzione contrattile cardiaca compromessa pre-esistente o pazienti che ricevono chemioterapia adiuvante, potrebbero beneficiare di una sorveglianza più accurata.

Tra le tecniche di imaging, l'ecocardiografia ha un ruolo centrale nella valutazione morfo-funzionale cardiaca e costituisce la prima tecnica di imaging cui viene sottoposto il paziente oncologico nella maggioranza dei casi. Sia la Tomografia Computerizzata (TC) cardiaca che la Risonanza Magnetica (RM) possono essere utilizzate per valutare l'estensione delle malattie cardiache indotte dalle radiazioni.

Nelle arterie il danno e la conseguente infiammazione radioindotta possono accelerare l'aterosclerosi, con conseguente incremento del rischio di stenosi vascolare e tromboembolia.

Infatti, dati sperimentali hanno dimostrato che i primi cambiamenti infiammatori nelle cellule endoteliali dei grandi vasi irradiati determinano l'adesione dei monociti e la loro migrazione nello spazio subendoteliale. In

presenza di livelli elevati di colesterolo, questi monociti subendoteliali si trasformano in macrofagi attivati, che ingeriscono lipidi e contribuiscono alla formazione di accumuli lipidici a forma di strisce nell'intima, così da avviare e accelerare il processo di aterosclerosi.

I monociti differenziati in macrofagi catturano le lipoproteine a bassa densità (LDL) ossidate presenti nell'intima trasformandosi in cellule chiamate "foam cells". Queste cellule grasse possono andare incontro ad apoptosi, ma i lipidi si accumulano comunque nell'intima. La produzione di citochine infiammatorie stimola la proliferazione di miofibroblasti, con conseguente riduzione del lume arterioso.

Studi su animali hanno dimostrato che le radiazioni favoriscono la formazione di una placca instabile che ha maggiori probabilità di rottura rispetto alla placca collagenica stabile e può esitare in un infarto fatale.

L'insorgenza di RIHD dipende principalmente dalla dose cumulativa di radiazioni, dal volume di cuore irradiato e dalla tecnica di irradiazione. La dose cumulativa è funzione del numero di trattamenti e della dose per trattamento.

In particolar modo l'irradiazione di una arteria coronarica: l'arteria discendente anteriore o LAD che si dirige verso il solco inter-ventricolare anteriore, decorrendovi fino all'incisura dell'apice cardiaco, sembra correlare in maniera significativa con i deficit perfusivi territoriali a lungo termine. (Fig 1)

I fattori di rischio per lo sviluppo di deficit perfusivi post-irradiazione, includono la chemioterapia adiuvante e/o la terapia ormonale, l'ipercolesterolemia, un maggior volume di ventricolo sinistro irradiato, l'irradiazione del tumore al seno sinistro piuttosto che destro, alta dose della frazione di radiazioni (> 2 Gy/giorno), chemioterapia concomitante (le antracicline aumentano considerevolmente il rischio), oltre ai fattori di rischio cardiovascolari noti e pre-esistenti. I parametri dosimetrici che si associano a cardiotossicità e di cui bisognerebbe tener conto in corso di pianificazione

radioterapica sono: Dose massima (Dmax) al cuore, volume cardiaco che riceve 17Gy (V17Gy), volume di cuore che riceve 35Gy (V35Gy), Dose massima all'arteria coronaria discendente anteriore (Dmax LAD) e Dose media all'arteria coronaria discendente anteriore (Dmean LAD). [18, 19, 20]

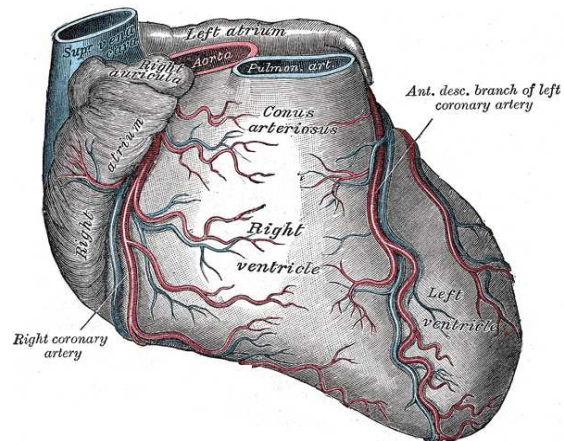


Fig. 1 anatomia coronarica con evidenza della LAD (Gray's Anatomy tab 492)

4. DEEP INSPIRATION BREATH-HOLD RADIOTHERAPY

Per minimizzare gli effetti avversi potenziali, legati all'irradiazione del cuore, è possibile effettuare il trattamento radiante sulla mammella di sinistra mediante una particolare tecnica chiamata Deep Inspiration Breath-Hold Radiotherapy (DIBH).

Tale tecnica prevede l'erogazione del fascio radiante in fase di inspirio profondo così da spostare meccanicamente il cuore in basso, posteriormente e a destra, aumentando il volume polmonare interposto tra la mammella e la superficie anteriore del ventricolo sinistro.

I trattamenti radianti sono personalizzati per ogni paziente grazie alla TC di centramento, tramite la quale il Medico Oncologo Radioterapista individua la sede da irradiare, nel nostro caso la mammella sinistra, e gli organi che devono ricevere la minor dose possibile, quali polmone omolaterale, cuore e coronaria sinistra, nello specifico il ramo discendente anteriore (LAD).

Per ottimizzare la distribuzione della dose agli organi interessati, a condizione della collaborazione del paziente a mantenere un'apnea inspiratoria di almeno 15-20 secondi, e di un buono stato di salute generale, viene utilizzato il DIBH, che per essere messo in pratica necessita di due TC: una a respiro libero, ed una in inspirio forzato.

Le due TC sono poi messe a confronto dall'Oncologo Radioterapista, con lo scopo di valutare i possibili vantaggi che possono derivare dall'utilizzo di quest'ultimo.

Nella maggior parte delle TC a respiro libero possiamo notare che il cuore è situato appena al di sotto della mammella da irradiare, e in caso il trattamento radioterapico fosse impostato sulla base di questa, il cuore e la coronaria discendente anteriore riceverebbero un sovradosaggio di radiazioni considerevole.

Al contrario, ponendo l'attenzione sulla TC in inspirio forzato, possiamo notare la maggiore distanza tra il cuore e la mammella da irradiare, con una conseguente diminuzione della dose ricevuta dagli organi a rischio in sede di trattamento.

Nonostante le seguenti affermazioni però, è doveroso precisare che il DIBH non risulta sempre migliore rispetto alla tecnica a respiro libero, in quanto esistono ad esempio delle conformazioni anatomiche favorevoli, dove anche senza mantenere un inspirio forzato il paziente presenta una buona separazione spaziale tra mammella e cuore, da cui deriva una minor dose ricevuta dagli organi a rischio, che porterà il Medico Oncologo Radioterapista ad optare per un trattamento a respiro libero, più semplice da pianificare ed ugualmente efficace in questi specifici casi. [21]

4.1 Visual Coaching

Il visual coaching è uno strumento necessario per la verifica del corretto mantenimento inspiratorio da parte del paziente, e la conoscenza dei suoi meccanismi di funzionamento è fondamentale per il TSRM.

È costituito da un tablet sostenuto da un immobilizzatore che viene posizionato a circa 10 cm di fronte al viso del paziente, che in questo modo potrà visualizzare iconograficamente e mantenere l'escursione toracica in diretta. (Fig. 2)

Questa fase ha inizio dalla TC di centramento, da cui inizialmente verrà lanciato c4D, un'applicazione di C-RAD per uso clinico attraverso la quale si accede alle funzionalità di Sentinel® e di Simulazione Virtuale, oltre che al sistema Catalyst®.

A questo punto sarà posizionato tablet, acceso e verificata la comunicazione bluetooth, successivamente, tramite i presidi di posizionamento (nel nostro caso tipicamente il piano inclinato Sabella Flex) verrà posizionato il paziente

in maniera comoda e soprattutto riproducibile, ed avrà inizio il coaching respiratorio chiedendo di fare più respiri profondi e di trattenere l'aria ad ognuno.

Questo passaggio va ripetuto 3 o 4 volte, con l'obiettivo di valutare come le apnee si ripetono, e che risultino simili secondo il range visualizzato dal tablet. (Fig. 3)

Verranno impostati quindi i valori di massimo e minimo, che costituiranno la banda all'interno della quale si dovrà ritrovare l'apnea, con un intervallo di circa 4 mm tra i due valori.

A questo punto si attiverà il coaching premendo l'apposito pulsante e si chiederà al paziente di ripetere l'apnea.

Una volta istruito il paziente, andrà disattivato nuovamente il coaching e riposizionato il lettino per l'inizio della scout (scanogramma della TC).

Si eseguirà la scout e la TC a respiro libero, che il Medico Oncologo Radioterapista importerà su Monaco, il software utilizzato in Radioterapia Oncologica per la gestione delle terapie dalla prima visita ai report finali (Sistema Record and Verify).

Eseguita la prima TC a respiro libero, sarà riattivato il coaching, verrà effettuata una prova dell'apnea con il microfono dalla consolle, per valutare anche l'efficacia dello stesso in quanto integrato nel gantry.

Verrà fatta quindi eseguire l'apnea al paziente, e mentre questa è stabile sarà acquisita la TC in modalità Breath Hold.

Acquisita la TC si selezionerà finish nell'applicazione c4D, e sarà salvato lo studio respiratorio, che a questo punto il Medico Oncologo Radioterapista importerà su Monaco.

In sede di trattamento verrà richiesto al paziente dopo essere stato correttamente posizionato di mantenere le apnee con le stesse modalità utilizzate in TC di centramento. [22]

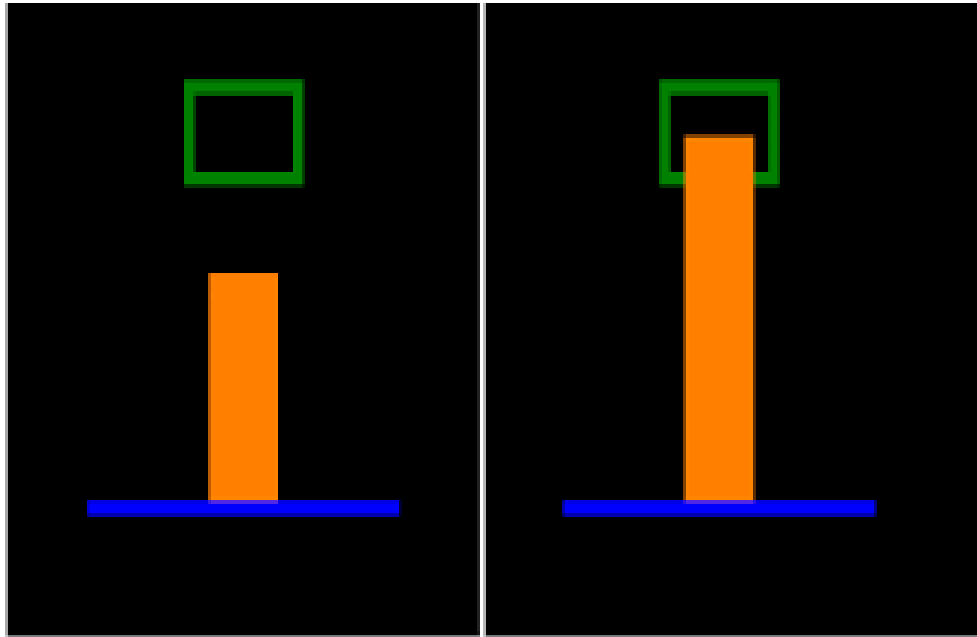


Fig. 2 Visual coaching dal punto di vista del paziente

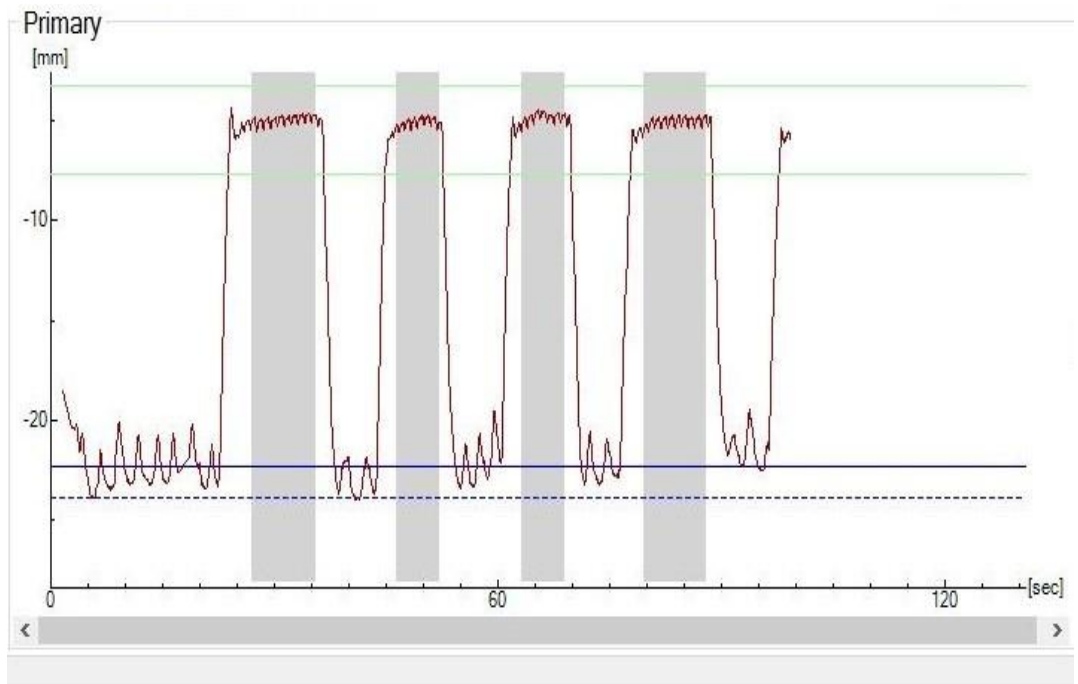


Fig. 3 Grafico del ciclo respiratorio durante il Coaching in TC di centramento

4.2 Sentinel e Catalyst

Il software Sentinel ha grande importanza in questo tipo di trattamento, essendo adibito al controllo del sistema Catalyst, costituito da uno scanner ottico di superficie utilizzato per il posizionamento, il monitoraggio ed il gating respiratorio del paziente.

Catalyst è composto da un proiettore che emana uno spettro di luce visibile sulla superficie anatomica desiderata, e da una o più telecamere utilizzate per catturare la luce emessa dal proiettore, che, sulla base di questo deciderà quando erogare il trattamento, in corrispondenza delle apnee inspiratorie del paziente precedentemente istruito in sede di centramento, e correttamente riposizionato in sede di trattamento. (Fig.4)

Per determinare la distanza tra telecamere e paziente, il sistema Catalyst sfrutta il fenomeno della triangolazione ottica, e risulta molto importante che non ci siano oggetti tra l'unità Catalyst e la superficie destinata ad essere scansionata, che dovrà essere asciutta e priva di riflessi, per evitare di fornire dati non reali alle telecamere di lettura.

Tutte le funzionalità sopra menzionate sono incluse nelle tre applicazioni del sistema Catalyst: cPosition®, cMotion® e cRespiration®. (Fig. 5)

cPosition permette dai dati importati dalla scansione TC, durante il posizionamento del paziente prima del trattamento, di confrontare e verificare che gli spostamenti della superficie anatomica non discostino tra loro oltre i limiti di tolleranza.

Nel caso in cui la corrispondenza non fosse entro i limiti preimpostati (tipicamente non oltre i 4 mm per i tre piani dello spazio e i 5° di rotazione), fornisce suggerimenti su quali modifiche è necessario apportare per ottenere il match tra l'immagine dal vivo e quella di riferimento.

I livelli di tolleranza possono essere impostati manualmente, tra questi troviamo la tolleranza target, definita come la deviazione massima consentita

tra l'isocentro di riferimento dell'immagine TC e l'isocentro calcolato dall'immagine dal vivo, e se questa non coincidesse entro la tolleranza preimpostata, i valori sul monitor relativi ad una o più delle tre dimensioni saranno rossi e verranno visualizzati gli aggiustamenti necessari.

Applicati gli spostamenti, l'isocentro dovrà rientrare nei livelli di tolleranza, e i valori relativi agli spostamenti nei tre assi diventeranno bianchi, compatibili con l'erogazione della terapia.

cMotion provvede invece ad un monitoraggio continuo del paziente durante il trattamento, che aiuta a verificare che il paziente resti immobile durante la seduta.

Se il paziente, per qualsiasi motivo, dovesse cambiare posizione fino ad ottenere valori al di fuori dei livelli di tolleranza impostati, il sistema avviserà il personale e interromperà l'erogazione del trattamento radiante.

La precisione del rilevamento del movimento è di 1 mm per un corpo rigido.

cRespiration ha il compito di monitorare i movimenti relativi alla respirazione, proiettando un punto sulla superficie desiderata, e controllandone la variazione dell'ampiezza respiratoria sulla base di questo.

Il raggio del punto è regolabile ed è inoltre possibile utilizzare un punto di gating secondario in caso di necessità.

Questa funzione è utilizzata per eseguire trattamenti con gating respiratorio, dove il sistema tramite la stessa guida visiva utilizzata in TC di centramento, mostra iconograficamente in sede di trattamento il movimento respiratorio del paziente, rappresentato da una barra arancione che si muove su e giù in sincronia con il proprio respiro.

Il paziente deve mantenere per un certo tempo il corretto inspirio, fino a raggiungere con la barra arancione l'interno della finestra verde, che segnala l'ampiezza respiratoria corretta, permettendo quindi l'erogazione della terapia. [23, 24]



Fig. 4 Sistema Catalyst su acceleratore lineare (in rosso)

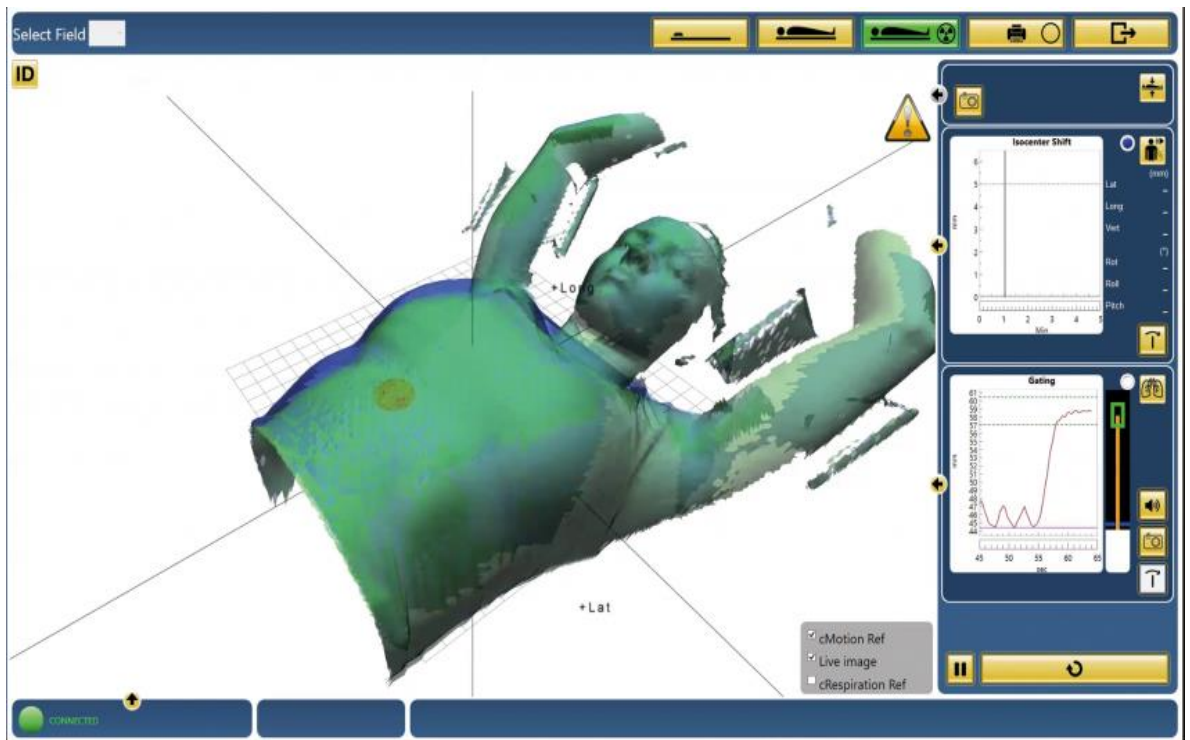


Fig. 5 Interfaccia Catalyst: cPosition, cMotion e cRespiration

4.3 Percorso del paziente da sottoporre a DIBH e aspetti tecnici

Dopo l'ingresso del paziente in Radioterapia e l'indicazione da parte del Medico Radioterapista Oncologo al trattamento in DIBH (i.e. cardiopatie, pregresse chemioterapie con farmaci cardiotossici, età < 50 aa, paziente collaborante), viene dato l'appuntamento per eseguire la TC di centramento (Tomografia Computerizzata a Raggi X specifica per l'esecuzione di centramenti radioterapici, quindi per l'acquisizione di immagini volumetriche sulle quali verranno eseguite le valutazioni e i calcoli finalizzati all'esecuzione della terapia radiante), da cui inizierà il percorso terapeutico.

Da precisare inoltre che dovrà essere valutata l'assenza di eventuali barriere linguistiche, data l'importanza del coaching respiratorio e della capacità di mantenere apnee di almeno 15 secondi l'una, altrimenti il trattamento richiederebbe tempistiche in termini di erogazione della terapia troppo dilazionate e conseguentemente difficilmente realizzabili. [25]

Successivamente al riscaldamento giornaliero della SimulTC, sono effettuati controlli quotidiani specifici per garantire un corretto utilizzo di Sentinel (sistema di scansione ottica superficiale basata su laser) utilizzando lo strumento atto alla misurazione dello stesso: dal PC dedicato, si esegue c4D (Applicazione di C-RAD per uso clinico attraverso la quale si accede alle funzionalità di Sentinel), si appoggia l'apposito fantoccio sull'etichetta "ISO", lo si allinea quindi con i laser esterni, assicurandosi che il laser per l'altezza sia al limite del bordo superiore del fantoccio, e sfruttando i riferimenti su di esso per longitudinalità e lateralità.

Nel laser posteriore al lettino TC non devono essere presenti ostacoli, e deve essere visibile il puntino rosso sul bordo del lettino stesso, necessario per valutare gli spostamenti longitudinali.

A questo punto si azzerano le coordinate del lettino con l'apposito tasto, e lo si sposta a -500 in senso longitudinale, e, azzerando di nuovo le coordinate dello stesso, lo si muove utilizzando i riferimenti adesivi da "Start" a "End".

In caso di esito positivo si salvano i risultati, se negativo ci si assicura che il fantoccio sia ben posizionato e successivamente va ripetuto il check.

Il paziente giunto in Radioterapia Oncologica, viene accompagnato in TC di centramento, posizionato in maniera comoda e riproducibile con gli appositi dispositivi di posizionamento, viene lanciata l'applicazione c4D posizionando il tablet per il coaching visivo in modo da essere ben visibile dal paziente, e successivamente viene allineato utilizzando i laser esterni, sono applicati i reperi radiopachi, azzerato il lettino, poi portato il lettino all'isocentro TC e azzerate nuovamente le coordinate del lettino.

A questo punto si acquisisce la superficie anatomica tramite il sistema Catalyst, regolando il volume di scansione tenendo conto dello studio respiratorio, e il coaching a questo punto è disattivato.

Si posiziona ora il punto Primary (bollino rosso) del modulo cRespiration sul torace del paziente, e si attende (circa 15 secondi) il calcolo automatico della baseline, il tutto a respiro libero.

Da qui inizia il coaching respiratorio, in cui viene chiesto di mantenere delle apnee inspiratorie per 3-4 volte, nella quale il livello di escursione toracica rappresentato da una barra arancione deve rientrare all'interno della finestra verde visualizzata nel tablet, a questo punto sulla base del livello di inspirio mantenuto dal paziente nelle apnee, sono impostati i livelli di massimo e minimo (non oltre i 4 mm).

Dopo essere stato istruito alla corretta respirazione, viene eseguita la scout seguita dalla prima TC a respiro libero, che è importata su Monaco, il TPS (Treatment Planning System) ovvero il software usato per la pianificazione del trattamento.

A questo punto si riattiva il coaching e si chiede al paziente di ripetere l'apnea seguendo le indicazioni del coaching visivo, ed è acquisita la scout e la TC in inspirio forzato con le stesse modalità precedentemente utilizzate, anche questa acquisizione viene poi importata sul TPS Monaco.

Il paziente ha così terminato la fase di centramento, il suo prossimo ingresso in Radioterapia Oncologica sarà per cominciare il trattamento.

Per la prima seduta è previsto uno slot temporale di 30 minuti per impostare il pre-setup ed il setup, le successive saranno di 15 minuti.

In prima seduta, dal PC dedicato a Catalyst si seleziona il paziente dall'elenco degli importati, si posiziona il paziente sul lettino utilizzando i riferimenti applicati (tatuaggi o etichette) e si applica il "Couch Move" per raggiungere l'isocentro di trattamento (intersezione tra i laser di centramento e il centro della massa tumorale) impostato in Mosaiq, si va a regolare lo "Scan Volume" per includere solo la zona anatomica utile al monitoraggio ed escludere zone in eccesso che aumenterebbero il rischio di scostamenti nell'analisi della superficie, dopodichè, va ritagliata la reference e quindi salvata, utilizzata poi per tutte le altre sedute programmate.

Dalla seconda seduta, dopo aver lanciato c4D, posizionato e selezionato il paziente, viene caricata in automatico la reference precedentemente creata, si preme sull'apposito tasto per visualizzare il modulo cPosition, si aggiusta la postura dello stesso seguendo il colore rosso e giallo che appaiono in cute.

A questo punto si devono inviare le coordinate di scostamento risultanti al lettino attraverso il pulsante dedicato, e devono essere effettuate attraverso il tasto "invia/registra" su Mosaiq.

Quindi si preme il tasto per passare al modulo cMotion utilizzato in trattamento, e si attiva il visual coaching, poi si misura la baseline della finestra di gating respiratorio, e si chiede al paziente di fare una apnea seguendo il tablet per acquisire la cMotion Ref, cioè l'immagine di riferimento corretta in base all'apnea.

Si eseguono quindi le immagini iView o XVI in BH guidando il paziente attraverso l'interfono per le apnee.

Dopo aver spostato il lettino dalle correzioni aggiunte, aggiornare la baseline con il tasto "Refresh" e chiedere di nuovo al paziente di fare un'apnea per iniziare il trattamento.

Si può iniziare la terapia, il fascio è gestito dal segnale di Catalyst, e quando il paziente è in corretta apnea avviene l'erogazione, mentre se dovesse respirare e quindi fuoriuscire dai limiti preimpostati, l'erogazione verrà interrotta. (Fig. 6)

La previsione è quella di guidare le apnee del paziente le prime sedute, fino a presa di confidenza dello stesso con il sistema, da quel momento sarà in grado di gestire le apnee autonomamente in base alla stanchezza.

Una volta terminata la terapia, contestualmente alla chiusura della frazione giornaliera nel sistema di record and verify Mosaiq®, si conclude la parte di studio respiratorio.

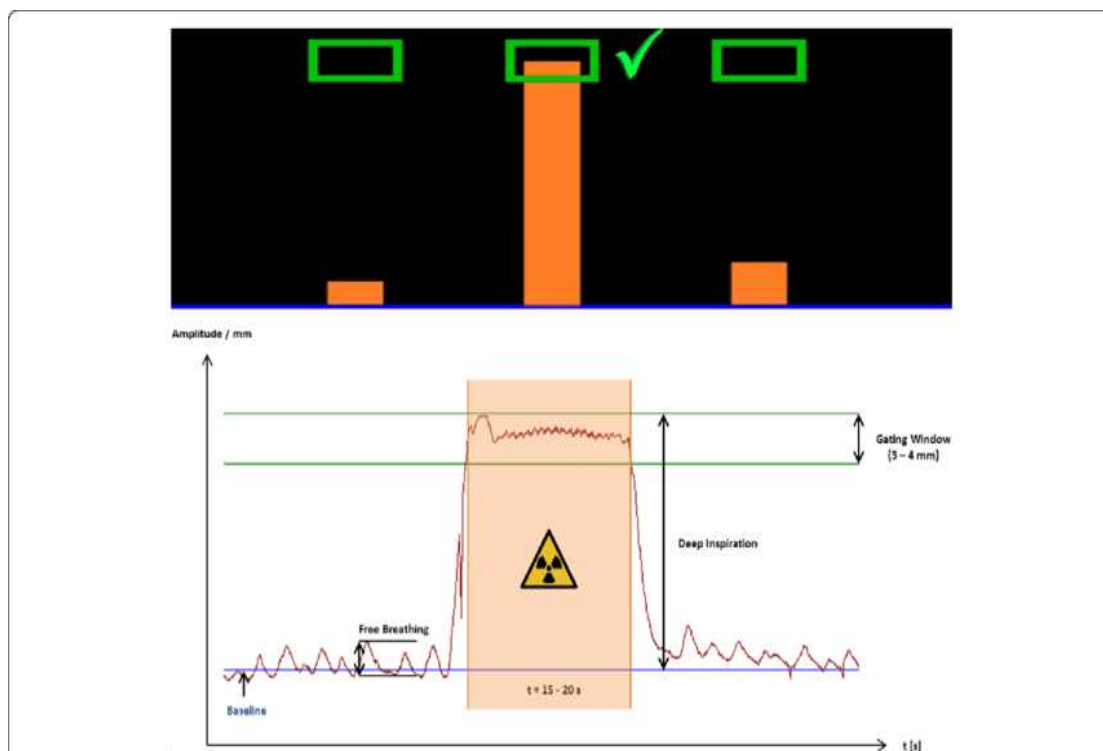


Fig. 6 Gestione dell'erogazione radiante da parte di Catalyst

5. PARTE SPERIMENTALE

Per quanto premesso abbiamo voluto dimostrare i vantaggi dosimetrici di un trattamento radiante per neoplasia della mammella sinistra in una coorte di pazienti sottoposte a DIBH confrontandola retrospettivamente con un gruppo di controllo di pazienti trattate a respiro libero.

Abbiamo estratto dal sistema per i piani di cura (TPS) i parametri dosimetrici significativi e correlati all'insorgenza di patologia cardiaca come già descritto nei capitoli precedenti ovvero Dose massima (Dmax) al cuore, volume cardiaco che riceve 17Gy (V17Gy), volume di cuore che riceve 35Gy (V35Gy), Dose massima all'arteria coronaria discendente anteriore (Dmax LAD) e Dose media all'arteria coronaria discendente anteriore (Dmean LAD) sia nel gruppo sperimentale che in quello di controllo procedendo al confronto dei dati e alla verifica delle ipotesi mediante t-student assumendo la significatività statistica per valori di $p < 0.05$.

Inoltre abbiamo eseguito un confronto tra i parametri dosimetrici e le principali variabili che possono influenzarli come il volume cardiaco e il volume del bersaglio (misurato come volume del PTV in cc) e verificato la significatività mediante il test a due vie ANOVA.

5.1 Risultati

Le caratteristiche delle pazienti sono riportate in tabella I. Nonostante sia un confronto retrospettivo i gruppi risultano ben bilanciati con una tendenza ad avere pazienti più giovani nel gruppo DIBH dovuta principalmente alle raccomandazioni cliniche.

	Età mediana	<u>Boost</u>	Stadio <u>IA</u>	Stadio <u>IIA</u>
<u>DIBH</u>	58	9	14	3
<u>NO DIBH</u>	65	7	15	2

Tab. I Caratteristiche delle pazienti

Nel gruppo DIBH il volume cardiaco risultava leggermente minore vs no DIBH 489cc (329-797) vs 571 cc (350-957). Il volume del PTV invece aveva un trend opposto sebbene le differenze siano relativamente contenute con DIBH 826cc (220-2500) e no DIBH 760cc (330-1370).

La Dmax media al cuore nel gruppo DIBH è stata di 16.31Gy (2.62-40.04Gy) mentre nel gruppo non DIBH 28.29Gy (4,28-38,84Gy).

La Dose massima al cuore è dunque maggiore nei piani a respiro libero, con differenza statisticamente significativa (p -value= 0.013). (Fig. 7)

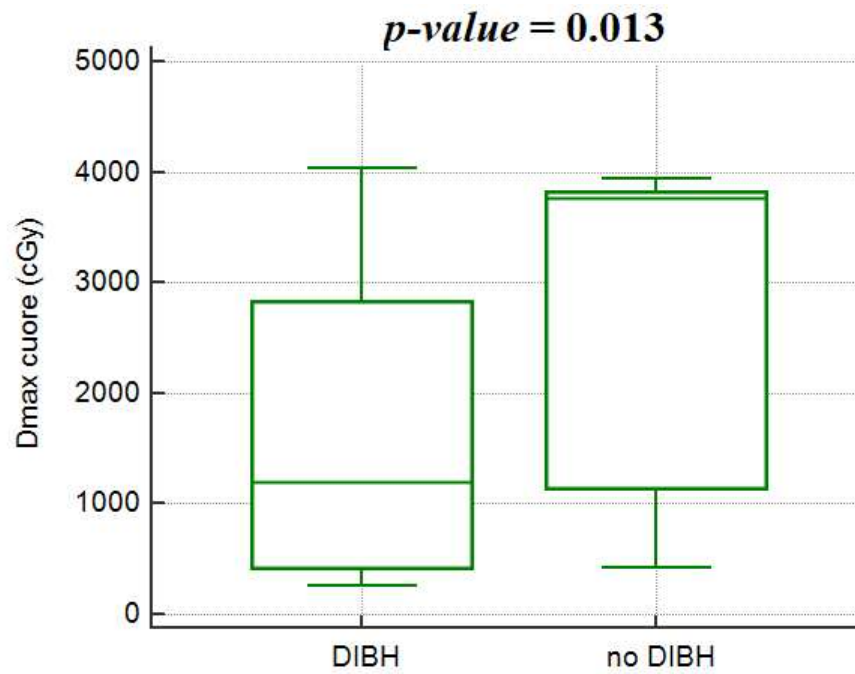


Fig. 7 Confronto Dmax al cuore DIBH vs NO DIBH

La V_{17Gy} al cuore media per la coorte DIBH è pari a 0.12Gy (0-0.64Gy) mentre per quella no DIBH è 1.02Gy (0-4,21Gy).

Pertanto nella nostra casistica il volume di cuore che riceve 17 Gy è maggiore nei piani a respiro libero, e la differenza risulta statisticamente significativa (p -value = 0.007). (Fig. 8)

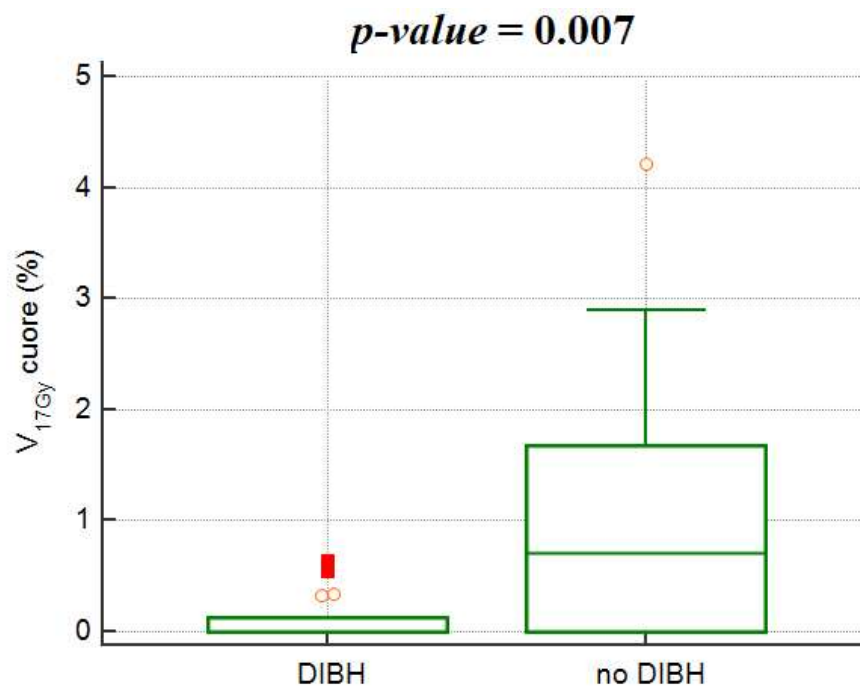


Fig. 8 confronto V_{17Gy} al cuore DIBH vs no DIBH

La V_{35Gy} al cuore nel gruppo DIBH è inferiore rispetto a quella del gruppo non DIBH con una media di 0,005Gy vs 0,246Gy. Tuttavia la differenza tra i gruppi non risulta statisticamente significativa $p\text{-value} = 0.082$. (Fig. 9)

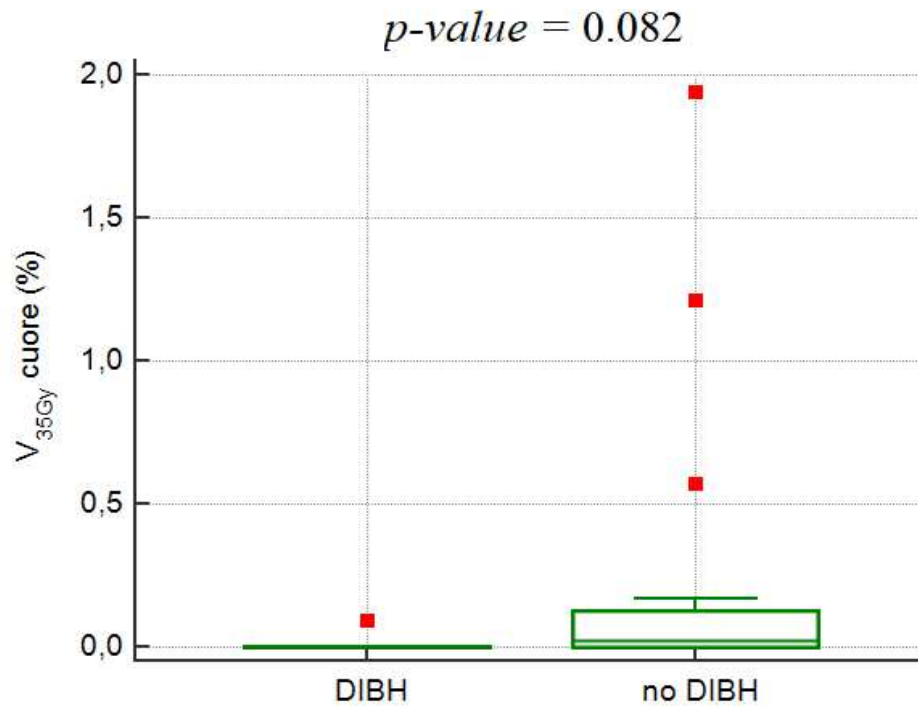


Fig. 9 Confronto V_{35Gy} al cuore DIBH vs no DIBH

Per il parametro della Dmax LAD, la media dei valori nel gruppo DIBH è pari a 8.78Gy (1.97-25.91Gy) mentre nelle pazienti non DIBH risulta di 23.42Gy (2.83-39.43Gy). Alla verifica delle ipotesi la Dmax LAD è maggiore nei piani a respiro libero e la differenza tra le coorti è statisticamente significativa (p -value= 0.001). (Fig. 10)

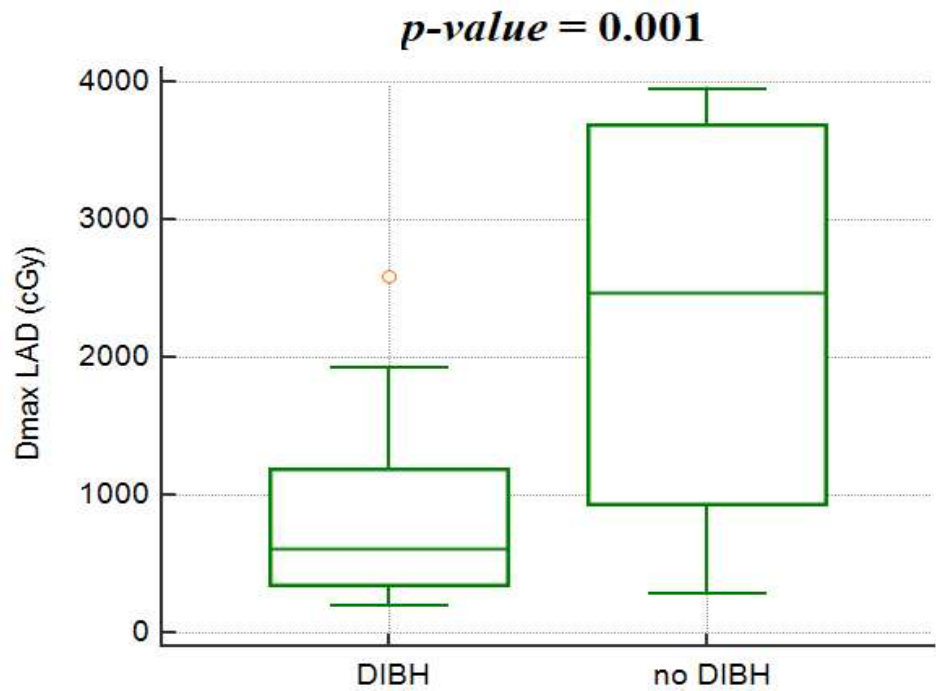


Fig. 10 confronto Dmax LAD con tecnica DIBH vs no DIBH

Per quanto riguarda la Dmean LAD, la media dei valori nel gruppo DIBH è pari a 2.49Gy (0.94-4.77Gy) mentre nelle pazienti non DIBH risulta di 7.57Gy (1.46-23.29Gy). Pertanto la Dmean LAD è maggiore nei piani a respiro libero e la differenza tra i due gruppi risulta essere statisticamente significativa (p -value= 0.006). (Fig. 11)

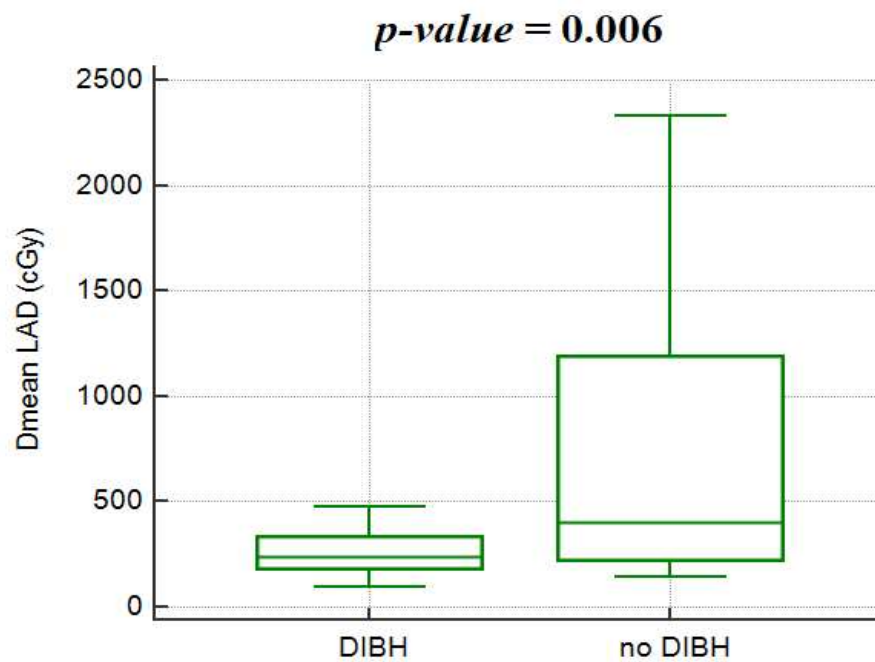


Fig. 11 confronto Dmax LAD con tecnica DIBH vs no DIBH

La dose massima al cuore e la dose massima alla LAD correlano con il volume cardiaco solo nel braccio no DIBH, perdendo significatività quando si utilizza il DIBH con coefficiente di correlazione sec. Pearson pari a 0.5499 (p-value= 0.022) e 0.6758 (p-value= 0.0029).

La dose massima al cuore e la dose massima alla LAD correlano in maniera statisticamente significativa anche con il volume del PTV solo nel braccio no DIBH, perdendo anch'essi significatività quando si utilizza il DIBH con coefficiente di correlazione sec. Pearson pari a 0.6043 (p-value= 0.010) e 0.5172 (p-value= 0.016) risultando maggiore.

Per quanto riguarda l'uso del boost, essendo una variabile fissa abbiamo utilizzato l'analisi delle varianze (ANOVA) a due vie.

Un dato interessante che emerge è che la dose massima alla LAD aumenta in maniera statisticamente significativa alla presenza del boost (p-value= 0.025) e questa variabile risulta minimizzata dall'effetto della tecnica DIBH (p-value= 0.026). (Fig. 12)

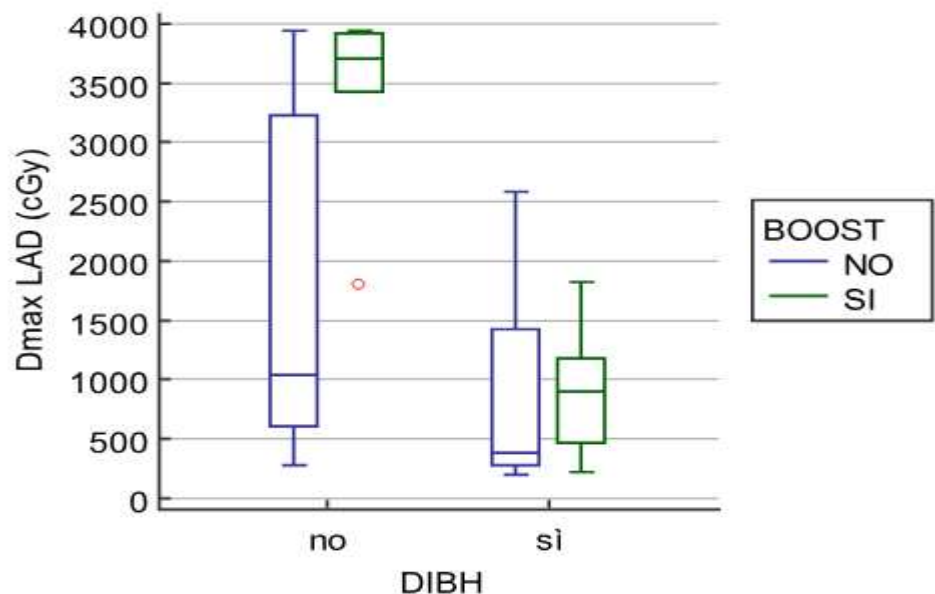


Fig. 12 Correlazione tra uso del boost e tecnica DIBH per il risparmio della LAD

6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La tecnica DIBH sta assumendo un ruolo sempre più centrale nel trattamento delle pazienti con neoplasia della mammella sinistra, le indicazioni cliniche tenderanno ad ampliarsi al diffondersi della tecnologia.

La nostra esperienza conferma la bontà di questa tecnica nel risparmiare le strutture anatomiche potenzialmente responsabili dell'insorgenza del danno cardiovascolare da radiazioni: cuore e arteria coronaria discendente anteriore.

L'assenza della significatività statistica per la V35Gy al cuore potrebbe derivare dal fatto che solo 1 pz nel gruppo DIBH aveva un valore di V35Gy > 0 quindi servirebbe un campione maggiormente rappresentativo per un confronto.

Resta il fatto che le dosi di cui stiamo parlando essendo nettamente inferiori al Gy possono considerarsi biologicamente inefficaci con effetto "quasi soglia" quindi comunque non impattanti su una potenziale tossicità cardiaca.

Per ciò che riguarda il volume cardiaco, la Dmax al cuore e alla LAD e la maggior parte dei parametri dosimetrici correlano con il volume cardiaco solo nel braccio no DIBH, perdendo significatività quando si utilizza la tecnica DIBH. Questo potrebbe derivare dal fatto che tale condizione anatomica, costitutiva delle pazienti, sia resa non significativa dall'allontanamento meccanico del cuore dal campo di irradiazione.

L'effetto combinato della tecnica DIBH quando si introduce una variabile fissa come l'aumento di dose (boost) sulla Dmax LAD potrebbe anch'esso avere una ragione anatomica, dovuta alla posizione della LAD e alla sua piccola sezione trasversa.

Infatti è probabile che il boost aumenti ulteriormente la dose alla LAD in pazienti con cuore grande in quanto la causa principale delle cardiomegalie acquisite è rappresentata dall'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS). Decorrendo la LAD proprio sulla superficie anteriore del ventricolo sinistro

potrebbe essere la prima struttura ad incontrare la porzione posteriore del campo di trattamento.

L'utilizzo della tecnica DIBH riduce anche questa evenienza.

In conclusione, nella nostra casistica la tecnica DIBH risulta una tecnica fattibile ed efficace nel ridurre i principali parametri dosimetrici legati alla cardiotossicità.

I dati clinici dovranno essere confermati su una casistica più ampia di pazienti con un follow-up adeguato.

7. BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del cancro in Italia, 2018 AIRTUM
2. Linee Guida Neoplasie della mammella AIOM 2021 SNLG
3. AIRO best clinical practice for breast cancer 2022 doi.org/10.1177/03008916221088885
4. Daniël J van der Meer et al. Comprehensive trends in incidence, treatment, survival and mortality of first primary invasive breast cancer stratified by age, stage and receptor subtype in the Netherlands between 1989 and 2017 *Int J Cancer*. 2021 May 1;148(9):2289-2303
5. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Lancet* 2000 May 20;355(9217):1757-70
6. AIRO Best Clinical Practice nella Radioterapia dei Tumori della Mammella 2019
7. Hickey BE et al. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD007077
8. 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.
9. 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.]
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 41: 162-177.
11. Dobbs J, Logue J, McNair H, McNee S, Webb S: Development and Implementation of Conformal Radiotherapy in the United Kingdom, The Royal College of Radiologists 2002
12. ASTRO Guideline on Radiation Therapy for the Whole Breast 2018
13. Candace Correa et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement PRO doi.org/10.1016/j.prro.2016.09.007
14. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect. *Circulation*. 2018;137(8):e30
15. Darby S, McGale P, Peto R, et al. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ*. 2003;326(7383):256-257. doi: 10.1136/bmj.326.7383.256.
16. Roychoudhuri R, Robinson D, Putchu V, et al. Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study. *BMC Cancer*. 2007;7:9. doi: 10.1186/1471-2407-7-9.

17. Darby SC, McGale P, Taylor CW, et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005;6(8):557–565. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70251-5
18. Wang H. et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention *Int J Biol Sci.* 2019; 15(10): 2128–2138
19. AIRO LAM terapie di supporto 2018
20. Ferdinand S. et al. Dosimetric analysis of Deep Inspiratory Breath-hold technique (DIBH) in left-sided breast cancer radiotherapy and evaluation of pre-treatment predictors of cardiac doses for guiding patient selection for DIBH *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol.* 2021 Mar; 17: 25–31
21. Gaàl S. et al. Deep-inspirational breath-hold (DIBH) technique in left-sided breast cancer: various aspects of clinical utility *Radiat Oncol.* 2021 May 13;16(1):89. doi: 10.1186/s13014-021-01816-3
22. Cervino L. et al. Using surface imaging and visual coaching to improve the reproducibility and stability of deep-inspiration breath hold for left-breast-cancer radiotherapy *Phys Med Biol* 2009 Nov 21;54(22):6853-65. doi: 10.1088/0031-9155/54/22/007. Epub 2009 Oct 28
23. Bergh L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: Investigation of two different gating techniques and visual guidance, using optical surface scanning and pressure monitoring Lund University Master of Science Thesis VT2014
24. S Schönecker et al. Treatment planning and evaluation of gated radiotherapy in left-sided breast cancer patients using the Catalyst™/Sentinel™ system for deep inspiration breath-hold (DIBH)
25. Reitz D et al. Stability and reproducibility of 6013 deep inspiration breath-holds in left-sided breast cancer. *Radiat Oncol* 2016 Oct 26;11(1):143. doi: 10.1186/s13014-016-0716-5