

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN "TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA, PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA"

Sede di Treviso

Presidente prof. Roberto Stramare

Tesi di Laurea:

TECNICHE DI IRRADIAZIONE DEL LETTO OPERATORIO IN PAZIENTI CON TUMORE ALLA MAMMELLA

Relatore: Dott.ssa Giulia Fattorello

Correlatore: Dott.ssa Maria Giovanna Cesaro

Laureando: Elisa Gaiardo

Anno accademico 2021/2022

Sommario

1.	Abstract	3
2.	Introduzione	5
3.	Scopo della tesi	7
Cap	pitolo 4	9
4	4.1 Cenni di epidemiologia	9
4	1.2 Fattori di rischio	10
4	4.3 Cenni di anatomia della mammella	12
4	1.4 Cenni di tecniche di diagnosi della mammella	15
Cap	pitolo 5	21
5	5.1 Tecniche di radioterapia della mammella	21
5	5.2 Percorso della paziente in Radioterapia	26
5	5.3 Letto operatorio (Boost o sovradosaggio)	33
5	5.4 Effetti collaterali acuti e tardivi	39
Cap	pitolo 6	41
Ma	teriali e metodi	41
Cap	pitolo 7	43
Rist	sultati	43
Cap	pitolo 8	55
Disc	cussione	55
Cap	pitolo 9	57
Cor	nclusioni	57
Bib	oliografia	59

1. Abstract

Il carcinoma mammario è la neoplasia maggiormente diffusa nel sesso femminile e rappresenta la principale causa di morte per tumore. La strategia terapeutica del tumore della mammella prevede una valutazione di tipo multidisciplinare e ha come obiettivo quello di preservare l'organo, favorendo tecniche chirurgiche conservative e l'integrazione con radioterapia e terapia medica. Il trattamento radioterapico prevede nella maggior parte dei casi un dosaggio suddiviso in 16 frazioni, a cui può essere aggiunta la somministrazione di un supplemento di dose sul letto operatorio che ha l'obiettivo di ridurre il rischio di recidive in sede senza aggiungere tossicità al trattamento e mantenendo il risultato estetico evitando effetti collaterali attinici. Per effettuare il sovradosaggio a livello del letto chirurgico, denominato boost, si può ricorrere a due differenti tecniche di irradiazione: il campo unico diretto di elettroni e i campi multipli di fotoni.

Da un'analisi della letteratura è emerso che il boost effettuato con fotoni permette una maggiore precisione a livello geometrico e dosimetrico; verrà analizzato un campione di 42 casi clinici trattati nella Radioterapia Oncologica dell'Ospedale Cà Foncello di Treviso confrontando la dosimetria, il set-up, il tempo macchina e la tossicità acuta e tardiva (skin reactions).

2. Introduzione

Nel corso dell'ultimo secolo, la strategia terapeutica del tumore alla mammella ha subito profondi cambiamenti.

Alla fine dell'Ottocento il chirurgo W.S. Halsted individuò un trattamento all'epoca innovativo, per portare a guarigione le pazienti affette da neoplasia mammaria; la sua tecnica si basava sulle conoscenze scientifiche allora in possesso e prevedeva la completa asportazione della ghiandola mammaria e della cute, dissezione totale dei linfonodi ascellari e di tutte le vie linfatiche intermedie. Questo intervento, anche se mutilante per la paziente, risultava essere l'unica soluzione terapeutica per sconfiggere questa malattia, fino ad allora definita incurabile.

Visti i riscontri positivi, per molti anni questa tecnica venne utilizzata come protocollo terapeutico standard per tutte le pazienti che presentavano anche un piccolo focolaio neoplastico a livello ghiandolare.

A partire dagli anni Trenta iniziò a manifestarsi gradualmente un filone di pensiero a sostegno della terapia conservativa, ma solamente dopo molti studi, il chirurgo U. Veronesi riuscì a dimostrare nel 1981, l'efficacia della quadrantectomia, ovvero la rimozione chirurgica del singolo quadrante colpito da malattia anziché l'intera ghiandola.

La nuova terapia conservativa era associata all'utilizzo di radiazioni ionizzanti per colpire eventuali focolai microscopici non rimossi; dopo molti studi mirati ad affinare la tecnica, si giunse anche alla conclusione che le pazienti trattate con mastectomia o con quadrantectomia presentavano la stessa quantità di recidive; con il passare degli anni ci fu un forte incremento dei trattamenti conservativi partendo dall'Europa e dall'America per poi diffondersi in tutti i continenti.

Attualmente la chirurgia conservativa è la tecnica terapeutica più diffusa che necessita molta esperienza da parte di chi la esegue, in quanto richiede un programma chirurgico personalizzato per ogni paziente; per quanto riguarda i linfonodi ascellari, essi vengono asportati solo in caso di positività e la mastectomia è limitata ai casi in cui si reputa strettamente necessaria.

In seguito all'intervento, le pazienti seguono un percorso di radioterapia frazionata mirata a somministrare la maggior dose possibile alla mammella interessata, limitando il più possibile la dose ai tessuti sani. In molti casi seguono anche delle sedute mirate al trattamento radiante del letto operatorio.

Lo scopo del continuo sviluppo e ricerca in ambito terapeutico è relativo all'ottenere una resa sempre più efficace anche a distanza di molti anni, riducendo allo stesso tempo l'invasività delle procedure a cui si deve sottoporre la paziente, limitandone di conseguenza l'impatto emotivo.

3. Scopo della tesi

Lo scopo della tesi è quello di effettuare un confronto tra due tecniche di irradiazione utilizzate in Radioterapia Oncologica per trattare il letto chirurgico nelle pazienti affette da carcinoma mammario.

Le due tecniche di irradiazione che saranno oggetto di confronto sono il boost con fotoni a campi multipli, che da un'analisi della letteratura risulta conferire una maggiore precisione geometrica e dosimetrica, e la tradizionale tecnica boost di elettroni con campo unico.

La valutazione e il confronto che verranno effettuati terranno conto di molteplici aspetti che riguarderanno la dosimetria, il tempo macchina e la tossicità acuta e tardiva (skin reactions) prendendo come riferimento un campione di 42 casi clinici.

Capitolo 4

4.1 Cenni di epidemiologia

La neoplasia che colpisce maggiormente il sesso femminile è il carcinoma mammario, considerato anche la principale causa di morte per tumore. Sebbene i casi siano rari, questa neoplasia può colpire anche il sesso maschile.

Effettuando un'accurata valutazione dei dati epidemiologici è emerso che negli ultimi trent'anni la mortalità sta subendo una progressiva diminuzione dovuta ai progressi medici e terapeutici; tuttavia, l'incidenza e la prevalenza di questa neoplasia sono in aumento poiché la diagnosi risulta essere sempre più precoce grazie all'ampia diffusione dei programmi di screening e anche per la maggiore longevità della popolazione rispetto al passato.

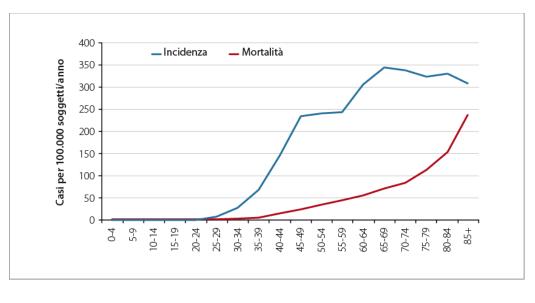
Oggigiorno la diffusione dei programmi di screening è una componente fondamentale per la diagnosi precoce del tumore al seno che unita ai nuovi protocolli terapeutici sempre più efficaci, migliorano la sopravvivenza, come anche la diffusione della terapia sistemica adiuvante attuata dopo la chirurgia con l'obiettivo di aumentare le probabilità di guarigione e ridurre le recidive.

Secondo gli ultimi dati, in Italia è stata rilevata una sopravvivenza a cinque anni dell'85,5%, una stima più alta rispetto a quella europea (81,8%) e maggiore anche di quella nordeuropea (84,7%).

Secondo i dati riscontrati dall'Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM) si valuta che nel nostro Paese nel 2019 siano stati diagnosticati circa 50.000 nuovi casi di neoplasia mammaria maligna, questo dato rappresenta il 30% di tutte le nuove diagnosi tumorali. Le aree geografiche maggiormente colpite sono quelle centro-settentrionali mentre in quelle meridionali l'incidenza è più bassa.

Raramente questa neoplasia colpisce donne prima del trentesimo anno di vita: l'aumento di incidenza si verifica fino al sessantesimo anno di vita per poi stabilizzarsi fino al settantesimo anno e in seguito subisce un lieve incremento.

Nelle donne con meno di 49 anni il tumore al seno rappresenta il 41% di tutte le neoplasie diagnosticate, nelle pazienti con età compresa tra i 50 e i 69 anni è il 35% e sopra i 70 anni il 21%.



(Figura 1)

Il grafico raffigura l'andamento dell'incidenza e mortalità del carcinoma mammario a seconda dell'età della popolazione

4.2 Fattori di rischio

I principali fattori di rischio individuati dagli studi comprendono: l'età, la predisposizione genetica legata a familiarità e presenza di mutazioni, pregresse neoplasie al seno, lesioni precancerose, assunzione di terapie ormonali, alimentazione e stile di vita poco sani ed esposizione a radiazioni ionizzanti.

-Età: è il principale fattore di rischio per il cancro al seno, il maggior numero di casi diagnosticati interessa donne sopra i 50 anni. In tutte le popolazioni del mondo l'incidenza del carcinoma mammario aumenta con l'età, questo si pensa sia dovuto al progressivo danneggiamento del Dna e all'accumularsi di altre alterazioni genetiche nel corso degli anni.

-Familiarità: avere un parente di 1°grado (madre, sorella, figlia) affetto da carcinoma mammario comporta un rischio doppio o triplo di contrarre nel corso della vita la neoplasia. La familiarità in parenti più lontani incrementa solo di poco il rischio. Nei casi in cui più di due parenti di 1° grado abbiano avuto un cancro della mammella, la probabilità di contrarlo può aumentare di cinque o sei volte.

-Mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2: avere una mutazione di uno di questi due geni comporta un aumento del 50-85% di contrarre il carcinoma mammario nel corso della vita; il rischio presenta una correlazione leggermente più alta nel caso di mutazione di BRCA1. Anche gli uomini portatori di una mutazione di BRCA2 sono predisposti a sviluppare una neoplasia mammaria.

Le donne che presentano mutazioni di almeno uno di questi due geni devono essere monitorate con frequenza ed eventualmente considerare misure di prevenzione talvolta radicali come la doppia mastectomia. Circa il 5-10% dei casi diagnosticati già noti ha una mutazione di uno dei due geni del cancro della mammella.

- -Anamnesi personale e ginecologica: pregressi carcinomi mammari in situ o invasivi aumentano il rischio, come anche un menarca in giovane età, la menopausa tardiva e la prima gravidanza dopo il trentesimo anno di vita.
- -Cambiamenti del seno: le principali lesioni mammarie benigne che si correlano ad un leggero aumento di rischio di cancro sono il fibroadenoma, l'iperplasia moderata, l'adenosi sclerosante e il papilloma. Nelle pazienti affette da iperplasia duttale atipica o iperplasia lobulare il rischio aumenta di circa quattro o cinque volte.
- -Carcinoma lobulare in situ: in presenza di questa forma, il rischio di sviluppare la forma invasiva aumenta di circa venticinque volte.
- -Assunzione di contraccettivi orali: l'uso di farmaci anticoncezionali aumenta il rischio solo in forma molto lieve (circa 5 casi in più ogni 100 000 donne).
- -Assunzione di terapia ormonale sostitutiva: il ricorso a questa terapia post menopausa a base di estrogeni più un progestinico, aumenta in modo moderato il rischio dopo tre anni di assunzione, dopo 5 anni l'aumento è di 7/8 nuovi casi per 10.000 donne che ne fanno uso.
- -Dieta e stile di vita: l'alimentazione può correlarsi ad un aumentato rischio di cancro al seno; l'obesità è legata ad un aumento di rischio soprattutto in fase post-menopausa dato che il tessuto adiposo risulta essere metabolicamente attivo. Anche fumo e alcol possono contribuire a sviluppare questa neoplasia: l'American Cancer Society suggerisce l'assunzione di non più di una bevanda a base di alcol al giorno per le donne.
- -Esposizione a radiazioni ionizzanti: è stato dimostrato un aumento dell'incidenza nelle donne sopravvissute a disastri nucleari, nelle donne sottoposte a trattamenti radioterapici in giovane età, a ripetute radiografie o che hanno subito irradiazione del timo in età pediatrica.

L'importanza di questo ultimo punto è fondamentale poiché al giorno d'oggi nel trattamento del carcinoma mammario si tende a prediligere la chirurgia conservativa associata al trattamento radioterapico concentrato sulla neoplasia e sul letto chirurgico. Potenzialmente la radiazione diffusa che colpisce la mammella controlaterale potrebbe essere un possibile oncogeno; tuttavia, l'incidenza di carcinoma controlaterale in pazienti sottoposte a trattamento radiante non presenta un aumento rispetto a quelle sottoposte a mastectomia.

4.3 Cenni di anatomia della mammella

La mammella è un organo pari e simmetrico, maggiormente sviluppato nel sesso femminile; il suo sviluppo embrionale ha inizio durante la quinta settimana di gestazione con un ispessimento dell'ectoderma; fino alla quindicesima settimana la ghiandola mammaria si sviluppa indipendentemente dalla stimolazione ormonale e solo successivamente risente della presenza di ormoni come il testosterone.

Si tratta di una ghiandola esocrina sudoripara modificata collocata nella regione anterosuperiore del torace in uno spazio compreso tra il muscolo grande pettorale e la cute; quest'area viene definita loggia mammaria e si estende in senso cranio-caudale all'incirca dalla terza alla settima costa.

Presenta un'ampia variabilità di forma, dimensione e densità, caratteristiche che dipendono da fattori quali l'età, la componente ormonale e la genetica.

Il completo sviluppo della ghiandola mammaria ha inizio durante la pubertà, in concomitanza alla comparsa del primo menarca e termina in genere alla fine dell'adolescenza; nel corso di tutto il periodo di fertilità, la mammella subisce continui cambiamenti dipendenti dalla componente ormonale di estrogeni, progestinici e ormoni della crescita.

A livello macroscopico la ghiandola risulta essere immersa nel tessuto adiposo di sostegno ed è rivestita da cute, al centro presenta il complesso areola-capezzolo, punto di sbocco dei dotti galattofori principali. Il capezzolo è rivestito da epidermide e a differenza della restante cute, presenta un importante numero di melanociti basali e cellule di Toker che circondano gli osti dei seni galattofori. I piccoli rilievi presenti sull'areola sono denominati tubercoli di Montgomery e sono associati principalmente a mestruazioni, gravidanze o pubertà.

Il supporto fibroso della mammella è conferito dai legamenti di Cooper che originano da una fascia superficiale che si sdoppia anteriormente al muscolo pettorale, questo aiuta a conferire e mantenere forma e posizione al seno. Senza il supporto interno dato da questo legamento, il tessuto mammario andrebbe ad incurvarsi sotto il proprio peso, essendo più pesante del grasso circostante, e si perderebbe la forma abituale della mammella.

Microscopicamente la componente ghiandolare è costituita da 15-20 lobi ognuno dei quali presenta più lobuli e un dotto galattoforo principale che sfocia nel capezzolo ma poco prima di aprirsi, esso si dilata nel "seno lattifero". Il dotto principale presenta ramificazioni di calibro sempre minore denominati dotti segmentari e subsegmentari e nella sua parte terminale forma la TDLU (unità terminale dutto-lobulare); quest'ultima è l'unità funzionale della ghiandola mammaria ed è sede di origine della maggior parte delle patologie benigne e maligne della mammella.

La TDLU è costituita da:

- duttuli terminali o acini, caratterizzati da un epitelio che durante la gravidanza e l'allattamento presenta capacità secretorie;
- dotto collettore intra-lobulare;
- stroma intra-lobulare specializzato.

Dotti, duttuli e acini sono strutture tubulari accomunate da un lume vuoto costituito da un doppio strato cellulare internamente composto da cellule epiteliali dette anche "cellule luminali" perché rivolte verso il lume dei tubuli; lo strato esterno è dato da cellule mioepiteliali "cellule basali". I dotti sono circondati da fibre elastiche che terminano a livello delle diramazioni di calibro minore e quindi non presenti a livello della TDLU; quest'ultima presenta intorno a sé uno stroma costituito da fibre di collagene contenente piccoli vasi sanguigni e dotti prelinfatici.

Nel tratto adiacente al capezzolo, i dotti galattofori presentano un rivestimento dato da epitelio squamoso pluristratificato che lascia poi spazio all'epitelio cilindrico bistratificato quando si raggiunge il seno galattoforo.

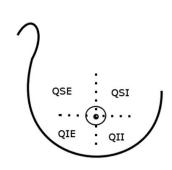
La ghiandola mammaria è irrorata prevalentemente dall'arteria mammaria interna (60%), dall'arteria toracica laterale per il 30% e per il restante 10% dalle arterie intercostali interne.

Il drenaggio venoso presenta delle variabili ma in linea generale si sviluppa parallelamente rispetto ai vasi arteriosi.

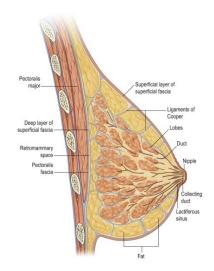
Il drenaggio linfatico presenta tre vie preferenziali: la principale è quella ascellare che drena più del 75% del flusso linfatico totale tramite i dotti linfatici e linfonodi del cavo ascellare. Un'altra via è costituita dal sistema dei dotti linfatici della catena mammaria interna, responsabile del 25% del drenaggio della linfa attraverso i linfonodi mammari toracici localizzati lungo il corpo sternale. I linfonodi sovra-clavicolari, infra-clavicolari e intramammari drenano la restante linfa.

La mammella, per una questione di praticità in vari ambiti come quello chirurgico, diagnostico e tecnico, può essere suddivisa in quadranti:

- quadrante supero-esterno (Q1)
- quadrante supero-interno (Q2)
- quadrante infero-esterno (Q3)
- quadrante infero-interno (Q4)
- regione centrale retro-areolare (Q5)
- prolungamento ascellare (Q6)



(Figura 2) Rappresentazione dei quadranti



(Figura 3) Rappresentazione della mammella in sezione sagittale

4.4 Cenni di tecniche di diagnosi della mammella

Il cancro della mammella viene diagnosticato sulla base di esame clinico, della diagnostica per immagini e della biopsia.

Esame clinico:

Il medico esamina le mammelle e i linfonodi effettuando la palpazione. Si esegue l'anamnesi della paziente, si richiedono eventuali esami del sangue e viene prescritta un'indagine di diagnostica per immagini.

Indagini di diagnostica per immagini:

Le tecniche utilizzate per la diagnosi di cancro alla mammella includono la mammografia, l'ecografia e la risonanza magnetica.

La mammografia è l'esame principe per la prevenzione del cancro della mammella; è una metodica semplice e di rapida esecuzione che si avvale dell'utilizzo del mammografo, apparecchiatura dotata di un tubo a raggi x a bassa energia, un detettore e un dispositivo di compressione, elementi uniti da una colonna dotata di alimentatore ad alta frequenza.

Il tubo radiogeno è un dispositivo dedicato alla produzione di raggi x costituito da un'ampolla di vetro sottovuoto spinto che contiene l'anodo (elettrodo positivo) e un catodo (elettrodo negativo). Il catodo è costituito da tungsteno che portato all'incandescenza da una corrente di alcuni ampere emette elettroni che vengono accelerati e attratti verso l'anodo a causa della differenza di potenziale esistente tra i due elettrodi. Quando gli elettroni impattano sull'anodo (molibdeno), si ottiene una grande produzione di calore (99%) e l'1% di raggi X.



(Figura 4)

Il mammografo

Il tubo radiogeno è infatti contenuto in una guaina metallica o di vetro riempita di olio dielettrico che permette la dissipazione del calore generato e garantisce l'isolamento elettrico.

Il compressore è un altro elemento fondamentale del mammografo che viene collocato tra il tubo radiogeno e il rivelatore d'immagine; consente di immobilizzare la mammella evitando artefatti da movimento, minimizza la sfumatura geometrica dell'immagine e migliora il contrasto riducendo la radiazione diffusa.

La griglia anti-diffusione invece, sfruttando lamelle in piombo o in fibra di carbonio e lamelle radiotrasparenti, assorbe il 90% delle radiazioni diffuse che andrebbero a degradare l'immagine.

Il detettore è formato da più strati; uno contiene una sostanza scintillante che trasforma i raggi X in luce visibile; il silicio amorfo la converte poi in elettroni ed infine una matrice trasforma gli elettroni in dati numerici che producono poi l'immagine finale.

Grazie a questa apparecchiatura di facile utilizzo, le campagne di screening mammografico ricoprono un ruolo fondamentale per l'individuazione precoce di un eventuale carcinoma.

La localizzazione di una neoplasia in uno stadio precoce è essenziale per agire tempestivamente con le terapie e aumentare le possibilità di sopravvivenza, assicurando così una guarigione completa nella maggior parte dei casi.

L'esame mammografico di prevenzione (screening) consiste nell'esecuzione di quattro radiogrammi (due per mammella) nelle proiezioni cranio-caudale (CC) e medio laterale obliqua (MLO) in modo da ottenere una visione globale e completa della ghiandola mammaria.

Lo screening mammografico viene effettuato con cadenza biennale coinvolgendo le donne di fascia d'età compresa tra i 50 e i 74 anni e prevede una doppia lettura da parte del team medico.

La mammografia presenta un limite, dato dalla sovrapposizione dei tessuti, che in certi casi può precludere la visione di zone sospette; inoltre, questa metodica presenta una maggiore accuratezza nelle donne di età avanzata perché con il passare del tempo si verifica un aumento del tessuto adiposo e una riduzione della componente fibroghiandolare, che permette di riconoscere con maggiore facilità eventuali anomalie.

Le donne di giovane età presentano una ghiandola maggiormente densa che rende più difficile la lettura dell'esame mammografico, per questa ragione è preferibile ricorrere o alla mammografia in tomosintesi (3D) oppure ad altre metodiche come l'ecografia e la risonanza magnetica.

Mammografia in tomosintesi: indagine utilizzata per esami di secondo livello, utile per esaminare con maggiore precisione aree di sospetta malattia; consiste in un'acquisizione di molteplici radiogrammi bidimensionali del seno grazie al movimento in diverse angolature del tubo radiogeno.

L'ecografia è una metodica che si basa sull'utilizzo di ultrasuoni: il medico esplora la ghiandola mammaria e la zona linfonodale grazie ad una sonda e valuta in simultanea le immagini. Viene utilizzata per lo studio differenziale tra lesioni di natura cistica ripiene di liquido e lesioni solide, approfondimenti diagnostici associati all'esame mammografico e come guida per l'esecuzione di aspirazioni di tessuto mammario. Se si ricorre alla metodica Doppler viene anche valutata l'eventuale presenza o assenza di flusso ematico all'interno di un nodulo mammario. Nelle donne giovani, in cui il tessuto ghiandolare è più denso, i risultati dell'ecografia offrono informazioni in più rispetto a quelli dell'esame mammografico. L'ecografia è considerata un esame complementare alla mammografia e non sostitutivo.

La risonanza magnetica è una metodica che si avvale dell'utilizzo di campi magnetici e radiofrequenze per generare immagini dettagliate. Prevede l'utilizzo di bobina dedicata e mezzo di contrasto a base di gadolinio.

La RM non è compresa tra le indagini routinarie per la diagnosi di carcinoma mammario ma

risulta utile in alcune occasioni come nelle pazienti con storia familiare di cancro della

mammella, mutazioni di BRCA o altri casi come presenza di protesi mammarie, informazioni

inconcludenti da parte di altre indagini, risposta alla chemioterapia neoadiuvante. È la metodica

più sensibile per la diagnosi differenziale di cicatrice e recidiva, ricerca di carcinoma occulto e

stadiazione loco-regionale.

Biopsia:

Quando viene rilevata un'anomalia è necessario capire la natura della lesione prima di

pianificare il trattamento. La biopsia viene effettuata grazie all'utilizzo di un ago che viene

inserito nella lesione sotto guida ecografica, mammografica o della risonanza. Una volta

prelevato sufficiente tessuto si procede con l'inviare il campione in anatomia patologica per

l'analisi istologica.

Nel corso della biopsia si può posizionare un repere per aiutare eventualmente i chirurghi ad

asportare la lesione in un momento successivo.

Una volta diagnosticato un carcinoma mammario si procede con la stadiazione:

La stadiazione del cancro è valutata mediante l'utilizzo della scala TNM che considera:

dimensioni del tumore primitivo (T):

T0: assenza di tumore primitivo

T1: tumore di dimensioni massime di 2 cm

T2: tumore di dimensioni comprese tra i 2 e i 5 cm

T3: tumore di dimensioni maggiori ai 5 cm

T4: qualsiasi dimensione ma con presenza di coinvolgimento della parete toracica e/o

della cute.

TX: neoplasia primitiva non valutabile

18

- eventuale coinvolgimento dei linfonodi (N):

N0: linfonodi regionali non coinvolti da processo metastatico

N1 a N3: esprimono un coinvolgimento metastatico dei linfonodi sempre maggiore

NX: linfonodi regionali non valutabili

- eventuale presenza di metastasi a distanza (M)

M0 assente evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza

M1 presenza di metastasi a distanza

MX metastasi a distanza non accertabili

Più basso è lo stadio, migliore sarà la prognosi.

L'esame istologico: stabilisce quali tessuti mammari sono colpiti dalla neoplasia (carcinomi duttali o lobulari) e stabilisce se il cancro è invasivo o non-invasivo.

-Grado: si misura in base a quanto le cellule neoplastiche differiscono morfologicamente da quelle del tessuto sano e dalla quantità di mitosi (velocità proliferativa). Il grado viene espresso con un valore compreso tra uno e tre. Maggiore è il grado, più aggressivo è il cancro.

-Stato dei recettori ormonali: estrogeni e progesterone sono ormoni sessuali fisiologicamente presenti nella donna, la nascita di alcune neoplasie è stimolata proprio da questi ormoni; le cellule di questi tumori esprimono molti recettori a cui gli ormoni si legano provocando lo stimolo di crescita cancerosa. A seconda dei recettori che questi tumori esprimono, il trattamento può mirare ad inibire i recettori.

Prima dell'intervento possono essere eseguite delle metodiche di Medicina Nucleare che permettono di fornire informazioni utili al chirurgo:

La linfoscintigrafia: è una tecnica di Medicina Nucleare che sfrutta la proprietà di determinati traccianti (principalmente colloidi), resi radioattivi grazie al legame con il ^{99m}Tc – pertecnetato, di essere captati dai vasi linfatici una volta iniettati per via sottocutanea subdermica. Questo studio consente di valutare il sistema linfatico tributario della sede dell'iniezione.

Tecnica del linfonodo sentinella: per linfonodo sentinella si intende il primo linfonodo che drena la linfa da una determinata parte di un organo o tessuto. In ambito oncologico questa tecnica si è sviluppata per la localizzazione del linfonodo che per primo può essere raggiunto da eventuali metastasi originate da una neoplasia mammaria maligna che diffonde per via linfatica. L'obiettivo è che una volta tolto chirurgicamente ed esaminato dal punto di vista istologico, se tale linfonodo è indenne da metastasi, significa che la malattia non è ancora diffusa e quindi non è necessario eseguire la linfadenectomia radicale "svuotamento del cavo ascellare".

ROLL & SNOLL: Per ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization) si intende l'iniezione di un radiocolloide all'interno di una lesione non palpabile (generalmente una neoplasia mammaria) mediante guida ecografica o radiografica in stereotassi. Questo permette al chirurgo, in fase di intervento, di utilizzare la sonda per radiazioni gamma (gamma-probe) per localizzare la lesione e rimuoverla. Con SNOLL (Sentinel Node and Occult Lesion Localization) si intende la localizzazione, con una singola iniezione di radiocolloide, sia della lesione primitiva non palpabile che del relativo linfonodo sentinella.

Capitolo 5

5.1 Tecniche di radioterapia della mammella

La strategia terapeutica del tumore della mammella ha come obiettivo quello di preservare l'organo, favorendo tecniche chirurgiche conservative e l'integrazione con radioterapia e terapia medica.

L'80% delle pazienti affette da carcinoma mammario afferisce a centri di Radioterapia Oncologica italiani.

Ogni caso clinico prevede una valutazione di tipo multidisciplinare composto da più specialisti (radiologo, anatomo-patologo, chirurgo senologo, radioterapista oncologo e oncologo medico). In particolare, il radioterapista si dedica al trattamento radiante tenendo presente degli altri trattamenti integrati che dovrà effettuare la paziente, dei dati chirurgici, fattori prognostici ed eventuali terapie sistemiche. Scelta la strategia terapeutica è obbligatorio il consenso della paziente tramite un documento scritto.

Ai fini di ottenere una corretta pianificazione del trattamento radioterapico è necessario disporre di una serie di dati:

- Dati clinici: morfologia e volume mammario, sede e dimensione della neoplasia, rapporti con il complesso areola-capezzolo, con la cute e con la parete toracica, stato della cute e dei linfonodi loco-regionali.
- Dati strumentali: esame mammografico bilaterale o ecografico o risonanza magnetica oppure agoaspirazione o microbiopsia.
- Dati chirurgici: l'approccio di natura conservativa è più frequente per le neoplasie in stadio iniziale, mentre si decide per la mastectomia totale quando il carcinoma è molto esteso e la paziente presenta controindicazioni assolute alla chemioterapia e al trattamento radiante. Si deve conoscere anche lo stato linfonodale: come standard terapeutico si procede con la ricerca del linfonodo sentinella e se quest'ultimo risulta positivo si effettua la dissezione ascellare con asportazione di almeno dieci linfonodi.
- Dati patologici: caratteri macroscopici (dimensioni del pezzo chirurgico, rapporti del tumore con margini chirurgici, cute, muscolo pettorale) e caratteri microscopici (grado istologico, invasione vascolare/linfonodale, stato recettoriale, attività proliferativa).

Nel 1996 la Società Italiana di Radioterapia Oncologica ha reso note le linee guida relative agli standard terapeutici da seguire nei trattamenti radianti.

Il trattamento radiante della mammella si può eseguire in varie circostanze:

- Dopo chirurgia conservativa: è un trattamento che ha come obiettivo quello di eliminare eventuali focolai microscopici della neoplasia e ridurre il rischio di recidive; l'efficienza di questa strategia terapeutica è stata ormai confermata da numerosi studi; quindi, l'irradiazione della mammella dopo intervento chirurgico è parte integrante del trattamento conservativo (Qu.A.RT: quadrantectomia e radioterapia).
- Dopo mastectomia radicale: l'irradiazione in questo caso avviene a livello della parete toracica ed è indicata principalmente nel caso di infiltrazione della cute, carcinoma infiammatorio, presenza di margini infiltrati e con neoplasia di dimensioni superiori ai 5 cm.
- Trattamento di metastasi: l'obiettivo della radioterapia palliativa è quello di rendere migliore la qualità della vita; anche se la terapia non ha scopo curativo, è necessario prestare comunque estrema accuratezza nella pianificazione del trattamento. Le regioni anatomiche maggiormente colpite da metastasi sono le ossa e il cervello.
- Trattamento di recidive loco-regionali: la ripresa di malattia è un fattore sfavorevole dal punto di vista prognostico in quanto nell'80% dei casi è associata a diffusione del tumore a distanza. Tuttavia, la presenza di recidive intramammarie isolate è caratterizzata da una prognosi più favorevole; l'UICC (Union for International Cancer Control) classifica come recidive locoregionali la comparsa di piccoli noduli sotto la cute nella regione della mastectomia, presenza di noduli a livello del letto operatorio e coinvolgimento dei linfonodi delle regioni sovraclaveare, ascellare e della catena mammaria interna.

Le linee guida internazionali sostengono che il periodo temporale più efficace in cui iniziare il trattamento radioterapico sia entro le 8 settimane dall'intervento chirurgico (meglio tra le quattro e le sei settimane) a meno che non si riscontrino motivazioni valide che portino a posticipare la radioterapia come infezioni della cicatrice. Ciononostante, gli studi non hanno dimostrato perdita di efficacia del trattamento fino a sei/nove mesi dall'operazione.

Nei casi in cui sia previsto anche un ciclo di chemioterapia dopo l'intervento, questo potrà essere somministrato in contemporanea alla radioterapia o in un momento antecedente.

Le controindicazioni specifiche per la radioterapia adiuvante si dividono in assolute e relative.

Controindicazioni specifiche assolute:

- La gravidanza è considerata controindicazione assoluta per il rischio di teratogenesi, induzione di aborti spontanei, neoplasie radio-indotte e disordini ematologici nel feto.
- Impossibilità di mantenere la corretta posizione di set-up durante l'esecuzione delle varie sedute di radioterapia adiuvante. In questi casi si possono prendere in considerazione tecniche come la radioterapia intraoperatoria (IORT).

Controindicazioni specifiche relative:

- Malattie del tessuto connettivo come artrite reumatoide, sclerodermia, lupus eritematoso sistemico, vasculite possono essere controindicate al trattamento radioterapico per il rischio di aumentata tossicità soprattutto se la malattia è in fase attiva.
- Pazienti precedentemente irradiati a livello della regione toracica; in questi casi se il secondo trattamento (in questo caso a livello mammario) espone la paziente ad un elevato rischio di tossicità cardiaca e/o polmonare è opportuno prendere in considerazione tecniche di radioterapia intraoperatoria (IORT).
- Pazienti con co-morbidità cardiache e/o respiratorie potrebbero essere esposte ad una tossicità eccessiva in seguito all'esposizione di radioterapia a fasci esterni. È preferibile ricorrere alla IORT.

Radioterapia conformazionale 3D (3D-CRT)

Il trattamento radiante della mammella utilizza una tecnica chiamata 3D-CRT (Conformal RadioTherapy in 3Dimensions) che consiste in una tipologia di radioterapia a fasci esterni dove l'obiettivo del trattamento è di concentrare ed aumentare la dose ad un volume target tridimensionale (cm³), minimizzando la dose agli organi circostanti, a rischio anch'essi.

Al giorno d'oggi la radioterapia conformazionale 3D è il trattamento standard e ha ormai sostituito al 100% la convenzionale radioterapia 2D.

La realizzazione di questa tecnica altamente precisa è resa possibile grazie all'utilizzo dell'apparecchiatura TC che tramite l'acquisizione e ricostruzione di immagini assiali e contigue, permette di definire i volumi 3D. Durante questa fase la paziente è collocata nell'apposito sistema di immobilizzazione che utilizzerà anche per tutte le sedute di trattamento. Le immagini TC che vengono acquisite sono inviate al sistema TPS (Treatment Planning System) dove si individua e contorna il volume bersaglio. Per aumentare la definizione del target tumorale, si può ricorrere all'imaging multimodale che fornisce dati aggiuntivi di natura funzionale e metabolica e si realizza fondendo le immagini TC con quelle di risonanza magnetica o di PET.

L'utilizzo del TPS (Treatment planning systems) permette di ottimizzare la geometria dei fasci di irradiazione andando a simularne l'orientamento. Per ogni campo viene scelto l'angolo di incidenza e si conforma la dose sul volume bersaglio facendo ricorso a collimatori multi-lamellari (MLC) che permettono anche di risparmiare il più possibile i tessuti sani riducendo così potenziali effetti collaterali. I collimatori sono costituiti da coppie di lamelle realizzate in tungsteno e integrati alla testata radiante dell'acceleratore, sono singolarmente motorizzati e collocate su due supporti opposti l'uno all'altro.

Quindi per garantire la buona riuscita di questa tecnica è necessario contornare correttamente il GTV (Gross Tumor Volume) che corrisponde al volume di neoplasia visibile, il CTV (Clinical Target Volume) ovvero il volume che contiene il GTV e l'estensione microscopica della malattia e gli OAR (Organi a Rischio). Il calcolo della dose nella 3D-CRT è condotto sull'intero volume trattato. Il Fisico Sanitario valuta la distribuzione dosimetrica mediante istogrammi chiamati DVH (Dose Volume Hystogram) che permettono di confrontare più piani di distribuzione della dose e di individuare infine il trattamento migliore.

Radioterapia ad intensità modulata (IMRT)

La IMRT (Intensity-modulated radiation therapy) è una tecnica avanzata di 3D-CRT: si aggiunge la modulazione della fluenza sul target oltre alla conformazione geometrica del fascio. L'intensità modulata è resa possibile grazie all'utilizzo di specifici software di pianificazione chiamati "inverse planning"; ogni campo è dato dall'unione di piccoli segmenti conformati dal collimatore multi-lamellare. La modulazione dell'intensità dei fasci permette di realizzare il "dose planning" che consiste nella distribuzione di dosi estremamente conformate al PTV che

unito ad una migliore localizzazione spaziale, rende possibile l' "escalation" di dose e di erogare svariate dosi nel medesimo volume target.

La tecnica IMRT garantisce un miglior controllo locale della malattia ed è ottimale per trattare le forme neoplastiche complesse ed irregolari, le quali necessitano alte dosi e sono collocate nelle vicinanze di organi a rischio. Nel caso del carcinoma mammario dove è necessario ridurre la disomogeneità di dose e la tossicità acuta, questa tecnica riduce la dose al polmone e al cuore ed è richiesta quando è prevista l'irradiazione della catena mammaria interna. Le pazienti candidate a l'IMRT sono in genere donne con seno voluminoso, donne con condizioni anatomiche particolari come il Pectus Excavatum e in concomitanza di cardiopatie, BPCO o enfisema bolloso.

Inoltre, è possibile applicare l'IMRT in simultanea con la somministrazione del boost sul letto chirurgico nel quale il 95% del relativo PTV riceve una dose \geq 95%.

I vantaggi di questa tecnica sono relativi ad una maggiore conformazione della dose e di un risparmio più elevato delle strutture anatomiche sane circostanti; permette inoltre l'irradiazione in continuità della parete toracica e dei linfonodi della catena mammaria interna che non sarebbe altrettanto possibile con la giunzione tra campi adiacenti (3D).

In sostanza l'utilizzo della tecnica IMRT è legato a situazioni cliniche particolari dove l'impiego di altre metodiche come la 3D-CRT risulterebbero inadeguate.

Un aspetto negativo dell'IMRT è il maggior rischio di "tumor missing": questo comporta la massima accuratezza nella definizione del volume bersaglio e precisione geometrica. Infine, è da tenere anche in considerazione che la durata di ogni singola seduta radioterapica è maggiore rispetto alla tecnica standard; ne consegue la necessità di un maggior confort per la paziente e un maggior rischio di fenomeni di spostamento d'organo durante la terapia.

Intra Operative RadioTherapy (IORT)

- IORT: La radioterapia intraoperatoria è applicata soprattutto nelle pazienti affette da carcinoma mammario in stadio iniziale; una prima dose di radiazioni viene somministrata nel corso dell'intervento direttamente sul letto operatorio residuo dall'esportazione della massa neoplastica. Questa tecnica comporta una riduzione delle sedute di radioterapia postoperatoria oppure, in alcuni casi, la totale sostituzione. La IORT intensifica l'effetto terapeutico dell'intervento chirurgico e anche della

radioterapia, riduce la dose alla cute e agli organi sani circostanti ed elimina la possibilità di crescita e sviluppo di nuove cellule tumorali nell'arco di tempo compreso tra l'operazione chirurgica e l'inizio delle sedute di radioterapia.

Protocollo radioterapico per il trattamento alla mammella

Il protocollo radioterapico mammario secondo la Rete Oncologica Veneta (ROV) varia a seconda dell'età della paziente e deriva da un'analisi dettagliata della neoplasia; viene effettuata:

- RT + BOOST con dosaggio di 4256 cGy in 16 frazioni e boost da 10 Gy somministrato in 4 frazionamenti; si ricorre a questa tecnica quando la paziente ha un'età inferiore ai 70 anni e presenta un carcinoma infiltrante T1 N0, ≥ T2 N0/+ con particolari caratteristiche come un grado 3, margini positivi, Her2 +.
- SOLO RT con dosaggio di 4050 cGy in 15 frazioni in pazienti con tumore in situ, o carcinoma G1-G2 e in pazienti con età superiore a 70 anni con tumori infiltranti fino a pT1a-b-c pN0 e G1G2 e in quelle pazienti che eseguono durante intervento chirurgico di quadrantectomia la RT intraoperatoria (IORT) come Boost con dose di 10 Gy.

5.2 Percorso della paziente in Radioterapia

-PRIMA VISITA: La prima visita (consulto radioterapico) viene effettuata presso il centro di Radioterapia di riferimento. Durante questa seduta il Radioterapista valuta il caso, definendo la natura e l'estensione della malattia e riflette sui benefici e rischi di un eventuale trattamento. Di fondamentale importanza è l'anamnesi della paziente nella quale il medico raccoglie in modo accurato tutte le informazioni riguardanti la salute attuale della paziente e la sua storia clinica.

Vengono inoltre visionati tutti gli esami radiologici e di laboratorio effettuati dalla paziente e se necessario il Radioterapista può richiederne di aggiuntivi.

Il medico esporrà alla paziente lo scopo e durata del trattamento, i possibili effetti avversi e le eventuali alternative terapeutiche.

La malattia neoplastica, per la sua complessità non può essere considerata appannaggio di un solo specialista. Tutti i medici che si occupano della cura dei tumori concordano sul fatto che l'approccio diagnostico e terapeutico debba essere multidisciplinare. La scelta finale relativa alla strategia di cura da applicare viene decisa da un gruppo medico composto da radioterapista, oncologo, chirurgo, anatomo patologo e radiologo.

-SIMULAZIONE DEL TRATTAMENTO MEDIANTE TC DI CENTRAGGIO:

Risulta fondamentale eseguire con la massima attenzione e accuratezza la fase di simulazione del trattamento poiché da qui dipende la corretta riproducibilità dello stesso; è infatti la prima procedura effettuata per la preparazione del trattamento dove vengono definite la sede e le dimensioni della regione ghiandolare mammaria da irradiare. Necessario è il ricorso alla TC di centraggio (nel nostro centro di Radioterapia Oncologica dell'Ospedale di Treviso Ca' Foncello disponiamo di una TC PHILIPS) per visionare la mammella in sezioni assiali con fette di 3mm.

Il Radioterapista, in collaborazione con il TSRM, stabilisce il posizionamento della paziente e il sistema di immobilizzazione più idoneo, che assicurino la stabilità della posizione della paziente durante la fase di trattamento e che dovrà essere mantenuto per tutte le sedute.



(Figura 5)

Tc di centraggio dell'U.O. di Radioterapia dell'Ospedale Cà Foncello di Treviso

I sistemi di immobilizzazione hanno la funzione di evitare o limitare il più possibile i movimenti della paziente durante il ciclo del trattamento, assicurando la riproducibilità dello stesso ed evitando i missing geografici.

Le eventuali modifiche del posizionamento della paziente rispetto a quella del trattamento prescritto potrebbero portare all'esposizione degli OAR. Gli organi a rischio da preservare sono principalmente polmoni e cuore, soprattutto se si tratta della mammella sinistra; non bisogna sottovalutare nemmeno cute e sottocute, teste omerali, tiroide, esofago, orofaringe e midollo spinale. Gli ultimi cinque soprattutto quando il trattamento include anche i linfonodi sovraclaveari.

Esistono diversi dispositivi di immobilizzazione commercialmente disponibili, progettati per le diverse regioni anatomiche.

Nel caso del trattamento mammario per garantirne la riproducibilità si ricorre all'utilizzo del presidio di immobilizzazione e riposizionamento (SIR) denominato Combiboard.

L'utilizzo del Combiboard permette di ridurre il Set-up Margin dato al CTV in considerazione di possibili errori di posizionamento; maggiore sarà l'accuratezza, tanto più si potrà considerare limitato il Set-up Margin, risparmiando così tessuto sano senza rischiare di compromettere l'irradiazione del target.

È fondamentale tener conto che un set-up adeguato facilita l'impostazione del trattamento e l'esecuzione del piano di cura.

Il Combiboard (Fig. 6) consiste in un supporto rigido costituito da un piano inclinabile con diversi livelli di libertà realizzato in fibra di carbonio che permette alla paziente di restare supina con le braccia alzate sopra la testa grazie a due braccioli, i quali possono essere modificati secondo vari gradi di rotazione e altezza; il capo viene collocato in un poggiatesta da scegliere tra le varie forme disponibili (Fig. 9) per seguire l'anatomia e il comfort della paziente. Tutte le varie componenti possono essere modificate secondo le esigenze della paziente per garantire l'immobilità e la comodità per tutta la durata della simulazione in modo da non comprometterne la corretta esecuzione.



(Figura 6)

Presidio di immobilizzazione Combiboard





(Figure 7 e 8)

Dettaglio di poggiatesta e poggia-braccia con i possibili gradi di rotazione e altezza



(Figura 9)

Tre tipologie di poggiatesta (A, B, C)

Prima della scansione Tc il medico Radioterapista individua provvisoriamente con una matita dermica i limiti del volume da acquisire e le proiezioni cutanee dell'isocentro virtuale; in corrispondenza di questi punti viene posto un repere radiopaco da poter visualizzare nelle immagini TC. Successivamente all'acquisizione delle immagini TC il TSRM tatua con un inchiostro riassorbibile nel lungo periodo dei markers cutanei per riprodurre quotidianamente il set-up deciso. Nel reparto di Radioterapia Oncologica del Cà Foncello viene utilizzato il dispositivo "Omnia".



(Figura 10)

Dispositivo per realizzare i reperi cutanei

Al termine viene documentato, anche con fotografie, il posizionamento della paziente e i punti di repere e si annotano le specifiche del set-up utilizzato.

A posteriori il Medico Radioterapista e il Fisico Sanitario elaborano il piano di trattamento definitivo stabilendo l'energia del fascio radiante, il numero di sedute e la durata di ciascuna. La realizzazione è possibile grazie all'utilizzo del programma RTPS (Radiotherapy Treatment Planning System) che sfrutta software di diverse case produttrici e permette di stabilire le varie angolazioni del gantry e quindi dei fasci di radiazione.

L'obiettivo ultimo è quello di indirizzare correttamente il fascio radiante sul volume bersaglio (TARGET) evitando i tessuti circostanti e gli organi a rischio a cui deve essere somministrata la minor dose possibile.

Il target è definito come volume bersaglio, è composto da GTV (gross tumor volume), CTV (clinical target volume) e PTV (planning target volume) e quando possibile grazie al molecolar

imaging, anche dal BTV (biological target volume). Il nostro studio prenderà in considerazione il GTV e CTV che denomineremo di seguito letto operatorio.

-VERIFICA PRE-RADIOTERAPICA: Durante la prima seduta, prima dell'erogazione del trattamento, viene effettuata la verifica attraverso sistemi di imaging a kilovoltaggio che forniscono immagini 2D: immagini planari. Il corretto posizionamento della paziente viene verificato mediante il confronto tra reperi ossei scheletrici delle immagini ottenute durante il planning con le immagini planari. Vengono acquisite delle immagini planari di set up a 0° e a 90° nel caso della mammella sinistra e immagini a 0° e 270° per la mammella di destra che saranno poi messe a confronto con le DRR (immagine radiografica bidimensionale). Quest'ultimo controllo funge da riferimento della posizione dell'isocentro e per valutare il corretto allineamento della paziente.

Un altro sistema di verifica è quello delle immagini portali (EPID) che utilizzano il fascio di terapia con megavoltaggio: si acquisisce un'immagine a campo aperto della mammella da trattare e un'immagine con il campo di terapia. Queste immagini sono sovrapposte e vengono poi confrontate con una DRR ottenuta dall'acquisizione della TC di centraggio. Lo scopo è verificare che il campo di trattamento che andiamo ad irradiare corrisponda a quello prescritto.

Periodicamente, nel corso di tutto il trattamento radioterapico, la paziente potrà richiedere dei colloqui con il medico e dopo la decima seduta viene sottoposta ad una visita dedicata alla cute per assicurarsi che il trattamento non comporti tossicità; durante la radioterapia la pelle attraversata dal fascio di radiazioni subisce delle alterazioni che provocano principalmente rossori, pelle secca e/o pruriginosa (eritema). Nelle pieghe cutanee come ascella e solco mammario si può anche verificare la formazione delle epiteliolisi che consistono in piccole abrasioni cutanee.

Tutti questi effetti tenderanno a scomparire dopo il trattamento, ma necessitano comunque di svariati accorgimenti:

- Per la pulizia personale si consiglia l'utilizzo di saponi neutri, evitando di strofinare la cute della mammella sottoposta a radioterapia;

- Non applicare borse di ghiaccio e non utilizzare acqua calda sulla mammella interessata;
- Non fare uso di profumi e/o deodoranti a base alcolica né creme cosmetiche o di erboristeria se non autorizzate;
- Non usare rasoi e creme depilatorie sull'ascella interessata;
- Evitare l'applicazione di cerotti sulla cute irradiata;
- Non indossare reggiseni troppo stretti e/o sintetici o di lana a diretto contatto con la cute, sono consigliati tessuti di seta o cotone;
- Evitare l'esposizione diretta al sole e l'utilizzo di lampade solari durante il periodo di trattamento e nei mesi successivi è opportuno esporsi al sole con cautela finché la pelle non è ritornata perfettamente normale facendo sempre uso di creme ad alta protezione.
- Evitare sia durante il periodo delle sedute che nei primi mesi successivi l'acqua della piscina contenente cloro irritante per la cute e trattamenti come fangoterapie.

Le creme consigliate in reparto dal personale infermieristico vanno utilizzate durante tutto l'arco del trattamento, applicandole due volte al giorno a distanza di 3-4 ore dalla seduta di radioterapia; in ogni caso la cute della mammella interessata non va strofinata e/o massaggiata.

Nei casi in cui compaia un eritema più intenso la paziente potrà richiedere ulteriori visite presso l'ambulatorio della Sezione Cure.

- FOLLOW UP: Concluse tutte le sedute, la paziente si sottopone ad una visita finale dove il Radioterapista consegna alla paziente una lettera di dimissione; inoltre, la paziente sarà invitata a recarsi periodicamente al centro radioterapico per gli opportuni controlli con frequenza ogni sei mesi nei primi anni, per poi passare al controllo annuale.

5.3 Letto operatorio (Boost o sovradosaggio)

La somministrazione di un supplemento di dose sul letto operatorio è ormai una pratica diffusa in molti centri di Radioterapia Oncologica; l'obiettivo di tale sovradosaggio (boost di 10-16 Gray) è quello di ridurre il rischio di recidive in sede senza aggiungere tossicità al trattamento ed evitando di danneggiare il risultato estetico. Gli esiti migliori legati al controllo locale sono più evidenti nelle pazienti di età inferiore a 40 anni affette da carcinoma duttale in situ. Per effettuare la contornazione del letto operatorio in RT è utile individuare la collocazione delle clips chirurgiche.

Le clips rappresentano i reperi di maggiore importanza per definire i margini della cavità escissionale, nella maggior parte dei casi ne vengono collocate 6: 4 radiali, 1 sulla parete toracica e 1 superficiale; le 6 clips consentono di identificare il margine craniale, caudale, anteriore, posteriore, mediale e laterale del letto operatorio. A volte oltre alla presenza della clip vi è anche la presenza del sieroma che rende più semplice l'individuazione della sede del letto tumorale. Per l'individuazione dei margini GTV-CTV (Gross Tumor Volume- Clinical Target Volume), che nell'U.O. di Radioterapia Oncologica del Cà Foncello identifichiamo come PTV Boost, la letteratura in genere consiglia un margine isotropico di 15mm in tutte le direzioni. Altri autori, tuttavia, prediligono per la localizzazione del GTV un margine anisotropico nelle diverse direzioni sul pezzo operatorio, in modo da tenere conto della distanza del tumore da ciascun margine. Nei rarissimi casi in cui sono assenti sia le clips che il sieroma, diventa più difficoltoso localizzare il letto operatorio, infatti in caso di rimodellamento chirurgico della ghiandola mammaria, il letto operatorio non è detto corrisponda alla cicatrice chirurgica a livello cutaneo. È necessario fare ricorso all'indagine TC per la valutazione dell'anatomia della ghiandola.

Il boost può essere effettuato sia con l'utilizzo di fotoni sia con elettroni, ma prima di valutare e confrontare le differenze tra queste due tecniche è opportuno capire quali sono i rischi e i benefici a cui vanno incontro le pazienti che si sottopongono al trattamento del letto operatorio.

La somministrazione di una dose supplementare di radiazioni ha lo scopo di potenziare i benefici della radioterapia in una zona solitamente più sensibile al rischio di recidive, questo perché a livello della sede della neoplasia primitiva anche dopo la rimozione della massa, possono permanere cellule tumorali microscopiche.

Tuttavia, l'aumento di dose a livello del letto tumorale comporta costi di trattamento più elevati e potenziali eventi avversi non trascurabili; vengono quindi studiate le conseguenze relative al controllo locale della malattia e gli effetti collaterali.

In uno studio (Isabelle Kindts, Annouschka Laenen, Tom Depuydt, Caroline Weltens, 2017) sono state svolte delle analisi che avevano come obiettivo il confronto tra l'aggiunta o l'omissione del boost del letto tumorale nelle pazienti colpite da carcinoma mammario. I cinque studi randomizzati hanno incluso 8325 donne; il controllo locale risulta essere migliore per le donne che ricevono il boost rispetto a quelle a cui non viene applicato, la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia non hanno mostrato grandi differenze. La tossicità tardiva valutata attraverso l'osservazione della restrizione mammaria non varia mentre il risultato estetico della cute è migliore nelle donne che non hanno ricevuto il boost.

Gli autori concludono dicendo che l'aumento di dose per il letto tumorale porta sicuramente ad un miglior controllo locoregionale della malattia e ad una riduzione delle recidive, ma comporta un risultato estetico meno buono rispetto alle pazienti a cui non viene somministrato.

Le due tecniche di boost differiscono anche nel momento di pianificazione con la TC di centraggio; la realizzazione del boost con elettroni prevede l'utilizzo visivo della cicatrice mammaria dove sotto è presente una clip che funge da repere. Viene acquisito il volume con la TC e si valuta la differenza di distanza tra la clip collocata in fase di intervento e quella collocata sulla cute. Terminato questo confronto, il medico radioterapista sceglie la tipologia di campo da applicare.



(Figura 11)

In sequenza le dimensioni dei collimatori: 19x13, 12x8, 5x8, 9x8, 7x7, 14x9



(Figura 12)

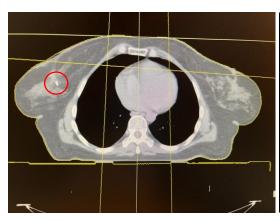
Raffigurazione di un campo di elettroni disegnato a livello della cute della

paziente.

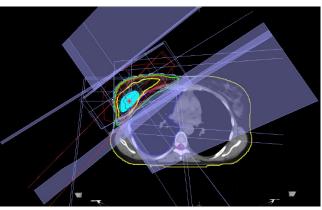


(Figura 13)
Rappresentazione del trattamento effettuato con boost di elettroni.

Nella realizzazione del boost con fotoni il tutto viene fatto disegnando il PTV boost sulla Tc di centraggio prendendo come riferimento le clip presenti, dando un'estensione di almeno 1 cm e mezzo in tutte le direzioni.



(Figura 14)
L'immagine rappresenta la sezione
TC in cui si può notare nella
mammella di destra la presenza
della clip metallica lasciata dopo la
chirurgia.



(Figura 15) Fasci PTV Boost

ASPETTI DOSIMETRICI

I fotoni sono caratterizzati da alta energia che permette loro di penetrare in profondità i tessuti e raggiungere in modo mirato le cellule neoplastiche; dopo una serie di interazioni causano il danneggiamento del DNA delle cellule cancerogene, rendendole incapaci di autoripararsi e quindi replicarsi: in seguito a questo la cellula muore; gli elettroni invece, essendo meno penetranti rispetto ai fotoni, si fermano dopo aver attraversato una data quantità di tessuto: quindi calcolando accuratamente la distanza fuoco-pelle (DFP) e con quale angolazione attraversano la cute, è possibile prevedere dove si fermeranno.

È bene effettuare un'analisi di confronto relativa alle curve di dose percentuale in profondità in acqua sia dei fasci di elettroni che dei fasci di fotoni per studiarne le principali differenze.

Grafici relativi alle PDD (curve di dose percentuale in profondità) in acqua dei fasci di elettroni utilizzati per i trattamenti radioterapici nella Aulss2 Marca Trevigiana. Per confronto si riportano anche le PDD dei fasci di fotoni (relativi alle dimensioni del campo di riferimento per la dosimetria, ossia 10x10 cm²).

ELETTRONI:

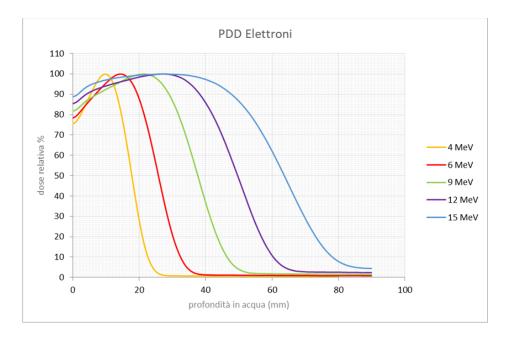


Grafico 1:

PDD in acqua dei fasci di elettroni relativi all'applicatore di riferimento per la dosimetria (20x20 cm²). Le PDD per una data energia hanno una scarsa dipendenza in funzione delle dimensioni dell'applicatore (almeno per gli applicatori standard forniti dal costruttore).

I tassi di trasmissione in profondità variano a seconda dell'energia elettronica scelta per il trattamento. Presso l'U.O. di Radioterapia Oncologica dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso si possono utilizzare energie variabili dai 4 MeV fino ai 15 MeV

- In prima approssimazione possono costituire il riferimento per la scelta dell'energia di trattamento
- La dose in cute varia tra circa il 75% e l'88% della dose massima
- La profondità del 90% (R90) varia tra i 13 mm e i 48 mm
- La profondità del 50% (R50) varia tra i 18 mm e i 64 mm
- La profondità del 5% (R5) varia tra i 25 mm e > 100 mm

FOTONI:

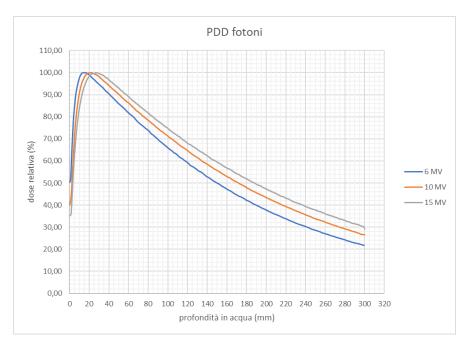


Grafico 2:

PDD in acqua dei fasci di fotoni relativi all'applicatore di riferimento per la dosimetria (10x10 cm2).

CONFRONTI:

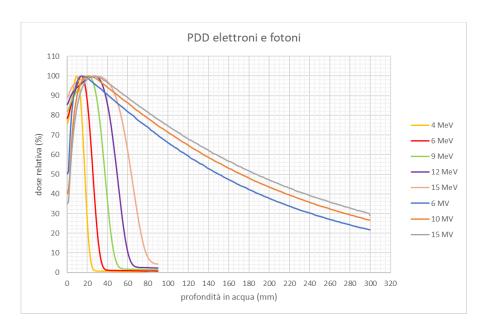


Grafico 3:
Tutte le PDD di cui sopra insieme



Grafico 4: Alcune PDD per facilitare il confronto

Le principali differenze tra elettroni e fotoni che vengo alla luce da questo confronto sono le seguenti:

- Maggiore dose in cute degli elettroni rispetto ai fotoni (vedi figure 3 e 4).
- Rapida caduta di dose in profondità degli elettroni rispetto ai fotoni

5.4 Effetti collaterali acuti e tardivi

La tossicità del trattamento radiante della mammella comprende complicanze che si manifestano precocemente o tardivamente. La tossicità cronica può compromettere la buona riuscita clinica delle terapie incidendo sulla qualità della vita, indipendentemente dalla prognosi della neoplasia. Tuttavia, grazie alle nuove tecnologie, il danno a lungo termine è stato enormemente ridotto.

La natura degli effetti collaterali varia in base al trattamento (dose totale, frazionamento, tecniche di irradiazione, volume di tessuto sano irradiato, associazione con terapia sistemica) e a seconda della paziente (età, pregressi interventi chirurgici, eventuali terapie mediche associate, presenza di co-morbidità come ipertensione, malattie cardiache, diabete, assunzione di alcol e fumo, fattori genetici, stato menopausale, atteggiamento psicologico della paziente nei confronti della malattia e la diversa sensibilità individuale alle radiazioni).

Gli effetti collaterali alla radioterapia si differenziano in acuti, quando compaiono nel corso del trattamento o entro un mese dal termine, subacuti, se si manifestano tra uno e tre mesi dall'ultima seduta e tardivi quando si presentano dopo i sei mesi.

Gli effetti collaterali acuti più noti riguardano le alterazioni cutanee, in particolare la dermatite attinica: generalmente compaiono tra la prima e la quarta settimana dall'inizio del trattamento oppure possono manifestarsi più tardivamente, in genere entro novanta giorni dal termine; la dermatite da radiazioni è dovuta a un danno del tessuto determinato da uno stato infiammatorio, necrosi e alterazioni delle cellule endoteliali. Ulteriori alterazioni cutanee possono consistere nell'arrossamento della cute (eritema) il quale può essere accompagnato da prurito e gonfiore; i punti più delicati sono la zona dell'areola mammaria, il capezzolo, solco sottomammario e zona ascellare, solitamente più soggette a sfregamento o sudorazione.

Un altro effetto collaterale acuto è la tensione mammaria, un fenomeno provocato principalmente dall'accumulo di liquidi (edema) e frequentemente associato a dolore puntorio che tende poi a diminuire con il tempo.

Le pazienti durante il trattamento possono anche riferire uno stato di stanchezza denominato "fatigue" variabile di intensità a seconda dell'individuo, mentre in casi sporadici può presentarsi la nausea.

Inoltre, già durante la terapia si può verificare un aumento della consistenza mammaria: questa alterazione è provocata da processi di fibrosi che si possono innescare in seguito all'irradiazione della ghiandola e può proseguire nei mesi successivi alla fine del trattamento.

Per quanto concerne gli effetti collaterali tardivi, è stato riportato un incremento di patologie a carico del cuore in pazienti precedentemente sottoposte a trattamento radioterapico della mammella sinistra. Per ovviare a questo si raccomanda di porre particolare attenzione al volume di cuore irradiato e alla dose per frazione. Ulteriori forme di tossicità possono coinvolgere il polmone e il plesso brachiale anche se l'utilizzo delle moderne apparecchiature e tecniche di irradiazione hanno portato ad una forte riduzione di questi fenomeni.

Infine, un possibile effetto collaterale è la cancerogenesi radio-indotta la quale può presentarsi anche a distanza di molti anni dal termine del trattamento; questo evento si verifica in casi estremamente rari e per questo non rappresenta un limite alla radioterapia.





(Figure 16 e 17)

A sinistra paziente con tossicità acuta G0, a destra paziente con tossicità acuta G3

Materiali e metodi

Per questo studio sono stati analizzati 42 casi clinici relativi a pazienti oncologiche affette da carcinoma mammario sottoposte al trattamento radioterapico conservativo presso l'Unità Operativa di Radioterapia Oncologica dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso.

Il trattamento radioterapico mirato ha previsto per tutti i casi clinici una dose standard di 4256 cGy suddivisa in 16 frazioni a cadenza quotidiana per cinque giorni settimanali e un sovradosaggio (Boost) suddiviso in quattro sedute a livello del letto operatorio di 1000 cGy.

Lo studio si basa su confronto tra due tecniche di irradiazione del letto operatorio: il campo unico diretto di elettroni versus un boost a campi multipli di fotoni.

Dei 42 casi clinici, 21 pazienti sono state sottoposte al campo unico diretto di elettroni e 21 ai campi multipli di fotoni.

L'analisi è stata effettuata in un periodo temporale compreso tra novembre 2021 e il marzo 2022.

Le pazienti presentano una fascia d'età compresa tra i 43 e gli 81 anni.

Le pazienti nel corso dell'anno precedente sono state tutte sottoposte ad intervento chirurgico; in tutti i casi è stata effettuata una quadrantectomia della regione mammaria interessata dalla neoplasia più biopsia del linfonodo sentinella o dissezione ascellare.

I casi clinici sottoposti al trattamento presentavano, secondo la scala TNM, forme neoplastiche di diversa stadiazione; i casi più aggressivi che manifestavano un tumore scarsamente differenziato (G3) o coinvolgimento dei linfonodi locoregionali (N1, N2, N3) sono stati sottoposti a un trattamento di cura più invasivo con chemioterapia prima della radioterapia.

Sono state confrontate la tossicità acuta e la tossicità tardiva nei due gruppi di pazienti utilizzando la scala RTOG (Radiation Therapy Oncology Group);

Scala RTOG

GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Nessun	Eritema lieve e/o	Eritema	Desquamazione	Ulcerazioni
cambiamento	indolore;	sensibile e/o		
	epilazione	intenso;		
		desquamazione		
	Desquamazione	Sudorazione	Sudorazione	Emorragie
		moderata	diffusa	
	Secchezza	Edema moderato	Edema evidente	Necrosi
	cutanea		e marcato	

Per la valutazione della tossicità acuta ogni paziente si è sempre recata in ambulatorio infermieristico per il controllo della cute dopo la decima seduta radioterapica, al temine del trattamento tangenziale e un controllo finale al termine dell'intero ciclo di radioterapia e inoltre qualora lo richiedesse nel caso di necessità. Per la valutazione della tossicità tardiva le pazienti sono state visitate nel controllo di follow-up a distanza di tre mesi dal termine della radioterapia.

Si è cercata poi una possibile correlazione tra le pazienti sottoposte al trattamento chemioterapico e la tossicità acuta e tardiva presentata dagli stessi pazienti.

Risultati

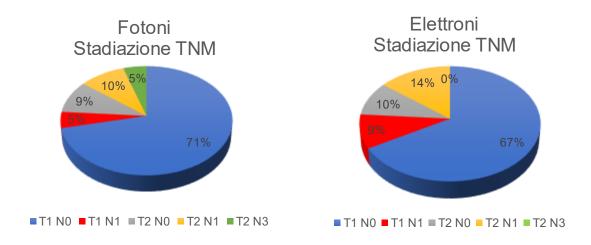
	DATA CHIRURGIA	STADIAZIONE	TRATTAMENTO	DOSE/BOOST	TOSSICITA' ACUTA	TOSSICITA' TARDIVA
Paziente 1	19/10/2021	G2 pT1 bN0	RT + quadrantectomia sinistra (no chemioterapia)	4256 cGy +1000 boost elettroni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 2	7/10/2021	G2 pT2 N0	RT + quadrantectomia sinistra (no chemioterapia)	4256 cGy+ 1000 boost elettroni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 3	19/10/2021	G1 pT1 bN0	RT + quadrantectomia sinistra (no chemioterapia)	4256 cGy+ 1000 boost elettroni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 4	30/03/2021	G2 pT1 cN0	RT + quadrantectomia centrale + chemioterapia	4256 cGy+ 1000 boost elettroni	Eritema G2	Nessuna
Paziente 5	09/11/2021	G1 pT1 cN0	RT + quadrantectomia sinistra (no chemioterapia)	4256 cGy + 1000 boost elettroni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 6	08/09/2021	G2 pT2 N1	RT + quadrantectomia destra (no chemioterapia)	4256 cGy+ 1000 boost elettroni	Eritema G1	Nessuna
Paziente 7	02/11/2021	G3 cT1 cN0	RT + quadrantectomia destra+ chemioterapia	4256 cGy + 1000 boost elettroni	Eritema G1	Nessuna
Paziente 8	10/11/2021	G2 pT1 cN1	RT + quadrantectomia destra + dissezione	4256 cGy+ 1000 boost elettroni	Eritema G1	Nessuna

			ascellare + chemioterapia			
Paziente 9	23/06/2021	G3 pT1 cN0	RT + quadrantectomia sinistra (no chemioterapia)	4256 cGy + 1000 boost elettroni	Eritema G1	Nessuna
Paziente 10	03/11/2021	G2 pT2 N0	RT + quadrantectomia destra + chemioterapia	4256 cGy+ 1000 boost elettroni	Eritema G1	Nessuna
Paziente 11	16/09/2021	G3 pT1 cN0	RT + quadrantectomia sinistra + chemioterapia	4256 cGy+ 1000 boost elettroni	Eritema G1	Nessuna
Paziente 12	03/09/2021	G1 pT1 N0	RT + quadrantectomia sinistra (no chemioterapia)	4256 cGy+ 1000 boost elettroni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 13	08/09/2021	G2 pT1 cN1	RT + quadrantectomia sinistra (no chemioterapia)	4256 cGy + 1000 boost elettroni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 14	08/10/2021	G2 pT2 N1	RT + quadrantectomia sinistra+ dissezione ascellare (no chemioterapia)	4256 cGy+ 1000 boost elettroni	Residuo eritema G1	Nessuna
Paziente 15	23/11/2021	G2 pT1 cN0	RT + quadrantectomia destra (no chemioterapia)	4256 cGy + 1000 boost elettroni	Residuo eritema G1	Nessuna
Paziente 16	24/11/2021	G1 pT1 bN0	RT + quadrantectomia destra (no chemioterapia)	4256 cGy + 1000 boost elettroni	No tossicità acuta	Nessuna

Paziente 17	05/08/2021	G3 pT1 bN0	RT + quadrantectomia sinistra + chemioterapia	4256 cGy+ 1000 boost elettroni	Eritema G3 epiteliolisi umida nel solco	Nessuna
Paziente 18	06/12/2021	G2 pT1 cN0	RT + quadrantectomia destra (no chemioterapia)	4256 cGy + 1000 boost elettroni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 19	23/09/2021	G2 pT1 cN0	RT + quadrantectomia sinistra (no chemioterapia)	4256 cGy + 1000 boost elettroni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 20	04/05/2021	pT2 N1	RT + quadrantectomia destra + dissezione ascellare + terapia ormonale+ chemioterapia	4256 cGy+ 1000 boost elettroni	Eritema G1	Nessuna
Paziente 21	09/11/2021	G1 pT1 cN0	RT + quadrantectomia sinistra (no chemioterapia)	4256 cGy + 1000 boost elettroni	Eritema G1	Nessuna
Paziente 22	03/08/2021	G3 pT2 cN3	RT + quadrantectomia sinistra + dissezione ascellare+ chemioterapia neoadiuvante	4256 cGy + 1000 boost fotoni	Epiteliolisi nella piega sottomammaria sin G3	Lieve edema sottocutaneo evidenziato dalla mammografia di controllo dopo 6 mesi
Paziente 23	21/10/2021	G2 pT2 aN1	RT + quadrantectomia sinistra + dissezione ascellare (no chemioterapia)	4256 cGy + 1000 boost fotoni	Eritema G2	Nessuna

Paziente 24	02/09/2021	G3 pT1 bN0	RT + quadrantectomia sinistra + chemioterapia	4256 cGy+ 1000 boost fotoni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 25	07/12/2021	G2 pT1 cN0	RT + quadrantectomia destra (no chemioterapia)	4256 cGy+ 1000 boost fotoni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 26	09/11/2021	G2 pT1 cN0	RT + quadrantectomia sinistra (no chemioterapia)	4256 cGy+ 1000 boost fotoni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 27	03/12/2021	G2 pT1 cN0	RT + quadrantectomia destra (no chemioterapia)	4256 cGy+ 1000 boost fotoni	Eritema G1	Nessuna
Paziente 28	30/11/2021	G2 pT1 bN0	RT + quadrantectomia destra (no chemioterapia)	4256 cGy+ 1000 boost fotoni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 29	16/11/2021	G1 pT1 aN0	RT + quadrantectomia destra (no chemioterapia)	4256 cGy+ 1000 boost fotoni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 30	07/12/2021	G3 pT1 cN0	RT + quadrantectomia destra + chemioterapia	4256 cGy+ 1000 boost fotoni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 31	07/12/2021	G2 pT2 N0	RT + quadrantectomia destra (no chemioterapia)	4256 cGy + 1000 boost fotoni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 32	14/12/2021	G2 pT1 cN0	RT + quadrantectomia destra (no chemioterapia)	4256 cGy+ 1000 boost fotoni	Eritema G2	Nessuna
Paziente 33	23/12/2021	G3 cT2 cN1	RT + quadrantectomia sinistra+ dissezione ascellare+ chemioterapia neoadiuvante	4256 cGy+ 1000 boost fotoni	No tossicità acuta	Nessuna

Paziente 34	15/12/2021	G2 pT1 cN0	RT + quadrantectomia sinistra (no chemioterapia)	4256 cGy + 1000 boost fotoni	Eritema G1	Nessuna
Paziente 35	28/12/2021	G2 pT1 bN0	RT + quadrantectomia sinistra (no chemioterapia)	4256 cGy + 1000 boost fotoni	Eritema G1	Nessuna
Paziente 36	02/12/2021	pT1 bN0	RT + quadrantectomia sinistra (no chemioterapia)	4256 cGy + 1000 boost fotoni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 37	30/12/2021	G2 pT1 cN0	RT + quadrantectomia destra (no chemioterapia)	4256 cGy + 1000 boost fotoni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 38	26/10/2021	G3 pT1 cN0	RT + + quadrantectomia destra+ chemioterapia	4256 cGy + 1000 boost fotoni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 39	11/11/2021	G3 pT1 cN0	RT + quadrantectomia sinistra+ chemioterapia	4256 cGy + 1000 boost fotoni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 40	17/03/2021	G3 pT2 N0	RT + quadrantectomia sinistra+ chemioterapia	4256 cGy + 1000 boost fotoni	No tossicità acuta	Nessuna
Paziente 41	25/05/2021	G3 pT1 cN1	RT + quadrantectomia destra + dissezione ascellare+ chemioterapia	4256 cGy + 1000 boost fotoni	Residuo eritema G1	Nessuna
Paziente 42	21/10/2021	G3 pT1 cN0	RT + quadrantectomia sinistra (no chemioterapia)	4256 cGy+ 1000 boost fotoni	No tossicità acuta	Nessuna



Stadiazione neoplasia (scala TNM)

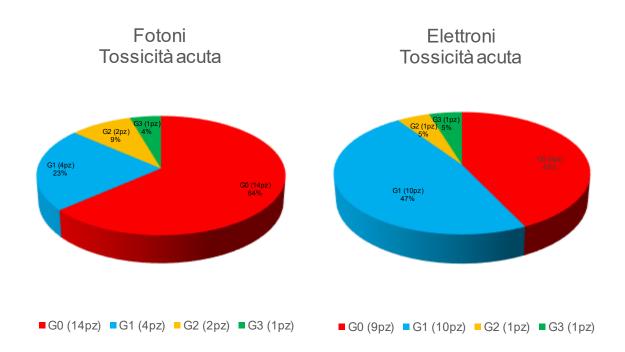
	FOTONI	ELETTRONI
T1 N0	15	14
T1 N1	1	2
T2 N0	2	2
T2 N1	2	3
T2 N3	1	0

I due grafici e la tabella mettono in luce la stadiazione delle neoplasie, secondo la scala TNM, delle pazienti sottoposte al trattamento radioterapico.

Il 71% delle pazienti sottoposte a boost di fotoni e il 67% di quelle trattate con elettroni presentavano una neoplasia T1N0, quindi un tumore di piccole dimensioni e senza coinvolgimento dei linfonodi locoregionali.

Il 5% delle pazienti trattate con boost di fotoni e il 9% di quelle trattate con boost di elettroni presentavano una neoplasia di piccole dimensioni (T1) con il coinvolgimento di una bassa quantità di linfonodi (N1).

Le restanti pazienti sottoposte al trattamento radioterapico presentavano una neoplasia T2 (tumore di medie dimensioni); il 9% e il 10% non presentava malattia nei linfonodi locoregionali (N0), il 10% e il 14% dei casi clinici aveva linfonodi locoregionali coinvolti (N1); infine solamente il 5% delle pazienti trattate con boost di fotoni presentava una neoplasia T2 N3 (tumore di medie dimensioni con molti linfonodi locoregionali coinvolti).

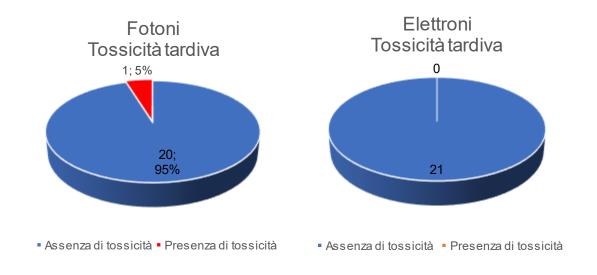


	FOTONI	ELETTRONI
G0	14	9
G1	4	10
G2	2	1
G3	1	1

Analizzando il grafico e la tabella relativi alle pazienti trattate con boost di fotoni si osserva che il 64% delle pazienti non ha riscontrato alcun tipo di tossicità acuta (G0), il 23% ha presentato

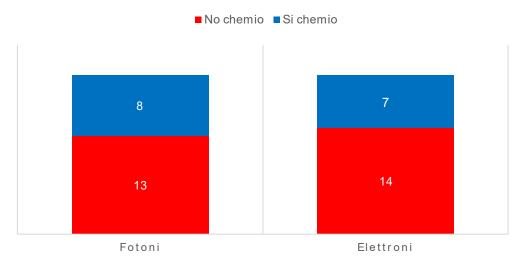
tossicità di primo grado (G1), il 9% ha riscontrato tossicità acuta di secondo grado (G2) e solamente il 4% ha manifestato tossicità di terzo grado (G3).

Nel caso delle pazienti trattate con boost di elettroni i dati mostrano che il 43% non ha presentato forme di tossicità acuta (G0), il 47% ha manifestato tossicità di primo grado (G1), mentre tossicità di secondo (G2) e di terzo grado (G3) sono state riscontrate entrambe nel 5% dei casi clinici.



Come si osserva dai due grafici, tra le pazienti sottoposte a boost di elettroni nessuna ha manifestato forme di tossicità tardiva, mentre nel caso delle pazienti trattate con boost di fotoni solo il 5% delle pazienti ha presentato dopo sei mesi un lieve edema sottocutaneo.

Pazienti sottoposte a chemioterapia

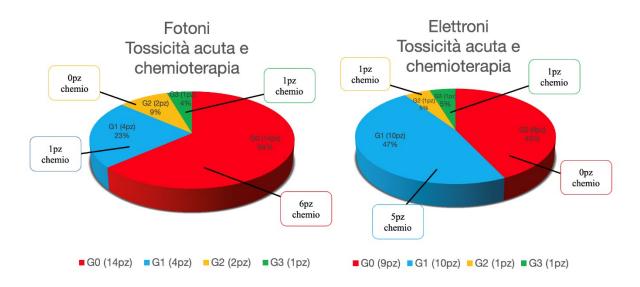


	FOTONI	ELETTRONI
SI CHEMIO	8	7
NO CHEMIO	13	14

Il grafico e la tabella sopra riportati mostrano il numero di pazienti che sono state sottoposte o meno alla chemioterapia.

Nel caso del boost di fotoni otto pazienti hanno effettuato anche sedute di chemioterapia mentre le restanti tredici no.

Per quanto riguarda le pazienti trattate con elettroni, sette sono state sottoposte a chemioterapia e quattordici no.



FOTONI

	CHEMIOTERAPIA	NO CHEMIOTERAPIA
G0	6	8
G1	1	3
G2	0	2
G3	1	0

ELETTRONI

	CHEMIOTERAPIA	NO CHEMIOTERAPIA
G0	0	9
G1	5	5
G2	1	0
G3	1	0

I grafici e le tabelle sopra riportate mostrano la correlazione tra le pazienti trattate anche con chemioterapia e i vari gradi di tossicità acuta riportate dalle stesse.

Nel gruppo delle pazienti trattate con boost di fotoni, due delle sette pazienti che presentavano tossicità acuta (G1 e G3) erano state anche sottoposte a chemioterapia. Tra le quattordici pazienti che non hanno riscontato alcun tipo di tossicità (G0) sei avevano fatto chemioterapia.

Nel gruppo delle pazienti trattate con boost di elettroni, tutti i casi clinici che non sono stati sottoposti a sedute di chemioterapia non hanno nemmeno presentato tossicità acuta, mentre tra le pazienti che hanno riportato tossicità G1, cinque hanno fatto chemioterapia e le restanti cinque no. Entrambe le due pazienti che hanno manifestato tossicità G2 e G3 erano state anche sottoposte a chemioterapia.

Discussione

Siamo partiti da un'analisi della letteratura scientifica che comparava le due tecniche boost di fotoni e boost di elettroni mettendo in luce le principali differenze allo scopo di confrontarle con i risultati da noi ottenuti;

E' stato analizzato uno studio relativo alle due tecniche boost (Rajan SS, Sharma SC, Kumar N, Kumar R, Singh G, Singh R, Tomar P, 2014).

Lo studio ha preso in considerazione cinquanta pazienti con età media di 42 anni affette da carcinoma mammario post tumorectomia: ognuna di esse è stata trattata inizialmente con 40 Gray in 16 frazioni seguite poi da boost del letto tumorale (16 Gray in 8 frazioni) con terapia a fascio di elettroni oppure fotoni con tecnica 3DCRT (3D Conformal Radiation Therapy).

Le pazienti sono state suddivise in due gruppi da 25 componenti ciascuno; la prima metà è stata trattata con i fotoni e la seconda metà con gli elettroni.

I punti presi in considerazione per la valutazione delle due tecniche hanno riguardato la tossicità acuta e cronica, il confronto dosimetrico dei due piani e l'osservazione degli organi a rischio.

L'analisi della tossicità è stata resa possibile valutando regolarmente le pazienti durante le sedute e in un periodo di follow up di 23 mesi. Nel gruppo delle pazienti trattate con fotoni, in cinque è stata riscontrata una reazione avversa di terzo o quarto grado e tre pazienti hanno chiesto l'interruzione della radioterapia. Tra i 25 casi clinici studiati con elettroni, due hanno presentato reazioni al trattamento di terzo e quarto grado al completamento delle sedute e una sola paziente ha ritenuto giusta l'interruzione della radioterapia.

Lo studio della dosimetria ha invece messo in luce una significativa differenza tra le due tecniche a favore del boost a fotoni: questo è stato dimostrato attraverso la valutazione di parametri come l'indice di conformità delle radiazioni (RCI), l'indice di omogeneità di dose (DHI) e il planning target volume (PTV).

Anche l'analisi degli organi a rischio (OAR) ha dimostrato un'importante diminuzione delle dosi, con l'utilizzo del boost a fotoni, a livello del polmone e area cardiaca ipsilaterali rispetto alla zona della mammella trattata; questo beneficio è dato dal fatto che con la tecnica a fotoni 3DCRT si applicano campi tangenziali o obliqui che consentono un miglior controllo

geometrico della dose mentre nel boost con elettroni si ricorre all'utilizzo di campi diretti singoli.

Dall'analisi dei nostri dati si è notata una corrispondenza con la letteratura sia per quel che riguarda gli effetti collaterali acuti e tardivi sia per l'aspetto dosimetrico e di minor tossicità agli Organi a Rischio. Segnaliamo che abbiamo avuto più G0 nel braccio dei fotoni rispetto a quello degli elettroni. Si è notato che, sia nel braccio fotoni che elettroni le pazienti sottoposte a chemioterapia hanno avuto una tossicità cutanea più importante G3 (epiteliolisi). Inoltre, nel gruppo fotoni è stata osservata una tossicità tardiva (edema sottocutaneo) inaspettata in una paziente.

Segnaliamo inoltre un'ulteriore differenza a livello tecnico tra il boost di elettroni e di fotoni, relativa alla verifica eseguita prima di iniziare la seduta di radioterapia: per l'esecuzione del primo, la riproducibilità del trattamento è affidata al controllo in cute del campo di trattamento boost precedentemente disegnato; questo metodo ha il vantaggio di ridurre le tempistiche di esecuzione. Nel caso invece del boost di fotoni si ricorre alla produzione di immagini di ortovoltaggio: queste ultime garantiscono maggior riproducibilità e miglior precisione geometrica rispetto al metodo precedentemente descritto, nonostante richiedano un tempo macchina leggermente più lungo.

Altro aspetto da evidenziare consiste nel fatto che il boost con i fotoni è studiato su immagini TC in cui è evidenziabile la presenza di clip metalliche nel letto chirurgico o, in mancanza delle stesse, la cavità chirurgica. In questo modo è trascurabile il missing target, cosa che invece può succedere nel caso di boost con elettroni in pazienti trattate con chirurgia estetica in cui la cicatrice può non corrispondere alla sede della neoplasia.

Conclusioni

I vantaggi del trattamento con boost a campi multipli di fotoni sono sicuramente più numerosi rispetto al trattamento con boost a campo unico diretto di elettroni. L'aspetto dosimetrico del boost con fotoni permette di verificare nel TPS eventuali aree di sovradosaggio e quindi di correggere il piano di cura ottimizzandolo nella forma anatomica della mammella da irradiare e non necessita di modifiche nel set up della paziente; il boost con elettroni è meno preciso in quanto individuato sulla cute della paziente e non evidenziabile al TPS, per cui eventuali sovra o sotto dosaggi possono essere non valutabili. Non abbiamo ritenuto rilevante la minima tossicità tardiva descritta in un'unica paziente trattata con boost fotoni; quindi, stiamo considerando il boost con fotoni lo standard di trattamento del letto tumorale nelle pazienti operate con chirurgia conservativa per neoplasia della mammella. La maggior precisione balistica del trattamento, la quasi impossibilità del missing target, la dosimetria più accurata e la verifica geometrica dell'isocentro ormai caratterizzano i trattamenti radianti per tumore della mammella specialmente se associati a tecniche di controllo del respiro (che può essere associato a tecniche di radioterapia ad Intensità Modulata), nel trattamento delle neoplasie mammarie.

Bibliografia

- A. Ciabattoni, A. Fozza, A. Daidone, S. Falivene, F. Gregucci, A. Morra, D. Smaniotto, R. Barbara. Best Clinical Practice nella Radioterapia dei Tumori della Mammella (2019)
- AIFM Gruppo di lavoro sula radioterapia ad intensità modulata. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) dosimetric and computational aspects. Associazione Italiana di Fisica Medica (2006) (Report AIFM n.3).
- Airo. Linee guida neoplasie della mammella. Edizione 2013 (aggiornamento a luglio 2013).
- Antonella Richetti. Tumore al seno, trattamenti ed effetti collaterali, radioterapia (2017)
- Arduino Verdecchia, Milena Sant. Valutazione su base di popolazione degli esiti della radioterapia nel carcinoma mammario.
- Doris Mascheroni. Quali sono i fattori di rischio del tumore al seno? (2022)
- Dr. Alberico Balbiano Di Colcavagno. Cenni di anatomia della ghiandola mammaria (2013)
- Dr. G. Antonini. Anatomia della regione mammaria (2013)
- F. De Rose, A. Di Grazia, I. Meattini, B. Meduri. La radioterapia nel carcinoma della mammella, indicazioni e tecniche (2019)
- "Gruppo di Lavoro AIRO" per la Patologia Mammaria Tumori della mammella. Indicazioni e Criteri Guida (2009)
- "Gruppo di Lavoro AIRO" per la Patologia Mammaria Tumori della Mammella. Indicazioni e Criteri Guida (2019)
- Harrison. Principi di Medicina Interna. 15° edizione. McGraw-Hill.
- Isabelle Kindts, Annouschka Laenen, Tom Depuydt, Caroline Weltens. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. (2017)
- Istituto Oncologico Veneto I.R.C.C.S. Tumore al seno (2022)
- Kstorfin Medical Communications, ESMO. Cancro alla mammella: Guida per la paziente (2018)
- Lydia Choi, MD, Karmanos Cancer Center. Valutazione delle patologie della mammella (2022)
- M. Bartels, W. Maarse, A. Witkamp, H.M. Verkooijen, H.J.G.D. van den Bongard. Factors Associated with Late Local Radiation Toxicity after Post-Operative Breast Irradiation (2022)

- Oliver M. et. Al Clinical significance of multi-leaf collimator positional errors for volumetric modulated therapy, Radiotherapy and Oncology 97 (2010)
- Rajan SS, Sharma SC, Kumar N, Kumar R, Singh G, Singh R, Tomar P. Clinical and cosmetic results of breast boost radiotherapy in early breast cancer: a randomized study between electron and photon. 889-895. (2014)
- Senologia diagnostica. Mammografia- BI-RADS-Tomosintesi mammaria digitale (DBT) (2020)
- Umberto Veronesi, Alberto Luini, Alberto Costa, Claudio Andreoli. Senologia
 Oncologica (1999)