

# La Radioterapia dei Tumori della Mammella

-

*Indicazioni e Criteri Guida*



Gruppo di Lavoro AIRO per la Patologia Mammaria

- 2009 -

# **La Radioterapia dei Tumori della Mammella**

-

*Indicazioni e Criteri Guida*



Gruppo di Lavoro AIRO per la Patologia Mammaria

- 2009 -



## COORDINATORI

Cynthia Aristei	Sezione di Radioterapia, Università di Perugia	Perugia
Marina Guenzi	Radioterapia Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro	Genova

## PARTECIPANTI

Maurizio Amichetti	ATreP – Agenzia Provinciale per la Protonterapia	Trento
Rita Bagnoli	Radioterapia Ospedale “S.M. Annunziata”	Firenze
Filippo Bertoni	Radioterapia Azienda Ospedaliero- Universitaria	Modena
Mario Bignardi	Radioterapia Istituto Clinico Humanitas	Milano
Simona Borghesi	Radioterapia Ospedale “S.Donato”	Arezzo
Ines Cafaro	Radioterapia Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri	Cremona
Antonella Ciabattoni	Radioterapia A.C.O. “San Filippo Neri”	Roma
Francesca Cucciarelli	Radioterapia Ospedali Riuniti	Ancona
Vincenzo Fusco	Radioterapia I.R.C.C.S. – C.R.O.B.	Rionero in Vulture (PZ)
Giuseppina Gambaro	Radioterapia Azienda Ospedaliera “Maggiore della Carità”	Novara
Marco Gatti	Radioterapia IRCC – Candiolo	Torino
Alessandra Husher	Radioterapia Azienda Ospedaliera Spedali Civili	Brescia
Maria Rosa La Porta	Radioterapia ASL Torino 4	Ivrea
Maria Cristina Leonardi	Radioterapia Istituto Europeo di Oncologia	Milano
Laura Lozza	Radioterapia Istituto Nazionale Tumori	Milano
Stefano Maria Magrini	Cattedra di Radioterapia, Università di Brescia - Radioterapia ASL4	Prato
Sofia Meregalli	Radioterapia Azienda Ospedaliera “S. Gerardo”	Monza
Anna Morra	Radioterapia Presidio Ospedaliero “Cardinale Ascalesi”	Napoli
Luigia Nardone	Radioterapia Università Cattolica Sacro Cuore	Roma
Elisabetta Perrucci	Radioterapia Azienda Ospedaliera	Perugia
Francesca Rossi	Radioterapia Ospedale “S.M. Annunziata”	Firenze
Paolo Rovea	Radioterapia Ospedale “San Giovanni Antica Sede”	Torino
Maria Carla Valli	Radioterapia Azienda Ospedaliera “S. Anna”	Como
Cristiana Vidali	Radioterapia Azienda Ospedaliero-Universitaria	Trieste

## COMITATO DI REVISIONE E CONSENSO:

Giampiero Ausili Cefaro	Università di Chieti-Ospedale Clinicizzato “SS. Annunziata”	Chieti
Enza Barbieri	Università di Bologna – Ospedale Sant’Orsola-Malpighi	Bologna
Roberto Orecchia	Università di Milano- Istituto Europeo di Oncologia	Milano



## Indice

<b>Prefazione</b> .....	pag. 9
<b>Capitolo 1 - Strategia generale</b>	
1.1 Introduzione .....	» 11
1.2 Approccio multidisciplinare.....	» 11
1.3 Coinvolgimento della paziente nella proposta terapeutica .....	» 11
1.4 Controindicazioni.....	» 11
1.4.1 Controindicazioni generali.....	» 11
1.4.2 Controindicazioni specifiche per la radioterapia.....	» 11
1.4.2.1 Controindicazioni specifiche assolute.....	» 11
1.4.2.2 Controindicazioni specifiche relative .....	» 12
1.4.3 Approfondimenti .....	» 12
1.5 Dati clinici.....	» 12
1.6 Dati strumentali.....	» 13
1.6.1 Dati mammografici .....	» 13
1.6.2 Dati ecografici.....	» 13
1.6.3 Risonanza magnetica.....	» 13
1.7 Dati chirurgici .....	» 13
1.7.1 Chirurgia conservativa.....	» 13
1.7.2 Mastectomia totale .....	» 13
1.8 Dati patologici.....	» 14
1.9 Dati relativi ai trattamenti sistemici.....	» 14
1.10 Stadiazione .....	» 15
Bibliografia .....	» 15
<b>Capitolo 2 - Carcinoma invasivo</b>	
2.1 Introduzione .....	» 17
2.2 Indicazioni alla Radioterapia .....	» 17
2.2.1 Radioterapia dopo chirurgia conservativa .....	» 17
2.2.2 Radioterapia dopo mastectomia totale .....	» 17
2.2.3 Radioterapia dopo chemioterapia neoadiuvante .....	» 18
2.3 Indicazioni alle sedi da irradiare .....	» 18
2.3.1 Radioterapia della mammella dopo chirurgia conservativa.....	» 18
2.3.2 Radioterapia della parete toracica dopo mastectomia totale.....	» 19
2.3.3 Radioterapia delle stazioni linfonodali .....	» 19
2.4 Frazionamenti e dosi .....	» 19
2.5 Il problema dei margini di resezione dopo chirurgia conservativa .....	» 19
2.5.1 Cenni di Anatomia Patologica .....	» 20
2.5.2 Fattori prognostici correlati alla positività dei margini e alla presenza di malattia residua.....	» 20
2.5.3 Stato dei margini e rischio di recidiva .....	» 20
2.5.4 Indicazioni terapeutiche .....	» 20
2.5.5 Glossario .....	» 21
Bibliografia .....	» 21
<b>Capitolo 3 - Carcinoma non invasivo e microinvasivo</b>	
3.1 Carcinoma duttale in situ .....	» 29
3.1.1 Introduzione .....	» 29
3.1.2 Fattori prognostici.....	» 29
3.1.3 Approccio terapeutico .....	» 30
3.1.3.1 Chirurgia conservativa .....	» 30
3.1.3.2 Mastectomia .....	» 30
3.1.3.3 Asportazione dei linfonodi ascellari.....	» 30
3.1.3.4 Terapia ormonale.....	» 31

3.1.3.5 Recidiva locale.....	»	30
3.1.4 Radioterapia dopo chirurgia conservativa.....	»	31
3.2 Carcinoma lobulare in situ.....	»	31
3.3 Carcinoma microinvasivo.....	»	31
Bibliografia.....	»	31
 <b>Capitolo 4 - Tumore mammario nella donna anziana</b>		
4.1 Epidemiologia.....	»	35
4.2 Diagnosi e screening.....	»	35
4.3 Trattamento.....	»	35
4.3.1 Chirurgia.....	»	35
4.3.2 Radioterapia.....	»	36
4.3.3 Terapie sistemiche adiuvanti.....	»	36
Bibliografia.....	»	36
 <b>Capitolo 5 - Radioterapia e Ricostruzione dopo Mastectomia</b>		
5.1 Introduzione.....	»	39
5.2 Tipi di ricostruzione.....	»	39
5.3 Radioterapia dopo ricostruzione mammaria.....	»	39
5.3.1 Indicazioni al trattamento.....	»	39
5.3.2 Volumi bersaglio.....	»	40
5.3.3 Tecniche di irradiazione.....	»	40
5.3.4 Effetti collaterali e sequele tardive.....	»	40
5.4 Nipple sparing mastectomy.....	»	40
Bibliografia.....	»	41
 <b>Capitolo 6 - Situazioni Particolari</b>		
6.1 Neoplasie mesenchimali.....	»	43
6.1.1 Tumore filloide.....	»	43
6.1.2 Angiosarcoma primitivo.....	»	44
6.1.3 Altri sarcomi.....	»	44
Bibliografia.....	»	44
6.2 Carcinoma della mammella maschile.....	»	46
Bibliografia.....	»	46
6.3 Carcinoma mammario e gravidanza.....	»	47
6.3.1.Carcinoma insorto durante la gravidanza.....	»	47
6.3.1.1 Introduzione.....	»	47
6.3.1.2 Esposizione alle radiazioni ionizzanti: rischio correlato alla dose e al tempo di somministrazione.....	»	47
6.3.1.3 Indicazioni al trattamento radiante in pazienti operate per carcinoma mammario in gravidanza.....	»	48
6.3.2 Gravidanza in pazienti trattate in precedenza per neoplasia mammaria.....	»	48
Bibliografia.....	»	48
 <b>Capitolo 7 - Radioterapia</b>		
7.1 Definizioni e glossario.....	»	51
7.2 Set-up della paziente.....	»	52
7.3 Trattamento della mammella in toto.....	»	53
7.3.1 Prescrizione del trattamento radiante.....	»	53
7.3.2 Impostazione del trattamento radiante.....	»	53
7.3.2.1 Individuazione dei volumi di interesse (simulazione/centratura/centraggio).....	»	53
7.3.2.2. Elaborazione del piano di trattamento e calcolo delle Unità Monitor.....	»	54
7.3.3 Esecuzione e verifica del trattamento radiante.....	»	54
7.4 Sovradosaggio al letto operatorio.....	»	55
7.4.1 Prescrizione del trattamento radiante.....	»	55

7.4.2	Impostazione del trattamento radiante .....	»	55
7.4.2.1	Tecnica di irradiazione ed elaborazione del piano di trattamento.....	»	55
7.5	Trattamento della parete toracica .....	»	56
7.5.1	Prescrizione del trattamento radiante.....	»	56
7.5.2	Impostazione del trattamento radiante		
	Elaborazione del piano di trattamento e calcolo delle Unità Monitor .....	»	56
7.5.3	Esecuzione e verifica del trattamento radiante.....	»	56
7.6	Trattamento delle stazioni linfonodali .....	»	56
7.6.1	Prescrizione del trattamento radiante.....	»	56
7.6.2	Impostazione del trattamento radiante		
	Elaborazione del piano di trattamento e calcolo delle Unità Monitor .....	»	57
7.6.2.1	Linfonodi ascellari .....	»	57
7.6.2.2	Linfonodi sovra-infraclaveari .....	»	57
7.6.2.3	Linfonodi mammari interni.....	»	57
7.6.3	Raccomandazioni relative alla giunzione dei campi di trattamento .....	»	57
7.6.4	Esecuzione e verifica del trattamento radiante.....	»	57
Appendice 1.	Contornamento .....	»	57
1.1	Introduzione .....	»	57
1.2	Mammella e parete toracica .....	»	57
1.3	Stazioni linfonodali .....	»	61
Appendice 2.	Trattamento della paziente in decubito prono.....	»	69
2.1	Indicazioni.....	»	69
2.2	Sistemi di posizionamento .....	»	69
2.3	Raccomandazioni per il trattamento .....	»	69
2.4	Risultati .....	»	69
Bibliografia	.....	»	69
 <b>Capitolo 8 - Irradiazione Parziale</b>			
8.1	Introduzione .....	»	75
8.2	Brachiterapia.....	»	75
8.2.1	Brachiterapia interstiziale .....	»	76
8.2.2	Brachiterapia con MammoSite®.....	»	76
8.2.3	Brachiterapia con semi.....	»	77
8.2.4	Conclusioni .....	»	78
8.3	IORT .....	»	78
8.3.1	IORT con fasci di elettroni.....	»	78
8.3.1.1	IORT come boost anticipato .....	»	78
8.3.1.2	IORT come trattamento esclusivo.....	»	79
8.3.1.3	Modalità di esecuzione.....	»	79
8.3.1.4	Tecnica .....	»	80
8.3.2	IORT con sorgenti di raggi x.....	»	80
8.3.3	Conclusioni .....	»	80
8.4	PBI con fasci esterni .....	»	80
8.4.1	Introduzione .....	»	80
8.4.2	Tecniche e modalità di irradiazione .....	»	80
8.4.3	Dose constraints .....	»	81
8.4.4	Controlli di qualità .....	»	81
8.4.5	Conclusioni .....	»	81
Bibliografia	.....	»	81
 <b>Capitolo 9 - Follow-up</b>			
9.1	Introduzione .....	»	85
9.2	Indicazioni.....	»	85
9.3	Pazienti con mutazione genica.....	»	86
9.4	Valutazione degli effetti collaterali .....	»	86



Bibliografia .....	»	86
<b>Capitolo 10 - Tossicità acuta e tardiva</b>		
10.1 Introduzione .....	»	89
10.2 Tossicità acuta .....	»	89
10.2.1 Reazioni cutanee e mammarie .....	»	89
10.2.2 Tossicità polmonare .....	»	89
10.2.3 Tossicità cardiaca .....	»	89
10.3 Tossicità tardiva .....	»	89
10.3.1 Reazioni cutanee e mammarie .....	»	90
10.3.2.Alterazioni dell'arto superiore e della spalla .....	»	90
10.3.3 Tossicità polmonare .....	»	90
10.3.4 Tossicità cardiaca .....	»	90
10.3.5 Altre complicazioni.....	»	91
10.3.6 Carcinogenesi .....	»	91
Bibliografia .....	»	91
<b>Capitolo 11 - Le recidive loco-regionali</b>		
11.1 Introduzione .....	»	95
11.2 Recidiva locale dopo terapia conservativa.....	»	95
11.2.1 Diagnosi .....	»	95
11.2.2 Fattori di rischio per recidiva .....	»	95
11.2.3 Opzioni terapeutiche .....	»	96
11.3 Recidiva loco-regionale dopo mastectomia .....	»	96
11.3.1 Fattori di rischio e fattori prognostici correlati alla recidiva locoregionale.....	»	96
11.3.2 Opzioni terapeutiche .....	»	96
11.3.2.1 Il trattamento della recidiva locale.....	»	97
11.3.2.2 Il trattamento della recidiva linfonodale .....	»	97
11.3.3 Indicazioni tecniche .....	»	97
Bibliografia .....	»	98
<b>Capitolo 12 - Trattamenti palliativi locali»</b>		
12.1 Introduzione .....	»	105
12.2 Radioterapia .....	»	105
Bibliografia .....	»	105
<b>Capitolo 13 - Carcinoma mammario metastatico</b>		
13.1 Generalità.....	»	107
13.2 Pazienti metastatiche all'esordio.....	»	107
13.3 Pazienti metastatiche per progressione di malattia .....	»	107
13.3.1 Metastasi ossee.....	»	107
13.3.2 Metastasi cerebrali .....	»	108
Bibliografia .....	»	109

## **PREFAZIONE**

La soddisfazione di presentare, a poche settimane dalla fine del mio mandato presidenziale, la nuova edizione delle linee guida AIRO per il carcinoma della mammella , è pari alla soddisfazione di aver presieduto la nostra Associazione in un biennio particolarmente produttivo in termini di aggiornamento culturale nell'ambito della nostra disciplina.

La rigorosa metodologia basata sull'evidenza scientifica nulla toglie alla semplicità del messaggio e alla facilità di consultazione di questo ,a mio avviso, importante documento.

Tutti coloro che hanno partecipato alla revisione del precedente lavoro, datato 2005, sono tra i radioterapisti oncologi italiani, coloro che da anni si confrontano in ambito nazionale ed internazionale con le problematiche sempre più attuali nel trattamento radioterapico del carcinoma della mammella .

In chiave moderna il testo è un importante strumento di consultazione per radioterapisti oncologi e non solo, per affrontare in modo semplice e chiaro anche alcuni degli aspetti controversi che mai come oggi si presentano spesso nelle nostre decisioni terapeutiche quotidianamente.

Il mio grazie a tutti coloro che hanno partecipato al lavoro ma soprattutto alla Professoressa Cynthia Aristei e alla Dottoressa Marina Guenzi che con determinazione e costanza hanno fatto sì che vedesse la luce questo pregevole documento.

Come per il volume precedente affidiamo l'aggiornamento nel tempo a coloro che si dedicheranno allo studio del carcinoma della mammella, con l'augurio che le informazioni in esso contenute possano esprimere il quadro di una Radioterapia Oncologica Italiana attenta e cosciente della crescita in informazioni e conoscenze nell'ambito di una patologia la cui cura rappresenta sempre di più una sfida per tutti noi.

Napoli, 31 Ottobre 2009

**Paolo Muto**  
*Presidente AIRO*



## Capitolo 1

-

# STRATEGIA GENERALE

## 1.1 INTRODUZIONE

Il carcinoma della mammella ha raggiunto livelli tali di incidenza in Italia da essere considerato una vera e propria malattia sociale, rappresentando la prima causa di morte per tumore nelle donne (1). L'introduzione di programmi di screening (2) ha aumentato il riscontro di neoplasie mammarie in stadio iniziale; questo, insieme alla disponibilità di protocolli terapeutici sempre più efficaci, ha migliorato la sopravvivenza (3). Ogni anno vengono diagnosticati circa 35,000 nuovi casi: 7-8,000 in età inferiore a 50 anni, 13-14,000 tra i 50 e 70 anni e altri 8-10,000 nelle età più avanzate (4). Almeno l'80% di queste pazienti afferrisce ai Centri di Radioterapia (RT) italiani (5); ad ognuna di queste pazienti deve essere offerto il trattamento ottimale.

Affinché i protocolli di trattamento siano correttamente applicati, è necessario prevedere il controllo di qualità delle prestazioni fornite durante tutto l'iter diagnostico-terapeutico, dall'informazione delle pazienti e dei medici di base all'esecuzione della terapia e del follow up.

## 1.2 APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

La valutazione della paziente dovrebbe essere effettuata collegialmente da un gruppo di specialisti dedicati quali radiologo, anatomo patologo, chirurgo, radioterapista oncologo e oncologo medico che, analizzati i dati anatomo patologici, clinici e radiologici, individuino il miglior trattamento, finalizzato anche all'ottenimento di un risultato estetico soddisfacente (4). I casi più complessi dovrebbero essere discussi collegialmente prima dell'intervento chirurgico al fine di individuare la strategia terapeutica ottimale.

## 1.3 COINVOLGIMENTO DELLA PAZIENTE NELLA PROPOSTA TERAPEUTICA

La paziente deve essere coinvolta nella scelta della strategia terapeutica. Il consenso è obbligatorio e può derivare solo da una corretta informazione sulle opzioni terapeutiche, sulle varie fasi del trattamento, sulla loro tossicità e sui risultati. Pur non esistendo una precisa norma di legge, è fortemente raccomandato ricorrere al documento scritto (6,7).

## 1.4 CONTROINDICAZIONI

E' necessario considerare tutte le eventuali controindicazioni al trattamento radiante, che sono distinte in generali e specifiche (8). Le controindicazioni sono sintetizzate nella Tabella 1.

### 1.4.1 Controindicazioni generali

Dovrebbe essere valutata prima dell'intervento chirurgico la possibilità della paziente ad accedere ambulatoriamente e quotidianamente al Centro di Radioterapia, in relazione al performance status fisico, psichico e alla situazione logistica. L'età della paziente non costituisce di per sé una controindicazione.

### 1.4.2 Controindicazioni Specifiche per la Radioterapia

Possono essere distinte in assolute e relative.

#### 1.4.2.1 Controindicazioni Specifiche Assolute

- 1) La gravidanza è controindicazione assoluta alla RT della mammella per l'aumentato rischio teratogenico, di induzione di aborti, di neoplasie radio-indotte e disordini ematologici nel bambino (8). L'argomento è approfondito nel capitolo 6. Prima dell'inizio del trattamento è necessario accertarsi che le pazienti in età fertile non siano in stato di gravidanza e deve essere loro raccomandato di evitare che questa evenienza si verifichi. .

- 2) L'incapacità a mantenere la posizione individuata per l'esecuzione del trattamento è controindicazione in quanto impedisce la corretta irradiazione della regione mammaria.

#### 1.4.2.2 Controindicazioni Specifiche Relative

- 1) Alcune malattie del collagene quali lupus, sclerodermia, dermatomiosite se in fase quiescente rappresentano una controindicazione relativa, se in fase attiva assoluta, per l'amplificazione delle tossicità segnalate (8,9). L'artrite reumatoide non è considerata controindicazione al trattamento.
- 2) L'irradiazione di mammelle di cospicue dimensioni può risultare non ottimale per la scarsa accuratezza e riproducibilità del set-up e/o per disomogeneità di dose nel volume bersaglio, con impatto negativo sulla cosmesi. Potrebbero essere valutate opzioni di set up atte a facilitare il trattamento riducendo la tossicità, quali l'irradiazione in posizione prona (vedi appendice 2 del capitolo 7) o una irradiazione parziale in casi accuratamente selezionati (vedi cap 8).
- 3) La pregressa irradiazione degli stessi volumi (neoplasie della regione mediastinica e/o di altri volumi toracici), pur non essendo in assoluto una controindicazione, va valutata con cautela (8). La programmazione del trattamento non può prescindere dalla conoscenza dettagliata di dosi e volumi relativi alla RT precedente.

#### 1.4.3 Approfondimenti

- 1) Qualora sussista indicazione alla RT su entrambe le mammelle/pareti toraciche dopo riscontro di neoplasia mammaria bilaterale sincrona, si raccomanda di effettuare il trattamento, secondo le dosi e il frazionamento prescelti, trattando contemporaneamente entrambe le sedi (10).
- 2) La RT pregressa della mammella controlaterale in caso di tumore metacrono non costituisce controindicazione al trattamento, che tuttavia deve tener conto delle modalità tecniche e delle dosi somministrate in precedenza.
- 3) Nelle pazienti portatrici di pacemaker cardiaci (IDP) e altri dispositivi (ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile) il trattamento radiante della mammella può essere condotto a dosi terapeutiche rispettando alcune importanti raccomandazioni, poiché è noto un possibile malfunzionamento di tali dispositivi a causa degli effetti delle radiazioni ionizzanti e delle interferenze elettromagnetiche prodotte dagli acceleratori lineari (11-14).
  - deve essere visionata la documentazione tecnica, fornita della ditta produttrice, relativa alle specifiche caratteristiche del pacemaker o del defibrillatore e delle dosi da essi tollerate;
  - le condizioni cardiologiche della paziente ed il suo stato di "dipendenza" dal dispositivo devono essere valutate e monitorate in stretta collaborazione con il cardiologo di riferimento prima, durante e al termine della RT. Il cardiologo responsabile della paziente deve essere contattato e coinvolto nelle decisioni terapeutiche, particolarmente se si evidenziano modificazioni nel funzionamento dei dispositivi;
  - i dispositivi ICP/ ICD vanno considerati "organi a rischio", pertanto devono essere esclusi dai campi di trattamento e ne va evitata l'irradiazione diretta, eventualmente impiegando geometrie "non standard". Nei casi critici, deve essere richiesta la loro dislocazione in altra sede;
  - deve essere valutata la dose assorbita stimata. Non essendo documentato un livello di "dose di sicurezza", è fortemente raccomandato di non superare la dose totale di 2 Gy al ICP, e di 1 Gy per l' ICD, in quanto questo potrebbe essere sensibile a dosi inferiori;
  - è suggerito di non acquisire immagini portali per via elettronica (EPID);
  - durante il trattamento deve essere disponibile l'equipaggiamento per la rianimazione cardiopolmonare;
  - il dispositivo deve essere monitorato durante il primo mese successivo al termine del trattamento radiante.

### 1.5 DATI CLINICI

E' necessario che siano noti i seguenti dati clinici:

- sede della neoplasia
- dimensioni
- rapporti con il capezzolo
- rapporti con la cute e la parete toracica
- stato dei linfonodi loco-regionali

## 1.6 DATI STRUMENTALI

### 1.6.1 Dati Mammografici

La mammografia e, pertanto, la visualizzazione della neoplasia e delle sue caratteristiche, fornisce informazioni fondamentali nella pianificazione del trattamento

E' necessario che siano noti, soprattutto in caso di un trattamento conservativo, i seguenti dati radiologici riferiti ad una mammografia bilaterale (15):

- sede della neoplasia
- dimensioni
- eventuale multicentricità/multifocalità
- rapporti con il capezzolo
- rapporti con la cute e la parete toracica
- distribuzione e sede delle microcalcificazioni, dimensioni dell'area interessata

E' opportuno che il dato mammografico sia descritto secondo la nomenclatura BiRADS (16) e che sia integrato, in base alla struttura della ghiandola mammaria, con gli altri esami strumentali eventualmente eseguiti.

### 1.6.2 Dati Ecografici

L'ecografia è un esame complementare alla mammografia, da eseguirsi nelle pazienti con seno particolarmente denso, per definire con maggiore accuratezza i dati necessari alla programmazione terapeutica (17.)

### 1.6.3 Risonanza magnetica

E' una indagine che potrebbe integrare, su indicazione del radiologo, la mammografia ed ecografia nelle mammelle di difficile interpretazione (18).

## 1.7 DATI CHIRURGICI

### 1.7.1 Chirurgia conservativa

E' l'approccio più frequentemente indicato per le neoplasie mammarie di dimensioni limitate, pur essendo doveroso considerare alcune criticità:

- le pazienti con due o più neoplasie situate in quadranti diversi o con diffuse microcalcificazioni non sono candidate ad un trattamento chirurgico conservativo, mentre in presenza di più noduli/foci neoplastici nello stesso quadrante l'indicazione deve essere valutata nel singolo caso;
- per neoformazioni di dimensioni superiori a 4-5 cm, anche se esiste in merito una esperienza relativa, la chirurgia limitata può essere considerata in rapporto al volume della mammella;
- per motivi estetici, si ritiene controindicata la chirurgia conservativa di neoplasie voluminose in mammelle di piccole dimensioni, poiché il conseguimento della radicalità chirurgica potrebbe obbligare ad una asportazione eccessiva di parenchima mammario, con conseguenti inestetismi (8);
- in caso di persistenza di margini di resezione positivi dopo allargamento è raccomandata la radicalizzazione. Per le situazioni specifiche relative allo stato dei margini di resezione si rimanda al Capitolo 2.

Deve essere fornita una descrizione completa dell'intervento chirurgico che specifichi:

- tipo di intervento chirurgico con indicazioni sulla eventuale chirurgia oncoplastica (4).
- presenza di clips metalliche ai margini del letto tumorale ai fini della sua corretta localizzazione, per l'impostazione sia dei campi tangenziali sia del boost (19,20), particolarmente utile negli interventi con rimodellamento.
- tipo di dissezione linfonodale. L'estensione della chirurgia sull'ascella è in fase di rivalutazione. La dissezione di I e II livello si considera adeguata a fornire informazioni sullo stato linfonodale. L'asportazione del linfonodo sentinella viene sempre più frequentemente utilizzata; in caso di positività, anche micrometastatica, si considera obbligatoria, al di fuori di studi clinici, una dissezione ascellare (8).

### 1.7.2 Mastectomia totale

E' necessaria una descrizione completa dell'intervento chirurgico con la segnalazione di:

- tipo di mastectomia
- tipo di dissezione linfonodale
- rapporti della neoplasia con cute, fascia, muscolo pettorale e parete toracica

- eventuale posizionamento di clips chirurgiche
- eventuali complicazioni post-chirurgiche
- dati inerenti la tipologia della ricostruzione (se eseguita).

## 1.8 DATI PATOLOGICI

E' necessario che siano noti i seguenti dati patologici di base (21) relativi a:

- A) caratteri macroscopici
- dimensioni del pezzo chirurgico e del tumore
  - rapporti tra tumore e margini chirurgici
  - rapporti con cute, fascia, muscolo pettorale e parete toracica
- B) caratteri microscopici e di laboratorio
- tipo istologico e grado istologico
  - stato recettoriale
  - multifocalità (in situ/invasiva)
  - interessamento del margine di escissione (in situ/invasivo) ed estensione del coinvolgimento (focale/massivo)
  - presenza ed estensione della componente in situ
  - presenza di invasione linfatica e/o vascolare
  - numero dei linfonodi asportati, livello, numero di linfonodi positivi, superamento della capsula (21,22.)
  - stato di HER-2
  - attività proliferativa (Ki 67, MIB-1).

Alcuni di questi parametri fra loro integrati consentono di individuare categorie prognostiche diverse (es. triple negative). Indagini di caratterizzazione genetica offrono sempre più frequentemente un ulteriore ausilio (23).

## 1.9 DATI RELATIVI AI TRATTAMENTI SISTEMICI

E' auspicabile una pianificazione integrata e condivisa dai diversi specialisti dei trattamenti adiuvanti, per ottimizzare il timing, evitare potenziali enhancement della tossicità e garantire l'effettuazione del trattamento programmato.

Chemioterapia e RT possono essere integrate con diverse modalità: sequenziale (RT seguita da chemioterapia, chemioterapia seguita da RT), concomitante o più raramente sandwich (chemioterapia-RT-chemioterapia). Vi è insufficiente evidenza a identificare l'ottimale sequenza di chemio/ormonoterapia e RT (24).

Si ritiene che la chemioterapia debba essere iniziata entro 4-5 settimane dell'intervento chirurgico (25).

La RT non dovrebbe essere somministrata in concomitanza a trattamenti antitumorali che contengano derivati antitumorali e/o taxani (26), in considerazione dell'aumentato rischio di effetti collaterali sui tessuti molli e cutanei, con possibile peggioramento del risultato estetico. Deve essere altresì considerato il potenziale aumento del rischio di tossicità polmonare e cardiaca, qualora sia irradiata la regione mammaria sinistra (27-29). In caso di chemioterapia adiuvante il trattamento radiante dovrebbe essere iniziato almeno entro un mese dal termine della stessa ad eccezione di protocolli clinici di ricerca precedentemente concordati. E' necessario conoscere e registrare il tipo di farmaci impiegati e il numero di cicli programmati e/o somministrati, nonché i dati relativi all'eventuale tossicità correlata alla chemioterapia.

La RT può essere iniziata contemporaneamente alla terapia adiuvante con CMF (8).

Non ci sono dati certi in merito alla sequenza ottimale tra ormonoterapia e RT; attualmente l'approccio prevalente è quello concomitante (30.)

La somministrazione di trastuzumab concomitante a RT non sembra incrementare la tossicità acuta. Non vi sono dati conclusivi per quanto riguarda la tossicità tardiva (31).

Nelle pazienti non avviate a terapia sistemica, pur in assenza di dati certi derivanti da studi randomizzati, si ritiene utile iniziare la radioterapia nel più breve tempo possibile, non essendo identificabile una soglia limite. Le diverse casistiche forniscono dati contrastanti: secondo alcuni autori un ritardo dell'inizio della radioterapia oltre le 8-16 settimane potrebbe comportare un aumentato rischio di ricaduta locale (30,32). Tale dato non è sostenuto da altri (33). Viene rilevata l'importanza dei fattori clinici e biologici, invitando a considerarli nella pianificazione del trattamento (34), anche se non è definito un ruolo del timing sulla sopravvivenza (35).

## 1.10 STADIAZIONE

Nelle situazioni maggiormente a rischio di diffusione sistemica è indicata una valutazione strumentale per escludere l'eventuale interessamento a carico dell'apparato scheletrico, respiratorio e del fegato (4).

## BIBLIOGRAFIA

1. Malvezzi M, Bosetti C, Negri E et al. Cancer mortality in Italy, 1970-2002. *Tumori* 94:640-657, 2008.
2. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione, 2005.
3. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 18;(4): CD001877.
4. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (FONCAM). I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. 2008.
5. La radioterapia in Italia. Censimento delle strutture e delle attività, AIRO 2008.
6. Tropea PF. Aggiornamenti in medicina Legale, Il consenso informato: espressione di volontà o documento burocratico? *International Trends in Oncology* Anno XI, N.4, Dic 2007, pg 9.
7. Katz SJ, Lantz PM, Jantz NK et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 5526-5533, 2005.
8. Wasif N, Ye X, Giuliano AE. Survey of ASCO members on management of sentinel node micrometastases in breast cancer: variation in treatment recommendations according to specialty. *Ann Surg Oncol* 16:2442-2449, 2009.
9. Lin A, Abu-Isa E, Griffith KA, Ben-Josef E. Toxicity of radiotherapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer* 113: 648-653, 2008.
10. Man C, Fung MD, Delray J et al. Early-stage bilateral breast cancers treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 959-967, 1997.
11. Hurkmans CW, Scheepers E, Springorum BG et al. Influence of radiotherapy on the latest generation of implantable cardioverter-defibrillators *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 282-289, 2005.
12. Solan AN, Solan MJ, Bednarz G et al. Treatment of patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 897-904, 2004.
13. Kapa S, Fong L, Blackwell CR, et al Effects of scatter radiation on ICD and CRT function. *Pacing Clin Electrophysiol.* 31:727-732, 2008.
14. Munshi A, Wadasadawala T, Sharma PK, et al. Radiation therapy planning of a breast cancer patient with in situ pacemaker –challenges and lessons. *Acta Oncologica* 47:255-260, 2008.
15. Gruppo di Lavoro Di Maggio C. Del Favero C. Frigerio, A. Giuseppetti GM et al. "Charta Senologica 2004" Approccio diagnostico alla patologia mammaria. *Il Radiologo suppl* 1: 1-39, Omicron Ed. Genova, 2004.
16. ACR breast imaging reporting and data system (BIRADS): breast imaging atlas, American College of Radiology, Reston (2003).
17. Simmons R. Ultrasound in the changing approaches to breast cancer diagnosis and treatment. *Breast J* 10 (Suppl 1): S13-14, 2004.
18. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Canavese G, et al. Indicazioni alla risonanza magnetica mammaria. Documento di consenso "Attualità in Senologia", Firenze 2007. *Radiol Med* 113: 1085-1095, 2008.
19. Kirova YM, Fournier-Bidoz N, Servois N et al.. How to boost the breast tumor bed? A multidisciplinary approach in eight steps. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:494-500, 2008.
20. Graham P, Fourquet A. Placing the boost in breast-conservation radiotherapy: A review of the role, indications and techniques for breast-boost radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18: 210-219, 2006.
21. Schnitt S, Connolly J. Processing and evaluation of breast excision specimens: a clinically oriented approach. *Am J Clin Pathol* 98: 125-137, 1992.
22. Subramaniam DS, Isaacs C. Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 6: 147-159, 2005.
23. Veronesi U, Zurrada S, Viale G et al. Rethinking TNM: a breast cancer classification to guide to treatment and facilitate research. *Breast J.* 3: 291-295, 2009.
24. Recht A. Integration of systemic therapy and radiation therapy for patients with early-breast cancer treated with conservative surgery. *Clin Breast Cancer* 4: 104-113, 2003.



25. Linee guida AIOM Neoplasie della mammella, 2008.
26. Hanna YM, Baglan KL, Stromberg JS et al. Acute and subacute toxicity associated with concurrent adjuvant radiation therapy and paclitaxel in primary breast cancer therapy. *Breast J* 8: 149-153, 2002.
27. Lingos TI, Recht A, Vicini F, et al. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 355-360, 1991.
28. Toledano AH, Bollet MA, Fourquet A et al. Does concurrent radiochemotherapy affect cosmetic results in the adjuvant setting after breast-conserving surgery? Results of the ARCOSEIN multicenter, Phase III study: patients' and doctors' views. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 66-72, 2007.
29. Cardoso MJ, Cardoso J, Santos AC et al. Factors determining aesthetic outcome after breast cancer conservative treatment. *Breast J*. 13: 140-146, 2007.
30. Olivotto IA, Lesperanc ML, Truong PT et al. Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 27:16-23, 2003.
31. Halyard M., Pisansky TM, Dueck AC, et al., Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: Tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 27: 2638-2644, 2009.
32. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D et al. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2:102-116, 2009.
33. Vujovic O, Cherian A, Yu E et al. The effect of timing of radiotherapy after breast-conserving surgery in patients with positive or close resection margins, young age, and node-negative disease, with long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:687-690, 2006.
34. Livi L, Borghesi S, Saieva C, et al.. Radiotherapy timing in 4,820 patients with breast cancer: University of Florence experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73: 365-369, 2009.
35. Hébert-Croteau N, Freeman CR, Latreille J et al. A population-based study of the impact of delaying radiotherapy after conservative surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 88: 187-196, 2004.

## Capitolo 2

# CARCINOMA INVASIVO

### 2.1 INTRODUZIONE

I carcinomi invasivi globalmente considerati (1) costituiscono circa il 70%-75% dei tumori della mammella; di questi il tipo istologico più comune è rappresentato dal carcinoma duttale, che comprende il 70%-80% di tutti i casi.

Circa l'80% delle pazienti con tumore della mammella è suscettibile di un trattamento conservativo, la cui validità è stata sancita dalla Consensus Conference del 1990 (2) e confermata da aggiornamenti di studi randomizzati di confronto tra mastectomia e chirurgia conservativa associata a RT (3,4). La RT postoperatoria, riducendo il rischio relativo di recidiva omolaterale di circa il 75% se confrontato con la sola chirurgia (4-7), deve essere considerata parte integrante del trattamento conservativo per le neoplasie in stadio iniziale e la sua omissione è ancora opzione da motivare e riservare a pazienti selezionate (8-10). La metanalisi dell'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group ha infatti dimostrato che, nell'ipotetica assenza di altre cause di morte, per ogni 4 recidive evitate, una morte per carcinoma della mammella può essere evitata nei 15 anni successivi al trattamento radiante (11).

L'efficacia della RT postoperatoria è stata dimostrata anche in pazienti ad elevato rischio di recidiva sottoposte a mastectomia, nelle quali il trattamento radiante determina una riduzione del rischio di ripresa loco-regionale, un aumento della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale rispetto a quelle non irradiate (12-19).

### 2.2 INDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA

#### 2.2.1 Radioterapia dopo chirurgia conservativa

L'irradiazione della mammella in toto è considerata lo standard nel trattamento conservativo del carcinoma mammario. Nonostante l'assenza di studi randomizzati, alcune linee guida suggeriscono l'irradiazione della stazione sovraclaveare omolaterale in pazienti con 4 o più linfonodi ascellari positivi (20,21).

#### 2.2.2 Radioterapia dopo mastectomia totale

In base ai dati della letteratura (15-19,22,23), si ritiene indicato l'impiego della RT dopo mastectomia nei seguenti casi:

- a) Tumore superiore a 5 cm nella sua dimensione massima, indipendentemente dallo stato linfonodale (12,13,20,22-27)
- b) Tumore di qualsiasi dimensione con estensione alla parete toracica, al muscolo pettorale, alla cute, indipendentemente dallo stato linfonodale (27)
- c) Metastasi ai linfonodi ascellari in numero uguale o superiore a 4 (12,13,22-27)
- d) Pazienti con margini positivi o close, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio (12,28), anche se i dati della letteratura non sono conclusivi.

Nelle pazienti con malattia T 1-2 e un numero di linfonodi positivi da 1 a 3, il rischio di recidiva loco-regionale è compreso tra il 13% e il 16% e non vi è sufficiente evidenza per raccomandare l'impiego routinario di un trattamento radiante postoperatorio (24-27); dopo RT la riduzione del rischio relativo di recidiva loco-regionale è della stessa entità in pazienti con 1-3 o 4 o più linfonodi positivi, ma il vantaggio assoluto è inferiore nel primo gruppo, a causa del minor rischio di recidiva (27). Di contro, il trattamento radiante postoperatorio ha determinato, in alcune serie, un maggior vantaggio in termini di sopravvivenza globale in pazienti con 1-3 linfonodi positivi, a più basso rischio di sviluppare metastasi a distanza, rispetto a quelle con 4 o più linfonodi positivi (29,30). Sono stati identificati fattori prognostici che, in pazienti N1 possono aumentare il rischio di recidiva al di sopra del 20% e avere un impatto sulla sopravvivenza globale: dimensioni tumorali superiori a 3,5-4 cm., assenza di recettori per gli estrogeni, presenza di invasione linfovaskolare, età inferiore a 40-45 anni, numero di linfonodi escissi e percentuale di linfonodi positivi superiore o uguale 20-25% (22,23,31-35). Pertanto, tenedo presente che l'argomento è ancora controverso (36,37), pur in assenza di risultati di studi clinici randomizzati specificamente disegnati per questo sottogruppo di pazienti, in presenza dei fattori di rischio sopra indicati, alcuni autori suggeriscono di proporre e discutere con la paziente la possibilità di effettuare un trattamento radiante postoperatorio.

Tabella 1. **Radioterapia post-mastectomia: indicazioni**

• tumore superiore a 5 cm nella sua dimensione massima, indipendentemente dallo stato linfonodale.
• tumore esteso alla parete toracica e/o al muscolo pettorale e/o o alla cute, indipendentemente dallo stato linfonodale
• T1-2 se il numero di linfonodi ascellari metastatici $\geq 4$
• margini positivi o close*

\* vedi glossario nel paragrafo 2.5.5

### 2.2.3 Radioterapia dopo chemioterapia neoadiuvante

La chemioterapia primaria, denominata “Primary”o “Preoperative systemic therapy” (PST) (38), viene impiegata allo scopo di ridurre il volume neoplastico sino ad ottenere idealmente una risposta patologica completa, trattare la malattia sistemica occulta, ridurre l’estensione locale della neoplasia al fine di consentire una chirurgia conservativa. Essa rappresenta il trattamento standard per il tumore mammario localmente avanzato, mentre è un’opzione per la malattia operabile, volta anche a consentire l’esecuzione di una chirurgia conservativa (39).

Vi sono delle difficoltà a dare indicazioni precise al trattamento radiante postoperatorio, poiché queste sono spesso derivate da risultati di studi retrospettivi (40) e gli studi di PST prospettici non sono stati disegnati per valutare il ruolo della RT (40-43). La maggior parte degli autori concorda comunque con l’opportunità di offrire un trattamento radiante postoperatorio (44), in tutti i casi di malattia inizialmente inoperabile e, nelle forme già operabili all’esordio. I volumi possono essere diversi, in base a quanto indicato nel 2.3, a seconda del tipo di intervento chirurgico. Quando dopo PST si è resa necessaria la mastectomia la scelta di una RT postoperatoria sarebbe giustificata dall’impossibilità di stabilire la precisa estensione linfonodale di partenza e dalla considerazione che la mastectomia dopo chemioterapia è solitamente necessaria nei casi inizialmente avanzati (12). In particolare, i risultati degli studi effettuati dall’ M. D. Anderson Cancer Center evidenziano che in tutti i III stadi, anche in presenza di risposta patologica completa alla PST -condizione che, peraltro, spesso ma non sempre è correlabile con una prognosi migliore- (45,46), il trattamento radiante sulla parete toracica e le aree linfonodali regionali è in grado di ottenere un ulteriore beneficio clinico, in termini di controllo locoregionale, rispetto alle pazienti non sottoposte a RT (45).

Si ritiene quindi, in base ai dati della letteratura, di poter dare le seguenti indicazioni:

#### **Malattia localmente avanzata, inoperabile all’esordio (IIIB, IIIC)**

La RT postoperatoria dovrebbe essere proposta a tutte le pazienti, secondo le indicazioni fornite nel paragrafo 2.3. Si suggerisce di effettuare sempre una corretta valutazione dell’estensione loco-regionale di malattia che preveda, oltre all’esame clinico e alla mammografia, l’impiego della TC toracica, ecografia e RM mammaria (47-49).

#### **Malattia operabile all’esordio**

##### *A) Pazienti sottoposte a chirurgia conservativa*

Il trattamento radiante è sempre indicato (38,41-43)

##### *B) Pazienti sottoposte a mastectomia*

Si suggerisce di seguire le linee guida internazionali (12,13,24,27,38,50).

## 2.3 INDICAZIONI ALLE SEDI DA IRRADIARE

Seguendo le indicazioni al trattamento radiante postoperatorio fornite nel paragrafo precedente, vengono qui dettagliatamente indicate le sedi oggetto di irradiazione.

### 2.3.1 Radioterapia della mammella dopo chirurgia conservativa

La mammella deve essere irradiata in toto, fino a circa 0,5 cm al di sotto della superficie cutanea. La cute non è parte del volume bersaglio; deve essere inclusa solo se infiltrata (51).

### 2.3.2 Radioterapia della parete toracica dopo mastectomia totale

La parete toracica è la sede più frequente di ricaduta loco-regionale (12,13,15-17) e pertanto dovrebbe essere trattata (12,13,22-27).

### 2.3.3 Radioterapia delle stazioni linfonodali

L'irradiazione delle stazioni linfonodali dovrebbe tenere in considerazione le seguenti raccomandazioni:

- Linfonodi ascellari: la RT sulle stazioni linfonodali ascellari non è indicata nelle pazienti sottoposte ad adeguata dissezione indipendentemente dal numero dei linfonodi coinvolti e/o dalla presenza di estensione extra-capsulare, a meno che non ci sia un fondato sospetto o la presenza accertata di malattia residua (20)
- Linfonodi infra-sopraclaveari: è indicata l'irradiazione nelle pazienti con interessamento dei linfonodi stessi, nei T3-4 indipendentemente dallo stato linfonodale e nei T1-2 con quattro o più linfonodi ascellari positivi (12,13,22-27)
- Linfonodi della catena mammaria interna: l'indicazione al trattamento precauzionale rappresenta uno degli argomenti più controversi nella terapia del tumore della mammella (52-56). Attualmente, in attesa dei risultati dello studio EORTC 22922, chiuso a gennaio 2004, non se ne può raccomandare o sconsigliare l'irradiazione.

Tabella 2. Sedi oggetto di irradiazione

• mammella dopo chirurgia conservativa
• parete toracica*
• linfonodi infra-sopraclaveari*
• linfonodi ascellari, solo in presenza di malattia residua
• linfonodi mammari interni: non vi è sufficiente evidenza per raccomandarne o sconsigliarne l'irradiazione

\* Qualora esistano le condizioni indicate nella Tabella 1 e ai punti 2.2.2 e 2.2.3

## 2.4 FRAZIONAMENTI E DOSI

Dopo chirurgia conservativa la mammella può essere trattata impiegando un frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy/die, in 5 frazioni settimanali fino alla dose totale di 50,0-50,4 Gy) o schemi ipofrazionati, la cui equivalenza, in termini di efficacia e tossicità, è stata inizialmente dimostrata da uno studio randomizzato canadese (57), i cui risultati sono stati aggiornati allo scorso congresso ASTRO, con un follow-up di 12 anni. Più recentemente, sono stati pubblicati i risultati di altri studi (58-60) che hanno arruolato anche pazienti con caratteristiche meno favorevoli rispetto allo studio canadese.

Poiché la maggior parte delle recidive locali è documentata in corrispondenza o nelle immediate vicinanze del letto tumorale (5), al fine di ridurne l'incidenza, l'erogazione di un sovradosaggio al letto operatorio (boost) è pratica routinaria presso la maggior parte dei Centri di Radioterapia (61,62). L'esecuzione del boost è soprattutto raccomandata in pazienti di età inferiore a 40 anni ed in quelle ad elevato rischio di recidiva.

Di norma sono previste dosi totali al letto operatorio (irradiazione del corpo mammario e sovradosaggio) di 60,0 Gy in caso di margini di resezione istologicamente negativi. In presenza di margini non negativi è indicata la somministrazione di una dose più elevata, come indicato nel paragrafo 2.5.4.

Sono in corso esperienze che valutano l'impiego del boost integrato o concomitante con diverse modalità esecutive (63).

## 2.5 IL PROBLEMA DEI MARGINI DI RESEZIONE DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

Lo stato dei margini dopo intervento di chirurgia conservativa è uno dei più significativi indici di adeguatezza dell'escissione e rappresenta, in caso di positività, uno dei più importanti fattori di rischio per recidiva locale (65-92). Pertanto, deve essere valutato attentamente prima dell'inizio del trattamento radiante anche ai fini della prescrizione della dose.

Non vi è accordo in letteratura sulla definizione dello stato dei margini (93): molte casistiche riportano infatti una

semplice differenziazione in termini di margini “positivi” o “negativi” (65,70,74,30-35) altre definiscono “negativa” una distanza dal margine di resezione superiore a 1,2,3 o 5 mm e “close” una distanza inferiore (71,73,75,77,100-105).

### 2.5.1 - Cenni di Anatomia Patologica

Lo studio anatomopatologico del materiale chirurgico in senologia, nonostante la standardizzazione della terminologia, può presentare delle diversità, legate alle realtà dei singoli centri. Per tale motivo è consigliabile seguire indicazioni e metodologie collaudate e condivise come quelle riportate nel manuale FONCAM (106).

Per consentire al radioterapista oncologo di pianificare correttamente il trattamento radiante, lo stato dei margini dovrebbe essere espresso in maniera inequivocabile nella refertazione istologica:

- margini di resezione esenti da neoplasia;
- la neoplasia infiltrante/intraduttale/lobulare in situ interessa focalmente/estesamente il margine laterale/mediale/areolare/superiore/inferiore e/o il piano profondo (muscolare)/superficiale (sottocutaneo);
- la neoplasia infiltrante/intraduttale/lobulare in situ si estende fino in prossimità/a mm dal margine laterale/mediale/areolare/superiore/ inferiore e/o dal piano profondo (muscolare)/superficiale (sottocutaneo);
- margini non valutabili (non noti).

### 2.5.2 - Fattori prognostici correlati alla positività dei margini e alla presenza di malattia residua

Sono stati individuati numerosi fattori predittivi sia di positività dei margini, sia di presenza di malattia residua alla rescissione, riportata compresa tra il 4 e il 76% (82,86,89,107,108).

Essi sembrano essere:

- giovane età delle pazienti,  $\leq 40-45$  anni (77,89,107,109-111);
- pazienti non screening detected (82,88,107) e pertanto sintomatiche;
- esecuzione della sola biopsia escissionale (110,112);
- diametro tumorale superiore a 2 cm (77,78,100,110,112);
- presenza ed estensione di carcinoma duttale in situ (82,88,89,109,113-115);
- presenza di estesa componente intraduttale (78,107,110,116-120);
- grading nucleare G3 (109);
- istologia lobulare (85,90,121-126);
- positività del margine di resezione ed estensione della neoplasia sul margine (uni-multifocalità) (86,88,113);
- margine close < 2-5 mm (89,93,107);
- mancato orientamento del pezzo operatorio (112);
- presenza di linfonodi positivi (75,77,78,100).

### 2.5.3 Stato dei margini e rischio di recidiva

In letteratura vi è unanime accordo nel ritenere che il rischio di recidiva è elevato se i margini sono positivi mentre i dati sono discordanti in presenza di margini close, minimo interessamento, infiltrazione focale (65,67-71,73,74,76,78,96-99,101,105,116-120,126-129).

Alcuni Autori hanno dimostrato, in pazienti con margini close/positivi, una incidenza di recidiva locale sovrapponibile a quella descritta nei casi con margini negativi, somministrando al letto tumorale dosi superiori a 60 Gy (71,74,96,100,101,130) ma tale dato non è stato confermato da altri (76,77,131,132). I risultati di tali analisi retrospettive sono tuttavia inficiate da due bias: alcune pazienti con margini positivi o close erano state sottoposte a riallargamento ed inoltre il follow-up della maggior parte degli studi era breve con conseguente possibile sottostima della reale incidenza di ricaduta locale (87,133).

Non esistono attualmente evidenze assolute che la presenza di carcinoma lobulare in situ in corrispondenza dei margini aumenti il rischio di recidiva locale (134-138).

### 2.5.4 Indicazioni terapeutiche

E' auspicabile che lo stato finale dei margini sia sempre negativo. Non sempre questo obiettivo può essere raggiunto; tuttavia si ritiene che margini negativi debbano sempre essere ottenuti nei seguenti casi:

- carcinoma lobulare infiltrante, carcinoma duttale in situ,
- presenza di estesa componente intraduttale
- età  $\leq 40$  anni
- dimensioni del T > 2 cm
- paziente non screening detected
- grading nucleare G3

- indicazione ad una chemioterapia adiuvante, con lungo intervallo chirurgia-RT

Non esistono al momento attuali dati certi che indichino le diverse opzioni terapeutiche e le dosi di RT in pazienti con margini close/positivi. In base ai dati della letteratura sintetizzati nei paragrafi precedenti si ritiene ragionevole suggerire le seguenti indicazioni:

**- Margini positivi:**

dovrebbe sempre essere richiesta la riescissione. Nei casi di assoluta impossibilità ad effettuarla o in caso di rifiuto della paziente, previa adeguata informazione della stessa, la dose del boost dovrebbe essere compresa tra 14 e 20 Gy.

Se i margini rimangono positivi dopo una riescissione, dovrebbe essere considerata l'opportunità di una mastectomia soprattutto negli istotipi duttale in situ, lobulare infiltrante e in presenza di estesa componente intraduttale nonché in tumori > di 2 cm e in pazienti di giovane età.

**- Margini ignoti:**

lo stato dei margini dovrebbe sempre essere specificato e, pertanto, non dovrebbe esistere il gruppo di pazienti con margini "non noti". Quando non è comunque possibile avere notizie sullo stato dei margini, il trattamento radiante dovrebbe corrispondere a quello suggerito in presenza di margini positivi.

**- Margini close e focalmente positivi:**

Le opzioni terapeutiche sono rappresentate da:

- Riescissione
- Boost di 14-16 Gy

### 2.5.5 Glossario

Margine Positivo:

cellule tumorali di carcinoma infiltrante o intraduttale o lobulare in situ, insistono sul margine di resezione chinato.

Nel referto anatomopatologico è sempre necessario riportare la valutazione quantitativa della malattia estesa ai margini:

- Focale (< 3 campi a basso ingrandimento LPFx4)
- Estesa (≥ 3 campi a basso ingrandimento LPFx4)
- Unica
- Multipla

Margine Close\*:

cellule neoplastiche di carcinoma infiltrante o intraduttale o lobulare in situ sono presenti entro 2 mm dal margine di resezione.

\* nonostante in letteratura la distanza che definisce il margine close sia compresa tra 1 e 5 o anche 10 mm, in queste linee guida si indicano 2 mm perché sono quelli più frequentemente accettati.

Estesa componente intraduttale:

Carcinoma intraduttale comprendente il 25% o più di una neoplasia infiltrante e che si estende anche all'esterno della componente invasiva

## BIBLIOGRAFIA

1. Green FL, Page DL, Fleming ID, et al. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition. New York, NY, Springer-Verlag, 2002.
2. National Institute for Health Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. JAMA 265:391-395, 1991.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 347:1227-1232, 2002.
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 347:1233-1241, 2002.



5. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 328:1587-1591,1993.
6. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, et al. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five years results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 86:717-722, 1994.
7. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 21;96:115-121, 2004.
8. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351:971-977, 2004.
9. Smith IE, Ross GM. Breast radiotherapy after lumpectomy. No longer always necessary. *N Engl J Med* 351: 1021-1023, 2004.
10. Holli K, Hietanen P, Saaristo R, et al. Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favorable prognostic features: 12-year follow-up results of a randomized trial. *J Clin Oncol*. 27:927-932, 2009.
11. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366: 2087-2106, 2005.
12. Recht A, Edge SB, Solin JL, et al for the American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19:1539-1569, 2001.
13. Pierce LJ. Treatment guidelines and technique in delivery of postmastectomy radiotherapy in management of operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30:117-124, 2001.
14. Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl EA. Systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 42: 532-545, 2003.
15. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who received adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 337: 949-955, 1997.
16. Overgaard M, Jensen MJ, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 353: 1641-1648, 1999.
17. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 97:116-126 2005.
18. Whelan TJ, Julian J, Wrigth J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 18:1220-1229, 2000.
19. Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 55:263-272, 2000.
20. Kurtz J for the EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 38:1961-1974, 2002.
21. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Breast Cancer. V.I. 2010 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf).
22. Recht A, Gray R, Davidson NE, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 17:1689-1700, 1999.
23. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 18: 2817-2827, 2000.
24. Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, et al. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:989-990, 1999.
25. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 93:979-989, 2001.
26. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 3817-3827, 2001.
27. Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ, Levine M, for the Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional postmastectomy radiotherapy. *CMAJ* 170:1263-1273, 2004.
28. Truong PT, Olivotto IA, Speers CH, et al. A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 797 – 804, 2004.
29. van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, Therasse P, van de Velde CJ; EORTC Breast Cancer Group.

- Impact of locoregional treatment on the early-stage breast cancer patients: a retrospective analysis *Eur J Cancer* 39: 2192-2199, 2003
30. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol.* 2007 Mar;82(3):247-53.
  31. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. , 22:4247-4254, 2004.
  32. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 21:1205-1213, 2003.
  33. Truong PT, Berthelet E, Lee J, et al. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer* 103:2006-2014, 2005.
  34. Truong PT, Olivotto IA, Kader HA, et al. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 61:1337-1347, 2005
  35. Karlsson P, Cole BF, Price KN, et al. The role of the number of uninvolved lymph nodes in predicting locoregional recurrence in breast cancer. *J Clin Oncol.* 25: 2019-2026, 2007.
  36. Marks LB, Zeng J, Prosnitz LR. One to three versus four or more positive nodes and postmastectomy radiotherapy: time to end the debate. *J Clin Oncol.* 26:2075-2077, 2008
  37. Russell NS, Kunkler IH, van Tienhoven G, et al. Postmastectomy radiotherapy: will the selective use of postmastectomy radiotherapy study end the debate? *J Clin Oncol* 27:996-997, 2009.
  38. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment on operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 21: 2600-2608, 2003.
  39. Pestrin M, Ciarlo A, Vinci E.M. et al. Il trattamento neoadiuvante. *Attualità in Senologia* 51: 10-24, 2007.
  40. Buchholz A, Lehman C D, Harris J R et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute Conference. *J Clin Oncol* 26: 791-797, 2008.
  41. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15:2483-2493, 1997.
  42. Van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien J-P, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 19:4224-4237, 2001.
  43. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21:4165-4174, 2003.
  44. Garg AK, Oswald MJ, Huang E et al. Effect of postmastectomy radiotherapy in patients <35 years old with stage II-III breast cancer treated with doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 1478-1483, 2007.
  45. McGuire S E , Gonzalez-Angulo A M, Huang E H et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 1004-1009, 2007.
  46. Alvarado-Miranda A, Arrieta O, Gamboa-Vignolle C et al. Concurrent chemo-radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Radiat Oncol* 11: 4-24, 2009.
  47. Wolff AC, Davidson NE. Preoperative therapy in breast cancer: lessons from the treatment of locally advanced disease. *Oncologist* 7:239-245, 2002.
  48. Ogawa Y, Nishioka A, Kubita K, et al. CT findings of breast cancer with clinically complete response following neoadjuvant chemotherapy-histological correlation. *Oncol Rep* 5:1411-1415, 2003.
  49. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 20:3628-3636, 2002.
  50. Rowell N P Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. *Radiotherapy and Oncology* 91, 23-32, 2009.
  51. AIRO Standard di riferimento nell'irradiazione del cancro della mammella in stadio iniziale, 1997.
  52. Lacour J, Caceres E, Koszarowski T, et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mamma-



- ry dissection. Ten-year results of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer* 51:1941-1943, 1983.
53. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 202:702-707, 1985.
  54. Meier P, Ferguson DJ, Karrison T. A controlled trial of extended radical versus radical mastectomy. Ten-year results. *Cancer* 63:188-195, 1989.
  55. Noguchi M, Ohta N, Thomas M, et al. Risk of internal mammary lymph node metastases and its prognostic value in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 52:26-30, 1993.
  56. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients: 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 35:1320-1325, 1999.
  57. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 94:1143-1150, 2002.
  58. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 9:331-341, 2008.
  59. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 37:1098-1107, 2008.
  60. Kirova YM, Campana F, Savignoni A, et al. Breast-conserving treatment in the elderly: long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 75:76-81, 2009.
  61. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomised boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25:3259-3265, 2007.
  62. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Rad Oncol* 82: 265-271, 2007.
  63. Van der Laan HP, Dolsma WV, Maduro JH, et al. Three-dimensional conformal simultaneously integrated boost technique for breast-conserving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 68:1018-1023, 2007.
  64. Taylor ME, Haffty BG, Rabinovitch R, et al. ACR appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology-breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 73:997-1002, 2009.
  65. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer* 65: 1867-1878, 1990.
  66. Borger JH. The impact of surgical and pathological findings on radiotherapy of early breast cancer. *Radiother Oncol* 22: 230-236, 1991.
  67. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Factors influencing local relapse and survival and salvage treatment after breast conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 28: 801-805, 1992.
  68. Slotman BJ, Meyer OWM, Njo KH, Karim ABMF: Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 30: 206-212, 1994.
  69. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 74:1746-1751, 1994.
  70. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 75:2328-2336, 1995.
  71. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, et al. The importance of lumpectomy surgical margin status in long term results of breast conservation. *Cancer* 76: 259-267, 1995.
  72. Dewar JA, Arriagada R, Benhamou S, et al. Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institut Gustave Roussy 1970-1982). *Cancer* 76: 2260-2265, 1995.
  73. Recht A, Come SE, Henderson IC et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 334: 1356-1361, 1996.
  74. Heimann R, Powers C, Halpem HJ et al. Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. The University of Chicago experience. *Cancer* 78: 1722-1730, 1996.
  75. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, Solin LJ. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 1029-1035, 1999.
  76. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by

- adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:1005-1015, 1999.
77. Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer J Sci Am* 6: 28-33, 2000.
  78. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years following breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 18:1668-1675, 2000.
  79. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 979-985, 2003.
  80. Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 100:1823-1832, 2004.
  81. Vicini FA, Goldstein NS, Pass H, et al. Use of pathologic factors to assist in establishing adequacy of excision before radiotherapy in patients treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:86-94, 2004.
  82. Rodriguez N, Diaz LK, Wiley EL, et al. Predictors of residual disease in repeat excision for lumpectomies with margin less than 0.1 cm. *Clin Breast Cancer* 6:169-172, 2005.
  83. Kunos C, Latson L, Overmoyer B, et al. Breast conservation surgery achieving  $\geq 2$  mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *Breast J* 12:28-36, 2006.
  84. Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, et al. The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. *Breast J* 12:331-337, 2006.
  85. Smitt MC, Horst K. Association of clinical and pathologic variables with lumpectomy surgical margin status after preoperative diagnosis or excisional biopsy of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 14:1040-1044, 2007.
  86. Kotwall C, Ranson M, Stiles A, et al. Relationship between initial margin status for invasive breast cancer and residual carcinoma after re-excision. *Am Surg* 73:337-343 2007.
  87. Kreike B, Hart AA, Van der Velde T, et al. Continuing risk of ipsilateral breast relapse after breast-conserving therapy at long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:1014-1021, 2008.
  88. Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol* 15:2542-2549, 2008.
  89. Sabel MS, Rogers K, Griffith K, et al. Residual disease after re-excision lumpectomy for close margins. *J Surg Oncol* 99:99-103, 2009.
  90. Dillon MF, Hill AD, Fleming FJ, et al. Identifying patients at risk of compromised margins following breast conservation for lobular carcinoma. *Am J Surg* 191:201-205, 2006.
  91. Sahoo S, Recant WM, Jaskowiak N, et al. Defining negative margins in patients treated with breast conservation therapy: The University of Chicago experience. *Breast J* 11:242-247, 2005.
  92. Mc Intosh A, Freedman G, Eisenberg D, et al. Recurrence rates and analysis of close or positive margins in patients treated without re-excision before radiation for breast cancer. *Am J Clin Oncol* 30:146-151, 2007.
  93. Taghian A, Mohiuddin M, Jagsi R, et al. Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy: results of a survey. *Ann Surg* 241:629-639, 2005.
  94. Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, et al. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:137-145, 1985.
  95. McCormick B, Kinne D, Petrek J, et al. Limited resection for breast cancer: a study of inked specimen margins before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:1667-1671, 1987.
  96. Spivack B, Khanna MM, Tafra L, et al. Margin status and local recurrence after breast-conserving surgery. *Arch Surg* 129:952-956, 1994.
  97. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1973 patients. *Eur J Cancer* 31: 1574-1579, 1995.
  98. Burke MF, Allison R, Tripcony L. Conservative therapy of breast cancer in Queensland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:295-303, 1995.
  99. Pierce LJ, Strawderman MH, Douglas KR, Lichter AS. Conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast cancer using a lung density correction: the University of Michigan experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:921-928, 1997.
  100. Schmidt-Ullrich R, Wazer DE, Tercilla O, et al. Tumor margin assessment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:733-738, 1989.
  101. Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, Goodman RL. The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol*

- Phys 21:279-287, 1991.
102. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 78:1921-1928, 1996.
  103. Wazer DE, Jabro G, Ruthazer R et al. Extent of margin positivity as a predictor for local recurrence after breast conserving irradiation. *Radiat Oncol Investig* 7:111-117, 1999.
  104. Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 25-38, 1999.
  105. Kini VR, Vicini FA, Frazier R, et al. Mammographic, pathologic, and treatment-related factors associated with local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:341-346, 1999.
  106. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (FONCAM). I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Scientific Press, pagg.135-140. Novembre 2003.
  107. Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, et al. A pathologic assessment of adequate margin status in breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 13:333-339, 2006.
  108. Schouten van der Velden AP, Van der Vrande SL, Boetes C, et al. Residual disease after re-excision for tumour-positive surgical margins in both ductal carcinoma in situ and invasive carcinoma of the breast: The effect of time. *J Surg Oncol* 96:569-574, 2007.
  109. Cao D, Lin C, Woo SH, et al. Separate cavity margin sampling at the time of initial breast lumpectomy significantly reduces the need for reexcisions. *Am J Surg Path* 29:1625-1632, 2005.
  110. Tartter PI, Kaplan J, Bleiweiss I, et al. Lumpectomy margins, reexcision, and local recurrence of breast cancer. *Am J Surg* 179:81-85, 2000.
  111. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. The value of a positive margin for invasive carcinoma in breast-conservative treatment in relation to local recurrence is limited to young women only. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:724-731, 2003.
  112. Luu HH, Otis CN, Reed WP Jr, et al. The unsatisfactory margin in breast cancer surgery. *Am J Surg*. 178:362-366, 1999.
  113. Schouten van der Velden AP, van Vugt R, Van Dijk JA, et al. Local recurrences after different treatment strategies for ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based study in the East Netherlands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:703-710, 2007.
  114. Ramanah R, Pivot X, Sautiere JL, et al. Predictors of re-excision for positive or close margins in breast-conservation therapy for pT1 tumors. *Am J Surg* 195:770-774, 2008.
  115. Dillon MF, Maguire AA, McDermott EW, et al. Needle core biopsy characteristics identify patients at risk of compromised margins in breast conservation surgery. *Mod Pathol* 21:39-45, 2008.
  116. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:719-725, 1989.
  117. Holland R, Connolly JL, Gelman R, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 8:113-118, 1990.
  118. Leborgne F, Leborgne JH, Ortega B, et al. Breast conservation treatment of early stage breast cancer: patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:765- 775, 1995.
  119. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Schmid CH, et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 291-299, 1997.
  120. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, et al. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 22:17-22, 1996.
  121. Moore MM, Borossa G, Imbrie JZ, et al. Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast-conservation therapy. *Ann Surg* 231:877-882, 2000.
  122. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, et al. Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 222:549-559, 1995.
  123. White JR, Gustafson GS, Wimbish K, et al. Conservative surgery and radiation therapy for infiltrating lobular carcinoma of the breast. The role of preoperative mammograms in guiding treatment. *Cancer* 74:640-647, 1994.
  124. Jardines L, Fowble B, Schultz D, et al. Factors associated with a positive reexcision after excisional biopsy for invasive breast cancer. *Surgery* 118:803-809, 1995.
  125. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, et al. Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating ductal carcinoma? *Cancer* 73:1673-1677, 1994.
  126. Poen JC, Tran L, Juillard G, et al. Conservation therapy for invasive lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 69:2789-2795, 1992.

127. Ryoo MC, Kagan AR, Wollin M, et al. Prognostic factors for recurrence and cosmesis in 393 patients after radiation therapy for early mammary carcinoma. *Radiology* 172:555-559, 1989.
128. Sarrazin D, Lê MG, Arriagada R, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 14:177-184, 1989.
129. Borger J, Kemperman H, Hart A, et al. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 12:653-660, 1994.
130. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, et al. Factors determining outcome for breast-conserving irradiation with margin-directed dose escalation to the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:851-858, 1998.
131. Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou VJ, et al. Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 305-312, 2000.
132. Di Biase SJ, Komarnicky LT, Heron DE et al. Influence of radiation dose on positive surgical margins in women undergoing breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:680-686, 2002.
133. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaïi H, et al. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer* 97:30-39, 2003.
134. Ben-David AM, Kleer CG, Paramagul C, et al. Is lobular carcinoma in situ as a component of breast carcinoma a risk factor for local failure after breast-conserving therapy? Results of a matched pair analysis. *Cancer* 106:28-34, 2006.
135. Stoler AJ, Barre G, Bolton JS, et al. Breast conservation therapy for invasive lobular carcinoma: the impact of lobular carcinoma in situ in the surgical specimen on local recurrence and axillary node status. *Am Surg* 70: 818-821, 2004.
136. Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL, et al. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw* 4:511-522, 2006.
137. Ciocca RM, Li T, Freedman GM et al. Presence of lobular carcinoma in situ does not increase local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 15:2263-71, 2008.
138. Jolly S, Kestin LL, Goldstein NS, et al. The impact of lobular carcinoma in situ in association with invasive breast cancer on the rate of local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 365-371, 2006.



## Capitolo 3

# CARCINOMA NON INVASIVO E MICROINVASIVO

### 3.1 CARCINOMA DUTTALE IN SITU

#### 3.1.1 Introduzione

Negli ultimi anni il riscontro di carcinoma duttale in situ (DCIS) è notevolmente aumentato, dal 3-5% degli anni '70-'80 al 25-30% attuale, soprattutto in seguito alla maggiore diffusione dello screening mammografico (1-3).

Il maggior numero di casi si osserva nelle pazienti di età compresa tra i 40 e 60 anni. Circa l'80-90% delle lesioni non è palpabile ed è riconoscibile solo con la mammografia; il quadro mammografico è prevalentemente caratterizzato dalla presenza di microcalcificazioni (4).

Il DCIS comprende un ampio spettro di lesioni che vanno dal tipo non-comedo a basso grado, che può presentare un aspetto simile all'iperplasia duttale atipica, al tipo comedo ad alto grado. Nel sistema tradizionale di classificazione, il cui inquadramento si basa soprattutto sul pattern architettonico e morfologico, si distinguono 5 sottotipi: papillare, solido, cribriforme, micropapillare e comedo-carcinoma. Quest'ultimo è il più aggressivo e con frequenza più elevata si associa al carcinoma duttale infiltrante. Non è raro neppure osservare delle forme miste (5).

Nel 1997 una Consensus Conference ha definito la classificazione patologica ed ha individuato dei caratteri nell'istologia del DCIS che possono rivestire significato prognostico. Questi caratteri comprendono: il grading, la presenza di necrosi, la polarizzazione ed il pattern architettonico (6). Recentemente l'interesse è stato rivolto alla ricerca dei caratteri genetici e molecolari che caratterizzano il DCIS (4,7,8).

Nessun marker è attualmente in grado di incidere sull'approccio terapeutico: anche il ruolo dei recettori per gli estrogeni (RE) è ancora in corso di validazione (vedi par 3.1.3.4).

Diversi dati concorrono ad indicare che il DCIS rappresenta un precursore non obbligato del carcinoma infiltrante, in cui la maggior parte dei cambiamenti molecolari che caratterizzano la forma invasiva sono già presenti (2,9,10).

Storicamente la mastectomia è stata considerata la terapia di scelta, poiché gravata solo dall'1-2% di recidiva e associata ad una sopravvivenza superiore al 98% (5,10,11). Tuttavia, l'intervento chirurgico conservativo seguito da radioterapia sull'intera ghiandola mammaria rappresenta attualmente l'opzione terapeutica più frequente. Diversi studi retrospettivi (12-16) e quattro importanti studi prospettici randomizzati (17-20), analizzati complessivamente in tre meta-analisi (11, 21, 22), hanno evidenziato un miglior controllo locale dopo chirurgia conservativa seguita da RT rispetto alla chirurgia limitata esclusiva, con riduzione intorno al 60% del rischio relativo delle recidive. Nell'ambito dei quattro studi prospettici il vantaggio maggiore si è riscontrato nelle pazienti con lesioni ad alto grado e con margini positivi, mentre non è emersa una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di metastasi a distanza e nella sopravvivenza globale (21). Non si è riscontrato un aumento significativo della mortalità per malattie cardio-vascolari, per tossicità polmonare e per secondo tumore primitivo nel gruppo di pazienti sottoposte a RT postoperatoria (22); tuttavia, in una delle tre metanalisi l'incidenza di tumore mammario controlaterale è risultata più elevata nel gruppo di pazienti sottoposte a RT postoperatoria (21).

Negli studi di chirurgia conservativa e RT con lungo follow-up la sopravvivenza globale e quella causa specifica a 10 anni risultano compresa tra 87% - 95% (14,17,18) e 98-100% (14) rispettivamente.

#### 3.1.2 Fattori prognostici

I fattori prognostici determinanti per il rischio di recidiva locale sono la presentazione clinica, l'età delle pazienti, la dimensione della neoplasia, il tipo istologico, il grading e la necrosi centrale, lo stato e l'ampiezza dei margini (23-27). Dalla meta-analisi condotta da Boyages et al. emerge che la presenza di comedonecrosi e di margini close o positivi aumenta il rischio di recidiva locale sia nelle pazienti trattate con chirurgia conservativa esclusiva sia in quelle sottoposte anche a RT complementare (11). Secondo quanto indicato in linee guida recentemente pubblicate, margini indenni di ampiezza > 10 mm sono diffusamente accettati come negativi, ma potrebbero essere eccessivi e determinare risultati cosmetici non ottimali; margini < 1 mm devono invece essere considerati inadeguati (28). Attualmente vi è un ampio consenso nel ritenere che margini di 2-3-mm siano adeguati, quando alla chirurgia conservativa segue la RT complementare (10). La giovane età, generalmente considerata ≤ 40 anni, rappresenta uno dei parametri più importanti correlati all'incidenza di recidiva locale, sia nei casi di DCIS clinicamente palpabile (18,29-31), che nelle forme occulte, diagnosticate con la mammografia (14,32).



Il Van Nuys Prognostic Scoring Index (VNPI) è stato formulato per valutare il rischio di recidiva locale allo scopo di ottimizzare il trattamento (mastectomia vs. chirurgia conservativa seguita o meno da RT). Nel sistema sono stati considerati le dimensioni della neoplasia, il grading e la presenza di necrosi, lo stato dei margini e l'età delle pazienti (24,33) e viene attribuito a ciascun parametro uno score. Sebbene sia semplice e apparentemente di facile impiego, questo punteggio è stato formulato sulla base dell'analisi retrospettiva di una coorte di pazienti, non è facilmente riproducibile nella pratica clinica e non è stato validato in maniera prospettica (34,35). Vi è, dunque, discordanza in letteratura sulla sua utilità nella scelta terapeutica per il DCIS.

### 3.1.3 Approccio terapeutico

#### 3.1.3.1 Chirurgia conservativa

Dagli studi finora pubblicati emerge che la RT postoperatoria riduce in modo significativo l'incidenza di recidive locali (17-22), anche nelle pazienti a basso rischio (36).

Nel DCIS dopo chirurgia conservativa è, pertanto, indicata la RT, non essendo disponibili risultati ad oggi conclusivi sulla selezione di pazienti a basso rischio per le quali considerare l'astensione dal trattamento radiante (10,36,37). Tuttavia, nelle forme con rischio di recidiva molto basso (T di piccole dimensioni, unicentrico, di basso grado, con margini negativi adeguati) si può considerare la possibilità di omettere la RT (38, 39); tale opzione deve essere opportunamente discussa e valutata assieme alla paziente.

Nei casi che presentano microcalcificazioni, la resezione completa dovrebbe essere documentata con la radiografia del pezzo operatorio e/o con la mammografia postoperatoria, prima di intraprendere la RT (5).

#### 3.1.3.2 Mastectomia

Rappresenta la prima opzione terapeutica in presenza di DCIS:

- multicentrico;
- esteso, con dimensioni  $\geq$  4-5 cm;
- in assenza di margini adeguati dopo chirurgia conservativa.

La mastectomia rimane inoltre l'indicazione primaria nei casi di:  
controindicazioni generali al trattamento conservativo oppure specifiche alla RT;  
risultati cosmetici insoddisfacenti con la chirurgia conservativa.

Dopo la mastectomia, seguita o meno dalla ricostruzione, non vi è indicazione alla RT complementare.

#### 3.1.3.3 Asportazione dei linfonodi ascellari

Non è generalmente indicata, poiché l'incidenza di metastasi linfonodali è estremamente bassa, attorno all'1% (37).

Non vi è indicazione neppure all'asportazione del primo linfonodo di drenaggio con la tecnica del linfonodo sentinella (1,40) se non nei casi a rischio di invasione occulta (lesioni estese, ad alto grado, palpabili) (40,41).

#### 3.1.3.4 Terapia ormonale

Il tamoxifene potrebbe essere consigliato alle pazienti con DCIS con RE positivi, che non presentino controindicazioni all'impiego di questo farmaco. Tale opzione terapeutica va opportunamente spiegata e discussa con ciascuna paziente (42,43,44).

E' in corso la valutazione dell'efficacia degli inibitori dell'aromatasi, nell'ambito di trials clinici di fase III (10,37). Il loro impiego non può attualmente essere proposto nella pratica clinica corrente per il trattamento del DCIS.

#### 3.1.3.5 Recidiva locale

In caso di recidiva locale, sia in situ che infiltrante, dopo chirurgia conservativa l'approccio terapeutico è il seguente:

A. se la paziente ha già eseguito RT sulla mammella:  
mastectomia  $\pm$  ricostruzione

B. se la paziente è stata inizialmente sottoposta a chirurgia conservativa senza RT:  
escissione locale + RT o mastectomia, seguendo gli stessi criteri proposti per il DCIS primitivo.

La prognosi delle recidive locali in situ è ottima: meno dell'1% sviluppa ulteriori recidive dopo mastectomia di

salvataggio. Le pazienti con recidiva locale invasiva hanno una prognosi meno favorevole: possono sviluppare metastasi nel 15%-20% dei casi (45,46).

### 3.1.4 Radioterapia dopo chirurgia conservativa

E' indicata l'irradiazione di tutta la mammella, secondo quanto riportato nel Capitolo 7.

La dose totale consigliata è di 50,0 Gy con frazionamento convenzionale; l'ipofrazionamento della dose può essere preso in considerazione (47).

E' in corso di analisi e valutazione il ruolo del boost sul letto tumorale, che è stato utilizzato da alcuni autori (14,26,30,46) con dose totale di 10-20 Gy. Il sovradosaggio ha determinato un miglior controllo locale particolarmente nelle pazienti più giovani (< 45 anni) (48).

In attesa dei risultati di studi clinici randomizzati da poco avviati (TROG-BIG 3-07, BONBIS) (5, 49), l'impiego del boost può essere, pertanto, proposto alle pazienti di età ≤ 45-50 anni.

Sono in corso studi per la validazione dell'irradiazione parziale della mammella nel DCIS (10,50,51,52).

## 3.2 CARCINOMA LOBULARE IN SITU

La diagnosi del carcinoma lobulare in situ (LCIS) è spesso incidentale. L'esatto inquadramento diagnostico è complesso, così come risulta talvolta difficile la distinzione dall'iperplasia lobulare atipica, al punto che le due lesioni sono state ridefinite con il termine di "neoplasia lobulare" (53).

Il LCIS è considerato un marcatore di rischio di un successivo carcinoma mammario, sia in situ che invasivo, e da alcuni Autori un vero e proprio precursore del carcinoma lobulare invasivo (54,55).

Rappresenta meno del 15% delle neoplasie non infiltranti della mammella.

L'unico trattamento locale attualmente consigliato è la biopsia chirurgica. Non vi è indicazione alla RT complementare.

L'impiego del tamoxifene può essere proposto e discusso con la paziente (56).

In presenza di elevata familiarità o di una mutazione genetica può essere valutata la mastectomia bilaterale profilattica con ricostruzione immediata (44,57).

## 3.3 CARCINOMA MICROINVASIVO

Il carcinoma microinvasivo (T1 mic) è definito carcinoma con microinvasione, senza focolai maggiori di 0,1 cm nella dimensione massima; in presenza di foci multipli di microinvasione, la classificazione è basata sulle dimensioni di quello più grande mentre i diametri dei singoli foci non vanno sommati tra loro (58).

Il T1mic rappresenta l'1% circa di tutti i tumori mammari e va considerato un vero e proprio carcinoma invasivo con potenzialità metastatica accertata, anche se bassa, e con prognosi buona. La presenza di foci multipli sembra correlata con un rischio maggiore di recidiva locale e di invasione linfonodale. Spesso si associa al DCIS, soprattutto se esteso (con diametro > 2,5 cm), di alto grado o con comedonecrosi. L'incidenza di metastasi linfonodali ascellari varia dallo 0% al 20% nei diversi studi pubblicati (59,60). Non sono stati evidenziati sicuri fattori predittivi di coinvolgimento ascellare, se si esclude la presentazione clinica (nodulo palpabile) e patologica (comedo) della componente in situ associata (41).

Come per il carcinoma invasivo in stadio iniziale, così anche per il carcinoma microinvasivo l'approccio chirurgico prevede l'intervento conservativo o la mastectomia con biopsia del linfonodo sentinella (61). Dopo la chirurgia conservativa si ritiene sempre necessaria la RT, secondo le modalità indicate nel Capitolo 7. Non vi è, invece, indicazione alla RT complementare dopo l'intervento chirurgico demolitivo.

Pochi studi di terapia sistemica adiuvante prendono in considerazione il T1mic e non vi sono indicazioni definite (62,63). La terapia sistemica dovrebbe essere vagliata in base all'analisi rischio/beneficio, per ogni singolo caso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Schwartz GF, Solin LJ, Olivetto IA, et al. Consensus Conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast. April 22-25, 1999. Cancer 88: 946-954, 2000.



2. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 350: 1430-1441, 2004.
3. Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, et al. Pathologic findings from the breast cancer surveillance consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer* 106: 732-742, 2006.
4. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 94:1546-1554, 2002.
5. American College of Radiology practice guideline for the management of ductal carcinoma in-situ of the breast (DCIS) *J Am Coll Surg* 205: 145-161, 2007.
6. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 80: 1798-1802, 1997.
7. Mokbel K, Cutuli B. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *Lancet Oncol* 7: 756-765, 2006.
8. Rodrigues NA, Dillon D, Carter D, et al. Differences in the pathologic and molecular features of intraductal breast carcinoma between younger and older women. *Cancer* 97: 1393-1403, 2003.
9. Wazer DE, Arthur DW Breast: Stage Tis. In *Principles and Practice of Radiation Oncology Fifth ed.* Philadelphia LippincotWilliams and Wilkins 2008: 1162-1174.
10. Boughhey JC, Gonzales RJ, Bonner E, et al. Current treatment and clinical trial developments for ductal carcinoma in situ of the breast. *The Oncologist* 12: 1276-1287, 2007.
11. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ. A meta-analysis. *Cancer* 85: 616-628, 1999.
12. Silverstein MJ The Van Nuys/University of Southern California experience by treatment. In *Ductal Carcinoma in Situ of the Breast Second ed.* Lippincot Williams and Wilkins 2002: 337-342.
13. Cutuli B, Fay R, Cohen-Solal-Le Nir C, et al. Carcinome canalaire in situ du sein. Analyse de 882 cas. *Presse Med* 33: 83-89, 2004.
14. Solin LJ, Fourquet A, Vicini F, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 103: 1137-1146, 2005.
15. Warren JL, Weaver DL, Bocklage T, et al. The frequency of ipsilateral second tumors after breast-conserving surgery for dcis. *Cancer* 104: 1840-1848, 2005.
16. van der Velden SAP, van Vugt R, Van Dijk JAAM, et al. Local recurrences after different treatment strategies for ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based study in the East Netherlands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 703-710, 2007.
17. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in woman with ductal carcinoma in situ. An update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 28: 400-418, 2001.
18. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 - A study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 24: 3381-3387, 2006.
19. UK Coordinating Committee on Cancer Research Ductal Carcinoma in situ Working Party on behalf of DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 362:95-102, 2003.
20. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 26: 1247-1252, 2008.
21. Viani GA, Stefano EJ, Alfonso SL, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2: 28-40, 2007.
22. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, et al. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast-a systematic review of the randomised trials. *Breast* 18: 143-149, 2009.
23. Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst* 95: 1692-1702, 2003.
24. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 77: 2267-2274, 1996.
25. Rodrigues N, Carter D, Dillon D, et al. Correlation of clinical and pathologic features with outcome in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 1331-1335, 2002.

26. Vargas C, Kestin L, Go N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 1514-1521, 2005.
27. Patani N, Cutuli B, Mokbel K. Current management of DCIS: a review. *Breast Cancer Res Treat* 111: 1-10, 2008.
28. NCCN, National Comprehensive Cancer Network. The complete Library of Practice Guidelines in Oncology, 2008.
29. Jhingran A, Kim JS, Buchholz TA, et al. Age as a predictor of outcome for women with DCIS treated with breast-conserving surgery and radiation: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 804-809, 2002.
30. Cutuli B, Cohen-Solal-Le Nir C, de Lafontan B, et al. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 868-879, 2002.
31. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS et al. Impact of young age on outcome in patients with ductal carcinoma-in-situ treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 18: 296-306, 2000.
32. Amichetti M, Caffo O, Richetti A, et al. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast: treatment with conservative surgery and radiotherapy. *Tumori* 85: 488-493, 1999.
33. Silverstein MJ. The University of Southern California. Van Nuys Prognostic Index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 186: 337-343, 2003.
34. de Mascarel I, Bonichon F, MacGrogan G, et al. Application of the Van Nuys prognostic index in a retrospective series of 367 ductal carcinomas in situ of the breast examined by serial macroscopic sectioning: Practical considerations. *Breast Cancer Res Treat* 61: 151-159, 2000.
35. MacAusland SG, Hepel JT, Chong FK, et al. An attempt to independently verify the utility of the Van Nuys Prognostic Index for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 110: 2648-2653, 2007.
36. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 24: 1031-1036, 2006.
37. Leonard GD, Swain S. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst* 96: 906-920, 2004.
38. Silverstein MJ Ductal carcinoma in situ of the breast: 11 reasons to consider treatment with excision alone. *Women's Health* 4: 565-577, 2008.
39. Guerrieri-Gonzaga A, Botteri E, Rotmensz N, et al. Ductal Intraepithelial Neoplasia: Postsurgical Outcome for 1,267 Women Cared for in One Single Institution over 10 Years. *The Oncologist* 14: 201-212, 2009.
40. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the Consensus Conference on the role of the sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 94: 2542-2551, 2002.
41. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg* 138: 309-313, 2003.
42. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 353: 1993-2000, 1999.
43. Allred DC, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from NSABP protocol B-24. *Breast Cancer Res Treat* 76 (Suppl.1): 36, 2002.
44. Linee Guida AIOM Neoplasie della mammella, 2008.
45. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, et al. Salvage treatment for local recurrence after breast-conserving surgery and radiation as initial treatment for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 91: 1090-1097, 2001.
46. Nakamura S, Woo C, Silberman H, et al. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: a 20-year experience with excision plus radiation therapy. *Am J Surg* 184: 403-409, 2002.
47. Constantine C, Parhar P, Lymberis S, et al. Feasibility of accelerated whole-breast radiation in the treatment of patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Breast Cancer* 8: 269-274, 2008.
48. Omlin A, Amichetti M, Azria D, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 7: 652-656, 2006.
49. Azria D, Auvray H, Barillot I, et al. Ductal carcinoma in situ: role of the boost. *Cancer Radiother* 12: 571-576, 2008.
50. Polgar C, Strnad V, Major T Brachytherapy for partial breast irradiation : the European experience. *Semin Radiat Oncol* 15: 116-122, 2005.
51. Vicini FA, Arthur DW Breast brachytherapy: North American experience. *Semin Radiat Oncol* 15: 108-115,

- 2005.
52. Benitez PR, Streeter O, Vicini F, et al. Preliminary results and evaluation of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation for pure ductal carcinoma in situ: a phase II clinical study, *Am J Surg* 192: 427-433, 2006.
  53. Cutuli B, de Lafontan B, Quetin P, et al. Breast-conserving surgery and radiotherapy : a possible treatment for lobular carcinoma in situ? *Eur J Cancer* 41: 380-385, 2005.
  54. Li CI, Malone KE, Saltzman BS, et al. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer* 106: 2104-2112, 2006.
  55. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Data. *J Clin Oncol* 24: 5534-5541, 2005.
  56. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 97: 1652-1662, 2005.
  57. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (FONCAM) I Tumori della Mammella. Linee guida sulla diagnosi il trattamento e la riabilitazione, Cap. 11, 2008.
  58. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*. 6th ed. New American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York (NY) Springer-Verlag 223-240, 2002.
  59. Padmore RF, Fowble B, Hoffman J, et al. Microinvasive breast carcinoma: clinicopathologic analysis of a single institution experience. *Cancer* 88: 1403-1409, 2000.
  60. Silver SA, Tavassoli FA. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 82: 2382-2390, 1998.
  61. Adamovich TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg* 186: 112-116, 2003.
  62. Mann GB, Port ER, Rizza C, et al. Six-year follow-up of patients with microinvasive, T1a, and T1b breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 6: 591-598, 1999.
  63. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, et al. Minimal and small size invasive breast cancer with no axillary lymph node involvement: the need for tailored adjuvant therapies. *Ann Oncol* 15: 1633-1639, 2004.

## Capitolo 4

# TUMORE MAMMARIO NELLA DONNA ANZIANA

### 4.1 EPIDEMIOLOGIA

Generalmente si considerano anziane le persone di età superiore a 65 anni. Tuttavia esiste una estrema variabilità interindividuale legata al performance status e alla presenza patologie concomitanti, nonché alle eventuali condizioni di disagio sociale (1).

La popolazione anziana è in continuo aumento in tutti i Paesi industrializzati e in Italia, secondo l'ISTAT (2), la speranza di vita per le donne ha superato gli 84 anni con una previsione demografica di oltre 90 anni nel 2045 (2).

Il tumore della mammella è la neoplasia più comune della donna anziana e la principale causa di mortalità. Circa un terzo dei tumori mammari si manifesta in donne di età superiore ai 65 anni (3).

Le donne anziane sono spesso escluse dalle indagini di screening (4,5) e poco presenti nei trials clinici, ricevono trattamenti meno intensi e sono frequentemente sotto-trattate rispetto alle più giovani. Tale atteggiamento non ha consentito di osservare la stessa riduzione di mortalità riportato nelle donne più giovani (6 -8).

Il 40 % delle donne anziane presenta almeno un fattore di comorbidità al momento della diagnosi: l'analisi del rapporto tra età, comorbidità e trattamento oncologico evidenzia comunque che la quasi totalità delle pazienti è in grado di tollerare senza eccessivi rischi un trattamento terapeutico idoneo alla presentazione del tumore (9).

Un corretto approccio diagnostico e terapeutico dovrebbe oggi prescindere dall'età anagrafica, ma piuttosto derivare da una valutazione multidisciplinare e multidimensionale che preveda una integrazione oncologica, internistico-geriatrica, sociale e psicologica (10,11). L'obiettivo deve essere quello di distinguere la cosiddetta "anziana-giovane" con esigenze clinico-terapeutiche, sociali e psicologiche analoghe alla donne più giovani, dalla "anziana-anziana" per la quale è indispensabile definire le modalità terapeutiche più idonee anche attraverso una visione multimodale.

### 4.2 DIAGNOSI e SCREENING

La diagnosi viene condotta mediante le stesse metodiche applicate per la donna giovane (mammografia + ecografia mammaria ± RM mammaria). La mammografia, sfruttando il contrasto derivante dal tessuto adiposo maggiormente rappresentato nella ghiandola in questa fascia di età, permette agevolmente la diagnosi di tumori anche di pochi millimetri. L'accuratezza diagnostica dell'esame clinico e della mammografia è molto elevata, prossima al 100%. L'esclusione delle "over 70" dalle campagne di screening, la minore informazione e attenzione sia delle donne stesse sia dei familiari e dei medici, porta ad un frequente riscontro di lesioni più avanzate. Ad oggi tuttavia non ci sono evidenze forti che supportino o sconsiglino di proseguire lo screening sistematico oltre i 70 anni. La Società Americana di Geriatria e la Consensus Conference Italiana consigliano che lo screening venga individualizzato secondo lo stato di salute generale di ogni singola donna piuttosto che rigidamente secondo linee guida legate all'età anagrafica (10,12).

### 4.3 TRATTAMENTO

Si dovrebbe sempre prevedere, come per le donne giovani, una pianificazione multidisciplinare del trattamento.

#### 4.3.1 Chirurgia

L'approccio terapeutico è in prima istanza di tipo chirurgico, per le forme tecnicamente operabili, se non esistono controindicazioni all'anestesia generale o alla sedazione profonda. Se le condizioni della paziente lo controindicano è d'obbligo ricorrere all'anestesia locale con la quale può essere eseguita una tumorectomia, una quadrantectomia e talvolta anche una mastectomia totale. Le indicazioni al trattamento del tumore primitivo e dei linfonodi ascellari sono sovrapponibili a quelle delle pazienti più giovani, ma devono tener conto della possibilità per la paziente, in caso di terapia conservativa, di poter accedere a un centro di radioterapia (13).

Rimane controversa l'indicazione alla linfectomia dopo positività del linfonodo sentinella (14,15).

Dopo sola chirurgia, senza RT adiuvante, il rischio di recidiva locale a 5 anni è del 25,9%. Nelle pazienti con lin-

fonodi positivi tale rischio aumenta fino al 41,1% (13-17).

#### 4.3.2 Radioterapia

Nella meta-analisi dell' Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (18), il trattamento radiante postoperatorio ha ridotto il rischio di recidiva locale e portato un beneficio in sopravvivenza, indipendentemente dall'età. Risultati di recenti studi (19-22) confermano il vantaggio offerto dalla RT nella riduzione del rischio di ricadute locali anche nelle pazienti anziane con basso rischio. Tuttavia il beneficio assoluto sulla sopravvivenza è limitato poiché questa è condizionata maggiormente da fattori di comorbidità. Si rende pertanto necessaria una attenta valutazione multifattoriale per identificare la strategia terapeutica ottimale, non essendo disponibili dati per estrapolare un sottogruppo di pazienti nel quale la RT possa essere sicuramente omessa (23).

Secondo il più recente aggiornamento delle Linee Guida NCCN (24) la somministrazione del boost, la cui efficacia rimane indubbia (25), è considerata opzionale in rapporto alla presentazione della neoplasia.

Nelle forme avanzate ad alto rischio dopo mastectomia radicale, come per le giovani, si pone l'indicazione al trattamento radioterapico. L'età avanzata, la maggiore presenza di co-morbidità di grado spesso anche severo e le difficoltà logistiche, ne riducono di fatto l'esecuzione a circa la metà delle pazienti candidate (26).

Sebbene di solito ben tollerato e senza complicanze tardive grazie alle moderne tecniche di irradiazione, il vero e principale inconveniente del trattamento radiante post-operatorio rimane il tempo necessario al suo completamento. Opzioni particolarmente vantaggiose per le pazienti anziane sono rappresentati dal trattamento della mammella in toto con frazionamenti non convenzionali (27, 28, 29,30) o dall'irradiazione parziale mammaria (31,32,33).

#### 4.3.3 Terapie Sistemiche Adjuvanti

La ormonoterapia con antiestrogeni e/o con inibitori delle aromatasi è la terapia adiuvante di scelta nella paziente anziana con recettori positivi.

La scelta dovrebbe prendere in considerazione i diversi effetti collaterali dei due gruppi di composti: aumentato rischio di carcinoma endometriale e di eventi tromboembolici per il tamoxifene; dolori osteo-articolari, ridotta mineralizzazione ossea e alterazioni dei lipidi circolanti con possibili eventi cardio-vascolari per gli inibitori delle aromatasi.

Nella malattia avanzata l'ormonoterapia primaria può trovare indicazione a scopo citoreducente pre-operatorio nelle pazienti ormonosensibili. Le esperienze sono limitate per numero ed esiguità del campione per poter trarre risultati significativi (34,35).

La scelta di un trattamento chemioterapico adiuvante, pur non potendo prescindere dall'età della paziente, deve essere basata sulle caratteristiche biologiche di aggressività della neoplasia e sulla stima del beneficio assoluto per ogni singola paziente, tenendo conto dell'aspettativa di vita, delle comorbidità e della tossicità del trattamento (36,37).

La sensibilità e gli effetti collaterali secondari della chemioterapia sono aumentati nella paziente anziana per una diminuzione della capacità di rigenerazione midollare e per un maggior rischio di infezione in caso di neutropenia. Inoltre la farmaco-cinetica e la farmaco-dinamica subiscono modificazioni. Tutto ciò contribuisce a limitarne l'impiego e comunque richiede una particolare attenzione in quanto è difficile prevedere quale sarà la tolleranza al trattamento.

Il trastuzumab dovrebbe essere proposto anche alle pazienti anziane ad alto rischio con c-erbB2 fortemente espresso in buone condizioni generali e senza controindicazioni cardiologiche (37).

Il timing di somministrazione della terapia sistemica e della integrazione con la radioterapia non differisce da quanto proposto per altre fasce d'età (36,37)

## BIBLIOGRAFIA

1. Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncology* 20: 135-143, 2006.
2. ISTAT. Demo: demografia in cifre. Dati anno 2009. [www.istat.it](http://www.istat.it)
3. Anderson WF, Reiner AS, Matsuno RK, et al. Shifting breast cancer trends in the United States. *J Clin Oncol* 25: 3923-3929, 2007.
4. Anderson WF, Matsuno RK, Sherman RE, et al. Estimating age-specific breast cancer risk: a descriptive tool to identify age interaction. *Cancer Causes Control*. 18:439-447, 2007
5. Anderson WF, Chen BE, Brinton LA, et al. Qualitative age interaction (or effect modification) suggest different cancer pathways for early-onset and late-onset breast cancer. *Cancer Causes Control* 18:1187-1198, 2007.
6. Dellapasqua S, Colleoni M, Castiglione M, et al. New criteria for selecting elderly patients for breast cancer adjuvant treatment studies. *Oncologist* 12:952-9, 2007.



7. Yood MU, Owusu C, Buist DS, et al Mortality impact of less-than-standard therapy in older breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 206: 66-75, 2008.
8. Enger SM, Thwin SS, Buist DS, et al . Breast cancer treatment of older woman in integrated health care setting. *J Clin Oncol* 24: 4369-70, 2006.
9. Harris EER, Hwang WT, Urtishak S, et al. The impact of comorbidities on outcome for elderly women treated with breast-conservation treatment for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70: 1453 -1459, 2008.
10. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, et al International Society of Geriatric Oncology. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 8: 1101-1115, 2007.
11. Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 25: 1824-1831, 2007.
12. Distante V, Ciatto S, Frigerio A, et al. Recommendations of a national italian consensus conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. *Epidemiol Prev*. 31:15-22, 2007.
13. Fentiman IS, van Zijl J, Karydas I, et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomized clinical trial EORTC 10850 comparing modified radical mastectomy with tumorectomy plus tamoxifen. *Eur J Cancer* 39: 300-308, 2003.
14. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF et al. International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first result of International Breast Cancer Study Group 10-93. *J Clin Oncol* 24:337-344, 2006.
15. Gennari R, Rotmensz N, Perego E et al. Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. *Surg Oncol* 13: 193-196, 2004.
16. Bernardi D, Errante D, Galligioni E et al. Treatment of breast cancer in older women. *Acta Oncol* 47:187-198, 2008.
17. Rao VS, Garimella V, Hwang M et al. Management of early breast cancer in the elderly. *Int J Cancer*. 120:1155-1160, 2007.
18. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 366:2087-2106, 2005.
19. SEER (2006) - Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER) Program (<http://www.seer.cancer.gov>) SEER\*Stat Data-base: Incidence-SEER 9 Regs Public-use, Nov 2004 sb (1973-2003) National Cancer Institute. DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer statistic Branch, released April 2006, based on November 2005 submission.
20. Smith BD ,Gross CP, Smith GL et al. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98:681- 690, 2006.
21. Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, et al. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 191:749-755, 2006.
22. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Cancer and Leukemia Group B; Radiation Therapy Oncology Group; Eastern Cooperative Oncology Group. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 351:971-977, 2004.
23. Scalliet PG, Kirkove C. Breast cancer in elderly women: can radiotherapy be omitted? *Eur J Cancer* 43:2264-2269, 2007.
24. NCCN 2009: Guidelines for Breast Cancer Updated.
25. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25:3259-3265, 2007.
26. Smith BD, Haffty BG, Smith GL, et al. Use of post-mastectomy radiotherapy in older women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 71: 98-106, 2008.
27. The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 9: 331-341, 2008.
28. The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 371: 1098-1107, 2008.
29. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94:1143-1150, 2002.



30. Marhin W, Wai E, Tyldesley S. Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:483-489, 2007.
31. Hannoun-Levi JM, Courdi A, Marsiglia H, et al. Breast cancer in the elderly women: is partial breast irradiation a good alternative? *Breast Cancer Res Treat* 81: 243-251, 2003.
32. Pawlik TM, Buchholz TA, Kuerer HM. The biologic rationale for and emerging role of accelerated partial breast irradiation for breast cancer. *J Am Coll Surg* 199:479-492, 2004.
33. Orecchia R, Fossati P. Partial breast irradiation: ready for routine? *Breast. Suppl* 2:S89-97, 2007.
34. Balducci L. Treating elderly patients with hormone sensitive breast cancer: What do the data show? *Cancer Treat Rev* 35: 47-56, 2009.
35. Muss HB, Biganzoli L, Sargent DJ, et al. Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision. *J Clin Oncol* 25:1870-1875, 2007.
36. Albrand G, Terret C. Early breast cancer in the elderly: assessment and management considerations. *Drugs Aging*. 25: 35-45, 2008.
37. Brunello A, Roma A, Falci C, et al. Chemotherapy and targeted agents for elderly women with advanced breast cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 3:187-201, 2008.

## Capitolo 5

# RADIOTERAPIA E RICOSTRUZIONE DOPO MASTECTOMIA

### 5.1 INTRODUZIONE

I progressi nel campo della chirurgia plastica e oncologica consentono oggi ad un numero sempre più elevato di pazienti di usufruire, dopo mastectomia, di una ricostruzione mammaria immediata (IBR), con un impatto positivo in termini sia economici (unico tempo di ospedalizzazione) che psicologici.

Parallelamente, l'ampliamento delle indicazioni alla RT post-mastectomia (1-3) rende di estrema attualità il problema dell'interferenza del trattamento radiante con il tipo di ricostruzione eseguita.

In passato, soprattutto in pazienti con malattia loco-regionale avanzata all'esordio, la ricostruzione immediata era ostacolata dal timore di un possibile mascheramento della recidiva locale, con conseguente ritardo nella diagnosi, e da difficoltà tecniche all'irradiazione della mammella ricostruita (4,5).

Queste problematiche sono oggi state in parte risolte dal miglioramento tecnologico sia in campo diagnostico che terapeutico: non sono state infatti documentate, nelle pazienti sottoposte a ricostruzione, differenze in termini di incidenza, sequenza temporale e caratteristiche cliniche della recidiva locale e a distanza. È stato inoltre dimostrato che la IBR non comporta ritardi nella somministrazione della chemioterapia (6-12).

È stato invece osservato che il trattamento radiante influisce sull'insorgenza delle complicanze e quindi sul risultato estetico, con i diversi tipi di procedure ricostruttive, indipendentemente dalla sequenza temporale con cui viene eseguito (13-18).

Secondo i dati della letteratura la ricostruzione mammaria immediata, qualunque sia la modalità utilizzata, non costituisce di per sé una controindicazione al trattamento radiante, la cui indicazione viene posta secondo la specifica situazione clinica (19); la paziente deve essere adeguatamente informata sui vantaggi dell'impiego della RT e sugli effetti collaterali a questa correlati.

### 5.2 TIPI DI RICOSTRUZIONE

Le opzioni chirurgiche consistono nell'utilizzo dei tessuti autologhi, principalmente lembo di muscolo grande dorsale e retto addominale (TRAM), degli espansori e delle protesi.

La ricostruzione con TRAM, procedura diventata comune a metà degli anni '80, viene effettuata con trasferimento nella regione mammaria di un lembo di muscolo retto addominale con tessuto adiposo ed estesa area di cute. Il lembo muscolare può essere libero o peduncolato.

La ricostruzione con lembo di grande dorsale rappresenta un'alternativa all'utilizzo del TRAM; questa procedura è meno frequente e nella maggior parte dei casi, per le caratteristiche intrinseche del lembo, è spesso necessario associare l'impianto di una protesi per ottenere un volume mammario adeguato.

La ricostruzione con posizionamento di protesi e/o espansore è realizzabile in presenza di buon trofismo del muscolo pettorale e sufficiente superficie cutanea.

Il posizionamento immediato di una protesi definitiva è attuabile solo in pazienti con mammelle di piccole dimensioni, per le quali non sia necessaria la distensione progressiva del piano muscolo-cutaneo.

L'uso degli espansori mammari prevede l'inserimento nella tasca chirurgica di un impianto a superficie testurizzata dotato di valvola che viene progressivamente aumentato di volume distendendo i tessuti muscolo-cutanei sovrastanti: ciò consente successivamente il posizionamento di una protesi di dimensioni più cospicue rispetto alla ricostruzione immediata con impianto definitivo.

### 5.3 RADIOTERAPIA DOPO RICOSTRUZIONE MAMMARIA

#### 5.3.1 Indicazioni al trattamento

Le indicazioni cliniche alla RT dopo ricostruzione sono le stesse del trattamento radiante dopo mastectomia, già indicate nel Capitolo 2.



### **5.3.2 Volumi bersaglio**

Le sedi da irradiare sono rappresentate dalla parete toracica, sede della mammella ricostruita, e/o stazioni linfonodali regionali secondo quanto indicato nel Capitolo 2.

### **5.3.3 Tecniche di irradiazione**

Le tecniche di irradiazione della mammella ricostruita non differiscono da quelle utilizzate per la RT dopo chirurgia conservativa, indicate nel Capitolo 7.

Nelle pazienti sottoposte a ricostruzione con espansore e/o protesi, il trattamento della parete toracica potrebbe risultare difficoltoso per il ripido cambiamento del profilo anatomico tra la regione sovra-sottoclaveare e il volume, spesso cospicuo, della mammella ricostruita. Questi fattori potrebbero determinare un aumento della irradiazione degli organi critici (cuore e polmone) (19). Inoltre, secondo alcuni autori, la presenza di espansore o protesi potrebbe rendere difficoltosa una corretta irradiazione con tecniche tradizionali, se sono necessarie giunzioni tra i diversi campi, quali ad es. regione mammaria e catena mammaria interna, con conseguente rischio di maggiore tossicità (20).

Dal punto di vista dosimetrico non sembrano riscontrarsi interferenze significative legate alla presenza della protesi o dell'espansore, tali da condizionare l'esecuzione della RT (21-23). D'altro canto, la RT può causare alterazioni di colore e indurimento di alcuni modelli (24).

In presenza di espansore con valvola, misurazioni della dose in vivo con dosimetri termoluminescenti o altre metodiche (25-27) hanno mostrato una modesta variazione della distribuzione della dose, accettabile e non condizionante il piano di cura.

### **5.3.4 Effetti collaterali e sequele tardive**

I dati riguardanti le complicanze della RT dopo IBR emergono da studi di tipo retrospettivo e/o retrospettivo controllato, caratterizzati quindi da basso livello di evidenza.

Fra i diversi fattori legati al trattamento (tipo di ricostruzione, intervallo di tempo tra chirurgia e RT, somministrazione di terapia sistemica, dose totale e boost, tecnica di irradiazione, energia impiegata ed utilizzo di bolus), l'unico significativamente predittivo di risultati meno favorevoli sembra essere il tipo di ricostruzione utilizzata: la procedura con espansore/protesi è, infatti, associata ad una maggior incidenza di complicanze tardive (30-70%), estrusione della protesi (24-35%), contrattura capsulare secondo Baker di grado III o IV (28-32) ad un conseguente peggior risultato estetico rispetto alla ricostruzione con tessuti autologhi (33). Il grado di soddisfazione delle pazienti irradiate non è risultato differente rispetto alle pazienti non irradiate (29).

Non sono riportate differenze significative nell'incidenza di complicazioni definite precoci (trombosi dei vasi, perdita parziale o totale del lembo, problemi di riparazione della ferita) tra pazienti sottoposte a ricostruzione con TRAM immediata o differita al termine della RT; il tasso di complicanze tardive (liponecrosi, perdita di volume e contrattura del lembo) è invece significativamente più alto nel gruppo che ha ricevuto una ricostruzione immediata (34).

Alcuni fattori sembrano essere associati ad una maggiore incidenza di complicazioni: la somministrazione di chemioterapia (30), il fumo, l'obesità, il diabete e le malattie vascolari periferiche (15,16,35).

L'età anziana (> 65 anni) sembra correlata ad un peggior risultato cosmetico e a complicanze più frequenti, senza rappresentare comunque un fattore limitante le procedure ricostruttive rispetto alle pazienti più giovani (36).

## **5.4 NIPPLE SPARING MASTECTOMY**

La mastectomia sottocutanea e la sua variante che consente la conservazione del complesso areola capezzolo (NAC) (Nipple Sparing Mastectomy) sono oggi considerate indicate nelle forme benigne e nella profilassi, ma anche in neoplasie in situ estese e nei piccoli tumori infiltranti multicentrici sebbene, in quest'ultimo caso, con pareri discordanti (37-40).

Le indicazioni alla radioterapia adiuvante sono limitate, in considerazione dello stadio iniziale della malattia e della radicalità della chirurgia e non differiscono comunque dalle indicazioni standard seguendone i principi oncologici.

Dopo una Nipple Sparing Mastectomy, supportata dalla negatività di biopsie random sottoareolari (40-42), alcuni Autori suggeriscono, al fine di minimizzare il rischio di ricaduta locale, l'irradiazione del tessuto mammario sottoareolare conservato per l'adeguata vascolarizzazione del NAC (38-42). Tale trattamento è tuttora in corso di validazione (43-49).

## BIBLIOGRAFIA

1. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 337: 949-955, 1997.
2. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337: 956-962, 1997.
3. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 353: 1641-1648, 1999.
4. Stylbo TM, Lewis MM, Carlson GW, et al. Immediate breast reconstruction for stage III breast cancer using transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flap. *Ann Surg Oncol* 3: 375-380, 1996.
5. Slavin SA, Love SM, Goldwyn RM. Recurrent breast cancer following immediate reconstruction with myocutaneous flaps. *Reconstr Surg* 93:1191-1204, 1994.
6. Sultan MR, Smith ML, Estabrook A. Immediate breast reconstruction in patients with locally advanced disease. *Ann Plast Surg* 38: 345-351, 1997.
7. Chagpar A, Langstein HN, Kronowitz SJ, et al. Treatment and outcome of patients with chest wall recurrence after mastectomy and breast reconstruction. *Am J Surg* 187: 164-169, 2004.
8. Kroll SS, Schusterman MA, Tadjalli HE et al. Risk of recurrence after treatment of early breast cancer with skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 4:193-197, 1997.
9. Kroll SS, Ames F, Singletary SE. The oncologic risk of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast. *Gynecol Obstetr* 172:12-20, 1991.
10. Schusterman MA, Kroll SS, Weldon ME. Immediate breast reconstruction: why the free TRAM over the conventional TRAM flap? *Plast Reconstr Surg* 90: 255-261, 1992.
11. Huang CJ, Hou MF, Lin SD et al et al. Comparison of local recurrence and distant metastases between breast cancer patients after postmastectomy radiotherapy with and without immediate TRAM flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 118:1079-1086, 2006.
12. Rozen WM, Ashton MW, Taylor GI et al. Defining the role for autologous breast reconstruction after mastectomy: social and oncologic implications. *Clin Breast Cancer* 8:134-142, 2008.
13. Evans GRD, Schusterman MA, Kroll SS, et al. Reconstruction and the radiated breast: is there a role for implants? *Plas Reconstr Surg* 96:1111-1118, 1995.
14. Victor SJ, Brown DM, Horwitz EM, et al. Treatment outcome with radiation therapy after breast augmentation or reconstruction in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* 82: 1303-1309, 1988.
15. Chawla AK, Kachnic LA, Taghian AG, et al. Radiotherapy and breast reconstruction: complications and cosmesis with TRAM versus tissue expander/implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:520-526, 2002.
16. William JK, Carlson GW, Bostwick J, et al. The effects of radiation treatment after TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 100; 1153-1160, 1997.
17. Tran NV, Evans GRD, Kroll SS, et al. Postoperative adjuvant irradiation: effects on transverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 106: 313-320, 2000.
18. Schuster RH, Kuske RR, Young VL, Finenberg B. Breast reconstruction in women treated with radiation therapy for breast cancer: cosmesis, complications, and tumor control. *Plas Reconstr Surg* 90: 445-452, 1992.
19. Buchholz TA, Strom EA, Perkins GH, McNeese MD. Controversies regarding the use of radiation after mastectomy in breast cancer. *The Oncologist* 7:539-546, 2002.
20. Motwani SB, Strom EA, Shechter NE et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66; 76-82, 2006.
21. Shankar RA, Nibhanupudy JR, Sridhar R, et al. Immediate breast reconstruction-impact on radiation management. *J Natl Med Assoc* 95:286-295, 2003.
22. Caffee HH, Mendenhall NP, Mendenhall WM, Bova FJ. Postoperative radiation and implants capsule contraction. *Ann Plas Surg* 20: 35-38, 1988.
23. Shedbalkar AR, Devata A, Padanilam T. A study effects of radiation on silicone prostheses. *Plast Reconstr Surg* 65:805-810, 1980.
24. McGinley PH, Powell WR, Bostwick J. Dosimetry of a silicone breast prosthesis. *Radiology* 135: 223-224, 1980.
25. Moni J, Graves-Ditman M, Cederna P et al. Dosimetry around metallic ports in tissue expanders in patients receiving postmastectomy radiation therapy: an ex vivo evaluation. *Med Phys* 29: 49-54, 2004.
26. Damast S, Beal K, Ballagrud A et al. Do metallic ports in tissue expanders affect postmastectomy radiation delivery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 305-310, 2006.

27. Thompson RCA, Morgan AM. Investigation into dosimetric effect of a Magna-Site tissue expander on post-mastectomy radiotherapy. *Med Phys* 32: 1640-1646, 2005.
28. Wong JS, Kaelin AH, Bishop KL, et al. Incidence of subsequent major corrective surgery after postmastectomy breast reconstruction and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 (Suppl. 2): 4-5, 2002.
29. Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, et al. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol* 49: 713-721, 2001.
30. Tallet AV, Salem N, Moutardier V, et al. Radiotherapy and immediate two-stage breast reconstruction with a tissue expander and implant: complications and aesthetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 136-142, 2003.
31. Vandeweyer E, Deraemaeker R. Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. *Plast Reconstr Surg* 106: 56-60, 2000.
32. Behranwala KA, Dua RS, Ross GM et al. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using biodimensional anatomical expander implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 59: 1043-1051, 2006.
33. Spear SL, Onyewu C. Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications. *Plas Reconstr Surg* 25: 930-942, 2000.
34. Tran NV, Chang DW, Gupta A, et al. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 108: 78-82, 2001.
35. Williams JK, Bostwick III J, Trimble Bried J, et al. TRAM flap breast reconstruction after radiation treatment. *Ann Surg* 221:756-766, 1995.
36. Lipa JE, Youssef AA, Kuerer HM, et al. Breast reconstruction in older women: advantages of autogenous tissue. *Plast Reconstr Surg* 111:1110-1121, 2003.
37. Patani N, Mokbel K. Oncological and aesthetic considerations of skin-sparing mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 111:391-403, 2008.
38. Cense HA, Rutgers EJ, Lopes Cardozo M et al. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a viable option? *Eur J Surg Oncol.* 27:521-526, 2001.
39. Cunnick GH, Mokbel K. Skin-sparing mastectomy. *Am J Surg* 188:78-84, 2004.
40. Gerber B secondo e terzo nome et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 238: 120-127, 2003.
41. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R et al. The nipple-sparing mastectomy: early results of a feasibility study of a new application of perioperative radioterapy (ELIOT) in the treatment of breast cancer when mastectomy is indicated. *Tumori* 89: 288-291, 2003.
42. Petit JY, Veronesi U, Luini A et al. When mastectomy becomes inevitable: the nipple-sparing approach. *The Breast* 14:527-531, 2005.
43. Lagios MD, Gates EA, Westdahl PR et al. A guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer. A study of 149 consecutive mastectomies using a serial subgross and correlated radiographic technique. *Am J Surg* 138:135-141,1979.
44. Laronga C, Kemp B, Johnston D et al. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 6: 609-613, 1999.
45. Simmons RM, Hollenbeck ST, Latrenta GS. Areola-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 51:547-551, 2003.
46. Simmons RM, Hollenbeck ST, Latrenta GS. Two-year follow-up of areola-sparing mastectomy with immediate reconstruction. *Am J Surg* 188:403-406, 2004.
47. Simmons RM, Brennan M, Christos P et al. Analysis of nipple/areola involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol.* 9:165-168,2002.
48. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): a new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 96: 47-51, 2006.
49. Petit JY, Veronesi U, Rey P et al. Nipple-sparing mastectomy: risk of nipple-areolar recurrences in a series of 579 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 114: 97-101, 2008.

## Capitolo 6

### SITUAZIONI PARTICOLARI

#### 6.1 NEOPLASIE MESENCHIMALI

Le neoplasie mesenchimali maligne rappresentano l'1% dei tumori maligni della mammella e sono descritte in tutte le fasce d'età, con un picco di incidenza tra la quarta e la quinta decade (1). La mancanza di studi clinici prospettici controllati rende difficoltoso codificarne l'iter diagnostico-terapeutico, che è supportato da dati desunti da osservazioni retrospettive. La diagnosi è molto spesso occasionale dopo escissione di una tumefazione con caratteristiche cliniche talora benigne.

Al riscontro di neoformazioni sospette per sarcoma mammario è raccomandata l'effettuazione di core-biopsy per la diagnosi istologica preoperatoria (1).

Mammografia, ecografia e RM spesso non evidenziano quadri patognomonic (2).

I sarcomi primitivi della mammella possono metastatizzare a livello del polmone, del fegato e delle ossa, meno frequentemente al sistema nervoso centrale, alla cute e ai tessuti sottocutanei (3): la stadiazione della malattia prevede quindi TC del torace e dell'addome, scintigrafia ossea e, in casi selezionati, PET (4).

Per la rarità della patologia e la complessità del suo trattamento non si può prescindere da una discussione multidisciplinare dei singoli casi e si suggerisce la condivisione terapeutica con centri di riferimento.

Considerata l'eterogeneità dei comportamenti biologici di queste neoplasie, si rende necessario distinguere l'approccio terapeutico in base alle diverse istologie.

##### 6.1.1 Tumore Filloide

I tumori filloidi sono neoplasie rare (0.3-2.5% dei tumori mammari) (5,6), costituite da una componente mista epiteliale e connettivale (7) e sono classificabili in forme benigne, borderline e maligne in base all'aspetto istologico della componente stromale. L'aspetto mammografico è spesso aspecifico: il filloide maligno può presentarsi come un'immagine a margini ben definiti, occasionalmente circondata da alone perilesionale determinato dalla compressione della malattia sui tessuti mammari sani (8).

La storia naturale è variabile e spesso imprevedibile per l'eterogeneità delle presentazioni. Circa l'80% dei tumori filloidi maligni si presenta come malattia localizzata, mentre l'interessamento linfonodale o l'estensione diretta della neoplasia ai tessuti adiacenti si verifica in circa il 5-8% dei casi (5, 9). Le ricadute locali (7.5-14 %), sono correlate a diversi fattori: età della paziente, dimensioni della neoplasia, tipo di approccio chirurgico, stato dei margini di resezione, classificazione istologica, attività mitotica (7,10,11). La metastatizzazione a distanza si osserva in meno del 5% dei casi, riguarda soprattutto le forme maligne ad esordio locoregionale (5) e si manifesta principalmente a livello di polmone, osso e fegato (11). Il rischio di diffusione a distanza è correlato alla cellularità e all'atipia dello stroma, all'attività mitotica e alle dimensioni della neoplasia (7).

Per le forme maligne la sopravvivenza causa specifica varia dal 91% a 5 anni all'89% a 15 anni (12).

Il trattamento fondamentale è la chirurgia. Recenti studi hanno evidenziato che la chirurgia conservativa sembra equivalente alla mastectomia totale sia in termini di controllo locale che di ripresa a distanza (9,13,14), ma appare fondamentale l'escissione completa con margini di resezione liberi da malattia, ampi almeno 1-2 cm (15-17).

La mastectomia, eventualmente supportata da metodiche ricostruttive, è indicata nelle forme maligne o benigne voluminose e necessaria quando la radicalizzazione di margini di resezione positivi non sia ottenibile con chirurgia conservativa.

Dato l'eccezionale riscontro di metastasi linfonodali, in assenza di evidenza clinica, non è raccomandata la dissezione ascellare (9,18).

L'indicazione a RT e chemioterapia adiuvanti per le forme borderline e maligne, viene estrapolata da casistiche numericamente limitate, eterogenee per tipologia e modalità di somministrazione dei trattamenti. Non è del tutto definito il ruolo della RT dopo chirurgia conservativa (19): potrebbe, pertanto, essere considerata nei casi con neoplasia voluminosa, ad alto grado di malignità, con caratteristiche istologiche sfavorevoli, soprattutto nelle pazienti più giovani (19,20).

Non vi sono dati che confermino l'indicazione alla terapia sistemica (21).

Il trattamento della ricaduta locale consiste in una escissione ampia, fino ad ottenere margini negativi. Non sono

disponibili dati certi relativi alla RT associata a chirurgia o come trattamento esclusivo per il trattamento delle recidive locali (17).

### 6.1.2 Angiosarcoma

In questo paragrafo verrà considerata solo la forma primitiva, mentre la secondaria verrà descritta nel capitolo 10, relativo alla tossicità

L'angiosarcoma primitivo della mammella è una rara neoplasia maligna (0.05 % dei tumori mammari) (3), ad insorgenza sporadica nella fascia di età più frequentemente compresa tra i 30-40 anni (22).

La neoplasia si presenta generalmente come una voluminosa massa palpabile in rapido accrescimento, a limiti non definiti, di colorito rossobluastro, coerentemente con la natura vascolare della lesione; sono talvolta apprezzabili noduli superficiali (22,23).

L'aspetto mammografico è aspecifico e nel 33% dei casi la mammografia non è risolutiva. L'ecografia documenta diffuse aree ipo-iperecogene, ipervascolarizzate, mentre la risonanza magnetica può essere utile per la definizione dimensionale (24).

L'angiosarcoma è il sarcoma mammario a prognosi più sfavorevole (25); spesso la malattia si presenta in forma localmente avanzata con disseminazione sistemica già alla diagnosi, rendendo difficoltosa la chirurgia e l'intera strategia terapeutica.

Le sedi di metastatizzazione a distanza sono rappresentate da polmone, scheletro e fegato. Più raramente sono osservate localizzazioni secondarie alla mammella controlaterale, alla cute, al sistema nervoso centrale (22). I fattori prognostici ritenuti più importanti sono le dimensioni ( $> 0 < 4$  cm) e il grado di differenziazione della neoplasia (22,26). Le pazienti con malattia G1 hanno intervalli liberi da recidiva fino a 15 anni con DFS stimata a 5 aa del 76% (22), mentre per le lesioni G3 la media è di 15 mesi, con DFS stimata a 5 aa del 15% e con una sopravvivenza mediana di 1-2 anni (22, 26, 27).

L'intervento generalmente indicato è la mastectomia semplice (22), mentre la mastectomia radicale viene riservata ai casi con coinvolgimento della fascia e dei muscoli pettorali (28).

La chirurgia conservativa, seguita da RT, potrebbe essere presa in considerazione solo per piccole lesioni G1 (3).

La dissezione ascellare non è indicata, in quanto l'interessamento linfonodale è raro (28).

Data la tendenza alla recidività locale (50% dei casi) (23) e sistemica, la RT postmastectomia e la chemioterapia adiuvante (con schemi contenenti derivati antraciclinici, ifosfamide, gemcitabina e taxani), sono suggerite da alcuni autori, particolarmente nelle situazioni ad alto rischio (malattia multifocale, chirurgia marginale, coinvolgimento della cute e della parete toracica e/o presenza di linfonodi metastatici) (23,26,27). Trattamenti individualizzati chemio-radioterapici preoperatori possono essere proposti, dopo valutazione multidisciplinare, in neoplasie ulcerate o estesamente infiltranti la parete toracica che non consentano un immediato approccio chirurgico (28).

### 6.1.3. Altri Sarcomi

La prognosi dei sarcomi mammari (liposarcomi, leiomiomasarcomi, fibrosarcomi, rabdomiosarcomi, ed altri rari isotipi) non differisce da quella di analoghe neoplasie insorte in altri distretti corporei, con sopravvivenza globale a 5 anni del 50-66%. La sopravvivenza libera da malattia varia dal 33% al 52% a 5 anni, con riscontro della maggior parte delle ricadute entro i primi 15 mesi (1).

La dimensione della neoplasia e il grading istologico sono fattori prognostici importanti, utili anche ai fini dei programmi terapeutici (27).

Non c'è unanime consenso nel definire il trattamento ottimale, anche se la chirurgia radicale senza dissezione ascellare sembra essere il trattamento standard, con sopravvivenza libera da malattia variabile dal 44% al 74% a 5 anni (14). Interventi conservativi dovrebbero essere riservati pertanto a neoplasie di piccole dimensioni, a basso grado, reseccabili con margini di resezione negativi (27).

La RT può migliorare il controllo locale per neoplasie voluminose, ad alto grado e per i pochi casi selezionati operati conservativamente (29,30). Non vi è unanime consenso sul ruolo della chemioterapia e sul suo impatto sulla sopravvivenza (30); il trattamento sistemico potrebbe essere pertanto proposto, analogamente ai casi di sarcomi riscontrati in altri distretti corporei, alle pazienti con neoplasie di dimensioni maggiori a 5 cm e/o ad alto grado (25). I farmaci ritenuti più attivi sono la doxorubicina, l'ifosfamide (1,22).

## BIBLIOGRAFIA

1. Lum YW, Jacobs L. Primary breast sarcoma. Surg Clin North Am 88: 559-570, 2008
2. Pencavel TD, Hayes A. Breast sarcoma, Int J Surgery 7: 20-23, 2009



3. Adem C, Reynolds C, Ingle JN, et al. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of literature. *Br J Cancer*. 91: 237-241, 2004.
4. Bakheet SM, Powe J, Ezzat A et al. F-18 FDG whole-body positron emission tomography scan in primary breast sarcoma. *Clin Nucl Med* 23: 604-608, 1998.
5. Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR et al. Malignant phyllodes tumors: a review of 752 cases. *Am Surg* 73: 967-969, 2007.
6. Katsolis CD, Fahandides E, Agurigakis C et al.. Cystosarcoma phyllodes of the breast. *Int Surg* 75:162-165, 1990.
7. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol*. 9: 185-194, 2005.
8. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumors of the breast: a study of 84 cases. *Breast* 16: 27-37, 2007.
9. Petrek JA Diseases of the breast, 2nd ed, Edited by JR Harris, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
10. Sotheran W, Domjan J, Jeffrey M et al. *Ann R Coll Surg Engl*. Phyllodes tumours of the breast—a retrospective study from 1982-2000 of 50 cases in Portsmouth. 87:339-344, 2005.
11. Taira N, Takabatake D, Aogi K et al. Phyllodes tumor of the breast : stromal overgrowth and histological classification are useful prognosis-predictive factors for local recurrence in patients with a positive surgical margin. *Jpn J Clin Oncol*. 37: 730-736, 2007.
12. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD et al. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer*. 107:2127-2133, 2006.
13. Cheng S, Chang YLiu T et al Phyllodes tumor of the breast : the challenge persist. *World J Surg* 30:1414-1421, 2006.
14. Ben Hassouna J, Damak T, Gamoudi A et al. Phyllodes tumor of the breast: A case of 106 patients. *Am J Surg* . 192:141-147, 2006.
15. Confavreux C, Lurkin A, Mitton N et al. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast – A retrospective study *European Journal of Cancer* 42 : 2715-2721, 2006.
16. Kaporis I, Nasiri N, A'Hern R, et al. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *Eur J Surg Oncol* 27:723–730, 2001.
17. NCCN 2009: Guidelines for Breast Cancer Updated.
18. Niezabitoski A, Lackowska B, Rys J, et al. Prognostic evaluation of proliferative activity and DNA content in the phyllodes tumor of the breast: Immunohistochemical and flow cytometric study of 118 cases. *Breast Cancer Res Treat* 65:77–85, 2001.
19. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 89:1502-11 2000.
20. Belkacemi Y, Bousquet G, Marsiglia H et al. Phyllodes tumour of the breast *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70: 492-500, 2008.
21. Morales-Vásquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, et al.. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast J* 13:551-556, 2007.
22. Glazebrook KN, Magut MJ, Reynolds C. Angiosarcoma of the breast. *AJR* 190:533-538, 2008
23. Yang WT, Hennessy BT, Dryden MJ, et al. Mammary angiosarcomas: imaging findings in 24 patients. *Radiology* 242: 725-734, 2007.
24. Sher T, Hennessy BT, Valero V, et al. Primary angiosarcoma of the breast. *Cancer* 110: 173-178, 2007.
25. Zelek L, Llombart-Cussac A, Terrier P, et al. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 21:2583–2588, 2003.
26. Wang ZS, Zhan N, Xiong CL, et al. Primary epithelioid angiosarcoma of the male breast report of a case. *Surg Today* 37: 782-786, 2007.
27. McGowan TS, Cummings BJ, O'Sullivan B, et al An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 46:383-390, 2000.
28. Tiwary ST, Singh MK, Prasad R, et al. Primary angiosarcoma of the breast. *Surgery*. 141: 821-822, 2007.
29. Johnstone PA, Pierce LJ, Merino MJ, et al. Primary soft tissue sarcomas of the breast: loco-regional control with postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 671-675 1993.
30. Gutman H, Pollock RE, Ross MI, et al: Sarcoma of the breast: Implications for extent of therapy: The M.D. Anderson experience. *Surgery* 116:505-509, 1994.

## 6.2 IL CARCINOMA DELLA MAMMELLA MASCHILE

Il carcinoma mammario maschile è raro e rappresenta meno dell'1% di tutti i carcinomi della mammella. Il tasso di incidenza in Italia e nel mondo occidentale è di circa 1 caso su 100.000 (1) e la neoplasia si osserva prevalentemente in pazienti di età media tra i 60 e i 65 anni (2). Il riscontro può essere ritardato per la rarità della patologia; spesso si tratta di forme più avanzate alla diagnosi e di conseguenza la mortalità può essere più elevata rispetto alla patologia analoga della donna, anche se la storia naturale ed i fattori prognostici non differiscono nei due sessi (3).

L'eziologia è controversa e probabilmente multifattoriale. Sono stati individuati diversi fattori di rischio: alterato metabolismo ormonale con aumento del tasso estrogenico, patologie del testicolo, sindrome di Klinefelter, cirrosi epatica, obesità, assunzione esogena di estrogeni, ginecomastia e un pregresso trattamento radiante su volumi toracici. Il rischio di sviluppare neoplasie mammarie in portatori di mutazione del gene BRCA2 è 80-100 volte più elevato che nel resto della popolazione (3-5), mentre non sembra esserci correlazione con il gene BRCA1.

L'istologia più frequente è quella duttale infiltrante, l'incidenza del carcinoma papillare è più elevata che nella donna, mentre raro è il carcinoma lobulare. Secondo alcuni Autori sono più frequenti casi con recettori ormonali positivi (6).

Per l'anatomia della mammella la maggior parte dei pazienti presenta alla diagnosi una massa centrale, non dolente, fissa con frequente interessamento ed ulcerazione del capezzolo (7). Le procedure diagnostiche sono le stesse utilizzate per le neoplasie femminili (8).

I dati relativi al trattamento non sono desumibili da studi randomizzati, bensì da valutazioni retrospettive, vista la rarità della patologia. Se la neoplasia è operabile, l'intervento di elezione è la mastectomia, poiché la ridotta dimensione della mammella e la frequente localizzazione retroareolare, con conseguente interessamento del capezzolo, rendono difficoltosa la chirurgia conservativa. A giudizio clinico la valutazione di interessamento linfonodale ascellare può essere limitata alla sola biopsia del linfonodo sentinella (9,10).

L'irradiazione post chirurgica va effettuata nei rari casi sottoposti a chirurgia conservativa e, dopo mastectomia, nelle situazioni ad alto rischio di ricaduta locale (11). Le indicazioni alla RT e le tecniche di trattamento sono analoghe a quelle per la patologia femminile (12,13) (vedi capitolo 7).

Il trattamento sistemico viene consigliato in base alle caratteristiche prognostiche della malattia, all'età e allo stato recettoriale (14-16).

Nelle forme localmente avanzate il trattamento sistemico può precedere la chirurgia e l'irradiazione.

### Bibliografia

1. Kamila C, Jenny B, Per H et al. How to treat male breast cancer. *Breast* 16 (Supp. 2):147-154, 2007.
2. English JC, Middleton C, Patterson JW et al. Cancer of the male breast. *Int J Dermatol* 39:881-886, 2000.
3. Ottini L, Masala G, D'Amico C et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. *Cancer Res* 63:342-347, 2003.
4. Thompson D, Easton D; Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 68:410-419, 2001.
5. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 22:735-742, 2004.
6. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU et al. Breast carcinoma in men: a population based study. *Cancer* 101:51-57, 2004.
7. Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M et al. Male breast cancer in the veterans affairs population: a comparative analysis. *Cancer* 109:1471-1477, 2007.
8. Marchal F, Salou M, Marchal C et al. Men with breast cancer have same disease-specific and event-free survival as women. *Ann Surg Oncol* 16: 972-978, 2009.
9. Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS et al. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol* 86:74-77, 2004.
10. Goyal A, Horgan K, Kissin M et al. ALMANAC Trialists Group. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 30:480-483, 2004.
11. Agrawal A, Ayantunden AA, Rampaul R et al. Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat* 103:11-21, 2007.
12. Csillag C. Radiotherapy after mastectomy more common in men. *Lancet Oncol* 6:547, 2005.
13. Zabel A, Milker-Zabel S, Zuna I et al. External beam radiotherapy in the treatment of male breast carcinoma: patterns of failure in a single institute experience. *Tumori* 91: 151-155, 2005.
14. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer*

- 104:2359-2364, 2005.
15. Pant K, Dutta U. Understanding management of male breast cancer: a critical review. *Med Oncol* 25:294-298, 2008.
16. Hayes TG. Pharmacologic treatment of male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Aug 27. [Epub ahead of print]

## 6.3 CARCINOMA MAMMARIO E GRAVIDANZA

### 6.3.1 Carcinoma mammario insorto durante la gravidanza

#### 6.3.1.1 Introduzione

La diagnosi di carcinoma della mammella durante la gravidanza rappresenta un evento raro, di profondo impatto psicologico sulla vita della paziente, della sua famiglia e del medico e che comporta anche risvolti di tipo etico e confessionale. Per le tossicità attese dai diversi trattamenti, non è sempre possibile ottenere il massimo beneficio per la paziente ed il minimo danno per il feto ed è necessaria una precisa conoscenza dei dati della letteratura e dei fenomeni biologici coinvolti. La decisione della paziente va sempre rispettata, senza facili e gratuiti giudizi, ma è necessaria un'adeguata attività di counselling. Qualora la paziente decidesse di portare a termine la gravidanza, solo una stretta collaborazione multidisciplinare e un'attenta valutazione di tutte le opzioni terapeutiche sono in grado di assicurare una strategia ottimale di trattamento per la madre senza compromettere la salute del nascituro (1).

Il carcinoma mammario rappresenta la seconda neoplasia in ordine di frequenza durante la gravidanza dopo i tumori della sfera ginecologica. Se ne stima l'incidenza in circa un caso ogni mille gravidanze ed è responsabile di 1/3 delle morti materne durante la gestazione (2,3). Generalmente la malattia viene diagnosticata tardivamente, si presenta in fase avanzata e con caratteristiche biologiche di elevata aggressività (grading elevato e negatività recettoriale) (4). Non sono disponibili dati univoci in merito agli esami diagnostici e alle terapie più adeguate. Il trattamento proposto può variare in base all'aggressività del tumore e al rischio accettato per la madre e per il nascituro.

Dalle esperienze della letteratura si evince che, a parte qualche limitazione, in generale chirurgia e chemioterapia possono essere effettuate durante la gravidanza preferibilmente nel corso del secondo e terzo trimestre, mentre la radioterapia, la terapia ormonale e quella a base di anticorpi monoclonali andrebbero somministrate dopo il parto (3, 5).

#### 6.3.1.2 Esposizione alle radiazioni ionizzanti: rischio correlato alla dose e al tempo di somministrazione

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti durante la gravidanza può comportare difetti congeniti quantificabili già alla dose di 100 mGy: al di sopra di essa gli effetti deterministici sono abbastanza probabili. A dosi inferiori a questa soglia sono invece possibili gli effetti stocastici, anche se improbabili. I rischi sono legati alla teratogenicità, alla morte intrauterina, al danno genetico e al potenziale oncogenico delle radiazioni ionizzanti. In particolare, secondo le indicazioni dell'International Commission on Radiological Protection (6), nel primo trimestre esiste una soglia di 100-200 mGy di rischio per problemi di impianto, malformazioni fetali, danni al sistema nervoso centrale (microcefalia e ritardo mentale), alterazioni cardiache o morte intrauterina; tali dosi possono inoltre determinare ritardo dell'accrescimento. Inoltre il rischio di aborto spontaneo nel primo trimestre di gravidanza aumenta dallo 0,1% all'1% (7).

Il sistema nervoso centrale è particolarmente sensibile tra l'8° e la 15° settimana, ma un ritardo mentale si può verificare anche per esposizioni fino alla 25° settimana.

La morte fetale può verificarsi quando l'esposizione avviene nella fase pre-impianto, entro i 9 giorni dal concepimento, mentre le malformazioni radio-indotte si sviluppano generalmente se l'irradiazione avviene nella fase dell'organogenesi, dai 15 ai 90 giorni dopo il concepimento (8).

Il rischio di sviluppare malattie genetiche dopo esposizione intrauterina è relativamente basso, in quanto al momento non è dimostrata la possibilità di mutazioni radio indotte di geni trasmissibili. Viceversa, tale rischio, dopo esposizioni a dose di 10 mGy, è stimato dell'ordine di 0,012-0,099% nelle generazioni future.

L'induzione di neoplasie, in particolare della serie ematologica, dopo esposizione alle radiazioni rappresenta un dato reale: secondo l'Oxford Survey of Childhood Cancer (9, 10), pur con i limiti legati alla metodologia di raccolta dei dati, basata su interviste alle mamme, il rischio relativo di sviluppare una leucemia nel nascituro prima dei 10 anni di età viene stimato 1,92 in donne che hanno ricevuto un'irradiazione addominale di tipo diagnostico verso 1,19 per quelle non irradiate. L'aumento del coefficiente di rischio assoluto sotto i 15 anni dopo esposizione a basse dosi di radiazioni intrauterine è dello 0,006% per mGy (non esiste una dose soglia al di sotto della quale il rischio non aumenti e questo effetto è maggiormente evidente nel primo trimestre) e per l'intera durata della vita questo rischio continua ad essere di circa 0,015% per mGy.



Direttamente correlati alla tossicità indotta da radiazioni risultano lo stadio di sviluppo fetale, la dose totale, l'intensità e la distribuzione della stessa, in particolare la distanza del campo di irradiazione dal feto (11). La dose diminuisce in modo approssimativamente esponenziale con la distanza e la sua distribuzione al di fuori del campo può variare ampiamente, rendendo necessarie adeguate misure dosimetriche.

Alla dose terapeutica di 50 Gy, la dose stimata al feto varia dai 0,039 ai 0,15 Gy nel primo trimestre fino a 2 Gy verso la fine della gravidanza, periodo in cui l'utero risale anatomicamente al di sotto del diaframma (4, 12). Questa dose viene considerata pericolosa per il feto, anche nel terzo trimestre: l'uso di adeguati schermi è in grado di ridurla di circa il 50%, mantenendola comunque ancora a livelli considerati a rischio.

Sebbene non vi sia unanime consenso e alcuni autori presentino dati su bambini nati sani dopo irradiazione con dosi significative (0,039 Gy al primo trimestre; 0,14-0,18 Gy al terzo trimestre) (13), la maggior parte delle fonti bibliografiche considera la gravidanza, in ogni epoca gestazionale, una controindicazione assoluta al trattamento radiante.

### 6.3.1.3 Indicazioni al trattamento radiante in pazienti operate per carcinoma mammario in gravidanza

Le indicazioni alla radioterapia complementare non variano dai consueti standard condivisi.

Come già anticipato, i problemi specifici derivano dallo stato di gravidanza e dalle potenziali tossicità attese.

Nel primo trimestre, la mastectomia con dissezione ascellare costituisce tradizionalmente il trattamento di scelta anche negli stadi iniziali di malattia, perché elimina la necessità della radioterapia complementare. Qualora dopo chirurgia demolitiva si ravveda un'indicazione all'irradiazione, questa dovrebbe essere posticipata a parto espletato. Il primo trimestre rimane comunque un periodo critico anche per la chirurgia, a causa dell'aumento del tasso di aborti spontanei (14). La biopsia del linfonodo sentinella identificato mediante l'inoculazione di radioisotopo sembra essere attuabile in considerazione della bassa dose al feto, tale da non aumentare significativamente il rischio di morte prenatale, malformazioni o deficit mentali. (15-17).

Nelle pazienti in cui la neoplasia viene diagnosticata alla fine del secondo o nel terzo trimestre può essere proposta una chirurgia conservativa seguita da radioterapia sull'intera ghiandola mammaria, da effettuarsi dopo il parto, che può essere eventualmente anticipato non appena vi siano idonee condizioni di maturazione respiratoria per il bambino.

Esistono recenti esperienze di letteratura che documentano la possibilità di ridurre la dose al feto nel range dell'accettabilità clinica con l'utilizzo di tecniche conformate (18), schermi sull'addome, diversa distribuzione dei fasci ed eccezionalmente impiego dell'irradiazione parziale della mammella (13, 19).

Ogni decisione richiede un'adeguata preparazione del team specialistico che assiste la paziente e la necessità di tener conto di risvolti medici, legali ed etici (6, 20).

### 6.3.2 Gravidanza in paziente trattata in precedenza per neoplasia mammaria

La possibile disfunzione ovarica indotta dalla chemioterapia adiuvante può rendere difficoltoso il realizzarsi di una gravidanza (21). Solo il 10% delle donne trattate per neoplasia mammaria concepisce e complessivamente si riscontra in questa popolazione la metà delle maternità registrate nella popolazione sana di analoga età (22). La gravidanza non sembra influenzare negativamente la prognosi (22). Generalmente si consiglia di dilazionare il concepimento fino ad almeno due anni dal termine dei trattamenti: non è noto quale sia il tempo ottimale, ma si considera che il maggior rischio di ricaduta si riscontri entro tale limite (23).

L'allattamento, che può essere reso problematico dalla precedente radioterapia, non aumenta il rischio di ripresa di malattia o di una eventuale comparsa di neoplasia nel bambino allattato (23).

## BIBLIOGRAFIA

1. Cinieri S, Peccatori F, Burlizzi S et al. La gestione del carcinoma mammario in gravidanza: curare la mamma tutelando il nascituro. Riv. It. Ost. Gin. 14: 688-693, 2007.
2. Orecchia R, Lucignani G, Tosi G et al. Prenatal irradiation and pregnancy: the effects of diagnostic imaging and radiation therapy. Recent Results Cancer Res. 178: 3-20, 2008.
3. Aguilera C, Gimeno V. Risk of ionizing radiations in pregnancy. Med Clin (Barc) 131: 631-632, 2008.
4. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast Cancer in Pregnancy: A Literature Review. Arch Surg. 138: 91-98, 2003.
5. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. Lancet Oncol. 6:328-333, 2005.
6. International Commission on Radiological Protection, Pregnancy and Medical Radiation, ICRP Publication 84, Pergamon Press, Oxford and New York, 2000
7. Wakeford R. The risk of childhood cancer from intrauterine and preconceptional exposure to ionizing radiation. Environ Health Perspect, 103: 1018-1025, 1995.
8. Fajdic J, Gotovac N, Hrgovic Z et al. Diagnosis and therapy of gestational breast cancer: A review. Adv in Med

- Sciences, 53: 167-171, 2008.
9. Bithell JF, Stewart AM. Prenatal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. *Br J Cancer*. 31: 271-287, 1975.
  10. Kneale GW, Stewart AM. Prenatal x-rays and cancers: further tests of data from the Oxford Survey of Childhood cancers. *Health Phys*, 51:369-376, 1986.
  11. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treatment Reviews*, *Cancer Treat Rev*. 34:302-312, 2008.
  12. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg*. 194: 143-146, 2001.
  13. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E et al. Breast cancer during pregnancy: A mini-review. *Eur J Surg Oncol*. 34:837-843, 2008
  14. Miriam S, Bauerfeind I, Untch M. Breast cancer and pregnancy: challenges of chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 67:196-203, 2008.
  15. Keleher A, Wendt R 3rd, Delpassand E et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J*. 2004 10:492-495, 2004
  16. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol*, 15:1348-1351, 2004.
  17. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, et al Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 31: 232-236, 2005.
  18. Sharma DS, Jalali R, Tambe CM et al Effect of tertiary multileaf collimator (MLC) on foetal dose during three-dimensional conformal radiation therapy (3DCRT) of a brain tumour during pregnancy. *Radiother Oncol*. 70: 49-54, 2004.
  19. Galimberti V, Ciocca M, Leonardi MC et al. Is electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) safe in pregnant women with early breast cancer? In vivo dosimetry to assess fetal dose. *Ann Surg Oncol*. 16:100-105, 2009.
  20. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group N° 36. *Med Phys* 22: 63-82, 1995.
  21. Oktem O, Oktay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 110: 2222-2229, 2007
  22. Ives A, Saunders C, Bulsara M et al. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ*. 334:194, 2007.
  23. Hickey M, Peate M, Saunders CM et al. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update*. 15:323-339, 2009.



## Capitolo 7

# RADIOTERAPIA

Per la stesura di questo capitolo ci si è riferiti alle indicazioni e alla nomenclatura dei documenti ICRU 29, ICRU 50, e ICRU 62 (1-3).

### 7.1 DEFINIZIONI E GLOSSARIO

**Gross Tumor Volume (GTV):** è la malattia macroscopicamente evidenziabile, riferibile al tumore primario (GTV primary) e alle stazioni linfonodali metastatiche (GTV nodal) o ad altre metastasi (GTV M). Non è possibile identificarlo dopo intervento chirurgico.

**Clinical Target Volume (CTV):** è il tessuto che comprende il GTV e la malattia subclinica.

GTV e CTV sono concetti clinici.

**Planning Target Volume (PTV):** è un concetto geometrico utile per pianificare il trattamento e identificare i campi ottimali per assicurare che la dose prescritta sia somministrata al CTV. Il PTV consiste nel CTV a cui siano aggiunti margini adeguati: internal margin e set-up margin.

**Internal Margin (IM):** è il margine da aggiungere al CTV per compensare i movimenti fisiologici e le modificazioni in dimensioni, forma e posizione del CTV durante la terapia.

**Set-up Margin (SM):** è il margine da considerare per compensare le incertezze relative al posizionamento legate a fattori tecnici variabili (tecnica di trattamento adottata, incertezza geometrica del trattamento e caratteristiche dell'unità di trattamento impiegata).

**Organs at Risk (OR):** sono i tessuti normali la cui sensibilità alle radiazioni può influenzare la pianificazione del trattamento e/o la dose prescritta.

**Punto ICRU:** è il punto di riferimento a cui viene generalmente prescritta e normalizzata la dose. Esso è scelto seguendo alcuni criteri generali:

- la dose al punto deve essere clinicamente significativa per l'intero PTV
- il punto dovrebbe essere definito senza ambiguità
- il punto dovrebbe essere collocato ove la dose possa essere accuratamente determinata e non siano presenti elevati gradienti di dose.

**Central lung distance (CLD):** è la distanza del profilo polmonare dal bordo mediale del campo di trattamento, sul piano centrale, determinato sulla proiezione beam's eye view (BEV). Essa costituisce una valutazione quantitativa della porzione di polmone irradiato e, di conseguenza, una indicazione della probabilità di tossicità a carico dello stesso. Una CLD di 2 cm comporta l'irradiazione di circa il 10% e il 12% del polmone (4-8).

**Maximum lung distance (MLD):** analogamente alla definizione precedente, è la massima distanza del profilo polmonare dal bordo mediale del campo, lungo tutta la sua estensione cranio-caudale. La MLD è considerata un indicatore del danno polmonare e dovrebbe essere limitata a 1-2 cm (mai oltre 3 cm) (5,9).

**Maximum heart distance (MHD):** definizione analoga alla precedente, in relazione però al profilo cardiaco. Essa costituisce un parametro significativo nel caso di irradiazione della mammella sinistra e dovrebbe essere limitata ad 1 cm (maximum heart distance, MHD,  $\leq 1$  cm) (10,11).

**Dose-volume histogram (DVH):** è il grafico che mette in relazione il volume di una determinata struttura (PTV, CTV, OR) con la dose da questa assorbita. Può essere espresso in forma cumulativa o differenziale o naturale. In particolare, dalla letteratura più recente, si estrapolano le seguenti indicazioni:

Polmone omolaterale V20: la percentuale di volume di polmone omolaterale che riceve 20 Gy (V20) deve essere inferiore al 30% (12-14).

Cuore: non vi sono linee guida condivise nei constraint al cuore (15-19). Secondo il protocollo RTOG 0413, nel caso di irradiazione della mammella destra, meno del 5% del volume cardiaco dovrebbe ricevere il 5% della dose prescritta. Nell'irradiazione della mammella sinistra il volume del cuore ricevente il 5% della dose prescritta dovrebbe essere inferiore al 40% (9).

**Digitally reconstructed radiography (DRR):** immagine radiografica ricostruita mediante calcolatore dedicato

per proiezione dei dati TC lungo la direzione del fascio. Può essere confrontata con la radiografia di simulazione e con le immagini portali, a scopo di verifica geometrica del trattamento radiante.

**Treatment planning system (TPS):** è il sistema automatico di elaborazione e studio del piano di cura radioterapico. In base agli algoritmi di calcolo della dose installati e alle modalità di rappresentazione grafica delle distribuzioni di dose, può essere classificato come bidimensionale (2D) o tridimensionale (3D).

**Beam's eye view (BEV):** rappresentazione grafica di un piano perpendicolare all'asse centrale del fascio, secondo la prospettiva di un osservatore puntiforme virtuale posto nella sorgente di radiazioni.

**TC: Tomografia Computerizzata**

**IMRT: Intensity Modulated Radio Therapy**

**IGRT: Image Guided Radio Therapy**

**PBI: Partial Breast Irradiation**

**DSP: Distanza Sorgente Pelle**

Categorie di trattamento: in considerazione delle differenze che possono riscontrarsi nelle organizzazioni e nelle risorse dei diversi centri di radioterapia i trattamenti possono essere effettuati secondo diversi livelli procedurali riferibili anche alle categorie A, B, C, D identificate dal Rapporto ISTISAN 02/20 redatto a cura del Gruppo di Studio dell'Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di Qualità in Radioterapia" (20).

- Il livello minimo per lo studio e l'esecuzione del trattamento radiante deve essere riservato a condizioni di lavoro eccezionali, giustificate da specifiche carenze di risorse o da situazioni particolari. Prevede:

- set-up anche senza sistema di immobilizzazione
- definizione dei volumi e dei campi di trattamento (centratura) mediante simulatore tradizionale
- piano dosimetrico con calcolo della dose nel punto di prescrizione

Pur non essendo previsto dal documento ISTISAN, si ritiene indispensabile l'acquisizione di almeno una scansione TC in corrispondenza della sezione centrale del campo.

- Il livello di trattamento auspicabile prevede:

- set-up con sistema di immobilizzazione
- definizione dei volumi e dei campi di trattamento mediante TC
- piano dosimetrico calcolato su almeno 5 sezioni (centrale, estremità dei campi e 2 intermedie) con indicazione della stima di dose minima e massima al PTV e della dose massima agli OR

- Il livello ottimale prevede:

- set up con sistema di immobilizzazione
- definizione dei volumi (PTV-OR) con sezioni TC acquisite a comprendere interamente il CTV e gli OR
- piano dosimetrico calcolato sull'intero volume con indicazione della dose minima e massima al PTV, della dose massima agli OR e impiego di DVH per PTV e OR (cuore, polmone e mammella controlaterale).

Trattamenti di categoria D con IMRT, tomoterapia, IGRT volumetriche sono proposti e realizzati in alcuni centri di radioterapia, in situazioni particolari, pur non potendo essere considerati uno standard.

## 7.2 SET-UP DELLA PAZIENTE

Si raccomanda di posizionare la paziente in modo confortevole e in decubito facilmente riproducibile, utilizzando possibilmente sistemi di posizionamento/immobilizzazione che consentano una adeguata personalizzazione del set-up. La paziente è generalmente supina, con l'arto superiore omolaterale  $\pm$  il controlaterale iperesteso/i verso il capo.

Nel caso sia indicata l'irradiazione delle stazioni linfonodali sovraclaveari la testa può essere ruotata controlateralmente

Per le pazienti con mammelle voluminose e pendule, per compensare l'aumentata dislocazione laterale della mammella e l'accentuazione della piega inframammria, sono possibili set-up alternativi quali il decubito laterale e prono (21-24) al fine di ridurre considerevolmente il movimento della mammella associato alla respirazione, limitando l'escursione della parete toracica e permettendo un maggior risparmio del volume polmonare e cardiaco nel caso di mammella sinistra (25-31). Per ulteriori dettagli si rimanda all'appendice 2.

Definito il set-up, per la riproducibilità del trattamento sono necessari reperi esterni (tatuaggi cutanei e/o reperi sul sistema di immobilizzazione) atti a facilitare il riposizionamento e l'allineamento mediante laser.

Per lo studio del boost è consigliabile mantenere la posizione adottata per l'irradiazione della mammella in toto.

Si raccomanda di registrare e di documentare ogni dettaglio sul posizionamento della paziente ricorrendo eventualmente a disegno o, preferibilmente, fotografia.

## 7.3 TRATTAMENTO DELLA MAMMELLA IN TOTO

### 7.3.1 Prescrizione del trattamento radiante

#### A) Definizione del CTV e degli OR

Il CTV è costituito dall'intera mammella, fino a circa 0,5 cm al di sotto della superficie cutanea. La cute non è parte del CTV, ma deve essere inclusa se infiltrata. Gli OR sono rappresentati dal polmone omolaterale, dalla mammella controlaterale e, nel caso dell'irradiazione della mammella sinistra, dal cuore.

#### B) Prescrizione e registrazione della dose

I valori di dose ed i frazionamenti utilizzabili sono indicati nel capitolo 2

La dose deve essere prescritta e registrata secondo i criteri ICRU.

La dose massima e quella minima calcolate all'interno del PTV dovrebbero essere comprese nell'intervallo raccomandato dall'ICRU (-5% / + 7%); entrambe le dosi devono essere registrate e riportate.

La prescrizione della dose deve essere registrata nella cartella di trattamento in forma scritta, datata e firmata dal radioterapista oncologo.

### 7.3.2 Impostazione del trattamento radiante

Le procedure di preparazione del trattamento devono essere attuate a esiti chirurgici stabilizzati.

#### 7.3.2.1 Individuazione dei volumi di interesse (simulazione/centratura/centraggio)

L'individuazione dei volumi può essere effettuata secondo due modalità procedurali diverse:

- con simulatore radiologico convenzionale per lo studio dei campi di irradiazione
- con metodiche di simulazione virtuale, direttamente su scansioni TC.

Le due modalità comportano risorse di apparecchiature e sequenze di procedure differenti e pertanto verranno analizzate separatamente nei successivi paragrafi.

#### **Centratura/Centraggio con Simulatore Tradizionale (Livello di trattamento minimo; Cat ISS A)**

I trattamenti radianti realizzati con livelli procedurali minimi prevedono di norma CTV definiti in posizione di trattamento con i margini mediale, laterale, craniale e caudale del tessuto mammario stabiliti mediante palpazione ed evidenziati con reperi radiopachi. Di norma margini di 1-2 cm sono da considerarsi adeguati per definire il PTV.

I margini per la determinazione del PTV devono essere individualizzati tenendo conto dell'IM (quantificato dal radioterapista oncologo in base all'entità dei movimenti respiratori della paziente e ai conseguenti spostamenti del CTV) e del SM.

L'irradiazione del polmone e del cuore deve essere ridotta, rispettando i limiti relativi a CLD, MLD, MHD indicati nel glossario, mediante appropriata inclinazione del gantry e rotazione dei collimatori, con modulazione della simmetria dei fasci e della loro incidenza, impiego di un piano inclinato, utilizzo di schermature personalizzate o una combinazione di questi metodi.

#### **Centratura/Centraggio con TC (Livello di trattamento auspicabile/ottimale; Cat ISS B-C)**

Acquisizione dei dati anatomici e definizione dei volumi di interesse.

Dovrebbero essere disponibili dati antropometrici per ciascuna paziente in posizione di trattamento acquisiti almeno sulle seguenti sezioni:

- 5 sezioni, come precedentemente indicato. Si raccomanda che un piano passi per il letto tumorale, ai fini di una corretta pianificazione del boost
- sezioni acquisite con passo non superiore a 1 cm e con continuità, a comprendere interamente il CTV e gli OR, allo scopo di ottimizzare lo studio geometrico e dosimetrico nonché la risoluzione spaziale delle DRR (livello di trattamento ottimale)

Si suggerisce di evidenziare con sottili reperi radiopachi i margini del parenchima mammario, definiti palpatariamente, al fine di rendere più agevole la successiva individuazione del CTV, secondo le indicazioni riportate in

## Appendice 1.

L'espansione manuale o automatica del CTV consente di ottenere il PTV.

I dati relativi alla scansioni TC acquisite devono essere in formato adeguato per essere trasferiti correttamente al TPS.

**7.3.2.2 Elaborazione del piano di trattamento e calcolo delle Unità Monitor**

Si raccomandano tecniche di trattamento di categoria B o C utilizzando 2 o più fasci tangenziali di fotoni ad alta energia con stime di dose previsionale valutate su TPS.

Le raccomandazioni ICRU richiedono la specificazione dei parametri relativi a :

- dose minima e massima nel piano centrale (livello minimo);
- dose minima e massima nel PTV e dose massima agli OR, nelle sezioni acquisite (livello auspicabile);
- calcolo e ottimizzazione della distribuzione di dose mediante TPS 3-D, con utilizzo della proiezione BEV e calcolo dei DVH relativi a PTV e OR (livello ottimale).

Nella pianificazione del trattamento la distribuzione di dose a PTV e OR viene ottimizzata selezionando la geometria di irradiazione, il peso dei campi, le energie dei fasci, l'utilizzo di filtri compensatori e di schermature che si ritengono opportuni in base all'anatomia della paziente. Fotoni prodotti da unità di Cobaltoterapia possono essere considerati adeguati esclusivamente per il trattamento di mammelle di dimensioni limitate e se è garantito il rispetto dei vincoli di distribuzione di dose stabiliti dalle norme ICRU (1-3). Di norma si raccomanda l'uso di raggi x con energia 4-6 MV. Per fasci con energia > 6 MV si deve attentamente considerare che il tessuto mammario sottocutaneo non sia sottodosato. Modificatori del fascio e metodiche "field in field" ottimizzano la distribuzione di dose ove necessario.

Metodiche di categoria D richiedono valutazioni dosimetriche con specifici algoritmi di calcolo che possono prevedere anche TPS dedicati (32,33).

Dovrebbe essere prodotta la stampa della distribuzione della dose almeno nel piano centrale.

Il piano dosimetrico di trattamento deve essere datato e firmato congiuntamente dal radioterapista oncologo e dal fisico specialista per le rispettive competenze.

Si raccomanda di riportare accuratamente sulla scheda di trattamento tutti i parametri individuati nel corso della procedura di pianificazione.

Ogni campo di irradiazione deve essere documentato radiograficamente. Per tecniche isocentriche sono richieste immagini ortogonali che documentino l'isocentro.

**7.3.3 Esecuzione e verifica del trattamento radiante**

L'allineamento della paziente e la centratura dei campi di irradiazione devono essere effettuati rispettando tutti i parametri prescritti nelle fasi precedenti e riportati nella cartella di trattamento. È necessario ricorrere all'ausilio di laser, di tatuaggi, di reperi esterni e alla verifica della proiezione luminosa dei campi. In ciascuna seduta di trattamento è obbligatorio utilizzare tutti i campi programmati immediatamente in sequenza. E' consigliabile che l'unità di terapia sia dotata di un sistema di controllo e conferma dei parametri impostati rispetto a quelli prescritti. Si raccomanda, comunque, che il trasferimento dei dati dal TPS all'unità di terapia sia verificato da un operatore indipendente.

Per ogni paziente dovrebbe essere acquisita un'immagine portale di ogni campo, mediante film di verifica o sistemi elettronici, in occasione della prima seduta di trattamento. Per tecniche isocentriche dovrebbero anche essere acquisite immagini portali ortogonali che documentino la corrispondenza dell'isocentro. E' inoltre consigliabile acquisire immagini portali periodiche durante la terapia. Eventuali deviazioni osservate tra l'immagine portale e la corrispondente immagine di riferimento (immagine di simulazione o DRR) devono attivare azioni pre-determinate (nessuna azione, nuova immagine portale senza correzioni o con limitate correzioni della centratura, nuova simulazione). In aggiunta all'analisi delle immagini portali periodiche, o almeno in sostituzione a questa, si raccomanda una verifica frequente della misura della DSP, allo scopo di rilevare eventuali modifiche morfologiche della mammella, che potrebbero comportare inaccurately nella dose erogata rispetto a quella prescritta.

Metodiche di irradiazione di categoria D richiedono modalità specifiche di IGRT 2D o 3D. (34-37)

Potrebbe essere considerata una valutazione dosimetrica in vivo in uno o più punti almeno una volta per ogni paziente.



## 7.4 SOVRADOSAGGIO AL LETTO OPERATORIO

### 7.4.1 Prescrizione del trattamento radiante

#### A) Definizione del CTV, PTV e degli OR

Il CTV è costituito dal letto operatorio. La valutazione della mammografia preoperatoria, le informazioni anamnestiche riferite dalla paziente, la palpazione della sede di intervento, la descrizione della tecnica chirurgica impiegata e la cicatrice possono essere di ausilio nella sua definizione. Tuttavia se ne raccomanda l'identificazione su scansioni TC per evidenziare la cavità escissionale e/o l'eventuale presenza di clips. Il posizionamento delle clips andrebbe incoraggiato per tutte le pazienti sottoposte a chirurgia conservativa ed in particolare qualora siano previsti interventi di oncoplastica (38-45). Quando il CTV è definito mediante TC, la sua espansione di 1,5-2 cm identifica il PTV.

In funzione delle tecniche impiegate per il trattamento, sono considerati OR il polmone, la mammella controlaterale e, nel caso di irradiazione della mammella sinistra, il cuore.

#### B) Prescrizione e registrazione della dose

La dose deve essere prescritta e registrata con criteri che variano a seconda della situazione clinica e dalla tecnica adottata. Si rimanda pertanto ai capitoli 2 e 8.

### 7.4.2 Impostazione del trattamento radiante

#### 7.4.2.1 Tecnica di irradiazione ed elaborazione del piano di trattamento

Le tecniche di simulazione e di elaborazione del piano di cura variano sensibilmente in base alla categoria del trattamento e all'accuratezza della sua pianificazione. Il sovradosaggio del letto operatorio può essere effettuato con un fascio diretto di elettroni, con fotoni o mediante brachiterapia o radioterapia intraoperatoria (IORT). I dati attualmente disponibili in letteratura, fatta eccezione per quelli relativi alla IORT, indicano che non vi sono differenze sostanziali in termini di controllo locale, di sopravvivenza libera da malattia e di morbilità in funzione del tipo di radiazioni utilizzate per la somministrazione del sovradosaggio (46-49).

#### A) Fasci di elettroni di alta energia

Il trattamento dovrebbe essere eseguito in modo da rendere la superficie cutanea corrispondente alla porta d'ingresso perpendicolare all'asse del fascio. L'energia degli elettroni (generalmente compresa tra 6 e 15 MeV) e le dimensioni del campo devono essere tali da racchiudere entro l'isodose dell'80% (1) e preferibilmente entro il 90%-95% della dose prescritta (50,51).

La distribuzione della dose può essere calcolata manualmente lungo l'asse centrale del fascio (categoria A) ma si suggerisce il calcolo su scansioni TC con TPS dedicati (categoria B, C e D). E' auspicabile che siano prescritte, registrate e riportate, secondo le raccomandazioni ICRU 29 (1), la dose minima e massima al PTV e agli OR nelle sezioni acquisite, la distribuzione di dose sull'intero volume e la valutazione di DVH (trattamenti di categoria C o D).

La centratura del campo d'irradiazione deve essere effettuata mediante la sua proiezione luminosa e i segni o i tatuaggi sulla cute della paziente, rispettando tutti i parametri prescritti e riportati nella cartella di trattamento.

#### B) Fasci di fotoni

In molte circostanze la sede e l'estensione del letto tumorale sono tali da rendere preferibile l'uso di fotoni di alta energia (52). In questo caso il volume irradiato risulta generalmente maggiore. La dose andrebbe prescritta, secondo le raccomandazioni ICRU 50 e 62 (2,3) e potrebbe essere opportuno adottare metodiche di irradiazione con tecniche multiportali.

Ciascun campo di irradiazione deve essere documentato radiograficamente mediante simulatore o, per trattamenti di categoria B, C o D, tramite DRR.

Il ricorso ad apparecchiature di roentgenterapia è fortemente sconsigliato, per la maggior dose somministrata alla cute.

#### C) Brachiterapia e IORT

Si rimanda al Capitolo 8.

## 7.5 TRATTAMENTO DELLA PARETE TORACICA

### 7.5.1 Prescrizione del trattamento radiante

#### A) Definizione di volumi di interesse (PTV e OR)

Il PTV della parete toracica è costituito dal tessuto cutaneo e sottocutaneo della parete stessa fino al piano costale e include l'intera cicatrice chirurgica (53).

Se ne raccomanda l'identificazione mediante scansioni TC, seguendo le indicazioni riportate in Appendice 1.

Si considerano OR le coste, il polmone omolaterale, la mammella controlaterale e, nelle pazienti irradiate a sinistra, il cuore.

#### B) Prescrizione e registrazione della dose

I valori di dose ed i frazionamenti utilizzabili sono indicati nel capitolo 2

La parete toracica può essere irradiata con uno o più campi di elettroni o con campi tangenziali di fotoni da 4-6 MV. Independentemente dalla qualità del fascio di radiazioni, la dose deve essere prescritta e registrata secondo i criteri ICRU (1-3).

### 7.5.2. Impostazione del trattamento radiante – Elaborazione del piano di trattamento e calcolo delle Unità Monitor

Come già indicato nel paragrafo relativo all'irradiazione della mammella in toto, possono essere adottati diversi livelli procedurali per l'individuazione dei volumi di interesse e la successiva pianificazione del trattamento. La dose deve essere prescritta, registrata e riportata al punto ICRU di prescrizione di dose. Devono essere altresì registrati la dose minima e massima al PTV e la dose massima agli OR stimate sulle sezioni TC ove è eseguito il calcolo.

I trattamenti di categoria C e D prevedono il calcolo della dose sull'intero volume con indicazione della dose minima e massima al PTV, della dose massima agli OR e il calcolo di DVH.

Un bolus può essere impiegato per evitare sottodosaggi alla cute, valutando la distribuzione di dose.

### 7.5.3 Esecuzione e verifica del trattamento radiante

L'allineamento della paziente e la centratura dei campi di terapia devono essere effettuati con l'ausilio di laser, di tatuaggi, della proiezione luminosa dei campi, rispettando tutti i parametri prescritti nelle fasi precedenti e riportati nella cartella di trattamento. Nel caso di irradiazione con fasci di fotoni, per ogni paziente deve essere acquisita un'immagine portale di ogni campo, mediante film di localizzazione o di verifica o sistemi elettronici, in occasione della prima seduta di terapia. Per trattamenti di categoria D sono di norma richieste modalità specifiche di IGRT 2D o 3D e specifici protocolli e procedure di QA (34-37).

## 7.6 TRATTAMENTO DELLE STAZIONI LINFONODALI

### 7.6.1 Prescrizione del trattamento radiante

#### A) Definizione del CTV e degli OR

Seguendo le indicazioni al trattamento delle diverse stazioni linfonodali (vedi capitolo 2), si raccomanda l'identificazione dei volumi su scansioni TC, secondo quanto riportato in Appendice 1.

Si considerano OR:

- trattamento dei linfonodi sovraclaveari: articolazione scapolo-omeroale, testa omeroale, midollo spinale, tiroide, apice polmonare. Il plesso brachiale, pur essendo un organo dose-limitante (da valutare particolarmente nei trattamenti adiuvanti), non può essere risparmiato per la sua localizzazione.
- trattamento dei linfonodi ascellari: coste, polmone omolaterale, testa omeroale
- trattamento dei linfonodi mammari interni: mammella controlaterale, polmone e, nelle pazienti irradiate a sinistra, il cuore.

#### B) Prescrizione e registrazione della dose

I valori di dose ed i frazionamenti utilizzabili sono indicati nel capitolo 2.

La dose deve essere prescritta e registrata secondo i criteri ICRU (1-3).

## **7.6.2. Impostazione del trattamento radiante – Elaborazione del piano di trattamento e calcolo delle Unità Monitor**

### **7.6.2.1 Linfonodi ascellari**

Data l'impossibilità a definire clinicamente la localizzazione dei primi due livelli ascellari, nei rari casi in cui vi sia indicazione alla loro irradiazione, si raccomanda di non ricorrere a trattamenti di categoria A (54-57).

### **7.6.2.2 Linfonodi sovra/infraclaveari**

Nei casi in cui si ricorra ad un trattamento in categoria A, effettuato con un campo diretto di fotoni da 4-10 MV, la dose deve essere calcolata alla profondità di 3 cm (punto ICRU). L'esclusione delle strutture della linea mediana può essere ottenuta tramite adeguata rotazione del gantry (58) o utilizzando un emicampo mediale, annullando così la divergenza del fascio.

Per trattamenti di categorie B, C e D la scelta delle geometrie, energie e pesi dei fasci è condizionata dalla morfologia del PTV e dalla conseguente distribuzione di dose e dalla necessità di risparmio degli OR.

### **7.6.2.3 Linfonodi mammari interni**

La regione mammaria interna può essere irradiata con un campo diretto di fotoni da 4-6 MV, isolato o integrato con il sopraclaveare o può essere compresa nei campi tangenziali utilizzati per trattare la mammella o la parete toracica (59-61). Per contenere la dose somministrata al miocardio e alle strutture toraco-mediastiniche, una percentuale anche significativa della dose può essere impartita con elettroni di energia adeguata (58, 61-63) o con opportune metodiche per irradiazioni selettive (64-67).

## **7.6.3 Raccomandazioni relative alla giunzione dei campi di trattamento**

L'eventuale giustapposizione dei campi di trattamento deve essere adeguatamente valutata mediante considerazioni geometriche (categoria A), nonché dosimetriche in base alla distribuzione di dose sulle immagini TC (categorie B, C e D), al fine di contenere regioni di sovra-sottodosaggio. L'impiego degli emicampi è raccomandato per annullare i problemi legati alla divergenza dei fasci. Anche tecniche di categoria D possono risolvere criticità legate ai problemi di giunzione dei campi.

## **7.6.4 Esecuzione e verifica del trattamento radiante**

L'allineamento della paziente e la centratura dei campi di terapia devono essere effettuati con l'ausilio di laser, di tatuaggi, della proiezione luminosa dei campi, rispettando tutti i parametri prescritti nelle fasi precedenti e riportati nella cartella di trattamento. Per ogni paziente deve essere acquisita un'immagine portale di ogni campo trattato con fotoni, mediante film di localizzazione o di verifica o sistemi elettronici, in occasione della prima seduta di trattamento. Per trattamenti di categoria D sono di norma richieste modalità specifiche di IGRT 2D o 3D e specifici protocolli e procedure di QA (34-37).

## **APPENDICE 1. CONTORNAMENTO**

### **1.1 Introduzione**

Questa appendice si propone di dare delle indicazioni generali sulla localizzazione topografica dei volumi bersaglio nel trattamento radiante del carcinoma mammario e sarà suddivisa in due sezioni rappresentate dalla mammella e parete toracica e dai linfonodi regionali. Per maggiori dettagli, si consiglia la consultazione delle voci bibliografiche indicate.

### **1.2 Mammella e Parete Toracica**

Una pianificazione 3D completa basata su un contornamento sistematico è potenzialmente in grado di garantire una migliore copertura del CTV mammario (68), anche se non è ancora dimostrato che questo corrisponda a un migliore risultato clinico. D'altra parte, fino alla recente pubblicazione on line dell'atlante RTOG (69) non era disponibile uno standard per i criteri di delineazione del CTV mammario, come indicato anche dai risultati di diverse analisi sulla variabilità di contornamento (70-73).

Raccomandazioni per il contornamento del CTV mammario:

1. Eseguire il contornamento su TC con passo  $\leq 10$  mm.

2. Includere completamente nel CTV mammario il CTV definito per l'eventuale boost sul letto tumorale.
3. Fare riferimento a 3 tipi di informazioni:
  - a. limiti palpabili del corpo mammario identificati con reperi radioopachi;
  - b. anatomia TC della ghiandola mammaria (tenendo conto che il tessuto ghiandolare visibile su TC può non corrispondere esattamente alla sua reale estensione);
  - c. anatomia TC di strutture anatomiche extramammarie di riferimento.
4. Come riferimenti indicativi, da personalizzare in base alla anatomia individuale, si può fare riferimento a limiti anatomici proposti nell'atlante citato (69) e schematizzati in tabella con alcune modifiche.

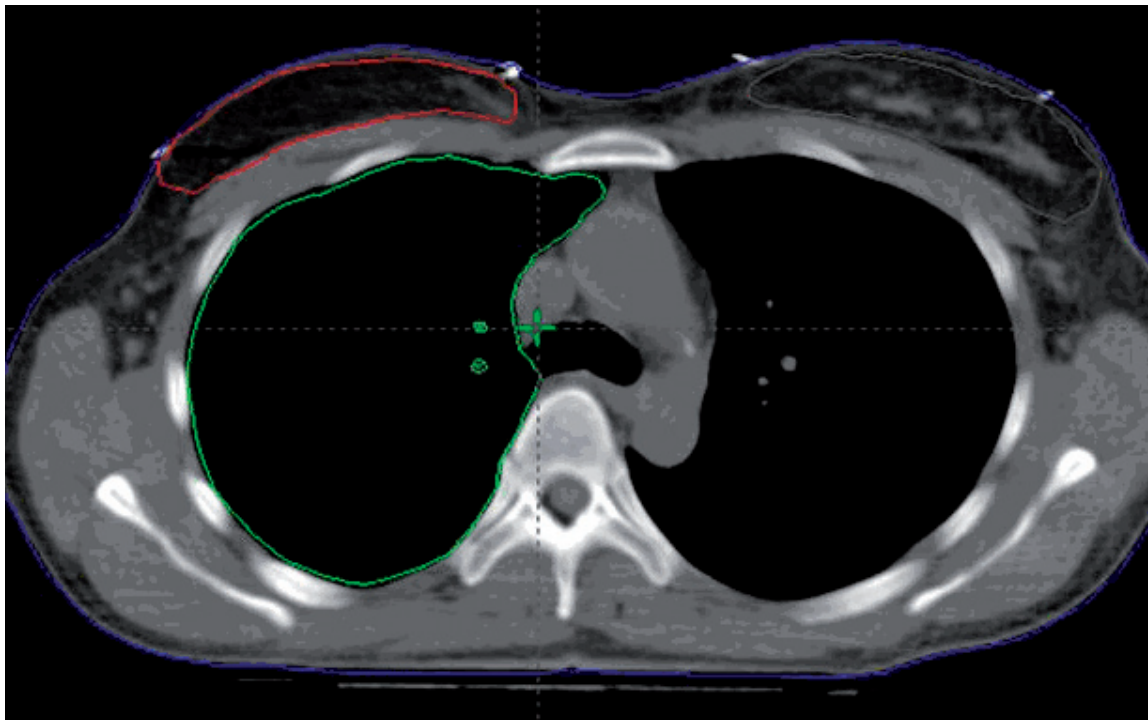
Raccomandazioni per il contornamento della parete toracica:

1. Eseguire il contornamento su TC con passo  $\leq 10$  mm.
2. Fare riferimento a 3 tipi di informazioni:
  - a. limiti anatomici della parete toracica identificati con reperi radioopachi, incluso reperi sulla cicatrice di mastectomia;
  - b. anatomia TC della parete toracica;
  - c. anatomia TC di strutture anatomiche extramammarie di riferimento.
3. Come riferimenti indicativi, da personalizzare in base alla anatomia individuale, si può fare riferimento a limiti anatomici proposti nell'atlante citato (69) e schematizzati in tabella con alcune modifiche.

	<b>Limite mediale</b>	<b>Limite laterale</b>	<b>Limite craniale</b>	<b>Limite Caudale</b>	<b>Limite in superficie</b>	<b>Limite Profondo</b>
<b>CTV mammario</b>	Limite palpabile/ Giunzione sterno-claveare	Limite palpabile / Linea medio-ascellare, fino al muscolo latissimo del dorso escluso	Limite palpabile / inserzione della II costa	Limite palpabile / limite del tessuto ghiandolare su immagini TC	Cute esclusa (cute compresa in caso di infiltrazione)	Esclusi muscoli pettorali, muscoli della parete toracica e coste
<b>parete toracica</b>	Giunzione sterno-claveare	Linea medio-ascellare, fino al muscolo latissimo del dorso escluso	Bordo caudale della testa della clavicola	Limite palpabile / limite del tessuto ghiandolare controlaterale su immagini TC	Cute compresa. Cicatrice chirurgica inclusa interamente	Interfaccia parete-pleura. Inclusi muscoli pettorali, muscoli della parete toracica e coste

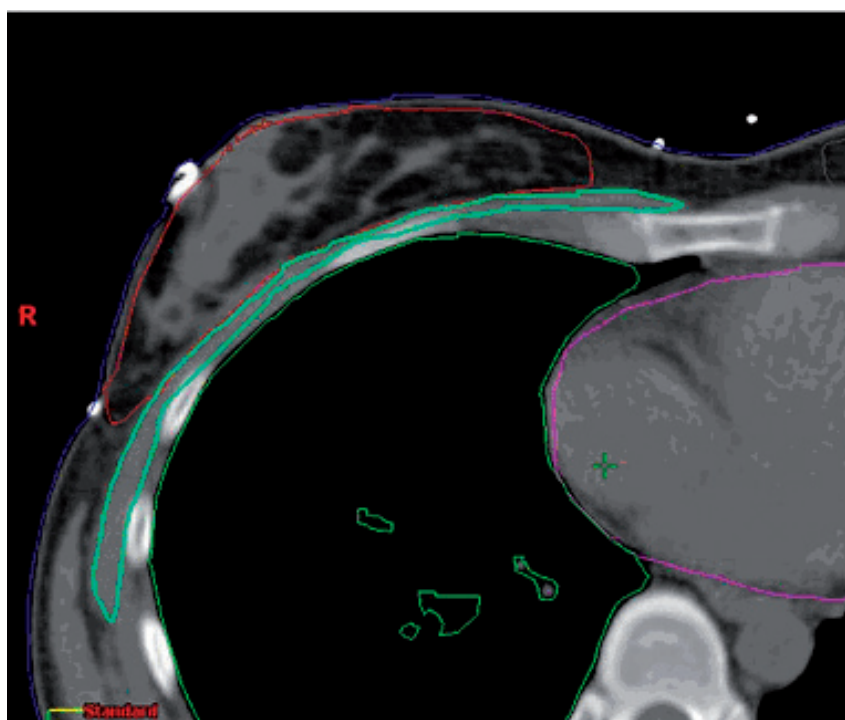
### MAMMELLA

Il CVT è costituito dall'intera mammella, fino a circa 0.5 cm al di sotto della superficie cutanea. La cute non è parte del CVT, ma deve essere inclusa se ne è provata o supposta l'infiltrazione



### MAMMELLA

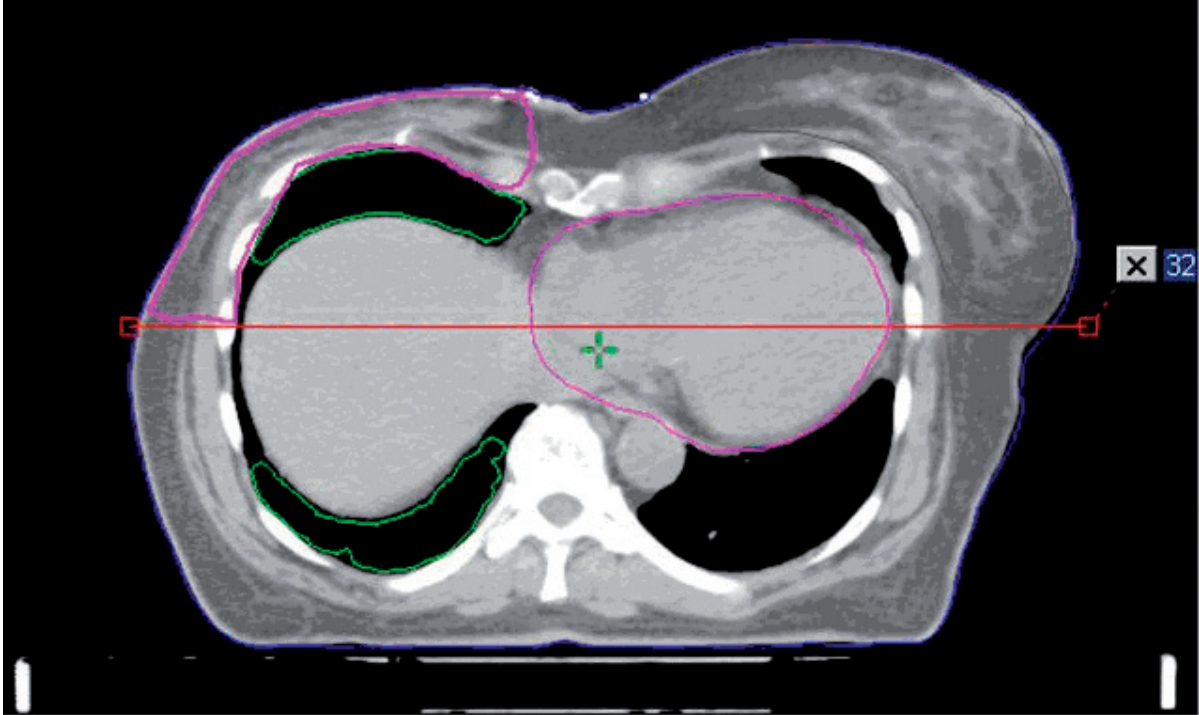
Il CTV non comprende il muscolo pettorale, a meno che non ci sia l'infiltrazione della fascia





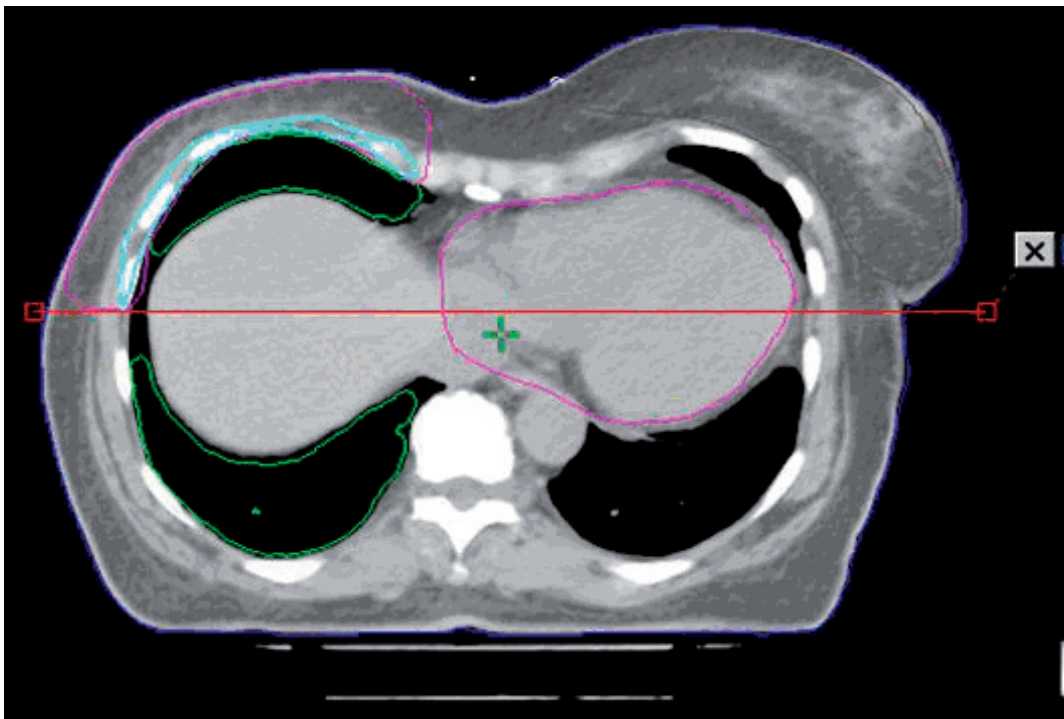
### PARETE TORACICA

La parete toracica è costituita dal tessuto cutaneo e sottocutaneo fino al piano costale e deve comprendere l'intera cicatrice chirurgica di mastectomia



### PARETE TORACICA

Si considerano OAR le coste, il polmone sottostante e, nelle pazienti irradiate a sinistra, il cuore ma i muscoli intercostali vanno compresi nel volume di trattamento



### 1.3 STAZIONI LINFONODALI

#### A) CLAVEARI

##### **Regione sovraclaveare**

Anatomicamente, la regione sovraclaveare può essere suddivisa in due compartimenti:

- fossa sovraclaveare maggiore: area compresa tra i 2 capi del muscolo sternocleidomastoideo (corrispondente radiologicamente al IV livello sec. Robbins')
- fossa sovraclaveare minore: area situata alla base del triangolo posteriore del collo, anche denominato triangolo omoclavicolare (corrispondente radiologicamente al livello Vb sec. Robbins') (74)

All'interno della regione sovraclaveare, definita dall'insieme dei due compartimenti, possiamo distinguere due gruppi di strutture linfonodali: i linfonodi sovraclaveari mediali e laterali, con i seguenti limiti anatomici:

##### **Linfonodi sovraclaveari mediali**

- Limite craniale: limite caudale della cartilagine cricoide;
- Limite caudale: limite craniale della giunzione giugulo-succlavia, limite caudale della vena giugulare interna;
- Limite mediale: margine laterale della trachea, escludendo la ghiandola tiroide e la cartilagine tiroidea;
- Limite laterale: margine laterale del muscolo sternocleidomastoideo e margine mediale e laterale del muscolo scaleno anteriore;
- Limite anteriore: superficie dorsale del muscolo sternocleidomastoideo e fascia cervicale profonda;
- Limite posteriore: bordo dorsale della arteria carotide interna e margine ventrale del muscolo scaleno anteriore.

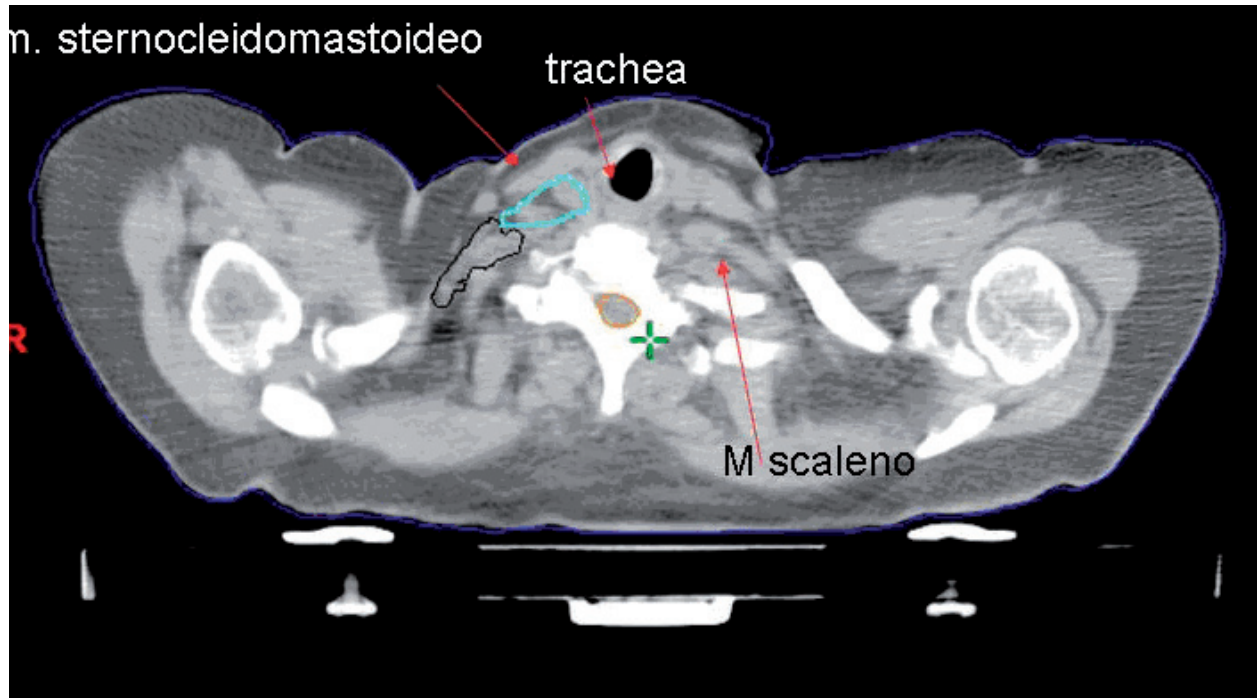
##### **Linfonodi sovraclaveari laterali**

- Limite craniale: limite craniale del muscolo omoioideo;
- Limite caudale: limite caudale della vena giugulare interna e vasi cervicali trasversi;
- Limite mediale: versante laterale del muscolo sternocleidomastoideo e del muscolo scaleno anteriore;
- Limite laterale: clavicola e muscolo trapezio;
- Limite anteriore: clavicola, cute;
- Limite posteriore: superficie ventrale del muscolo omoioideo, muscolo elevatore della scapola, muscolo scaleno medio (74-77).



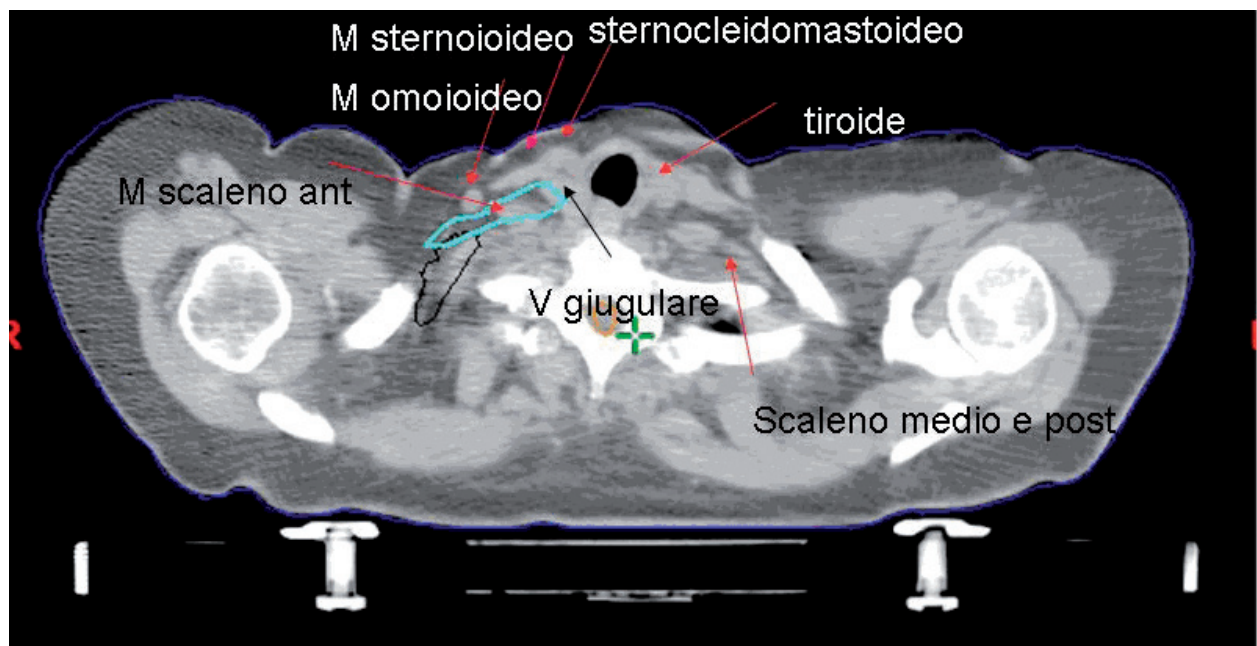
**LINFONODI SOVRACLAVEARI MEDIALI**

Limite mediale: margine laterale della trachea, escludendo la ghiandola tiroide e la cartilagine tiroidea;  
 Limite laterale: margine laterale del muscolo sternocleidomastoideo e margine mediale e laterale del muscolo scaleno anteriore



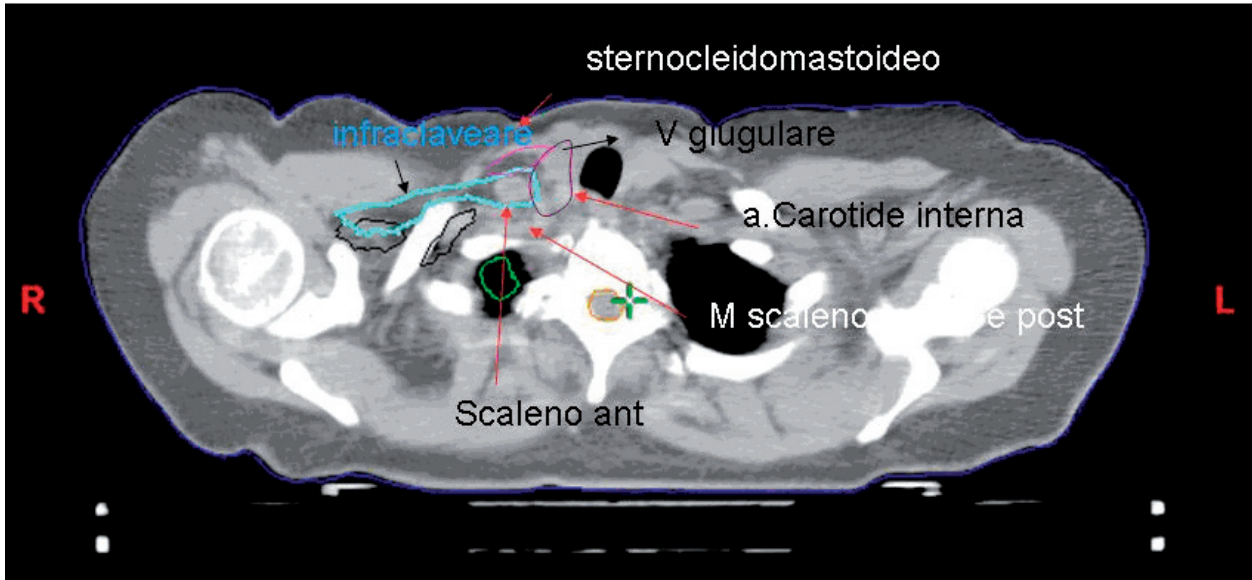
**LINFONODI SOVRACLAVEARI MEDIALI**

Limite anteriore: superficie dorsale del muscolo sternocleidomastoideo e fascia cervicale profonda



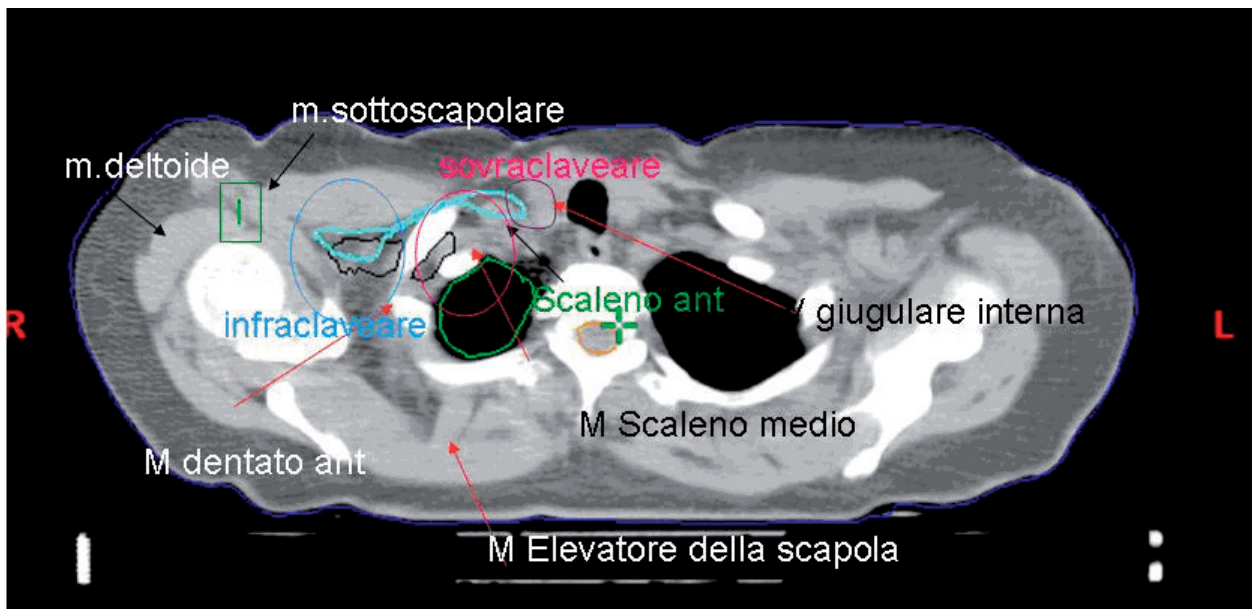
### LINFONODI SOVRACLAVEARI MEDIALI

Limite anteriore: superficie dorsale del muscolo sternocleidomastoideo e fascia cervicale profonda  
 Limite posteriore: bordo dorsale dell'arteria carotide interna e margine ventrale del muscolo scaleno anteriore



### LINFONODI SOVRACLAVEARI LATERALI

Catena cervicale trasversa (parte laterale): tra il muscolo sternocleidomastoideo, lo scaleno medio, elevatore della scapola e omoioideo



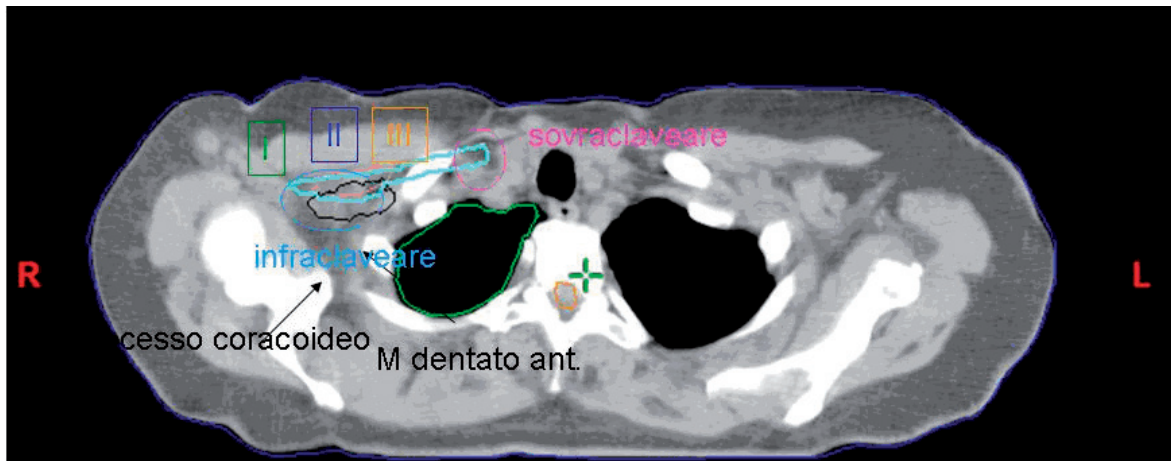
**Fossa infraclaveare:** si estende dal margine superiore del muscolo piccolo pettorale all'inserzione della clavicola a livello del manubrio sternale

**Linfonodi infraclaveari**

- Limite craniale: margine caudale del muscolo deltoide;
- Limite caudale: processo coracoideo;
- Limite mediale: margine laterale della clavicola, origine del muscolo grande pettorale sulla clavicola;
- Limite laterale: limite mediale del processo coracoideo, muscolo piccolo pettorale e muscolo coracobrachiale;
- Limite anteriore: muscolo grande pettorale, cute;
- Limite posteriore: clavicola, muscolo succlavio (74-76).

**LINFONODI INFRACLAVEARI**

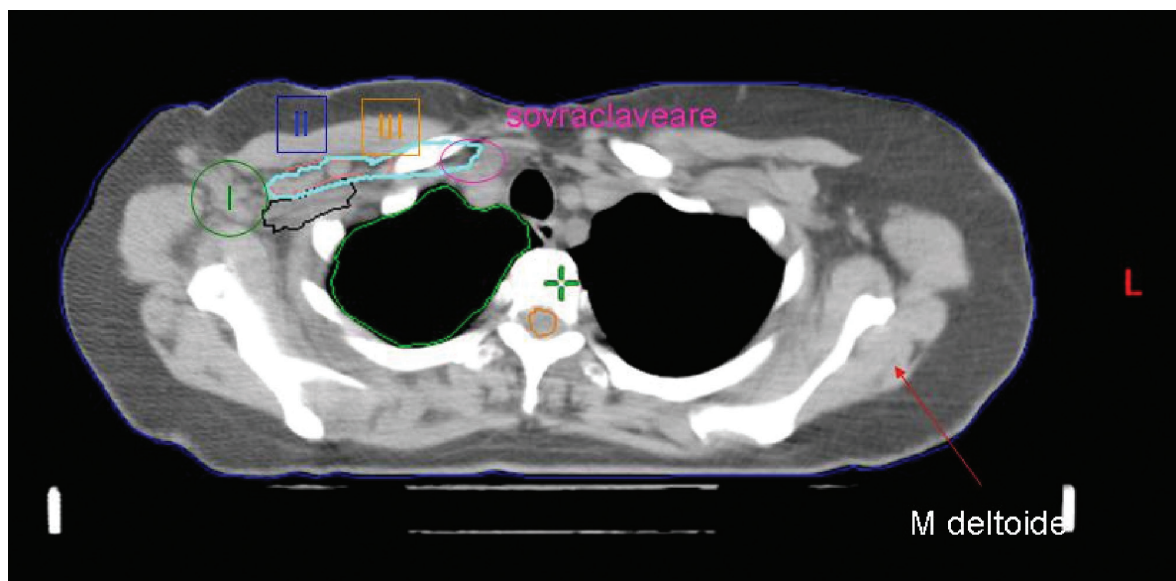
Si trovano nel triangolo deltopettorale: tra il muscolo grande pettorale, deltoide, clavicola e processo coracoideo (parte mediale)



Inizio linfonodi ascellari

**LINFONODI INFRACLAVEARI**

Limite caudale: processo coracoideo; inizio dei linfonodi ascellari



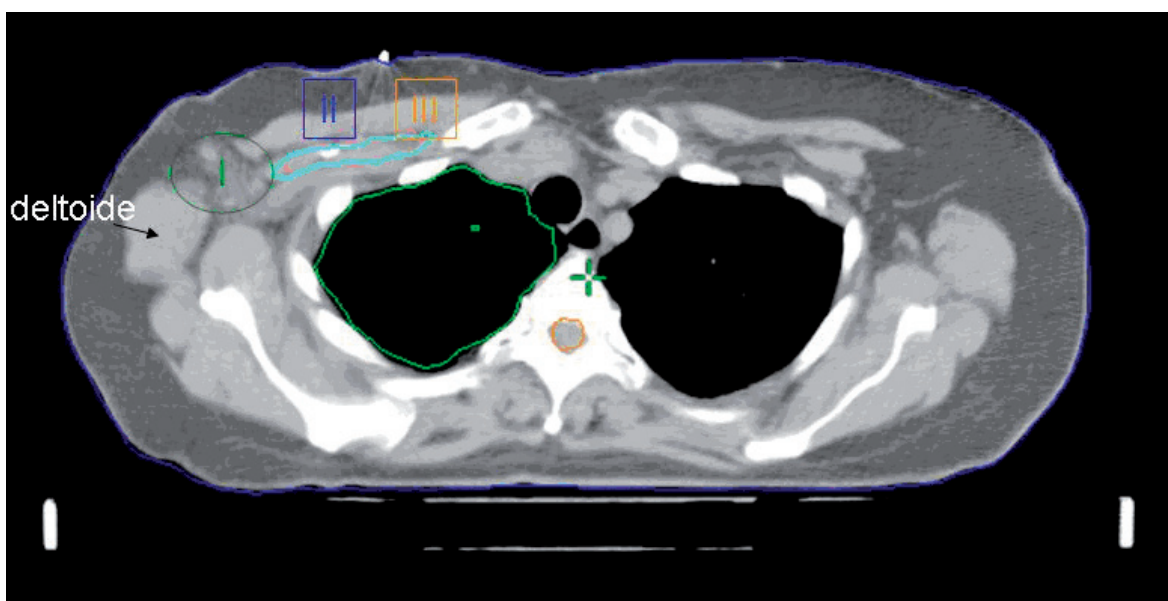


## B) ASCELLARI

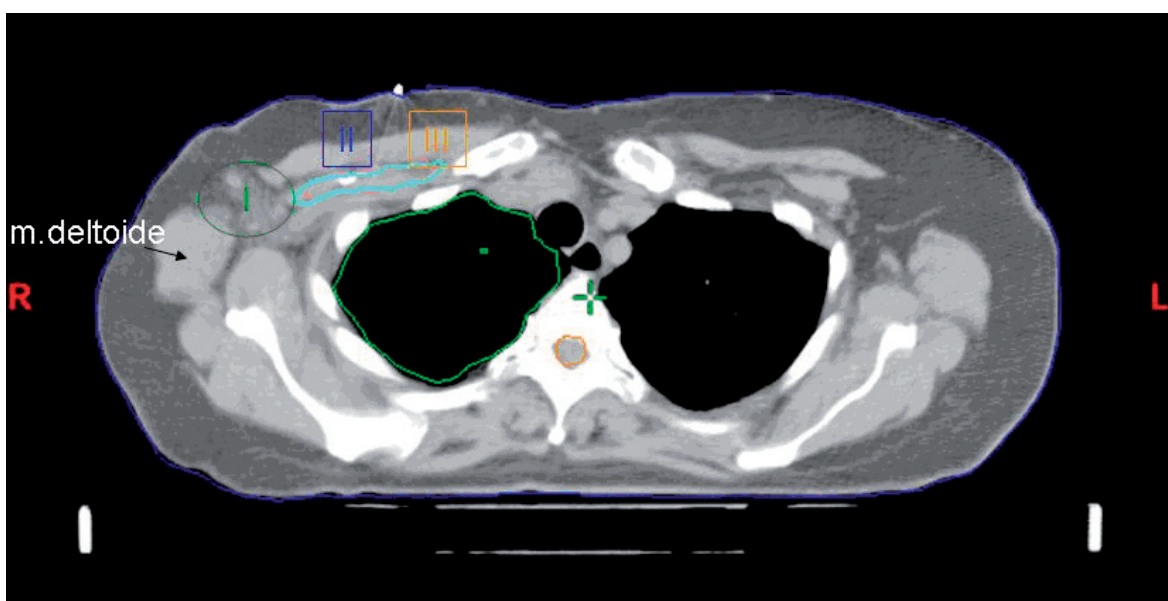
### Limiti anatomici dell'ascella

- Livello I: è definito come l'area situata lateralmente al versante laterale del muscolo piccolo pettorale e si estende superiormente al livello della vena ascellare;
- Livello II: è definito come l'area tra il versante mediale e laterale del muscolo piccolo pettorale, estendendosi superiormente al livello della vena ascellare;
- Livello III: è definito come l'area situata medialmente al margine mediale del muscolo piccolo pettorale e a ridosso della parete toracica, estendendosi superiormente al livello della vena ascellare(8,9,10,11,12,13).

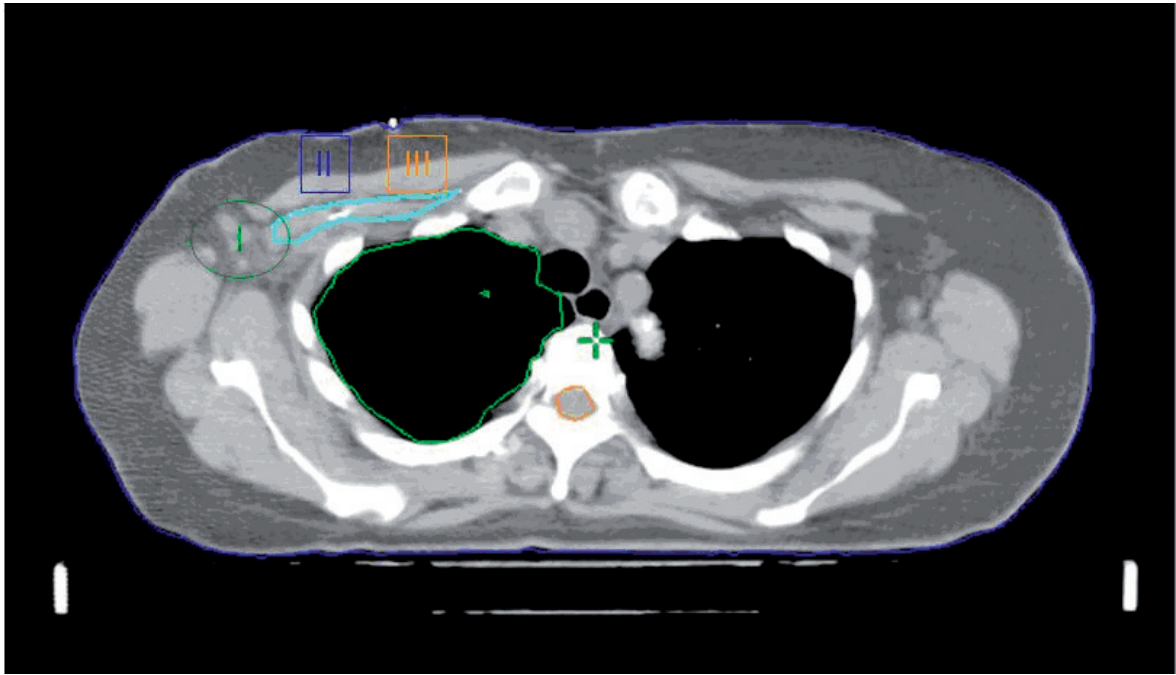
### LINFONODI ASCELLARI



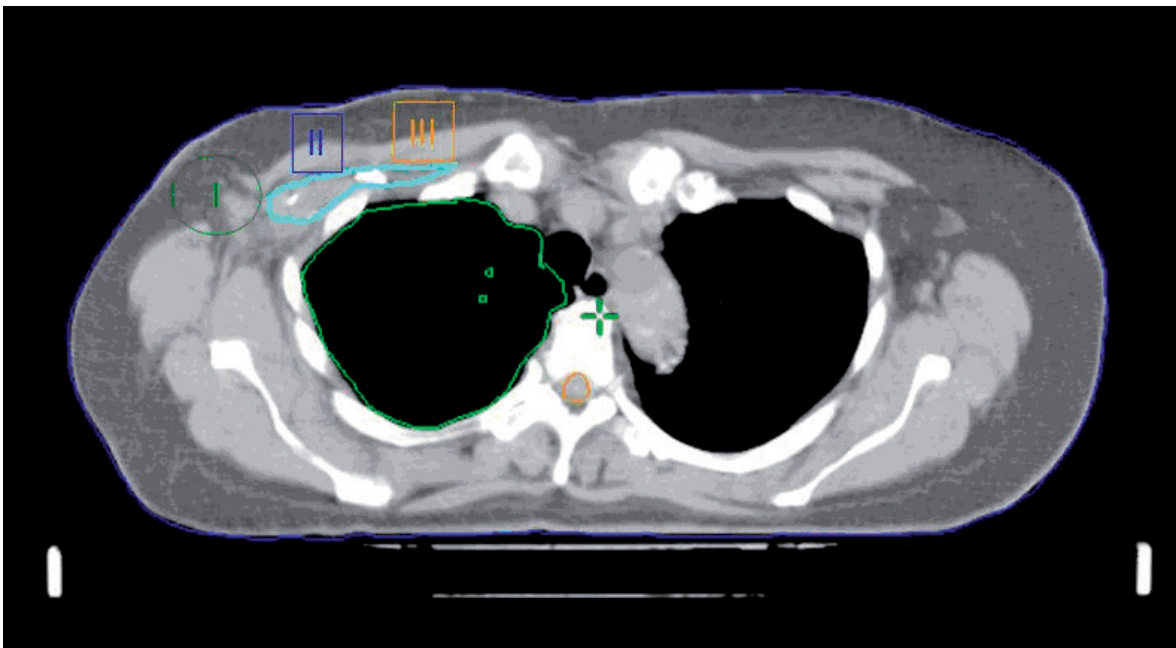
### LINFONODI ASCELLARI



### LINFONODI ASCELLARI

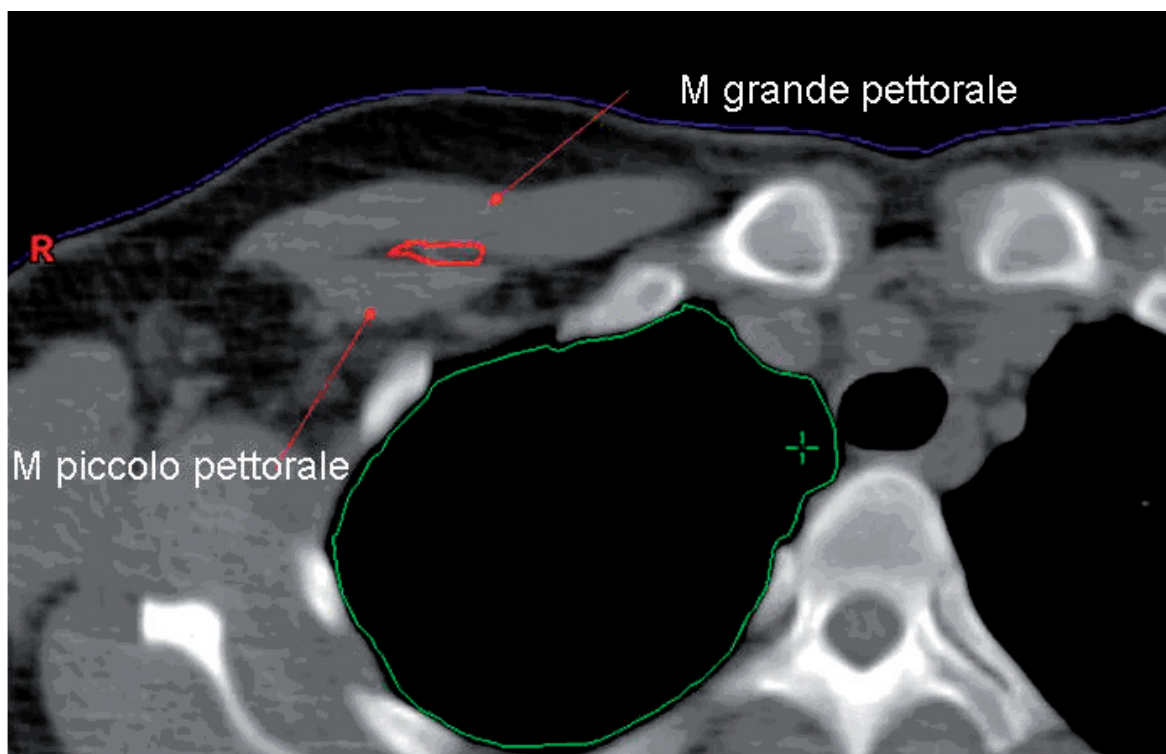


LINFONODI ASCELLARI



- **Regione di Rotter:** è definita come l'area situata tra il muscolo grande pettorale ed il muscolo piccolo pettorale. I linfonodi di Rotter sono compresi nel II livello ascellare (75,76).

### LINFONODI DI ROTTER



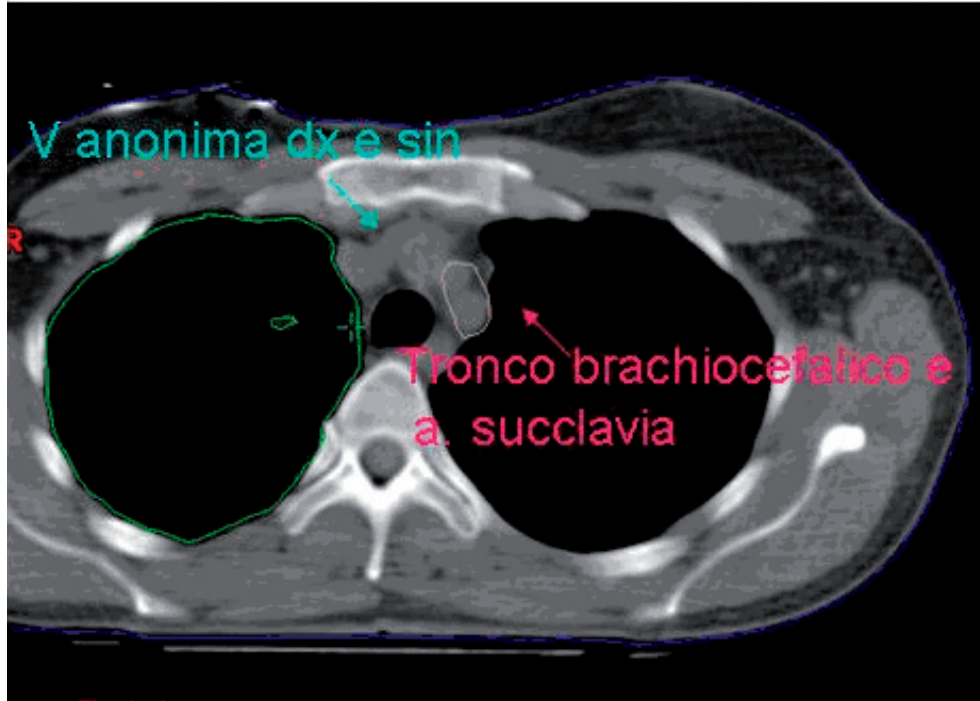
### C) MAMMARI INTERNI

#### Limiti anatomici

- Limite craniale: giunzione giugulo-succlavia;
- Limite caudale: IV spazio intercostale;
- Limite mediale: 5 mm medialmente ai vasi mammari interni, bordo mediale della vena brachiocefalica;
- Limite laterale: 5 mm lateralmente ai vasi mammari interni, bordo laterale della vena brachiocefalica;
- Limite anteriore: superficie dorsale del muscolo grande pettorale, superficie posteriore dello sterno;
- Limite posteriore: pleura o 5 mm posteriormente ai vasi mammari interni (75,77,81).

### LINFONODI CATENA MAMMARIA INTERNA

Limite superiore: giunzione giugulo-succlavia



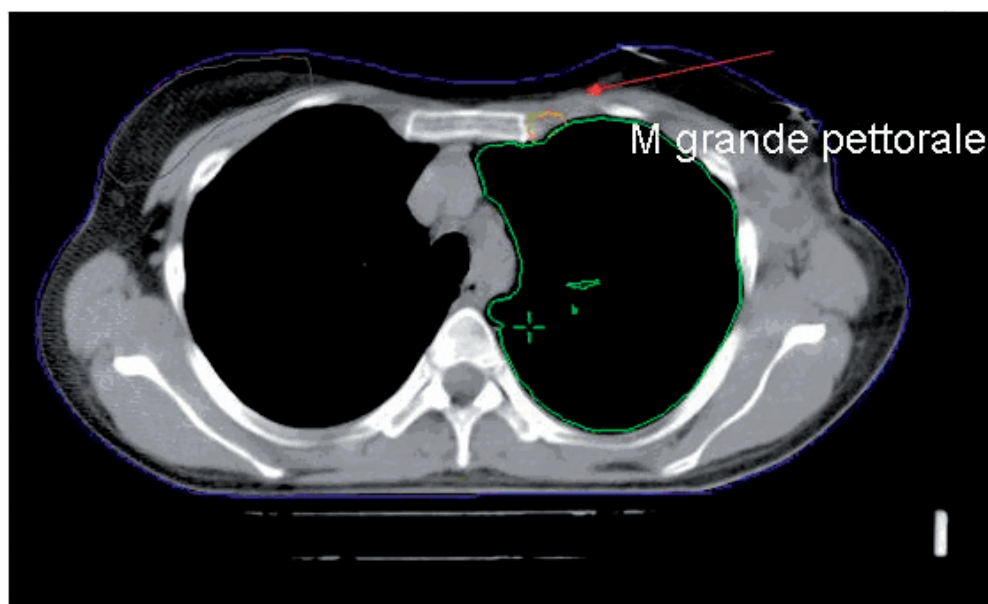
### LINFONODI CATENA MAMMARIA INTERNA

Limite anteriore: superficie dorsale del muscolo grande pettorale, superficie posteriore dello sterno

Limite mediale: 5 mm medialmente ai vasi mammari interni

Limite laterale: 5 mm lateralmente ai vasi mammari interni

Limite posteriore: pleura o 5 mm posteriormente ai vasi mammari interni





## APPENDICE 2. TRATTAMENTO DELLA PAZIENTE IN DECUBITO PRONO

### 2.1 Indicazioni

Il set-up prono potrebbe risultare utile in pazienti con mammelle voluminose e pendule, o impossibilitate a mantenere la posizione supina o in presenza di particolari condizioni anatomiche della parete toracica al fine di ridurre quanto più possibile l'irradiazione polmonare e cardiaca (82-85).

### 2.2 Sistemi di posizionamento.

I sistemi di posizionamento sono costituiti da piani di appoggio forniti di apertura per accogliere la mammella da trattare e opportunamente inclinati per meglio favorire l'esposizione della stessa. I device di più recente costruzione sono interamente in fibra di carbonio e dotati di cuscini di appoggio modulari per rendere più confortevole il set-up.

La paziente prona è distesa sul piano di appoggio con gli arti superiori estesi in avanti ad afferrare due manopole in posizioni predefinite. Il capo è ruotato controlateralmente alla mammella da irradiare che è alloggiata nell'apertura del tavolo di trattamento, mentre la controlaterale è compressa e lateralizzata. Markers cutanei di allineamento sono posti sulla parete toracica posteriore e lateralmente alla mammella.

Particolare accuratezza va posta nella riproducibilità del posizionamento e sono necessarie procedure di assicurazione di qualità.

### 2.3 Raccomandazioni per il trattamento.

Per l'acquisizione delle immagini TC, la definizione dei volumi e lo studio dosimetrico si rimanda a quanto indicato nel capitolo 7.

### 2.4 Risultati

Il set-up prono risulta essere riproducibile e ben tollerato e solo in una percentuale compresa fra il 4,4% e l'8,5% è stata riportata l'insorgenza di dolore medio-moderato condizionante il fallimento di tale procedura (25,29,30). Sono state dimostrate una migliore omogeneità della distribuzione di dose comparata con la posizione supina (24,27-30) ed una riduzione fino al 70% della V10 e V20 del polmone ipsilaterale, mentre non sicuri vantaggi sono stati osservati sul risparmio di volume cardiaco (26,86). Le tossicità cutanee, acute e croniche, risultano paragonabili o inferiori al trattamento in posizione supina (25).

A fronte dei numerosi aspetti positivi emergono comunque alcuni svantaggi, quali il rischio di peggiore copertura del PTV rispetto alla posizione supina nelle pazienti con lesioni estremamente laterali o mediali e difficoltà a tutt'oggi nell'irradiazione delle stazioni linfonodali regionali (25-31,86-89).

I risultati clinici a lungo termine sono paragonabili al trattamento in posizione supina (25).

## BIBLIOGRAFIA

1. ICRU 29 (1978) International Commission on Radiation Units and Measurements, Dose Specification for Reporting External Beam Therapy with Photons and Electrons, ICRU Reports 29 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland).
2. ICRU 50 (1993) International Commission on Radiation Units and Measurements, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Report 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland).
3. ICRU 62 (1999) International Commission on Radiation Units and Measurements Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam therapy (Supplement to ICRU Report 50) (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland).
4. Bartelink H, Garavaglia G, Johansson KA, et al. Quality Assurance in conservative treatment of early breast cancer. Report on a Consensus Meeting of the EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups and EUSOMA (European Society of Mastology). *Radiother Oncol* 22:323-326, 1991.
5. Bornstein BA, Cheng CW, Rhodes LM et al. Can simulation measurements be used to predict the irradiated lung volume in the tangential fields in patients treated for breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:181-187, 1990.
6. Muren LP, Maurstad G, Hafslund R, et al. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer. *Radiother Oncol* 62:173-

- 183, 2002.
7. Das IJ, Cheng EC, Freedman G, et al. Lung and heart volume analyses with CT simulator in radiation treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:11–19, 1998.
  8. Neal AJ, Yarnold JR. Estimating the volume of lung irradiated during tangential breast irradiation using the central lung distance. *Br J Radiol* 68:1004-1008, 1995.
  9. <http://www.rtog.org/members/protocols/0413/0413.pdf>.
  10. Senkus-Konefka E, Jassem J. Cardiovascular effects of breast cancer radiotherapy. *Cancer Treat Reviews* 33:578–93, 2007.
  11. Kong FM, Klein EE, Bradley JD, et al. The impact of central lung distance, maximal heart distance, and radiation technique on the volumetric dose of the lung and heart for intact breast radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:963–971, 2002.
  12. Blom-Goldman U, Svane G, Wennber B, et al. Quantitative assessment of lung density changes after 3-D radiotherapy for breast cancer. *Acta Oncologica* 46: 187-193, 2007.
  13. Teh AY, Park EJ, Shen L, Chung HT. Three-dimensional volumetric analysis of irradiated lung with adjuvant breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 May 7. [Epub ahead of print]
  14. Lind PA, Marks LB, Hardenbergh PH, et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/- regional radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:137-143, 2002.
  15. Hurkmans CW, Borger JH, Bos LJ, et al., Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. *Radiother Oncol* 55:145–151, 2000.
  16. Hurkmans CW, Cho BCJ, Damen E, et al. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol* 62:163–171, 2002.
  17. Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans ES, et al. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer* 110: 1840-1850, 2007.
  18. Taylor CW, Povall JM, McGale P, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:501-507, 2008.
  19. Taylor CW, McGale P, Povall JM, et al. Estimating cardiac exposure from breast cancer radiotherapy in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:1061-1068, 2009.
  20. Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità. “Assicurazione di qualità in radioterapia”. Rapporto ISTISAN 02/20, 2002.
  21. Cross MA, Elson HR, Aron BS. Breast conservation radiation therapy technique for women with large breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:199-203, 1989.
  22. Fourquet A, Campana F, Rosenwald JC, et al. Breast irradiation in the lateral decubitus position: technique of the Institut Curie. *Radiother Oncol* 22:261-265, 1991.
  23. Campana F, Kirova YM, Rosenwald JC, et al. Breast radiotherapy in the lateral decubitus position: a technique to prevent lung and heart irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1348-1354, 2005.
  24. Grann A, McCormick B, Chabner ES, et al. Prone breast radiotherapy in early –stage breast cancer: a preliminary analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:319-325, 2000.
  25. Stegman LD, Beal KP, Hunt MA, et al. Long term clinical outcomes of whole–breast irradiation delivered in the prone position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:73-81, 2007.
  26. Griem KL, Fetherston P, Kuznetsova M, et al. Three-dimensional photon dosimetry a comparison of treatment of the intact breast in the supine and prone position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:891-899, 2003.
  27. Merchant TE, McCormick B. Prone position breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:197-203, 1994.
  28. Buijsen J, Jager JJ, Bovendeerd J, et al. Prone breast irradiation for pendulous breast. *Radiother Oncol* 82:337-340, 2007.
  29. Mahe MA, Classe JM, Dravet F, et al: Preliminary results for prone-position breast irradiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:156–160, 2002.
  30. Formenti SC, Gidea-Addeo D, Goldberg JD, et al. Phase I-II trial of prone accelerated IMRT to the breast to optimally spare normal tissue. *J Clin Oncol* 25:2236-2242, 2007.
  31. McKinnon R, Christie D, Peres H, et al The prone technique for breast irradiation – is it ready for clinical trials? *Breast* 18:30-34, 2009.
  32. Evans PM. Anatomical imaging for radiotherapy. *Phys Med Biol* 53:151–191, 2008.
  33. Banci Buonamici F, De Angelis C, Iotti C, et al. Indicazioni per l’Assicurazione di Qualità nella radioterapia ad intensità modulata. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/12).
  34. Lawson JD, Fox T, Elder E, et al. Early clinical experience with kilovoltage image-guided radiation therapy for interfraction motion management. *Med Dosim* 33:268-74, 2008.

35. Morrow NV, Stepaniak C, White J, et al. Intra- and interfractional variations for prone breast irradiation: an indication for image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:910-917, 2007.
36. Djajaputra D, Li S. Real-time 3D surface-image-guided beam setup in radiotherapy of breast cancer. *Med Phys* 32:65-75, 2005.
37. Kim LH, Wong J, Yan D. On-line localization of the lumpectomy cavity using surgical clips. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:1305-1309, 2007.
38. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lefranc JP, et al. Breast-conserving surgery and irradiation for early breast cancer: value of surgical clips in the surgical cavity. *Cancer Radiother* 5:255-261, 2001.
39. Benda RK, Yasuda G, Sethi A et al. Breast boost: are we missing the target? *Cancer* 97:905-909, 2003.
40. Kovner F, Agay R, Merimsky O, et al. Clips and scar as the guidelines for breast radiation boost after lumpectomy. *Eur J Surg Oncol* 25:483-486, 1999.
41. Krawczyk JJ and Engel B. The importance of surgical clips for adequate tangential beam planning in breast conserving surgery and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:347-350, 1999.
42. Hunter MA, McFall TA and Hehr KA. Breast-conserving surgery for primary breast cancer: necessity for surgical clips to define the tumor bed for radiation planning. *Radiology* 200:281-282, 1996.
43. Harrington KJ, Harrison M, Bayle P et al. Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: a qualitative and quantitative evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34:579-584, 1996.
44. Machtay M, Lanciano R, Hoffman J, et al. Inaccuracies in using the lumpectomy scar for planning electron boosts in primary breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:43-48, 1994.
45. Prendergast B, Indelicato DJ, Grobmyer SR, et al. The dynamic tumor bed: volumetric changes in the lumpectomy cavity during breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:695-701, 2009.
46. Perez CA, Taylor ME, Halverson K, et al. Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast: a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34:995-1007, 1996.
47. Touboul E, Belkacémi Y, Lefranc JP, et al. Early breast cancer: influence of type of boost (electron vs iridium 192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 34:105-113, 1995.
48. Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC "boost versus no boost" randomised trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 72:25-33, 2004.
49. Kirova YM, Fournier-Bidoz N, Servois V, et al. How to boost the breast tumor bed? A multidisciplinary approach in eight steps. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:494-500, 2008.
50. Kudchadker RJ, Hogstrom KR, Gardner AS, et al. Electron conformal radiotherapy using bolus and intensity modulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 1023-1037, 2002.
51. Khan FM, Doppke KP, Hogstrom KR, et al. Clinical electron-beam dosimetry: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group N° 25. *Med Phys*, 1991.
52. Kovacs A, Hadjiev J, Lakosi F, et al. Comparison of photon with electron boost in treatment of early stage breast cancer. *Pathol Oncol Res* 14:193-197, 2008.
53. Cavey ML, Beyooth JE, Endres EJ et al. Dosimetric comparison of conventional and forward-planned intensity modulated techniques for comprehensive locoregional irradiation of postmastectomy left breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:107-116, 2005.
54. Smitt MC, Goffinet DR. Utility of three-dimensional planning for axillary node coverage with breast-conserving radiation therapy: early experience. *Radiology* 210: 221-226, 1999.
55. Krasin M, McCall A, King S, et al. Evaluation of a standard breast tangent technique: a dose-volume analysis of tangential irradiation using three-dimensional tools. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 327-333, 2000.
56. Aristei C, Chionne F, Marsella AR, et al. Evaluation of level I and II axillary nodes included in the standard breast tangential fields and calculation of the administered dose: results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 69-73, 2001.
57. Bentel GC, Marks LB, Hardenbergh PH, Prosnitz LR. Variability of the depth of supraclavicular and axillary lymph nodes in patients with breast cancer: is a posterior axillary boost field necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:755-758, 2000.
58. Hardenbergh PH, Bentel GC, Prosnitz LR, et al. Postmastectomy radiotherapy: toxicities and techniques to reduce them. *Semin Radiat Oncol* 9: 259-268, 1999.
59. Lievens Y, Poortmans P, Van den Bogaert W. A glance on quality assurance in EORTC study 22922 evaluating techniques for internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in breast cancer. *Radiother Oncol* 60:257-265, 2001.
60. Poortmans PMP, Venselaar JLM, Struikmans H, et al. The potential impact of treatment variations on the results of

- radiotherapy of the internal mammary lymph node chain: a quality-assurance report on the dummy run of EORTC phase III randomized trial 22922/10925 in stage I-III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:1399-1408, 2001.
61. Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:1220-1230, 2002.
  62. Arthur DW, Arnfield MR, Warwicke LA, et al. Internal mammary node coverage: an investigation of presently accepted techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:139-146, 2000.
  63. Kirova YM, Campana F, Fournier-Bidoz N, et al. Postmastectomy electron beam chest wall irradiation in women with breast cancer: a clinical step toward conformal electron therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:1139-1144, 2007.
  64. Teh BS, Lu HH, Sobremonte S, et al. The potential use of intensity modulated radiotherapy (IMRT) in women with pectus excavatum desiring breast-conserving therapy. *Breast J* 7:233-239, 2001.
  65. Caudrelier JM, Morgan SC, Montgomery L et al. Helical tomotherapy for locoregional irradiation including the internal mammary chain in left-sided breast cancer: dosimetric evaluation. *Radiother Oncol* 90:99-105, 2009.
  66. Cho BC, Hurkmans CW, Damen EM, et al. Intensity modulated versus non-intensity modulated radiotherapy in the treatment of the left breast and upper internal mammary lymph node chain: a comparative planning study. *Radiother Oncol* 62:127-136, 2002.
  67. Krueger EA, Fraass BA, McShan DL, et al. Potential gains for irradiation of chest wall and regional nodes with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:1023-1037, 2003.
  68. Van der Laan HP, Dolsma WV, Maduro JH, et al. Dosimetric consequences of the shift towards computed tomography guided target definition and planning for breast conserving radiotherapy. *Radiat Oncol* 3:6, 2008.
  69. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions Available at: [http://www.rtog.org/pdf\\_file2.html?pdf\\_document=BreastCancerAtlas.pdf](http://www.rtog.org/pdf_file2.html?pdf_document=BreastCancerAtlas.pdf).
  70. Hurkmans CW, Borger JH, Pieters BR, et al: Variability in target volume delineation on CT scans of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:1366-1372, 2001.
  71. Struikmans H, Wárlám-Rodenhuis C, Stam T, et al. Interobserver variability of clinical target volume delineation of glandular breast tissue and of boost volume in tangential breast irradiation. *Radiother Oncol* 76:293-299, 2005.
  72. Li XA, Tai A, Arthur DW, et al. Radiation Therapy Oncology Group Multi-Institutional and Multiobserver Study. Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73: 944-951, 2009.
  73. Reed VK, Woodward WA, Zhang L, et al. Automatic segmentation of whole breast using atlas approach and deformable image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:1493-1500, 2009.
  74. Madu CN, Quint DJ, Normolle DP et al. Definition of the supraclavicular and infraclavicular nodes: implications for three-dimensional CT-based conformal radiation therapy. *Radiology* 221: 333-339, 2001.
  75. Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CPJ, et al. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol* 71:287-295, 2004.
  76. Gregoire V, Scalliet P, Ang KK. Clinical target volumes in conformal and intensity modulated radiation therapy, Chap. 6: "Target Volume Selection and Delineation in Breast Cancer Conformal Radiotherapy".
  77. Kiricuta IC, Götz U, Schwab F et al. Target volume definition and target conformal irradiation technique for breast cancer patients. *Acta Oncol* 39: 429-436, 2000.
  78. Reznik J, Cicchetti MG, Degaspe B et al. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:163-168, 2005.
  79. Garg AK, Frija EK, Sun T-L. et al. Effects of variable placement of superior tangential/supraclavicular match line on dosimetric coverage of level III axilla/axillary apex in patients treated with breast and supraclavicular radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:370-374, 2009.
  80. Goodman RL, Grann A, Saracco P et al. The relationship between radiation fields and regional lymph nodes in carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 99-105, 2001.
  81. Mansur DB, El-Naga I, Kong F, et al. Localization of internal mammary lymph nodes by CT simulation: implications for breast radiation therapy planning. *Radiother Oncol* 73:355-357, 2004.
  82. Bentel GC, Marks LB, Whiddon CS, et al. Acute and late morbidity of using a breast positioning ring in women with large/pendulous breast. *Radiother Oncol* 50:277-281, 1999.
  83. Bentel GC, Marks LB. A simple device to position large/flaccid breasts during tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*: 29:879-882, 1994.
  84. Zierhut D, Flentje M, Frank C et al. Conservative treatment of breast cancer: modified irradiation technique for women with large breast. *Radiother Oncol* 31:256-261, 1994.

85. Chiu CS, Hong L, Hunt M, et al. A simplified intensity modulated radiation therapy technique for the breast. *Med Phys* 29:522–529, 2002.
86. Formenti SC, Truong MT, Goldberg JD, et al. Prone accelerated partial breast irradiation after breast conserving surgery: preliminary clinical results and dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:493-504, 2004.
87. Chino JP, Marks B. Prone positioning causes the heart to be displaced anteriorly within the thorax: implications for breast cancer treatment. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 70:916-920, 2008.
88. Brieri S et al. Influence of modification in breast irradiation technique on dose outside the treatment volume. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 38:117–125, 1997.
89. Alonso-Basanta M, Ko J, Babcock M, et al. Coverage of axillary lymph nodes in supine vs. prone breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:745-751, 2009.





## Capitolo 8

# IRRADIAZIONE PARZIALE

### 8.1 INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi anni si è creata l'esigenza di sperimentare trattamenti terapeutici più conservativi per tumori mammari a basso rischio di recidiva loco-regionale e sistemica. L'irradiazione parziale (PBI), cioè l'irradiazione del letto operatorio con un margine di sicurezza intorno, si inserisce in questa filosofia, mirando a controllare la malattia tumorale a livello della sua sede iniziale e nei tessuti adiacenti (1-3), nelle sedi cioè a più elevato rischio di ricaduta (4-6).

Esistono dei vantaggi teorici per l'impiego della PBI; il maggiore è sicuramente rappresentato dalla minore durata del trattamento radiante. La PBI non rappresenta ad oggi uno standard terapeutico; gli studi randomizzati in corso dovranno valutare il rischio di recidiva nella porzione di mammella non irradiata, i risultati cosmetici e la tossicità a lungo termine.

Recentemente è stato pubblicato un Consensus Statement dell'ASTRO (American Society for Radiation Oncology) che ha stabilito i criteri di inclusione per la PBI, da seguire al di fuori dei trials clinici (7).

Sono considerate idonee alla PBI le pazienti che presentino tutte le seguenti caratteristiche:

- tipo istologico: carcinoma duttale invasivo (o altri tipi istologici favorevoli, che comprendono il mucinoso, il tubulare ed il colloide)
- qualsiasi grading
- stadio T1, pN0 (i-, i+) documentato su linfonodo sentinella o dissezione linfonodale ascellare
- stato recettoriale: ER +
- unicentrico e clinicamente unifocale, con dimensioni complessive  $\leq 2$  cm (la multifocalità microscopica è consentita)
- margini di resezione negativi ( $\geq 2$  mm)
- assenza di estesa componente in situ ( $\geq 25\%$ ) e di invasione linfo-vascolare
- assenza di chemioterapia neoadiuvante
- età:  $\geq 60$  anni
- assenza di mutazione BRCA 1-2

Sono considerati criteri di inclusione meno restrittivi, da valutare in modo cautelativo al di fuori dei trials clinici, tenuto conto del numero limitato di dati riportati in letteratura, i seguenti:

- tipo istologico: carcinoma lobulare invasivo, DCIS puro ( $\leq 3$  cm)
- stadio T0 e T2 ( $\leq 3$  cm)
- stato recettoriale: ER -
- clinicamente unifocale, con dimensioni complessive comprese tra 2,1 e 3 cm (la multifocalità microscopica è consentita)
- margini "close" ( $< 2$  mm)
- presenza di estesa componente in situ di dimensioni  $\leq 3$  cm
- invasione linfo-vascolare limitata o focale
- età: 50-59 anni

Gli Autori sottolineano che tali criteri non sono applicabili alle pazienti sottoposte a IORT, in quanto il quadro patologico definitivo non può essere stabilito prima del trattamento.

La PBI può essere effettuata utilizzando diverse tecniche di irradiazione, di seguito indicate.

### 8.2 BRACHITERAPIA

La brachiterapia è stata la prima tecnica impiegata per la PBI e ad oggi risulta quella più ampiamente descritta in letteratura.

Inizialmente è stata impiegata con tecniche a bassa intensità di dose (LDR) (8,9) per somministrare un sovradosaggio al letto tumorale; successivamente, con il diffondersi di metodiche ad alto dose rate (HDR) è stata più comunemente impiegata sia in Europa che negli Stati Uniti per trattamenti di PBI.



Non vi è uniformità di dosi totali e di frazionamento in letteratura. Per trattamenti di PBI con brachiterapia HDR, viene più frequentemente impiegata la dose di 34 Gy somministrata in 10 frazioni bigiornaliere; tale frazionamento si basa sull'equivalenza del BED di questo schema, usato nel primo trial di PBI (10), ai 45 Gy in 4,5 gg dei regimi LDR. Più raramente la brachiterapia viene utilizzata per somministrare il boost, prevalentemente in mammelle voluminose o in caso di margini close o interessati e rifiuto di radicalizzazione chirurgica. La dose singola più frequentemente erogata è 3,4-3,5 Gy, con trattamento HDR in 3-4 frazioni (11).

Sono almeno tre le possibilità tecniche brachiterapiche per somministrare la PBI:

- brachiterapia interstiziale con tubi plastici
- brachiterapia con applicatori da inserire nella cavità chirurgica (Mammosite® e simili)
- brachiterapia con impianti permanenti

### 8.2.1 Brachiterapia interstiziale

La brachiterapia interstiziale con multicateteri ha una validità ampiamente testata, essendo stata la prima tecnica di PBI in Nord America (12-22).

Il CTV corrisponde al letto della neoplasia e per le caratteristiche intrinseche della brachiterapia corrisponde al PTV. L'impianto dei cateteri o tubi plastici può essere intraoperatorio o postoperatorio. In questo secondo caso è necessaria una precisa definizione pre-impianto del volume da trattare. Con l'ausilio di template rigidi sono introdotti nella mammella vettori metallici sostituiti poi da cateteri plastici, ancorati con fermi in plastica. Generalmente il template è rimosso per ridurre il discomfort della paziente.

I tubi plastici sono posizionati nel tessuto mammario in corrispondenza dell'area di escissione chirurgica tipicamente a 1-1.5 cm di intervallo, con una disposizione geometrica a triangolo o a carrè. Il numero di cateteri è determinato dalle dimensioni e dalla forma del CTV e la "copertura" periferica è ottenuta da almeno 1 catetere posto a 1 cm dal target. Per evitare l'insorgenza di antiestetiche telangectasie in corrispondenza dell'ingresso in cute dei cateteri, è necessario che l'attivazione delle sorgenti avvenga il più possibile distante dalla cute, pur consentendo un'adeguata copertura del target. La vicinanza del target dalla cute può costituire un criterio di esclusione al trattamento

Sono richiesti almeno due piani paralleli a comprendere la cavità di escissione, anche se spesso sono necessari più di due piani, in relazione allo spessore della mammella stessa e dell'ampiezza del letto chirurgico (23).

Le caratteristiche geometriche dell'impianto condizionano la dosimetria e quindi il risultato. L'assenza di sequele importanti e la cosmesi sono dipendenti dal volume trattato e dalla riduzione degli hot spot (24,25):

- meno del 60% della mammella deve ricevere una dose maggiore o uguale alla dose prescritta;
- il DHI (indice di omogeneità = 1-DNR -dose non-uniformity ratio- dove  $DNR = V150/V100$ ) deve risultare maggiore o uguale a 0.75;
- il 90% della dose di prescrizione deve comprendere almeno il 90% del PTV;
- i DVH per i tessuti normali devono essere inferiori o uguali al 5 %;
- il V150, il V200 (volumi di mammella che ricevono il 150% e 200%, rispettivamente, della dose prescritta) e il DHI correlano il risultato cosmetico (26).

È evidente che i sopra indicati parametri possono essere ottenuti solo tramite approcci dosimetrici basati su immagini TC.

La brachiterapia interstiziale con tubi plastici è una tecnica invasiva, operatore dipendente e richiede una significativa learning curve essendo la posizione di ogni catetere critica per la distribuzione di dose.

La possibilità recentemente offerta dai nuovi software di planning su scansioni TC permette di conformare la dose al target e quindi migliorare il Coverage Index (IC= rapporto percentuale fra dose minima al target e dose prescritta) e il Conformal Index (COIN= prodotto dei rapporti PTV di riferimento su Volume del PTV e del PTV di riferimento sul Volume di riferimento). Gli algoritmi di ottimizzazione possono tuttavia "compensare" alcuni mismatch, ma non possono compensare una cattiva geometria dell'impianto.

### 8.2.2 Brachiterapia con Mammosite®

Più recentemente è stata introdotta la brachiterapia con Mammosite, un applicatore sferico o ellissoidale da inserire nella cavità creata dalla tumorectomia.

Il device è costituito da un catetere in silicone a doppia via con un palloncino gonfiabile posto all'estremità distale. Posizionato nella cavità chirurgica, viene riempito con una soluzione salina con mezzo di contrasto (per permettere la visualizzazione radiologica dell'impianto) che gonfia il palloncino al massimo, comprimendo i tessuti residui.

È una procedura semplice, poco invasiva e bene accettata dalle pazienti. Il posizionamento dell'applicatore avviene generalmente durante l'atto chirurgico, ma è possibile anche un impianto postoperatorio se la tecnica chirurgica di

tumorectomia non prevede la ricostruzione della mammella con oblitterazione della cavità.

Il CTV è definito dalla cavità di resezione + 1 cm; la dosimetria è molto più semplice e la learning curve molto più breve rispetto a quella brachiterapia interstiziale.

La tecnica originaria prevede l'impiego di una sola sorgente di  $^{192}\text{Ir}$  al centro del palloncino e la dose è prescritta alla distanza da essa pari al raggio + 1 cm. Questo presuppone un volume sferico di mammella irradiata intorno alla cavità con un margine di 1.6 cm, margine dovuto alla compressione tissutale indotta dal palloncino stesso (27). Successivamente, anche in rapporto all'introduzione di applicatori ellissoidali, più consoni alle tecniche chirurgiche europee, è stata descritta la possibilità di impiegare più sorgenti e più modalità di prescrizione della dose al fine di ottimizzarne la distribuzione.

- 1) Rush technique o prescrizione in 6 punti (28): 4 punti sono posti su un piano trasverso all'asse del palloncino e perpendicolare all'asse del catetere, due punti sono posti lungo l'asse del catetere. Questa tecnica è in grado di conformare le isodosi alla forma leggermente irregolare che il palloncino assume e la prescrizione nei due punti lungo il catetere compensa l'anisotropia.
- 2) Il metodo impiegato presso l'University of Southern California Norris Cancer Center e proposto da Astrahan (29) prevede l'impiego di multiple dwell positions e di più punti di prescrizione, a differenza della Rush technique, in modo variabile in relazione alla forma dell'applicatore e alla distanza dalla cute in modo da conformare il più possibile la dose al PTV.
- 3) Tecnica di ottimizzazione alla superficie: la dose è prescritta alla superficie del PTV e le dwell positions e i dwell times sono proposti da software dedicato (29). Con questo metodo la dose risulta molto conformata ma è necessario un algoritmo di calcolo specifico.

Confrontando i tre metodi di prescrizione e ottimizzazione, il V100 risulta pari al 94%, al 91% e al 85% rispettivamente per l'ottimizzazione alla superficie del PTV, al metodo dei sei-punti e alla tradizionale tecnica a un punto (29).

Per ridurre l'effetto indotto sulla dose dal mezzo di contrasto, introdotto nella soluzione di riempimento del palloncino per la sua visualizzazione, è opportuno ridurre al minimo la quantità (30,31).

Anche la brachiterapia con Mammosite presuppone dei requisiti geometrici di appropriatezza dell'impianto, che sono valutati su scansioni TC:

- simmetria: calcolata rispetto all'asse centrale del palloncino; è ammessa una differenza  $\leq 4$  mm
- conformità: assenza di aria o fluidi organici tra palloncino e cavità di resezione; è ammesso un rapporto  $V_{\text{fluido}}/PTV \leq 10\%$
- distorsione: la valutazione della distorsione è operatore dipendente e molto spesso ovviabile con artifici dosimetrici o con differente posizionamento della paziente
- diametro: il diametro del palloncino deve essere adeguato in modo che gli hot spot siano all'interno dell'applicatore
- distanza dalla cute: nel tempo si è innalzata da 0.5 a 1 cm, per ridurre il rischio di tossicità cutanea.

In mancanza di appropriatezza, l'impianto deve essere rimosso (32,33).

Da un punto di vista della distribuzione della dose la brachiterapia con Mammosite appare migliore in termini di omogeneità al CTV: rispetto al trattamento interstiziale non presenta hot spots "al di fuori" del PTV, il "coverage" per la D90 (media) risulta del 90% versus il 69.8% e la riproducibilità della D90 (range) è compresa fra il 89.2% -90.8% versus il 61.1%-83.5% della tecnica con tubi plastici (34).

Caratteristica sequela della brachiterapia con Mammosite è la presenza di sieroma persistente oltre i 12 mesi nella maggior parte dei casi, in letteratura riferito mediamente nel 68.4% dei casi, doloroso nel 4% (35). Abbastanza infrequenti sono le infezioni della cavità: Vicini et al. (36) riportano 92 casi su 1140 pazienti (8.1%), 60 correlati al device (5.3%) e 32 alla tecnica chirurgica (2.9%). Nell'86% dei casi il risultato cosmetico è risultato buono/eccellente.

### 8.2.3 Brachiterapia con semi

Ancora poco diffuso è il ricorso alla PBI con impianti permanenti di  $^{103}\text{Palladio}$  e o di  $^{125}\text{Iodio}$ . La brachiterapia con semi è una procedura post-operatoria, anch'essa operatore dipendente e prevede una lunga learning curve.

L'impianto è eseguito sotto guida ecografica, utilizzando un template e introducendo all'interno della cavità un ago guida che funge da marker fiduciale e garantisce l'accuratezza tridimensionale (37). Come per gli impianti prostatici sono poi inseriti i semi. Il Coverage Index è buono. Sono riportati valori per il V100 pari al 95% (range 79.8% -100%) e per il V200 di 32.8% (range 9.1% - 64.1%). Nel tempo si ha una dislocazione dei semi ma con tendenza al raggruppamento degli stessi, mantenendo una buona copertura del target.

### 8.2.4 Conclusioni

Se il goal della PBI è il mantenimento di un tasso basso di recidive, contraendo il tempo della RT adiuvante in

modo da risolvere in alcuni casi problemi psicologici e sociali, la brachiterapia è in grado di offrire una tecnica adeguata.

La brachiterapia interstiziale multicateteri ha dimostrato di poter determinare un effettivo controllo locale, ma il suo uso è limitato dalla complessità della tecnica. Il Mammosite semplifica la procedura di impianto e dosimetria. I primi dati clinici suggerirebbero un'equivalenza in termini di risultati e di cosmesi.

L'impiego della brachiterapia nella PBI rispetto alle tecniche con fasci esterni non intraoperatorie ha il vantaggio di erogare una dose maggiore al letto chirurgico e di più facilmente minimizzare la dose agli organi critici. È inoltre insito nella tecnica la non influenza della problematica di organ motion e quindi la possibilità di far più facilmente coincidere il PTV con il CTV.

Studi randomizzati sono attualmente in corso per validare le prime esperienze cliniche.

### 8.3 IORT

L'utilizzo della IORT nel trattamento dei tumori della mammella è un'acquisizione recente, seppure in passato sono state riportate esperienze limitate (38,39).

La IORT è una tecnica che permette l'erogazione di una dose di radiazioni durante l'intervento chirurgico, subito dopo l'exeresi, direttamente sull'area anatomica che conteneva la neoplasia, possibile sede di malattia subclinica o di residuo macroscopico (10,40). Essa può essere utilizzata come sovradosaggio selettivo sul letto tumorale, ma anche come unico trattamento radioterapico, in neoplasie iniziali di piccolo volume, o in malattie non resecabili, a scopo palliativo.

Nelle sue premesse radiobiologiche dovrebbe permettere di migliorare l'efficacia dell'associazione tra chirurgia e RT.

#### 8.3.1 IORT con fasci di elettroni

Si ritiene che l'effetto biologico di una dose singola elevata sia circa 2 o 3 volte maggiore rispetto a quello prodotto dalla stessa dose frazionata in modo convenzionale (41). Altri vantaggi della IORT sono rappresentati dalla precocità dell'irradiazione e dalla precisa visualizzazione e delimitazione del letto operatorio in presenza del chirurgo e del radioterapista oncologo che permette di individuare perfettamente la zona a rischio di recidiva e di irradiarla, riducendo al minimo il problema del "geographical miss". Inoltre, la possibilità di proteggere i tessuti sani mobilizzandoli dalla traiettoria del fascio e l'utilizzo di elettroni con la somministrazione di una dose omogenea, potrebbero migliorare il controllo locale della neoplasia a fronte di una tossicità a carico degli organi critici comparabile o addirittura ridotta rispetto alla tecnica tradizionale di irradiazione a fasci esterni. Molti Autori riportano infatti una riduzione del rischio di iperpigmentazione e teleangectasie a cui possono andare incontro le donne trattate per via transcutanea (42,43) ed un guadagno in termini di tempo per la minore durata complessiva del trattamento con radioterapia a fasci esterni (40,41).

##### 8.3.1.1 IORT come boost anticipato

La IORT può essere utilizzata come sovradosaggio anticipato alla RT esterna (41,44), in tutti i casi in cui è indicato un boost (45-47) in quanto è ragionevole supporre che nell'area immediatamente adiacente alla exeresi chirurgica possa permanere un residuo microscopico di malattia (48) che può accrescersi nell'intervallo di tempo che intercorre tra l'intervento e la RT complementare. Il ricorso ad una dose di radiazioni erogata al tempo T0, dovrebbe quindi permettere di diminuire il potenziale di ricrescita dei foci neoplastici evitando che tale residuo raggiunga dimensioni non più controllabili dalla successiva RT esterna.

La dose impiegata è 10-12 Gy, prescritta all'isodose 90%-100%.

La RT esterna successiva viene erogata su tutta la mammella residua, con dose per frazione 1,7-2 Gy e dose totale di 50-54 Gy (49).

Mancano ad oggi dati certi, derivati da studi clinici controllati, sull'equivalenza, in termini di risultati clinici, tra boost erogato al termine della RT esterna e boost anticipato erogato con IORT. Esistono, tuttavia, evidenze cliniche di buoni risultati sia in termini di controllo locale che cosmetici e di una sostanziale equivalenza tra le due metodiche in termini di tossicità acuta e tardiva (3, 50-55).

Non ci sono indicazioni ben definite sull'intervallo di tempo che deve intercorrere tra boost anticipato e RT esterna. L'inizio del trattamento a fasci esterni, una volta avvenuta la riparazione della ferita chirurgica, varia in letteratura tra 2-4 settimane fino a 14 settimane dopo il boost intraoperatorio, in relazione anche al tipo di chemioterapia somministrata, sebbene sia opportuno selezionare adeguatamente le pazienti per evitare dilazioni eccessive (50,53).

### 8.3.1.2 IORT come trattamento esclusivo

Il vantaggio principale dell'utilizzo della IORT come unica modalità di trattamento complementare dopo intervento chirurgico conservativo, oltre a quelli già elencati, consiste nel risolvere l'intero corso di RT adiuvante in un solo atto intraoperatorio, eliminando la fase di completamento successivo con i fasci esterni (56,57). In base a modelli biologici di equivalenza di dose e al modello lineare quadratico, anche con tutti i limiti relativi alla sua applicabilità nelle alte dosi, l'erogazione di una singola frazione di RT intraoperatoria di 21 Gy prescritta all'isodose del 90% corrisponderebbe alla somministrazione dell'intero corso di RT adiuvante convenzionale (41).

Sebbene i risultati preliminari di PBI con IORT, sia come boost anticipato che come trattamento esclusivo, sembrano promettenti, sia in termini di controllo locale di malattia, che di tossicità acuta e tardiva (58,59), si attendono i dati definitivi degli studi randomizzati recentemente conclusi (41,60).

### 8.3.1.3 Modalità di esecuzione

#### A) IORT con trasporto della paziente

La IORT può essere eseguita con fasci di elettroni prodotti da acceleratori lineari convenzionali (non dedicati), utilizzando opportuni accessori per la collimazione del fascio diversi dagli applicatori di elettroni impiegati per la RT esterna. Tale metodica richiede il trasporto della paziente anestetizzata dalla sala operatoria al bunker di trattamento; nei casi più favorevoli la sala operatoria è attigua al bunker in modo da ridurre al minimo il prolungamento dei tempi operatori e di anestesia.

#### B) IORT con apparecchio dedicato

L'avvento di "acceleratori lineari mobili dedicati" alla sala operatoria in grado di produrre fasci di elettroni di alta energia ha semplificato le procedure operative, evitando così i problemi logistici e di sterilità legati al trasporto della paziente in anestesia generale e favorendo l'accesso alla metodica IORT. Tali apparecchiature hanno peso e dimensioni ridotte, sono dotate di movimenti articolati per l'avvicinamento al lettino operatorio e per le procedure di "docking". Gli elettroni hanno energie nominali comprese tra 3 e 12 MeV ed elevati ratei di dose che consentono una riduzione dei tempi di trattamento. L'alto valore di dose per impulso pone importanti problemi nelle misure di dosimetria di base (61). Il fascio di elettroni viene collimato per mezzo di applicatori di geometria cilindrica realizzati in perspex o in materiale plastico di diametro variabile tra 30 e 100 mm, la cui parte terminale sterile, durante il trattamento, viene posta a contatto con il campo chirurgico da irradiare. L'estremità distale di questo applicatore può avere diverse angolazioni, da 0° a 45°; i componenti sono realizzati con materiali tali da ridurre al minimo la produzione di raggi x di frenamento e di radiazione diffusa nell'ambiente circostante, limitando in questo modo gli accorgimenti radioprotezionistici da adottare, anche se comunque si rende necessario l'impiego di schermi mobili. Date le limitate misure radioprotezionistiche necessarie, queste unità di terapia possono essere utilizzate in più sale operatorie anche nella stessa giornata.

L'utilizzo della dosimetria in vivo in pazienti sottoposte a IORT è limitato.

Come riportato nel rapporto Istisan (40), esistono tuttavia motivazioni specifiche che rendono consigliabile effettuare la valutazione della dose effettivamente erogata alla paziente.

### 8.3.1.4 Tecnica

Il PTV è costituito dal letto operatorio, individuato visivamente, più un margine radiale di almeno 1-2 cm, per sterilizzare le aree anatomiche prossime alla zona asportata chirurgicamente considerando l'andamento delle curve di isodose nella regione di penombra del fascio. Il diametro dell'applicatore e l'energia del fascio di elettroni devono essere scelti in modo da assicurare un'adeguata copertura del volume bersaglio.

Dopo la tumorectomia allargata è necessario esporre all'irradiazione il volume di parenchima mammario che si considera CTV/PTV e proteggere i tessuti sani sottostanti (coste, pleura, polmone e cuore). Si procede quindi allo scollamento della ghiandola dal muscolo pettorale ed al posizionamento in tale sede di un disco, generalmente in perspex ma anche piombo, o alluminio e piombo, di diametro leggermente superiore all'applicatore che sarà usato. In casi di IORT utilizzata come boost, con somministrazione di un dosaggio inferiore, potrebbe non essere indispensabile l'uso di tale schermatura. Inoltre, la parte di ghiandola mammaria adiacente la zona escissa viene scollata dalla cute e i lembi vengono provvisoriamente avvicinati e suturati, in modo da favorire l'irradiazione radiale dell'area prossima alla sede della neoplasia. La scelta dell'energia degli elettroni dipende dallo spessore della porzione di ghiandola da trattare, determinato generalmente con metodi manuali (ago o regolo) in più punti in modo da ricavarne lo spessore medio. L'allontanamento della cute e sottocute dal campo di irradiazione viene effettuato con divaricatori: se necessario, la parte di cute e sottocute a contatto con l'applicatore viene distanziata con garze imbevute di soluzione fisiologica o dispositivi equipollenti (62,63). Sia gli applicatori che gli eventuali dischi vengono sterilizzati prima dell'uso (33,34).

### 8.3.2 IORT con sorgenti di raggi x

Per la IORT possono essere utilizzate specifiche sorgenti miniaturizzate di raggi x.

Il sistema Intrabeam “dedicato” alla sala operatoria, è in grado di produrre raggi x a bassa energia (50 kV), che vengono erogati dalla punta di una sonda inserita in un applicatore sferico, con cui si ottiene una distribuzione di dose uniforme alla sua superficie (40,64,65). Dopo l’asportazione del tumore, l’applicatore sferico viene inserito nel cavo residuo. Il diametro dei dispositivi, scelti in base all’ampiezza del campo chirurgico da irradiare, è compreso tra 1,5 e 5 cm. Il rateo di dose è di circa 0,5-2 Gy/min alla superficie dell’applicatore, con un forte gradiente di dose, pari a 10-20% per mm alla superficie, in funzione del suo diametro (40).

Gli aspetti dosimetrici (40) e quelli radiobiologici (65) sono complessi.

Trattandosi di raggi x a bassa energia, la BED (biologically effective dose) subisce una rapida attenuazione e, pertanto, il tessuto mammario vicino all’applicatore – prossimo alla sede dove è stato asportato il tumore - riceve una dose elevata ed i tessuti sani più distanti dall’applicatore una dose molto più bassa. Non è, pertanto, utilizzabile in presenza di cavità di escissione ampie, irregolari o situate alla periferia della mammella (57).

La IORT con sorgenti di raggi x è stata impiegata dapprima come boost anticipato e poi come trattamento esclusivo nel protocollo TARGIT (targeted intraoperative radiotherapy), che tuttavia non esclude la possibilità di irradiare l’intera ghiandola mammaria, qualora ne esistano le condizioni (39).

L’esperienza acquisita con questa tecnica è ancora limitata. I dati preliminari pubblicati in letteratura, seppure con un follow up breve, sembrano favorevoli sia per quanto riguarda il controllo locale che la tossicità ed il risultato cosmetico (66-70). E’ comunque indispensabile attendere i risultati definitivi, con un follow up adeguato del trial in corso (64).

### 8.3.3 Conclusioni

L’utilizzo della IORT nel trattamento delle neoplasie mammarie operate conservativamente è ancora limitato a pochi centri ma in fase di implementazione, anche se i risultati sono ancora preliminari. Cionostante l’impiego della IORT nelle neoplasie mammarie rappresenta una opportunità interessante legata ad indubbi vantaggi clinici ed organizzativi. Infatti questa modalità di ipofrazionamento estremo con singola seduta è in grado di ridurre o addirittura eliminare la radioterapia post-operatoria e le problematiche organizzative correlate, in particolare le liste d’attesa in relazione alla minore durata dei trattamenti per singola paziente e il “discomfort” della paziente stessa.

A tutt’oggi non esistono in letteratura dati definitivi riguardo i risultati di controllo locale e di tossicità a lungo termine. In tal senso va ricordato che la IORT come modalità di sovradosaggio o esclusiva è ancora oggetto di investigazione e trova la sua collocazione primariamente all’interno di studi clinici controllati.

## 8.4 PBI CON FASCI ESTERNI

### 8.4.1 Introduzione

La PBI può essere anche somministrata con fasci esterni. Il gruppo del William Beaumont Hospital ha per primo utilizzato una tecnica 3D conformazionale con dosi comprese tra 34 e 38.5 Gy in 10 frazioni in 5 giorni di trattamento (71); tali valori di dose derivano dalle indicazioni fornite dallo studio RTOG 95-17 concernenti la dose e il frazionamento da utilizzarsi in brachiterapia (72) e sono state definite mediante l’utilizzo del “modello lineare quadratico” (73).

Altri studi Europei prevedono la somministrazione di dosi nell’ordine di 32 Gy in 16 frazioni sempre in regime di bifrazionamento giornaliero (3).

Da segnalare la tecnica di irradiazione parziale descritta da Formenti e coll. (74,75) che comporta l’immobilizzazione della paziente in posizione prona e prevede la somministrazione di 6 Gy in 5 frazioni nel tempo totale di 10 giorni.

I risultati degli studi pubblicati, anche se non ancora definitivi, sembrano essere incoraggianti relativamente alla tossicità, al risultato cosmetico e al controllo locale.

### 8.4.2 Tecniche e modalità di irradiazione

Tutte le pazienti devono essere sottoposte a TC per poter definire il volume bersaglio ed elaborare il piano di cura. Vengono acquisite scansioni di spessore adeguato, dalla mandibola al diaframma, su volumi volutamente ampi, tali da poter definire una geometria di irradiazione che utilizzi campi non coplanari.

Il GTV, rappresentato dalla cavità della tumorectomia, di norma individuato tramite clips chirurgiche, viene espanso concentricamente di 10-20 mm per ottenere il CTV, limitando lo stesso a 5 mm dalla cute e dalla parete toracica (57).



Studi condotti sui movimenti respiratori della parete toracica consigliano di adottare un margine di sicurezza di 5 mm da aggiungere al CTV per compensare le escursioni respiratorie, mentre un margine addizionale di 5 mm è ritenuto sufficiente per compensare gli eventuali errori di set-up:  $PTV=CTV+1$  cm (71).

La tecnica più frequentemente adottata è quella 3D conformazionale isocentrica, che utilizza 4 o 5 campi non coplanari e fasci di fotoni, generalmente da 6 MV.

Per l'irradiazione parziale in posizione prona, sono generalmente utilizzati 2 campi opposti mini-tangenti di fotoni. Coloro che hanno descritto questa tecnica pongono l'accento sul fatto che la posizione è ben riproducibile, ben tollerata dalla paziente, la più adeguata per controllare i movimenti respiratori e, quindi, in ultima analisi, per ottenere un maggior risparmio della dose somministrata ai polmoni e al cuore (74).

#### 8.4.3 "Dose constraints"

La dose somministrata agli OAR deve essere attentamente valutata. I constraints di dose suggeriti da Vicini (73) sono i seguenti:

- <50% e <100% della dose prescritta rispettivamente a <50% e <25% della mammella omolaterale;
- <3% della dose prescritta in ogni punto della mammella controlaterale;
- $\leq 30\%$  della dose prescritta somministrata a <10% del polmone omolaterale;
- $\leq 5\%$  della dose prescritta somministrata a <10% del polmone controlaterale;
- $\leq 5\%$  della dose prescritta somministrata a <5% del volume cardiaco.

Questi parametri rappresentano soltanto delle indicazioni a cui si può fare eventualmente riferimento nella preparazione del piano di cura.

Sono attualmente in corso in Italia due studi di fase III di PBI con fasci esterni; uno di questi utilizza la tecnica 3D conformazionale (76), mentre l'altro impiega la RT ad intensità modulata (77).

#### 8.4.4 Controlli di qualità

Particolare cura va dedicata da ciascuna istituzione al posizionamento della paziente.

E' preferibile acquisire almeno una volta al giorno immagini portali digitali per il controllo dell'isocentro oppure di ciascun campo di irradiazione, che devono essere direttamente confrontate con le immagini di simulazione o con la DRR, ricorrendo se possibile all'ausilio del matching delle immagini.

Altrettanta cura sarà dedicata alla scelta del margine di errore considerato accettabile, che non dovrebbe mai essere superiore ai 3-5 mm, valore che può essere garantito solo da procedure di set-up accurate.

#### 8.4.5 Conclusioni

La PBI per fasci esterni è una tecnica complessa che tuttavia non richiede l'utilizzo di un acceleratore dedicato né di personale addestrato ad-hoc. Infatti il raggiungimento di un adeguato training avviene di solito dopo poche settimane ed ha l'inevitabile vantaggio di poter essere adottata dalla maggioranza delle istituzioni che dispongono di un livello standard di tecnologia e di know-how, con costi tutto sommato accettabili (78).

La tollerabilità da parte delle pazienti e gli esiti cosmetici sono nella maggior parte degli studi pubblicati riferiti o buoni o eccellenti in un'alta percentuale di casi trattati (79).

E' importante che ciascuna istituzione faccia ricorso a procedure interne rigorose sia per l'accurata selezione delle pazienti, sia per il rispetto di parametri di qualità adeguata ed è necessario che ogni paziente sottoscriva un modulo di consenso informato che sottolinei in maniera chiara la fase tutt'ora sperimentale di un trattamento di questo tipo (80). Come tutte le tecniche di irradiazione con fasci esterni porta con sé tutti gli svantaggi legati all'errore di set-up e ai movimenti involontari della paziente ed è quindi obbligatorio l'uso di presidi di immobilizzazione idonei come pure di tutti gli accorgimenti necessari per ottenere un set-up adeguato e preciso nelle varie fasi del trattamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Vicini FA, Kestin L, Chen P, et al. Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 95: 1205-1211, 2003.
2. Vicini FA, Baglan KL, Kestin LL, et al. Accelerated treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 1993-2001, 2001.
3. Wallner P, Arthur D, Bartelink H, et al. Workshop on partial breast irradiation: state of the art and the science. *J Natl Cancer Inst* 96: 175-184, 2004.
4. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term

- results of randomized trial. *Ann Oncol* 12: 997-1003, 2001.
5. Huang E, Buchholz TA, Meric F, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 95: 2059-2067, 2002.
  6. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 25-38, 1999.
  7. Smith BD, Douglas WA, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation Consensus Statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 987-1001, 2009.
  8. Mansfield C. M.: Intraoperative Ir-192 implantation for early breast cancer: Technique and results. *Cancer* 66: 1-5, 1990.
  9. Mansfield, C. M.; Komarnicky, L. T.; Schwartz, G. F. et al.: Perioperative implantation of iridium-192 as the boost technique for stage I and II breast cancer: Results of a 10-year study of 655 patients. *Radiology* 192:33-36, 1994.
  10. Polgar C, Fodor J, Major T, et al. The role of boost irradiation in the conservative treatment of stage I – II breast cancer. *Pathol Oncol Res* 7: 241–250, 2001.
  11. Arthur DW, Vicini FA, Kuske RR, et al. Accelerated partial breast irradiation: an up–dated report from the American Brachytherapy Society. *Brachytherapy* 2:124–130, 2003.
  12. Arthur D, Vicini F. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy. *J Clin Oncol* 23:1726–1735, 2005.
  13. Baglan K, Martinez AA, Frazion RC, et al. The use of high-dose-rate brachytherapy alone after lumpectomy in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:1003–1011, 2001.
  14. Fentiman IS, Deshumane V, Tong D, et al. Caseium (137) implant as the sole radiation therapy for operable breast cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol* 71:281–285, 2004.
  15. King TA, Bolton JS, Kuske RR, et al. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T(is, 1, 2) breast cancer. *Am J Surg* 180:299–304, 2000.
  16. Johansson B, Karsson L, Liljegen G.: PDR brachytherapy as the sole adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery of T1-2 breast cancer. In: Program & abstracts tenth international brachytherapy conference, Madrid, Nucleotron, Nov 11–14, 2000, p. 127.
  17. Polgar C, Major T, Fodor J, et al. HDR brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1173–1181, 2004.
  18. Strnad V, Otto O, Potter R, et al. Interstitial brachytherapy alone after breast conserving surgery: interim results of 2 German–Austrian multi-center phase II trial. *Brachytherapy* 3:115–119, 2004.
  19. Ott OJ, Potter R, Hammer J, et al. Accelerated partial breast irradiation with iridium-192 multicatheter PDR/HDR brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 180:642–649, 2004.
  20. Polgar C, Fodor J, Major T, et al. Radiotherapy confined to the tumor bed following breast conserving surgery: current status, controversies, and future prospects. *Strahlenther Onkol* 178:597–606, 2002.
  21. Aristei C, Palumbo I, Cucciarelli F, et al. Partial breast irradiation with interstitial high-dose rate brachytherapy in early breast cancer: results from a phase II prospective study. *Eur J Surg Oncol* 35:144-150, 2009.
  22. Sauer G, Strnad V, Kurzeder C, et al. Partial breast irradiation after breast conserving surgery. *Strahlenther Onkol* 181:1–8, 2005.
  23. Hannoun–Levi J.M., Houvenaeghel G., Ellis S. et al.: Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 1385-1392, 2004.
  24. Vicini F A, Kestin LL., Edmundson G K., et al.: Dose-volume analysis for quality assurance of interstitial brachytherapy for breast cancer. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 45: 803–810, 1999.
  25. Lawenda BD, Taghian AG, Kachnic LA et al: Dose-volume analysis of radiotherapy for T1 N0 invasive breast cancer treated by local excision and partial breast irradiation by low-dose-rate interstitial implant. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 56:671-680, 2003.
  26. Wazer D.E., Kaufman S., Cuttino L. et al.: Accelerated partial breast irradiation: an analysis of variables associated with late toxicity and long term cosmetic outcome after high dose rate interstitial brachytherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:489-495, 2006.
  27. Dickler A, Kirk M, Choo J et al.: Treatment volume and dose optimization of MammoSite breast brachytherapy applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 469-474, 2004.
  28. Astrahan MA, Jozsef G, Streeter OE.: Optimization of Mammosite therapy *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 58: 220–232, 2004.
  29. Kirk M, Hsi W, Chu J, et al. Dose perturbation induced by radiographic contrast inside brachytherapy balloon applicators. *Med Phys* 31:1219–1224, 2004.
  30. Cheng CW, Mitra R, Allen Li X, et al.: Dose perturbations due to contrast medium and air in MammoSite® treatment: An experimental and Monte Carlo study. *Med Phys* 32: 2279-2287, 2005.



31. Strauss J.B., Dickler A.: Accelerated partial breast irradiation utilizing balloon brachytherapy techniques. *Radiother Oncol* 91: 157–165, 2009.
32. Vicini FA, Beitsch P, Quiet C, et al.: Three-year analysis of treatment efficacy, cosmesis and toxicity by the American Society of Breast Surgeons (ASBS) MammoSite breast brachytherapy registry trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation (APBI). *Cancer* 112:758–766, 2008.
33. Benitez PR, Keisch ME, Vicini F, et al.: Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Am J Surg* 194: 456–462, 2007.
34. Edmundson G, Vicini F, Chen P, et al.: Dosimetric characteristics of the MammoSite RTS, a new breast brachytherapy applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:1132–1139, 2002.
35. Strauss J.B., Dickler A. Accelerated partial breast irradiation utilizing balloon brachytherapy techniques. *Radiother Oncol* 91: 157–165, 2009.
36. Vicini FA, Beitsch PD, Quiet CA, et al.: First analysis of patient demographics, technical reproducibility, cosmesis, and early toxicity: results of the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy trial. *Cancer* 104:1138-1148, 2005.
37. Pignol J.P, Keller B., Rakovitch E. et al.: First report of a permanent breast 103PD seed implant as adjuvant radiation treatment for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:176–181, 2006
38. Merrick HW 3rd, Hager E, Dobelbower RR Jr. Intraoperative radiation therapy for breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 12: 1065-1078, 2003.
39. Sauer R, Sautter-Bihl ML, Budach W, et al Accelerated partial breast irradiation. Consensus Statement of 3 German Oncology Societies *Cancer* 110: 1187-1194, 2007.
40. Linee guida per la garanzia di qualità nella radioterapia intraoperatoria. Rapporto ISTISAN 03/1, 2003
41. Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. *Semin Radiat Oncol* 15: 76-83, 2005.
42. Tobias JS, Vaidya JS, Keshtgar M, et al. Breast-conserving surgery with intra-operative radiotherapy : the right approach for the 21st century? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18:220-228, 2006.
43. Reitsamer R, Peintinger F, Sedlmayer F, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 38 :1607-1610, 2002.
44. Ciccone V, Fortuna G, Ciabattoni A. A pilot randomized study on use of intraoperative radiotherapy for stage I° and II° breast cancer. Third International Meeting of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy, ISIORT, 2002 Abstract Book, Aachen, 11-14 September 2002.
45. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15: 963–968, 1997.
46. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans H, et al.: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N. Engl. J. Med.*; 345: 1378-1387, 2001.
47. Poortmans P, Bartelink H, Struikmans H, et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC “boost versus no boost” randomised trial. *Radiother Oncol* 72: 25-33, 2004.
48. Jalali R, Singh S, Budrukkar A. Techniques of tumour bed boost irradiation in breast conserving therapy: current evidence and suggested guidelines *Acta Oncol* 46: 879-892, 2007.
49. Sedlmayer F, Fastner G, Merz F, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: Results of an ISIORT pooled analysis. *Strahlenther Onkol* 183 (Suppl. 2): 32-34, 2007.
50. Merrick HW, Battle JA, Padgett BI, Dobelbower RR. IORT for early breast cancer: a report on long term results. *Radiother Oncol* 31: 126-130, 1997.
51. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, et al. The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC “boost versus no boost” trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 677–685, 1999.
52. DuBois JB, Hay M, Gely S et al. IORT in breast carcinomas. *Radiother Oncol* 31: 131-137, 1997.
53. Reitsamer R, Peintinger F, Kopp M, et al. Local recurrences rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost irradiation. A sequential intervention study. *Strahlenther Onkol* 180: 38-44, 2004.
54. Mussari S, Della Sala S, Buana L, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. *Strahlenther Onkol* 182: 589-595, 2006.
55. Sacchini V, Beal K, Goldberg J, et al. Study of quadrant high-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer *Br J Surg* 95: 1105-1110, 2008.
56. Buchholz TA, Kuerer HM, Strom EA. Is partial breast irradiation a step forward or backward? *Semin Radiat Oncol* 15: 69-75, 2005.
57. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, et al Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiother Oncol* 90: 1-13, 2009.

58. Lemanski C, Azria D, Thezenas S, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer : long-term clinical and cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 1410-1415, 2006.
59. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Full dose intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT) during breast conserving surgery – Experience with 1246 cases. *ecancermedicallscience* 1, 2008 DOI: 10.3332/eCMS.2008.65.
60. Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, et al. Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the Montpellier phase II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.039.
61. Piermattei A, Delle Canne S, Azario L, Russo A, Fidanzio A, Miceli R, Soriani A, Orvieto A, Fantini M. The saturation loss for plane parallel ionization chambers at high dose per pulse values. *Phys Med Biol* 45: 1869-1883, 2000.
62. Intra M, Gatti G, Luini A, et al. Surgical technique of intraoperative radiotherapy in conservative treatment of limited-stage breast cancer. *Arch Surg* 137: 737-740, 2002.
63. Veronesi U, Gatti G, Luini A, et al. Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes. *Breast J* 9: 106-112, 2003.
64. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 28: 447-454, 2002.
65. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. TARGeted Intraoperative radioTherapy (TARGIT) : an innovative approach to partial-breast irradiation. *Semin Radiat Oncol* 15: 84-91, 2005.
66. Kraus-Tiefenbacher U, Scheda A, Steil V, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intrabeam system. *Tumori* 91: 339-345, 2005.
67. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 1335-1338, 2006.
68. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer: acute toxicity. *Onkologie* 29: 77-82, 2006.
69. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, et al. Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy x-rays during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 377-381, 2006.
70. Holmes DR, Baum M, Joseph D. The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update). *Am J Surg* 194: 507-510, 2007.
71. Baglan KL, Sharpe MB., Jaffray D, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation using 3D Conformal Radiation Therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 55: 302-311, 2003.
72. Kuske R, Winter K, Arthur D, et al. A phase II trial of brachytherapy alone following lumpectomy for Stage I or II breast cancer. Initial outcomes of RTOG 95-17. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 40th Annual Meeting* 23-18, 2004.
73. Vicini F, Winter K, Straube W, et al. A phase I/II trial to evaluate three-dimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma: initial report of the feasibility reproducibility of radiation therapy oncology group (RTOG) study 0319 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 1531-1537, 2005.
74. Formenti SC, Truong MT, Goldberg JD, et al. Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: preliminary clinical results and dose-volume histogram analysis *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 1531-1537, 2005.
75. Formenti SC External-Beam Partial-Breast Irradiation *Semin Radiat Oncol* 15:92-99, 2005.
76. [www.irmatrial.it](http://www.irmatrial.it)
77. Livi L, Buonamici FB, Simontacchi G, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation with IMRT: New Technical Approach and Interim Analysis of Acute Toxicity in a Phase III Randomized Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Aug 21. [Epub ahead of print]
78. Suh WW, Pierce LJ, Vicini FA, et al. A cost comparison analysis of partial versus whole breast irradiation after breast conserving-surgery for early-breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 790-796, 2005.
79. Mannino M, Yarnold J Accelerated partial breast irradiation trials: diversity in rationale and design. *Radiother Oncol* 91:16-22, 2009.
80. Prosnitz LR, Marks LB Partial Breast Irradiation, a Cautionary Note. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 319-321, 2006.

## Capitolo 9

# FOLLOW-UP

### 9.1 INTRODUZIONE

Gli scopi primari del follow-up sono il monitoraggio del controllo locale e sistemico della malattia e la registrazione degli eventuali effetti collaterali a lungo termine dei trattamenti, al fine di porre precocemente in atto le terapie adeguate. Obiettivo non meno importante è fornire un riferimento e un supporto ai pazienti dal punto di vista psicologico. La diagnosi precoce della ricaduta locale è obiettivo condiviso del follow-up di queste pazienti, e si basa sulla periodica esecuzione di visite cliniche ed accertamenti strumentali (1). Il riscontro precoce di metastasi a distanza in soggetti asintomatici e senza segni di malattia non si è, invece, dimostrato utile; in alcuni studi randomizzati che hanno confrontato un follow-up intensivo, basato su accertamenti strumentali eseguiti sistematicamente, con un follow-up minimale, basato sostanzialmente sulla visita clinica, l'anticipazione diagnostica, peraltro modesta, non ha determinato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza o di qualità di vita (2-4). Hortobagyi osservando che alcuni sottogruppi molto ristretti di pazienti con carcinoma mammario metastatico (singole localizzazioni) potevano essere guariti, ha proposto di modificare il tipo di follow-up attuale sostituendolo con un monitoraggio postoperatorio più intensivo allo scopo di diagnosticare la malattia metastatica in una fase più precoce (5).

Le più importanti linee guida internazionali però non hanno condiviso tale ipotesi, consigliando la maggior parte degli accertamenti diagnostici solo in caso di sintomatologia conclamata (6-14). Tale atteggiamento è basato sui dati derivati dagli studi clinici sopra citati, condotti negli anni novanta che tuttavia potrebbero essere criticabili per la modesta potenza statistica. Tali studi inoltre sono stati condotti in un periodo precedente l'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci attivi nella fase metastatica della malattia

Se le modalità di follow-up delle pazienti trattate per tumori mammari appaiono discretamente definite dalle principali società scientifiche, l'identificazione dei "provider", ovvero degli operatori sanitari più appropriati appare meno chiara. Il tradizionale follow-up specialistico non ha dimostrato, nei dati presenti in letteratura, risultati clinici migliori di quello effettuato presso il medico di medicina generale (15). E' però doveroso segnalare che tali dati sono riferiti a casistiche limitate e a end-point peculiari. Nella più generale organizzazione della continuità delle cure è comunque probabile un progressivo maggiore coinvolgimento di figure non specialistiche nella gestione del follow-up delle pazienti trattate per tumori mammari (16).

### 9.2 INDICAZIONI

Tutte le pazienti trattate per neoplasia mammaria devono essere sottoposte a periodico controllo clinico e mammografico allo scopo di diagnosticare in fase precoce una recidiva loco-regionale di malattia o un tumore della mammella controlaterale che siano suscettibili di terapia a scopo curativo. Il primo controllo mammografico è consigliato ad almeno 6 mesi dal termine del trattamento radiante (7).

In accordo con quanto suggerito delle più recenti linee guida (6-14) si consigliano:

- a) visita medica e colloquio con la paziente
  - ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni
  - ogni 6-12 mesi per i successivi 2 anni
  - annuale in seguito
- b) mammografia a cadenza annuale, eventualmente associata ad ecografia mammaria

La RM è una metodica che, sebbene più sensibile della mammografia e quantomeno ugualmente specifica (17,18), non migliora i risultati in termini di sopravvivenza nel follow-up delle pazienti trattate per neoplasia mammaria. Essa può essere utile, in casi selezionati, qualora gli esami tradizionali pongano dei dubbi nella diagnosi differenziale tra recidiva di malattia e cicatrice (fibrosi) non risolvibili con il prelievo cito-istologico, nel controllo di pazienti con protesi mammarie per valutare eventuali rotture protesiche e per lo studio di regioni non accessibili con la mammografia (7-14, 18).

Le linee guida internazionali (6-14) non raccomandano l'esecuzione periodica di esami ematochimici, compresi

markers tumorali, né di esami strumentali quali radiografia del torace, ecografia epatica, scintigrafia ossea, TC total-body. Tali accertamenti sono considerati giustificati in presenza di segni e/o sintomi sospetti per recidiva di malattia.

Tuttavia, in pazienti selezionate, ad elevato rischio di recidiva di malattia, un follow-up intensivo potrebbe essere applicato con l'intento di rilevare precocemente una ripresa di malattia "oligometastatica". Pur non essendo supportato da elevati livelli di evidenza clinica, esso sembra essersi rivelato vantaggioso in termini di sopravvivenza in caso di recidiva in determinate sedi anatomiche (14).

Sebbene la PET con 18-FDG sia più sensibile rispetto all'imaging convenzionale per la diagnosi di una ripresa di malattia, non vi è, ad oggi, evidenza che essa abbia un impatto su sopravvivenza e qualità di vita.

### **9.3 PAZIENTI CON MUTAZIONE GENICA**

Il controllo delle pazienti positive per mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 non si differenzia da quello delle altre pazienti; tuttavia non è noto se i controlli per la diagnosi di carcinoma ovarico possano rappresentare un beneficio in queste pazienti (19-21).

### **9.4 VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI**

Nelle visite di follow-up il radioterapista oncologo deve porre attenzione alla eventuale comparsa di segni e/o sintomi che possono essere identificati come sequela della RT effettuata. In particolare, per le pazienti sottoposte a trattamento conservativo, data anche la sua finalità estetica, dovranno essere registrati e classificati eventuali danni tardivi a carico della mammella trattata.

Nel corso del follow up saranno altresì gestiti tutti i potenziali effetti collaterali delle terapie effettuate, alcune delle quali di recente introduzione, in merito ai quali non vi è ancora in letteratura indicazione unanime, quali ad esempio, il monitoraggio dell'ipercolesterolemia e della perdita di mineralizzazione ossea nelle pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi e la valutazione a lungo termine della funzione cardiologica delle pazienti trattate con antracicline, taxani, trastuzumab, soprattutto se irradiate sulla mammella/parete toracica sinistra.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. De Bock GH, Bonnema J, van Der Hage et al. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: A meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol* 22:4010-4018, 2004.
2. Rosselli del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. *JAMA* 271:1593-1597, 1994.
3. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 271: 1587-1592, 1994.
4. Gulliford T, Opomu H, Wilson E, et al. Popularity of less frequent follow-up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. *BMJ* 314: 174-177, 1997.
5. Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I et al. Follow-up strategies for woman treated for early breast cancer (Review). The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library 2007
6. Hortobagyi GN. Can we cure limited breast cancer? *J Clin Oncol* 20: 620-623, 2002
7. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith J, Grunfeld E et al. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting. *J Clin Oncol* 31:1-5, 2006
8. Vennin P, Bèlkacemi Y and Chauvet M-P: Surveillance après traitement des cancers du sein localizes invasifs. *Gyn Obs Fert* 36: 183-189, 2008
9. Smith TJ, Davidson NE, Shapira DV et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 17: 1080- 1082, 1999
10. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (FONCAM) I Tumori della Mammella. Linee Guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Scientific Press, pagg. 119-121, Novembre 2003
11. Standard di Riferimento nell'Irradiazione del Cancro della Mammella in Stadio Iniziale. AIRO 2005.
12. Grunfeld E, Dhesy-Third S, Levine M for the Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care

- and Treatment of breast cancer (2005 Update)
13. AIOM Linee Guida: Neoplasie della mammella. Dicembre 2006
  14. NCCN Breast cancer diagnosis and treatment.2009 Update
  15. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, Coyle DD et al: Randomized Trial of Long-Term Follow-Up for Early-Stage Breast Cancer: A Comparison of Family Physician versus Specialist Care. *J Clin Oncol* 6:848-954, 2006
  16. Grunfeld E: Primary Care Physician and Oncologists are Players on the Same Team. *J Clin Oncol* 14:2246-2247, 2008
  17. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al: Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 23:8469-8476, 2005
  18. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al: Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: A prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 365:1769-1778, 2005
  19. Friedman LS, Ostermeyer EA, Szabo CI, et al. Confirmation of BRCA1 by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families. *Nat Genet* 8:399-404,1994.
  20. Arnold N, Gross E, Schwarz-Boeger U, et al. A highly sensitive, fast, and economical technique for mutation analysis in hereditary breast and ovarian cancers. *Hum Mutat* 14:333-339, 1999.
  21. Claes K, Poppe B, Coene I, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutation spectra and frequencies in belgian breast/ovarian cancer families. *Br J Cancer* 90:1244-1251, 2004



## Capitolo 10

# TOSSICITA' ACUTA E TARDIVA

### 10.1 INTRODUZIONE

Durante il trattamento radiante i tessuti sani sono inevitabilmente esposti alle radiazioni e, di conseguenza, i pazienti possono manifestare sintomi che sono espressione del danno radioindotto. Il processo patologico del danno indotto dalle radiazioni inizia immediatamente dopo l'esposizione, ma le manifestazioni istologiche e cliniche possono evidenziarsi in fase acuta, comparando in corso di trattamento o nel periodo immediatamente successivo, oppure dopo mesi o anni.

Pertanto, affinché l'insorgenza di effetti collaterali acuti possa essere valutata e l'eventuale terapia specifica possa essere prescritta, si consigliano visite periodiche durante il trattamento. Non ci sono invece indicazioni specifiche relative al monitoraggio dell'insorgenza di effetti tardivi durante il follow-up (vedi capitolo 9).

Si suggerisce di utilizzare una scala di valutazione degli effetti collaterali acuti e tardivi, quali la RTOG-EORTC (1) la LENT-SOMA (2) o quella di più recente pubblicazione, la CTCAE v 3.0 (3).

Il rischio, la severità, e la natura degli effetti collaterali dopo RT per carcinoma mammario dipendono da numerosi fattori che possono essere legati sia al trattamento che alla paziente. Tra i primi, la dose totale e per frazione, il tipo di frazionamento, l'unità di terapia, la tecnica di irradiazione, il volume di tessuto normale che riceve alte dosi di irradiazione, la riserva funzionale del tessuto sano e la sua organizzazione strutturale, l'associazione con terapia sistemica, la presenza di complicanze post-chirurgiche.

Fattori legati alla paziente che hanno dimostrato di poter influenzare l'insorgenza di tossicità sono l'età, pregressi traumi e pregressi interventi chirurgici, la presenza di comorbidità (diabete, ipertensione, alterato metabolismo lipidico, pregressa cardiomiopatia, malattie del collagene), le abitudini di vita (fumo, assunzione di alcool), lo stato menopausale, l'indice di massa corporea nonché la suscettibilità genica.

### 10.2 TOSSICITÀ ACUTA

Il trattamento della regione mammaria e delle stazioni linfonodali è generalmente ben tollerato. Durante la RT le pazienti possono riferire una "fatigue" trattamento-relata, la cui intensità è variabile a seconda del soggetto. Sporadicamente può essere riferita nausea. Generalmente tali sintomi non interferiscono con il proseguimento della RT.

#### 10.2.1 Reazioni cutanee e mammarie

L'eritema cutaneo, a volte seguito da insorgenza di prurito, la disepitelizzazione del solco sottomammario e della regione ascellare, la flogosi dei tessuti sottocutanei e l'edema mammario nella fase finale del trattamento sono eventi frequenti, ma in genere sono rapidamente e facilmente recuperabili con adeguata terapia topica (4).

Raramente l'effetto acuto è di entità tale da richiedere una interruzione del trattamento.

#### 10.2.2 Tossicità polmonare

La polmonite subacuta post-attinica si può riscontrare in una percentuale compresa tra lo 0% ed il 31% dei casi, spesso è asintomatica, ma talora può manifestarsi con tosse, febbre e modesta dispnea. All'esame radiografico si evidenzia un infiltrato non specifico. Si presenta generalmente 4-12 settimane dopo la fine della RT, nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente e solo un numero limitato di pazienti necessita di un trattamento medico (5-10).

#### 10.2.3 Tossicità cardiaca

L'effetto collaterale acuto da radiazioni a livello cardiaco è rappresentato dalla pericardite, da ricondurre a danni indotti a carico delle cellule mesoteliali. L'incidenza è estremamente bassa e, in tempi relativamente recenti, è stata prevalentemente riportata in serie di pazienti arruolate in studi di chemioterapia ad alte dosi e rescue di cellule staminali autologhe ed irradiate su parete toracica e stazioni di drenaggio linfonodale (11).



## 10.3 TOSSICITA' TARDIVA

### 10.3.1 Reazioni cutanee e mammarie

Nei 6-9 mesi successivi alla fine del trattamento radiante la mammella può rimanere sensibile alla palpazione e la cute apparire iperpigmentata. Nella maggior parte dei casi dopo questo periodo di tempo si osserva un ritorno alla normalità. Talora in fase tardiva si possono osservare riduzione della viscoelasticità della cute e teleangiectasie, distribuite prevalentemente sulle aree di sovradosaggio. L'effetto collaterale tardivo più frequente è rappresentato da alterazioni cosmetiche conseguenti a perdita di volume mammario, fibrosi mammaria, retrazione a livello del letto tumorale (12-15).

### 10.3.2 Alterazioni dell'arto superiore e della spalla

Il linfedema dell'arto superiore, correlato alla chirurgia, alla RT o a entrambe, è stato descritto nel 4-39% dei casi; è solitamente di grado medio ma talvolta può essere grave ed invalidante. Può insorgere immediatamente dopo i trattamenti o presentarsi a distanza di anni. Non esistono sicuri fattori predittivi per la comparsa del linfedema che, secondo alcuni autori, può essere influenzata dalla massa corporea della paziente (16-19).

Il rischio di linfedema dopo sola chirurgia del cavo ascellare varia dal 5 al 15%; l'associazione con RT locale aumenta il rischio al 25-54% (16,20). Si ribadisce pertanto la necessità di scoraggiare l'uso della RT sull'ascella dopo dissezione completa.

L'insorgenza di plessopatia brachiale è rara e quando insorge deve far pensare più ad una ripresa di malattia che a tossicità. Il rischio varia fra 0% e 5%, è correlato alla dose totale, al frazionamento e al volume di plesso irradiato ed è maggiore quando la dose supera i 50 Gy, soprattutto se il trattamento radiante è associato a chemioterapia (16,21,22).

In seguito ad intervento chirurgico è possibile l'insorgenza di rigidità alla spalla, che può essere ulteriormente aggravata dalla somministrazione di RT (23), con conseguente limitazione della motilità dell'arto e dolore, che possono ridurre la capacità lavorativa della paziente (24,25)

### 10.3.3 Tossicità polmonare

Un quadro di fibrosi polmonare può osservarsi circa 6-12 mesi dopo la fine del trattamento radiante. L'entità del danno è correlata al volume polmonare irradiato ed è pertanto maggiore quando vengono trattate, oltre alla parete toracica o alla mammella, le stazioni di drenaggio linfonodale (2-6% vs < 1%). Altri fattori di rischio sono la dose totale e per frazione, l'uso di chemioterapia, soprattutto se comprendente taxani, il timing chemio-radioterapico, l'abitudine al fumo ed eventuali patologie concomitanti (16,18,19,26-30). In base a dati della letteratura si sconsiglia l'uso concomitante di taxani e radioterapia e si suggerisce di invitare le pazienti a smettere di fumare.

Una rara complicanza è la "Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia", caratterizzata dal punto di vista anatomicopatologico da una alveolite linfocitica bilaterale. Tale sindrome sembra essere causata da una reazione immunologica innescata dalla RT e mediata da linfociti. È stata anche ipotizzata una correlazione con una alterazione genica. Le pazienti presentano tosse, dispnea, febbre, astenia, perdita di peso. Dal punto di vista radiologico si osservano infiltrati bilaterali a chiazze con broncogramma aereo che generalmente originano nel campo di irradiazione e quindi diffondono bilateralmente, non responsivi alla terapia antibiotica. La terapia consiste nella somministrazione di steroidi. La prognosi è eccellente, nonostante possibili recidive alla sospensione della terapia steroidea; tali recidive sono comunque responsive ad ulteriore trattamento (31-33).

### 10.3.4 Tossicità cardiaca

Il danno cardiaco radioindotto è di tipo ischemico (11,16,21) ed è correlato al volume di cuore irradiato e alla dose a questo somministrata (34-39). Tossicità cardiaca è stata descritta in vecchi studi, che analizzavano pazienti trattate sia su parete toracica che stazioni di drenaggio linfonodale con tecniche radioterapiche ormai considerate obsolete (40-42). Sicuramente l'impiego di apparecchiature e tecniche di irradiazione più moderne, nonché l'impiego della TC nei piani di trattamento, hanno portato ad una riduzione del rischio di tossicità cardiaca radioindotta (43-45) anche se l'interpretazione dei risultati dei recenti studi è difficoltosa per la natura retrospettiva o perché i dati derivano da registri di popolazione che non tengono conto di fattori di rischio cardiovascolare. Inoltre, la scarsa potenza statistica ed il breve follow-up, ≤ 10 anni, potrebbero essere insufficienti per valutare l'incidenza di danno al cuore (46,47). Recentemente sono state descritte alterazioni subcliniche in pazienti irradiate a sinistra. La RT provoca dei difetti di perfusione in corrispondenza della porzione di ventricolo sinistro irradiato (48-50). Più lunghi follow-up sono necessari per stabilire se queste alterazioni sono transitorie o permanenti e se potranno essere considerate dei segni prognostici di danno indotto dalla RT.

Schemi chemioterapici contenenti derivati antraciclinici, e più recentemente l'anticorpo monoclonale trastuzumab

possono indurre la comparsa di complicanze cardiache, in particolare di miocardiopatie dilatative, correlabili alla dose di farmaco somministrata (11,51-56). Pertanto si sconsiglia l'impiego concomitante di schemi contenenti antracicline e RT. Sebbene il danno cardiaco da trastuzumab sembri reversibile (57,58), dato il breve follow-up degli studi che hanno analizzato l'associazione trastuzumab-RT, attenzione deve essere posta a limitare l'irradiazione del volume cardiaco in pazienti trattate con l'anticorpo monoclonale.

Poiché non è noto il livello di dose entro il quale il rischio di cardiopatia radioindotta è ridotto al minimo si raccomanda di porre la massima attenzione ad una corretta pianificazione del trattamento.

### 10.3.5 Altre complicazioni

Altre complicanze meno frequenti sono fratture costali, dolore, trombosi della vena ascellare e necrosi ossea. L'insorgenza di effetti collaterali a livello osseo era più frequente quando venivano utilizzate apparecchiature di ortovoltaggio. Le fratture costali guariscono spontaneamente (16,22,23).

### 10.3.6 Carcinogenesi

Il rischio di sviluppare secondi tumori radiondoti in pazienti irradiate per carcinoma della mammella è minimo e pertanto non può limitare l'uso della RT quando indicata. È stato dimostrato un annual risk ratio di 1.2 (59). L'incidenza di questa complicanza aumenta con l'aumentare del follow-up. Sembra esserci una correlazione con le tecniche di irradiazione impiegate. Le più frequenti neoplasie solide radio indotte che, per essere definite tali devono svilupparsi nel campo di irradiazione, sono sarcomi, tumori del polmone e della mammella controlaterale. Anche le leucemie acute non linfoidi possono osservarsi nel follow-up di pazienti trattate per carcinoma mammario.

Il rischio di sviluppare sarcomi radioindotti è stato stimato pari a 0,2% a 10 anni (60). Il rischio relativo aumenta già nei primi 5 anni dalla RT e raggiunge il massimo tra 5 e 10 anni (61). L'angiosarcoma nel campo di irradiazione è raro; la prevalenza stimata dopo chirurgia conservativa è 5/10,000 e, a differenza di altri sarcomi radio-indotti, può manifestarsi ad un breve intervallo dalla RT. Infatti, sebbene il range sia di 5-26 anni (mediana 14 anni), è stato anche riportato un intervallo più breve, tra 1 e 2.5 anni. È frequentemente multifocale, ad alto grado nucleare ed insorge spesso in mammelle che hanno sviluppato edema e fibrosi. Il trattamento è rappresentato dalla mastectomia che deve ottenere margini liberi. Non ci sono indicazioni chiare ad un trattamento adiuvante. È stata descritta la possibilità di impiegare RT sia post- che pre-operatoria, con frazionamento convenzionale o iperfrazionamento della dose. La sopravvivenza mediana è di 12-33.5 mesi (62-67). Il linfangiosarcoma è caratteristicamente associato con la presenza di linfedema ed è stato descritto prevalentemente in pazienti trattate con mastectomia radicale, sopravvissuti da almeno 5 anni (68). La prevalenza è circa 5/1,000.

Pazienti trattate per carcinoma della mammella hanno un rischio di sviluppare una neoplasia alla mammella controlaterale che è 3-4 volte superiore a quello che la popolazione generale ha di sviluppare un tumore primitivo. Fattori di rischio sono ormonali, genetici, alimentari, trattamento-relati. Non ci sono dati conclusivi sul ruolo svolto da un pregresso trattamento radiante. Infatti, perché si possa parlare di tumore radioindotto questo dovrebbe insorgere nei quadranti mediali, e non tutti gli studi che hanno esaminato il problema hanno chiaramente riportato la sede di insorgenza della neoplasia controlaterale. Recentemente è stata dimostrata una correlazione tra insorgenza di tumore nei quadranti mediali in pazienti giovani, sottoposte a trattamento radiante dopo chirurgia conservativa, con familiarità per carcinoma mammario. Infine, è stato descritto un effetto protettivo della terapia sistemica (69,70).

Fattore di rischio per l'insorgenza di tumore del polmone è il volume irradiato e pertanto una più alta incidenza è stata descritta in pazienti trattate su mammella o parete toracica e drenaggi linfonodali piuttosto che sulla sola mammella o parete toracica. Un sinergismo di azione è stato osservato tra radiazioni e fumo; l'odds ratio per tumore al polmone omolaterale in pazienti irradiate è 37.6 se fumatrici e 1.9 se non fumatrici (71-74). Sulla base di questi dati è stato proposto di sottoporre a TC di screening le pazienti fumatrici, lungo sopravvissuti dopo trattamento radiante per carcinoma della mammella.

Il rischio di leucemia è stato correlato con l'impiego di schemi di chemioterapia contenenti alchilanti (75), anche se in una recente analisi è stato osservato un rischio più elevato in pazienti sottoposte sia a chemioterapia adiuvante che a RT (76).

## BIBLIOGRAFIA

1. Cox JD, Stetz J and Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1341-1346, 1995.

2. Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, et al. Late effects working group. Overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system *Radiother Oncol* 35: 9-10, 1995
3. Trotti A, Colevas D, Setser A et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 13:176-181, 2003.
4. Buchholz TA. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. *N Engl J Med.* 360:63-70, 2009.
5. Gagliardi G, Bjöhle J, Lax I, et al. Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*46:373-381, 2000.
6. Park KJ, Chung JY, Chun MS, Suh JH. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. *Radiographics.* 20:83-98, 2000.
7. Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast Cancer Res Treat* 68:199-210 2001.
8. Wennberg B, Gagliardi G, Sundbom L, et al. Early response of lung in breast cancer irradiation: radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 52:1196-1206, 2002.
9. Rancati T, Wennberg B, Lind P, et al. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models. *Radiother Oncol* 82:308-316, 2007.
10. Kahán Z, Csenki M, Varga Z, et al. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:673-681, 2007.
11. Healey Bird BRJ, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res* 14:14-24, 2008.
12. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:753-764, 1995.
13. Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, et al. The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35:661-668, 1996.
14. Abner AL, Recht A, Vicini FA, et al. Cosmetic results after surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:331-338, 1991.
15. Kurtz JM, Mirabell R. Radiation therapy and breast conservation: cosmetic results and complications. *Semin Radiat Oncol* 2:125-131, 1992.
16. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19: 1539-1569, 2001.
17. Werner RS, McCormick B, Petrek J, et al. Arm edema in conservatively managed breast cancer: obesity is a major predictive factor. *Radiology* 180: 1777-1784, 1991.
18. Deutsch M, Land S, Begovic M, Sharif S. The incidence of arm edema in women with breast cancer randomized on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project study B-04 to radical mastectomy versus total mastectomy and radiotherapy versus total mastectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:1020-1024, 2008.
19. Norman SA, Localio AR, Potashnik SL, et al. Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms. *J Clin Oncol* 27:390-397, 2009.
20. Recht A, Houlihan MJ. Axillary Lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer* 76: 1491-1512, 1995.
21. Hardenbergh PH, Bentel GC, Prosnitz LR, et al. Postmastectomy radiotherapy: toxicities and techniques to reduce them. *Semin Radiat Oncol* 9: 259-268, 1999.
22. Pierce SM, Recht A, Lingos T, et al. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 915-923, 1992.
23. Højris I, Andersen J, Overgaard M, Overgaard J. Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. *Acta Oncol.* 39:355-372, 2000.
24. Kwan W, Jackson J, Weir LM, et al. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 20: 4242-4248, 2002.
25. Bentzen SM, Dische S. Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol.* 3:337-347, 2000.
26. Pierce LJ. Treatment guidelines and techniques in delivery of postmastectomy radiotherapy in management of operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30:117-124, 2001.
27. Truong PT, Olivetto IA, Whelan TJ, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer:

16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 170:1263-1273, 2004.
28. Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, et al. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 93:1806-1811, 2001.
29. Hanna YM, Baglan KL, Stromberg JS, et al. Acute and subacute toxicity associated with concurrent adjuvant radiation therapy and paclitaxel in primary breast cancer therapy. *Breast J* 8:149-153, 2002.
30. Burstein HJ, Bellon JR, Galper S, et al. Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiation therapy after adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for Stage II or III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 496-504, 2006.
31. Takigawa N, Segawa Y, Saeki T, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome in breast-conserving therapy for early breast cancer: radiation-induced lung toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:751-755, 2000.
32. Ogo E, Komaki R, Fujimoto K, et al. A survey of radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7:123-131, 2008.
33. Sato S, Katsui K, et al. Analysis of factors associated with radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:1049-1054, 2009.
34. Fuller SA, Haybittle JL, Smith REA, et al. Cardiac doses in post-operative breast irradiation. *Radiother Oncol* 25:19-24, 1992.
35. Rutqvist LE, Johansson H. Mortality by laterality of the primary tumour among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry. *Br J Cancer* 61:866-868, 1990.
36. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22: 887-896, 1992.
37. Borger JH, Hooning MJ, Boersma LJ, et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:1131-1138, 2007.
38. Paszat LF, Vallis KA, Benk VM, et al. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 82:294-300, 2007.
39. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 99: 365-375, 2007.
40. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy *J Clin Oncol* 12:447-453, 1994.
41. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 355:1757-1770, 2000.
42. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, et al. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the Surveillance, Epidemiology, and End-Results Cancer Registries. *J Clin Oncol* 16:2632-2640, 1998.
43. Nixon AJ, Manola J, Gelman R, et al. No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol* 16:1374-1379, 1998.
44. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, et al. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Lancet* 354:1425-1430, 1999.
45. Vallis, KA, Pintilie M, Chong N, et al. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 1036-1042, 2002.
46. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 97:419-424, 2005.
47. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. 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*. 6:557-565, 2005.
48. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:1023-1028, 2001.
49. Lind PA, Pagnanelli R, Marks LB, et al. Myocardial perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55:914-920, 2003.
50. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 25:3031-3037, 2007.
51. Vallagussa P, Zambetti M, Biasi S, et al. Cardiac effects following adjuvant chemotherapy and breast irradiation in operable breast cancer. *Ann Oncol* 5: 209-216, 1994.
52. Recht A. Integration of systemic therapy and radiation therapy for patients with early- stage breast cancer treated



- with conservative surgery. *Clin Breast Cancer* 4:104-113, 2003.
53. Leonard RCF, Williams S, Tulpule A, et al. Improving the therapeutic index of anthracycline chemotherapy; focus on liposomal doxorubicin (Myocet™). *Breast* 18:218-224, 2009.
  54. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 13:699-709, 2002.
  55. Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R. Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. *Oncologist* 11 (Suppl 1):4-12, 2006.
  56. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 20:1215-1221, 2002.
  57. Ewer MS, Vooleicht MT, Durand JB et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 23:7820-7826, 2005.
  58. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 25:3525-3533, 2007.
  59. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366: 2087-2106, 2005.
  60. Taghian A, de Vathaire F, Terrier P, et al. Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:361-367, 1991.
  61. Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 92:172-180, 2001
  62. Monroe AT, Feigenberg SJ, Mendenhall NP. Angiosarcoma after breast-conserving therapy. *Cancer* 97:1832-1840, 2003.
  63. Deutsch M, Safyan E. Angiosarcoma of the breast occurring soon after lumpectomy and breast irradiation for infiltrating ductal carcinoma: a case report. *Am J Clin Oncol* 49:471-472, 2003.
  64. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK et al. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 104:2682-2688, 2005.
  65. Kirova YM, gambotti L, De Rycke Y, et al. Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: a large-scale, single institution review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:359-363, 2007.
  66. Moe M, Bertelli G. Breast angiosarcoma following lumpectomy and radiotherapy for breast cancer: a case with short latent period and false negative results on biopsies: *Ann Oncol* 18: 801, 2007
  67. Feigenberg SJ, Price Mendenhall N, Reith JD, et al. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: experience with hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:620-626, 2002.
  68. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema: a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1:64-81, 1948.
  69. Boice JD Jr, Harvey EB, Blettner M, et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 326:781-785, 1992.
  70. Hooning MJ, Aleman BMP, Hauptmann M. Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer *J Clin Oncol* 26:5561-5568, 2008
  71. Obedian E, Fischer DB, Haffty BG. Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastectomy. *J Clin Oncol* 18: 2406-2412, 2000
  72. Zablotska LD, Neugut AI. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma. *Cancer* 97: 1404-1411, 2003.
  73. Deutsch M, Land SR, Begovic M, et al. The incidence of lung carcinoma after surgery for breast carcinoma with and without postoperative radiotherapy. Results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Clinical Trial B-04 and B-06. *Cancer* 98:1362-1368, 2003.
  74. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 26:392-398, 2008.
  75. Curtis RE, Boice JD Jr, Stovall M, et al. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 326:1745-1751, 1992.
  76. Smith RE, Bryant J, De Cillis A, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the NSABP experience (Abst). *Breast Cancer Res Treat* 69:209, 2001.

## Capitolo 11

# LE RECIDIVE LOCO-REGIONALI

### 11.1 INTRODUZIONE

La trattazione delle recidive mammarie dopo trattamento conservativo, parietali dopo mastectomia e linfonodali (catena mammaria interna, sovraclaveare e ascellare) va differenziata in quanto il valore prognostico del singolo evento ed il programma terapeutico sono differenti nelle diverse presentazioni.

### 11.2 RECIDIVA LOCALE DOPO TERAPIA CONSERVATIVA

La probabilità attuariale di recidiva locale dopo terapia conservativa è pari all'1%-2% /anno; l'incidenza globale è 5%-10% a 5 anni e 10-20% a 10-15 anni (1,2).

Il tempo mediano di comparsa è compreso, nelle diverse casistiche, tra 34 e 60 mesi (3-13).

Si distinguono usualmente le recidive che si manifestano in prossimità della sede iniziale del tumore (oltre l'80%) da quelle che si sviluppano in altri quadranti. Queste ultime sono rare, insorgono più tardivamente e sono considerate secondi tumori, la cui prognosi è migliore rispetto a quella delle recidive nel quadrante iniziale (1,2,4,9,10,14,15,2-19).

#### 11.2.1 Diagnosi

Il 30%-50% delle recidive locali dopo trattamento conservativo è diagnosticato solo tramite esame mammografico, la restante parte o con il solo esame clinico, in assenza di segni radiologici, o con esame clinico diagnostico per immagini (mammografia, ecografia, RM). La RM è indicata nella diagnosi differenziale tra recidiva locale/persistenza di malattia versus cicatrice quando la biopsia percutanea non risulti dirimente o nella valutazione della estensione di malattia qualora questa possa condizionare la scelta del trattamento (13,17-19).

Per ogni lesione sospetta deve essere richiesta una definizione cito-istologica.

#### 11.2.2 Fattori di rischio per recidiva

Numerosi studi sono stati condotti per individuare i fattori prognostici predittivi la recidiva locale (3,12,16,20-22). I fattori di rischio possono essere legati alle caratteristiche della paziente, del tumore e alla terapia.

Caratteristiche delle pazienti:

- età: la maggior parte degli studi indica l'età < 40 anni come fattore associato a maggior rischio di ricaduta locale (3,10,12,16,21,23-32).
- storia familiare positiva per carcinoma mammario e mutazione BCRA1/ BCRA2, quest'ultima associata con aumentato rischio di insorgenza di carcinoma mammario controlaterale (14,33-37).

Caratteristiche tumorali:

- istologia lobulare, anche se i dati non sono univoci (12,38)
- multifocalità, anche se il dato è controverso (12,14,27,39,40).
- estesa componente intraduttale in presenza di margini non negativi (14-16,21,29)
- invasione linfatica peritumorale (11,12,15,21,41,42)
- grading elevato (16,29,42,43)
- elevate dimensioni del tumore (6,15,26,42,44)
- necrosi tumorale (45)
- positività linfonodale e numero di linfonodi positivi sui linfonodi asportati(10,46,47)

Terapia:

- fattori legati alla chirurgia:
  - ampiezza dei margini (3,10,11,25,29-32,41,48-52,56,57) (vedi Capitolo 2)
- fattori legati alla radioterapia:



- omissione RT (3,10,25,42,58,59)
- dose totale RT (61,62)
- omissione del boost particolarmente nelle donne di età uguale o inferiore a 40 anni (63-68)

I dati sono controversi per ciò che concerne l'intervallo tra intervento chirurgico ed inizio della radioterapia (14,26,27,44,69-75).

### 11.2.3 Opzioni terapeutiche

In pazienti con recidiva mammaria, è necessaria una ristadiatione per poter definire il miglior approccio terapeutico. In assenza di metastasi a distanza, il trattamento standard è considerato la mastectomia (76-80). Non vi è indicazione alla dissezione ascellare se questa è stata già eseguita in precedenza (77). Alle pazienti mastectomizzate può essere proposta una chirurgia ricostruttiva, immediata o differita.

Rimane controverso l'impiego di una rescissione conservativa che in alcune serie è stata gravata da un'elevata incidenza di seconda recidiva mammaria. Tale possibilità terapeutica potrebbe essere presa in considerazione in situazioni selezionate nelle quali è tecnicamente ipotizzabile ottenere margini negativi: pazienti con recidiva insorta tardivamente, diametro della lesione limitato, basso grading (79,81-85). Dopo tale metodica chirurgica dovrebbe essere valutata la possibilità di effettuare una reirradiazione parziale della mammella utilizzando una metodica IORT, brachiterapica o una radioterapia 3D a fasci esterni (vedi Capitolo 7). L'incidenza di ulteriore recidiva è compresa, nelle diverse casistiche, tra il 14% e il 26% ed i risultati cosmetici sono buoni nella maggior parte dei casi (86-89).

In pazienti con carcinoma invasivo recidivato, soprattutto se con breve intervallo libero da malattia, il rischio di metastatizzazione è elevato e pertanto potrebbe essere indicato l'impiego di una terapia sistemica (90-92).

Altri fattori che dovrebbero essere presi in considerazione al fine di identificare le pazienti candidabili a tale trattamento adiuvante sono l'estensione della recidiva, lo stato recettoriale, l'età, lo stato menopausale, il grading, gli indici di proliferazione cellulare e la eventuale precedente terapia sistemica (80,85,93-95).

## 11.3 RECIDIVA LOCO-REGIONALE DOPO MASTECTOMIA

La probabilità a 10 anni di recidiva loco-regionale in pazienti sottoposte a mastectomia per carcinoma mammario e non irradiate in fase post-operatoria in stadio iniziale è circa il 13% (range 9-26%) (98). Le diverse sedi di insorgenza presentano incidenze differenti:

- parete toracica singola, parete toracica multipla e fossa sovraclaveare circa 4%-5%,
- ascella e catena mammaria interna 1%-2%
- interessamento di sedi multiple il 2.5% (97-99).

La comparsa di una ricaduta loco-regionale post mastectomia comporta un rischio considerevole di morbidità e di disseminazione subclinica (100,101). In circa un terzo delle pazienti, infatti, la recidiva loco-regionale si associa a metastasi a distanza sincrone o metacrone (77,102).

La sopravvivenza a 5 anni dal momento della recidiva si attesta mediamente attorno al 35%-40% (103-107) con risultati migliori (range 42%-79%) osservabili per forme selezionate (recidive isolate e/o tardive) (108-112).

### 11.3.1 Fattori di rischio e fattori prognostici correlati alla recidiva loco-regionale

I fattori predisponenti più frequentemente riportati sono l'estensione del tumore primitivo e l'interessamento linfonodale iniziale (102,106,113). Altri fattori considerati sono il tipo istologico, il grading, lo stato recettoriale e l'età della paziente o lo stato pre-perimenopausale (102,103,114-117).

Lo sviluppo di una recidiva loco-regionale dopo mastectomia è stato tradizionalmente considerato come la manifestazione iniziale di una malattia sistemica e come tale a prognosi infausta (118,119). Nonostante l'uso di terapie aggressive, la prognosi a 10 anni è sfavorevole con valori di sopravvivenza libera da malattia compresi tra 7 e 12% e di sopravvivenza globale tra 22 e 26% (120).

La sede di recidiva loco-regionale appare molto importante nel determinare la prognosi. Sopravvivenze migliori si osservano in pazienti con recidiva su parete toracica dove i risultati a 5 anni sono riportati compresi usualmente tra valori del 20 e 50% (media 37%) (85,108,112,121,122) e in condizioni di estremo favore (disease-free post mastectomia > 2 anni e N0 alla diagnosi, lesione isolata della parte toracica, lesione < 3 cm) superiori al 70% (123).

Fattori prognostici negativi risultano la molteplicità dei siti metastatici (parete più linfonodi), le dimensioni della recidiva (superiori a 3 cm) e un intervallo libero da malattia inferiore a 2 anni (102,118,120,124-126).

### 11.3.2 Opzioni terapeutiche

Il fatto che più di un terzo dei casi con recidiva loco-regionale presenti metastasi sincrone o metacrone indica chiaramente che queste pazienti rappresentano un gruppo ad alto rischio. Tuttavia, a differenza di quanto accade nelle lesioni primitive, non esistono linee-guida di intervento ben codificate. La presenza di metastasi a distanza, soprattutto se a carico solo delle ossa e dei tessuti molli, non controindica di per sé il trattamento locale ai fini del mantenimento della migliore qualità di vita della paziente e considerando l'auspicabile buona risposta ai trattamenti sistemici e la possibile lunga sopravvivenza.

#### 11.3.2.1 Il trattamento della recidiva locale

Si basa su diverse opzioni:

- **Chirurgia:** l'escissione locale limitata alla lesione è in grado di controllare solo il 25-40% delle recidive locali, approcci chirurgici più radicali possono controllare la malattia fino al 75% dei casi (114). Dopo resezione radicale di una recidiva della parete toracica senza malattia metastatica in altre sedi sono riportati tassi di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale a 5 anni ampiamente variabili posti tra il 13 e il 60% (127,128).
- **Radioterapia esclusiva:** la RT quale trattamento singolo è in grado di fornire una risposta completa nel 38-69% dei casi con sopravvivenze del 20-40% a 5 anni (101,102,129). Il controllo loco-regionale dipende dalla dose erogata e dalle dimensioni del campo di trattamento; risultati migliori si ottengono con dosi radicali (> 60 Gy) e campi ampi (a coprire ad esempio tutta la parete e non solo la sede di recidiva) (96,120,124,129,130). Alcuni dati (101,130,131) sembrano a favore di un contemporaneo trattamento loco regionale elettivo delle stazioni linfonodali anche se non interessate da recidiva con dosi di 45-50 Gy.
- **Trattamento combinato chirurgia-radioterapia:** pur non esistendo studi randomizzati al riguardo, ma solo studi di comparazione, tale associazione è considerata l'opzione terapeutica ottimale in tutte le situazioni in cui sia attuabile. Infatti essa migliora il controllo locale rispetto alle singole metodiche portandolo a valori mantenuti nel tempo posti tra il 50% ed il 70% quando si possa ottenere una asportazione macroscopicamente completa e si applichi la RT quale terapia complementare-adiuvante (101,120,124,130,133,134). Se la parete toracica non era stata precedentemente irradiata, è indicata la somministrazione di 45-50 Gy sull'intera parete, seguiti da un boost di 10-20 Gy sulla sede di recidiva; la dose del sovradosaggio dipende dalle dimensioni della lesione e dalla radicalità chirurgica ottenuta (124,135).
- **Reirradiazione:** Pur non essendo scevra da complicazioni con circa il 10 % di tossicità tardiva (135,136), la reirradiazione della parete toracica è risultata fattibile con percentuali soddisfacenti di risposta completa anche se non duratura in sporadici reports (137,138). Risposte complete al trattamento tra il 50% e il 70% a lungo termine, con dosi medie di reirradiazione di 50 Gy e cumulative tra 80 e 130 Gy, sono ottenibili soprattutto nei casi senza residui macroscopici dopo escissione chirurgica (139,140) nel caso si utilizzi una radioterapia a scopo adiuvante. Nel caso di selezionate lesioni di piccole dimensioni è proponibile l'uso di brachiterapia PDR (141,142). L'associazione tra radioterapia ed ipertermia che sfrutta l'efficacia radiosensibilizzante del calore (143) può rappresentare una valida opzione terapeutica come dimostrato anche da studi randomizzati (144).
- **Terapia sistemica:** la possibilità che in caso di recidiva loco-regionale siano presenti metastasi occulte fornisce la base teorica per un trattamento sistemico (con ormonoterapia o chemioterapia) anche se il ruolo di tale approccio in fase adiuvante resta controverso (132,135,145,146-150). Se si fa uso di ormonoterapia il tasso di risposta alla prima recidiva dopo mastectomia è circa il 50% (112); questo trattamento pare in grado di aumentare l'intervallo libero da metastasi e la sopravvivenza a 5 anni (126,146). In caso di pazienti non avviabili alla chirurgia e/o radioterapia per le caratteristiche della lesione e/o delle terapie precedenti, l'opportunità di una terapia sistemica deve essere considerata ipotizzando l'intervento delle terapie locali in caso di ottenimento di una risposta clinica. Infine, in pazienti non operabili e non avviabili a terapie sistemiche la RT, somministrata anche con ipofrazionamento della dose, assume un ruolo palliativo.

#### 11.3.2.2 Il trattamento della recidiva linfonodale

Il trattamento delle recidive linfonodali siano esse isolate o associate a ricaduta locale non ha indicazioni univoche e dipende dall'estensione della malattia e dalle condizioni della paziente. Oltre alla RT palliativa, si può procedere alla irradiazione a dosi complementari dopo asportazione chirurgica o dopo remissione con terapie sistemiche a scopo di consolidamento. In questi ultimi casi la dose indicata è di 45-50 Gy con frazionamento convenzionale.

### 11.3.3 Indicazioni tecniche

La tecnica va adeguata alla conformazione individuale della parete toracica e non esiste tecnica di riferimento; per le note di tecnica si rimanda al Capitolo 7.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 63:1912-1917, 1989.
2. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:719-725, 1989.
3. Komoike Y, Akiyama F, Lino Y, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer* 106:35-41, 2006.
4. Krauss DJ, Kestin LL, Mitchell C, et al. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:731-40, 2004.
5. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, et al. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:255-261, 1988.
6. Stotter AT, McNeese MD, Ames FC, et al. Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. *Cancer* 64:2217-2225, 1989.
7. Smith TE, Lee D, Turner BC, et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:1281-1289, 2000.
8. Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:87-93, 1990.
9. Nishimura R, Akizuki M, Tashima R, et al. Investigation of factors related to periods to ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery and measures for preventing recurrence in early breast cancer. *Breast Cancer* 13:152-158, 2006.
10. Komoike Y, Akiyama F, Lino Y, et al. Analysis of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrence and new primary tumors. *Breast Cancer* 12:104-111, 2005.
11. Kreike B, Hart AA, van der Velden T, et al. Continuing risk of ipsilateral breast relapse after breast-conserving therapy at long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:1014-1021, 2008.
12. Chauleur C, Vulliez L, Trombert B, et al. Risk factors for tumor recurrence after breast conserving therapy: about 254 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 37:170-178, 2008.
13. Montgomery DA, Krupa K, Jack WJL, et al. Changing pattern of the detection of locoregional relapse in breast cancer: the Edinburgh experience. *British J Cancer* 96:1802-1807, 2007.
14. Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:25-38, 1999.
15. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 87:19-27, 1995.
16. Nottage MK, Kopciuk KA, Tzontcheva A, et al. Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumour recurrence and its impact on disease-specific survival of women with node-negative breast cancer: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 8:4, R44, 2006
17. Pinsky RW, Rebner M, Pierce LJ, et al. Recurrent cancer after breast-conserving surgery with radiation therapy for ductal carcinoma in situ: mammographic features, method of detection, and stage of recurrence. *Am J Radiol* 189:140-144, 2007
18. Chen C, Orel SG, Harris EER, et al. Relation between the method of detection of initial breast carcinoma and the method of detection of subsequent ipsilateral local recurrence and contralateral breast carcinoma. *Cancer* 98:1596-1602, 2003
19. Sardanelli F, Giuseppetti G, Canavese G, et al. Indications for breast magnetic resonance imaging. Consensus document "Attualità in senologia", Florence 2007. *Radiol Med* 113:1085-95, 2008.
20. Moran MS, Haffty BG. Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast J* 8:81-87, 2002.
21. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large european randomized trials. *J Clin Oncol* 19:1688-1697, 2001
22. Courdi A, Largillier R, Ferrero JM, et al. Early versus late local recurrence after conservative treatment of breast carcinoma: differences in primary tumor characteristics and patient outcome. *Oncology* 71:361-368, 2006
23. De La Rochefordière A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 341:1039-1043, 1993.
24. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys 30: 23-33, 1994.
25. Schouten van der Velden AP, Peeters PHM, Hennipman A. Local recurrences after conservative treatment of ductal carcinoma-in situ of the breast without radiotherapy: the effect of age. *Ann Surg Oncol* 13:990-998, 2006
  26. Ausili Cèfaro G, Genovesi D, Marchese R, et al. The effect of delaying adjuvant radiation treatment after conservative surgery for early breast cancer. *The Breast Journal* 13:575-80, 2007.
  27. Livi L, Borghesi S, Saieva C, et al. Radiotherapy timing in 4,820 patients with breast cancer: University of Florence experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:365-369, 2009.
  28. Baltoyiannis G, Roukos DH, Fatouros M. Increased risk of local recurrence after breast-conserving therapy in young patients. *Radiother Oncol* 86:286-287, 2008.
  29. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer* 65:1867-1878, 1990.
  30. Nixon AJ, Schnitt SJ, Gelman R, et al. Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 78:1426-1431, 1996.
  31. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 75:2328-2336, 1995.
  32. Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 100:1823-32, 2004
  33. Turner B, Harrold E, Matloff E, et al. BRCA1/BRCA2 germline mutations in locally recurrent breast cancer patients after lumpectomy and radiation therapy. Implications for breast-conserving management in patients with BRCA1/BRCA2 mutations. *J Clin Oncol* 17:3017-3024, 1999.
  34. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 24:2437-2443, 2006
  35. Brekelmans CTM, Tilanus-Linthorst MMA, Seynaeve C, et al. Tumor characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer* 43:867-876, 2007.
  36. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 41:2304-2311, 2005.
  37. Garcia-Etienne CA, Barile M, Gentilini OD, et al. Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol*, 2009 Aug 1 (Epub ahead of print).
  38. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, et al. Infiltrating lobular carcinoma: is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 73:1673-1677, 1994.
  39. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 113:577-583, 2009
  40. Rakovitch E, Pignol JP, Hanna W et al. Significance of multifocality in ductal carcinoma in situ: outcomes of women treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 25:5591-5596, 2007.
  41. Zafrani B, Vielh P, Fourquet A, et al. Conservative treatment of early breast cancer: prognostic value of the ductal in situ component and other pathological variables on local control and survival. Long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 11:1645-1650, 1989.
  42. Boehm DU, Lebrecht A, Maltaris T, et al. Influence of resection volume on locoregional recurrence of breast cancer after breast-conserving surgery. *Anticancer Res* 28:1207-1211, 2008.
  43. Magee B, Swindell R, Harris M, et al. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 39:223-227, 1996.
  44. Benchalal M, Boisselier P, De Lafontan B, et al. Influence of the delay between conservative surgery and radiation therapy on local relapse in node-positive breast tumor. *Bull Cancer* 93:303-313, 2006.
  45. Mate TP, Carter D, Fischer DB, et al. A clinical and histopathologic analysis of the results of conservation surgery and radiation therapy in stage I and II breast carcinoma. *Cancer* 58:1995-2002, 1986.
  46. Paterson DA, Anderson TJ, Jack WJL, et al. Pathological features predictive of local recurrence after management by conservation of invasive breast cancer: importance of non-invasive carcinoma. *Radiother Oncol* 25:176-180, 1992.
  47. Ouchi A, Sakata K, Masuoka H, et al. The treatment outcome of patients undergoing breast-conserving therapy: the clinical role of postoperative radiotherapy. *Breast Cancer* 16:49-57, 2009.
  48. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by



- adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:1005-1015, 1999.
49. DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. The number of positive margins influence the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer* 82:2212-2220, 1998.
  50. Veronesi U, Volterrani F, Luini A, et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 6:671-673, 1990.
  51. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. How important is adequate radiotherapy for the long-term results of breast-conserving treatment? *Radiother Oncol* 20:84-90, 1991.
  52. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 18:1668-1675, 2000
  53. Besana-Ciani I, Greenall MJ. The importance of margins status after breast conservative surgery and radiotherapy in node positive patients: a follow-up of 10-15 years. *Int Seminars in Surgical Oncology* 5:13, 2008
  54. Chism DB, Freedman GM, Li T, et al. Re-excision of margins before breast radiation –Diagnostic or therapeutic? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:1416-1421, 2006
  55. Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 27: 1615-1620, 2009.
  56. Luini A, Rososchansky J, Gatti G, et al. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast Cancer Res Treat* 113:397-402, 2009.
  57. Von Smitten K. Margin status after breast-conserving treatment of breast cancer: how much free margins are enough? *J Surg Oncol* 98:585-587, 2008.
  58. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 366:2087-2106, 2005.
  59. Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. *Radiother Oncol* 84:84-101, 2007.
  60. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, et al. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 356:2399-2406, 2007.
  61. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. How important is adequate radiotherapy for the long-term results of breast-conserving treatment? *Radiother Oncol* 20:84-90, 1991.
  62. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, et al. The Christie Hospital breast conservation trial: An update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 5:278-283, 1993.
  63. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15: 963-968, 1997.
  64. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 345:1378-1387, 2001.
  65. Antonini N Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 82:265-271, 2007
  66. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25:3259-3265, 2007
  67. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, et al. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 “boost versus no boost” trial. *Cancer Radiother* 12: 565-570, 2008
  68. Livi L, Borghesi S, Saieva C, et al. Benefit of radiation boost after whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75: 1029-1034, 2009.
  69. Vujovic O, Perera F, Dar AR, et al. Does delay in breast irradiation following conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients have an impact on risk of recurrence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 869-874, 1998.
  70. Buchholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE, et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:23-35, 1993.
  71. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 334:1356-1361, 1996.
  72. Huang J, Barbera L, Brouwers M, et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 21:555-563, 2003.
  73. Vujovic O, Cherian A, Yu E, et al. The effect of timing of radiotherapy after breast-conserving surgery in patients

- with positive or close resection margins, young age, and node-negative disease, with long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:687-690, 2006
74. Vujjovic O, Yu E, Cherian A, et al. Eleven-year follow-up results in the delay of breast irradiation after conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:760-764, 2006
  75. Knauerhase H, Strietzel M, Gerber B, et al. Tumor location, interval between surgery and radiotherapy, and boost technique influence local control after breast-conserving surgery and radiation: retrospective analysis of monoinstitutional long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:1048-1055, 2008
  76. Kennedy MJ, Abeloff, MD. Management of locally recurrent breast cancer. *Cancer* 71:2395-2409, 1993.
  77. Recht A, Hayes DF, Eberlein TJ, et al. Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving therapy, in *Diseases of the Breast*. Philadelphia – New York Lippincott – Raven Publishers, 649-667, 1996.
  78. Botteri E, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Unavoidable mastectomy for ipsilateral breast tumour recurrence after conservative surgery: patient outcome. *Ann Oncol* 20:1008-1012, 2009.
  79. Lauratet-Huguenin B, Deniaud-Alexandre E, Genestie C, et al. Local recurrence after breast conserving treatment: place of surgery. *Bull Cancer* 91:821-826, 2004.
  80. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:845-851, 2005.
  81. Abner A, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 11:44-48, 1993.
  82. Komoike Y, Motomura K, Inaji H, et al. Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *Oncology* 64:3: 1-6, 2003.
  83. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 86:84-87, 1999.
  84. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. When can a second conservative approach be considered for ipsilateral breast tumour recurrence? *Ann Oncol* 18:468-472, 2007.
  85. Fodor J, Major T, Polgar C, et al. Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *Breast* 17:302-308, 2008.
  86. Deutsch M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 687-691, 2002.
  87. Resch A, Fellner C, Mock U, et al. Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy - a second chance to preserve the breast. *Radiology* 225: 713-718, 2002.
  88. Chada M, Feldman S, Boolbol S, et al. The feasibility of a second lumpectomy and brachytherapy for localized cancer in a breast previously treated with lumpectomy and radiation therapy for breast cancer. *Brachytherapy* 7:29-36, 2008
  89. Trombetta M, Julian T, Bhandari T, et al. Breast conservation surgery and interstitial brachytherapy in the management of locally recurrent carcinoma of the breast: the Allegheny General Hospital experience. *Brachytherapy* 7:22-28, 2008
  90. Hafty BG, Reiss M, Beinfeld M, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol* 14: 52-57, 1993.
  91. Benson J, Querci della Rovere G. Ipsilateral breast cancer recurrence. *Breast* 17:12-18, 2008.
  92. Shen J, Hunt KK, Mirza NQ, et al. Predictors of systemic recurrence and disease-specific survival after ipsilateral breast tumor recurrence. *Cancer* 104:479-490, 2005.
  93. Galper S, Blood E, Gelman R, et al. Prognosis after local recurrence after conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:348-357, 2005.
  94. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, et al. Salvage treatment for local or local-regional recurrence after initial breast conservation treatment with radiation for ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer* 41:1715-1723, 2005.
  95. Parikh RR, Housman D, Yang Q et al. Prognostic value of triple-negative phenotype at the time of locally recurrent, conservatively treated breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72:1056-1063, 2008.
  96. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg* 203:469-474, 2006.
  97. Aberizk WJ, Silver B, Henderson C, et al. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 58:1214-1218, 1986.
  98. Clemons M, Danson S, Hamilton T, et al. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev* 27: 67-82, 2001.
  99. Livi L, Saieva C, Detti B. et al. Loco-regional recurrence in 2064 patients with breast cancer treated with mastec-



- tomy without adjuvant radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 33:977-981, 2007.
100. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E. et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 22:4247-4254, 2004.
  101. Wallgren A, Sonetti M, Gelber RD. et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 21:1205-1213, 2003.
  102. Matthews RH, McNeese MD, Montague ED, et al. Prognostic implications of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradiation or with mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:659-663, 1988.
  103. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333:1456-1461, 1995.
  104. Tennvall Nittby L, Tengrup I, Landberg T. The total incidence of loco regional recurrence in a randomized trial of breast cancer TNM stage II. The South Sweden Breast Cancer Trial. *Acta Oncol* 32:641-646, 1993.
  105. Crowe JP jr, Gordon NH, Antunez AR, et al. Local regional breast cancer recurrence following mastectomy. *Arch Surg* 126: 429-432, 1991.
  106. Clark GM, Sledge GW jr, Osborne CK, et al. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 5:55-61, 1987.
  107. Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, Schumacher M. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol* 18:1696-1708, 2000.
  108. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C et al. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer-risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol* 79:147-155, 2006.
  109. Smith BD, Smith GL, Haffty BG. Postmastectomy radiation and mortality in women with T1-2 node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 23:1409-1419, 2005.
  110. Ballo MT, Strom EA, Prost H et al. Local-regional control of recurrent breast carcinoma after mastectomy: does hyperfractionated accelerated radiotherapy improve local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:105-121, 1999.
  111. Waeber M, Castiglione-Gertsch M et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 14:1215-1221, 2003.
  112. Houghton J, Baum M, Haybittle JL. Role of radiotherapy following total mastectomy in patients with early breast cancer. The Closed Trials Working Party of the CRC Breast Cancer Trials Group. *World J Surg* 18:117-122, 1994.
  113. Chaudary MA, Tong D, Millis R, et al. Loco regional recurrence following mastectomy for early breast carcinoma: efficacy of radiotherapy at the time of recurrence. *Eur J Surg Oncol* 23:348-353, 1997.
  114. Fowble B, Gray R, Gilchrist K, et al. Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 6:1107-1117, 1988.
  115. Freedman GM, Fowble BL, Hanlon AL, et al. A close or positive margin after mastectomy is not an indication for chest wall irradiation except in women aged fifty or younger. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:599-605, 1998.
  116. Recht A, Gray R, Davidson NE, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 17:1689-1700, 1999.
  117. Yildirim E. Locoregional recurrence in breast carcinoma patients. *Eur J Surg Oncol* 35: 258-263, 2009.
  118. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, et al. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 13:2869-2878, 1995.
  119. Koscielny S, Tubiana M. Link between local recurrence and distant metastases in human breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:245-246, 1999.
  120. Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:853-863, 1997.
  121. Schuck A, KÖnemann S, Matthees B. et al. Radiotherapy in the treatment of locoregional relapses of breast cancer. *Br J Radiol* 75:663-669, 2002.
  122. Gaffney DK, Lee CM, Leavitt DD. et al. Electron arc irradiation of the postmastectomy chest wall in locally recurrent and metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 26:241-246, 2003.
  123. His RA, Antell A, Schultz DJ, Solin LJ. Radiation therapy for chest wall recurrence of breast cancer after mastec-

- tomy in a favorable subgroup of patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:495-499, 1998.
124. Magno L, Bignardi M, Micheletti E, et al. Analysis of prognostic factors in patients with isolated chest wall recurrence of breast cancer. *Cancer* 60:240-244, 1987.
  125. Schwaibold F, Fowle BL, Solin LJ, et al. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:299-310, 1991.
  126. Greco M, Cascinelli N, Calluzzo D, et al. Locally recurrent breast cancer after 'radical' surgery. *Eur J Surg Oncol* 18:209-214, 1992.
  127. Downey RJ, Rusch V, Hsu FI, et al. Chest wall resection for locally recurrent breast cancer: is it worthwhile? *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:420-428, 2000.
  128. Faneyte IF, Rutgers EJ, Zoetmulder FA. Chest wall resection in the treatment of locally recurrent breast carcinoma: indications and outcome for 44 patients. *Cancer* 80: 886-891, 1997.
  129. Chen KK, Montague ED, Oswald MJ. Results of irradiation in the treatment of locoregional breast cancer recurrence. *Cancer* 56:1269-1273, 1985.
  130. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al. Locoregional recurrence of breast cancer: a retrospective comparison of irradiation alone versus irradiation and systemic therapy. *Am J Clin Oncol* 15:93-101, 1992.
  131. Dahlstrøm KK, Andersson AP, Andersen M, Krag C. Wide local excision of recurrent breast cancer in the thoracic wall. *Cancer*. 72:774-777, 1993.
  132. Kuo SH, Huang CS, Kuo WH et al. Comprehensive locoregional treatment and systemic therapy for postmastectomy isolated locoregional recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:1456-1464, 2008.
  133. Kamby C, Sengelov L. Survival and pattern of failure following locoregional recurrence of breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 11:156-163, 1999.
  134. Deutch M, Parsons J, Mittal BB. Radiation therapy for local regional recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:2061-2065, 1986.
  135. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al. Isolated local regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 851-858, 1990
  136. Niehoff P, Dietrich J, Ostertag H et al. High-dose-rate (HDR) or pulsed-dose-rate (PDR) perioperative interstitial intensity-modulated brachytherapy (IMBT) for local recurrences of previously irradiated breast or thoracic wall following breast cancer. *Strahlenther Onkol* 182:102-107, 2006.
  137. Laramore GE, Griffin TW, Parker RG, Gerdes AJ. The use of electron beams in treating local recurrence of breast cancer in previously irradiated fields. *Cancer* 41:991-995, 1978.
  138. Elkort RJ, Kelly W, Mozden PJ, Feldman MI. A combined treatment program for the management of locally recurrent breast cancer following chest wall irradiation. *Cancer* 46:647-653, 1980.
  139. Wahl AO, Rademaker A, Kiel KD et al. Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:477-484, 2008.
  140. Würschmidt F, Dahle J, Petersen C et al. Reirradiation of recurrent breast cancer with and without concurrent chemotherapy. *Radiat Oncol* 3:28, 2008.
  141. Harms W, Krempien R, Hensley FW et al. Results of chest wall reirradiation using pulsed-dose-rate (PDR) brachytherapy molds for breast cancer local recurrences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:205-210, 2001.
  142. Richards GM, Tomé WA, Robins HI et al. Pulsed reduced dose-rate radiotherapy: a novel locoregional retreatment strategy for breast cancer recurrence in the previously irradiated chest wall, axilla, or supraclavicular region. *Breast Cancer Res Treat* 114:307-313, 2009.
  143. Jones EL, Marks LB, Prosnitz LR. Point: Hyperthermia with radiation for chest wall recurrences. *J Natl Compr Canc Netw* 5:339-344, 2007.
  144. Vernon CC, Hand JW, Field SB et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35:731-744, 1996.
  145. Hoogstraten B, Gadel Mawla N, Maloney TR, et al. Combined modality therapy for first recurrence of breast cancer. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 54:2248-2256, 1984.
  146. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al. Survival following locoregional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:285-291, 1992.
  147. Eek RW, Falkson CI. Extended survival in 80 patients with operable, locoregionally recurrent breast cancer treated with chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 21:501-504, 1998.
  148. Colozza M, de Azambuja E, Cardoso F et al. Breast cancer :achievements in adjuvant systemic therapies in the pregenomic era. *Oncologist* 11:111-125, 2006.
  149. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J et al. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort



- studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 355-362, 2000.
150. Corner M, Bacchi M, Goldhirsch A et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 12: 2071-2077, 1994.

## Capitolo 12

### TRATTAMENTI PALLIATIVI LOCALI

#### 12.1 INTRODUZIONE

Il trattamento palliativo della regione mammaria, con o senza stazioni linfonodali adiacenti, comprende tutti i casi definiti inoperabili per

- estensione locale o loco regionale di malattia,
- presenza di diffuse localizzazioni sistemiche,
- condizioni generali della paziente, con segni e sintomi che determinano un impatto sulla qualità di vita.

Oggetto di approfondimento in questo capitolo sono le presentazioni a corazza per infiltrazione parietale o muscolare, i noduli cutanei multipli e le ulcerazioni/necrosi neoplastiche della cute e dei tessuti molli, quadri clinici riscontrati nell'8-20% dei casi (1).

Un approccio multimodale è raccomandato al fine di ottimizzare il controllo locale e sistemico della malattia (2-8).

#### 12.2 RADIOTERAPIA

In considerazione della variabilità delle presentazioni cliniche, i trattamenti radianti devono essere programmati in base all'estensione della malattia locale, alla concomitante diffusione sistemica e la sua entità, alle condizioni cliniche e logistiche della paziente (9,10) e alla eventuale sincrona somministrazione di terapia sistemica.

Dosi comprese fra 65-80 Gy si considerano adeguate al fine del raggiungimento del controllo di malattia (11), sebbene sia difficoltoso trattare estese presentazioni neoplastiche locali o loco-regionali, per il rischio di danni acuti e tardivi (necrosi e fibrosi severe) (12). Va comunque considerato che un trattamento radiante minimalista potrebbe determinare la persistenza o la progressione, anche a breve termine, della malattia con problematiche legate alla difficoltà di una re-irradiazione e conseguente impatto sulla qualità di vita.

Al fine di consentire il minor numero di accessi al centro possono essere utilizzati frazionamenti alternativi (ipofrazionamento) (13).

#### BIBLIOGRAFIA

1. Fiegl M, Kaufmann H, Steger GG et al. Ulcerative breast cancer: case report and review of management. *Breast J* 7: 422-426, 2001
2. Thomas F, Arriagada R, Mouriessse H, et al. Radical radiotherapy in non-operable breast cancer: the major impact of tumor size and histological grade on prognosis. *Radiother Oncol* 13: 267-276, 1988
3. Martella S, Caliskan M, Brenelli FP et al. Surgical closure of chest wall in noninflammatory locally advanced breast carcinoma with ulceration of the skin. *Breast J* 14: 345-352, 2007.
4. Dauphin S, Kartz S, Tamer EI et al. Chemotherapy is a safe and effective initial therapy for infected malignant breast and chest wall ulcers. *J Surg Oncol* 66: 186-188, 1997.
5. Sweetland HM, Karatsis P, Rogers K. Radical surgery for advanced and recurrent breast cancer. *J R Coll Surg Edinb* 40: 88-92, 1995.
6. Faneyte IF, Rutgers EJTh, Zoetmulder FAN. Chest wall resection in the treatment of locally recurrent breast carcinoma. *Cancer* 80: 886-891, 1997.
7. Plasswilm L, Seegenschmiedt MH, Ganssaue F et al. Simultaneous radiochemotherapy for recurrent and metastatic breast carcinoma: evaluation of two treatment concepts. *Am J Clin Oncol* 19:403-407, 1996.
8. Karasawawa K, Katsui K, Seki K et al. Radiotherapy with concurrent docetaxel for advanced and recurrent breast cancer. *Breast Cancer* 10: 268-274, 2003.
9. Johnstone PAS, Norton MS, Riffenburgh RH. Survival of patients with untreated breast cancer. *J Surg Oncol* 73: 273-277, 2000.
10. Atkin GK, Scott MA, Wiggins JE et al. The incidence, indications and outcome for non-operative management of



- breast cancer. *J Surg Oncol* 96: 137-143, 2007.
11. Graham MV, Perez CA, Kuske RR et al. Locally advanced (non-inflammatory) carcinoma of the breast : results and comparisons of various treatment modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 311-318, 1991.
  12. Bedwinek J, Rao DV, Perez C et al. Stage II and localized stage IV breast cancer: irradiation alone vs irradiation plus surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 31-36, 1982.
  13. Kosma L, Koukourakis M, Skarlatos J et al. Hypofractionated radiotherapy with 5-fluorouracil radiosensitization for locally “far advanced” breast cancer. *Am J Clin Oncol* 20: 562-566, 1997.

## CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO

### 13.1 GENERALITÀ

Il carcinoma mammario metastatico è considerato patologia cronica da trattare con finalità palliativa, data la sua prognosi sfavorevole, con sopravvivenze mediane tra 18 e 30 mesi (1).

Attualmente la disponibilità di nuovi approcci terapeutici consente un miglior controllo di malattia, particolarmente nelle pazienti con diffusione secondaria limitata (2).

La sopravvivenza è funzione di diversi fattori: grading, stato recettoriale, positività dei linfonodi ascellari, stato menopausale, effettuazione di chemioterapia adiuvante, sede ed entità delle lesioni. Le localizzazioni ossee, soprattutto se solitarie, hanno prognosi migliore rispetto alle viscerali (3,4).

Sebbene la disseminazione sistemica si verifichi prevalentemente in pazienti già trattate per carcinoma mammario, il 3,5- 10% di tali neoplasie si presenta metastatico all'esordio (5,6).

### 13.2 PAZIENTI METASTATICHE ALL'ESORDIO

Tradizionalmente il trattamento della malattia metastatica all'esordio è la terapia medica sistemica, con chirurgia loco-regionale riservata alla palliazione dei sintomi o al trattamento delle complicazioni (7). Tuttavia, è stato evidenziato un vantaggio in sopravvivenza nelle pazienti operate (8) e con riscontro di margini e linfonodi ascellari negativi (9,10): tale approccio non è completamente condiviso e i risultati degli studi possono essere stati condizionati da una possibile selezione di pazienti a prognosi migliore (11,12). Non sono al momento disponibili dati emergenti da studi randomizzati (7).

La scelta della strategia terapeutica in queste situazioni non può oggi prescindere da una valutazione complessiva dello stato di malattia, dall'età e dalle condizioni della paziente, non escludendo a priori un trattamento locale chirurgico, al fine di promuovere una miglior qualità di vita e forse una più lunga sopravvivenza.

### 13.3 PAZIENTI METASTATICHE PER PROGRESSIONE DI MALATTIA

Nell'ambito della malattia metastatica la RT svolge un ruolo importante nella palliazione e nel trattamento delle situazioni di emergenza e, associata alla terapia farmacologica, nel ridurre la sintomatologia e migliorare la qualità di vita.

#### 13.3.1 Metastasi ossee

Con i trattamenti oggi disponibili, la sopravvivenza a 5 anni delle pazienti affette da metastasi ossee è di circa il 20% (13).

Lo scheletro assiale (cranio, rachide, coste e bacino) è coinvolto più frequentemente rispetto alle estremità. .

In circa il 75% dei casi le localizzazioni ossee sono responsabili di dolore (sintomo più frequente), fratture patologiche, ipercalcemia, sintomatologia neurologica da compressione, mielodepressione da invasione midollare. La natura osteolitica / osteoaddensante delle lesioni e la loro sede condizionano la sintomatologia e le eventuali complicanze (14).

La strategia terapeutica si avvale di terapie sistemiche (chemio/ormonoterapia, bisfosfonati, farmaci analgesici), radioterapia, chirurgia ortopedica e riabilitazione, ed eccezionalmente di terapia radio-metabolica. La gestione della paziente con metastasi ossee implica pertanto la partecipazione coordinata di vari specialisti, per l'ottimale integrazione dei trattamenti (14, 15).

La RT ha un ruolo ben definito, induce la ricalcificazione delle lesioni e consente un buon controllo del dolore nel 50-80% dei casi fino a una remissione completa della sintomatologia in circa il 20%. Si considera indicata in caso di dolore, rischio di frattura, compressione midollare e dopo chirurgia, in questo caso sulla sede originale della lesione, comprendendo l'intero letto operatorio e il dispositivo di fissazione (14). Nel caso di lesioni vertebrali il volume di trattamento comprende l'intera vertebra, con estensione fino ai metameri sopra e sottostante. Nel caso di ossa lunghe



è raccomandato di non irradiare l'intera circonferenza dell'arto, al fine di mantenere un buon drenaggio linfatico. Nonostante la finalità palliativa, si suggerisce di definire i volumi su immagini TC per migliorare la pianificazione dei trattamenti.

Diversi studi e metanalisi hanno confrontato la somministrazione di una singola frazione da 8-10 Gy con schemi multi frazionati (40 Gy/15 fr, 30 Gy/10 fr, 25 Gy/ 5 fr, 24 Gy/ 6 fr, 20 Gy/5 fr), ottenendo analoghe palliazioni della sintomatologia algica (16, 17). Tali analisi e i loro risultati potrebbero essere non completamente attendibili per alcune criticità: modalità di randomizzazione non sempre riportata, eterogeneità della popolazione esaminata, diversi endpoint con possibilità di bias, variabilità della risposta verificata in funzione della definizione dei risultati o della terapia farmacologia più o meno associata (18). La scelta della dose totale e del frazionamento è pertanto modulata in base alla valutazione della situazione clinica e logistica.

In casi selezionati, tra le opzioni terapeutiche potrebbe essere considerata la vertebroplastica, metodica finalizzata al consolidamento della struttura ossea e al controllo del dolore (19,20, 21).

La presenza di una sindrome di compressione midollare (alterazione della sensibilità, della motilità, della minzione e della defecazione, dolore) rappresenta un'emergenza e si raccomanda il tempestivo avvio della RT (possibilmente entro le 24 ore dalla comparsa dei sintomi), in associazione a terapia steroidea e alle strategie multidisciplinari appropriate al singolo caso, discusse e condivise con gli altri specialisti. Devono essere irradiate le sedi ossee coinvolte, con estensione dei campi determinata dal quadro clinico-radiologico, (14, 22) e le eventuali masse paravertebrali o la sede di metastatizzazione endomidollare. Non sono stati definiti dose e frazionamento standard, ma non si sono evidenziati risultati differenti quando utilizzate singole frazioni rispetto a trattamenti multi frazionati (23). Dosi superiori a 30 Gy/10 frazioni non hanno migliorato i risultati in termini di recupero motorio e di sopravvivenza (24). Dopo eventuale intervento decompressivo o di stabilizzazione, la RT andrà avviata non appena consolidati gli esiti. Nella paziente paraplegica esiste comunque uno spazio per la RT, la cui finalità sarà limitata al solo controllo del dolore, essendo il danno neurologico praticamente irreversibile. (23)

### 13.3.2 Metastasi cerebrali

La disponibilità di trattamenti efficaci ed integrati ha determinato una più lunga sopravvivenza con più frequente riscontro di localizzazioni cerebrali, particolarmente nelle pazienti con sovraespressione del gene HER2. La diffusione al sistema nervoso centrale coinvolge circa il 10-16% delle pazienti con malattia metastatica ed è gravata da importante impatto sulla quantità e qualità di vita. Il miglioramento delle strategie terapeutiche ha contribuito all'allungamento della sopravvivenza anche per le pazienti con metastasi cerebrali, con mediane di 6-7 mesi (25,26).

Lo studio TC dell'encefalo con mezzo di contrasto può essere sufficiente qualora siano evidenziate lesioni secondarie plurime, mentre si raccomanda completamento con RM con mezzo di contrasto nel caso di riscontro di metastasi singola, data la superiorità di tale indagine nel definire la reale estensione di malattia e identificare il trattamento ottimale (chirurgia, chirurgia e radioterapia, radioterapia stereotassica) (27).

Raramente il sistema nervoso centrale è prima sede di metastatizzazione: sono più frequentemente coesistenti lesioni secondarie ossee o viscerali (28). E' pertanto opportuno effettuare una rivalutazione generale per un bilancio prognostico in cui sono di particolare rilievo l'età della paziente (</> 65 aa), il performance status (KPS </> 70), la sede delle metastasi (solo encefalo/sedi extraencefaliche) e lo stato della malattia primaria (29, 30).

Il trattamento delle metastasi cerebrali si avvale di farmaci di supporto (cortisonici e anticonvulsivanti), chirurgia, radioterapia e terapie sistemiche, utilizzati singolarmente o con strategie integrate (31).

#### • Chirurgia

Una lesione cerebrale metastatica singola potrebbe essere valutata per chirurgia, qualora sia ipotizzato un rischio minimo di danno neurologico (32). Le pazienti che maggiormente possono beneficiare della chirurgia sono quelle portatrici di lesione accessibile, con assenza o buon controllo di malattia extracranica, KPS  $\geq$  70, età < 60 aa, aspettativa di vita di 5-6 mesi.

La chirurgia seguita da radioterapia adiuvante si è mostrata superiore alla sola radioterapia panencefalica (33,34) nel controllo locale, mentre non è stato dimostrato un impatto significativo sulla sopravvivenza (35). Non vi è indicazione chirurgica in presenza di metastasi multiple.

#### • Radioterapia

La scelta tra le diverse opzioni di trattamento (RT panencefalica +/- boost stereotassico, sola radioterapia stereotassica, chirurgia seguita da radioterapia) dipende dal numero, dalle dimensioni e dalla sede delle metastasi cerebrali, dallo stato neurologico e dal PS della paziente (36, 37).

La radioterapia panencefalica è il trattamento di scelta delle metastasi cerebrali multiple (38) ed ha dimostrato di

migliorare sia la sopravvivenza sia la qualità della vita quando confrontata con la sola terapia steroidea (36). E' largamente condivisa la dose totale di 30 Gy in 10 frazioni, schema che ha ottenuto tassi di risposta clinica del 75% (36), sebbene in presenza di localizzazioni multiple, alcuni autori sostengono l'equivalenza in termini di controllo di malattia e sopravvivenza con trattamento maggiormente ipofrazionato (20 Gy in 5 frazioni) (39). In pazienti con più lunga aspettativa di vita potrebbe essere appropriato anche un frazionamento convenzionale (40-44 Gy in 20-22 sedute) o con dosi inferiori a 3 Gy/frazione (39.6-44 Gy in 18-20, 37.5 Gy /15 fr) con l'intento di ottenere presunti minori effetti tardivi. L'uso di dosi inferiori a 3 Gy potrebbe essere indicato in caso di lesioni fortemente edemigene, in particolare se con rischio di compressione su regioni critiche. In pazienti con malattia limitata alla radioterapia panencefalica può seguire boost con tecnica stereotassica (range di dose 20 Gy /4 fr -30 Gy /5 fr) soprattutto per le pazienti con malattia extracranica assente o controllata, KPS $\geq$  70, di età < 65 aa, e aspettativa di vita di almeno 5-6 mesi (40).

Il ruolo dei trattamenti stereotassici esclusivi (range di dose 25-35 Gy con frazioni da 5 a 8 Gy) è in continua evoluzione (41). La radioterapia stereotassica si è dimostrata efficace nel controllare lesioni fino a 4 cm di diametro: in molti studi il controllo di malattia è risultato sovrapponibile o superiore a quello ottenuto con la RT panencefalica e alla chirurgia seguita da RT panencefalica (37,42). In altri studi si è evidenziato un maggiore rischio di recidive al di fuori della sede irradiata, quando era stata utilizzata la sola RT stereotassica (43). Sono in corso due studi randomizzati (EORTC 22952 and ACOSOG Z0300) da cui si attendono ulteriori definizioni delle strategie.

Nell'impostazione del trattamento radiante per metastasi cerebrali è sempre raccomandata una terapia con steroidi da avviare almeno 48 h prima dell'inizio della RT e il cui dosaggio può essere ridotto al suo completamento.

Si suggerisce di evitare la contemporanea somministrazione di chemioterapici neurotossici, come la gemcitabina, i taxani e il cisplatino.

## BIBLIOGRAFIA

1. Chia SKL, Spees C, Kang A et al. The impact of new chemotherapeutic and hormonal agents on the survival of women with metastatic breast cancer (MBC) in a population based cohort. Proc. ASCO Meeting Proceedings Chicago. 2003 (p 89)
2. Hortobagyi GN. Can we cure limited metastatic breast cancer? J Clin Oncol. 20: 620-623, 2002.
3. Nicolini A, Giardino R, Carpi A et al Metastatic breast cancer: an updating. Biomed Pharmacother. 60:548-456, 2006.
4. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, et al. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. Ann Oncol. 14:1234-1240, 2003.
5. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M. et al Bethesda MD: National Cancer Institute. <[http://www.seer.cancer.gov/csr1975\\_2003](http://www.seer.cancer.gov/csr1975_2003)>, based on November 2005 SEER data submission, posted to SEER web site, 2006.
6. Linee Guida AIOM, 2008.
7. Gennari R, Audisio RA. Surgical removal of the breast primary for patients presenting with metastases - Where to go? Cancer Treat Rev 35:391-396, 2009.
8. Blanchard DK, Shetty PB et al. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients Ann Surg. 247: 732-738, 2008.
9. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Surgery. 132: 620-626 2002.
10. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis J Clin Oncol. 24: 2743-2749, 2006.
11. Nathan NR, Michaelson JS, Cady B. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. Ann Surg Oncol. 15:3384-3395, 2008.
12. Leung AM, Vu HN, Nguyen KA, et al. Effects of surgical excision on patients with Stage IV breast cancer. J Surg Res. 2009 Jan 20 (Epub ahead of print)
13. Lipton A. Management of bone metastases in breast cancer. Curr Treat Options Oncol 6: 161-171, 2005.
14. Souchon R, Wenz F, Sedlmayer F. DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC). Strahlenther Onkol 185:417-424, 2009.
15. Arrington SA, Darmon TA, Mann KA. Concurrent administration of zoledronic acid and irradiation leads to improved bone density, biochemical strength, and microarchitecture in a mouse model of tumor-induced osteolysis. J Surg Oncol 97: 284-290, 2008.
16. Wu JS, Wong R, Johnston M et al. Metaanalysis of dose-fraction radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:594-605, 2003.
17. Sze WM, Shelley MD, Held et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy.

- A systematic review of randomized trials. *Clin Oncol* 15:345-352, 2003.
18. Shakespeare TP, Thiagarajan A, GebSKI V. Evaluation of the quality of radiotherapy randomized trials for painful bone metastases. *Cancer* 103:1976-1981, 2005.
  19. Levine SA, Perin LA, Hayes D, et al. An evidence-based evaluation of percutaneous vertebroplasty. *Manag Care*. 9:56-60, 2000.
  20. Caudana R, Renzi Brivio L et al. CT-guided percutaneous vertebroplasty: personal experience in the treatment of osteoporotic fractures and dorsolumbar metastases. *Radiol Med*. 113: 114-133, 2008.
  21. Muto M, Muto E, Izzo R et al. Vertebroplasty in the treatment of back pain. *Radiol Med*. 109:208-219, 2005.
  22. Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8 Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol* 2009, Jun 9. (Epub ahead of print)
  23. Hoskin PJ, Grover A, Bhana R. Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation *Radiother Oncol*. 68: 175-180, 2003.
  24. Rades D, Karstens JH, Hoskin PJ et al. Escalation of radiation dose beyond 30 Gy in 10 fractions for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:525-531, 2007.
  25. Ranjan T, Abrey LE Current management of metastatic brain disease. *Neurotherapeutics*. 6:598-603, 2009.
  26. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol* 19:1242-1248, 2008.
  27. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL et al. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol*. 167: 913-920, 2005.
  28. Gaspar L, Scott C, Rotman M et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastasis trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 745-751, 1997.
  29. Hemphill MB, Lawrence JA. Current therapeutic options for breast cancer central nervous system metastases. *Current Treatment Options in Oncology* 9: 41-50, 2008.
  30. Gaspar LE, Gutin PH, Rogers L et al. Pre-irradiation evaluation and management of brain metastases. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 215 (Suppl):1105-1110, 2000.
  31. Chang EI, Lo S. Diagnosis and management of central nervous system metastasis from breast cancer. *Oncologist*. 8: 398-410, 2003.
  32. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 322: 494-500, 1990.
  33. Vecht CJ, Haaxma Reiche H et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery. *Ann Neurol*. 33:583-590, 1993.
  34. Hart MG, Grant R, Walker M et al. Surgical resection and whole brain radiation therapy vs whole brain radiation therapy alone for single brain metastasis (electronic resource). *Cochrane Database Syst Rev* 2004
  35. Rades D, Kieckebusch S, Haatanen T et al. Surgical resection followed by whole brain radiotherapy versus whole brain radiotherapy alone for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70: 1319-1324, 2008.
  36. Shibamoto Y, Sugie C, Iwata H. Radiotherapy for metastatic brain tumors. *Int J Clin Oncol*. 14: 281-288, 2009.
  37. Flickinger JC. Radiotherapy and radiosurgical management of brain metastases. *Current Oncology Reports* 3: 484-389, 2001.
  38. Shaw EG, Gaspar LE, Gibbs FA et al. Multiple brain metastases. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology*. 215 (Suppl):1121-1128, 2000.
  39. Rades D, Kieckebusch S, LohynskaR et al. Reduction of overall treatment time in patients irradiated for more than three brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 1509-1513, 2007.
  40. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet* 363:1665-1672, 2004.
  41. Loeffler JS, Bloomer WD, Buckley JA et al. Solitary brain metastases. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 215( Suppl):1111-1120, 2000.
  42. Muacevic A, Wowra B, Siefert A et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 87:299-307, 2008.
  43. Roosa DE, Wirthb A, Burmeisterc BH, et al. Phase III randomised trial. Whole brain irradiation following surgery or radiosurgery for solitary brain metastases: mature results of a prematurely closed randomized Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 98.05). *Radiother Oncol* 80 :318-322, 2006.



Finito di stampare nel mese di novembre 2009  
presso Grafis Print s.a.s. - Casoria (NA)  
[www.grafisprint.com](http://www.grafisprint.com)

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie al contributo di:





