

TESI DI LAUREA

**“RIDUZIONE DELLA DOSE CARDIACA NEL
TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DEL
CARCINOMA MAMMARIO: TECNICA *DEEP
INSPIRATION BREATH HOLD*”**

- ⦿ **CARDIAC DOSE SPARING IN RADIATION TREATMENT OF BREAST
CANCER: DEEP INSPIRATION BREATH HOLD TECHNIQUE**

CANDIDATO

ANTONELLA PISCITELLI

ANNO ACCADEMICO 2019/2020

*“Ecco cosa amo di noi:
la nostra capacità di emozioni
la nostra impavidità verso il crollo
il medicarci le ferite con grazia
il solo fatto d’esser donna
di definirmi
donna”.*

INDICE

INTRODUZIONE	1
---------------------	---

CAPITOLO I

IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO

1. Il carcinoma mammario	4
1.1. Inquadramento clinico	6
1.2. Valutazione preliminare alla terapia	7
1.3. Terapia del carcinoma mammario	14
2. Gli obiettivi della radioterapia	16
3. Radioterapia a fasci esterni: acceleratore lineare	21
4. Indicazioni alla radioterapia postoperatoria sulla mammella	27

CAPITOLO II

TRATTAMENTO RADIANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO

1. Iter del trattamento radioterapico	32
1.1. Preparazione	32
1.2. Pianificazione del trattamento	33
1.2.1. Fase di centratura	34
1.2.2. Fase di <i>contouring</i>	36
1.2.3. Elaborazione del piano di trattamento	40
1.3. Fase d'irradiazione	41
2. <i>Follow-up</i> : tossicità del trattamento	43
2.1. Tossicità cutanea	45
2.2. Tossicità polmonare	46
2.3. Tossicità cardiaca	48

CAPITOLO III
TECNICHE DI TRATTAMENTO PER IL RISPARMIO DELLA
TOSSICITÀ CARDIACA

1. <i>Organ motion</i> intra-frazione nel trattamento radiante del carcinoma mammario: tecnica <i>Deep Inspiration Breath Hold</i>	51
2. Protocollo di trattamento	55
2.1. Criteri di eleggibilità	55
2.2. <i>Patient training</i>	56
2.3. Simulazione del trattamento con sistema RPM	57
2.4. Pianificazione del trattamento e tecniche a confronto: risultati	65
2.5. Esecuzione del trattamento radiante	69
3. Tecniche aggiuntive per il risparmio della tossicità cardiaca	71
3.1. Posizionamento prono	72
3.2. Radioterapia ad intensità modulata (IMRT)	73
3.3. Protonterapia (PBT)	74
3.4. Irradiazione parziale della mammella (PBI)	75
CONCLUSIONI	77
Bibliografia	79

INTRODUZIONE

Il carcinoma mammario, per la sua importanza epidemiologica, occupa un posto di particolare rilievo in ambito oncologico. Rappresenta una delle neoplasie più comuni tra le donne, con oltre 1,4 milioni di casi diagnosticati ogni anno nel mondo¹.

Il trattamento standard per le pazienti affette da carcinoma mammario in stadio iniziale è la radioterapia postoperatoria la quale, se da un lato ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di recidiva locale e di migliorare la sopravvivenza a lungo termine, dall'altro ha determinato un aumento del rischio di sviluppare effetti collaterali tardivi, associati al trattamento.

In particolare, l'irradiazione del tessuto mammario comporta, inevitabilmente, che anche il cuore e il polmone omolaterale ricevano una dose non trascurabile.

In questo elaborato l'attenzione viene posta, principalmente, sulla prevenzione delle complicanze cardiache. A tal proposito è stata dimostrata una correlazione lineare tra la dose cardiaca media e il tasso di eventi coronarici, il cui rischio relativo aumenta del 7.4 % per ogni Gy di dose media al cuore².

Data l'importanza di questi dati, le tecnologie e le metodiche per il trattamento del carcinoma mammario si sono negli ultimi anni progressivamente perfezionate e, parallelamente all'evoluzione tecnologica, anche l'attenzione alla prevenzione della suddetta tossicità ha compiuto importanti passi avanti, soddisfacendo quello che è l'obiettivo primario della

¹ Si v. C. SHAH *et al.*, *Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy* (2014), *Radiotherapy and Oncology*, vol.112, pp. 9-16.

² Si v. C.S. CHANG *et al.*, *Selection of patients with left breast cancer for IMRT with deep inspiration breath-hold technique* (2020), *Journal of Radiation Research*, vol.61, pp. 431-439.

radioterapia: somministrare una dose biologicamente efficace al volume bersaglio e, allo stesso tempo, salvaguardare i tessuti sani circostanti.

Il presente lavoro, articolato in tre capitoli, nasce dall'interesse maturato durante il percorso di tirocinio svolto presso l'Unità Operativa di Radioterapia, dove la figura del Tecnico Sanitario di Radiologia Medica si caratterizza per l'elevata specializzazione, che rende la propria mansione molto diversa da quella svolta nei contesti diagnostici dell'area.

Nello specifico, la prestazione della radioterapia oncologica si compie attraverso un'equipe dedicata, la quale deve garantire l'efficienza e il buon fine attuativo del trattamento radiante. La figura del TSRM all'interno di questa equipe assume, insieme al medico radioterapista, la funzione di relazionarsi direttamente con il paziente, peraltro in alcune tra le più critiche fasi del percorso terapeutico che questi è chiamato ad eseguire.

Il Capitolo I verte sul ruolo della Radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario, attraverso una rapida revisione delle caratteristiche di presentazione clinica della neoplasia e un'accurata descrizione degli obiettivi principali del trattamento radiante.

Nel Capitolo II, dopo un'analisi delle fasi di cui si compone il trattamento radioterapico, si evidenziano gli effetti collaterali acuti e tardivi che potrebbe causare il trattamento stesso, con particolare attinenza alle complicanze cardiache, le quali costituiscono il punto di partenza per le successive osservazioni elaborate nel Capitolo III.

Quest'ultimo, infatti, fornisce una dettagliata revisione delle tecniche contemporanee disponibili per il risparmio della tossicità cardiaca con interesse rivolto, principalmente, alla tecnica della *Deep Inspiration Breath Hold* mediante dispositivo *Real-time Position Management*, in dotazione all'Unità Operativa di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Federico II" del Policlinico di Napoli.

Lo studio intende evidenziare l'efficacia della tecnica e si sofferma sui diversi momenti che costituiscono l'iter radioterapico del carcinoma

mammario, partendo dalla selezione delle pazienti candidabili al trattamento in *breath hold*, fino all'esecuzione del trattamento stesso con dispositivo RPM.

Verranno poi presentati, a titolo esemplificativo, i risultati in termini dosimetrici di due differenti piani di cura ottenuti sulla stessa paziente, in fasi diverse del ciclo respiratorio, al fine di mostrare in termini quantitativi il vantaggio nell'utilizzo della tecnica *breath hold* rispetto a quella in *free breathing*.

CAPITOLO I

IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO

SOMMARIO: 1. Il carcinoma mammario – 1.1. Inquadramento clinico – 1.2. Valutazione preliminare alla terapia – 1.3. Iter terapeutico – 2. Gli obiettivi della radioterapia – 3. Radioterapia a fasci esterni: acceleratore lineare – 4. Indicazioni alla radioterapia postoperatoria sulla mammella

1. Il carcinoma mammario

Le cause del carcinoma mammario non sono ancora ben note, ma sono stati individuati una serie di fattori di rischio che hanno un notevole impatto sulla sua incidenza. Per cominciare, il riscontro di carcinoma mammario aumenta con l'aumentare dell'età: in Italia la probabilità è del 2,3% fino all'età di 49 anni, del 5,4% nella fascia d'età compresa tra 50-69 anni e del 4,5% nella fascia d'età compresa tra 70-84 anni. Questo andamento è legato sia alla storia endocrinologica della donna sia alla presenza e alla copertura dei programmi di screening mammografico. In particolare, la correlazione con l'età è legata al continuo e progressivo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni, unito al progressivo danneggiamento del DNA e all'accumularsi di alterazioni epigenetiche. Ciò determinerebbe la perdita dell'equilibrio di espressione tra oncogeni e geni soppressori. Anche il tumore della mammella, come la maggior parte delle neoplasie, presenta in Italia un forte gradiente decrescente Nord-Sud: rispetto all'Italia settentrionale il Centro mostra livelli di incidenza inferiori del 13% e il Sud del 22%. Queste differenze potrebbero essere in gran parte legate a maggiori fattori protettivi nelle regioni del Sud Italia (maggior numero di gravidanze a termine e in età più giovane, maggiore propensione all'allattamento, minor uso di estro-progestinici) ma anche a stili di vita più corretti (alimentazione e attività fisica).

A tal proposito, una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce (<12 anni) e una menopausa tardiva (>55 anni), rappresenta un altro fattore di

aumentato rischio a causa di una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici. Le donne con figli hanno un rischio del 10-30% inferiore rispetto alle nullipare e il rischio si modifica in accordo al numero di figli e all'età alla prima gravidanza a termine.

Un incremento del rischio coinvolge le donne che assumono moderni contraccettivi orali e quelle che effettuano terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica. Anche l'elevato consumo di alcol e un'alimentazione scorretta sembrerebbero essere associati a un aumentato rischio di carcinoma mammario. A tal proposito, stanno assumendo sempre più importanza la dieta e i comportamenti che conducono all'insorgenza di obesità. Quest'ultima rappresenta un fattore di rischio riconosciuto in post-menopausa, probabilmente legato all'eccesso di tessuto adiposo, che in questa fase rappresenta la principale fonte di sintesi di estrogeni circolanti. Ne consegue un eccessivo stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria.

Altre condizioni associate ad un aumentato rischio di sviluppare il carcinoma mammario sono lesioni benigne³ e una storia familiare positiva per tale neoplasia. Anche se, nella maggior parte dei casi, sono forme sporadiche, il 5-7% risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni: BRCA-1 e BRCA-2.

È stato dimostrato, inoltre, un legame tra l'esposizione a elevate dosi di radiazioni ionizzanti e l'aumentato rischio di carcinoma mammario, mentre manca un'evidenza di correlazione con l'esposizione a basse dosi, come quelle derivanti da indagini strumentali.

³ Tra le lesioni benigne, un aumentato rischio è determinato dall'iperplasia duttale con o senza atipie e dal carcinoma lobulare in situ (LCIS). Il carcinoma duttale in situ (DCIS) viene considerato sia un fattore di rischio che un potenziale precursore di lesioni invasive. Si v. A. LEVAGGI – S. GORI, *Fattori di rischio e prevenzione*, p.29, in S. GORI (a cura di), *Il carcinoma della mammella* (2018), Roma, Il Pensiero Scientifico Editore.

1.1. Inquadramento clinico

La diagnosi di neoplasia mammaria si basa su tre approcci combinati, la valutazione obiettiva, la valutazione d'immagine e la valutazione citostologica, che rappresentano il cosiddetto "triplo test" di valutazione senologica. Infatti, se da un lato alcune tumefazioni sono identificate dalla paziente stessa attraverso l'autopalpazione, dall'altro sono identificate con esami senologici di routine e/o di *screening*, che comprendono la mammografia, l'ecografia mammaria ed eventualmente la risonanza magnetica della mammella. La diffusione dei programmi di *screening* ha aumentato il riscontro di neoplasie mammarie in stadio iniziale e, insieme alla disponibilità di protocolli terapeutici sempre più efficaci, ne ha migliorato la sopravvivenza: i dati epidemiologici rilevano, in Italia, una sopravvivenza a 5 anni dell'87%⁴. Tuttavia, in alcuni casi la neoplasia non viene intercettata dai programmi di *screening* ma si rende clinicamente evidente nei periodi intervallari di quest'ultimo. In particolare, in tutti i casi di pazienti non arruolate per età o non aderenti per scelta ai programmi di *screening*, il primo sospetto di neoplasia è di tipo clinico e segue il riscontro medico o auto-palpatorio di un'alterazione mammaria sospetta. Quando clinicamente evidente, la neoplasia mammaria si manifesta in genere come tumefazione palpabile, associata a eventuali aspetti di infiltrazione della cute e/o del complesso areola-capezzolo o ancora ad estensione ai linfonodi regionali. Più raramente, giungono a osservazione medica forme di carcinoma mammario localmente avanzato e/o infiammatorio, in cui all'estesa lesione mammaria, spesso indistinguibile dalla componente sana della ghiandola, si associano aspetti di coinvolgimento linfonodale e di infiltrazione e ulcerazione della cute del seno e della parete toracica. Le caratteristiche "classiche" di presentazione clinica di una neoplasia mammaria comprendono una lesione dominante dura, non-mobile, singola e con bordi

⁴ Si v. L. MANGONE – E. CROCETTI – C. BUZZONI, *Dati epidemiologici*, p.20, in S. GORI (a cura di), *Il carcinoma della mammella* (2018), Roma, Il Pensiero Scientifico Editore.

irregolari. I segni di una malattia locoregionale più avanzata includono l'adenopatia ascellare, che suggerisce la malattia locoregionale, o reperti cutanei quali eritema, ispessimento o increspatura della pelle sovrastante (*peau d'orange*) sino all'ulcerazione, che suggeriscono i tratti del carcinoma infiammatorio. Alcune tumefazioni si associano a dolore locale, altre a gemizio dal capezzolo, tipicamente ematico o siero-ematico.

Con il "triplo test" sono pochissimi i tumori maligni che sfuggono alla diagnosi medica. Va, tuttavia, ricordato che la diagnosi di tumore maligno, in caso di tumefazione mammaria sospetta, non è l'unica possibile e nemmeno la più probabile. Infatti, l'occorrenza di tumefazioni mammarie palpabili è un evento comune nelle donne e nella maggioranza dei casi sono di natura benigna.

Dunque, il tumore della mammella rappresenta, in Italia, una neoplasia estremamente frequente ma l'elevata possibilità di diagnosticarla precocemente, l'adesione ai programmi di *screening* e la presa in carico della paziente in tutto il suo iter diagnostico-terapeutico rendono ragione dell'ottima prognosi di questa neoplasia. Anche nelle forme metastatiche, un tempo legate ad una breve aspettativa di vita, con trattamenti clinici innovativi e sempre più personalizzati, assistiamo oggi a lunghe sopravvivenze libere da progressione di malattia.

1.2. Valutazione preliminare alla terapia

La gestione del percorso terapeutico è affidata a un gruppo multidisciplinare di specialisti dedicati con peculiare esperienza in ambito senologico. Questo modello mette al servizio della paziente competenze specifiche, tecnologie avanzate ed un sistema integrato che utilizzi tutte le risorse esistenti. Per una corretta pianificazione della terapia si ritiene necessaria, innanzitutto, la disponibilità di una serie di parametri clinico-patologici e biologici della neoplasia mammaria. Tali parametri, acquisiti prima dell'inizio dell'iter terapeutico, permettono di stimare il rischio di recidiva (fattori prognostici) e/o di predire la risposta alle terapie (fattori predittivi). Alcuni di questi hanno un valore, allo stesso tempo, prognostico e predittivo e sono molto importanti ai

fini della scelta terapeutica. Le dimensioni del tumore primitivo⁵ rappresentano un fattore prognostico determinante. Nel caso di tumori molto piccoli (pT1a) la prognosi è favorevole, mentre per tumori molto grandi (>5 cm) la prognosi è sfavorevole. Il suo valore è limitato nel caso di tumori di dimensioni intermedie, dove la prognosi è determinata in maggior misura dallo stato linfonodale e dai parametri biologici (Ki67, stato dei recettori ormonali, stato di HER2, *grading*). Tuttavia, anche nei tumori molto piccoli la valutazione del rischio non può prescindere dal considerare lo stato dei linfonodi ascellari e i fattori biologici. Lo stato dei linfonodi ascellari rappresenta il fattore prognostico più importante tra quelli clinico-patologici. Sebbene il coinvolgimento linfonodale sia una variabile continua, ovvero il rischio di recidiva aumenta progressivamente con l'aumentare del numero di linfonodi coinvolti, le pazienti vengono generalmente suddivise in 3 categorie di rischio:

- basso rischio (N0)
- rischio intermedio (N1-3)
- alto rischio (N \geq 4).

Attualmente, si tende a ritenere più a basso rischio anche le pazienti con solo 1 linfonodo metastatico, ovvero il linfonodo sentinella.

L'attività proliferativa è definita come la percentuale di cellule tumorali che esprimono il Ki67, un antigene nucleare presente esclusivamente nelle cellule in attiva proliferazione. Si tratta di un fattore prognostico validato: tumori con elevata positività per Ki67 hanno un rischio di recidiva più elevato, mentre tumori con basso Ki67 sono a basso rischio di ricaduta. Inoltre, l'attività proliferativa viene utilizzata come fattore predittivo di risposta alla chemioterapia: più intensa è la positività del Ki67, maggiore è la probabilità di

⁵ Il sistema di stadiazione di riferimento del carcinoma mammario è il *Tumor, Node, Metastasis* – TNM, che si basa sull'estensione del tumore primitivo (T – Tabella 1), sull'assenza o presenza ed estensione di metastasi ai linfonodi regionali (N – Tabella 2) e sull'assenza o presenza di metastasi a distanza (M – Tabella 3). La combinazione dei tre elementi permette di assegnare il singolo tumore ad uno stadio (Tabella 4), cfr. M. BONOTTO, *Stadiazione*, pp 99 ss., in S. GORI (a cura di), *Il carcinoma della mammella* (2018), Roma, Il Pensiero Scientifico Editore.

risposta. Attualmente il *cut-off* riconosciuto è del 20%, pertanto vengono considerati ad alto rischio i tumori con Ki67 $\geq 20\%$.

L'espressione dei recettori ormonali (ovvero il recettore per gli estrogeni, ER, e/o il recettore per il progesterone, PgR) è un fattore prognostico favorevole e un fattore predittivo di risposta alla terapia endocrina. Nella determinazione immunohistochimica dei recettori ormonali sono considerati positivi i tumori con almeno 1% di cellule positive.

La sovra-espressione del recettore HER2 rappresenta un altro fattore prognostico sfavorevole, in quanto denota un tumore biologicamente aggressivo con alti tassi di metastatizzazione in assenza di terapie mirate. Rappresenta, allo stesso tempo, un fattore predittivo di risposta alle terapie anti-HER2 (*trastuzumab, pertuzumab, lapatinib*).

Il grado istologico esprime il grado di differenziazione delle cellule tumorali, che possono apparire ben differenziate (G1), con grado di differenziazione intermedio (G2), o altamente differenziate (G3). Il grado istologico elevato (G3) è considerato un fattore prognostico sfavorevole, mentre i tumori G1 sono tumori a buona prognosi. Si distinguono, inoltre, istotipi a buona e cattiva prognosi. Ad esempio, istotipi tubulari, midollari, adenoido-cistico e apocrino hanno una prognosi generalmente migliore.

È stato dimostrato che la multifocalità ha un impatto su metastasi linfonodali, aumento delle recidive locali e aumento del rischio di morte cancro-correlata. In particolare, per multifocalità si intende la presenza di più focolai di tumore separati da parenchima sano. Si definiscono come “nodi satelliti” del nodo principale lesioni che distano meno di 5 mm da esso e sono separate da parenchima sano. È buona regola riportare il numero di focolai di invasione sul referto diagnostico. Il TNM indica che il T viene dato sulla base delle dimensioni del focolaio maggiore quando più tumori sono presenti nella stessa mammella.

Recentemente è stato coniato il termine di “carcinoma diffuso”, intendendo come tale un tumore a crescita di solito lobulare che si diffonde coinvolgendo

uno o più quadranti. Questi tumori sono di difficile identificazione alle indagini radiologiche e ultrasonografiche. Sia la crescita multifocale che quella diffusa hanno un rischio rispettivamente di 4,14 e 2,75 volte superiore di morte per malattia indipendentemente dall'immunofenotipo tumorale.

L'invasione vascolare non è universalmente accettata come fattore prognostico. Tuttavia, in diversi studi è stata evidenziata una correlazione tra invasione vascolare e una peggiore sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale nelle pazienti N0.

La possibilità di guarigione e il decorso positivo della malattia sono influenzate, oltre che dai parametri appena descritti, anche dal coinvolgimento attivo della paziente e dalla necessità di considerare il cancro in una visione olistica: occorre, cioè, nel progetto terapeutico, tenere conto della persona nella sua globalità, che include il rapporto che la paziente ha con il proprio corpo, il significato che dà alla vita, alla sofferenza, alla malattia e alla morte e le relazioni sociali e familiari.

Di questo processo sono responsabili tutte le figure terapeutiche dell'equipe curante, rappresentate dal medico oncologo e radioterapista, tecnico di radioterapia, infermiere professionale e psicologo, che hanno come obiettivo non solo la guarigione della paziente, ma anche la tutela della sua qualità di vita.

T <i>Tumore primitivo</i>	
TX	Assenza dei requisiti minimi per definire le dimensioni del tumore primitivo
T0	Nessuna evidenza di tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ: Carcinoma duttale in situ (DCIS) Carcinoma lobulare in situ (LCIS) Malattia di Paget*
T1	Dimensioni massime del tumore fino a 2 cm
T1mi	Microinvasione** di dimensione massima fino a 0,1 cm
T1a	Tumore dalla dimensione compresa fra 0.1 e 0.5 cm
T1b	Tumore dalla dimensione compresa fra 0.5 e 1 cm
T1c	Tumore dalla dimensione compresa fra 1 e 2 cm
T2	Tumore superiore a 2,0 cm ma non superiore a 5,0 cm nella dimensione massima
T3	Tumore superiore a 5,0 cm nella dimensione massima
T4	Tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica o alla cute (ulcerazione o noduli macroscopici)
T4a	Estensione alla parete toracica***
T4b	Edema (inclusa buccia d'arancia) o ulcerazione della cute sovrastante la mammella
T4c	Presenza contemporanea di T4a e T4b
T4d	Carcinoma infiammatorio****

Tabella 1 – Definizione di T.

**La malattia di Paget del capezzolo associata a un nodulo clinicamente rilevabile in un qualsiasi quadrante o con componente invasiva all'esame patologico, si classifica in base alle dimensioni del nodulo o della componente invasiva.*

***La microinvasione è l'estensione di cellule neoplastiche oltre la membrana basale nei tessuti adiacenti senza focolai maggiori di 0.1 cm nella dimensione massima.*

****Per estensione alla parete toracica si intende l'infiltrazione di coste, muscoli intercostali e/o muscolo dentato anteriore, ma non dei muscoli pettorali.*

*****Il carcinoma infiammatorio è un'entità clinica. Si definisce in presenza di eritema diffuso ed edema (cute a buccia d'arancia) in almeno un terzo della cute della mammella e non attraverso criteri istopatologici.*

N <i>Linfonodi regionali</i>	
NX	Assenza dei requisiti minimi per definire lo stato dei linfonodi regionali
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi in uno o più linfonodi ascellari omolaterali mobili
N2	Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra di loro o ad altre strutture oppure in uno o più linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente apparenti* (livello III) in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei
N2a	linfonodi ascellari (livello I e II)
N2b	Metastasi in uno o più linfonodi ascellari omolaterali fissi tra loro o ad altre strutture Metastasi solo in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente apparenti e in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari
N3	Metastasi in uno o più linfonodi infra-clavicolari omolaterali in presenza o meno d'interessamento dei linfonodi ascellari omolaterali oppure metastasi clinicamente apparenti in uno o più linfonodi mammari interni omolaterali e metastasi clinicamente evidenti in uno o più linfonodi ascellari omolaterali oppure metastasi in uno o più linfonodi sopra-clavicolari omolaterali con o senza interessamento dei linfonodi ascellari o mammari interni omolaterali
N3a	Metastasi in uno o più linfonodi infra-clavicolari omolaterali
N3b	Metastasi in uno o più linfonodi mammari interni omolaterali e metastasi in uno o più linfonodi ascellari omolaterali
N3c	Metastasi in uno o più linfonodi sopra-clavicolari omolaterali

Tabella 2 - Definizione di N.

**Con la definizione "clinicamente apparente" si intende l'identificazione mediante indagini radiologiche (linfoscintigrafia esclusa), valutazione clinica o esame patologico macroscopico.*

	M <i>Metastasi a distanza</i>
MX	Assenza dei requisiti minimi per definire la presenza di metastasi a distanza
M0 M0(i+)	Non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza* Non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi
M1	Evidenza clinica e radiologica di metastasi a distanza

Tabella 3 e 4 – Definizione di M e classificazione del carcinoma mammario in stadi
*La definizione di M0 non richiede l'esecuzione di specifici esami strumentali.

	<i>Stadiazione</i>		
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T0	N1mi	M0
Stadio IB	T1	N1mi	M0
Stadio IIA	T0	N1	M0
Stadio IIA	T1	N1	M0
Stadio IIA	T2	N0	M0
Stadio IIB	T2	N1	M0
Stadio IIB	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T0	N2	M0
Stadio IIIA	T1	N2	M0
Stadio IIIA	T2	N2	M0
Stadio IIIA	T3	N1	M0
Stadio IIIA	T3	N2	M0
Stadio IIIB	T4	N0	M0
Stadio IIIB	T4	N1	M0
Stadio IIIB	T4	N2	M0
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

1.3. Terapia del carcinoma mammario

La strategia terapeutica del tumore della mammella è, attualmente, sempre più orientata alla conservazione d'organo, favorendo tecniche chirurgiche meno mutilanti e l'integrazione con la terapia medica e la radioterapia.

In passato, il pensiero comune era che quanto più tessuto neoplastico venisse asportato, migliore potesse essere la prognosi delle pazienti affette da carcinoma mammario. In realtà la chirurgia ha fatto, negli anni, un percorso totalmente opposto a questa linea di principio.

La mastectomia radicale era considerata la terapia standard per questo tipo di affezione. La tecnica più antica era la mastectomia radicale secondo Halsted, che prevedeva la rimozione della mammella, dei linfonodi ascellari e dei muscoli pettorali, sia il piccolo che il grande, indipendentemente dallo stadio della malattia.

Un altro tipo di intervento era la mastectomia radicale modificata secondo Patey, che prevedeva l'asportazione della ghiandola mammaria, dei linfonodi ascellari e del muscolo piccolo pettorale, con conservazione del muscolo grande pettorale.

Nonostante gli ottimi risultati ottenuti, diverse furono le critiche mosse a questi trattamenti chirurgici da parte di coloro che, invece, li consideravano trattamenti troppo aggressivi e quindi eccessivamente demolitivi nel caso di tumori di piccole dimensioni.

Per tale motivo, la mastectomia di Halsted e Patey è stata modificata dalla mastectomia secondo Madden, che consisteva nell'asportazione della ghiandola mammaria e dei linfonodi ascellari, con conservazione di entrambi i muscoli piccolo e grande pettorale.

La svolta si è avuta con Umberto Veronesi dell'istituto Tumori Milano che, a partire dagli anni '70, ha introdotto la tecnica di chirurgia conservativa, definita quadrantectomia. Quest'ultima si limita ad asportare esclusivamente il quadrante della mammella contenente il tumore, associando all'intervento

l'exeresi della catena linfatica ascellare e l'irradiazione del parenchima residuo. Inoltre, al fine di evitare gli esiti invalidanti della linfadenectomia ascellare, si sta oggi sperimentando, nelle pazienti con neoplasia in fase iniziale, una tecnica chirurgica conservativa detta del "linfonodo sentinella".

Poiché, solitamente, la diffusione metastatica ai linfonodi ascellari avviene in modo regolare e progressivo, senza cioè salti di livello, dal I al III livello ascellare, si è pensato di asportare con una piccola incisione solo il primo linfonodo di drenaggio regionale. Il chirurgo, dopo iniezione intra-tumorale dell'albumina marcata con ^{99m}Tc , è in grado di identificare, al momento dell'intervento chirurgico, il primo linfonodo di drenaggio. Ciò avviene tramite una sonda, capace di rilevare il punto di massima radioattività in sede ascellare e di consentire l'asportazione selettiva del linfonodo sentinella.

La negatività istologica per metastasi di tale linfonodo è altamente predittiva della negatività istologica di tutti gli altri linfonodi ascellari e consente, quindi, di evitare la dissezione ascellare completa. Al contrario, la positività istologica del linfonodo sentinella è naturalmente indice di diffusione regionale della neoplasia e determina il ricorso alla linfadenectomia ascellare completa.

Tale procedura permette di evitare la dissezione linfonodale ascellare come intervento di prima istanza, riducendo l'incidenza di inevitabili complicanze ad essa associate, che possono riguardare edema, parestesie dell'arto superiore omolaterale e difficoltà ai movimenti del cingolo scapolare. Il risultato estetico nella gran parte dei casi è eccellente.

I risultati a lungo termine di vari studi randomizzati non dimostrano peraltro differenze statisticamente rilevanti nella percentuale di ricadute locali o a distanza e nella sopravvivenza globale tra mastectomia radicale e quadrantectomia associata a radioterapia.

L'ulteriore progresso nel campo della diagnosi precoce consente oggi di eseguire, ma sempre per tumori svelati in fase iniziale, interventi ancora più limitati di tumorectomia, che consiste nella rimozione esclusivamente del

tumore con un po' di margine sano intorno. Quest'ultima rappresenta la procedura chirurgica più estesa per il cancro della mammella.

Alla luce di queste considerazioni si può dedurre che la terapia del carcinoma mammario, diversamente dal passato in cui era di pertinenza esclusivamente chirurgica, deve essere concepita con un approccio multimodale dove, oltre alla chirurgia, rivestono un ruolo altrettanto importante anche le terapie neo-adiuvanti e adjuvanti. In associazione al trattamento chirurgico, le terapie sistemiche consentono non solo una migliore sopravvivenza, ma anche una miglior qualità di vita.

2. Gli obiettivi della radioterapia

Alla fine del XIX secolo avvennero alcune fra le più importanti scoperte che rivoluzionarono la scienza moderna. In particolare, in seguito alla scoperta, nel 1895, dei raggi X da parte di Wilhelm Conrad Röntgen, si è sviluppato l'interesse per l'applicazione delle radiazioni ionizzanti in medicina non solo come strumento diagnostico, ma anche nell'approccio terapeutico alle neoplasie, sfruttando le proprietà di tali radiazioni di danneggiare il materiale genetico cellulare con effetto inibitore della funzione replicativa. Oggi sappiamo che tutte le strutture cellulari sono sensibili alle radiazioni ma il bersaglio principale, responsabile dei danni più evidenti a livello cellulare e tissutale, è la molecola di DNA, che contiene l'informazione genetica dell'individuo.

A seconda di come le radiazioni interagiscono con le molecole, il danno può essere di tipo diretto o indiretto: nel primo caso l'interazione avviene direttamente con la molecola del DNA, mentre nel secondo caso, dal momento che le cellule sono composte per l'85% da acqua, la reazione più frequente interessa questa molecola e, attraverso reazioni di idrolisi, si formano i radicali liberi. Si tratta di composti altamente reattivi che si legano alle molecole e possono danneggiare diversi elementi intra-cellulari. Quando si verifica la lesione a livello del DNA, la cellula reagisce attivando dei meccanismi di

riparazione di natura enzimatica, che hanno effetti differenti a seconda dell'entità del danno; se quest'ultimo coinvolge solo uno dei filamenti del DNA, per la proprietà di complementarietà, si può riparare senza ulteriori conseguenze, tramite l'asportazione del tratto di catena contenente il difetto genetico e la conseguente ricostruzione, impiegando la catena integra come riferimento. Se coinvolge entrambi i filamenti allora si possono verificare essenzialmente due situazioni, la morte cellulare o una perdita di informazioni che può portare a diverse conseguenze e riflettersi in un danno all'organo a cui la cellula appartiene, determinando difficoltà per l'intero organismo.

Dunque, il danno indotto dalle radiazioni è riparabile grazie alla presenza nelle cellule di sistemi di riparazione (danno sub-letale). Tali sistemi sono, tuttavia, caratterizzati da una limitata capacità di riparazione, ragion per cui se si somministrano dosi elevate nell'ambito della singola frazione, essi risultano completamente saturati e non sono più in grado di riparare i danni riportati dalla cellula (danno letale). Gli effetti delle radiazioni sulle cellule, appena descritti, sono impiegati nel trattamento dei tessuti neoplastici i quali, al contrario dei tessuti sani che mostrano una buona capacità nella riparazione dei danni al DNA, presentano meccanismi di recupero meno efficienti. Ciò ha costituito uno dei presupposti per la nascita della radioterapia, che nella pratica oncologica ha acquisito sempre più rilevanza fino a rappresentare, attualmente, il trattamento standard di circa il 50% dei pazienti neoplastici⁶. La gestione di questi ultimi è una procedura molto complessa, che richiede una stretta integrazione delle terapie chirurgiche, radioterapiche e chemioterapiche al fine di conseguire i migliori risultati con il minimo danno e il massimo risparmio degli organi sani. Se da un lato la chirurgia oncologica ha posto la sua attenzione verso la conservazione d'organo e la ridotta aggressività delle procedure⁷, dall'altro la radioterapia oncologica utilizza strumenti e tecniche di erogazione sempre più

⁶ Si v. C. GARIBALDI *et al.*, *Recent advances in radiation oncology* (2017), *Ecancermedicalsecience*, vol. 11, p. 785.

⁷ Si v. *supra*, § 1.3.

selettive che consentono di indirizzare dosi terapeutiche sul target tumorale con ridotta esposizione delle strutture critiche adiacenti. Nonostante queste premesse, il trattamento radiante comporta inevitabilmente un assorbimento di dose da parte dei tessuti sani. Per tale motivo, attraverso un processo clinico che si avvale soprattutto della tecnologia avanzata dei sistemi per i piani di trattamento (TPS) attualmente disponibili, si valuta il rapporto costo/beneficio del trattamento mediante la simulazione della distribuzione di dose nel paziente, utilizzando le informazioni che abbiamo circa il controllo locale e il rischio di tossicità per determinate fasce di dose, rispettivamente per il tumore e gli organi interessati.

Questa relazione tra i due obiettivi della radioterapia, ossia il controllo locale del tumore e, allo stesso tempo, il risparmio dei tessuti sani circostanti, è illustrata dal grafico in Figura 1, che riporta le cosiddette curve dose-risposta relative al tumore e agli organi sani, in maniera tale da poter valutare la possibilità di curare efficacemente e con scarsa tossicità una determinata neoplasia.

Sull'asse delle ascisse è rappresentata la dose (Gy), mentre sull'asse delle ordinate la probabilità (%) di ottenere una risposta terapeutica.

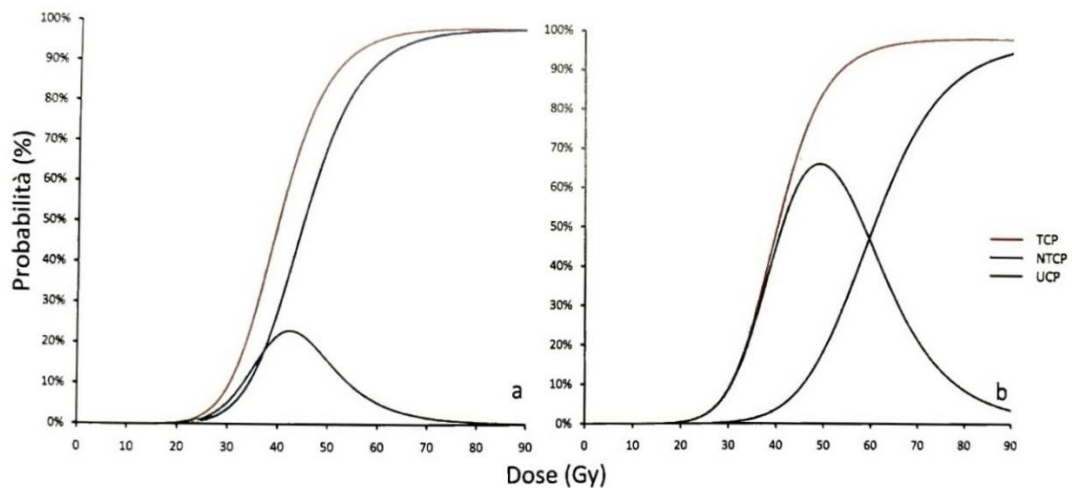


Figura 1 - Curve di probabilità di controllo tumorale (TCP, Tumor control probability - linea rossa) e probabilità di avere complicanze (NTCP, Normal Tissue complication probability - linea blu). La maggiore o minore distanza tra le curve determina la possibilità di ottenere un valido risultato clinico (controllo tumorale) senza, o con ridotta probabilità, di insorgenza degli effetti collaterali (UCP, Uncomplicated Control probability - linea verde).

La probabilità di controllare localmente il tumore – TCP (*Tumor Control Probability*) è rappresentata dalla linea di colore rosso e aumenta con la dose secondo una relazione sigmoidea, così come la probabilità di complicanze nel tessuto sano – NTCP (*Normal Tissue Complication Probability*), rappresentata dalla linea di colore blu.

In Fig.1-a la vicinanza tra le curve determina la scarsa probabilità di ottenere un buon controllo di malattia in assenza di effetti collaterali, mentre in Fig.1-b, dove le curve TCP ed NTCP sono più distanti, questa probabilità può raggiungere valori più elevati. Sottraendo alla curva della TCP il valore di NTCP è possibile ottenere una terza curva rappresentata in Fig.7-b dalla linea verde e detta *Uncomplicated Control Probability* – UCP, ovvero la probabilità di controllo senza complicanze, la quale individua il comportamento complessivo dei due fenomeni in contemporanea. La scelta ottimale per l'erogazione di dose al paziente nel trattamento di qualsiasi tumore risiede, quindi, nella capacità di massimizzare la probabilità di controllare il tumore e, simultaneamente, minimizzare la probabilità di complicanze nel tessuto sano. Oltre a quanto detto, a parità di dose assorbita, l'efficacia del trattamento è fortemente condizionata dal tipo di radiazione e dalla sua energia.

A tal proposito, la Figura 2 rappresenta le curve di dose percentuale in profondità in acqua per fotoni da Cobalto 60 e da acceleratore lineare, elettroni da 20 MeV, neutroni prodotti su un bersaglio di Berillio da protoni di 66 MeV, e protoni da 200 MeV.

Nel caso degli elettroni la salita iniziale termina con un massimo di dose ad una profondità, espressa in cm, pari a circa la metà dell'energia del fascio, espressa in MeV. La coda di bassa intensità dopo la discesa è dovuta ai fotoni di *Bremsstrahlung*. Per le caratteristiche esposte gli elettroni sono indicati per il trattamento di tumori superficiali o poco profondi (6-7 cm).

I fasci di fotoni sono caratterizzati da un assorbimento di tipo esponenziale, dopo un massimo situato a profondità variabile con l'energia, fino a 3,5 cm per fasci da 25 MV.

La posizione del massimo corrisponde al range degli elettroni secondari risultanti dall'interazione dei fotoni con gli strati superficiali del tessuto irradiato. Come conseguenza di questo effetto, detto *build up*, la dose rilasciata in superficie è relativamente bassa e la radiazione fotonica si presta al trattamento di focolai semi-profondi.

Nel caso dei neutroni l'andamento dose-profondità ripete l'attenuazione esponenziale della curva fotonica, a scapito della conformità della terapia, peraltro non correggibile essendo un fascio di particelle neutre difficilmente collimabile.

Al contrario, i protoni, dopo un *plateau* in cui la cessione di energia è costante, rilasciano gran parte della dose a fine percorso, dando luogo al picco di *Bragg*. L'alto rapporto dose-al-picco/ dose-al-*plateau* costituisce un grande vantaggio in quanto permette un'ottima localizzazione in profondità dell'energia rilasciata.

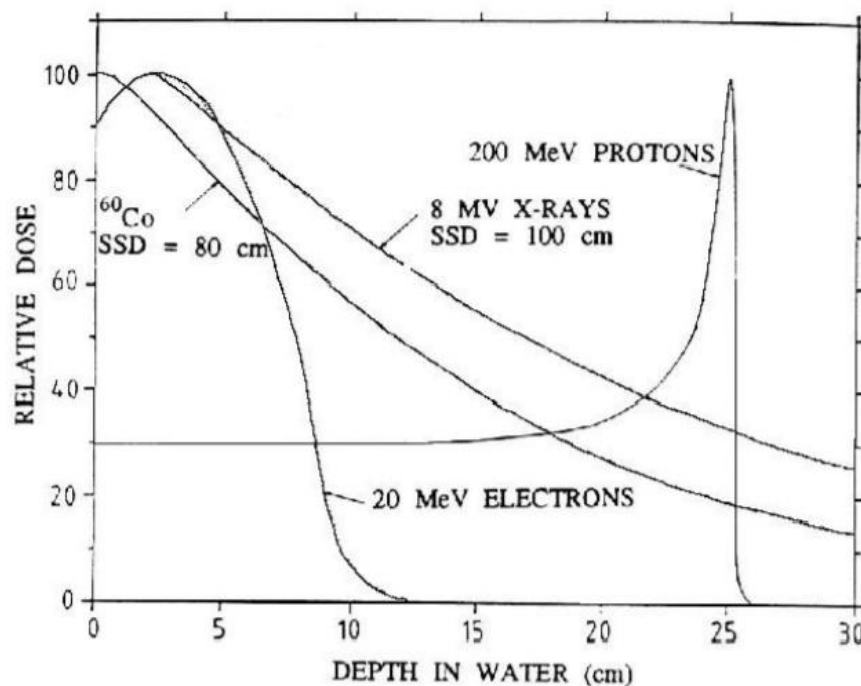


Figura 2 - Curve di dosi relative in acqua a differenti profondità, per vari tipi di radiazioni

È, perciò, possibile ottenere ulteriori vantaggi in termini di conformazione della dose al target, tramite l'adroterapia, una tecnica innovativa di radioterapia a fasci

esterni che si è sviluppata negli ultimi anni. Al posto dei fotoni e degli elettroni, in adroterapia si utilizzano fasci di adroni, cioè particelle cariche, tra cui protoni e ioni carbonio, prodotte da ciclotroni e sincrotroni.

Dunque, l'impiego dei fasci di elettroni, di fotoni o di adroni, nonché la scelta delle energie più appropriate, è deciso in funzione delle profondità dei volumi di trattamento rispetto alla direzione e al verso di incidenza del fascio di radiazione sul paziente.

3. Radioterapia a fasci esterni: acceleratore lineare

La radioterapia a fasci esterni rappresenta la modalità più frequente per il trattamento del carcinoma mammario. La sorgente di radiazione più diffusa per la terapia con fasci collimati di elettroni e di fotoni è l'acceleratore lineare. La sua denominazione si riferisce al tragitto "lineare" che le particelle cariche compiono per guadagnare energia attraverso dei campi magnetici alternati. L'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Federico II" del Policlinico di Napoli dispone di un acceleratore lineare *True Beam*, che racchiude tutto l'avanzamento tecnologico degli ultimi anni (Figura 3).



Figura 3 – Acceleratore Lineare True Beam, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Federico II" del Policlinico di Napoli

L'apparecchiatura è contenuta all'interno della sala di trattamento, chiamata *bunker*, il quale deve essere progettato in maniera tale da proteggere l'ambiente

esterno dalle radiazioni. Solitamente viene costruito nel piano seminterrato per minimizzare i costi correlati alla costruzione delle mura esterne, le quali sono realizzate con materiali particolari, adatti alla schermatura delle radiazioni. Esternamente al *bunker* è situata la sala comandi, nella quale avviene il controllo dell'acceleratore lineare (Figura 4).

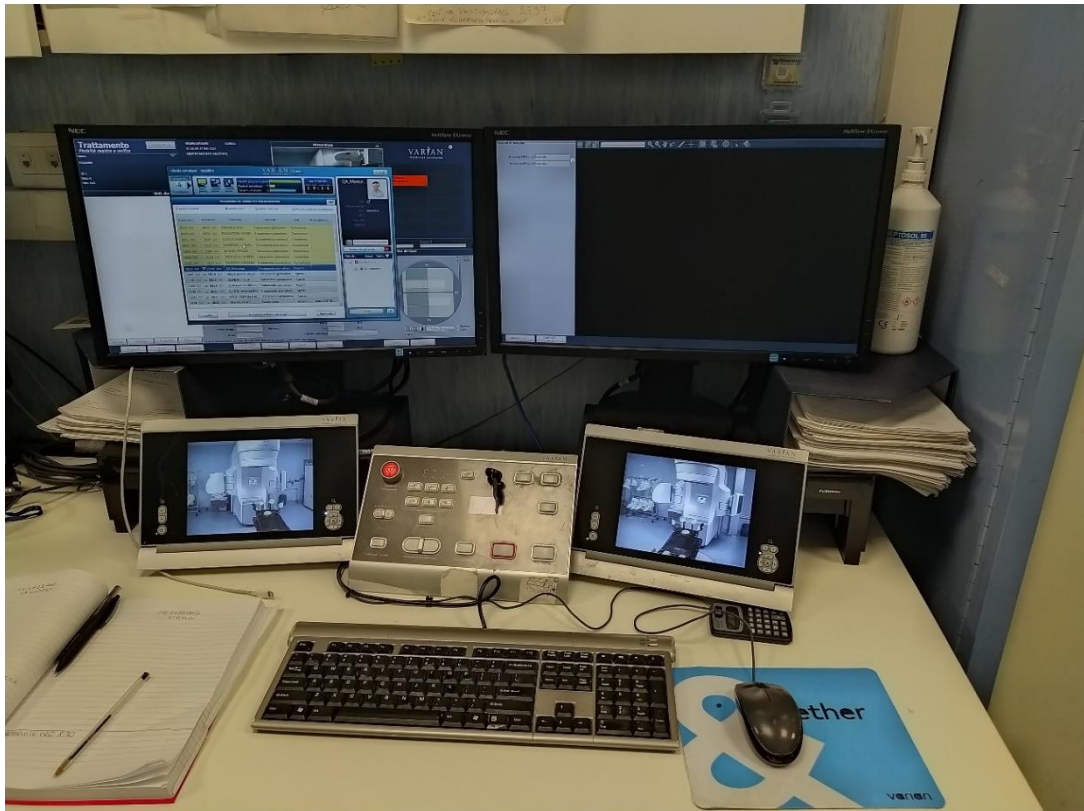


Figura 4 - Sala comandi di un reparto di Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Federico II" del Policlinico di Napoli

Il funzionamento del LINAC può essere descritto attraverso una suddivisione a blocchi della sua struttura, dove si identificano lo *stand*, il *gantry* e il lettino di trattamento. Tali componenti sono fondamentali, in quanto ognuna di esse si integra in maniera precisa e sinergica con le altre.

Lo *stand* è ancorato a terra a sostegno del *gantry* ed è costituito da due elementi, il modulatore e il generatore di microonde.

Il modulatore fornisce energia all'acceleratore lineare, attraverso l'emissione di un impulso di corrente ad alta tensione diretto all'apparato di radiofrequenza, rappresentato dal *Magnetron* o dal *Klystron*. Si tratta di tubi a vuoto che, tramite

l'accelerazione e il frenamento degli elettroni immersi in campi elettrici e magnetici, cedono energia producendo microonde.

Il *gantry* può ruotare fino a 360° attorno al paziente, più precisamente attorno a un punto fisico definito isocentro, individuato come l'intersezione tra l'asse di rotazione del *gantry* e l'asse centrale del fascio, posto di solito a 100 cm dalla sorgente dei raggi X. È costituito dal cannone elettronico, dalla sezione acceleratrice e dalla testata.

Il cannone elettronico o *electron gun* rappresenta il sistema di iniezione degli elettroni all'interno della sezione acceleratrice. Essenzialmente, è un dispositivo che emette elettroni per effetto termoionico quando viene applicata una differenza di potenziale. Può essere rappresentato da un diodo o un triodo.

Il diodo è composto da un catodo, costituito da un filamento in tungsteno e da un anodo perforato, tra i quali viene applicata una differenza di potenziale che fa sì che la nuvola elettronica generata dal catodo venga accelerata verso l'anodo e oltrepassandolo, poiché perforato, venga iniettata nella sezione acceleratrice.

Nel triodo esiste una terza componente, una griglia, interposta tra catodo e anodo, alla quale è applicata una tensione che modula il flusso elettronico che deve essere iniettato nella sezione per l'accelerazione.

All'interno della sezione acceleratrice avviene l'accelerazione delle particelle cariche, soprattutto elettroni, la cui accelerazione non avviene in modo continuo. Per tale motivo l'emissione del LINAC è "pulsata", cioè le radiazioni sono emesse in impulsi generati da un processo che si ripete sempre identico milioni di volte al secondo. Poiché la disposizione della sezione acceleratrice è ortogonale alla direzione del fascio è necessario che il pennello d'elettroni, al termine della fase d'accelerazione, sia deflesso in modo tale da uscire perpendicolare al piano del lettino di terapia. Ciò avviene attraverso i magneti che costituiscono il sistema di deflessione degli elettroni o *bending*.

Successivamente il fascio di elettroni colpisce il target⁸, in particolare la lamina sottile di tungsteno che lo costituisce, emettendo fotoni a spettro continuo tramite la radiazione di frenamento (*Bremsstrahlung*). Quest'ultima si verifica quando particelle cariche accelerate, in questo caso gli elettroni, urtano contro i nuclei degli atomi di un bersaglio metallico, come il tungsteno. Gli elettroni subiscono, in prossimità dei nuclei degli atomi del target, deflessioni che causano una perdita di energia sotto forma di raggi X.

Fondamentale è il sistema di raffreddamento applicato al target, che rappresenta una componente sussidiaria ma non per questo di minore importanza, in quanto dissipa il calore che si genera nella produzione dei fotoni; solo una piccolissima percentuale dell'energia (1%) è convertita, infatti, in fotoni, mentre il resto in calore (99%).

Superato il target, il fascio di fotoni è disomogeneo con una intensità maggiore nella parte centrale rispetto alla parte periferica. Il filtro a cono o compensatore, definito *flattening filter*, ha il ruolo di omogeneizzare il fascio, sia in termini di energia che d'intensità. Sono costruiti in materiali diversi come piombo, tungsteno o acciaio e il loro profilo, più spesso nella zona centrale rispetto alla periferia, è calcolato per attenuare il fascio, così da rendere omogeneo il profilo di dose.

Il compito di monitorare la qualità del fascio, cioè controllare se quest'ultimo è omogeneo e simmetrico, è eseguito da due camere monitor, ovvero camere a ionizzazione che captano eventuali differenze di dose, indice di asimmetria del fascio. Il segnale delle camere è anche utilizzato come *feedback* per il sistema di alimentazione del LINAC allo scopo di mantenere costante l'energia del fascio.

⁸ Il target è necessario soltanto per la produzione di raggi X, quindi viene rimosso dal cammino del *pencil beam* quando si utilizza direttamente il fascio elettronico per i trattamenti, si v. V. FUSCO – A. FIORENTINO – D. PASINI – R. CAIVANO, *L'acceleratore lineare: LINAC*, p.128, in M. BALDUCCI – F. CELLINI – P. CORNACCHIONE – R.M. D'ANGELILLO – G.C. MATTIUCCI – D.PASINI (a cura di), *Elementi di radioterapia oncologica* (2013), Roma, Società Editrice Universo.

È importante che le camere a ionizzazione siano, per quanto possibile, isolate dalla temperatura e dalla pressione esterna o, quanto meno, che questi parametri siano tenuti costantemente sotto controllo poiché possono influenzare la rilevazione dosimetrica delle camere stesse.

Al di sopra e al di sotto delle camere monitor sono presenti due collimatori fissi, il collimatore primario e secondario, che rappresentano un sistema responsabile, a vari livelli, di una iniziale conformazione del fascio, sia di fotoni che d'elettroni, determinando campi di forma quadrata o rettangolare.

Un ulteriore sistema di collimatori è rappresentato dai collimatori multi-lamellari (MLC), che permette l'uso di un numero maggiore di campi sagomati, più restrittivi rispetto a quelli quadrati e rettangolari, che contribuiscono alla riduzione della dose ai tessuti sani. Sono costituiti da coppie di lamelle opposte mobili e indipendenti in grado di modulare il profilo del fascio secondo le tre dimensioni dello spazio, adattandolo alla forma del bersaglio.

Le componenti appena illustrate, rappresentate dal sistema di deflessione degli elettroni, dal target, dai filtri a cono, dalle camere a ionizzazione e dal sistema dei collimatori sono localizzate all'interno della testata, nella quale sono presenti, inoltre, la luce di campo ed il telemetro. Non sono elementi considerati per l'elaborazione del fascio, ma hanno un ruolo importante nel posizionamento del paziente. Sono costituiti da una sorgente luminosa e una serie di specchi, poste tra le camere a ionizzazione e i collimatori secondari, in grado di simulare la grandezza del campo di irradiazione e di indicarne il centro. Essendo necessaria un'elevata precisione, sono soggetti a controlli di qualità periodici.

Durante l'esecuzione della terapia, il paziente è posizionato sul lettino di trattamento, costituito da una parte piatta superiore, *table top*, che permette l'allocatione dei sistemi di immobilizzazione e riposizionamento (SIR) e da alcuni incavi lungo i bordi laterali che assicurano l'ancoraggio dei SIR, intercambiabili a seconda delle esigenze del trattamento.

Attualmente i lettini più moderni sono in fibra di carbonio che presenta una discreta trasparenza ai fotoni ed un'ottima rigidità. Fondamentale caratteristica

del lettino è la possibilità di essere spostato manualmente o con movimenti motorizzati, in diverse direzioni (gradi di libertà). Queste ultime sono rappresentate dalla traslazione longitudinale, laterale e verticale alle quali si aggiungono la rotazione isocentrica della base sulla quale è montato il lettino stesso e i movimenti di rollio e beccheggio (*roll* e *pitch*), fondamentali nel caso in cui si utilizzano tecniche avanzate di trattamento come *volumetric modulated arc therapy* (VMAT) e *tumor tracking*. Attraverso quest'ultima tecnica, una neoplasia che può spostarsi a causa dei movimenti fisiologici dell'organo nella quale è situata, viene monitorata attraverso sistemi di imaging *real time* e seguita dai movimenti automatici del lettino robotico, al fine di mantenere il target sempre nella posizione prevista per l'erogazione del trattamento.

In tutti i casi i lettini posseggono sistemi per indicizzare i movimenti, trasmettendoli sui monitor all'interno del *bunker*; questi indici sono soggetti a range di precisione molto vincolanti e, per questo, soggetti a periodici controlli di qualità.

Oltre al sistema di centratura inserito nel LINAC, in grado di provvedere alla proiezione di un centratore luminoso e di un telemetro per il controllo della distanza fuoco pelle (DFP, o *source skin distance SSD*), viene utilizzato anche un sistema di centratura laser.

I dispositivi per l'emissione del fascio laser sono solitamente tre, posizionati sulle pareti del *bunker* e proiettano il raggio lungo l'asse verticale e orizzontale del lettino in corrispondenza con l'asse cranio-caudale e latero-laterale del paziente.

I tre laser devono necessariamente incrociarsi con l'isocentro del LINAC, in modo da avere, ovviamente, la perfetta corrispondenza con il centratore luminoso. L'utilità dei laser è quella di poter verificare il corretto posizionamento del paziente, attraverso la verifica dell'allineamento dei punti di repere su ogni lato e la loro corrispondenza con i relativi reperi dei SIR. Possono essere accesi con i comandi posti sul lettino o dai telecomandi dell'acceleratore, mentre lo spegnimento è temporizzato per salvaguardarne il

funzionamento nel lungo periodo. Anche i laser sono soggetti a controlli di qualità periodici che ne verificano l'esatta convergenza all'isocentro.

4. Indicazioni alla radioterapia postoperatoria sulla mammella

La radioterapia postoperatoria detiene un ruolo di primaria importanza nel trattamento del carcinoma mammario e comincia dopo l'integrazione delle informazioni mammografiche, patologiche e chirurgiche della malattia⁹. Tutte le donne che hanno effettuato un intervento chirurgico conservativo per cancro mammario devono essere sottoposte a radioterapia sulla mammella operata. L'obiettivo principale della radioterapia postoperatoria complementare è quello di consolidare il risultato del trattamento chirurgico, attraverso l'eradicazione della eventuale malattia microscopica residua e portando la probabilità di controllo locale comparabile a quella ottenuta con la mastectomia radicale.

Dopo chirurgia conservativa il trattamento radiante prevede la somministrazione di 50-50,4 Gy in regime di frazionamento convenzionale, ovvero 2-1,8 Gy/die in 5 frazioni settimanali, dal lunedì al venerdì. In genere, il periodo di tempo che intercorre dall'intervento chirurgico conservativo della mammella all'inizio della radioterapia è di 2-4 settimane¹⁰. Nonostante le controversie sulla necessità del *boost* per il trattamento, diversi studi clinici hanno dimostrato la sua utilità. Il trattamento con sovradosaggio, che corrisponde a 10-16 Gy sul letto tumorale, è chiaramente indicato per le pazienti con margini di resezione positivi che per qualche motivo non possano essere rioperate ed è raccomandato nelle pazienti giovani e con tipologie aggressive di malattia. Il *boost* non è richiesto, invece, per le pazienti di un'età superiore a 65 anni con neoplasie biologicamente meno aggressive.

La radioterapia trova anche indicazione in alcuni sottogruppi di pazienti sottoposte a mastectomia e, in tal caso, si definisce radioterapia adiuvante.

⁹ Si v. S. B. MOTWANI – E.A. STROM – M.D. MCNEESE – T.A. BUCHHOLZ, *Breast Cancer*, p.492, in S.H. LEVITT – J.A. PURDY – C.A. PEREZ – S. VIJAYAKUMAR, *Technical Basis of Radiation Therapy* (2006), *Practical Clinical Applications*, Berlino, Springer.

¹⁰ Si v. *ibidem*

Quest'ultima continua ad essere una terapia importante per le pazienti con tumori avanzati, in quanto riduce il rischio di ripresa loco-regionale, aumentando la sopravvivenza libera da malattia. In particolare, è raccomandata nel caso di tumore di dimensioni uguali o superiori a 5 cm, infiltrazione della cute e/o del muscolo pettorale, margini positivi o interessamento linfonodale (pN+)¹¹.

Per alcune pazienti la RT, oltre che sulla parete toracica, è indicata anche sulle stazioni linfonodali di drenaggio. In termini di ricaduta loco-regionale, i linfonodi sovraclaveari ed infraclaveari sono quelli più frequentemente interessati. Al contrario, il tasso di recidiva osservato a carico dei linfonodi ascellari di I-II livello è stato minimo (< 2% a 10 anni) e non associato a particolari fattori di rischio. Da questi dati, pertanto, si possono dedurre le indicazioni per l'irradiazione alle stazioni linfonodali dopo mastectomia completa. In particolare, l'irradiazione dei linfonodi ascellari e sovraclaveari è prevista nei casi di positività linfonodale a tale livello, tumore avanzato (T3-T4) e tumori T1-T2 con più di 4 linfonodi positivi in ascella. Va, inoltre, considerata nei casi di tumori T1-T2 con 1-3 linfonodi positivi in ascella per pazienti ad alto rischio¹². L'irradiazione della catena mammaria interna è, invece, un argomento molto dibattuto. I dati a lungo termine di studi in cui venivano irradiati gli IMN hanno mostrato una maggiore cardiotossicità, probabilmente in relazione all'impiego di tecniche di irradiazione obsolete rispetto a quelle ad oggi in uso, che consentono un maggior risparmio degli organi a rischio e che, per tale motivo, ridurrebbero l'incidenza di cardiotossicità nelle pazienti in cui si renda

¹¹ Cfr. P. T. TRUONG – I.A. OLIVOTTO – T. J. WHELAN – M. LEVINE, *Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer:16. Locoregional postmastectomy radiotherapy* (2004), *Canadian Medical Association Journal*, vol.170, pp. 1263-1273.

¹² L'irradiazione delle stazioni linfonodali, in questo caso, va presa in considerazione in base alla presenza di almeno due o più caratteristiche biologiche sfavorevoli: età ≤ 40-45 anni, dimensioni tumorali ≥ 3,5-4 cm, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, estensione extracapsulare della metastasi linfonodale, *grading* elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escisi > 20-25%. Cfr. C. ARISTEI *et al.*, *Risk factors for relapse after conservative treatment in T1-T2 breast cancer with one to three positive axillary nodes: results of an observational study* (2011), *Annals of oncology*, vol. 22, pp. 842-847.

necessaria l'estensione del campo di irradiazione ai linfonodi della catena mammaria interna¹³.

Il carcinoma mammario metastatico rappresenta una patologia cronica da trattare con finalità palliative, avendo prognosi sfavorevole con sopravvivenza mediana tra 18 e 30 mesi. La disseminazione sistemica si verifica prevalentemente in pazienti già trattate per carcinoma della mammella e solo nel 3.5-10% dei casi la malattia si presenta metastatica all'esordio. Il trattamento di scelta è la terapia medica, rappresentata dalla chemioterapia, ormonoterapia e farmaci a bersaglio molecolare, che può essere integrata con terapie locali come la chirurgia e la radioterapia¹⁴.

Le metastasi da carcinoma mammario si localizzano preferenzialmente a livello di osso (20-60%), fegato (5-15%), polmone e pleura (15-5%) e sistema nervoso centrale (5-10%). I sintomi d'esordio possono essere molteplici, aspecifici, quali calo ponderale, iporessia, astenia, nausea, vomito, febbre e sudorazioni, oppure più specifici correlati alla sede delle metastasi.

L'osso è la sede più comune di metastasi, con un coinvolgimento più frequente dello scheletro assile rispetto alle estremità. Solo il 25% delle lesioni ossee sono asintomatiche e diagnosticate accidentalmente. Nella maggior parte dei casi determinano dolore, fratture patologiche e compressione midollare, con conseguente compromissione della mobilità e riduzione della qualità di vita. La radioterapia è il trattamento di scelta per la palliazione del dolore osseo localizzato. Determina una riduzione del rischio di complicanze, quali fratture e compressione del midollo spinale. Il controllo del dolore si ha in genere entro 1-4 settimane dalla fine della radioterapia. Nel 30-40% dei casi si può avere un peggioramento transitorio della sintomatologia dolorosa durante e nei primi giorni dopo la radioterapia: in questi casi, la somministrazione di desametasone può ridurre la riacutizzazione del dolore. Nella pratica clinica sono usati diversi

¹³ Cfr. *infra*, Cap. III

¹⁴ Cfr. M. NOGUCHI *et al.*, *Local therapy and survival in breast cancer with distant metastases* (2012), *Journal of Surgical Oncology*, vol.105, pp. 104-110.

regimi di frazionamento. Tra i più usati 30 Gy in 10 frazioni, 20 Gy in 5 frazioni e 8 Gy in frazione unica. Questi schemi non presentano differenze significative in termini di tossicità e si associano ad identici risultati per quanto riguarda la risposta antalgica, anche se può variare la durata della remissione. Infatti, il controllo del dolore ottenuto con frazione unica è più breve e la sintomatologia potrebbe ripresentarsi nelle pazienti con lunga sopravvivenza. È stato osservato che gli schemi a 5 e 10 frazioni richiedono un ritrattamento nella stessa sede per la recidiva del dolore nell'8% dei casi rispetto al 20% in singola frazione. Pertanto, la scelta del frazionamento deve essere fatta tenendo conto della condizione clinica della paziente. Nei casi di buon *performance status* (PS) e con buona aspettativa di vita, dovrebbero essere preferiti regimi moderatamente ipofrazionati (30 Gy in 10 frazioni), mentre la dose unica o ipofrazionamenti più spinti (ad esempio, 8 Gy in un'unica frazione o 20 Gy in 5 frazioni) si ritengono adeguati nei casi di metastasi ossee plurime ed in pazienti con un'aspettativa di vita limitata¹⁵.

Il carcinoma mammario è la seconda causa di metastasi cerebrali tra i tumori solidi, dopo il carcinoma polmonare. Si tratta soprattutto di lesioni parenchimali e meno comunemente leptomeningee (1-5%). La radioterapia panencefalica (WBRT) è efficace nella palliazione delle metastasi cerebrali diffuse. È, pertanto, considerata di prima scelta poiché è in grado di offrire un rapido miglioramento dei sintomi acuti e dei segni neurologici. Il trattamento standard è costituito da 30 Gy in 10 frazioni. Se la metastasi è solitaria e agredibile per sede, la chirurgia è il trattamento di scelta, eventualmente seguita da trattamento radiante, soprattutto nel caso in cui non vi siano metastasi clinicamente apprezzabili nel resto del corpo. Per le pazienti che non possono beneficiare della neurochirurgia, la radioterapia stereotassica o radiochirurgica è un'importante opzione. Questa tecnica è in grado di controllare lesioni solitarie piccole, fino a 3 cm, senza intervento chirurgico, oppure può essere impiegata

¹⁵ Così C. RIPAMONTI – F. TRIPPA – G. BARONE – E. MARANZANO, *Prevention and Treatment of Bone Metastases in Breast Cancer* (2013), *Journal of Clinical Medicine*, vol.2, pp.151-175.

come sovradosaggio in caso di risposta non completa di lesioni uniche o multiple purché di piccole dimensioni, già responsive al “*whole brain*”. Può essere effettuata con i moderni acceleratori lineari o con apparecchiature dedicate (cyberknife o gammaknife) e richiede TC e RM per la localizzazione della lesione. Generalmente viene somministrata una dose focale, ampia e unica, compresa tra 12 e 24 Gy, a seconda della localizzazione del tumore e delle strutture a rischio adiacenti, usando fasci o archi multipli, spesso non co-planari e altamente collimati¹⁶.

Attualmente la stessa tecnica permette il trattamento focale anche di lesioni metastatiche poste nel fegato e nel polmone purché siano di dimensioni contenute e di numero limitato. In pazienti oligometastatiche adeguatamente selezionate, la radioterapia stereotassica mirata può integrarsi efficacemente alla terapia sistemica. In particolare, per le metastasi polmonari, possono essere somministrate alte dosi di radiazioni in singola frazione (24-26 Gy) o in frazioni multiple (48-60 Gy in 3-5 frazioni), con equivalente efficacia in termini di controllo locale¹⁷. Per le metastasi epatiche, invece, la dose in genere utilizzata è di 48-60 Gy in 3 frazioni¹⁸.

¹⁶ Si v. M. KOCHER *et al.*, *Adjuvant whole brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study* (2011), *Journal of Clinical Oncology*, vol.29, pp.134-141.

¹⁷ Cfr. P. NAVARRIA – F. DE ROSE – A.M. ASCOLESE, *SBRT for lung oligometastases: who is the perfect candidate?* (2015), *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, vol.20, pp.446-453.

¹⁸ Cfr. M. SCORSETTI *et al.*, *The role of SBRT in oligometastatic patients with liver metastases from breast cancer* (2017), *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, vol.22, pp.163-169.

CAPITOLO II

TRATTAMENTO RADIANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO

SOMMARIO: 1. Iter del trattamento radioterapico – 1.1. Preparazione – 1.2. Pianificazione del trattamento – 1.2.1. Fase di centratura – 1.2.2. Fase di *contouring* – 1.2.3. Elaborazione del piano di trattamento – 1.3. Fase d'irradiazione – 2. *Follow-up*: tossicità del trattamento – 2.1. Tossicità cutanea – 2.2. Tossicità polmonare – 2.3. Tossicità cardiaca

1. Iter del trattamento radioterapico

Il trattamento radiante è un processo multistadio che si compone di tre momenti distinti, inerenti alla preparazione della paziente, all'elaborazione del piano di trattamento e alla fase d'irradiazione.

1.1. Preparazione

La scelta terapeutica prevede il coinvolgimento della paziente. Quest'ultima dev'essere adeguatamente informata in merito a motivazione del trattamento, opzioni terapeutiche, fasi di trattamento, risultati clinici attesi ed effetti collaterali acuti e tardivi connessi¹⁹. È solitamente consigliabile fornire anche informazioni generali sulla radioterapia e sulle apparecchiature utilizzate²⁰, sulle modalità di somministrazione e sui tempi giornalieri e complessivi del trattamento. Altre informazioni sono frequentemente richieste dalle pazienti stesse, soprattutto in relazione a possibilità e capacità di svolgere le comuni attività quotidiane e lavorative, probabilità di ripresa di malattia e risultato cosmetico nel tempo. La dichiarazione scritta, che contiene l'espressione del consenso informato ricevuto dalla paziente, deve essere firmata da quest'ultima e dal medico (Figura 5).

¹⁹ Cfr. *infra*, § 2.

²⁰ Cfr. *supra*, Cap. I, §§ 2-3.

CONSENSO INFORMATO DETTAGLIATO RELATIVO AGLI EFFETTI
COLLATERALI ACUTI E TARDIVI PROVOCATI DALLA TERAPIA
RADIANTE

MAMMELLA

REAZIONI ACUTE

- Modificazioni della pelle: infiammazione più o meno intensa con arrossamento, desquamazione, formazione di vescicole, di ulcerazioni, pigmentazione e caduta dei peli
- Modificazione del seno: rigonfiamento, ispessimento, tensione
- Alterazione del polmone con tosse
- Alterazione del pericardio con dolore e palpitazione
- Diminuzione di globuli rossi, bianchi e piastrine con rischio aumentato di infezione o sanguinamento
- Reazioni non prevedibili e/o non quantificabili a priori
- Queste reazioni possono essere aumentate dalla somministrazione della chemioterapia prima o durante la radioterapia

REAZIONI TARDIVA

- Modificazioni della pelle: ispessimento, alterazione della colorazione, perdita definitiva dei peli, presenza di cicatrici, comparsa di piccoli capillari sanguigni superficiali, alterazione delle ghiandole sudoripare e sebacee
- Modificazione del seno: aumento di consistenza fino alla fibrosi, diminuzione del volume
- Limitazione del movimento della spalla e dell'arto superiore
- Fratture costali
- Fibrosi polmonare con tosse e dispnea
- Danni ai nervi con dolore e diminuzione di forza al braccio
- Danni al cuore
- Aumentato rischio di ammalarsi di secondo tumore in futuro
- Reazioni non prevedibili e/o non quantificabili a priori

DATA

FIRMA DEL PAZIENTE

CENTRO STAMPA A.T.P.

Figura 5 – Consenso informato correlato agli effetti collaterali acuti e tardivi associati al trattamento radioterapico

1.2. Pianificazione del trattamento

La pianificazione del trattamento è una procedura d'impostazione che prevede la successione di diverse fasi, rappresentate dalla fase di centratura, dalla fase di *contouring* e dall'esecuzione del piano.

1.2.1. Fase di centratura

La pianificazione del trattamento si basa, innanzitutto, sull'acquisizione di immagini volumetriche di Tomografia Computerizzata, nelle quali è rappresentato il livello di attenuazione dei raggi X nell'attraversare i diversi tessuti corporei. Attraverso opportune conversioni le immagini TC forniscono una misura della densità dei tessuti e della distribuzione della dose di radiazione. L'*imaging* svolge un ruolo importante non soltanto durante la pianificazione, ma all'interno dell'intero iter del trattamento radioterapico. È, infatti, necessario per la verifica del posizionamento del paziente, per la visualizzazione della distribuzione della dose e per il monitoraggio della risposta del paziente al trattamento. Nel passato la valutazione dell'estensione loco-regionale della malattia si basava essenzialmente sulla clinica e su metodiche di *imaging* bidimensionale, in grado di fornire informazioni sommarie. Negli anni '70 l'introduzione nella pratica clinica della TC rappresenta il primo vero passo verso metodiche di alta specializzazione²¹. La possibilità, oggi, di disporre della ricostruzione tridimensionale delle immagini permette all'operatore di meglio identificare il bersaglio e la sua localizzazione spaziale, di meglio definire i volumi di trattamento e conseguentemente risparmiare maggiormente gli organi sani circostanti. Contemporaneamente gli appositi algoritmi di calcolo, di cui i sistemi di *treatment planning* (TPS) sono oggi dotati, grazie alla correlazione lineare tra Unità *Hounsfield* e densità elettronica, sono in grado di calcolare con grande precisione la distribuzione dosimetrica al tumore e agli organi sani. Ciò permette di selezionare il piano che garantisce il miglior risultato in termini di controllo di malattia limitando contemporaneamente il rischio di tossicità. Sebbene l'assenza di deformazione geometrica e la valutazione densitometrica tissutale fornite dalla metodica costituiscano elementi in grado di realizzare un

²¹ Si v. L.R. FATIGANTE – M. PANICHI, *La TC in radioterapia*, pp. 165-166, in L. FAGGIONI – F. PAOLICCHI – E. NERI (a cura di), *Elementi di Tomografia Computerizzata*, Milano, Springer.

piano di cura ottimale, non va dimenticato che talora, per l'estrema eterogeneità che caratterizza la neoplasia, un'accurata definizione dei limiti di malattia può essere comunque difficoltosa. Per tale motivo, nel corso degli anni la TC è stata progressivamente affiancata da altre metodiche di diagnostica per immagini, ognuna delle quali in grado di fornire informazioni aggiuntive. Un indiscusso ausilio per il superamento delle problematiche connesse alla mancanza di contrasto tra i diversi tessuti molli è stato fornito dalla risonanza magnetica, la cui superiorità rispetto alla TC in questo ambito è netta. Ciò malgrado, le immagini ottenute in risonanza sono penalizzate da deformazione geometrica e dall'assenza di informazioni sulla densità elettronica, elementi che non le consentono di sostituire la TC. Anche la PET, fornendo immagini di tipo funzionale, spesso permette di discriminare meglio il volume tumorale dai tessuti circostanti, in funzione della diversa caratterizzazione metabolica. Tuttavia, la mancanza di dettagli anatomici rende indispensabile la sua integrazione con metodiche di imaging morfologico. Per sfruttare in misura ottimale, ai fini terapeutici, tutte le informazioni fornite dalle più evolute metodiche di diagnostica radiologica e di medicina nucleare, i sistemi di *planning* radioterapico permettono oggi di effettuare procedure di fusione di immagini TC/RM, TC/PET, ovvero di trasferire sulle immagini TC, indispensabili come base di riferimento per il calcolo di dose, le più dettagliate acquisizioni morfologiche e funzionali fornite da RM e PET.

In questa prima fase viene registrato il posizionamento della paziente, mediante l'utilizzo di reperi radiopachi, tatuaggi e sistemi di immobilizzazione²².

Il sistema di immobilizzazione più comunemente utilizzato per l'impostazione del trattamento mammario è il piano inclinato in fibra di carbonio, definito *Breast Board*. È possibile trovare, inoltre, SIR per il trattamento della mammella in posizione prona, definiti *Prone Breast Board*. Si tratta di dispositivi costituiti da una base in fibra di carbonio e gommapiuma per favorire

²² Si v. *infra*, Cap. III, § 2.3

il posizionamento della paziente che dispone di una serie di cunei dedicati, di diverse dimensioni, in carbonio o plexiglass. Questi ultimi favoriscono l'eliminazione della mammella controlaterale lasciando invece libera di pendere verso il basso, sfruttando la gravità, la mammella da trattare.

1.2.2. Fase di *contouring*

Una volta acquisite e ricostruite le immagini volumetriche CT, lo step successivo della fase di pianificazione consiste nell'individuazione, su queste, dei volumi di interesse. Questa procedura prende il nome di *contouring* e rappresenta una fase fondamentale dell'intero processo del trattamento radioterapico. Guida, infatti, il successivo calcolo della distribuzione della dose, dopo aver definito le aree che devono essere irradiate con la massima dose efficace (target), e quelle che devono essere evitate o trattate con la minima dose nociva (organi a rischio).

Il target di un trattamento radiante è identificato da tre volumi principali, in genere ottenuti per progressiva espansione. Il primo è rappresentato dal *Gross Tumor Volume* – GTV, definito dall'estensione macroscopica della lesione neoplastica e apprezzabile direttamente tramite una visita clinica o tecniche di imaging²³.

Espandendo il GTV di un margine che tenga in considerazione la diffusione sub-clinica della malattia si delinea il *Clinical Target Volume* – CTV, che rispecchia il concetto clinico di estensione microscopica della malattia neoplastica, la quale tende a diffondere nei tessuti limitrofi per infiltrazione o per diffusione ai linfonodi locoregionali. Il CTV nella neoplasia mammaria è il

²³ L'introduzione dell'imaging funzionale nella pratica clinica consente una definizione del GTV più completa che tiene conto non solo della sede, dell'estensione e della conformazione, ma anche delle eterogeneità all'interno della massa neoplastica. La possibilità di poter identificare all'interno di quest'ultima aree con diverse caratteristiche funzionali, inerenti a stato metabolico, ipossia, proliferazione cellulare, etc., permette l'identificazione dei cosiddetti sub-GTV. Si tratta di sotto-aree all'interno del GTV che potrebbero necessitare dosi diverse per essere controllate/eradicate con il trattamento radiante. Cfr. G.C. MATTIUCCI – G. STIMATO – M.A. GAMBACORTA – L. BOLDRINI – R. CANNA – D. PASINI, *Il piano di trattamento*, p.224, in M. BALDUCCI – F. CELLINI – P. CORNACCHIONE – R.M. D'ANGELILLO – G.C. MATTIUCCI – D. PASINI (a cura di), *Elementi di radioterapia oncologica* (2013), Roma, Società Editrice Universo.

volume più importante da identificare, in quanto è quello da trattare per raggiungere lo scopo della terapia, sia esso la cura o la palliazione. Nel caso della radioterapia complementare alla chirurgia conservativa per tumore allo stadio precoce (quadrantectomia o tumorectomia) il CTV include tutto il tessuto mammario residuo.

Il limite craniale è rappresentato dal limite superiore della ghiandola, quando visibile; qualora non evidenziabile, è rappresentato dal margine caudale della giunzione sterno-claveare. Il limite caudale, invece, è rappresentato dal limite inferiore del tessuto mammario visibile (solco sotto-mammario).

Il limite ventrale è 5 mm sotto la superficie cutanea²⁴, mentre quello dorsale è costituito dal bordo ventrale del muscolo grande pettorale; quando questo non è presente, è rappresentato dal margine esterno delle coste e dei muscoli intercostali. Nella porzione caudale della mammella il margine dorsale può essere anteriorizzato, in particolare nelle pazienti obese con uno spessore maggiore di tessuto sottocutaneo. Quest'ultimo rappresenta, piuttosto, il tessuto adiposo sottocutaneo che si estende dalla parete addominale e che non fa parte del CTV. Questo accorgimento può ridurre la dose al cuore nel trattamento della mammella sinistra (Fig. 6-A).

Il limite mediale è rappresentato dal limite mediale visibile della ghiandola e, quando difficilmente identificabile, dal limite laterale dello sterno. Tuttavia, spesso è possibile identificare, in particolare nelle scansioni più craniali, i rami mammari mediali originati dall'arteria toracica interna (Fig. 6-B). Il tessuto ghiandolare mammario è posizionato lateralmente a tali vasi, determinando, pertanto, un limite molto utile, per ridurre l'estensione mediale del CTV, in particolare nelle mammelle ptosiche e pendule. Il limite laterale è costituito dal tessuto mammario visibile; tuttavia, soprattutto nelle pazienti obese, è spesso difficile definirlo chiaramente. Anche in questo caso, un valido aiuto è fornito

²⁴ Va inclusa la cute nei casi di infiltrazione cutanea, si v. B.V. OFFERSEN *et al.*, *ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer* (2015), *Radiotherapy and Oncology*, vol.114, pp.3-10

dai vasi, poiché è possibile identificare l'arteria toracica laterale, da cui è irrorata la porzione laterale della mammella ed il CTV dovrebbe essere delineato ventralmente/medialmente a tale vaso (Fig. 6-C).

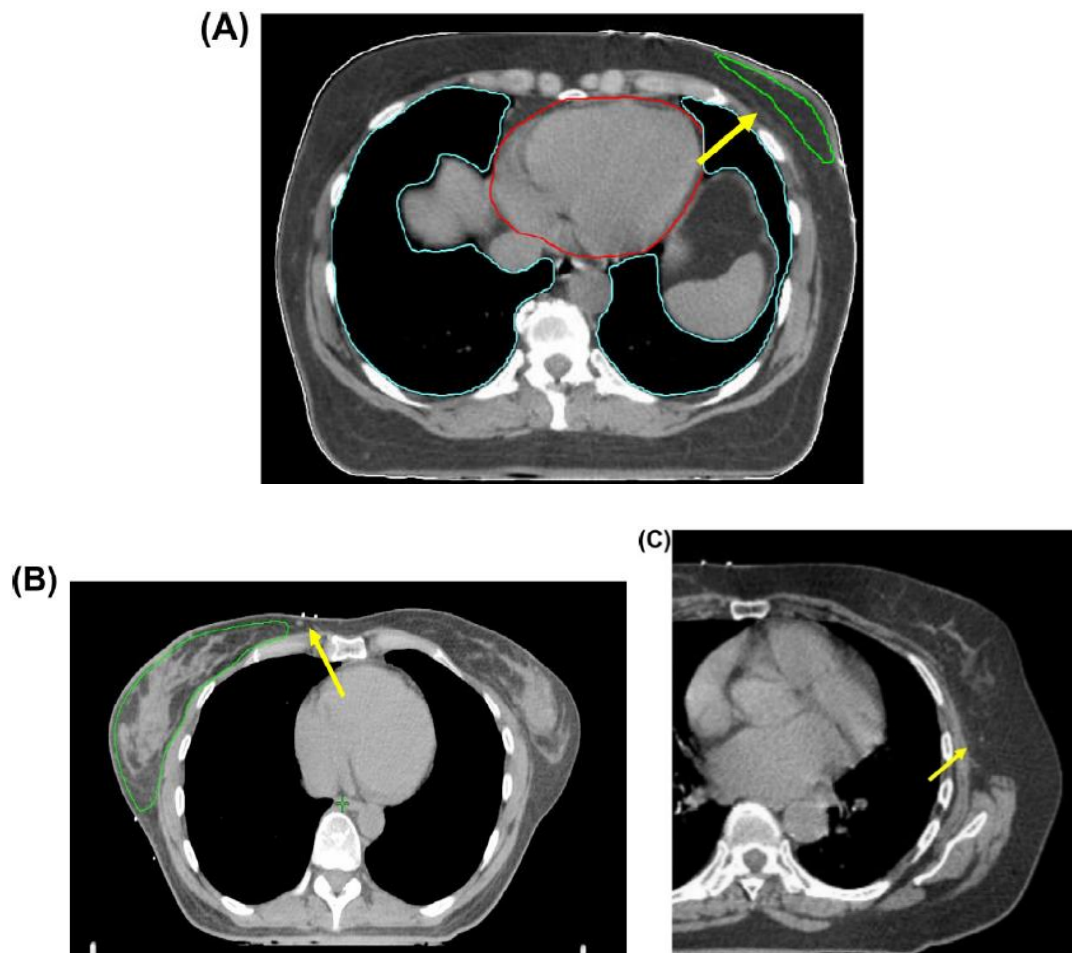


Figura 6 – In pazienti relativamente obese, nella porzione caudale della mammella, il CTV è anteriorizzato a causa del tessuto adiposo (A). Spesso è possibile identificare i rami mammari mediali dell'arteria toracica interna e il CTV è posizionato lateralmente a questi vasi (B). La freccia indica l'arteria toracica laterale (C).

Per essere sicuri di irradiare completamente il CTV, considerando gli eventuali errori di posizionamento oppure gli spostamenti cui sono naturalmente soggetti gli organi²⁵, è necessario aggiungere al CTV un margine di sicurezza definito *Planning Target Volume* – PTV. Nello specifico, la quota di PTV che identifica il margine aggiuntivo per tenere conto dei movimenti d'organo è detto *Internal Margin* – IM, mentre il margine che si aggiunge per prevenire eventuali errori di posizionamento o set-up è detto *Set-up Margin* – SM.

²⁵ *Organ Motion*, cfr. *infra*, Cap. III, § 1.

Dunque, la definizione del GTV e del CTV avviene sulla base di considerazioni anatomiche e richiede la conoscenza del comportamento biologico e clinico della neoplasia. Al contrario, il PTV è espressione di un concetto geometrico, ovvero di un margine addizionale che include il CTV e che coinvolge verosimilmente strutture non a rischio ma che bisogna necessariamente irradiare in modo da garantire che la dose prescritta raggiunga interamente il CTV.

La tolleranza degli organi a rischio è uno dei principali fattori che limita il trattamento radiante, sia nella scelta della dose totale, sia nella possibilità di somministrare la dose prescritta all'interno del target.

Per definizione, gli organi a rischio (OAR) rappresentano i tessuti sani la cui radiosensibilità può influire significativamente sulla pianificazione e/o sulla dose prescritta. Ogni organo si caratterizza per la differente organizzazione in sub-unità funzionali, la cui coordinazione permette il funzionamento dell'organo stesso. In base al rapporto che si instaura tra una sub-unità e quelle limitrofe si possono identificare due modalità di collaborazione, seriale e parallela.

Un tipo di rapporto parallelo è presente quando ogni singola sub-unità esplica nella totalità la sua funzione e non necessita dell'aiuto delle sub-unità limitrofe. Questa condizione «si potrebbe paragonare a delle strade che parallelamente corrono l'una di fianco all'altra»²⁶. Al contrario, il rapporto che si presenta tra le sub-unità di un organo in serie è molto più stretto, infatti ogni singola sub-unità necessita della sub-unità precedente per iniziare la sua funzione e continua attivando la sub-unità successiva. «Questo tipo di organizzazione si potrebbe assimilare ad una strada costituita da diversi ponti che collaborano contemporaneamente tutti alla normale funzionalità della strada stessa»²⁷.

Il tipo di rapporto che si instaura tra le sub-unità condiziona la struttura degli organi. Questi ultimi possono, a loro volta, essere classificati come organi in

²⁶ Così F. CELLINI – L.E. TRODELLA – P. CORNACCHIONE, *La Simulazione*, p.201, in M. BALDUCCI – F. CELLINI – P. CORNACCHIONE – R.M. D'ANGELILLO – G.C. MATTIUCCI – D.PASINI (a cura di), *Elementi di radioterapia oncologica* (2013), Roma, Società Editrice Universo.

²⁷ Così *ibidem*.

serie, ad esempio il midollo spinale, il tubo digestivo e i nervi e organi in parallelo, come il polmone, i reni e il fegato.

In base alla loro architettura varia la reazione degli organi alle radiazioni ionizzanti le quali, colpendo una sub-unità, possono portare all'alterazione o alla cessazione totale della sua funzionalità o meno. In particolare, negli organi seriali in cui si verifica il danno attinico la funzione dell'organo è impedita totalmente, indipendentemente dal volume irradiato. Questo perché anche l'alterazione di poche, o solo di una singola sub-unità determina la compromissione totale dell'organo, come l'anello di una catena.

Negli organi in parallelo la situazione è differente: la loro funzione è compromessa proporzionalmente al volume irradiato, dato che le sub-unità sane possono sopperire al deficit di quelle danneggiate. Questo, naturalmente, può avvenire fino a quando le sub-unità sane sono sufficienti a mantenere la funzionalità fisiologica, altrimenti la funzione dell'organo viene compromessa. Dunque, in un organo in serie la dose limitante è la dose massima, superata la quale si avrà la perdita della funzione anche di una singola sub-unità con la conseguente perdita della funzionalità d'organo. Differentemente, negli organi in parallelo l'evidenza del danno da radioterapia dipenderà dal superamento di una percentuale di volume d'organo alterato dall'irradiazione.

Nel trattamento radiante della ghiandola mammaria gli organi a maggior rischio di tossicità acuta e tardiva sono la cute, le coste, i polmoni, la mammella controlaterale e, nel caso di irradiazione della mammella sinistra, il cuore.

1.2.3. Elaborazione del piano di trattamento

L'elaborazione del piano di trattamento si pone la finalità di ottenere una distribuzione di dose ottimale, garantendo che la dose ricevuta dal target sia conforme a quella prescritta e che la dose ai tessuti sani limitrofi rispetti i limiti di tolleranza di ciascun organo.

In particolare, si possono distinguere due modalità tecniche di esecuzione del piano di trattamento, il *Forward Planning* e l'*Inverse Planning*. Nel primo caso

la geometria dei fasci viene definita manualmente finché non si raggiungono i relativi obiettivi clinici. Si stabilisce il numero di campi di irradiazione e il loro orientamento nello spazio, che dipendono dalla sede del target, dalla sua estensione e dagli organi sani limitrofi. Nel secondo caso, invece, la geometria e il numero dei fasci viene determinata automaticamente dal software dopo aver definito, per ogni volume identificato, i relativi *constraints* ed obiettivi clinici. Dopo la preparazione del piano di trattamento da parte del fisico medico, il radioterapista ne valuta l'appropriatezza clinica. In alcuni casi il piano potrebbe non rispettare a pieno le richieste iniziali del medico. In questi casi si valuta una ulteriore ottimizzazione, ma se il risultato atteso non è raggiungibile nemmeno con l'ottimizzazione, il medico ha due possibilità: abbassare la dose di prescrizione al bersaglio per evitare un rischio di tossicità troppo elevato, accettando quindi una probabilità di controllo di malattia più bassa, oppure mantenere la dose di prescrizione originale, accettando in questo caso un rischio di tossicità più elevato. Fortunatamente con la tecnologia a disposizione questi casi sono sempre meno frequenti, e in particolare nel trattamento per tumore mammario non si incontrano quasi mai.

1.3. Fase d'irradiazione

In RT è fondamentale garantire la riproducibilità del trattamento, verificando che ciò che viene impostato nella fase di pianificazione venga riprodotto esattamente durante tutte le sedute del trattamento. Per tale motivo, una volta approvato il piano di trattamento, ciascuna seduta di irradiazione è preceduta da una fase di verifica (*set-up*), al fine di minimizzare le differenze tra il trattamento effettivo e quello pianificato e garantire il corretto allineamento tra target e campo di radiazione. La posizione di riferimento, definita durante la pianificazione del trattamento, è visualizzata su una radiografia digitalmente ricostruita (*Digitally Reconstructed Radiography – DRR*). Quest'ultima si ottiene dalle immagini della TC di simulazione e consente la riproduzione delle geometrie del fascio di trattamento.

Durante questa fase vengono eseguiti gli spostamenti del paziente, lungo le direzioni cranio-caudale, latero-laterale e antero-posteriore, possibili mediante movimentazione del tavolo di trattamento, secondo coordinate che permettono di portare l'isocentro della nostra pianificazione all'isocentro dell'acceleratore lineare.

La verifica dell'accuratezza geometrica è, da sempre, un momento cruciale del trattamento radioterapico. I sistemi di verifica si possono suddividere in:

- sistemi di verifica planari o bidimensionali (verifica 2D) che utilizzano immagini MeV;
- sistemi di verifica 2D avanzato, che utilizzano sistemi radiologici con qualità di immagine superiore (kV);
- sistemi di verifica tridimensionali (3D volumetriche).

Le prime due metodiche (2D e 2D avanzato), sfruttando principalmente l'individuazione di reperi ossei, sono in grado di controllare esclusivamente l'errore di *set-up*. I sistemi di verifica 3D volumetrici, al contrario, sono in grado di individuare i tessuti molli e, pertanto, di controllare gli errori legati all'*organ motion*. Nello specifico, la corretta esecuzione del *set-up* è monitorata da un sistema di controllo rappresentato dall'*Electronic Portal Imaging Device* (EPID). Il sistema integrato più diffuso è composto da una sorgente di raggi X e da un *flat panel detector*, montati specularmente sull'acceleratore lineare. Questi sistemi possono essere impiegati per ottenere sia proiezioni radiografiche 2D, sia immagini volumetriche 3D dell'anatomia interna, utilizzando il sistema di *Cone-Beam Computed Tomography* – CBCT.

La scansione CBCT consiste nell'acquisire più proiezioni 2D a diverse angolazioni, mentre la testata dell'acceleratore e la coppia sorgente-detettore integrata ruota attorno al paziente.

In precedenza, il *set-up* veniva effettuato attraverso un simulatore dedicato, attualmente quasi in disuso. Storicamente, l'evoluzione da un processo di verifica del trattamento eseguito direttamente sulle unità di terapia, ad un processo in cui si utilizzava un simulatore dedicato, è avvenuta in un lasso di

tempo compreso tra l'inizio della terapia radiante e gli anni '60²⁸. Molti studi hanno dimostrato che il tempo impiegato per il *set-up* del paziente rappresenta circa il 50% del tempo totale in cui quest'ultimo si trova all'interno della sala di trattamento; ciò vale indipendentemente dalla tecnologia che si ha a disposizione e rende ingiustificato e costoso l'utilizzo di una sala di trattamento per eseguire simulazioni. Per quanto riguarda, invece, la qualità delle immagini, c'è da considerare che i fasci con energia nel range dei MeV producono immagini con basso contrasto. In questo range di energia, in cui prevale l'interazione Compton, i raggi X sono attenuati in funzione della densità elettronica, indipendentemente dal numero atomico del materiale. Ciò li rende vantaggiosi per l'utilizzo terapeutico, ma svantaggiosi per la trasmissione di immagine. Sostituendo il fascio di energia dei MeV con un fascio la cui energia è nel range in cui prevalgono le interazioni per effetto fotoelettrico (kV), si ottiene un netto aumento del contrasto di immagine. Di contro, l'avvento di nuove tecnologie, tra cui il CT-simulatore, i sistemi di *imaging* ad alta definizione integrati sulle apparecchiature di terapia, ha cambiato il ruolo del simulatore a tal punto che presto non sarà più presente nei moderni reparti di RT.

Terminata la fase di verifica, mediante il sistema di centratura laser presente in sala di trattamento, si prosegue con il posizionamento del paziente, facendo uso anche dei sistemi di immobilizzazione.

Durante la fase di erogazione, infine, vengono emessi i fasci radianti definiti nel piano di trattamento.

2. *Follow-up*: tossicità del trattamento

Il *follow-up* oncologico prevede la sorveglianza di eventuali effetti collaterali derivanti dal trattamento radiante. Le alterazioni somatiche, funzionali e strutturali dei tessuti sani possono insorgere durante il trattamento o

²⁸ Si v. M. SANTARELLI – R. NIGRO – R. CANNA – A. FASCILOLO, *Il simulatore tradizionale*, p.93, in M. BALDUCCI – F. CELLINI – P. CORNACCHIONE – R.M. D'ANGELILLO – G.C. MATTIUCCI – D.PASINI (a cura di), *Elementi di radioterapia oncologica* (2013), Roma, Società Editrice Universo.

manifestarsi dopo mesi o anni dalla fine della radioterapia e progredire nel tempo. Pertanto, dal punto di vista biologico e clinico, è usuale la distinzione degli effetti collaterali in precoci e tardivi. Gli effetti collaterali precoci, denominati anche acuti, si verificano durante o immediatamente dopo la fine del trattamento radiante, risultano generalmente reversibili e sono spesso considerati meno rilevanti perché di durata limitata. Tuttavia, quando si presentano con elevata intensità, possono compromettere il regolare svolgimento del programma terapeutico, richiedendo un'interruzione del trattamento stesso o una riduzione della dose da somministrare. Gli effetti collaterali tardivi, invece, possono verificarsi dopo periodi di latenza di mesi o anni dal termine della radioterapia.

Il rischio, la severità e la natura degli effetti avversi dopo RT per carcinoma mammario dipendono da numerosi fattori, alcuni dei quali sono peculiari del trattamento radiante, altri legati alla paziente. In rapporto al trattamento, sono da considerare la dose totale e per frazione, il tipo di frazionamento, la tecnica di irradiazione, il volume di tessuto sano che riceve alte dosi, la sua organizzazione strutturale e l'associazione con trattamenti concomitanti o in stretta continuità temporale. Fattori legati alla paziente che hanno dimostrato di poter influenzare l'insorgenza di tossicità sono l'età, pregressi traumi e interventi chirurgici, la presenza di co-morbidità (diabete, ipertensione, alterato metabolismo lipidico, cardiomiopatia preesistente e malattie del collagene), le abitudini di vita scorrette (fumo e assunzione di alcool), lo stato menopausale e l'indice di massa corporea nonché fattori genetici.

La tossicità cutanea, polmonare e cardiaca rappresentano gli effetti avversi più rilevanti nel trattamento radioterapico del carcinoma mammario²⁹.

²⁹ Si v. I. MEATTINI *et al.*, *Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer* (2017), *Breast Cancer – Targets and Therapy*, vol.24, pp.52-62.

2.1. Tossicità cutanea

La cute è uno dei tessuti maggiormente interessati dalle radiazioni e la reazione cutanea, definita radiodermite, rappresenta il più frequente effetto avverso nella quasi totalità dei pazienti che ricevono radioterapia a livello del distretto testa-collo e della mammella.

Il sistema cutaneo comprende più tipi cellulari con un proprio tasso di rigenerazione (*turnover*): questa caratteristica comporta che il danno tissutale radio-indotto possa manifestarsi sia con effetti acuti che tardivi a seconda del tipo cellulare interessato; la cute rappresenta uno dei tessuti a rapido *turnover* e rientra tra quelli definiti *acute responder* per la caratteristica di sviluppare in tempi rapidi l'effetto dannoso dell'esposizione alle radiazioni. La reazione acuta più frequentemente osservata è la comparsa di eritema cutaneo, a volte associato a prurito e secchezza cutanea³⁰. L'eritema può essere accompagnato da edema del tessuto mammario, generalmente più evidente se la mammella è voluminosa, ed eventualmente può dare dolore. Queste complicanze sono in genere transitorie e si risolvono entro 2-4 settimane dal termine del trattamento. Dal punto di vista clinico nei 6-9 mesi successivi alla fine del trattamento radiante la mammella può rimanere sensibile alla palpazione e la cute apparire iperpigmentata, ma nella maggior parte dei casi dopo questo periodo di tempo si osserva un ritorno alla normalità. La gestione della reazione acuta alle radiazioni include alcune norme comportamentali preventive come l'igiene della cute irradiata, il risparmio dell'esposizione ai raggi solari e dei traumatismi quali la rasatura, l'applicazione di profumi e lozioni alcoliche. L'eritema mammario può essere prevenuto e limitato dall'uso preventivo di lenitivi idratanti ad azione locale, sebbene non vi sia un accordo unanime sul trattamento ottimale; in caso di eritema molto intenso, eventualmente associato a prurito, può essere indicata una terapia cortisonica topica. Raramente l'effetto

³⁰ Si v. T A.J. KOLE – L. KOLE – M.S. MORAN, *Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions* (2017), *Breast Cancer – Targets and Therapy*, vol.9, pp.313-323.

acuto della radioterapia sulla cute raggiunge un grado elevato, che può determinare aree di disepitelizzazione o di ulcerazioni. In questi casi vi è l'obbligo all'interruzione del trattamento. Talora, in fase tardiva si possono osservare riduzione della elasticità della cute e comparsa di teleangectasie, distribuite prevalentemente sulle aree di sovradosaggio. L'effetto collaterale tardivo relativamente più frequente è rappresentato dalla fibrosi mammaria con indurimento dei tessuti, dalla perdita di volume mammario, retrazione a livello del letto tumorale e stasi linfatica cronica che si presenta in una bassissima percentuale di pazienti.



Figura 7 - Reazioni cutanee comuni nelle pazienti sottoposte a radioterapia per il trattamento del carcinoma mammario: reazione follicolare con prurito (A) - eritema cutaneo ed edema (B) - desquamazione secca nella piega ascellare (C) - desquamazione umida nella piega infiammatoria (D)³¹.

2.2. Tossicità polmonare

Nell'irradiazione della mammella o della parete toracica l'esposizione dei polmoni è inevitabile e può determinare un aumento del rischio di sequele

³¹ Si v. *ibidem*

polmonari, riferibili soprattutto a quadri di polmonite da radiazioni (*radiation pneumonitis* – RP). Questa sindrome clinica, piuttosto rara, può presentarsi da uno a diversi mesi dopo l'irradiazione, attraverso la comparsa di tosse secca (88%), respiro corto (35%) o febbre (55%)³². Il rischio di sviluppare la polmonite da radiazioni può essere correlato soprattutto al volume polmonare irradiato, attualmente minimizzato grazie alle moderne tecniche radioterapiche. È stato, inoltre, riportato un aumento dell'incidenza di RP nell'assunzione di farmaci chemioterapici in concomitanza alla radioterapia. Taghian *et al.* in uno studio hanno analizzato il rischio di sviluppare polmonite in 41 pazienti sottoposte a trattamento del carcinoma mammario, attraverso radioterapia e chemioterapia concomitante con *paclitaxel*. Per queste pazienti è stata riscontrata una maggiore incidenza di polmonite (14,6%), rispetto a quelle sottoposte al solo trattamento radiante.

Sono discordanti, invece, le evidenze relative al fatto che l'età avanzata, stili di vita scorretti, come l'abitudine al fumo di sigaretta o la presenza di comorbidità che determinano una riduzione della funzionalità polmonare, siano fattori di rischio di un'aumentata probabilità di RP.

L'irradiazione dei linfonodi regionali, in aggiunta a quella della mammella, aumenta significativamente l'incidenza della polmonite sintomatica, la quale passa dall'1% al 4% nell'irradiazione nodale regionale, rispetto a quella della sola mammella³³. A tal proposito Lind *et al.* hanno valutato, attraverso un'indagine su 144 pazienti, la funzione polmonare 5 mesi dopo il trattamento radioterapico. Nessun deterioramento della funzione polmonare è stato rilevato tra le pazienti trattate con radioterapia locale, mentre quelle sottoposte a radioterapia locoregionale hanno mostrato una riduzione media del 5% della capacità di diffusione polmonare e una riduzione del 3% della capacità vitale.

³² Si v. E.C. HALPERIN – D.E. WAZER – C.A. PEREZ – L.W. BRADY, *Breast*, in *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology* (2018).

³³ Si v. *ibidem*

Dunque, la probabilità che una RP clinicamente significativa si manifesti nelle donne trattate con moderne tecniche di RT è minima e il trattamento più indicato è, in genere, rappresentato da una terapia steroidea, associata o meno ad antibioticoterapia per prevenire o curare un'eventuale sovrapposizione batterica.

2.3. Tossicità cardiaca

Un «innocente spettatore»³⁴ nel trattamento radiante della mammella è il cuore, la cui irradiazione può determinare danni che, sebbene infrequenti, possono diventare clinicamente rilevanti. Le manifestazioni cliniche sono differenti e di grado variabile, da forme indolenti a quadri clinici severi. La tempistica di comparsa degli effetti collaterali cardiologici è tendenzialmente tardiva, motivo per cui anomalie del sistema di conduzione, alterazioni a livello coronarico, cardiopatie valvolari o cardiopatia congestizia e ischemica possono manifestarsi dopo anni o addirittura decenni dall'esposizione alle radiazioni. L'implementazione di tecnologie più moderne ha determinato una significativa riduzione dell'irradiazione cardiaca, con una sensibile diminuzione del rischio di morte per tossicità cardiaca correlata alla radioterapia (*Radiation-Related Heart Disease – RRHD*³⁵). Tuttavia, si tratta di un evento a genesi multifattoriale, i cui determinanti sono correlati non solo alle caratteristiche tecniche del trattamento, ma anche a condizioni biologiche legate alla paziente. In quest'ultimo caso dipende da alcune condizioni preesistenti, come età, familiarità e stile di vita o concomitanti, come patologie cardiache o ipertensione³⁶. Nel primo caso, invece, dipende dal volume di cuore irradiato, dalla dose cumulativa di radiazioni e dalla tecnica di trattamento. Diversi studi,

³⁴ Così F.R. BARTLETT *et al.*, *Voluntary Breath-hold Technique for Reducing Heart Dose in Left Breast Radiotherapy* (2014), *Journal of Visualized Experiments*, vol.89, pp.1-9.

³⁵ Si v. C. BERGOM – A. CURREY – N. DESAI – A. TAI – J. B. STRAUSS, *Deep inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer irradiation* (2018), *frontiers in Oncology*, vol.8, pp.1-10.

³⁶ Si v. E.M. NICHOLS – A. MODIRI – P. MOHINDRA, *Cardiotoxicity and Radiation Therapy: A Review of Clinical Impact in Breast and Thoracic Malignancies* (2020), *Applied Radiation Oncology*, vol.9, pp.16-23.

infatti, dimostrano una correlazione tra la dose media al cuore ed il rischio di malattie cardiache, con un aumento del 4–7% di rischio relativo per ogni Gy di dose cardiaca media. Non sembra esserci una soglia di dose minima al di sotto della quale non vi è alcun rischio di eventi cardiaci³⁷. Inoltre, se da un lato l'irradiazione dei linfonodi della catena mammaria interna è ancora controversa, dall'altro studi più recenti evidenziano i potenziali benefici dell'irradiazione nodale che, in futuro, potrebbe aumentarne l'incidenza. Allo stesso tempo, però, è noto che l'irradiazione della IMC aumenta la dose cardiaca rispetto al solo trattamento della ghiandola mammaria e della parete toracica, motivo per cui la riduzione della dose al cuore e la tossicità associata alla RT possono diventare, in questi casi, ancora più importanti. Sulla base di tali dati le più recenti raccomandazioni consigliano di mantenere, con frazionamento convenzionale, la dose media al cuore inferiore a 5 Gy³⁸.

Il danno principale insorge a livello delle coronarie e la malattia coronarica che ne deriva, ovvero la *coronary artery disease* – CAD, rappresenta un effetto collaterale tardivo, con latenza tra 5 e 10 anni. Istologicamente il principale meccanismo alla base della CAD sembra legato ad un'aterosclerosi accelerata, con proliferazione intimale di miofibroblasti e formazione di placche intraluminari responsabili di stenosi e trombosi coronarica. La stenosi indotta da radioterapia presenta una caratteristica tipica rispetto ad altre forme di alterazione coronarica, rappresentata da una maggiore frequenza a livello dell'arteria coronarica discendente anteriore sinistra (LADCA) che, per la sua ubicazione superficiale, è il vaso più comunemente coinvolto nei trattamenti della parete toracica o della mammella sinistra. La riduzione del lume avviene in modo graduale o improvviso, condizionando l'insorgenza delle diverse manifestazioni cliniche.

³⁷ Si v. C. BERGOM – A. CURREY – N. DESAI – A. TAI – J.B. STRAUSS, *ibidem*.

³⁸ Si v. S.C. DARBY *et al.*, *Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer* (2013), *The New England Journal of Medicine*, vol. 368, pp. 987-998

Nei casi in cui si evidenziano alterazioni della funzionalità cardiologica, come quelli appena delineati, l'approccio terapeutico dovrà essere personalizzato dallo specialista cardiologo sulla base dello specifico quadro clinico.

CAPITOLO III

TECNICHE DI TRATTAMENTO PER IL RISPARMIO DELLA TOSSICITÀ CARDIACA

SOMMARIO: 1. *Organ Motion* intra-frazione nel trattamento radiante del carcinoma mammario: tecnica *Deep Inspiration Breath Hold* – 2. Protocollo di trattamento – 2.1. Criteri di eleggibilità – 2.2. *Patient Training* – 2.3. Simulazione del trattamento con dispositivo RPM – 2.4. Pianificazione del trattamento e tecniche a confronto: risultati – 2.5. Esecuzione del trattamento – 3. Tecniche aggiuntive per il risparmio della tossicità cardiaca – 3.1. Posizionamento prono – 3.2. Radioterapia ad intensità modulata (IMRT) – 3.3. Protonterapia (PBT) – 3.4. Irradiazione parziale della mammella (PBI).

1. *Organ Motion* intra-frazione nel trattamento radiante del carcinoma mammario: tecnica *Deep Inspiration Breath Hold*

La radioterapia è un trattamento di elevata precisione. Esistono, tuttavia, diverse fonti di errore che agiscono durante la preparazione e l'esecuzione del piano di cura, le quali possono limitarne l'accuratezza³⁹. Un'importante fonte di errore è rappresentata dal fenomeno dell'*organ motion*, definito come il movimento compiuto da alcuni organi laddove i processi fisiologici implicano spostamenti o variazioni delle strutture interne. Tale fenomeno interessa il distretto toracico e quello addominale, dove l'apparato respiratorio, cardio-circolatorio, digerente ed escretore generano, durante la loro attività, spostamenti non trascurabili. Dal momento che le lesioni tumorali sono solidali con la struttura sulla quale si trovano, anch'esse risultano soggette a movimento. Pertanto, dal punto di vista radioterapico i fenomeni di *organ motion* sono classificabili su base temporale, come *organ motion* inter-frazione e *organ-motion* intra-frazione.

L'*organ motion* inter-frazione riguarda le deviazioni apprezzabili solo tra una seduta di trattamento e l'altra, cioè in un tempo sull'ordine dei giorni e non all'interno della stessa seduta. Interessa per lo più organi strettamente correlati

³⁹ Si v. M. VAN HERK, *Errors and margins in radiotherapy* (2004), *Seminars in Radiation Oncology*, vol.14, pp. 52-64.

alle funzioni intestinali e un esempio emblematico si osserva durante il trattamento della prostata, la cui posizione non è sempre la stessa ma dipende, in gran parte, dal riempimento di retto e vescica. Oltre a ciò, i movimenti interfrazione sono anche causati da eventuali riduzioni (*tumor shrinkage*) o accrescimenti (*tumor growth*) della massa tumorale e/o perdita o aumento del peso del paziente a causa della radioterapia stessa o di altre terapie in corso.

L'*organ motion* intra-frazione è dovuto, al contrario, a fenomeni i cui effetti sono apprezzabili all'interno dell'arco temporale di una singola seduta di trattamento. In questo caso, si ritiene che i principali responsabili del movimento siano la contrazione cardiaca e il ciclo respiratorio, che ne costituisce la causa principale. È stato stimato, infatti, che le lesioni della regione toracica e addominale possono muoversi fino a 40 mm durante la respirazione⁴⁰.

Dunque, appare chiaro come l'anatomia interna possa cambiare significativamente sia tra un trattamento e l'altro, sia durante la stessa seduta di trattamento.

La conoscenza delle problematiche appena descritte è nota fin dall'inizio della terapia radiante con fasci esterni, ma solo in tempi attuali l'avanzamento tecnologico consente una possibilità concreta della loro gestione. Ne consegue un crescente interesse per lo studio degli effetti del respiro e per lo sviluppo di metodi di controllo, la cui utilità si può apprezzare sia in ambito diagnostico che terapeutico. Nel primo caso lo scopo è ottenere immagini libere da artefatti da movimento, così da migliorarne la qualità e l'accuratezza diagnostica. Nel secondo caso, invece, lo scopo è valutare i movimenti delle lesioni e degli organi circostanti, al fine di ottenere una più accurata definizione del piano di cura.

Il trattamento della ghiandola mammaria, essendo quest'ultima localizzata in sede toracica, risente della problematica dell'*organ motion* intra-frazione.

⁴⁰ Si v. J. SECO *et al.*, *Dosimetric impact of motion in free-breathing and gated lung radiotherapy: a 4D Monte Carlo study of intrafraction and interfraction effects* (2008), *Medical Physics*, vol.35, pp.356-366.

L'attenzione è rivolta, principalmente, alla prevenzione delle complicanze cardiache. A tal proposito, la ricerca di una procedura ideale per il trattamento radiante della mammella che riduca l'irradiazione del cuore e del polmone omolaterale, senza compromettere la copertura del target, è ancora in corso⁴¹. Lo scopo di questo elaborato è quello di dimostrare l'efficacia nell'utilizzo della tecnica della *Deep Inspiration Breath Hold*, la quale garantisce che l'erogazione della dose di trattamento avvenga solo durante la sospensione dell'atto respiratorio in fase inspiratoria. In questa fase del ciclo respiratorio, infatti, si ottengono cambiamenti favorevoli dell'anatomia toracica interna, dovuti, principalmente, alla contrazione del diaframma e dei muscoli intercostali esterni. In particolare, da un lato l'abbassamento del diaframma aumenta il diametro supero-inferiore della cavità toracica, dall'altro, invece, i muscoli intercostali esterni, spingendo le coste inferiori superiormente ed esternamente, ne aumentano il diametro sia laterale che antero-posteriore⁴². L'espansione cavitaria è seguita da quella polmonare. In tal modo è possibile allontanare la ghiandola mammaria dalla parete anteriore del cuore, riducendo il volume cardiaco compreso nel target terapeutico. Il vantaggio pratico di tale concetto è rappresentato in Figura 8.

⁴¹ Si v. J. LAI *et al.*, *Meta-analysis of deep inspiration breath hold (DIBH) versus free breathing (FB) in postoperative radiotherapy for left-side breast cancer* (2019), *Breast Cancer*, vol.27, pp.299-307.

⁴² Cfr. N.G. KOULOURIS – I. DIMITROULIS, *Structure and function of the respiratory muscles* (2001), *Pneumon*, vol.14, pp. 91-108.

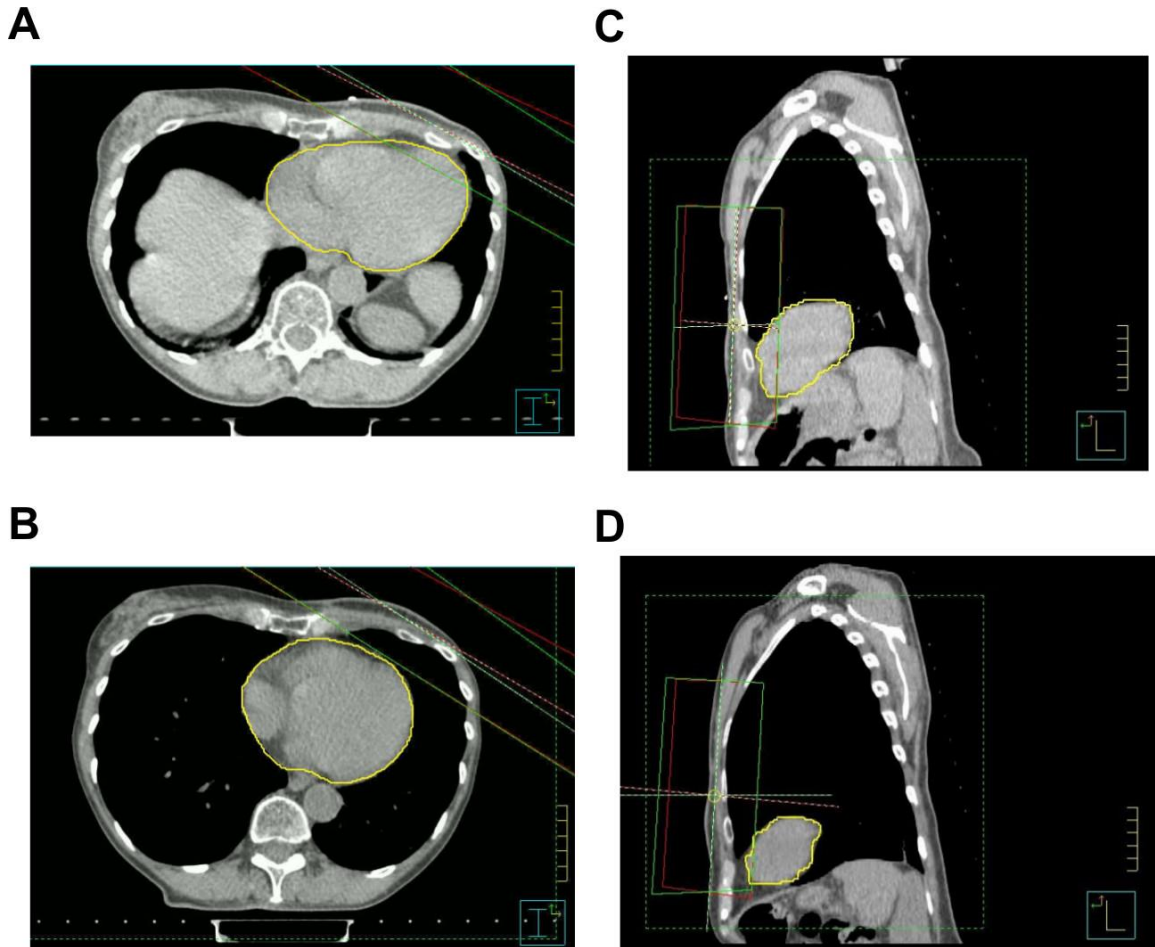


Figura 8 - Immagini TC assiali (A-B) e sagittali (C-D) della ghiandola mammaria e parete toracica, ottenute a respiro libero (A-C) e respiro trattenuto (B-D).

Le immagini TC della mammella e della parete toracica, sul piano assiale, sono state ottenute con una differente modalità di acquisizione: l'immagine in alto a sinistra (A) è stata acquisita a respiro libero, mentre quella in basso a sinistra (B) a respiro trattenuto. La linea diagonale rappresenta il bordo posteriore del campo di trattamento utilizzato per l'irradiazione della mammella e nella seconda acquisizione (B) si nota come il cuore, attraverso il trattenimento del respiro, è facilmente escluso dal campo di trattamento. Lo stesso si può notare per le ricostruzioni CT in sagittale: l'immagine in alto a destra (C) è stata ottenuta su una scansione a respiro libero, mentre quella in basso a destra (D) su una scansione a respiro trattenuto. In quest'ultima immagine, in egual modo, si osserva l'allontanamento della struttura cardiaca dal campo di radiazione.

2. Protocollo di trattamento

Come già descritto in precedenza⁴³, il trattamento radiante è un processo multistadio rappresentato da una sequenza di operazioni che, partendo dalla raccolta delle informazioni anatomico-cliniche relative alla paziente e attraverso la loro integrazione con i parametri fisico-geometrici, consentono di giungere all'elaborazione di un piano di trattamento strettamente personalizzato.

Nel caso specifico, la paziente con diagnosi di carcinoma mammario, una volta giunta nella nostra Unità Operativa di Radioterapia, segue un iter terapeutico che costituisce la base per la realizzazione di un piano di cura ottimale.

2.1. Criteri di eleggibilità

Per l'esecuzione del trattamento con trattenimento volontario del respiro le pazienti devono essere accuratamente esaminate e selezionate, attraverso la valutazione di una serie di fattori, correlati, primariamente, alla tollerabilità della tecnica. Sebbene quest'ultima sia complessivamente ben tollerata, il trattamento in *breath hold* richiede più tempo e, soprattutto, una maggiore collaborazione da parte della paziente rispetto a quello eseguito in *free breathing*. Per tale motivo la tollerabilità della tecnica condiziona la selezione delle pazienti, insieme ad altri fattori, rappresentati dai costi e dal potenziale beneficio che ne deriva, il quale dipende, a sua volta, dal tipo, dalla dimensione e dalla posizione della neoplasia. Ai fini di questo studio sono state escluse le pazienti con carcinoma mammario del lato destro, in quanto le pazienti con carcinoma mammario del lato opposto sono esposte ad un aumentato rischio di tossicità cardiaca, a causa della vicinanza del bersaglio al cuore. In particolare, per queste pazienti è stato dimostrato che, circa venti anni dopo il trattamento, la probabilità di avere eventi cardiaci avversi raddoppia rispetto a quelle sottoposte a terapia radiante sulla mammella destra⁴⁴. Ne consegue che le

⁴³ Cfr. *supra*, cap. II, § 1.

⁴⁴ Cfr. C. MACAUDA – E. INFUSINO – D. MICCOLIS – A. MONTAGNOLI – C. DIONISI, *Tecniche di breath hold a confronto nel trattamento del carcinoma mammario* (2018), *Journal of Biomedical practitioners*, vol.2, pp.49-66.

pazienti trattate per carcinoma mammario del lato sinistro traggono un maggior beneficio dalla tecnica DIBH e, sulla base di queste considerazioni, attualmente, l'AOU "Federico II" del Policlinico di Napoli offre la tecnica a tutte le pazienti con carcinoma mammario del lato sinistro in grado di trattenere il respiro per 20 secondi o più. Tuttavia, anche il trattamento del carcinoma mammario del lato destro può trarre benefici dalla tecnica, correlati alla diminuzione delle dosi polmonari omolaterali, epatiche e cardiache, queste ultime soprattutto nelle pazienti sottoposte a irradiazione nodale della IMC. In quest'ultimo caso, infatti, la DIBH riduce in modo più significativo la dose cardiaca, la quale aumenta maggiormente nel trattamento linfonodale della IMC rispetto al solo trattamento della ghiandola mammaria o della parete toracica⁴⁵.

Talvolta, nella selezione delle pazienti candidabili al trattamento in *breath hold* influiscono anche fattori correlati alle variazioni anatomiche. Una mammella pendula può determinare un abbassamento del bordo inferiore dei campi tangenti e, dunque, aumentare la dose cardiaca, oppure un letto tumorale situato più posteriormente può far sì che la dose al *boost* impatti sulle dosi cardiache. L'impiego della tecnica potrebbe, inoltre, essere limitato dal PS della paziente, ad esempio in presenza di una funzione polmonare compromessa, in cui vi sia un movimento ridotto o assente della parete toracica durante la respirazione, oppure se il ciclo respiratorio è troppo irregolare per poter definire un intervallo di sincronizzazione ripetibile.

2.2. Patient Training

Una volta verificati i criteri di eleggibilità, che consentono di candidare la paziente alla realizzazione del trattamento radiante in *breath hold*, è importante istruire quest'ultima sulle modalità di esecuzione della terapia. Lo scopo dell'addestramento, infatti, è quello di consentire alla paziente di familiarizzare con il sistema e con le operazioni che dovrà eseguire, quali mantenere un respiro regolare e trattenerlo al momento richiesto e per un tempo adeguato.

⁴⁵ Si v. *supra*, Cap. II, § 2.3.

La paziente viene addestrata lo stesso giorno della TC di simulazione, prima della quale viene invitata ad esercitarsi praticando il trattenimento del respiro, inizialmente per circa 5 sec., fino ad arrivare, gradualmente, ad una durata di 20 sec. L'addestramento della paziente effettuato prima della seduta di simulazione è, potenzialmente, in grado di ridurre i tempi lunghi del processo di simulazione richiesti per la tecnica della DIBH⁴⁶ ed è fondamentale, inoltre, per l'individuazione di importanti parametri, quali il valore di volume soglia e la durata dell'apnea, definita tempo di *breath hold*. Tali parametri sono specifici per ogni paziente.

Un *training* accurato, dunque, consente di migliorare l'aderenza della paziente alla procedura e le sue capacità, al fine di sentirsi più preparata e rilassata nell'utilizzo del dispositivo al momento della fase di simulazione e del successivo trattamento radiante. Si sottolinea, in aggiunta, l'importanza di una chiara comunicazione riguardo le istruzioni date dal personale tecnico. Una scorretta comunicazione, infatti, può essere causa della scarsa tolleranza della paziente alla procedura.

2.3. Simulazione del trattamento con sistema RPM

La simulazione è la prima delle procedure radioterapiche messe in atto per l'impostazione del trattamento radiante, la cui pianificazione si basa sull'acquisizione di immagini volumetriche di Tomografia Computerizzata, necessarie alla ricostruzione tridimensionale dei volumi bersaglio. Il nostro reparto di RT dispone di una TC *Toshiba Aquilion 64* strati per la simulazione e un *True Beam* della *Varian Medical Systems* per la terapia. In questa fase viene registrato il posizionamento della paziente, che dovrà essere lo stesso per tutta la durata del trattamento. Il presidio utilizzato per l'immobilizzazione durante

⁴⁶ Si v. P. OONSIRI – M. WISETRINTHONG – M. CHITNOK – K. SAKSORNCHAI – S. SURIYAPEE, *An effective patient training for deep inspiration breath hold technique of left-sided breast on computed tomography simulation procedure at King Chulalongkorn Memorial Hospital* (2019), *Radiation Oncology Journal*, vol.37, pp 201-206.

la seduta di simulazione, allo stesso modo di quella del trattamento, è il piano inclinato della *Klarity Medical*, in fibra di carbonio (Figura 9).



Figura 9 - Piano inclinato Klarity Medical, Azienda Ospedaliero-Universitaria Federico II del Policlinico di Napoli

Quest'ultimo è provvisto di componenti regolabili a seconda delle caratteristiche anatomiche della paziente, rappresentate da cunei per l'inclinazione dello schienale, un supporto per la testa, appoggi per gomiti e polsi, un antiscivolo e un cuscino incorporato nella regione inferiore, definito *knee fix*. La paziente viene posizionata in decubito supino, con gli arti superiori sollevati oltre la testa e gli arti inferiori distesi sul cuscino, il quale fornisce comfort e stabilità maggiori al posizionamento.

Si procede con l'acquisizione di due scansioni TC, comprendendo tutto il volume mammario e polmonare, dalla base del collo al diaframma. In particolare, la prima scansione viene acquisita a respiro libero e, subito dopo, la seconda in inspirazione forzata. L'utilizzo del *breath hold* durante la scansione TC incrementa la risoluzione delle immagini, eliminando gli artefatti dovuti ai movimenti respiratori. La procedura può essere eseguita mediante l'impiego di

diverse tecnologie, ma le più comunemente utilizzate sono l'*Active Breathing Coordinator* (ABC) ed il *Real-time Position Management* (RPM), che differiscono per come viene realizzata l'interruzione del respiro. L'ABC utilizza, tipicamente, uno spirometro che consente il monitoraggio del flusso d'aria durante il ciclo respiratorio e l'arresto del flusso ad un volume soglia impostato dall'operatore, inducendo la paziente a trattenere il respiro per mantenere tale volume. Le componenti principali di questo dispositivo includono, oltre allo spirometro collegato ad una valvola a palloncino, le clip nasali, le quali garantiscono che la paziente respiri esclusivamente attraverso il dispositivo, e un interruttore di controllo (Figura 10).

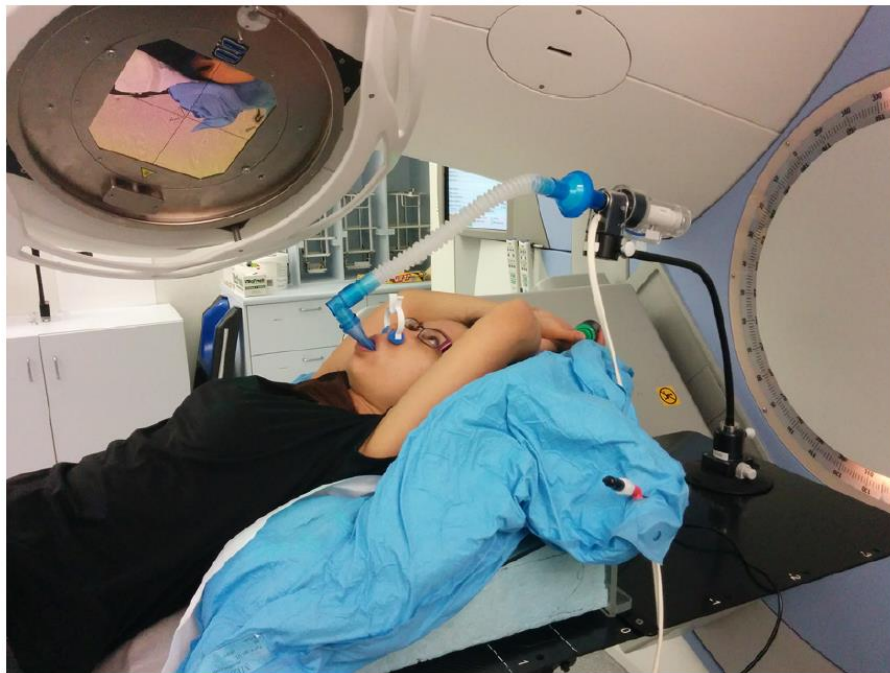


Figura 10 - Funzionamento e componenti principali del dispositivo Active Breathing Coordinator

È importante che, durante l'erogazione della dose, la paziente tenga sempre premuto l'interruttore, il quale va rilasciato solo in caso di emergenza, cioè qualora quest'ultima non riuscisse a trattenere il respiro per il tempo stabilito. Nel momento in cui viene rilasciato l'interruttore, infatti, il sistema consentirà immediatamente la ripresa della normale respirazione, determinando l'interruzione della sessione di trattenimento del respiro. Questo dispositivo consente un ottimo risparmio della dose cardiaca durante il trattamento del

carcinoma mammario del lato sinistro. Tuttavia, la tecnica con trattenimento volontario del respiro, sulla quale ci soffermiamo all'interno di questo elaborato, è associata ad una riduzione dei costi e dei tempi inerenti alla simulazione e alla seduta giornaliera di trattamento, e ad una maggiore facilità di esecuzione sia per la paziente che per l'operatore. Inoltre, nell'era della pandemia COVID-19 ci sono innumerevoli preoccupazioni in merito alla sicurezza nell'utilizzo di tali dispositivi⁴⁷. Questo problema coinvolge particolarmente i pazienti oncologici, i quali sono maggiormente a rischio di avere un decorso più severo e prolungato della patologia e di sviluppare complicanze. Dunque, oltre alle riflessioni appena fatte, come precauzione aggiuntiva durante la pandemia si possono prendere in considerazione alternative valide al sistema dell'ABC. Presso la nostra Unità Operativa di Radioterapia è stato installato il *Real-time Position Management* della *Varian Medical Systems*, progettato per il trattamento di strutture anatomiche la cui posizione risente del movimento legato alla respirazione, compensando il fenomeno dell'*organ motion* intra-frazione. Oltre che per l'irradiazione della mammella con tecnica *breath hold*, può essere utilizzato anche per i trattamenti del distretto toracico e addominale.

Il dispositivo include una telecamera di localizzazione a infrarossi, definita *tracking camera*, montata sulla parete dell'unità di simulazione (Figura 11), e un presidio avente forma cubica, definito *RPM boxe* (Figura 12), che presenta sulla superficie anteriore sei piccole aree riflettenti, rilevate dalla telecamera ad infrarossi.

⁴⁷ Si v. A.J. SONG – G. MANUKIAN – A.K. TAYLOR – P.R. ANNE – N.L. SIMONE, *Concerns for active breathing control (ABC) with Breast Cancer in the era of COVID-19: maximizing infection control while minimizing heart dose* (2020), *Advances in Radiation Oncology*, vol.5, pp. 573-574.



Figura 11 – Tracking camera utilizzata dal sistema RPM Gating di Varian Medical Systems montata sulla parete dell'unità di simulazione

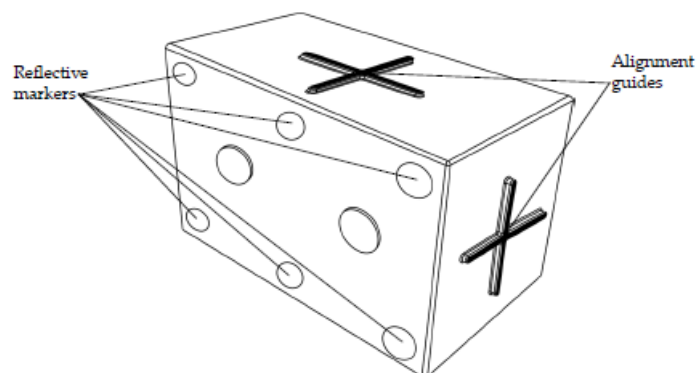
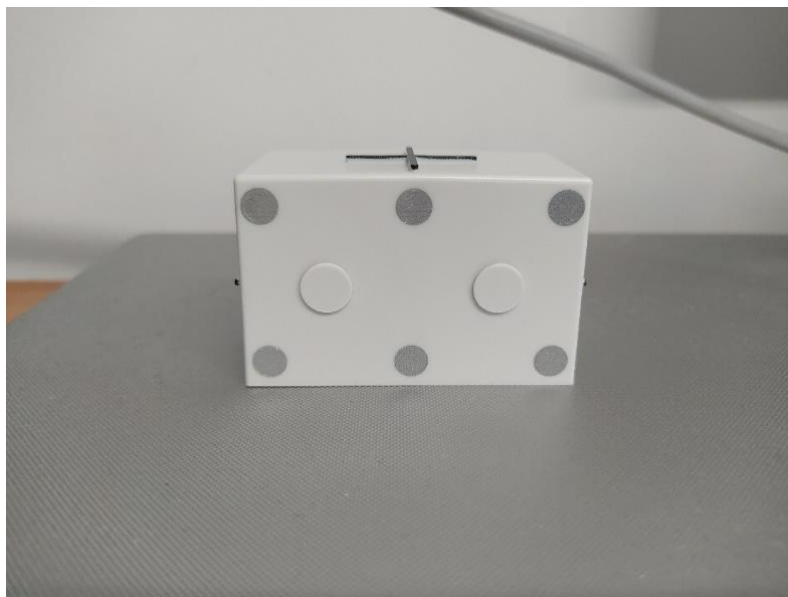


Figura 12 – Rappresentazione delle componenti di un RPM boxe utilizzato in fase di simulazione

Il posizionamento dell'RPM *boxe* varia a seconda del tipo di trattamento, della struttura corporea e delle condizioni cliniche della paziente. Come regola empirica generale può essere posizionato sull'addome superiore, in corrispondenza della linea mediana, tra l'appendice xifoidea e l'ombelico.

La telecamera è dotata di una serie di LED che emettono luce a infrarossi nella direzione in cui è puntata, in questo caso in direzione dei *markers* circolari, i quali riflettono i raggi infrarossi sulla telecamera. I raggi sono riflessi solo quando il cubo, in funzione dei movimenti indotti dal ciclo respiratorio, raggiunge una posizione tale da intercettare la sorgente della luce e sono rilevati dal dispositivo montato sulla parete.

Successivamente, sono inviati ad un *software*, che provvederà a rielaborare tale segnale correlandolo al *pattern* respiratorio della paziente, visualizzabile all'interno di un grafico (Figura 13). Quest'ultimo è costituito da un asse orizzontale, associato al tempo e da un asse verticale, associato al movimento.

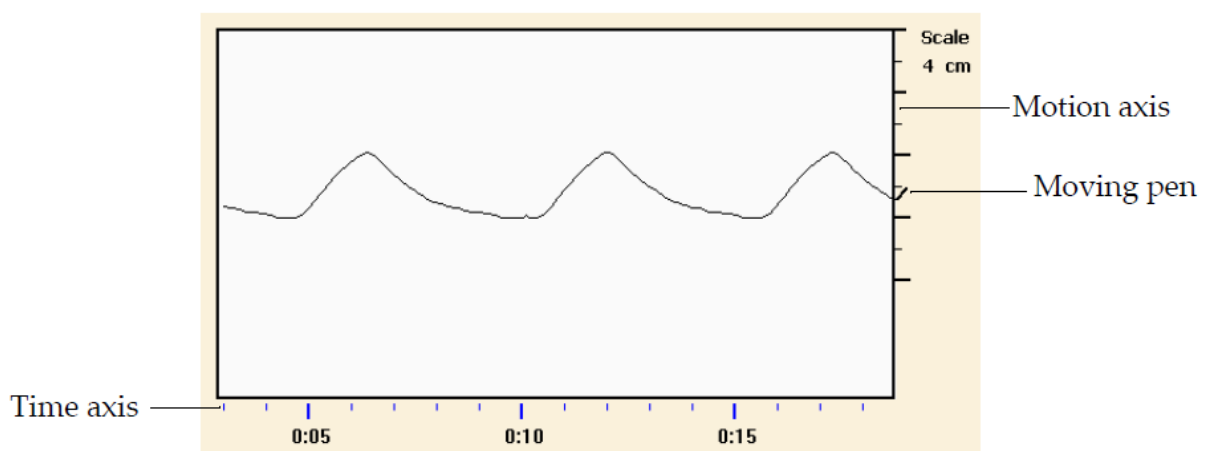


Figura 13 - Grafico del pattern respiratorio della paziente in condizioni di respiro libero

Il grafico consente di registrare, in tempo reale, il tracciato respiratorio della paziente sottoforma di un'onda, che scorre da sinistra verso destra. La penna mobile (*moving pen*), localizzata sul bordo destro del grafico, forma dei picchi e delle depressioni, che consentono di valutare in quale fase del ciclo respiratorio si trova la paziente. Nello specifico, i picchi e le depressioni dell'onda corrispondono rispettivamente alle fasi di inspirazione ed espirazione,

ottenibili mediante l'estensione del movimento dell'RPM *boxe*, il quale segue lo spostamento verticale della regione toracica durante gli atti respiratori (Figura 14).



Figura 14 – Frame inviato dalla tracking camera al software di visualizzazione del sistema RPM

Come si osserva in Figura 15, in condizioni di respiro regolare la traccia respiratoria della paziente è rappresentata dalla successione delle curve appena descritte (1). Successivamente, dopo aver chiesto alla paziente di fare un respiro profondo e trattenerlo, si osserva un repentino incremento della curva verso l'alto (2), che si stabilizza per tutta la durata del trattenimento del respiro (3).

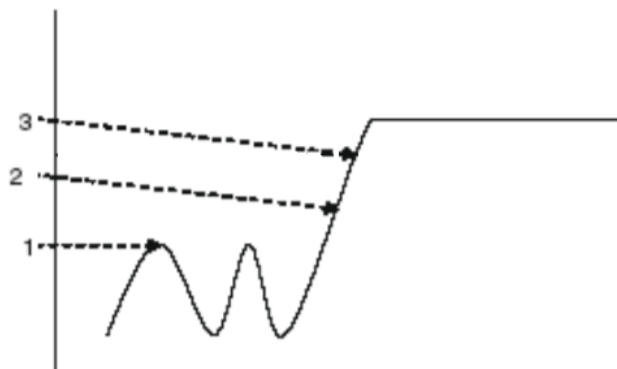


Figura 15 – Raffigurazione del pattern respiratorio della paziente in condizioni di respiro libero, inspirazione profonda e trattenimento del respiro

Una volta cominciata la sessione di monitoraggio è necessario impostare delle soglie, le quali delineano un range spaziale di una determinata fase del respiro,

all'interno del quale viene erogata la terapia e al di fuori del quale l'erogazione viene bloccata automaticamente. La decisione dell'intervallo tiene conto del momento del ciclo respiratorio durante il quale la posizione della lesione è più stabile e si ha un maggior risparmio di dose al cuore, nel nostro caso il momento di inspirazione. La figura 16 mostra un esempio di quanto appena detto. All'interno del grafico sono state individuate due soglie, una inferiore ed una superiore, identificate da due linee orizzontali. La linea arancione rappresenta la soglia inferiore, posizionata immediatamente al di sopra del tracciato respiratorio della paziente in condizioni di respiro libero, mentre la linea blu rappresenta la soglia superiore, che si trova sufficientemente al di sopra della sua massima inspirazione. Lo scanner CT acquisirà le immagini soltanto al superamento della prima soglia.

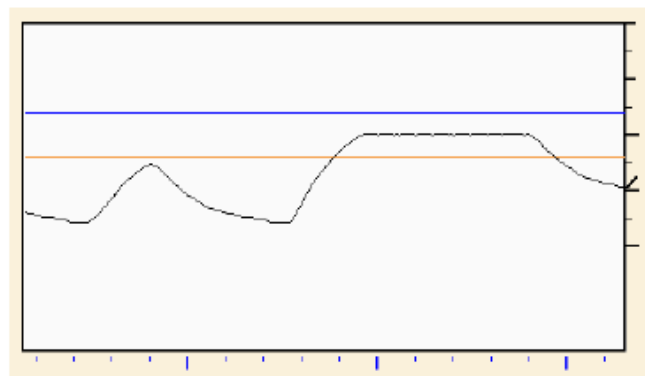


Figura 16 - Utilizzo del sistema RPM che mostra il ciclo respiratorio della paziente: respiro libero, inspirazione profonda e trattenimento del respiro

Per garantire la corretta riproducibilità del posizionamento e della procedura al momento della terapia, vengono realizzati dei disegni puntiformi sulla cute della paziente, successivamente tatuati. Nello specifico vengono posizionati due tatuaggi laterali, che corrispondono all'intersezione dei laser della TC e un tatuaggio sternale, il quale corrisponde alla localizzazione del repere metallico. I tatuaggi sono utilizzati come punto di riferimento per le successive fasi del trattamento radiante, durante le quali la paziente dovrà essere riposizionata nelle stesse condizioni della fase di centraggio. Terminata la procedura di simulazione, tutte le specifiche inerenti al posizionamento, acquisite durante lo

svolgimento delle operazioni appena descritte, vengono riportate nella cartella clinica della paziente e fedelmente riprodotte durante la seduta di trattamento.

2.4. Pianificazione del trattamento e tecniche a confronto: risultati

I dati acquisiti in TC di simulazione vengono trasferiti sul sistema di pianificazione di trattamento *Pinnacle*³. L'attuale standard di cura per il carcinoma mammario in fase precoce è rappresentato dalla radioterapia 3D conformazionale, con l'utilizzo di due fasci contrapposti tangenti alla parete toracica. In caso di coinvolgimento linfonodale regionale si aggiungono uno o più fasci per l'irradiazione delle stazioni linfonodali⁴⁸. Nel nostro caso, al fine di confrontare la distribuzione di dose al target e agli OAR e valutare il reale vantaggio della tecnica DIBH rispetto a quella eseguita a respiro libero, l'elaborazione del piano di trattamento avviene mediante l'utilizzo di campi tangenti sia sulle scansioni TC acquisite a respiro libero, sia su quelle acquisite in ispirazione profonda (Figura 17).

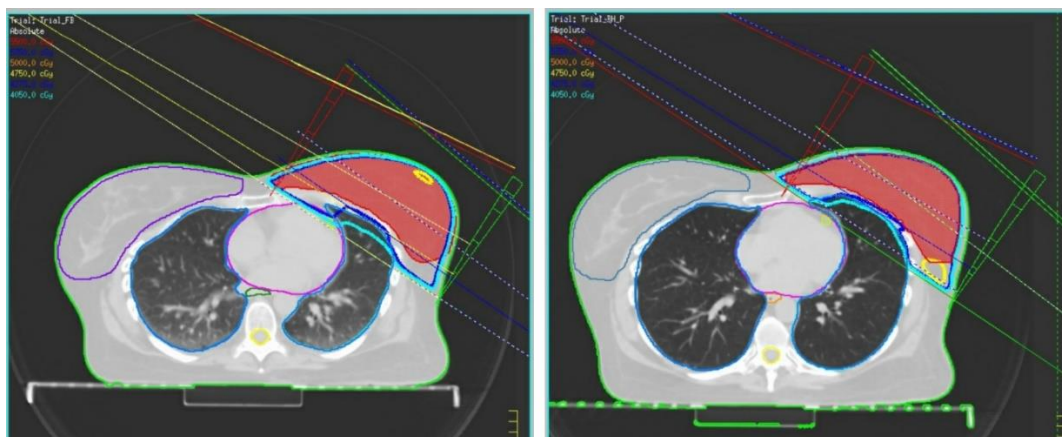


Figura 17 - Immagini assiali TC della mammella acquisite in free breathing e breath hold, campi tangenti opposti alla parete toracica

Ai fini del nostro studio è di grande importanza l'analisi dell'istogramma dose volume o, più brevemente DVH (*Dose-Volume Histogram*), attraverso la quale

⁴⁸ Cfr. F. ZHANG *et al.*, *Dosimetric Evaluation of Different Intensity-Modulated Radiotherapy Techniques for Breast Cancer After Conservative Surgery* (2015), *Technology in Cancer Research & Treatment*, vol.14, pp.515-523.

vengono confrontati i due possibili piani di cura, con lo scopo di scegliere la soluzione ideale per l'ottimizzazione del trattamento radiante.

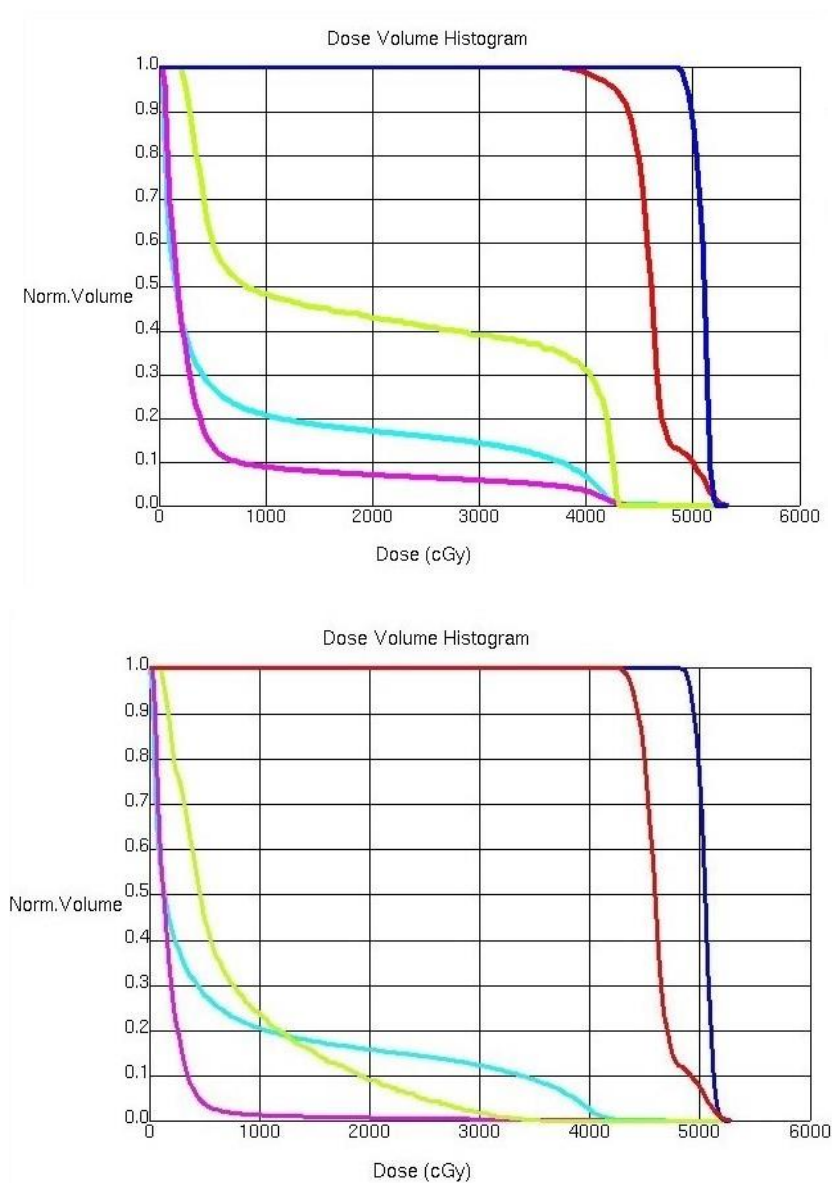


Figura 18 -Confronto tra DVH per un trattamento standard (in alto) e un trattamento in breath hold (in basso)

I DVH riportati in Fig.18 consentono di valutare la distribuzione tridimensionale della dose all'interno di un grafico bidimensionale, sulla cui ascisse è riportata la dose espressa in cGy e sulla cui ordinata è riportato il volume degli organi presenti nel piano, ovvero la mammella, identificata dalla linea rossa e il *boost*, identificato dalla linea blu, che rappresentano i volumi bersaglio. Gli OAR sono, al contrario, rappresentati dal cuore, identificato dalla

linea viola, dalla LADCA, identificata dalla linea verde e dal polmone omolaterale, identificato dalla linea azzurra. È possibile, in tal modo, quantificare in maniera accurata la percentuale di volume delle strutture di interesse che riceve una determinata dose, con la finalità di verificare se viene assicurata la dovuta copertura del target e, allo stesso tempo, se i vincoli di dose imposti per gli OAR vengono rispettati.

Per la comparazione sono stati considerati una serie di parametri, ottenibili mediante i due istogrammi, quali la dose media al cuore ($D_{meanheart}$), all'arteria coronaria discendente anteriore di sinistra ($D_{meanLADCA}$) e al polmone sinistro ($D_{meanleftlung}$), il volume di polmone sinistro che riceve 20 Gy ($V_{20Gylung}$) e la dose massima al cuore ($D_{maxheart}$) e all'arteria coronaria discendente anteriore di sinistra ($D_{maxLADCA}$). I risultati ottenuti sono stati riportati in Tabella 5.

<i>Parametri</i>	<i>FB</i>	<i>DIBH</i>	<i>Riduzione</i>
$D_{meanheart}$	4,6 Gy	1,9 Gy	-59%
$D_{maxheart}$	43,79 Gy	41,23 Gy	-6%
$D_{meanLADCA}$	19,84 Gy	7,51 Gy	-62%
$D_{maxLADCA}$	43,15 Gy	35,48 Gy	-18%
$D_{meanleftlung}$	8,15 Gy	7,47 Gy	-8%
$V_{20Gyleftlung}$	17%	14%	-3%

Tabella 5 - Valutazione dosimetrica del piano ottenuto in FB comparato con il piano ottenuto in DIBH

Le misurazioni dosimetriche dimostrano che i volumi cardiaco, coronarico e polmonare, che ricevono l'irradiazione, si sono notevolmente ridotti con il piano ottenuto in DIBH, rispetto a quello ottenuto in FB. In particolare, la dose cardiaca media è passata da 4.6 Gy in FB a 1.9 Gy in DIBH con una riduzione del 59% e la dose cardiaca massima è passata da 43.79 Gy in FB a 41.23 Gy in DIBH con una riduzione del 6%. La dose media alla LADCA è passata da 19.84

Gy in FB a 7.51 Gy in DIBH, presentando una riduzione statisticamente significativa del 62%. Anche la dose massima è diminuita, passando da 43.15 Gy in FB a 35.48 Gy in DIBH, con una riduzione del 18%. Relativamente al polmone sinistro la dose media è passata da 8.15 Gy in FB a 7.47 Gy in DIBH, con una riduzione dell'8% e, nel contempo, il volume di polmone sinistro che riceve 20 Gy è passato dal 17% in FB al 14% in DIBH.

A scopo dimostrativo, della stessa paziente, vengono mostrate due radiografie digitalmente ricostruite (DRR), generate da scansioni CT di simulazione in FB e in DIBH (Figura 19).

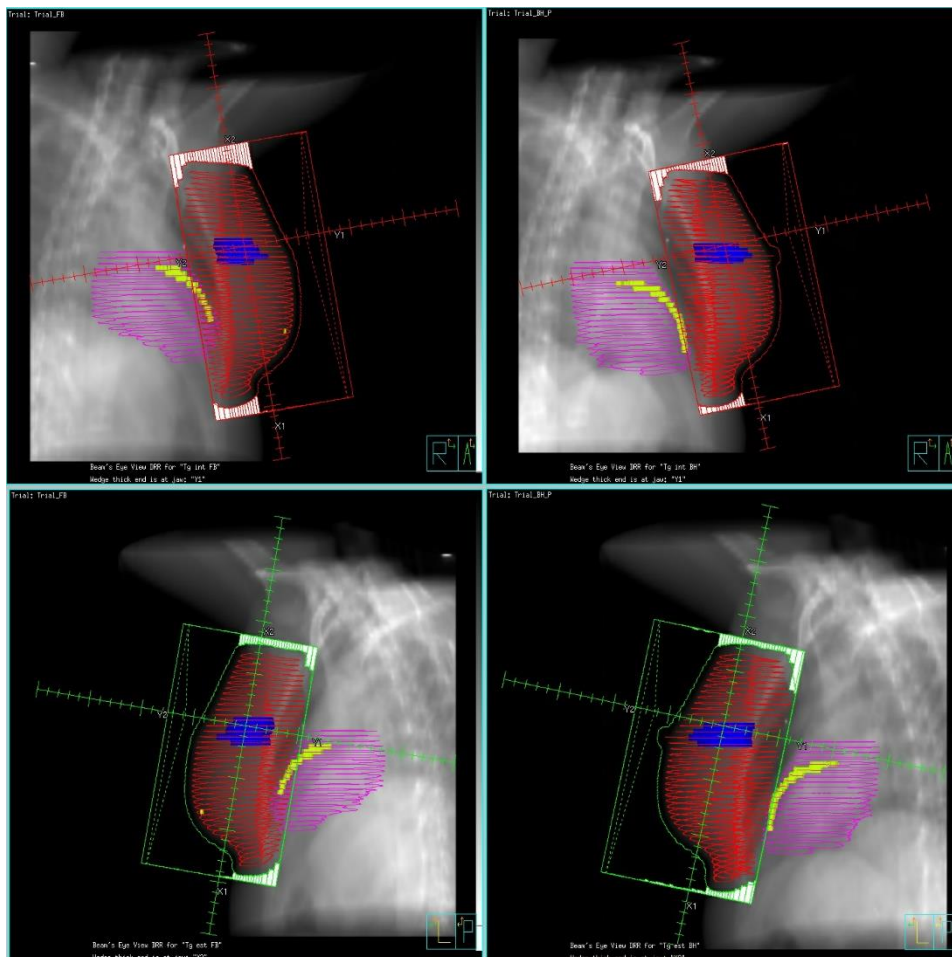


Figura 19 – Radiografie digitalmente ricostruite (DRR) generate da una TC di simulazione a respiro libero (immagini a sin) e a respiro trattenuto (immagini a dx). Piani simulati sulla stessa paziente.

Durante il trattenimento volontario del respiro, l'espansione cavitaria e polmonare, determina lo spostamento della mammella cranio-ventralmente e del cuore caudalmente. Si osserva, dunque, l'esclusione del cuore, contornato

in viola e della LADCA, contornata in giallo, dal bordo posteriore del campo tangente interno, delineato in rosso nelle immagini in alto e del campo tangente esterno, delineato in verde nelle immagini in basso.

È stata esaminata, inoltre, la copertura del target e non sono state rilevate differenze significative tra i due piani di trattamento. In particolare, nel piano in FB il 95% della mammella riceve il 95% della dose di prescrizione, la quale corrisponde a 45 Gy e il 95% del *boost* riceve il 98% della dose di prescrizione, che corrisponde a 50 Gy. Allo stesso modo, nel piano in DIBH il 95% della mammella e del *boost* ricevono rispettivamente il 95% e il 98.2% della dose di prescrizione.

Dunque, dall'analisi dei dati dell'istogramma dose-volume si è evidenziato che tutti i piani di trattamento hanno soddisfatto i criteri di priorità maggiori previsti dal protocollo, in termini di limiti di dose agli organi a rischio e di prescrizione di dose al target terapeutico. Nello specifico, l'utilizzo della tecnica DIBH ha permesso di ottenere una riduzione statisticamente significativa della dose cardiaca, coronarica e polmonare rispetto al trattamento in FB, mantenendo una simile copertura del volume bersaglio.

2.5. Esecuzione del trattamento radiante

Una volta ottimizzato e approvato il piano di cura, la paziente è pronta per l'esecuzione del trattamento radiante. Viene fatta accomodare all'interno del *bunker* e, dopo la rimozione degli indumenti, mediante le specifiche di *set-up* riportate in cartella clinica, viene riprodotto il posizionamento registrato in fase di simulazione. A tal fine, viene utilizzato il presidio di immobilizzazione con il rispettivo valore dell'antiscivolo, stabilito in fase di simulazione, e il sistema di centratura laser presente in sala di trattamento. Quest'ultimo consente di effettuare l'allineamento dei laser a livello dei tatuaggi presenti sulla cute della paziente. Nello specifico, viene allineato prima il laser orizzontale destra-sinistra, poi quello longitudinale cranio-caudale, individuando delle croci. Successivamente viene sistemato il lettino in altezza, lungo l'asse verticale,

tramite l'impiego del telemetro, utilizzato per il posizionamento della distanza fuoco-pelle o DFP. Quest'ultima viene posizionata chiedendo alla paziente di trattenere il respiro. A partire dalla DFP iniziale, se richiesti, vengono effettuati degli spostamenti, mediante movimentazione del lettino in senso longitudinale, laterale o verticale, i quali consentono di ottenere una DFP finale. In tal modo la paziente viene posizionata in corrispondenza dell'isocentro definitivo.

La preparazione termina con il posizionamento dell'RPM *boxe*, riproducendo attentamente le condizioni stabilite in fase di impostazione.



Figura 20 - RPM boxe e rilevatore di raggi infrarossi utilizzati nell'unità di trattamento

La paziente viene, ancora una volta, istruita, incoraggiandola a respirare regolarmente per poi trattenere il respiro al momento richiesto, mediante l'impiego di supporti audio-visivi. Ultimate le procedure di *set-up*, il tecnico sanitario di radiologia medica si sposta in sala comandi, dove viene effettuata la verifica giornaliera del posizionamento pre-terapia. Quest'ultima viene eseguita con un sistema di *on board imaging* (OBI), costituito da un tubo a raggi X montato su un braccio retrattile in un lato del LINAC e, esattamente contrapposto a questo, un sistema di rilevazione di raggi X, composto da detettori al silicio amorfo (*flat panel*). Entrambi sono posizionati esattamente con un angolo di 90° rispetto al fascio di terapia e possono acquisire immagini in tutti gli angoli di rotazione del *gantry*, ruotando all'isocentro. Si effettuano due acquisizioni EPID a respiro corrente, per la verifica del set-up basale e, successivamente, altre due immagini in *Breath Hold*. Una volta effettuato il

matching tra DRR ed EPID, in caso di esito positivo, si procede con il trattamento.

Attraverso il sistema RPM, la macchina erogherà solo nel momento in cui la paziente, inspirando profondamente, sarà capace di portare e mantenere il respiro all'interno della banda preimpostata in fase di simulazione.

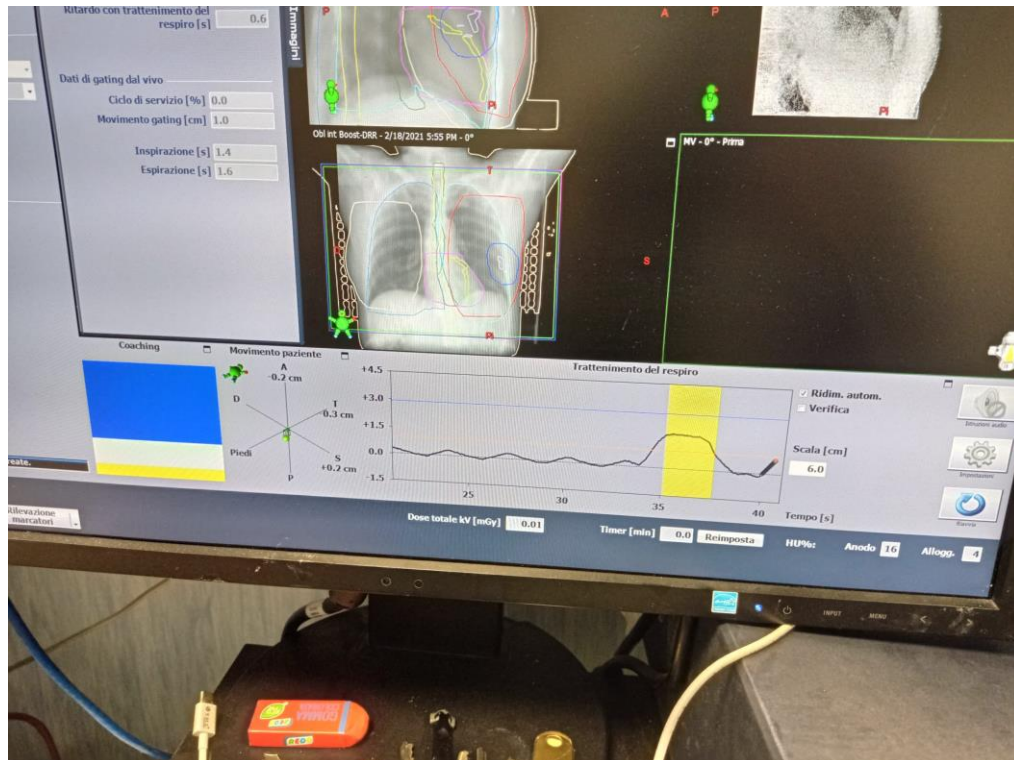


Figura 21 – Pattern respiratorio della paziente al momento del trattamento radiante. La macchina eroga la dose di trattamento solo al superamento della prima soglia (linea arancione). In giallo l'intervallo di tempo in cui è erogata la dose.

3. Tecniche aggiuntive per il risparmio della tossicità cardiaca

In questo studio, per la riduzione della tossicità cardiaca, è stata dimostrata l'efficacia nell'erogazione della RT sincronizzata con le fasi del ciclo respiratorio. Tuttavia, non esiste un unico approccio per la riduzione delle dosi cardiache e polmonari nelle pazienti con carcinoma mammario ma, a seconda del volume di trattamento e della sua localizzazione, altre tecniche possono essere impiegate o combinate alla DIBH. Le tecniche comprendono il posizionamento prono della paziente, la radioterapia ad intensità modulata

(IMRT), la protonterapia (PBT) e le tecniche di irradiazione parziale della mammella (PBI)⁴⁹.

3.1. Posizionamento prono

Recenti evidenze dimostrano un aumento di tossicità polmonare e cardiaca per le pazienti trattate con posizionamento supino e la tendenza delle mammelle voluminose e pendule a dislocare lateralmente, rendendo difficile la riproducibilità della posizione di simulazione. Per tale motivo la tecnica di posizionamento prono è stata valutata come alternativa a quella di posizionamento supino, soprattutto per le pazienti con mammelle voluminose e pendule, al fine di allontanare la ghiandola dalla parete toracica⁵⁰. Si riduce, in questo modo, l'esposizione del volume cardiaco, il quale viene escluso dal campo di trattamento (Figura 22).

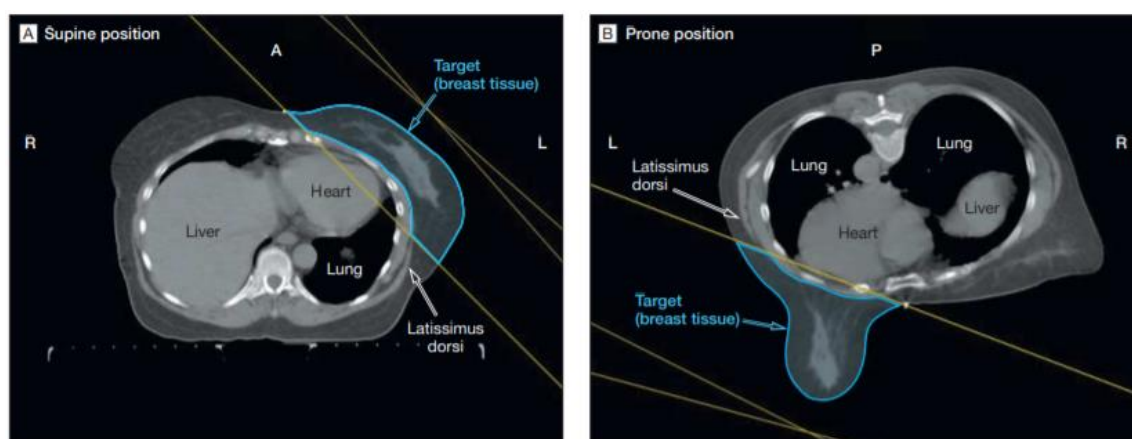


Figura 22 – Confronto tra le due tecniche: posizionamento supino (A) e posizionamento prono (B). Nel primo caso (A) il cuore e il polmone sono inclusi nel campo di irradiazione della mammella, con un conseguente aumento della tossicità cardiaca e polmonare. Nel secondo caso (B), al contrario, si riduce la suddetta tossicità, in quanto cuore e polmone sono esclusi in modo efficace dal campo di irradiazione.

Uno dei maggiori vantaggi proposti da questo tipo di posizionamento, inoltre, è la limitazione del movimento intra-frazione, dovuta alla riduzione

⁴⁹ Si v. M.N. DUMA *et al.*, *Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO)*, 2019, *Strahlentherapie und Onkologie*, vol.195, pp.861-871.

⁵⁰ Cfr. C. BERGOM – A. CURREY – N. DESAI – A. TAI – J.B.STRAUSS, *op. cit.*, vol.8, pp.1-10.

dell'escursione respiratoria⁵¹. Ciò determina una dose inferiore per il cuore e i polmoni, e una minore tossicità.

Dunque, la RT mammaria in posizione prona rispetto alla supina standard si traduce in un controllo di malattia a lungo termine simile, con un profilo di tossicità favorevole. Tuttavia, i dati degli studi randomizzati che confrontano queste due tecniche mostrano che quella del posizionamento prono presenta una riproducibilità inferiore rispetto a quella in posizione supina, ad oggi maggiormente consolidata.

3.2. Radioterapia ad intensità modulata (IMRT)

La radioterapia ad intensità modulata (IMRT) è diventata lo standard di cura nella gestione dei tumori prostatici e dei tumori del distretto testa-collo⁵². Negli ultimi 15 anni le tecniche di IMRT sono state introdotte anche nel trattamento del carcinoma mammario, in particolare del lato sinistro, con l'intento di migliorare la copertura del target e l'omogeneità della dose⁵³. I dati dosimetrici mostrano un miglioramento significativo nella riduzione delle alte dosi al cuore rispetto alla 3D-CRT sia nel trattamento della sola mammella sia in presenza di linfonodi locoregionali⁵⁴. Inoltre la IMRT può ridurre ulteriormente la dose a cuore e polmoni se associata ad altre tecniche di risparmio della tossicità. Tuttavia, i vantaggi della IMRT rispetto allo standard 3D-CRT sono stati discussi in diversi studi, con risultati contrastanti. Alcuni di essi, infatti, dimostrano che la IMRT non può essere sempre raccomandata per ridurre gli effetti collaterali, ma è utile in pazienti selezionate. L'aumento dell'omogeneità nella copertura del target produce, infatti, un ampliamento della distribuzione

⁵¹ Cfr. M.N. DUMA *et al.*, *op. cit.*, vol.195, pp.861-871.

⁵² Si v. C. SHAH *et al.*, *op. cit.*, vol.112, pp. 9-16.

⁵³ Una migliore omogeneità della dose con l'IMRT riduce l'incidenza di tossicità tardiva nel trattamento del carcinoma mammario. Cfr. M.B MUKESH *et al.*, *Randomized controlled trial of intensity- modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis* (2013), *Journal of Clinical Oncology*, vol.31, pp.4488-95.

⁵⁴ Si v. C. SHAH *et al.*, *op. cit.*, vol.112, pp. 9-16.

delle basse dosi per gli organi sani circostanti, con il rischio di un possibile aumento delle sequele cardiopolmonari e di tumori secondari⁵⁵.

3.3. Protonterapia (PBT)

In precedenza, l'impiego della protonterapia era indicato nel trattamento di neoplasie relativamente rare, tra le quali tumori oculari, del sistema nervoso centrale e della base cranica, seguiti dalla sua applicazione nel trattamento dei tumori pediatrici. Negli ultimi anni, essendo la terapia protonica diventata più facilmente disponibile nei principali centri oncologici, si è esteso il suo utilizzo per tumori epidemiologicamente più frequenti. Tra questi, i tumori del distretto cervico-cefalico, gastrointestinale e toracico, in particolare il carcinoma mammario. Nel trattamento delle neoplasie della mammella, i protoni si sono dimostrati in grado di ottenere una copertura omogenea del target senza l'esposizione degli organi circostanti a basse dosi di radiazione. Questo tipo di trattamento presenta grandi vantaggi in termini di selettività ed efficacia ed ha un eccellente potenziale nel minimizzare il rischio di eventi cardiaci, mantenendo la dose media al cuore ≤ 1 Gy. Tuttavia, alla luce dei limitati dati disponibili e dei costi elevati associati al trattamento, la terapia protonica nelle neoplasie della mammella per la riduzione della dose cardiaca, dovrebbe essere considerata solamente all'interno di specifici protocolli dedicati. Si tratta, infatti, di una tecnica ancora emergente, che richiede studi approfonditi per identificare il sottogruppo di pazienti più adatto, per le quali la PTB può tradursi clinicamente in una significativa differenza rispetto all'utilizzo dei fotoni. A tal proposito, pazienti con carcinoma mammario sinistro o bilaterale e con caratteristiche anatomiche complesse, possono avere maggiori probabilità di beneficiare di questo approccio⁵⁶ (Figura 23).

⁵⁵ Cfr. F. ZHANG *et al.*, *op. cit.*, vol.14, pp.515-523, spec. p.521.

⁵⁶ Si v. K.S. CORBIN – R.W. MUTTER, *Proton therapy for breast cancer: progress & pitfalls* (2018), *Breast Cancer Management*, vol.7, pp. 1758-1931

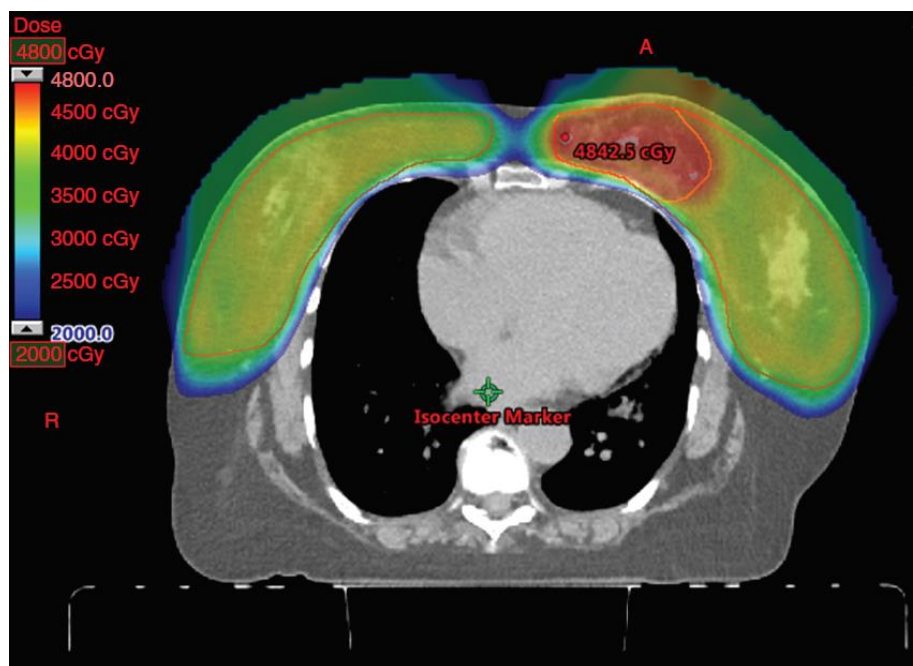


Figura 23 – Trattamento di una paziente con carcinoma mammario bilaterale, tramite irradiazione protonica dell'intera mammella e un boost a sinistra, nella cavità chirurgica. Si osserva un'eccellente copertura del bersaglio, con un'esposizione minima a cuore e polmoni, nonostante la complessità dei rapporti anatomici.

3.4. Irradiazione parziale della mammella (PBI)

Le nuove considerazioni riguardanti la storia naturale della neoplasia mammaria hanno portato a un'evoluzione della sua gestione chirurgica, radioterapica e sistemica in modi notevolmente profondi, determinando un inequivocabile miglioramento dei risultati. Negli anni '80 diversi studi hanno dimostrato che la chirurgia conservativa, seguita dalla radioterapia dell'intera mammella (WBI), determinano un'efficacia equivalente, una migliore qualità di vita e migliori risultati psico-sociali rispetto alla mastectomia⁵⁷. Come tale, la terapia conservativa è diventata l'opzione di trattamento standard per la neoplasia mammaria in stadio iniziale. Tuttavia, non tutte le pazienti candidate al trattamento radiante necessitano dell'irradiazione completa della mammella. A tal proposito, i dati suggeriscono che dopo chirurgia conservativa, la maggior parte delle recidive si verificherà in prossimità della cavità chirurgica stessa⁵⁸.

⁵⁷ Si v. *supra*, Cap. I, § 1.3.

⁵⁸ Si v. J.T. HEPEL – D.E. WAZER, *Partial Breast Irradiation Is the Preferred Standard of Care for a Majority of Women With Early-Stage Breast Cancer* (2020), *Journal of Clinical Oncology*, vol.38, pp.2268-72.

In riconoscimento di questi risultati è emerso il concetto di irradiazione parziale della mammella (PBI), che rappresenta un'opzione terapeutica alternativa a quella convenzionale. È utilizzata in casi selezionati che prevedono il trattamento del carcinoma mammario in stadio iniziale con tassi di sopravvivenza a lungo termine del 90% o superiori. Di conseguenza, ridurre al minimo la dose e la futura morbilità cardiaca in queste pazienti rimane una preoccupazione significativa. Attualmente, i diversi studi dimostrano l'efficacia clinica della tecnica, mediante dati randomizzati, prospettici e retrospettivi, che confermano un eccellente controllo locale della malattia e una migliore cosmesi con effetti collaterali comparabili o ridotti rispetto alla WBI. Trattando solo la cavità chirurgica con adeguato margine, infatti, il volume irradiato viene ridotto e la distanza del cuore dal volume target aumenta⁵⁹.

Questo tipo di trattamento può essere erogato utilizzando differenti tecniche, come la radioterapia a fasci esterni (EBRT), la brachiterapia (BT) e la radioterapia intraoperatoria (IORT/IEORT). Gli schemi di frazionamento comunemente accettati possono includere 38 Gy in 10 frazioni per la radioterapia a fasci esterni, 34 Gy in 10 frazioni per la brachiterapia o 20-21 Gy in una singola frazione, attraverso la radioterapia intraoperatoria⁶⁰. Inoltre la combinazione di più tecniche (PBI in posizione prona/ PBI IMRT) può contribuire a un'ulteriore riduzione dell'esposizione cardiaca alla radiazione. Oltre ai vantaggi appena descritti, la possibilità di effettuare il trattamento radiante in tempi ridotti evita alla paziente il disagio fisico e psicologico e l'impatto socio-economico di un trattamento continuo⁶¹.

⁵⁹ Si v. C. SHAH *et al.*, *op. cit.*, vol.112, pp.9-16, spec. p. 13.

⁶⁰ Si v. T. FORSTER – C.V.K. KOHLER – J. DEBUS – J.H. RIEBER, *Accelerated Partial Breast Irradiation: A New Standard of Care?* (2020), *Breast Care*, vol.15, pp.136-147, spec. p. 137.

⁶¹ Cfr. A.J. STEWART – A.J. KHAN – P.M. DEVLIN, *Partial breast irradiation: a review of techniques and indications* (2010), *The British Journal of Radiology*, vol.83, pp.369–378.

CONCLUSIONI

Il miglioramento dei risultati, in termini di sopravvivenza a lungo termine, nel trattamento radioterapico del carcinoma mammario ha posto una maggiore attenzione sugli effetti collaterali tardivi associati al trattamento.

All'esito di questo studio è doveroso trarre alcune riflessioni conclusive sulle tecniche contemporanee disponibili per il risparmio della tossicità cardiaca.

Le attuali opzioni includono la RT sincronizzata con le fasi del ciclo respiratorio, il posizionamento prono della paziente, progressi tecnologici rappresentati dalla radioterapia ad intensità modulata o la terapia con fasci di protoni e tecniche che trattano un volume più contenuto attorno alla cavità della nodulesctomia, come l'irradiazione parziale della mammella o la radioterapia intraoperatoria.

Dunque, non esiste un unico approccio nella riduzione delle dosi cardiache ma tutte le diverse opzioni hanno particolari vantaggi e svantaggi, i quali dipendono dalle caratteristiche specifiche della paziente, e possono essere, a seconda dei casi, utilizzate in maniera combinata.

In tempi recenti i dati più lampanti ci sono pervenuti sulla tecnica DIBH. Il nostro studio conferma l'efficacia di questa tecnica, attraverso l'utilizzo del sistema *Real-Time Position Management*, con buona integrazione di quest'ultimo al *True Beam* della *Varian Medical Systems*.

L'utilizzo di tale sistema in pazienti con carcinoma mammario del lato sinistro ha dimostrato di essere ben tollerato e facilmente riproducibile nella maggioranza dei casi, previo *training* accurato della paziente.

Il dispositivo RPM sembra permettere un buon controllo dell'*organ motion* intra-frazione, consentendo una significativa riduzione degli artefatti dovuti al movimento in fase di acquisizione delle immagini ed una migliore definizione del target e degli OAR in fase di pianificazione.

In base alla nostra analisi preliminare, l'impiego della tecnica DIBH con dispositivo RPM garantisce un maggior risparmio di dose ai tessuti sani

circostanti, in particolare al cuore e ai polmoni, mantenendo, allo stesso tempo, la copertura del target.

Dunque, è correlato ad un complessivo miglioramento del trattamento radiante in pazienti affette da carcinoma mammario a fronte di un piccolo aumento del carico di lavoro del tecnico sanitario di radiologia medica, il quale è coinvolto nelle procedure di *training*, dell'utilizzo del sistema durante la TC di simulazione e del trattamento all'acceleratore lineare.

BIBLIOGRAFIA

ARISTEI C. – LEONARDI C. – STRACCI F. – PALUMBO I. – LUINI A. – VIALE G. – CRISTALLINI E.G. – CAVALIERE A. – ORECCHIA R., *Risk factors for relapse after conservative treatment in T1-T2 breast cancer with one to three positive axillary nodes: results of an observational study*, in *Annals of Oncology*, n.4/2011.

BALDUCCI M. – CELLINI F. – CORNACCHIONE P. – D'ANGELILLO R.M. – MATTIUCCI G.C. – PASINI D. (a cura di), *Elementi di radioterapia oncologica. Manuale per Tecnici Sanitari di Radiologia Medica*, Roma, Società Editrice Universo, 2013.

BARTLETT F.R. – COLGAN R.M. – DONOVAN E.M. – CARR K. – LANDEG S. – CLEMENTS N. – MCNAIR H.A. – LOCKE I. – EVANS P.M. – HAVILAND J.S. – YARNOLD J.R. – KIRBY A.M., *Voluntary breath-hold technique for reducing heart dose in left breast radiotherapy*, in *Journal of Visualized Experiments*, n.89/2014.

BERGOM C. – CURREY A. – DESAI N. – TAI A. – STRAUSS J.B., *Deep Inspiration Breath Hold: techniques and advantages for cardiac sparing during breast cancer irradiation*, in *Frontiers in Oncology*, n.8/2018.

CHANG C.S. – CHEN C.H. – LIU K.C. – HO C.S. – CHEN M.F., *Selection of patients with left breast cancer for IMRT with deep inspiration breath-hold technique*, in *Journal of Radiation Research*, n.3/2020.

CORBIN K.S. – MUTTER R.W., *Proton therapy for breast cancer: progress & pitfalls*, in *Breast Cancer Management*, n.1/2018.

DARBY S.C. – EWERTZ M. – MCGALE P. – BENNET A.M. – BLOM-GOLDMAN U. – BRONNUM D. – CORREA C. – CUTTER D. – GAGLIARDI G. – GIGANTE B. – JENSEN M.B. – NISBET A. – PETO R. – RAHIMI K. – TAYLOR C. – HALL P., *Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer*, in *The New England Journal of Medicine*, n.11/2013.

DUMA M.N. – BAUMANN R. – BUDACH W. – DUNST J. – FEYER P. – FIETKAU R. – HAASE W. – HARMS W. – HEHR T. – KRUG D. – PIROTH M.D. – SEDLMAYER F. – SOUCHON R. – SAUER R., *Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO)*, in *Strahlentherapie und Onkologie*, n.195/2019.

FAGGIONI L. – PAOLOCCHI F. – NERI E. (a cura di), *Elementi di tomografia computerizzata*, Milano, Springer, 2010.

FORSTER T. – KOHLER C.V.K. – DEBUS J. – HORNER-RIEBER J., *Accelerated partial breast irradiation: a new standard of care?* in *Breast Care*, n.2/2020.

GARIBALDI C. – JERECZEK-FOSSA B.A. – MARVASO G. – DICUONZO S. – ROJAS D.P. – CATTANI F. – STARZYNSKA A. – CIARDO D. – SURGO A. – LEONARDI M.C. – RICOTTI R., *Recent advances in radiation oncology*, in *Ecancermedalscience*, n.785/2017.

GORI S. (a cura di), *Il carcinoma della mammella*, Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2018.

HALPERIN E.C. – WAZER D.E. – PEREZ C.A. – BRADY L.W., *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2018.

HEPEL J.T. – WAZER D.E., *Partial breast irradiation is the preferred standard of care for a majority of women with early-stage breast cancer*, in *Journal of Clinical Oncology*, n.20/2020.

KOCHER M. – SOFFIETTI R. – ABACIOGLU U. – VILLÀ S. – FAUCHON F. – FARISELLI B.G.B. – TZUK-SHINA T. – KORTMANN R. – CARRIE C. – HASSEL M.B. – KOURI M. – VALEINIS E. – BERGE D. – COLLETTE S. – COLLETTE L. – MUELLER R.P., *Adjuvant whole brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study*, in *Journal of Clinical Oncology*, n.2/2011.

KOLE A.J. – KOLE L. – MORAN M.S., *Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions*, in *Breast Cancer – Targets and Therapy*, vol.9/2017.

KOULOURIS N.G. – DIMITROULIS I., *Structure and function of the respiratory muscles* (2001), in *Pneumon*, n.2/2001.

LAI J. – HU S. – LUO Y. – ZHENG R. – ZHU Q. – CHEN P. – CHI B. – ZHANG Y. – ZHONG F. – LONG X., *Meta-analysis of deep inspiration breath hold (DIBH) versus free breathing (FB) in postoperative radiotherapy for left-side breast cancer*, in *Breast Cancer*, n.2/2020.

LATTY D. – STUART K.E. – WANG W. – AHERN V., *Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer*, in *Journal of Medical Radiation Sciences*, n.1/2015.

LEVITT S.H. – PURDY J.A. – PEREZ C.A. – VIJAYAKUMAR S., *Technical Basis of Radiation Therapy, Practical Clinical Applications*, Berlino, Springer, 2006.

MACAUDA C. – INFUSINO E. – MICCOLIS D. – MONTAGNOLI A. – DIONISI C., *Tecniche di breath hold a confronto nel trattamento del carcinoma mammario*, in *Journal of Biomedical practitioners*, n.1/2018.

MEATTINI I. – GUENZI M. – FOZZA A. – VIDALI C. – ROVEA P. – MEACCI F. – LIVI L., *Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with*

adjuvant radiotherapy for breast cancer, in *Breast Cancer – Targets and Therapy*, n.1/2016.

MUKESH M.B. – BARNETT G.C. – WILKINSON J.S. – MOODY A.M. – WILSON C. – DORLING L. – CHAN WAH HAK C. – QIAN W. – TWYMAN N. – BURNET N.G. – WISHART G.C. – COLES C.E., *Randomized controlled trial of intensity- modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis*, in *Journal of Clinical Oncology*, n.36/2013.

NAVARRIA P. – DE ROSE F. – ASCOLESE A.M., *SBRT for lung oligometastases: who is the perfect candidate?*, in *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, n.6/2015.

NICHOLS E.M. – MODIRI A. – MOHINDRA P., *Cardiotoxicity and radiation therapy: a review of clinical impact in breast and thoracic malignancies (2020)*, in *Applied Radiation Oncology*, n.1/2020.

NOGUCHI M. – NAKANO Y. – NOGUCHI M. – OHNO Y. – KOSAKA T., *Local therapy and survival in breast cancer with distant metastases*, in *Journal of Surgical Oncology*, n.1/2012.

OFFERSEN B.V. – BOERSMA L.J. – KIRKOVE C. – HOL S. – AZNAR M.C. – SOLA A.B. – KIROVA Y.M. – PIGNOL J.P. – REMOUCHAMPS V. – VERHOEVEN K. – WELTENS C. – ARENAS M. – GABRYS D. – KOPEK N. – KRAUSE M. – LUNDSTEDT D. – MARINKO T. – MONTERO A. – YARNOLD J. – POORTMANS P., *ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer*, in *Radiotherapy and Oncology*, n.1/2015.

OONSIRI P. – WISETRINTHONG M. – CHITNOK M. – SAKSORNCHAI K. – SURIYAPEE S., *An effective patient training for deep inspiration breath hold technique of left-sided breast on computed tomography simulation procedure at King Chulalongkorn Memorial Hospital*, in *Radiation Oncology Journal*, n.3/2019.

RIPAMONTI C. – TRIPPA F. – BARONE G. – MARANZANO E., *Prevention and Treatment of Bone Metastases in Breast Cancer*, in *Journal of Clinical Medicine*, n.3/2013.

SCORSETTI M. – FRANCESCHINI D. – DE ROSE F. – COMITO T. – FRANZESE C. – MASCI G. – TORRISI R. – VIGANÒ L. – TORZILLI G., *The role of SBRT in oligometastatic patients with liver metastases from breast cancer*, in *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, n.2/2017.

SECO J. – SHARP G.C. – WU Z. – GIERGA D. – BUETTNER F. – PAGANETTI H., *Dosimetric impact of motion in free-breathing and gated lung radiotherapy: a 4D Monte Carlo study of intrafraction and interfraction effects*, in *Medical Physics*, n.1/2008.

SHAH C. – BADIYAN S. – BERRY S. – KHAN A.J. – GOYAL S. – SCHULTE K. – NANAVATI A. – LYNCH M. – VICINI F.A., *Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy*, in *Radiotherapy and Oncology*, n.1/2014.

SONG A.J. – MANUKIAN G. – TAYLOR A.K. – ANNE P.R. – SIMONE N.L., *Concerns for active breathing control (ABC) with Breast Cancer in the era of COVID-19: maximizing infection control while minimizing heart dose*, in *Advances in Radiation Oncology*, n.4/2020.

STEWART A.J. – KHAN A.J. – DEVLIN P.M., *Partial breast irradiation: a review of techniques and indications*, in *The British Journal of Radiology*, n.989/2010.

TRUONG P.T. – OLIVOTTO I.A. – WHELAN T.J. – LEVINE M., *Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer:16. Locoregional postmastectomy radiotherapy*, in *Canadian Medical Association Journal*, n.8/2004.

VAN HERK M., *Errors and margins in radiotherapy*, in *Seminars in Radiation Oncology*, n.1/2004.

ZHANG F. – WHANG Y. – XU W. – JIANG H. – LIU Q. – GAO J. – YAO B. – HOU J. – HE H., *Dosimetric Evaluation of Different Intensity-Modulated Radiotherapy Techniques for Breast Cancer After Conservative Surgery*, in *Technology in Cancer Research & Treatment*, n.5/2015.