

LA UOC DI RADIOTERAPIA DELL'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA DI VERONA ALL'AVANGUARDIA NEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIA MAMMARIE

Il cancro della mammella è la causa più comune di mortalità cancro-correlata nel sesso femminile e colpisce più frequentemente le donne in post-menopausa di età superiore a 50 anni.

La sopravvivenza a 5 anni è in moderato e costante aumento da molti anni grazie all'anticipazione diagnostica (screening precoci) e al miglioramento delle terapie.

La **Radioterapia (RT)** rappresenta una componente fondamentale nell'approccio terapeutico multimodale del trattamento del carcinoma mammario. Viene generalmente erogata dopo l'asportazione chirurgica della neoplasia che rappresenta, nella maggior parte dei casi, il primo passo terapeutico. L'obiettivo principale del trattamento radiante è infatti quello di ridurre il rischio di recidiva loco-regionale nella mammella operata. La RT viene effettuata mediante somministrazioni di radiazioni ionizzanti che possono essere erogate sul corpo mammario, dopo intervento chirurgico conservativo di tumorectomia o quadrantectomia, oppure sulla parete toracica nelle pazienti sottoposte ad asportazione di tutta la mammella (mastectomia) e che presentano particolari fattori di rischio. In pazienti selezionate, sulle base di caratteristiche cliniche e istopatologiche della malattia, la RT può essere erogata anche sulle stazioni linfonodali regionali.

Le Tecniche di Radioterapia di cui dispone la UOC di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona sono le seguenti:

- **Radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT)**, che utilizza fasci di radiazioni conformati e adattati alla forma del volume bersaglio, che consente non solo di erogare una maggiore dose alla massa tumorale, ma anche un maggior risparmio delle strutture sane ad essa contigue.
- **Radioterapia ad intensità modulata (IMRT)** è una avanzata forma di RT conformazionale che permette di modulare l'intensità della dose durante il trattamento irradiando con grande precisione anche volumi bersaglio di forma complessa e/o localizzati in stretta prossimità di strutture critiche.
- **VMAT**: è una sofisticata tecnica radioterapica che consente all'acceleratore lineare, ovvero all'apparecchiatura usata per effettuare le radioterapie, di erogare la dose in modo sempre più conformato al bersaglio neoplastico risparmiando quanto più possibile agli organi sani e offrendo nel contempo la possibilità di erogare dosi più alte al tumore.

Con questa tecnica il trattamento viene erogato in modo dinamico, cioè con la sorgente di radiazione in movimento durante l'erogazione, in tempi molto brevi. L'acceleratore eroga fasci modulati secondo archi, in grado di focalizzare con precisione millimetrica la massima dose sul volume tumorale da trattare colpendolo da molteplici angolazioni.

Il nostro centro dispone inoltre delle più sofisticate e recenti tecnologie per il trattamento dei tumori:



ELICOIDALE: è una moderna Radioterapia a fasci esterni, che unisce la tecnologia di irradiazione ad intensità modulata (IMRT) con la tecnica della Tomografia Computerizzata (TCspirale).

L'apparecchiatura per la Tomoterapia è costituita da un rilevatore TC accoppiato ad un Acceleratore Lineare. Durante il trattamento la fonte radiogena ruota in sincronia con i movimenti longitudinali continui del lettino, creando un fascio ad intensità modulata con andamento elicoidale, che è conformato trami-

te un collimatore multilamellare. La stessa macchina si utilizza prima di ogni seduta di terapia per acquisire le immagini TAC necessarie per verificare con precisione la posizione del tumore e degli organi a rischio e, se necessario, di aggiustare automaticamente la posizione del paziente al fine di garantire le condizioni ottimali per la successiva irradiazione. Rispetto ai trattamenti convenzionali (conformazionali 3D o con IMRT seriale) la Tomoterapia permette un'irradiazione molto più selettiva del tumore e un elevato risparmio dei tessuti sani anche in presenza di bersagli estremamente complessi.



TRUEBEAM: è un acceleratore lineare avanzato integrato per la radioterapia e per la radiochirurgia guidate dalle immagini. Si tratta di un moderno Acceleratore Lineare che grazie alla tecnologia definita "FlatteningFilter Free" consente di ridurre il tempo di trattamento e di erogare dosi elevate ai target in tempi brevissimi. Il TrueBeam permette un ampio spettro di modalità di trattamento tra cui la radioterapia ad intensità modulata (IMRT), la radioterapia stereotassica (SBRT) e la radioterapia RapidArc®.

Il nostro acceleratore TrueBeam è dotato di numerosi accessori per il controllo del respiro utili per trattare i tumori localizzati alla mammella sinistra. Tali tecniche, effettuando trattamenti opportunamente sincronizzati con il ciclo respiratorio (**4D Radiotherapy**), permettono di risparmiare gli organi sani e soprattutto il cuore, che a causa della sua vicinanza con il target potrebbe essere esposto a radiazioni indesiderate. Infatti, secondo studi effettuati su parecchie decine di migliaia di pazienti irradiate nel corso degli ultimi 40 anni, questa dose indesiderata di radiazioni al cuore determinerebbe un aumento degli eventi ischemici nelle pazienti affette da cancro al seno. Recenti evidenze cliniche suggeriscono inoltre che non esiste una dose soglia al di sotto della quale gli effetti cardiaci tardivi della radioterapia non si verificano, rendendo particolarmente importante l'utilizzo di tecniche radioterapiche che minimizzano la dose di RT al tessuto cardiaco, senza compromettere l'ottimale irradiazione del tessuto mammario. **La priorità attuale della radioterapia del carcinoma della mammella è dunque quella di ridurre le dosi al cuore, senza compromettere gli ottimi risultati clinici del trattamento radiante postoperatorio.**

Per minimizzare il rischio di cardiotossicità e monitorare il movimento del target intra-frazione i sistemi a disposizione delle pazienti presso la UOC di Radioterapia dell'AOUI di Verona sono:

1. Il monitoring radiologico che permette di valutare in real-time la posizione della paziente durante il trattamento, ed effettuare correzione della stessa attraverso la movimentazione del lettino a sei gradi di libertà grazie all'integrazione del sistema ExacTrac X-Ray con l'acceleratore TrueBeam.

2. Il Gating respiratorio che attraverso il sistema RPM, ha il vantaggio di erogare la dose alla paziente solo quando il respiro viene mantenuto all'interno di un range pre-impostato.

3. Il VisionRT è un sistema ottico di riconoscimento della superficie del paziente che consente una verifica del posizionamento in modo rapido senza l'uso di radiazioni ionizzanti. Utilizzando un sistema di telecamere 3D, VisionRT ricostruisce la superficie cutanea e la confronta con la posizione ideale con precisione submillimetrica. VisionRT può permettere automaticamente che il sistema di somministrazione del trattamento interrompa l'erogazione se il bersaglio esce dalla posizione desiderata.

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT O IOERT): La IORT è una particolare tecnica di irradiazione che permette di erogare una dose unica di radiazioni direttamente sul letto tumorale subito dopo l'asportazione del tumore, nel corso dell'intervento chirurgico conservativo. E' somministrata, in una unica seduta come boost, associata a trattamento RT esterno, oppure come trattamento radioterapico esclusivo. Viene riservata alle pazienti con particolari caratteristiche cliniche ed istopatologiche in accordo alle più recenti linee guida sulla irradiazione parziale della mammella (APBI).

Per la peculiare modalità di erogazione, per la tipologia di radiazioni impiegate (elettroni) e per la possibilità di schermare il fascio di elettroni mediante posizionamento di un disco posto a contatto con la parete toracica, il rischio di tossicità polmonare e cardiaca di questo trattamento è praticamente nullo.

Per effettuare la IORT, la nostra UOC dispone di un acceleratore dedicato (MOBETRON) posto direttamente in sala operatoria.

La IORT prevede dunque un'unica seduta di radioterapia, che avviene intraoperatoriamente, della durata di pochi minuti nel corso della procedura chirurgica.

Al termine del trattamento, l'applicatore e la sorgente di radiazioni vengono rimossi ed il chirurgo procede alla sutura della breccia operatoria.

Evoluzione della IORT

Il percorso che ha portato alla progettazione e all'impiego di questa metodica per il tumore al seno si basa sui risultati di diversi studi, riguardanti ampie casistiche di terapia conservativa, che hanno evidenziato come l'80% delle recidive locali si verifica nella sede del tumore primitivo asportato. Si è quindi pensato che non fosse sempre necessario, dopo un intervento di chirurgia conservativa, eseguire la radioterapia post-operatoria convenzionale sull'intera ghiandola mammaria, ma che potesse essere sufficiente trattare solo la zona in cui si era sviluppato il

tumore. Da qui l'idea di realizzare una tecnologia che rendesse possibile somministrare in modo molto mirato la radioterapia in un'unica seduta intra-operatoria. La radioterapia intraoperatoria è stata introdotta in Italia negli anni '80. Il maggior ostacolo allo sviluppo e all'impiego su vasta scala di questa tecnica era rappresentato dal fatto che implicava il trasferimento della paziente, anestetizzata e con ferita chirurgica aperta, dalla sala operatoria al servizio di radioterapia e il successivo ritorno alla stessa per il completamento delle procedure chirurgiche, con conseguenti aumento del rischio di infezione e prolungati tempi di intervento e di anestesia. Nella seconda metà degli anni '90 l'evoluzione della tecnica è stata segnata dall'introduzione degli acceleratori dedicati, che hanno permesso d'irradiare la paziente direttamente in sala operatoria.

I vantaggi della IORT sono sicuramente molteplici:

Ridotta tossicità: la IORT, permettendo il controllo visivo diretto del volume bersaglio, dà la possibilità al radioterapista di proteggere i tessuti sani mobili spostandoli dalla traiettoria del fascio radiante. Inoltre, la IORT prevede l'utilizzo di fasci di elettroni (fino a 12 MeV) di elevata energia, ma con basso potere penetrante, dunque con ridotti effetti nocivi sull'organismo.

Riduzione dei tempi di somministrazione: oltre a una precisione più elevata, la IORT consente anche una riduzione drastica dei tempi di somministrazione, se si considera che l'irradiazione standard si svolge generalmente in un periodo di alcune settimane (20-30 sedute giornaliere distribuite nell'arco di 4-6 settimane) e quindi implica che la paziente debba recarsi al centro di cura per un lungo periodo. La possibilità di effettuare il trattamento radiante in un'unica seduta, contestualmente all'intervento chirurgico, evita alla paziente il disagio fisico e psicologico di un trattamento altrimenti lungo.

Vantaggi socio-economici: notevole snellimento delle liste di attesa dei centri di radioterapia.

Criteria per eseguire la IORT

Affinché la tecnica dia buoni risultati, la IORT non deve essere proposta a tutte le donne con tumore al seno, ma è essenziale una selezione accurata delle pazienti.

Secondo le raccomandazioni internazionali di radioterapia oncologica, formulate sulla base dei dati di letteratura disponibili, la IORT può essere utilizzata nelle pazienti con le seguenti caratteristiche:

- La donna deve avere più di 50 anni ed essere in post-menopausa;
- Il tumore deve essere di dimensioni inferiori o uguali a 2-3 centimetri;
- Il tumore non deve essere lobulare (non deve essere originato dai lobuli, cioè dalle cellule ghiandolari);
 - Il tumore deve essere unifocale (formato da un nodulo singolo);
 - Il tumore deve avere un profilo biologico favorevole oppure essere classificato come "Luminal A" (avere un basso indice di proliferazione, recettori ormonali positivi e recettore HER2 negativo);
- I linfonodi non devono essere stati intaccati dal tumore, o solo in misura molto limitata;

La multidisciplinarietà nell'esecuzione della IORT

Il percorso terapeutico che prevede l'utilizzo della IORT, deve essere necessariamente multidisciplinare. E' di fondamentale importanza il contributo di ogni singolo specialista coinvolto.

Per praticare la radioterapia intraoperatoria il chirurgo è infatti affiancato, nella fase della diagnosi dal radiologo-diagnosta, spesso ricorrendo alla risonanza magnetica per escludere la presenza di localizzazione multipla di malattia, oltre che dai patologi per una corretta tipizzazione tumorale sulle biopsie pre-operatorie (questo spiega la necessità di avere una diagnosi pre-operatoria non solo istologica ma, ove possibile, biologica.), e in seguito dal radioterapista, dal fisico medico e dai tecnici di radiologia medica, oltre ovviamente dagli anestesisti. Tutti questi operatori, ognuno per le proprie competenze specifiche, assicurano la qualità del trattamento.

Il primo trattamento IORT mammella presso Azienda Ospedaliera integrata di Verona è stato eseguito nel settembre 2006; il numero è poi aumentato nel corso degli anni. Nel corso del 2021 è stato pubblicato uno studio (su Clinical Breast Cancer) con risultati a lungo termine, riguardo la Radioterapia intraoperatoria (IORT) nelle pazienti con tumore della mammella in stadio iniziale, condotto dalle UOC di Radioterapia e di Chirurgia Senologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Lo studio su 295 pazienti trattate con chirurgia e IORT, fra il 2006 e il 2015, ha evidenziato che solo il 1,35% ha sviluppato una recidiva di malattia nella sede trattata, mentre nessuna malattia si è sviluppata nel restante volume mammario non irradiato. Si tratta di dati del tutto paragonabili a quelli ottenuti irradiando tutta la mammella dopo la chirurgia. Questo studio ha contribuito a dimostrare l'efficacia della radioterapia intraoperatoria in determinati sottogruppi di pazienti affetti da tumore al seno.

Si ritiene che il vantaggio maggiore della IORT in queste pazienti non sia rappresentato dal risparmio di tempo, che ricordiamolo è comunque tempo dedicato al trattamento di una malattia importante, bensì dal fatto che i tessuti sani che si trovano sotto la mammella, in particolare coste, polmone ed il cuore, nel caso di irradiazione della mammella SX, vengono facilmente e totalmente schermati durante un trattamento con IORT non ricevendo quindi alcuna dose di radioterapia. Per ottenere con la radioterapia esterna risultati simili, anche se non con lo stesso risparmio del cuore, è necessario ricorrere a tecniche complesse, che prevedono la erogazione di trattamenti ad intensità modulata o con controllo della respirazione, che possono non essere facilmente gestibili da tutte le pazienti.

Il risparmio maggiore possibile dalla irradiazione degli organi sani è un obiettivo fondamentale nei moderni trattamenti radianti, che consente di ridurre al minimo gli effetti collaterali che si possono sviluppare successivamente in donne che hanno prospettive di vita estremamente lunghe.

Il percorso terapeutico che prevede l'utilizzo della IORT, deve essere necessariamente multidisciplinare. E' di fondamentale importanza il contributo di ogni singolo specialista coinvolto.