

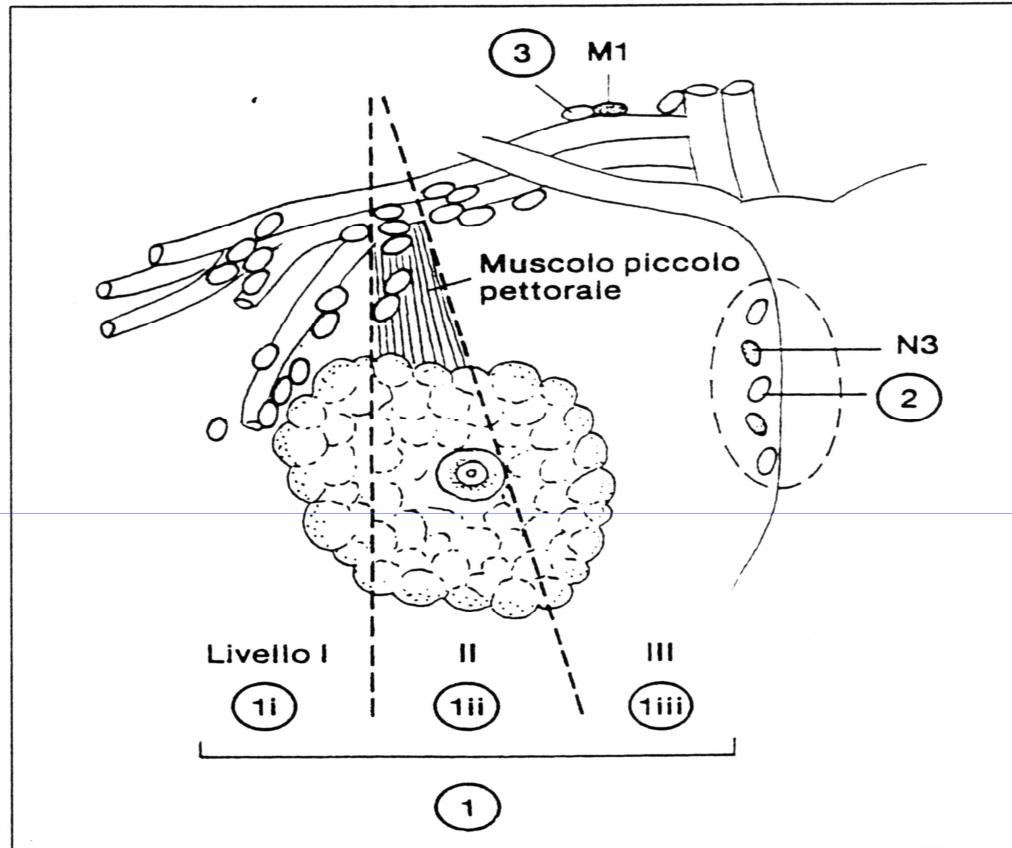
**La ghiandola mammaria si estende dalla seconda alla sesta costa in senso verticale, e dallo sterno alla linea ascellare anteriore o media in senso trasversale.**

**Giace sopra il muscolo grande pettorale.**

**E' costituita da 15-20 lobi, gruppi ghiandolari indipendenti tra loro e disposti a raggiera rispetto al capezzolo dove sboccano ognuno con un proprio dotto.**

**Ogni lobo è costituito da 30-80 lobuli, più numerosi verso la parete toracica e generalmente più addensati nei quadranti superiori e laterali.**

**I lobuli costituiscono l'unità funzionale della ghiandola e sono formati dai dotti terminali e dagli acini.**



**Fig. 37.5.** *Linfonodi regionali.*

① Ascellari 1i: I livello; 1ii: II livello; 1iii: III livello; ② mammari interni omolaterali: se positivi per interessamento tumorale, vengono codificati N3 secondo la classificazione TNM 1987; ③ sovraclaveari omolaterali: se positivi per interessamento tumorale, vengono codificati M1 secondo la classificazione TNM 1987.

Il carcinoma della mammella colpisce circa un milione di donne all'anno nel mondo

## Nella UE

E', per frequenza, il secondo tumore diagnosticato.

Si stima che nel 2000 sia stato diagnosticato a 245.000 donne, cifra che corrisponde a circa  $\frac{1}{4}$  di tutti i tumori femminili.

Incidenza e mortalità massime in Olanda e Danimarca, minime in Lettonia e Lituania.

Tra i paesi di cui sono disponibili i dati, le più elevate sopravvivenze a 5 anni sono riportate in Svezia, Italia e Francia

# Incidenza nel mondo

Europa occidentale	67.4
Europa orientale	38.0
Giappone	28.6
Australia – Nuova Zelanda	71.7
Asia (Centro meridionale)	21.2
Nord Africa	25.0
Sud Africa	31.5
America Centrale	25.5
Nord America	86.3

Incidenza per 100,000

# Fattori di rischio

Età

Storia familiare

Precedente storia personale

Aumentata esposizione agli estrogeni

Nulliparità

Prima gravidanza dopo i 30 anni

Dieta e stile di vita

Esposizione a radiazioni prima dei 40 anni

# Fattori di rischio

Predisposizione genetica < 10%

Ereditata sotto forma di carattere autosomico dominante con penetranza limitata

Può essere trasmessa a entrambi i sessi.

I trasmettitori del gene anomalo non necessariamente si ammalano

Geni BRCA1 e BRCA2, situati rispettivamente sul braccio lungo dei cromosomi 17 e 13

# ASPETTI DIAGNOSTICI

Segni e sintomi alla presentazione:

Tumefazione palpabile

Tumefazione e dolore ascellare

Ispessimento

Dolore

Secrezione dal capezzolo

Retrazione del capezzolo

Edema o eritema cutaneo

Noduli cutanei

# Diagnosi

Ispezione

Palpazione

Valutazione linfonodi regionali

Mammografia

Ecografia

RM



# Screening Mammografico

## Obiettivi

Diagnosi precoce in donne asintomatiche

Riduzione della mortalità conseguente  
alla diagnosi precoce

Età	Riduzione mortalità %	Tempo
40 - 49	17%	15 anni post-screening
50 - 69	25% - 30%	10 - 20 anni post-screening
≥ 70	Dati insufficienti	

# Screening in donne alto rischio

Mammografia annuale iniziando 5 anni prima dell'età che al momento della diagnosi aveva la parente più giovane affetta da cr mammario:

- alto rischio familiare
- BRCA 1 -2 positivo

Riduce la mortalità del 26% in donne di età compresa 50 e 70 anni

## American Cancer Society

1° screening mammografico dall'età di 40 anni  
Mammografia ogni 1-2 anni tra i 40 e 49 anni

Mammografia annuale successivamente

## In Europa

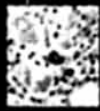
Mammografia ogni 2 anni tra i 50 e 69 anni

# Tecniche diagnostiche per masse palpabili o evidenziabili all' Rx mammografia

Biopsia escissionale

Core biopsy

Aspirazione con ago sottile



## Histologic Classification and Incidence of Invasive Breast Cancer

HISTOLOGIC TYPE	INCIDENCE (%)
Invasive ductal carcinoma	85
Invasive lobular carcinoma	4-10
Mucinous carcinoma	
Medullary carcinoma	
Papillary carcinoma	3-6
Tubular carcinoma	
Adenoid cystic carcinoma	
Secretory (juvenile) carcinoma	
Apocrine carcinoma	
Carcinoma with metaplasia	

Adapted from Azzopardi JG, Chepick OF, Hartman WH, et al: The World Health Organization histological typing of breast tumors, 2nd ed. Am J Clin Pathol 1982;78:806. Copyright © 1982, American Society of Clinical Pathologists.

## CARCINOMA DUTTALE IN SITU

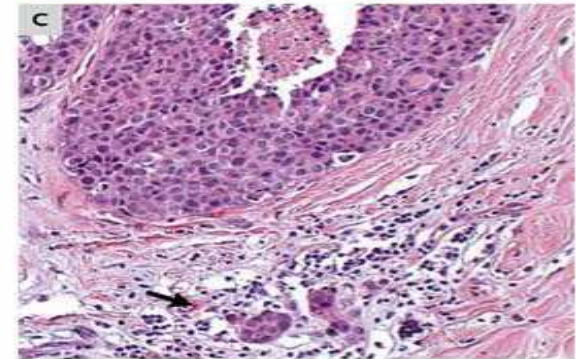
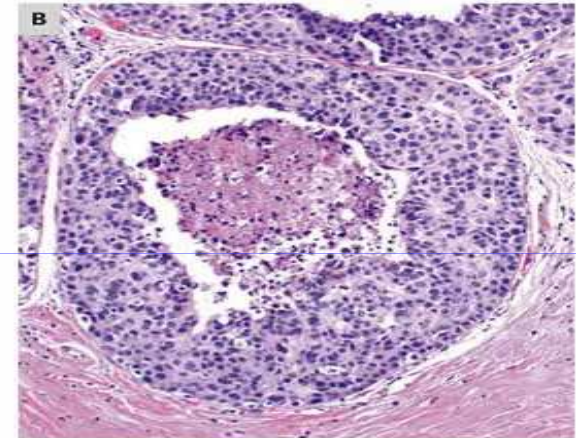
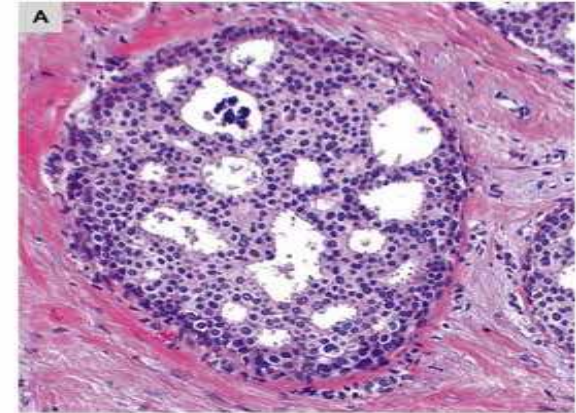
**Proliferazione di cellule epiteliali maligne sviluppata all'interno dei dotti.**

**Assenza di invasione della membrana basale.**

**Assenza di rischio di metastasi sia linfonodali che a distanza.**

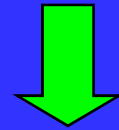
**Rappresenta la prima tappa della cancerizzazione mammaria, compresa tra l'iperplasia atipica e le forme infiltranti.**

**Precursore non obbligato di forme infiltranti**



# INCIDENZA

**Era pre-mammografica**



**3-5 % di tutti i tumori mammari**

Si trattava quasi sempre di lesioni palpabili, a volte molto estese, o di forme associate a una malattia di Paget o ad una secrezione ematica

**Programmi di screening mammografico**



**incidenza 20-30%**

oltre il 90% dei casi sono clinicamente occulti



... e, in effetti, il riscontro dei DCIS sta aumentando con la diffusione della mammografia.

## PERCENTUALE DI RISCONTRO DI CARCINOMI IN SITU

	%
PRE - MAMMOGRAFIA	1 - 5
MAMMOGRAFIA < 1980	8
MAMMOGRAFIA > 1980	25 - 30
MAMMOGRAFIA 2000	40 - 50

Stadiazione

Diagnosi

Terapia

Stadiazione

Rx torace

Ecografia epatica

Scintigrafia ossea

per valutare l'estensione di malattia  
decidere l'approccio terapeutico

TABLE 94-6


**American Joint Committee on Cancer TNM Staging System for Breast Cancer**
**TNM STAGING**
**Primary Tumor (T)**

Definitions for classifying the primary tumor (T) are the same for clinical and for pathologic classification. If the measurement is made by the physical examination, the examiner uses the major headings (T1, T2, or T3). If other measurements, such as mammographic or pathologic measurements, are used, the subsets of T1 can be used. Tumors should be measured to the nearest 0.1-cm increment.

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobular carcinoma in situ
Tis (Paget's)	Paget's disease of the nipple with no tumor

Note: Paget's disease associated with a tumor is classified according to the size of the tumor.

T1	Tumor 2 cm or less in greatest dimension
T1mic	Microinvasion 0.1 cm or less in greatest dimension
T1a	Tumor more than 0.1 cm but not more than 0.5 cm in greatest dimension
T1b	Tumor more than 0.5 cm but not more than 1 cm in greatest dimension
T1c	Tumor more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension
T2	Tumor more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3	Tumor more than 5 cm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to (a) chest wall or (b) skin, only as described below
T4a	Extension to chest wall, not including pectoralis muscle
T4b	Edema (including peau d'orange) or ulceration of the skin of the breast or satellite skin nodules confined to the same breast
T4c	Both T4a and T4b
T4d	Inflammatory carcinoma

**Regional Lymph Nodes (N)**
*Clinical*

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis to movable ipsilateral axillary lymph node(s)
N2	Metastases in ipsilateral axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or in clinically apparent* ipsilateral internal mammary nodes in the absence of clinically evident axillary lymph node metastasis
N2a	Metastases in ipsilateral axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
N2b	Metastases only in clinically apparent ipsilateral internal mammary nodes and in the absence of clinically evident axillary lymph node metastasis
N3	Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s), with or without axillary lymph node involvement, or in clinically apparent ipsilateral internal mammary lymph node(s) and in the presence of clinically evident axillary lymph node metastasis; or metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s), with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
N3a	Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
N3b	Metastasis in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
N3c	Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

*Pathologic (pN)<sup>†</sup>*

pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed or not removed for pathologic study)
pN0	No regional lymph node metastasis histologically and no additional examination for isolated tumor cells (ITCs)

Note: ITCs are defined as single tumor cells or small cell clusters not greater than 0.2 mm that are usually detected only by immunohistochemical (IHC) or molecular methods, but may be verified on hematoxylin and eosin stains. ITCs do not usually show evidence of malignant activity (e.g., proliferation or stromal reaction).

pN0(i-)	No regional lymph node metastasis histologically, negative IHC
pN0(i+)	No regional lymph node metastasis histologically, positive IHC, no IHC cluster greater than 0.2 mm
pN0(mol-)	No regional lymph node metastasis histologically, negative molecular findings (RT-PCR)
pN0(mol+)	No regional lymph node metastasis histologically, positive molecular findings (RT-PCR)
pN1	Metastasis in 1 to 3 axillary lymph nodes, or in internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection, but not clinically apparent <sup>‡</sup>
pN1mi	Micrometastasis (greater than 0.2 mm, none greater than 2.0 mm)
pN1a	Metastasis in 1 to 3 axillary lymph nodes
pN1b	Metastasis in internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection, but not clinically apparent
pN1c	Metastasis in 1 to 3 axillary lymph nodes and in internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection, but not clinically apparent. (If associated with greater than 3 positive axillary lymph nodes, the internal mammary nodes are classified as pN3b to reflect increased tumor burden)
pN2	Metastasis in 4 to 9 axillary lymph nodes or in clinically apparent internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastasis
pN2a	Metastasis in 4 to 9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm)
pN2b	Metastasis in clinically apparent internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastasis



## American Joint Committee on Cancer TNM Staging System for Breast Cancer—cont'd

pN3	Metastasis in 10 or more axillary lymph nodes, in infraclavicular lymph nodes, or in clinically apparent ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of 1 or more positive axillary lymph nodes; or in more than 3 axillary lymph nodes with clinically negative microscopic metastasis in internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastasis in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm), or metastasis to the infraclavicular lymph nodes
pN3b	Metastasis in clinically apparent ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of 1 or more positive axillary lymph nodes; or in more than 3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection, but not clinically apparent
pN3c	Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

### Distant Metastasis (M)

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

### STAGE GROUPING

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1 <sup>§</sup>	N0	M0
Stage IIA	T0	N1	M0
	T1 <sup>§</sup>	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1 <sup>§</sup>	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Note: Stage designation may be changed if postsurgical imaging studies show distant metastases, provided that the studies are carried out within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression and provided that the patient has not received neoadjuvant therapy.

### HISTOPATHOLOGIC TYPE

The histopathologic types are the following:

#### In situ Carcinomas

NOS (not otherwise specified)  
 Intraductal  
 Paget's disease and intraductal

#### Invasive Carcinomas

NOS  
 Ductal  
 Inflammatory  
 Medullary, NOS  
 Medullary with lymphoid stroma  
 Mucinous  
 Papillary (predominantly micropapillary pattern)  
 Tubular  
 Lobular  
 Paget's disease and infiltrating  
 Undifferentiated  
 Squamous cell  
 Adenoid cystic  
 Secretory

### HISTOPATHOLOGIC GRADE (G)

All invasive breast carcinomas except medullary carcinoma should be graded. The Nottingham combined histologic grade (Elston-Ellis modification of the Scarff-Bloom-Richardson grading system) is recommended.<sup>1,2</sup> The tumor grade is determined by assessing the morphologic features (tubule formation, nuclear pleomorphism, and mitotic count), assigning a value of 1 (favorable) to 3 (unfavorable) to each feature, and adding the scores for the three categories. A combined score of 3 to 5 points is grade 1, a combined score of 6 to 7 points is grade 2 and a combined score of 8 to 9 points is grade 3.

**CHIRURGIA:** mastectomia

conservativa

linfadenectomia ascellare, biopsia LN sentinella

**TERAPIA SISTEMICA:** chemioterapia

ormonoterapia

farmaci a bersaglio molecolare

**RADIOTERAPIA**

## **Ipotesi**

**Hellman,**  
JCO1994

**Il carcinoma della mammella è una malattia eterogenea, che può essere sistemica già al momento della diagnosi, ma anche rimanere localizzata.**

**Le metastasi insorgono in funzione della crescita e della progressione tumorale**

**Per aumentare la possibilità di cura è necessario controllare loco-regionalmente la malattia.**

**È ipotizzabile che il controllo loco-regionale possa incidere sulla sopravvivenza globale attraverso una riduzione del processo di metastatizzazione**

<b>Ipotesi</b>	<b>Assunto</b>	Il trattamento loco-regionale può prevenire la diffusione a distanza della malattia e quindi influenzare la sopravvivenza?
<b>Halsted, 1895</b>	Il cr mammario diffonde dalla sede iniziale ai linfonodi loco-regionali e solo più tardivamente metastatizza a distanza	<b>Si</b>
<b>Fisher, 1980</b>	Il cr mammario è una malattia micrometastatica già al momento della diagnosi	<b>No</b>

- Lo scopo del trattamento radiante in pazienti operate per carcinoma della mammella è quello di sterilizzare focolai tumorali residui e, conseguentemente, ridurre l'incidenza di recidiva.
- È stata dimostrata una correlazione tra controllo loco-regionale di malattia e sopravvivenza globale.



# RT POST BCS

## Trattamento Standard

### Volume bersaglio

intera ghiandola mammaria

±

stazioni di drenaggio linfonodale



Riduce significativamente il rischio di  
recidiva loco-regionale

# RT POST BCS

## GLI STUDI RANDOMIZZATI

STUDIO	N° Pz	RL		OS		Follow-up mediano (anni)
		RT-	RT+	RT-	RT+	
<b>Clark</b> JNCI 1996	837	35% <b>p &lt; 0.001</b>	11%	76% p = 0.33	79%	7.6
<b>Forest</b> Lancet 1996	585	24.5%	6.9%	83% <sup>∞</sup>	83% <sup>∞</sup>	5.7
<b>Liljegren</b> JCO 1999	381	24% <b>p = 0.0001</b>	8.5%	78%*	77.5%*	9

STUDIO	N° Pz	RL		OS		Follow-up mediano (anni)
		RT-	RT+	RT-	RT+	
<b>Veronesi</b> Ann Oncol 2001	579	23.5%**	5.8%**	76.9%**	82.4%**	9
				p = 0.326		
<b>Holli</b> JCO 2009	264	27.2%	11.6%	98.6%*	97.1%*	12.1
		p = 0.0013		p = 0.72		
<b>Malmström</b> EJC 2003	1178	14%*	4%*	93%*	94%*	5
		p < 0.001		p = 0.41		
<b>Fisher</b> NEJM 2002	1137	39.2%°	14.3%°	46%°	47%°	12
		p < 0.001		p = 0.57		

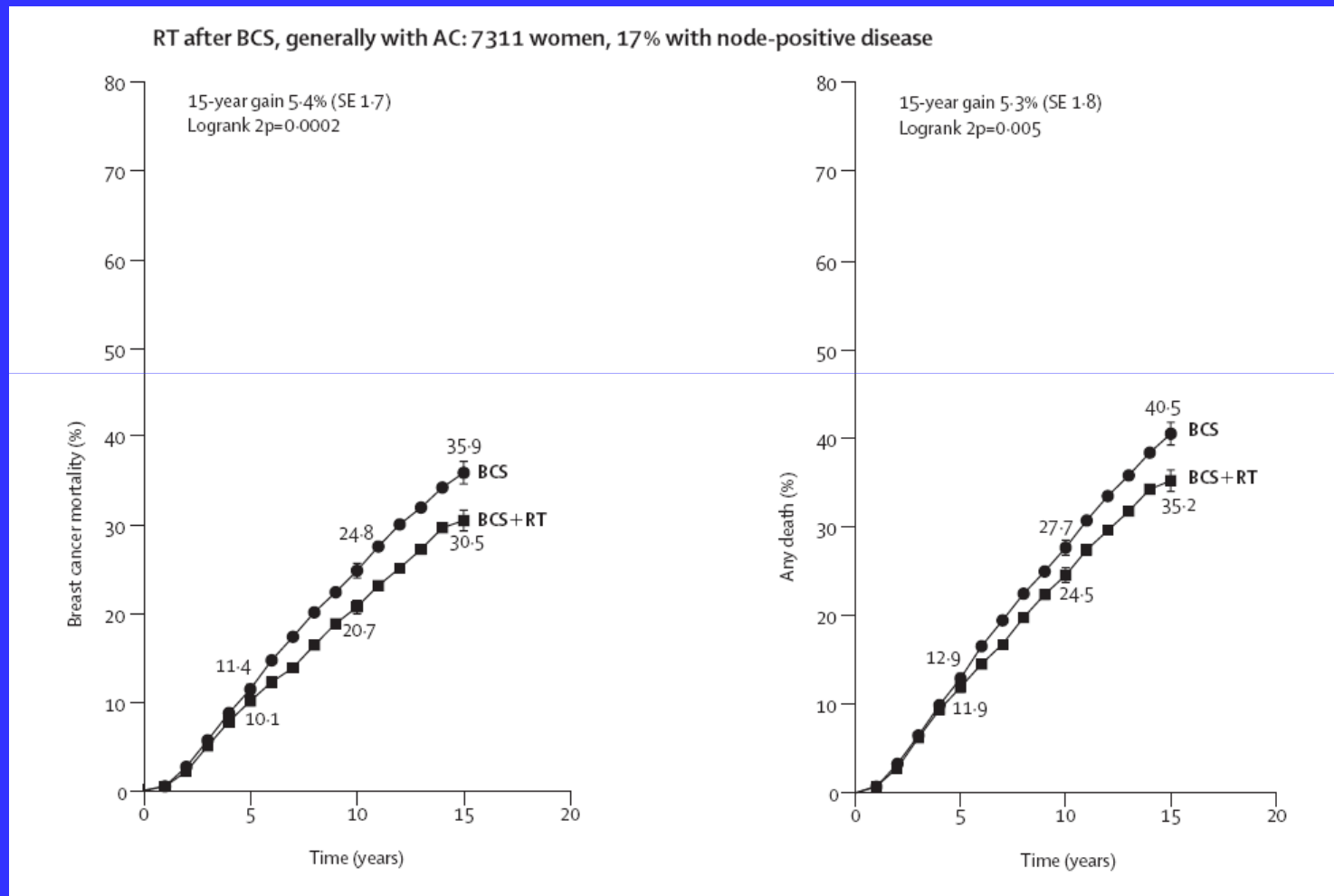
\* a 5 anni, \*\* a 10 anni, ° a 20 anni

La discrepanza tra entità della riduzione di recidiva e mancato vantaggio in OS potrebbe dipendere da

inadeguato potere statistico dei singoli studi

follow-up non sufficientemente lungo

# EBCTCG META-ANALYSIS : RESULTS



# EBCTCG META-ANALYSIS : RESULTS

Ipotizzando l'assenza di altre cause di morte, 1 morte per tumore della mammella potrebbe essere risparmiata nei 15 anni successivi alla radioterapia per ogni 4 recidive prevenute

# RADIOTERAPIA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

## ➤ Volume irradiato

Mammella

Limitare l'irradiazione cardiaca e polmonare

## ➤ Dose

Singola 1.8-2 Gy

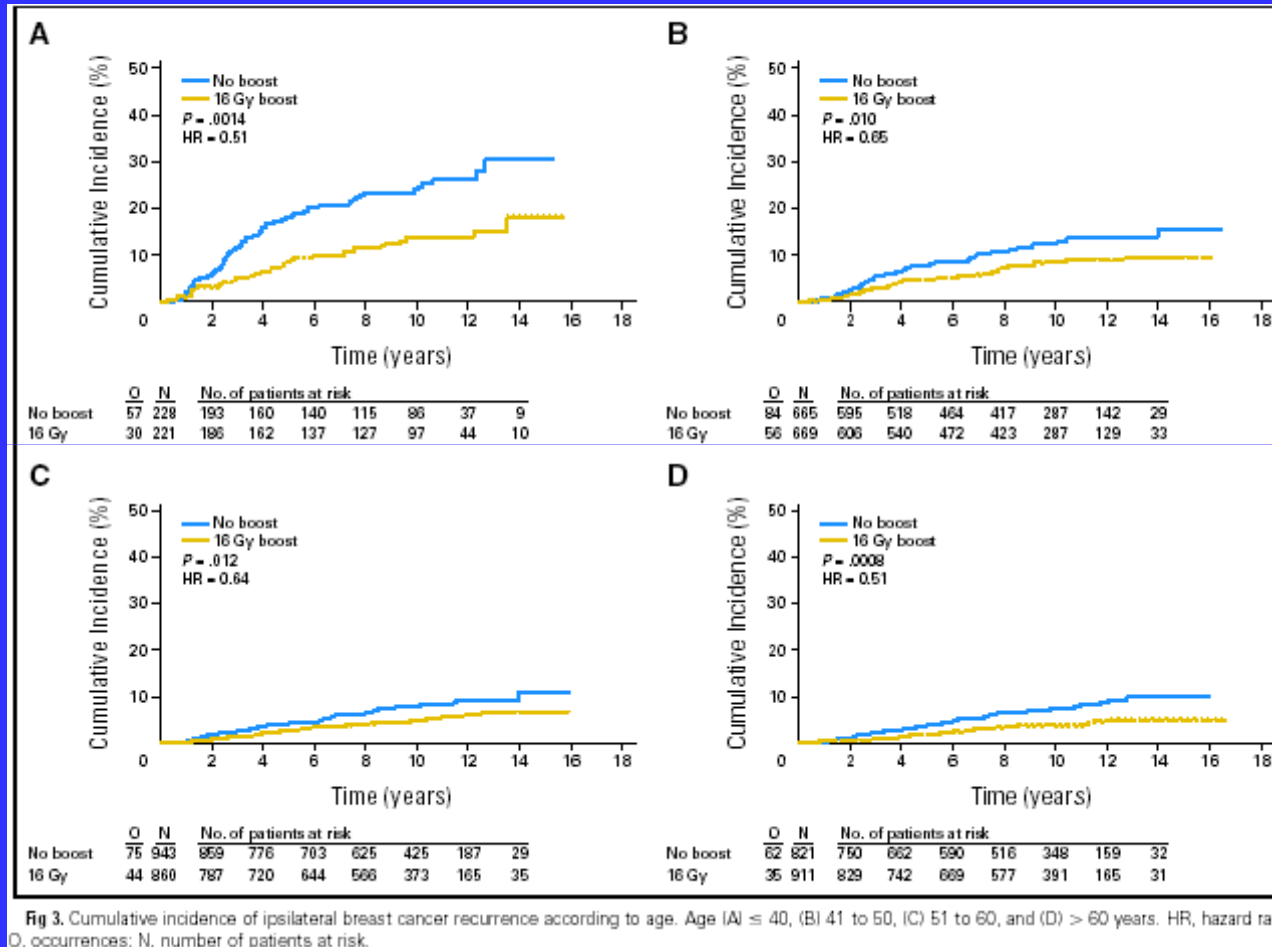
Totale 50.4-50 Gy

## ➤ Boost

su letto tumorale (10-20 Gy)

# Trial EORTC 22881-10882

## Recidive locali in funzione dell'età: boost vs non boost



Le mastectomie di salvataggio si riducono del 41%

!!

Bartelink et al. J Clin Oncol, 2007



## ➤ **Tecnica di irradiazione**

2 campi tangenziali, generalmente  
contrapposti

Fotoni di 4-6 MV

## ➤ **Boost**

Fotoni, elettroni, brachiterapia, IORT

# SCHEMI IPOFRAZIONATI

## STUDIO RANDOMIZZATO CANADESE

**1234 pazienti**

**Schema ipofrazionato (42.5 Gy in 16 frazioni)**

**VS**

**Frazionamento standard**

**Follow-up mediano: 144 mesi**

**Rischio di recidiva locale a 12 anni:**

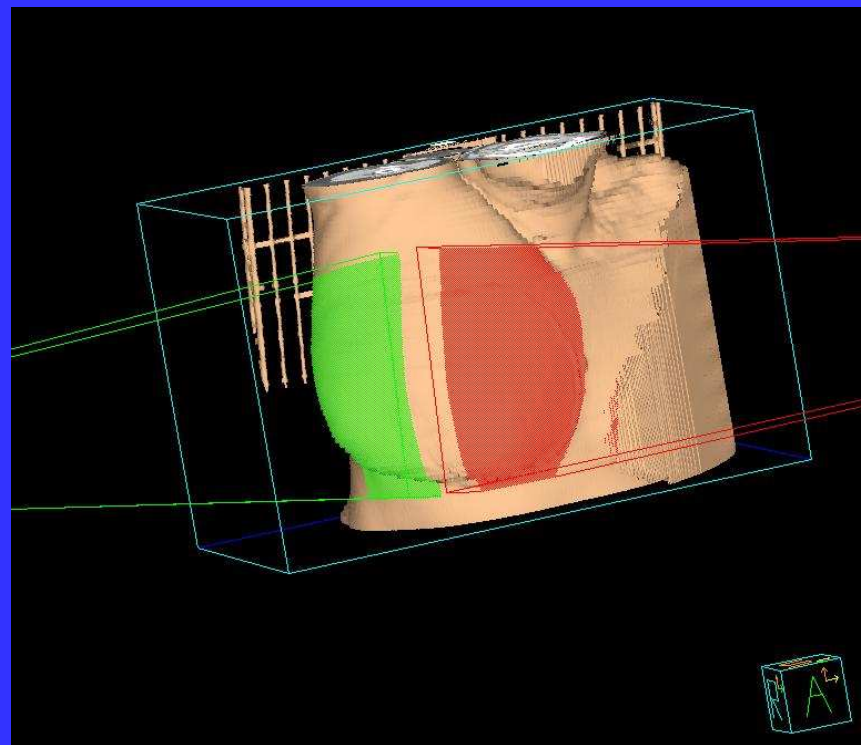
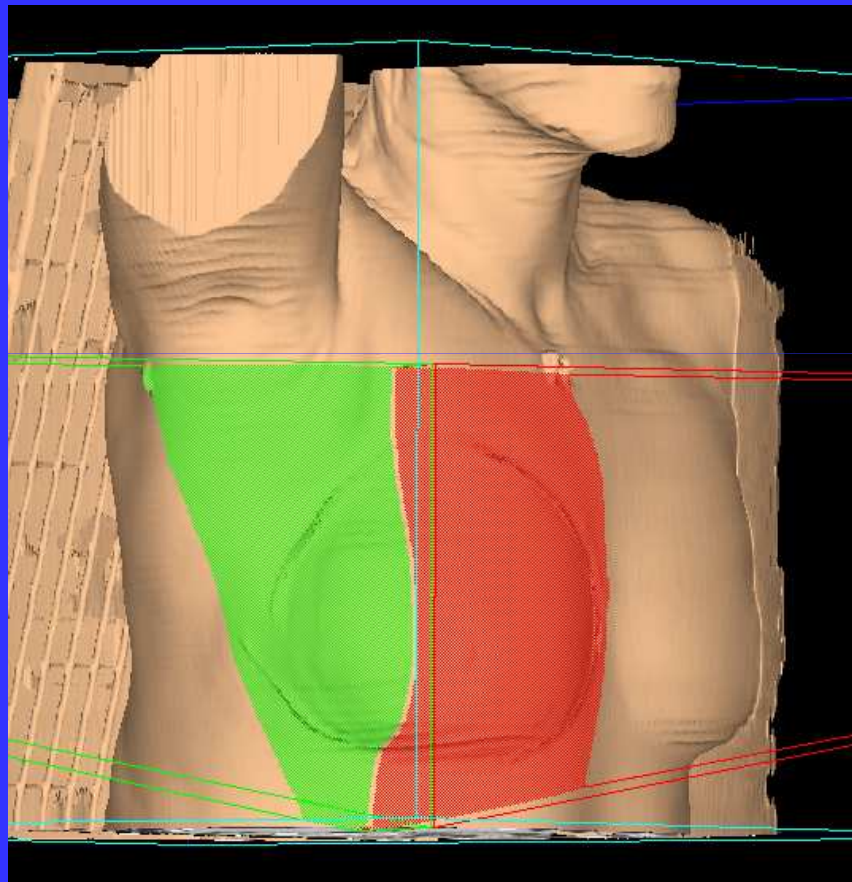
**6.2% vs 6.7%**

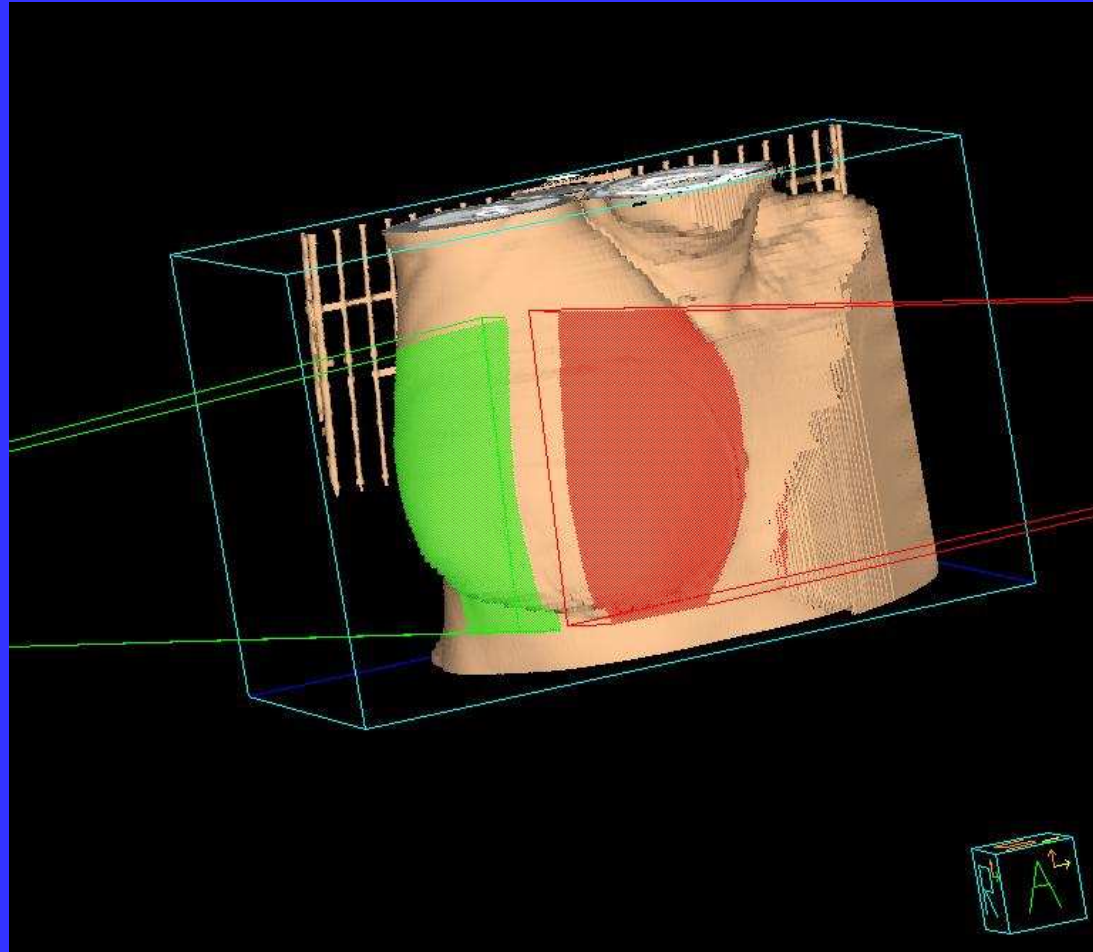
**Risultato cosmetico buono o eccellente a 12 anni**

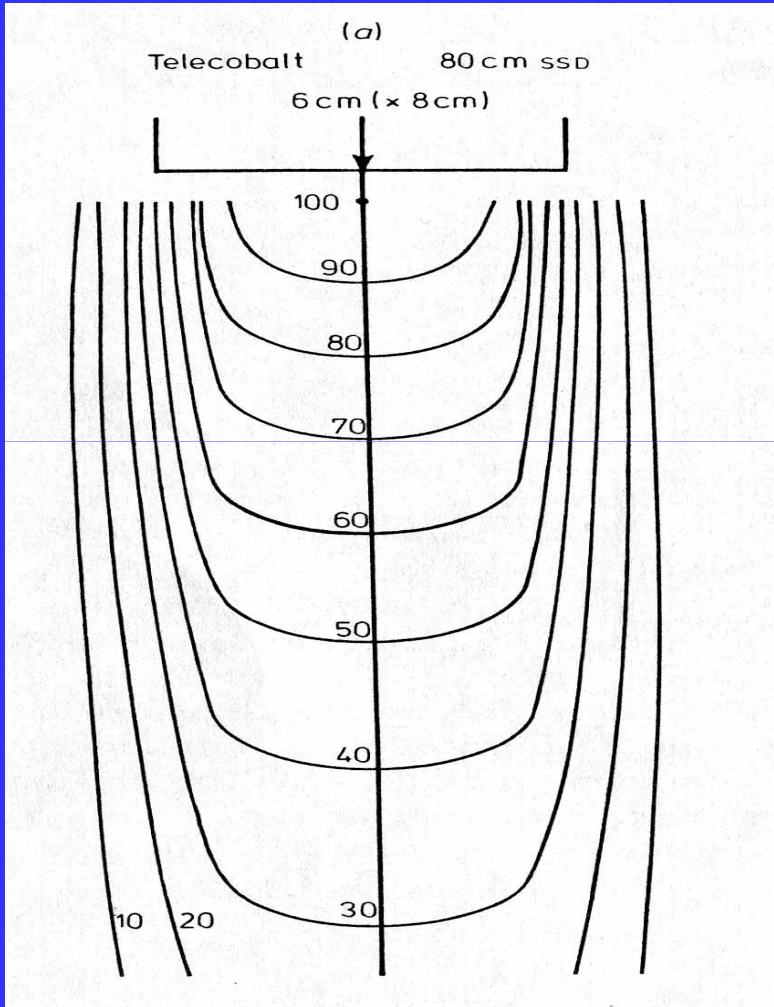
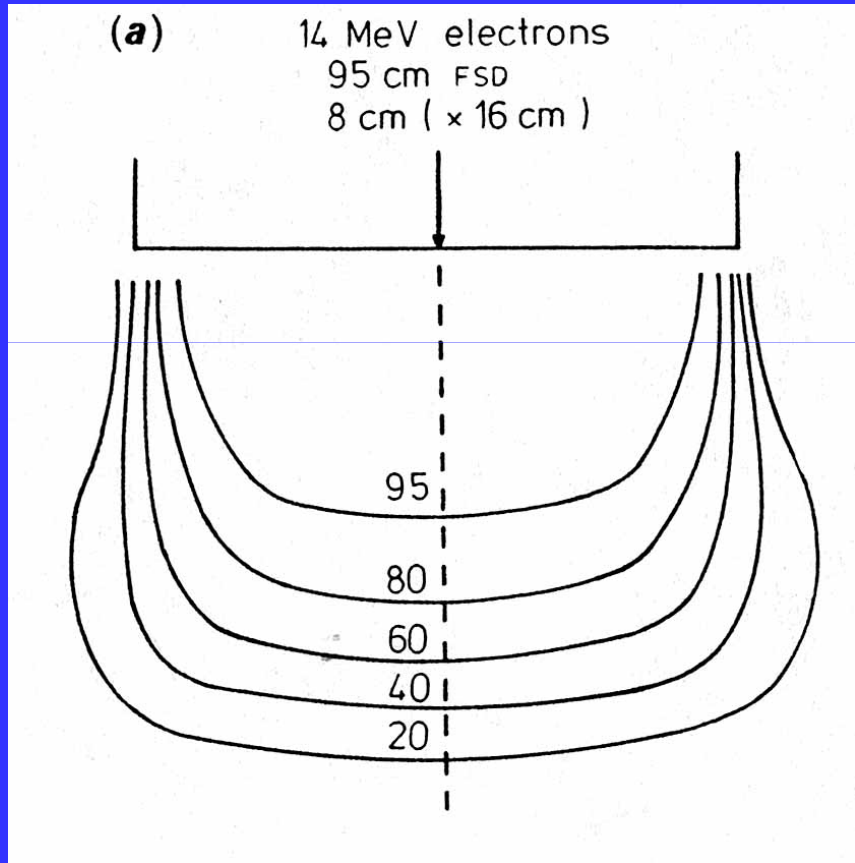
**70% vs 71%**

**No differenza nell'incidenza di reazioni tardive**

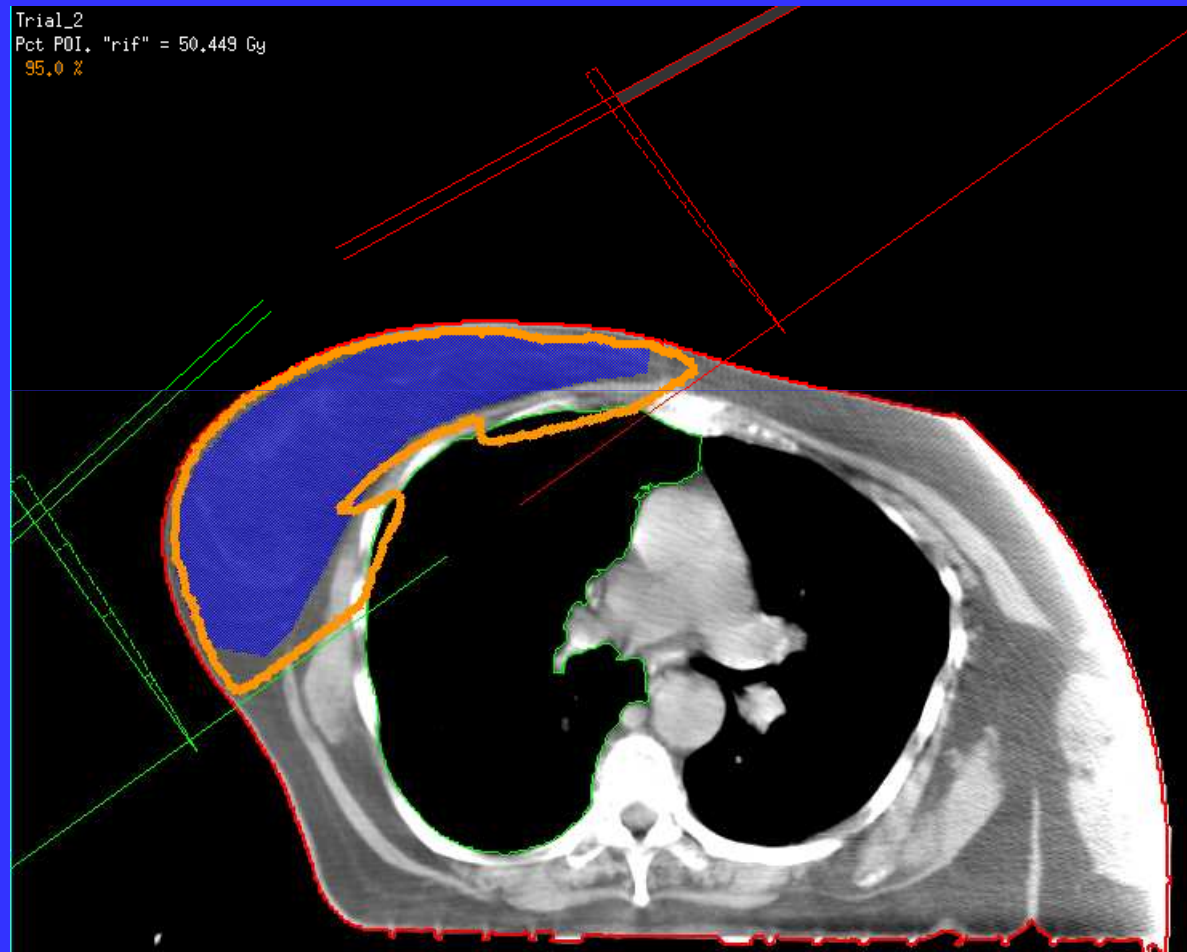
Whelan, JCO, 20  
SABCS,



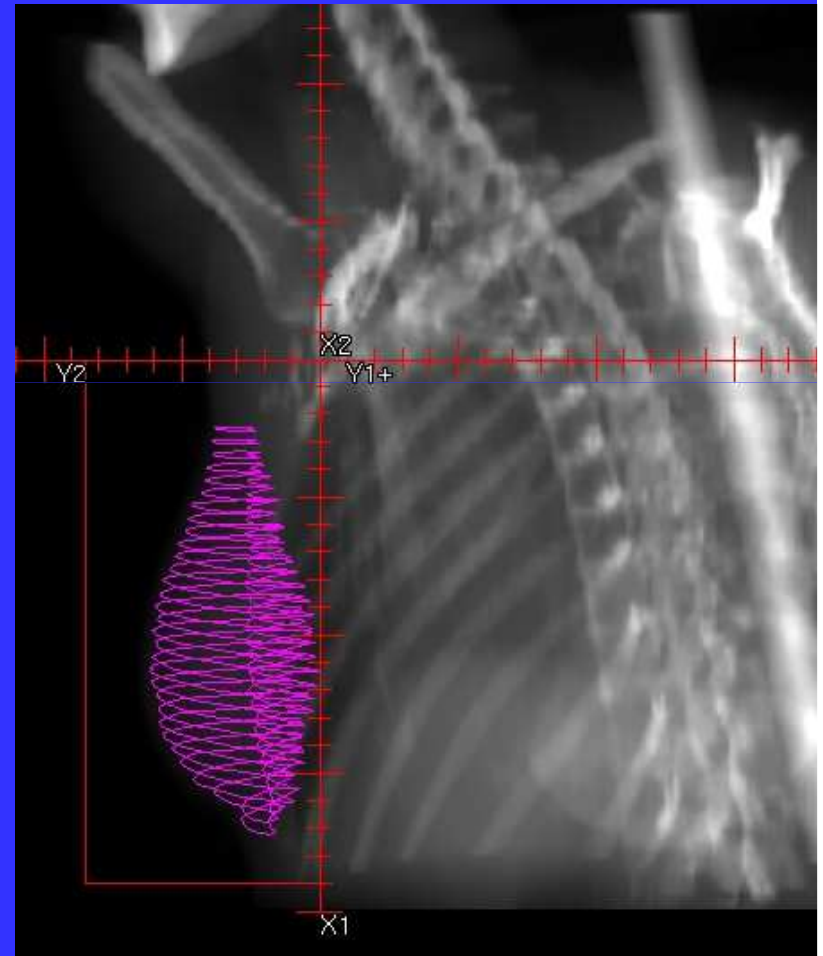
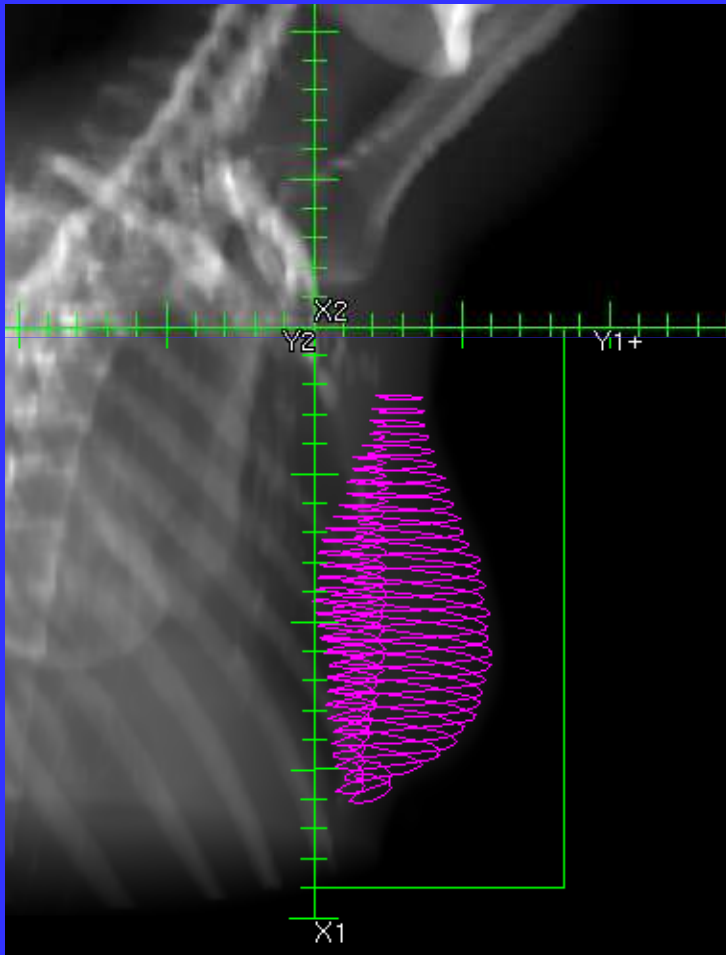


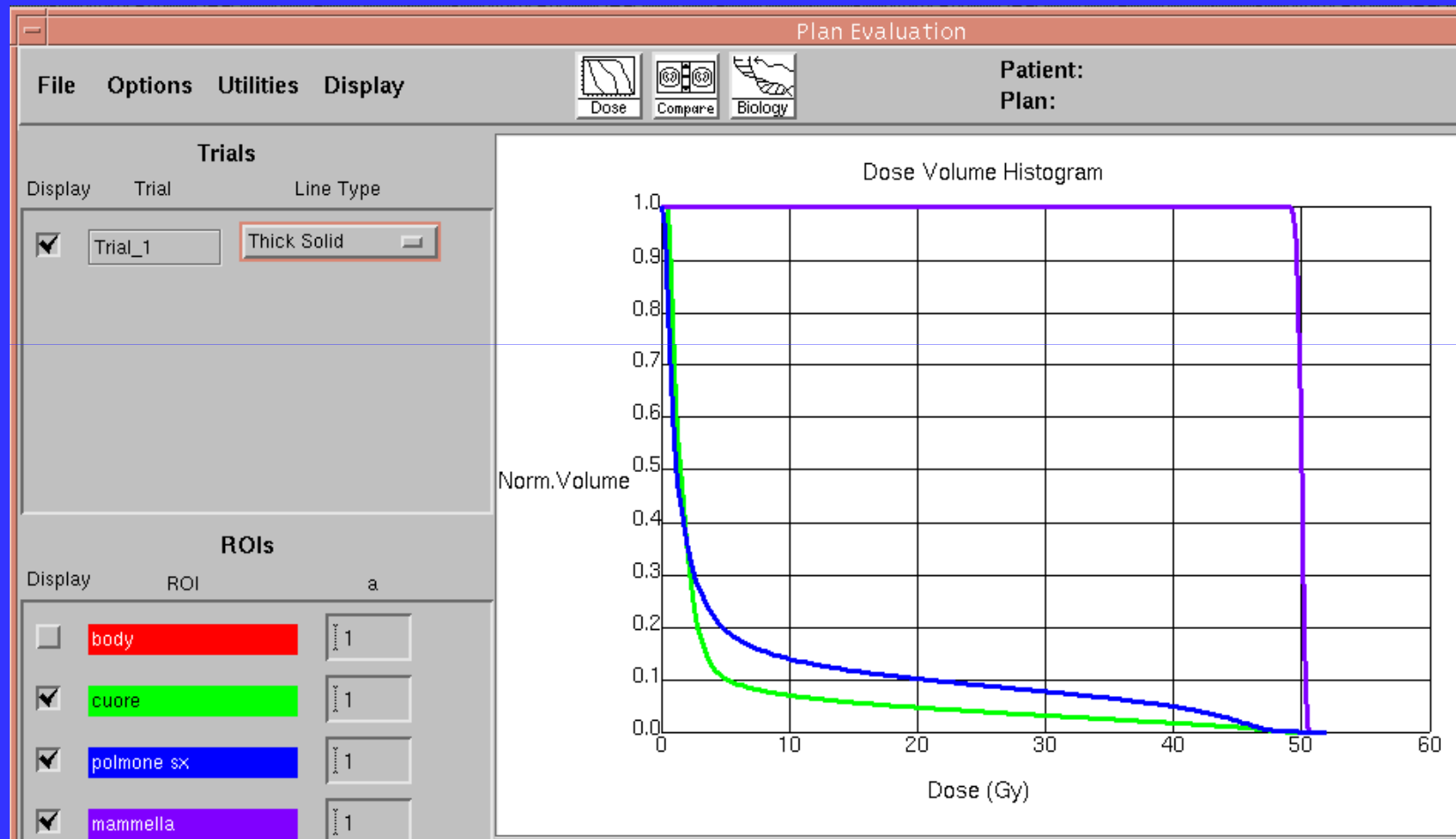












## Radioterapia dopo mastectomia

- L'indicazione ad un trattamento radiante dopo mastectomia è attualmente limitata alle pazienti ad alto rischio di recidiva loco-regionale, quali quelle con malattia T3-4, margini di resezione positivi, invasione della fascia pettorale, invasione della cute e dei linfatici del derma.
- Nelle pazienti con 4 o più linfonodi ascellari positivi il trattamento viene effettuato sulla parete toracica e sulla fossetta sovraclaveare omolaterale, con possibile estensione all'ascella omolaterale solo nel caso in cui si sospetti residuo di malattia.

# RT POST MASTECTOMIA

## STUDI RANDOMIZZATI

STUDIO	N°Pz	RRIR		DFS		OS	
		RT-	RT+	RT-	RT+	RT-	RT+
<b>DBCG 82b</b> NEJM 1997	1708	32%	9%	34%	48%	45%	54%
		p < 0.001		p < 0.001		p < 0.001	
<b>BCT</b> NEJM 1997	318	33%	13%	33%	50%	46%	54%
		p = 0.003		p = 0.007		p = 0.07	
<b>DBCG 82c</b> Lancet 1999	1375	35%	8%	24%	36%	36%	45%
		p < 0.001		p < 0.001		p = 0.03	
<b>BCT update</b> JNCI 2005	318	39%	13%			37%	47%
		p < 0.001				p = 0.03	

# LE META-ANALISI

	N° pz (N° studi)	Follow-up (anni)	RLR (%)		OS (%)	
			RT+	RT-	RT+	RT-
<b>EBCTCG</b> <i>Lancet, 2000</i>	20.000 (40)		8.8 10.4	27.2° 30.1°°	37.1	35.9
			$p < 0.00001$		$p = 0.06$	
<b>Van de Steene</b> <i>Radiother Oncol, 2000</i>	7840 (7)	8-10			$p = 0.004$	
<b>Whelan</b> <i>JCO, 2000</i>	6367 (18)	7.5-14.5	$p < 0.00001$		$p = 0.004$	

°a 10 anni, °°a 20 anni

# Stopping metastases at their source.

Samuel Hellman. NEJM 337:996-997, 1997.

Le metastasi a distanza originano dalla malattia microscopica loco-regionale residua alla chirurgia.

La RT e la terapia sistemica hanno bersagli differenti:

- ✓ la RT controlla la malattia microscopica loco-regionale
- ✓ la terapia sistemica agisce prevalentemente sulle micrometastasi

# Radioterapia dei drenaggi linfatici

## Stazioni Linfonodali

- ✓ Sovraclaveare
- ✓ Mammaria Interna
- ✓ Ascella

## Linfonodi fossetta sovraclaveare

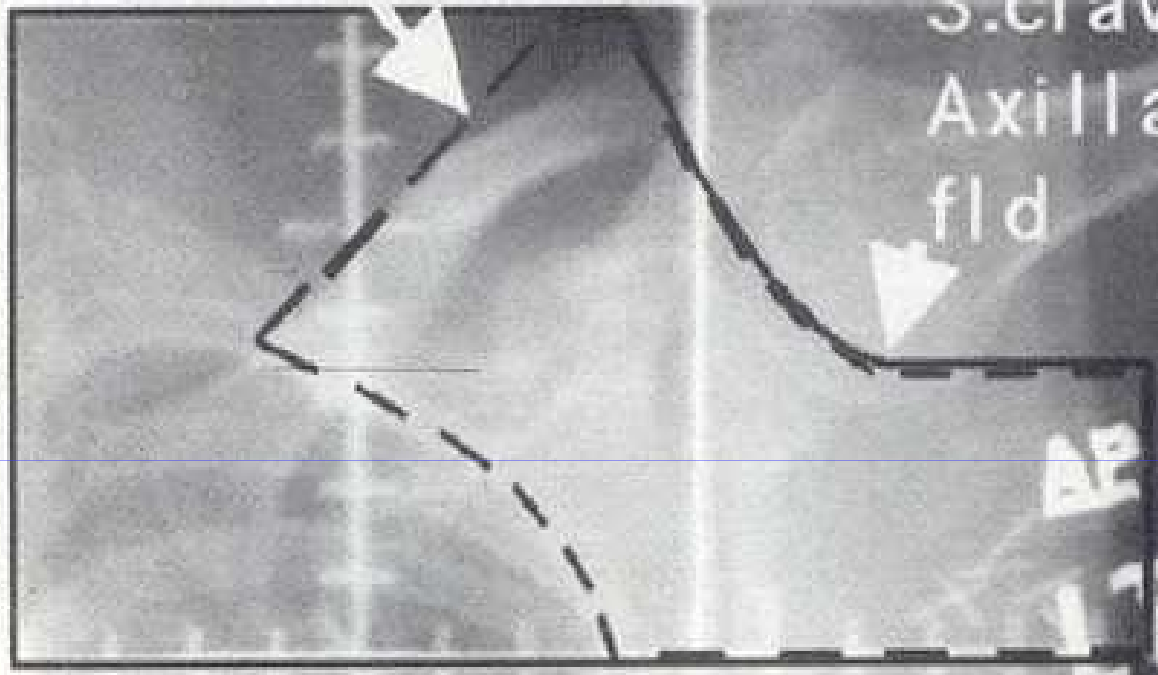
- Se 4 o più linfonodi ascellari sono positivi, le linee guida delle maggiori Società Scientifiche suggeriscono di irradiare la fossetta sovraclaveare omolaterale per ridurre il rischio di ripresa in quella sede che, senza RT, è stata osservata nel 15% - 40% dei casi, a seconda delle casistiche.
- È stato inoltre dimostrato che la recidiva a livello sovraclaveare si associa a una cattiva prognosi.



Post. Axillary  
Boost fld

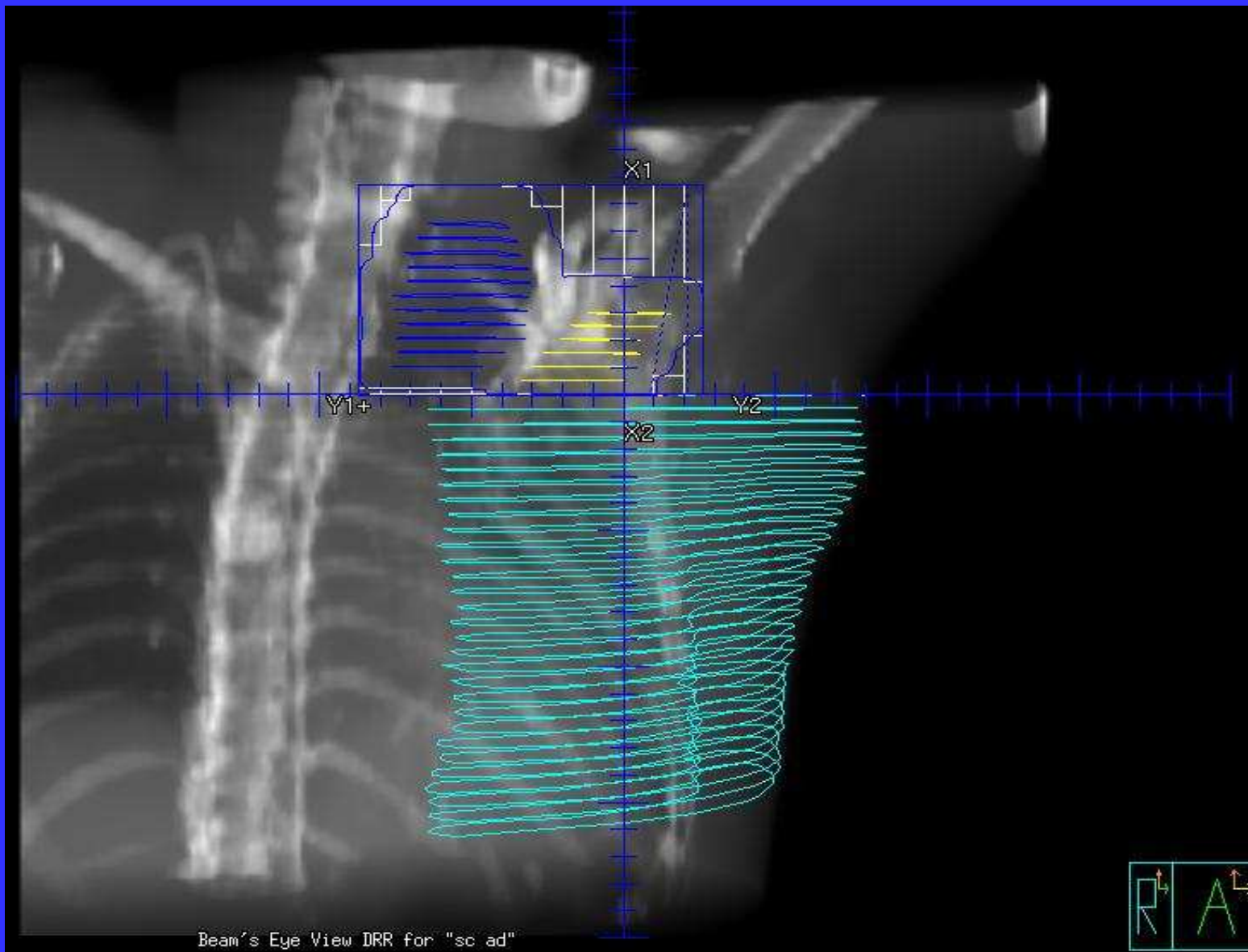
S.clav. fld

S.clav.+  
Axillary  
fld



AP

# RT POST MASTECTOMIA



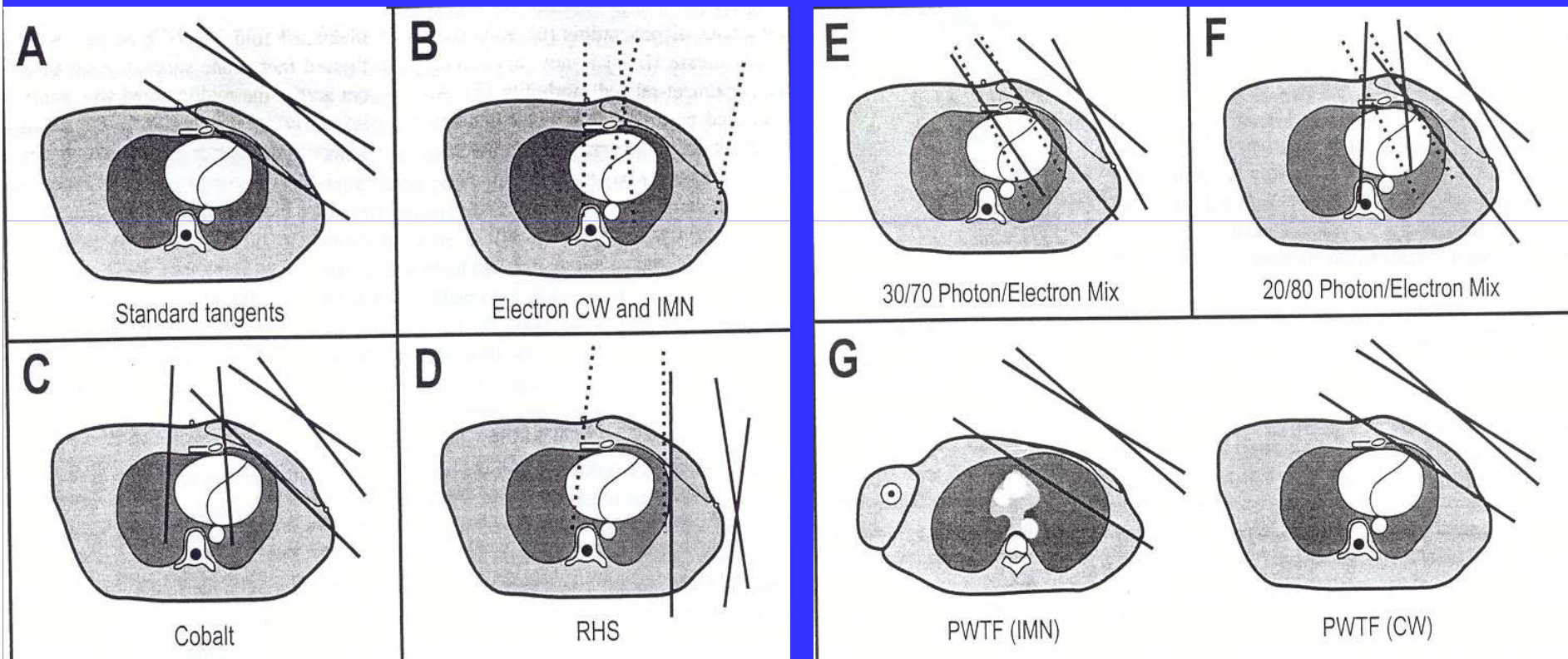
## Linfonodi ascellari

- Non è indicato irradiare l'ascella dopo svuotamento, a meno che non ci sia il sospetto di presenza di malattia residua,
  - per la bassa incidenza di recidiva, compresa tra l'1% ed il 6%
  - per il rischio di indurre un linfedema del braccio.
- La RT sull'ascella può rappresentare un'alternativa allo svuotamento se i linfonodi risultano positivi ad un sampling. Questo tipo di trattamento consente di ottenere risultati analoghi alla linfectomia.
- Sono in corso studi condotti per valutare se una radioterapia sull'ascella può sostituire la linfectomia in pazienti con linfonodo sentinella positivo.

## LINFONODI CATENA MAMMARIA INTERNA

- Non c'è a tutt'oggi indicazione ad un trattamento radiante, in considerazione del rischio estremamente basso di recidiva.
- Deve inoltre essere considerato che, nonostante l'incidenza di effetti collaterali legati alla RT sia notevolmente ridotta grazie ai recenti miglioramenti tecnologici, estendere il trattamento su questa sede potrebbe comportare, soprattutto in pazienti con malattia alla mammella sinistra, sottoposte a terapia con farmaci antiproliferativi cardiotossici, un aumentato rischio di tossicità cardiaca.

*Pierce LJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:1220-1230, 2002*



- L'irradiazione della mammella, della parete toracica e dei drenaggi linfonodali richiede oggi una elaborazione 3D del trattamento.
- Il/i volume/i bersaglio deve/ono essere contornato/i sulle immagini TC.
- Deve quindi essere scelta, in base alle variazioni anatomiche della paziente e alla diversa profondità dei linfonodi, la geometria di trattamento che consente di assicurare l'adeguata copertura del volume bersaglio ed il maggior risparmio dei tessuti sani.

# TOSSICITÀ TRATTAMENTO RADIANTE

**Durante il trattamento radiante i tessuti sani sono inevitabilmente esposti alle radiazioni**



**Le pazienti possono manifestare sintomi che sono espressione del danno ai tessuti sani**

Il processo patologico del danno indotto dalle radiazioni inizia immediatamente dopo l'esposizione, ma le manifestazioni cliniche ed istologiche possono evidenziarsi settimane, mesi od anni dopo il trattamento.

# Rischio tossicità

Trattamento convenzionale



buon controllo di malattia  
bassa tossicità



# SITUAZIONI A RISCHIO DI AUMENTATA TOSSICITÀ

Particolare conformazione anatomica:

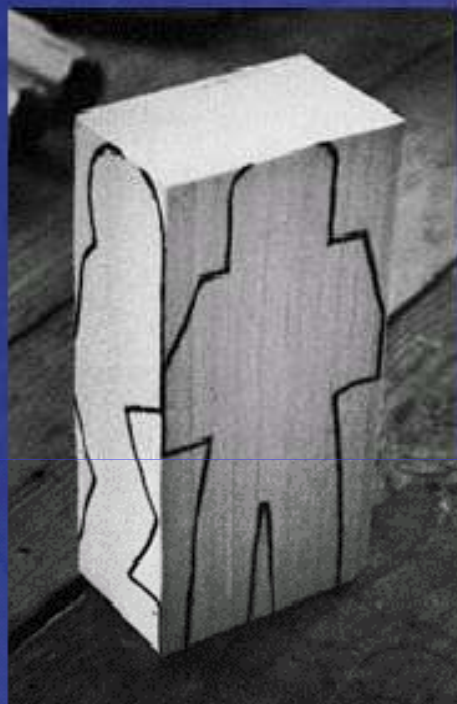
petto scavato

mammella voluminosa

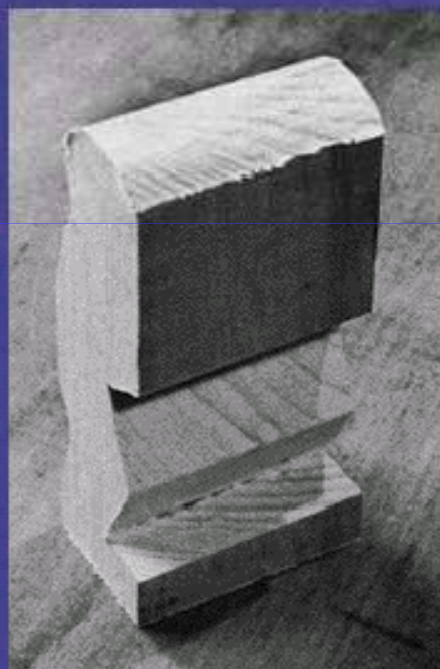
Eccessivo volume cardiaco e polmonare  
nel campo di irradiazione

# EVOLUZIONE TECNOLOGICA

## Dose Sculpting

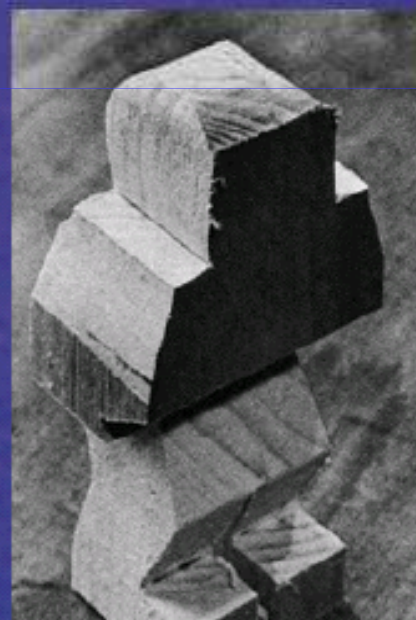


2-D Planning



3-D

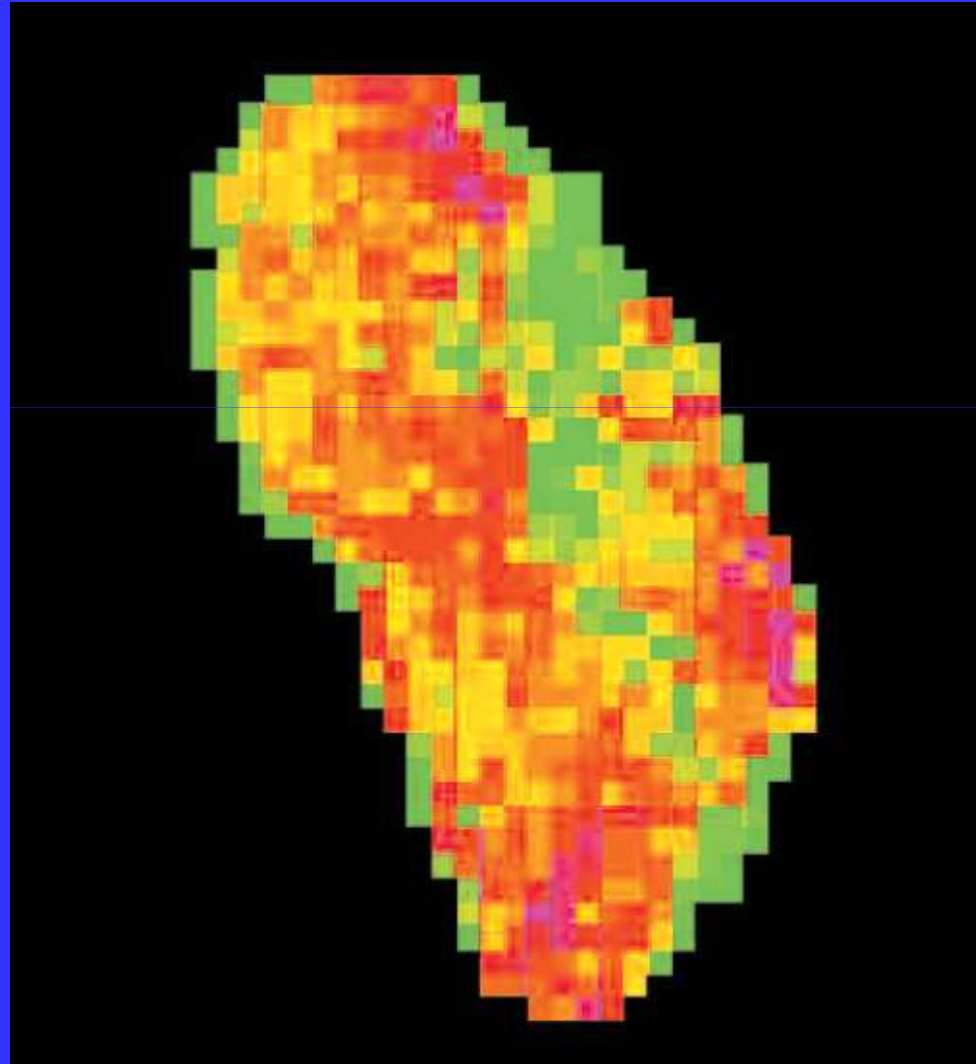
Conformal



IMRT



# IMRT



# IMRT

IMRT deve essere considerata lo standard per l'irradiazione della ghiandola mammaria?



**NO**

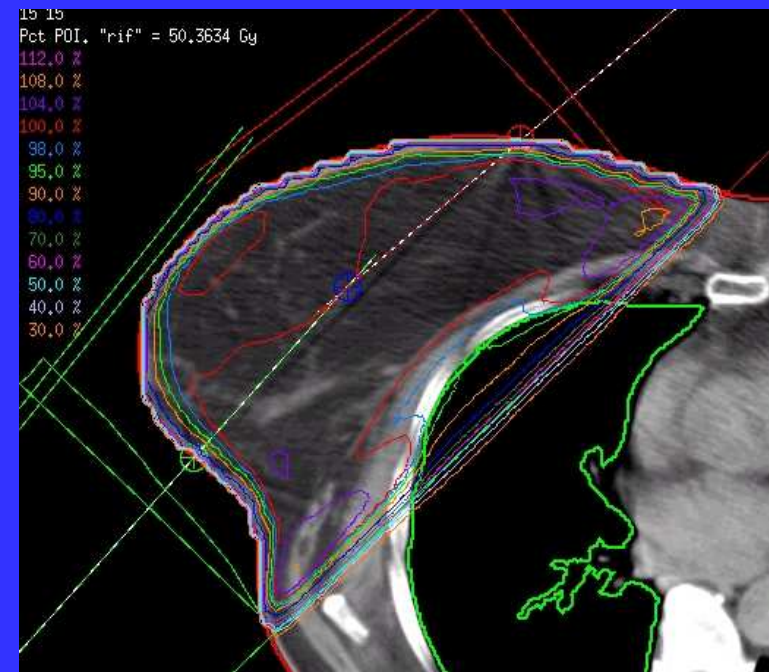
RISERVATA A SITUAZIONI PARTICOLARI

# LIMITAZIONI CAMPI TANGENZIALI STANDARD

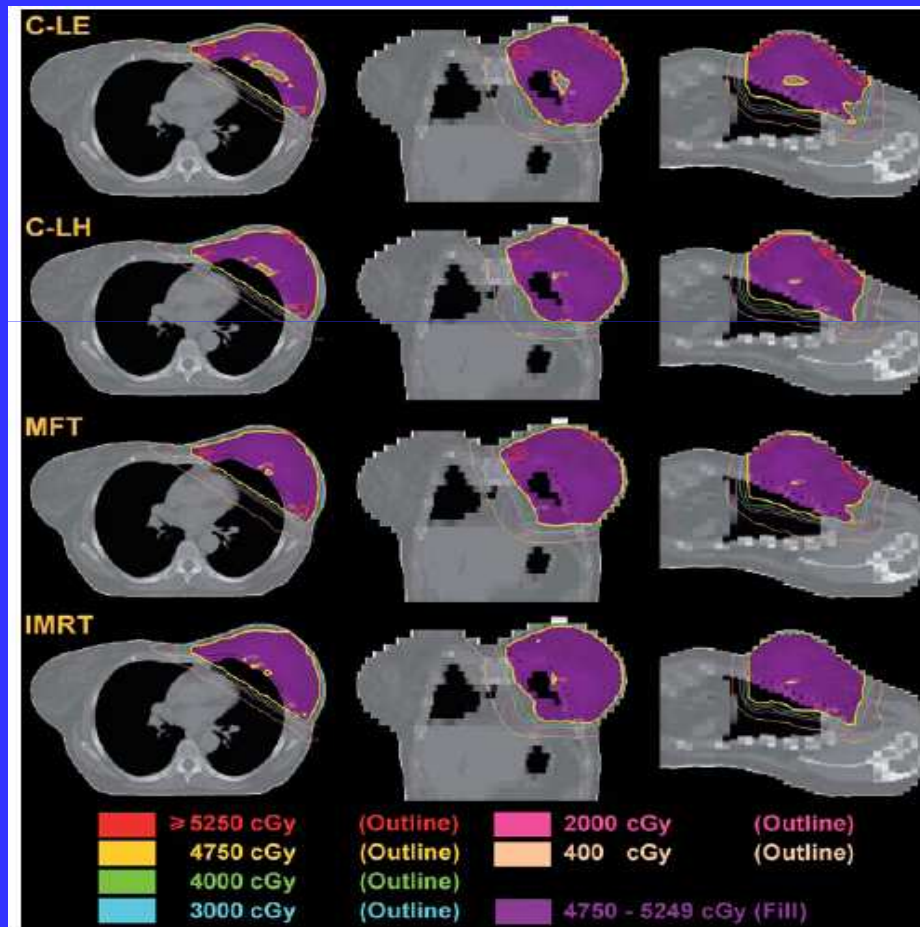
Le aree di sovradosaggio sono a rischio di tossicità



mammella voluminosa



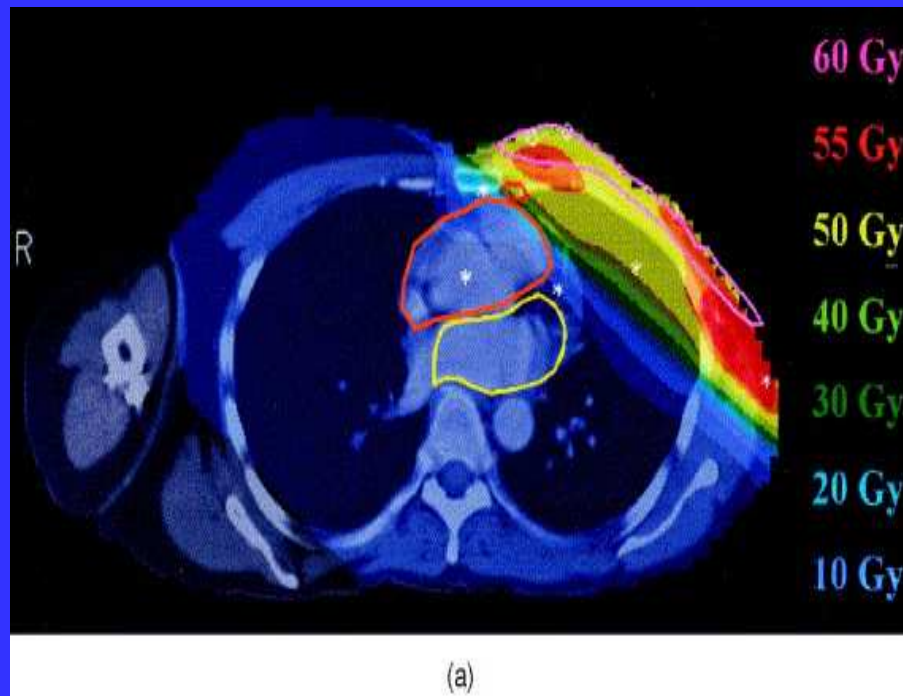
# Particolare conformazione anatomica mammella voluminosa



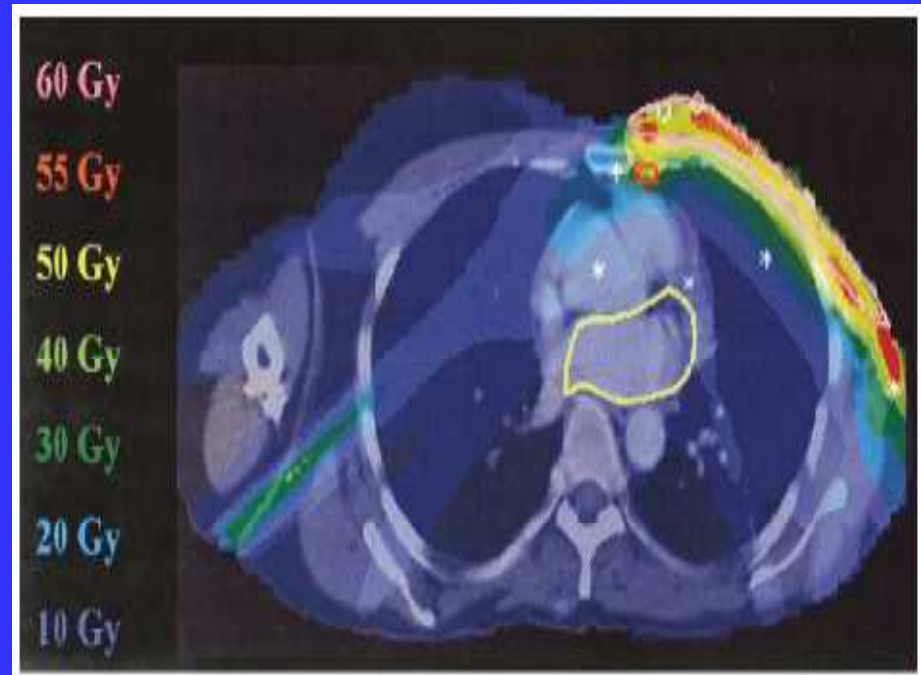
**Figure 2.** Isodose distribution in axial, coronal, and sagittal views comparing the four techniques for one typical patient from the cohort of ten patients in the study. IMRT results in the most homogeneous dose distribution.

Abo.Madyan et al.,  
Stranhelnter Onkol 2008

# IMRT PARETE TORACICA E DRENAGGI LINFONODALI

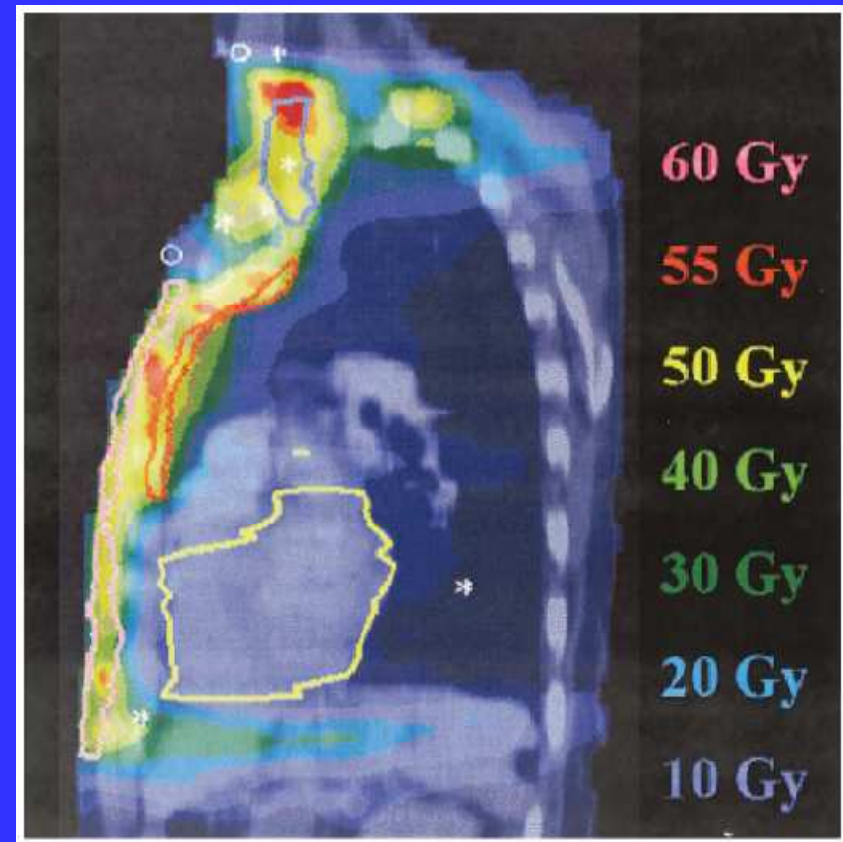
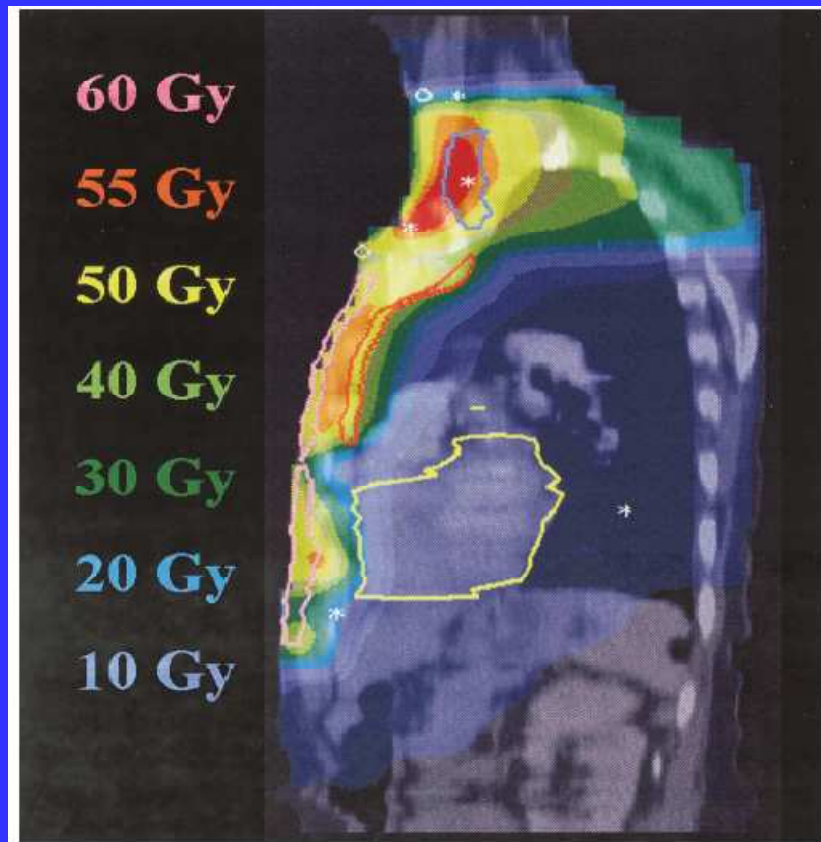


PWTF



IMRT

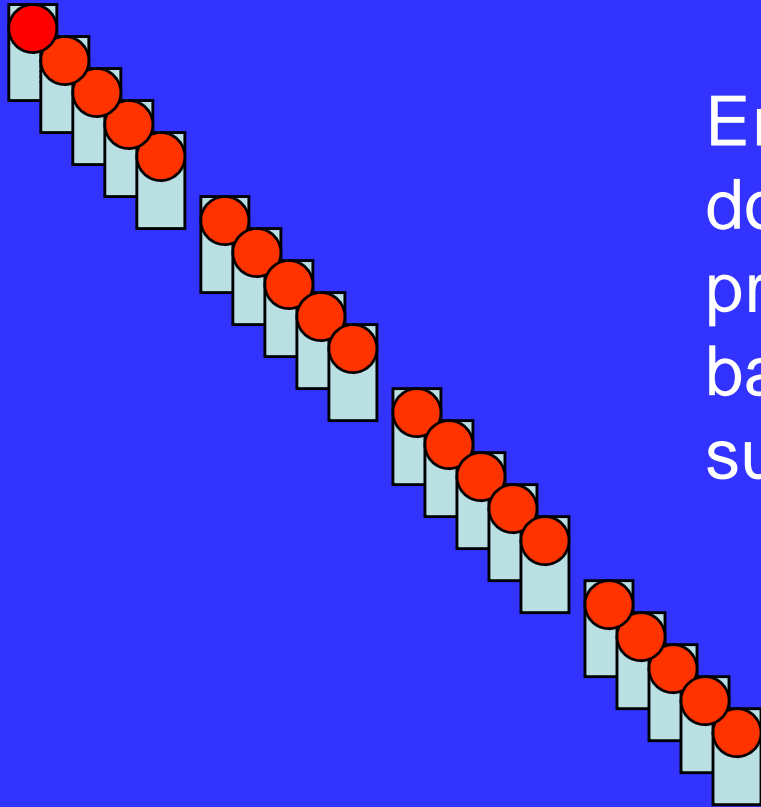
# IMRT PARETE TORACICA E DRENAGGI LINFONODALI





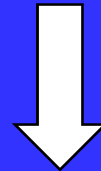
# Boost Simultaneo Integrato (SIB)

Eroga simultaneamente una dose alta alla malattia primitiva e una dose più bassa alla malattia subclinica



# RISULTATI IMRT

Recentemente sono stati pubblicati risultati di studi clinici:



Ridotta tossicità cutanea acuta e tardiva  
Riduzione edema  
Riduzione fibrosi

In uno di questi studi controllo di malattia sovrapponibile  
al trattamento standard

Harsolia et al, IJROBP 2007

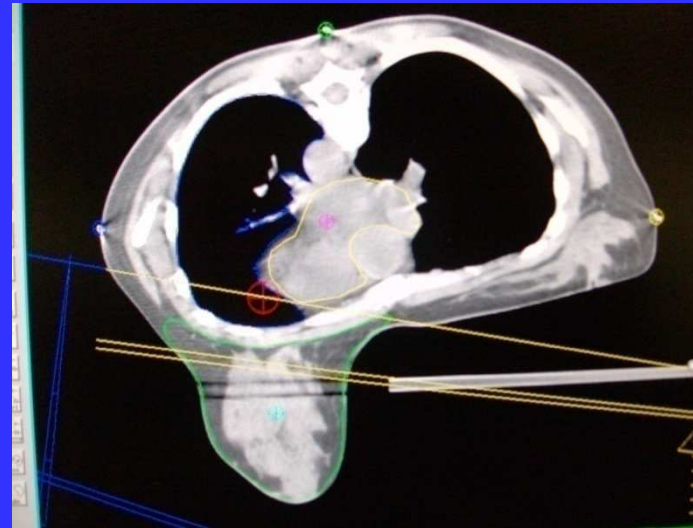
Donovan, RSO 2007

McDonald et al, IJROBP 2008

Pignol et al. , JCO 2008

Morganti A et al., RSO 2009

# RT MAMMELLA CON PAZIENTE IN POSIZIONE PRONA



## INDICAZIONI:

mammelle voluminose e pendule

impossibilità a mantenere la posizione supina

particolari condizioni anatomiche della parete toracica per ridurre  
quanto più possibile l'irradiazione polmonare e cardiaca

# RT MAMMELLA CON PAZIENTE IN POSIZIONE PRONA

## RISULTATI

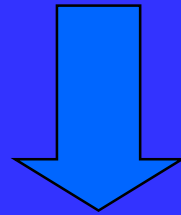
migliore omogeneità della distribuzione di dose  
rispetto alla posizione supina

riduzione del volume polmonare compreso nel  
campo di irradiazione

non sicuri vantaggi sono stati osservati sicuri  
vantaggi sul risparmio di volume cardiaco

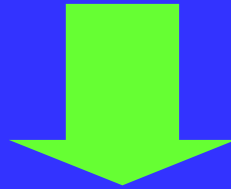
la tossicità cutanea acuta e cronica risulta  
paragonabile o inferiore al trattamento in posizione  
supina

# IRRADIAZIONE PARZIALE



**Trattamento radiante effettuato, dopo  
chirurgia conservativa, sulla sede del  
tumore primitivo con un margine di  
sicurezza di 1-2 cm**

# CARCINOMA INIZIALE DELLA MAMMELLA



**La chirurgia conservativa seguita da radioterapia sull'intera ghiandola è il trattamento lo standard**

Veronesi *et al.* *NEJM* 1981;305:6-11

Fisher *et al.* *NEJM* 1985;312:665-673

Blichert-Toft *et al.* *JNCI Monogr* 1992; 11:19-25.

Jacobson *et al.* *NEJM* 1995;332:907-911.

Van Dongen *et al.* *JNCI Monogr* 1992; 11:15-18.

Arriagada *et al.* *JCO* 1996; 14:1558-1564.

Veronesi *et al.* *NEJM* 2002;347:1227-1232.

Fisher *et al.* *NEJM* 2002;347:1233-1241.

1990 National Institute for Health Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 265:391-395, 1991.

Molte pazienti affette da carcinoma iniziale della mammella non possono ricevere il trattamento conservativo per:

- ◆ **Carenza di strutture di Radioterapia**
- ◆ **Motivi logistici**
- ◆ **Problemi di tempo**

Sono pertanto sottoposte a:

- **mastectomia**
- **sola chirurgia conservativa senza radioterapia**

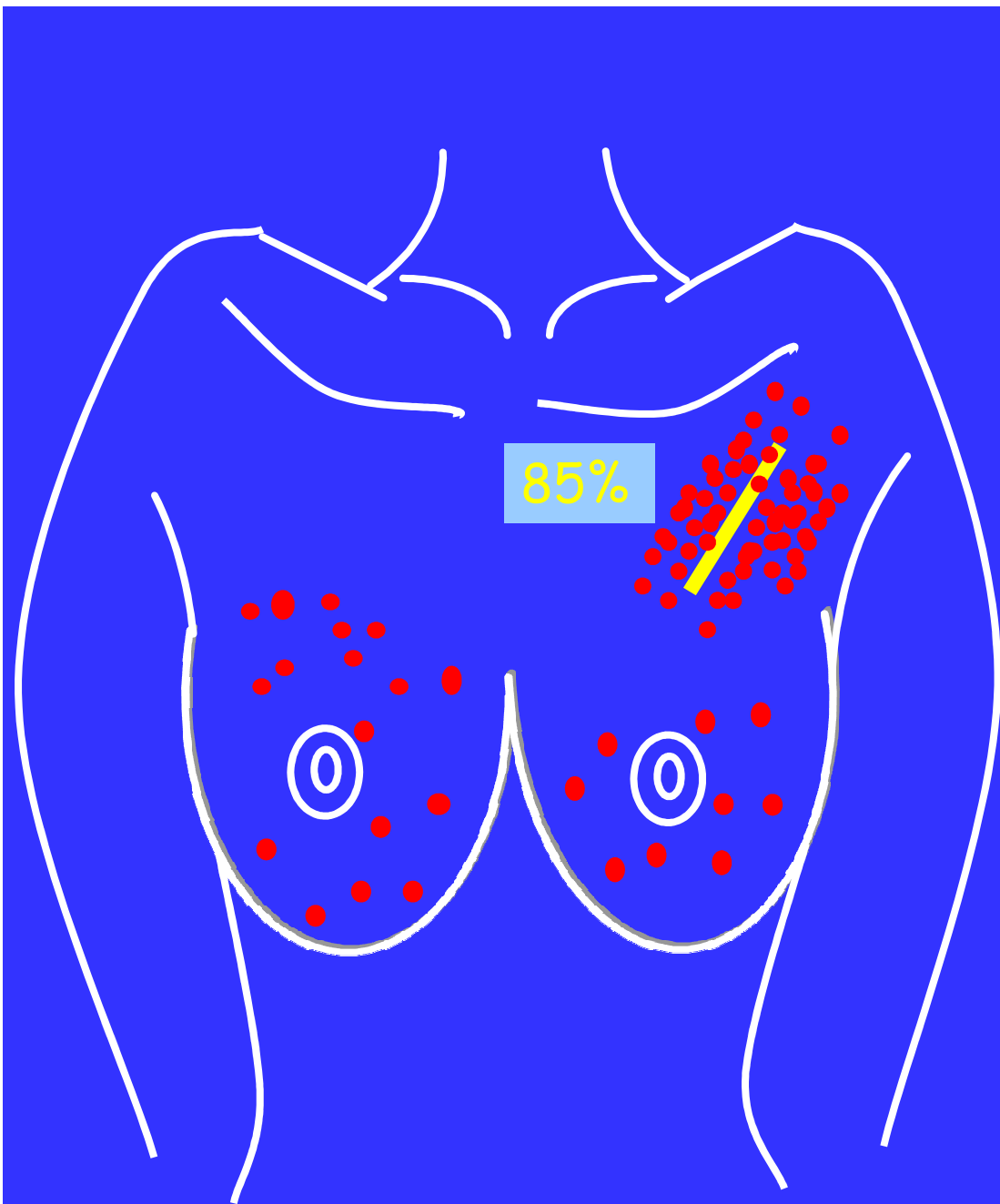
# IRRADIAZIONE PARZIALE DELLA MAMMELLA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

- Somministra una dose/frazione elevata di RT sulla cavità escissionale con 1-2 cm di margine.
- Il trattamento è effettuato in 4-5 giorni o, nel caso della IORT, durante la seduta operatoria.



## RAZIONALE

- L'80%-90% delle recidive si manifesta nel letto tumorale.
- L'irradiazione dell'intera mammella potrebbe essere superflua in gruppi selezionati di pazienti.
- La supposta maggiore efficacia del trattamento dovrebbe ridurre il rischio di recidiva nel letto tumorale.



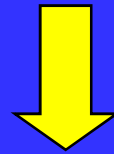
- **Ripresa omolaterale e controlaterale**

## VANTAGGI

- Riduce la durata totale del trattamento.
- Aumenta la possibilità che molte donne possano essere sottoposte a chirurgia conservativa.
- Migliora la qualità di vita delle pazienti.
- Elimina problemi di timing con la chemioterapia

# SELEZIONE DELLE PAZIENTI

- Pazienti con minimo rischio di malattia multicentrica



## MAMMOGRAFIA

- Tumori con bassa probabilità di estensione microscopica 1-2 cm oltre il primitivo

# **Selezione delle pazienti**

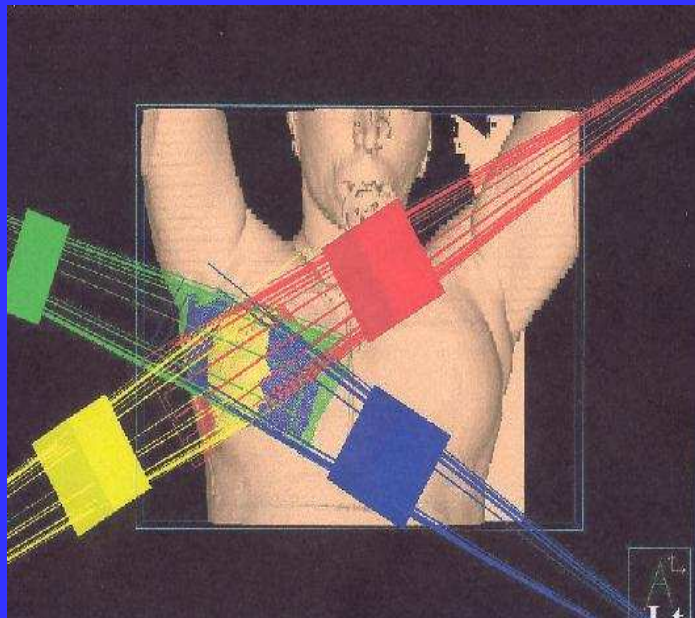
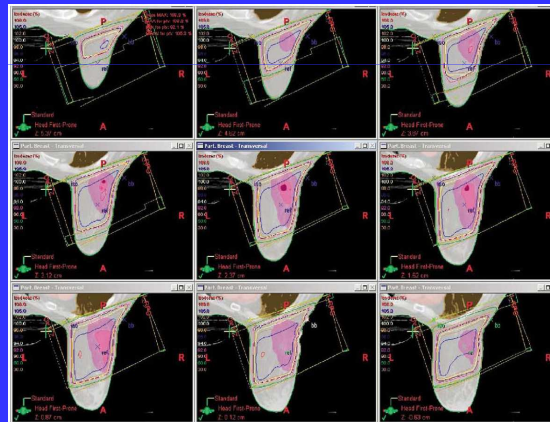
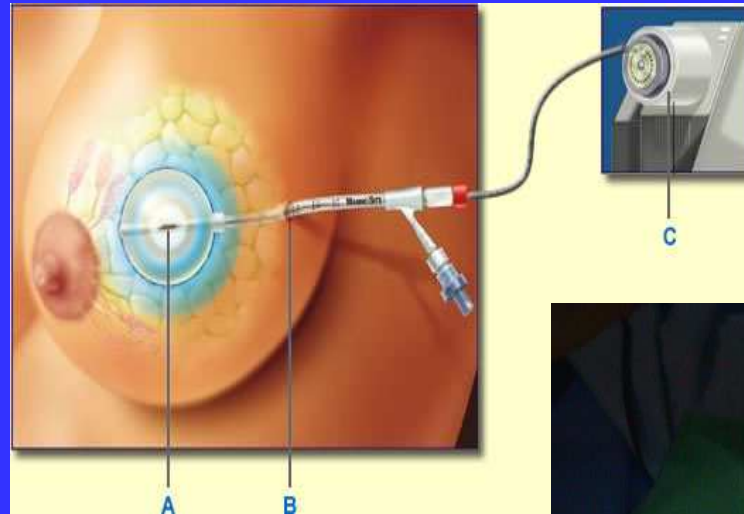
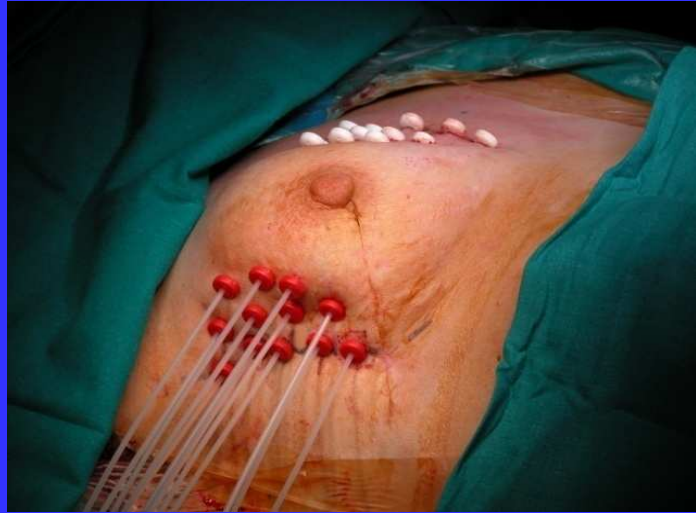
## **Criteri di esclusione**

- Tumori multicentrici o multifocali
- Margini positivi o close ( $\leq 2$  mm)
- Invasione vascolare e linfatica
- Dimensioni del T  $\geq 2,5-3$  cm
- Età  $\leq 40 - 45$  anni
- **Istologia lobulare infiltrante**
- **Estesa componente intraduttale**
- **Carcinoma duttale in situ**
- **Linfonodi ascellari positivi**

Vicini F. et al. Sem Radiat Oncol 12:31-39,2001

Wallner P. et al J Natl Cancer Inst, 96:175-184,2004

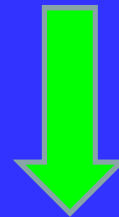
# PBI



# PBI : TRIAL in corso

Criteria	TARGIT	ELIOT	IMPORT	RAPID	NSABP /RTOG	GEC/ ESTRO	IRMA
N° pz	2232	2000	2100	2128	3000	1170	3302
età	>40	>48	>50	>40	>18	>40	>49
T Ø	<30	< 25	<20	<30	< 30	< 30	< 30
N	N-	N-	N-	N-	N-N+(3)	N- N <sub>MIC</sub>	N-N+ (3)
Margini	Neg.	>10	>2	Neg	Neg	Neg	>2
Tecnica	Peri X 50Kv	Peri e <sup>-</sup>	IMRT /3DRT	3DRT	3DRT / BT (I/M)	BT HDR e PDR	3DRT
Dose/fr	20 Gy/1	21Gy/1	-	38.5 Gy/10	RT 38.5 Gy/10 BT 34 Gy/10	HDR 34/10 PDR 50 Gy	38.5 Gy/10

**IL TRATTAMENTO DEVE ESSERE  
CONSIDERATO ANCORA SPERIMENTALE E CONDOTTO  
NELL'AMBITO DI STUDI CLINICI, APPROVATI DA  
COMITATI ETICI, DOPO AVER OTTENUTO IL  
CONSENSO INFORMATO DELLA PAZIENTE**



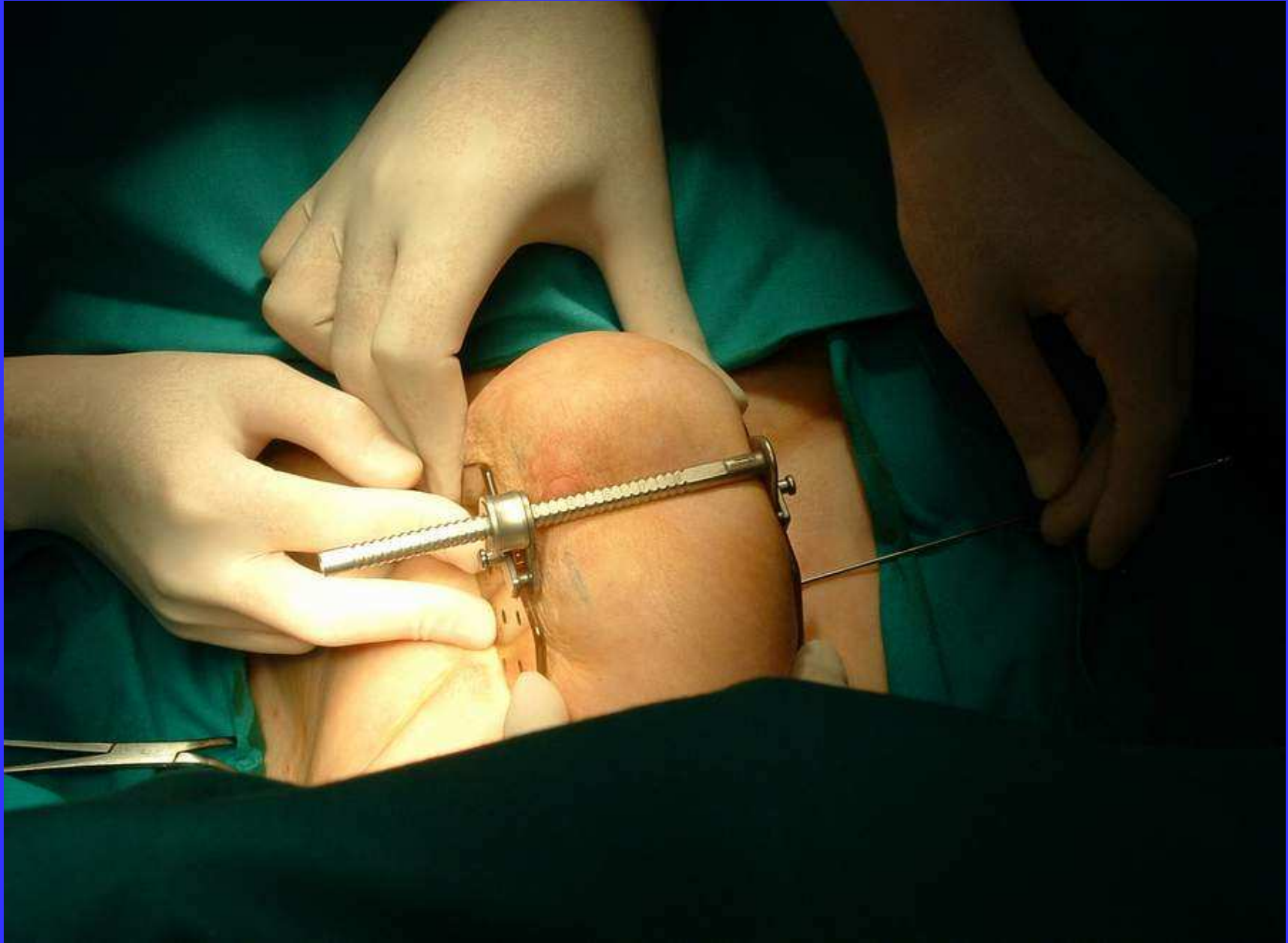
**I RISULTATI DEGLI STUDI RANDOMIZZATI  
SARANNO DISPONIBILI TRA ALCUNI ANNI**

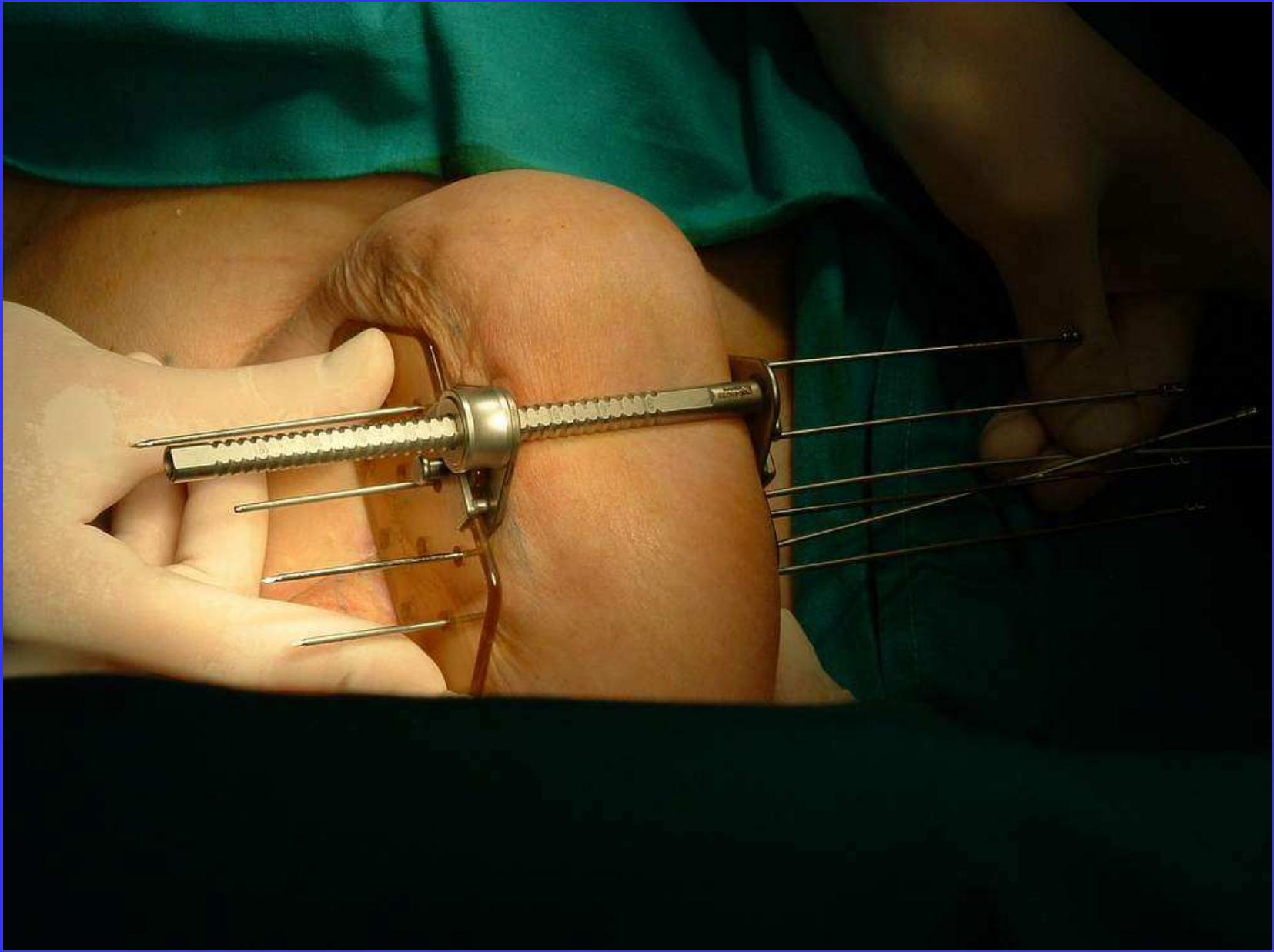


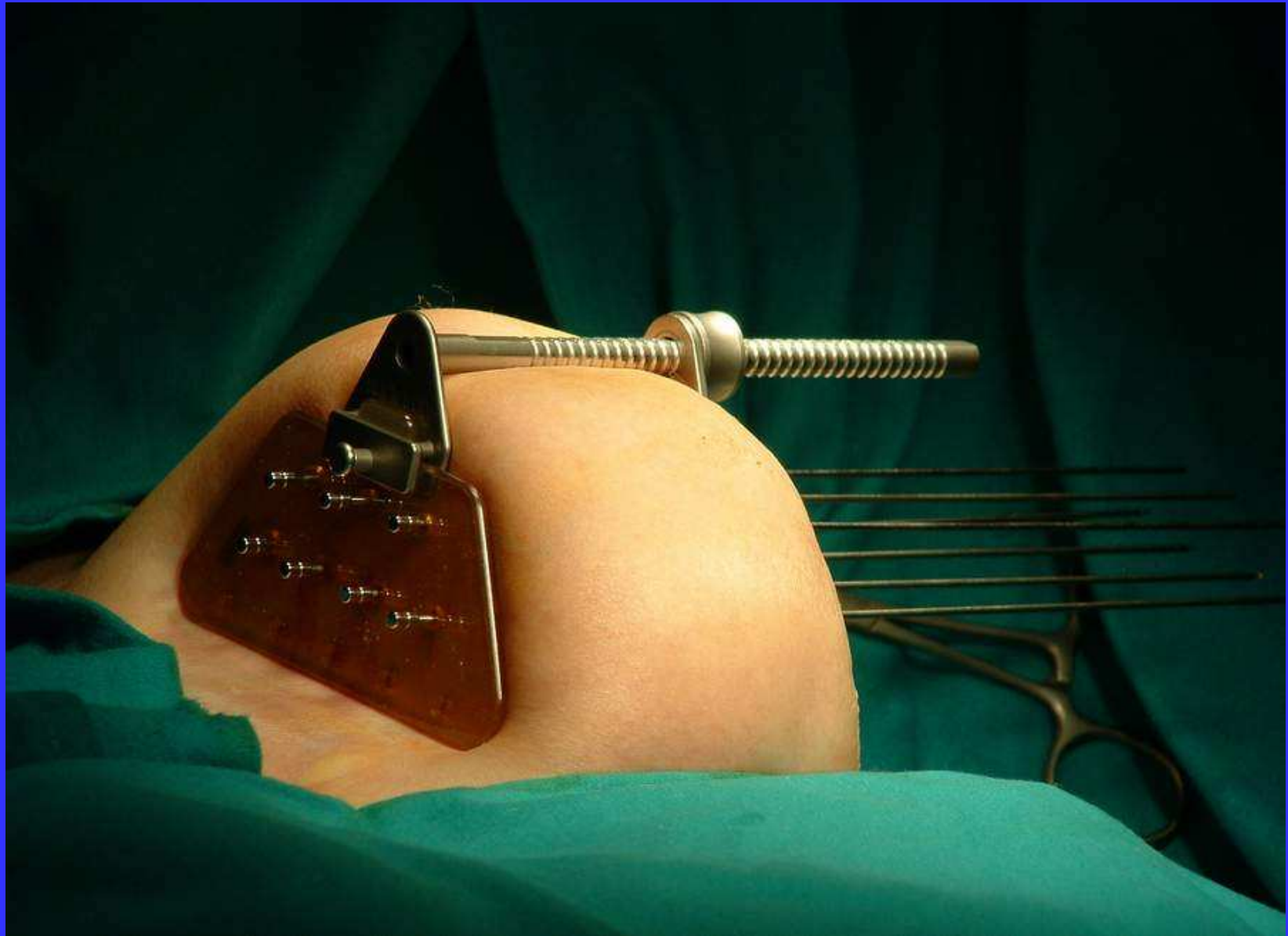
- I do not believe that it is always necessary that randomized trials have been completed before new technologies can enter widespread use.
- However, I also do not believe that there is sufficient evidence that PBI (given by any modality) can be considered a “standard of care” with the same legal and ethical standing as conventional BCT

## CARATTERISTICHE PAZIENTI IDONEE ALLA PBI AL DI FUORI DI STUDI CLINICI :

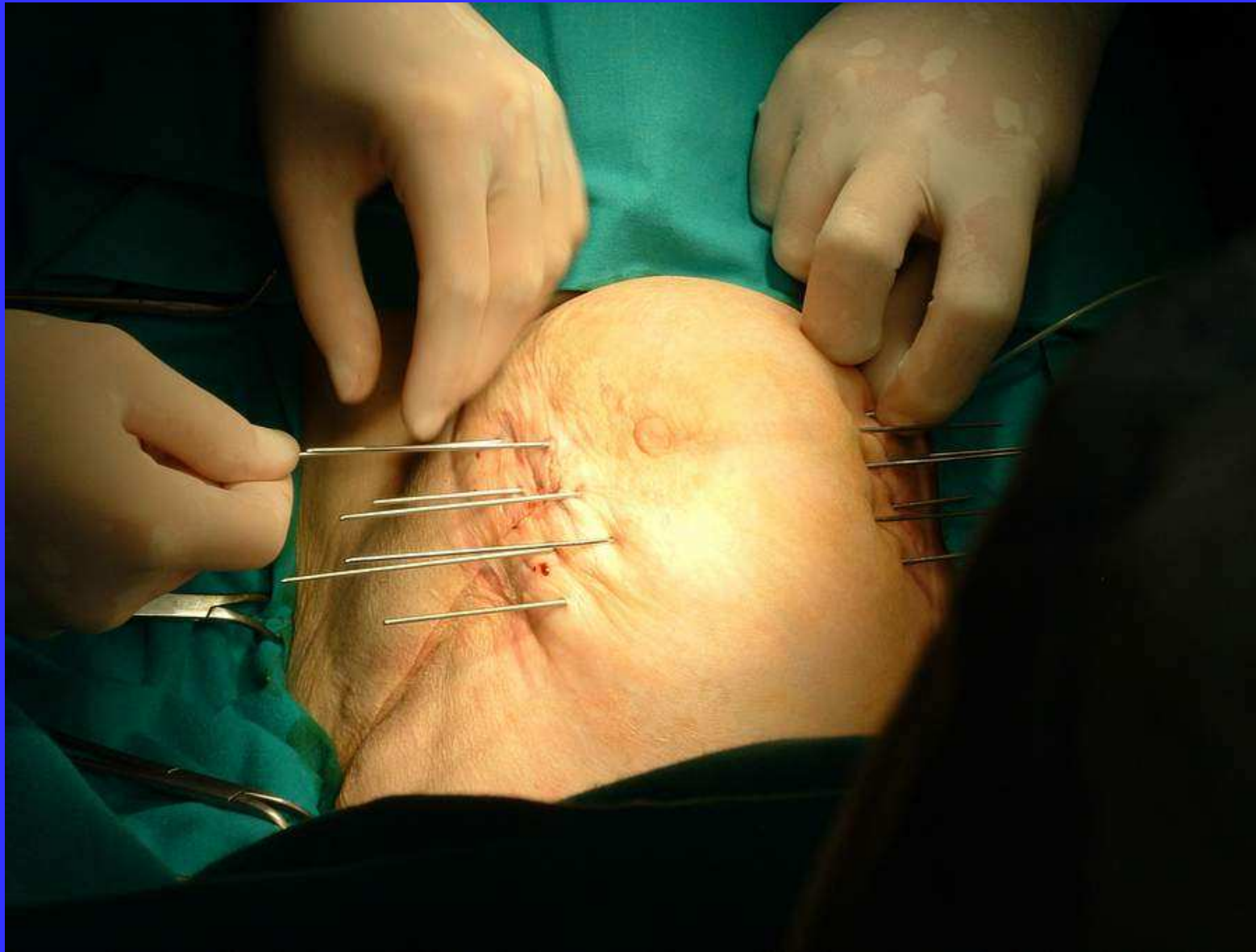
- CDI, mucinoso, tubulare , colloide
- qualsiasi grading
- stadio T1, pN0 (i-, i+)
- stato recettoriale: ER +
- unicentrico e clinicamente unifocale, con dimensioni
- complessive  $\leq 2$  cm (consentita multifocalità microscopica)
- margini di resezione negativi ( $\geq 2$  mm)
- assenza di EIC e di invasione linfovaskolare
- età:  $\geq 60$  anni
- assenza di mutazione BRCA 1-2

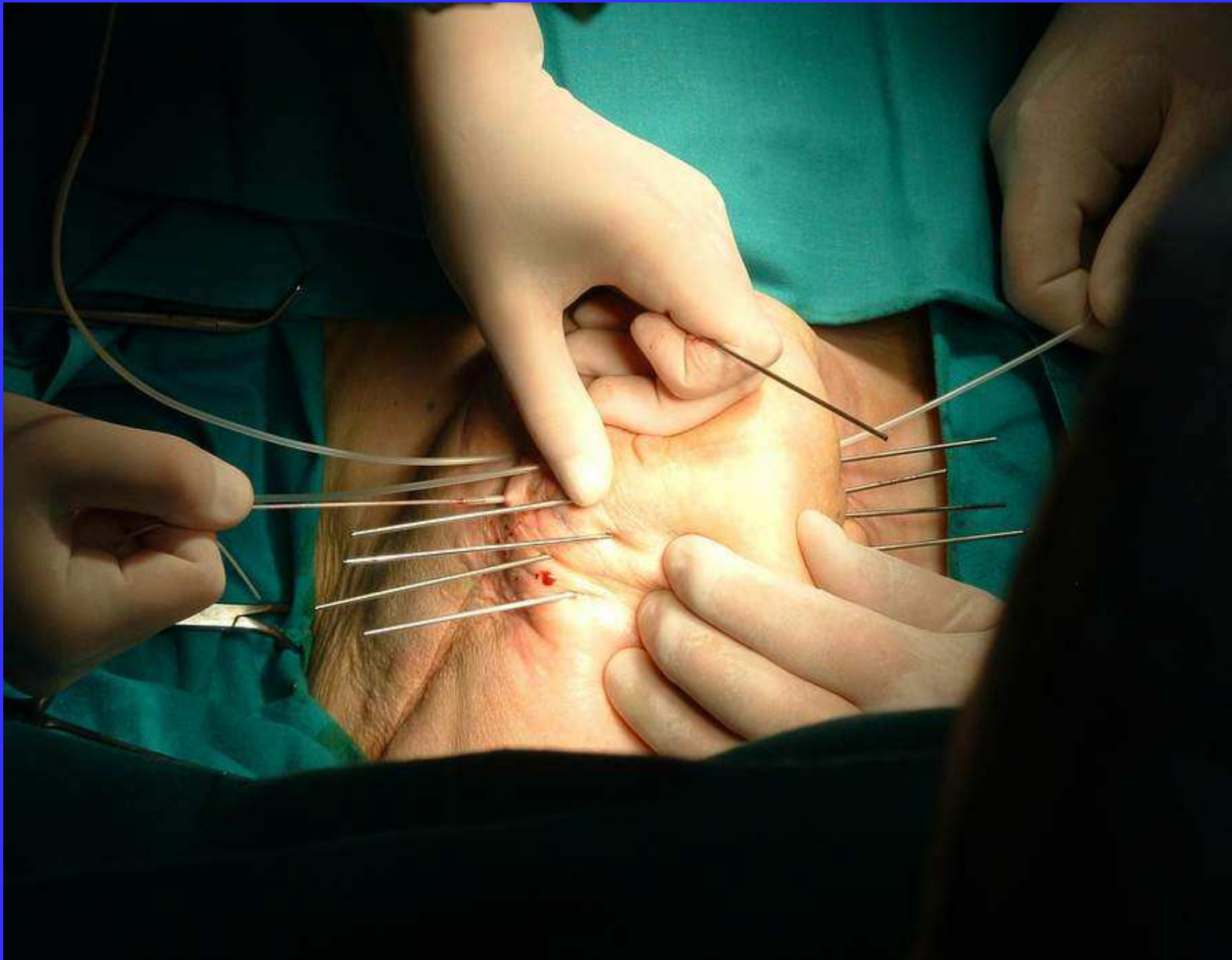




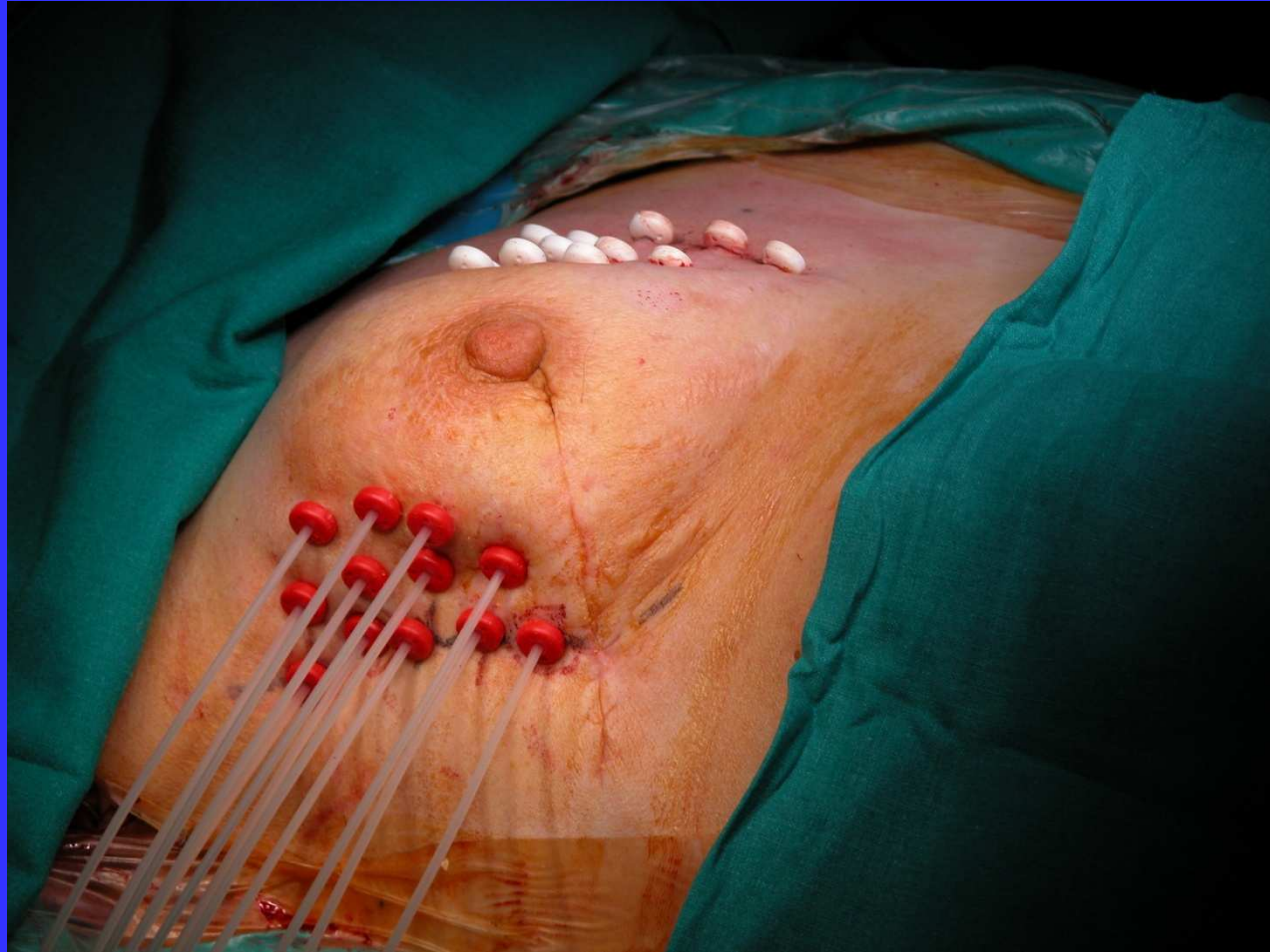










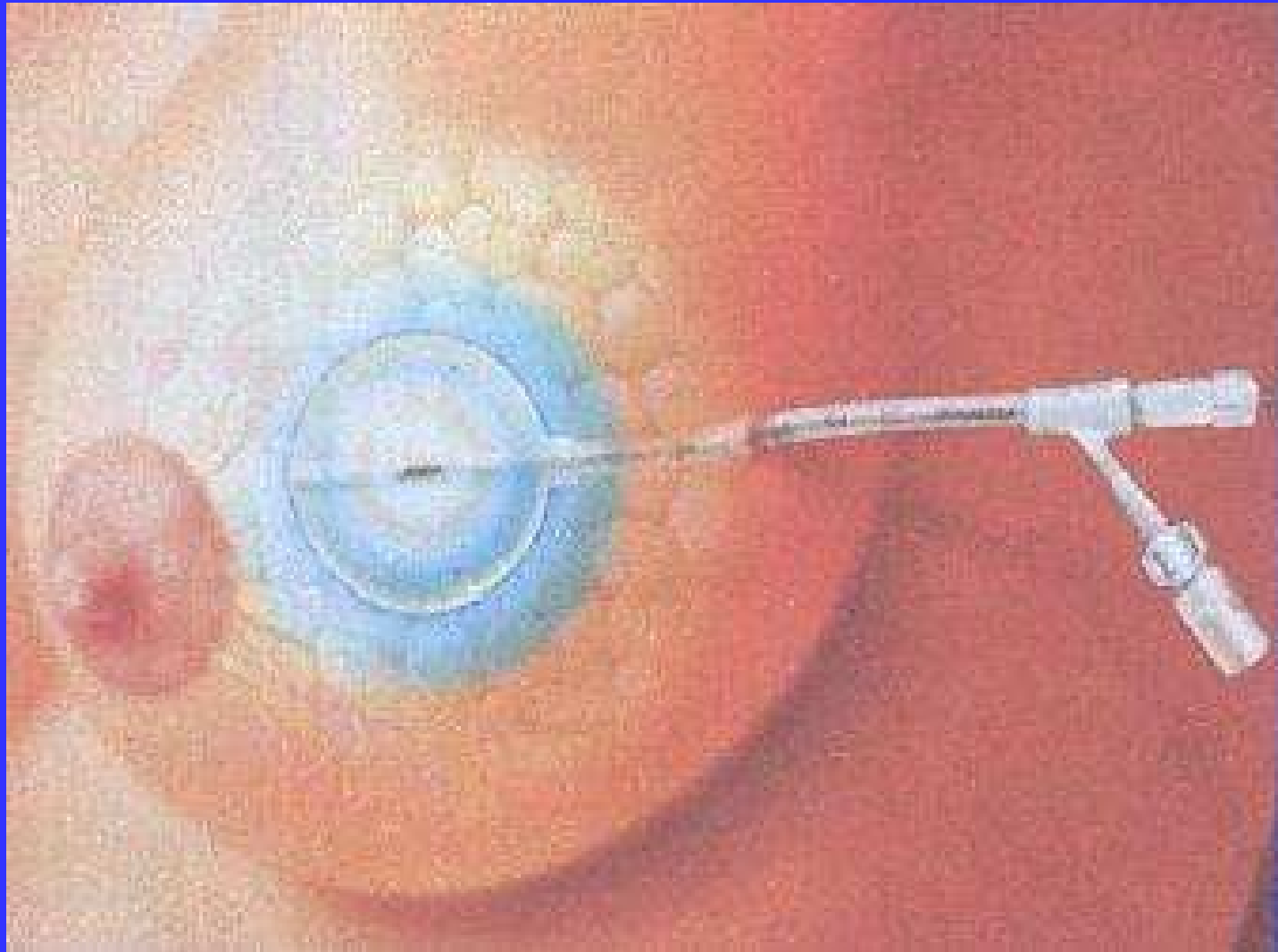


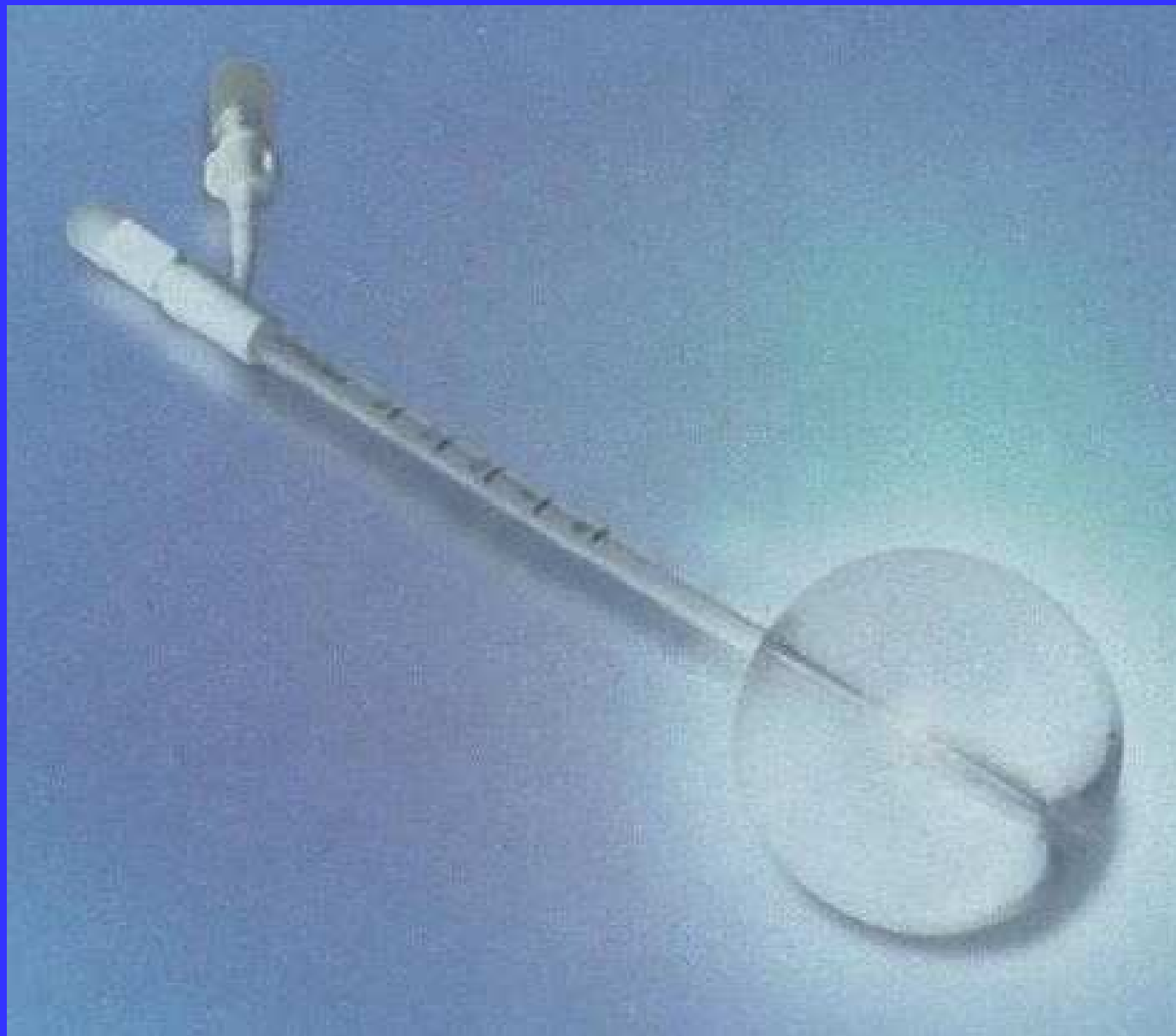


MICROSELECTRON HDR  $^{192}\text{Ir}$  REMOTE  
AFTERLOADING SYSTEM (NUCLEOTRON, THE  
NEDERLANDS)

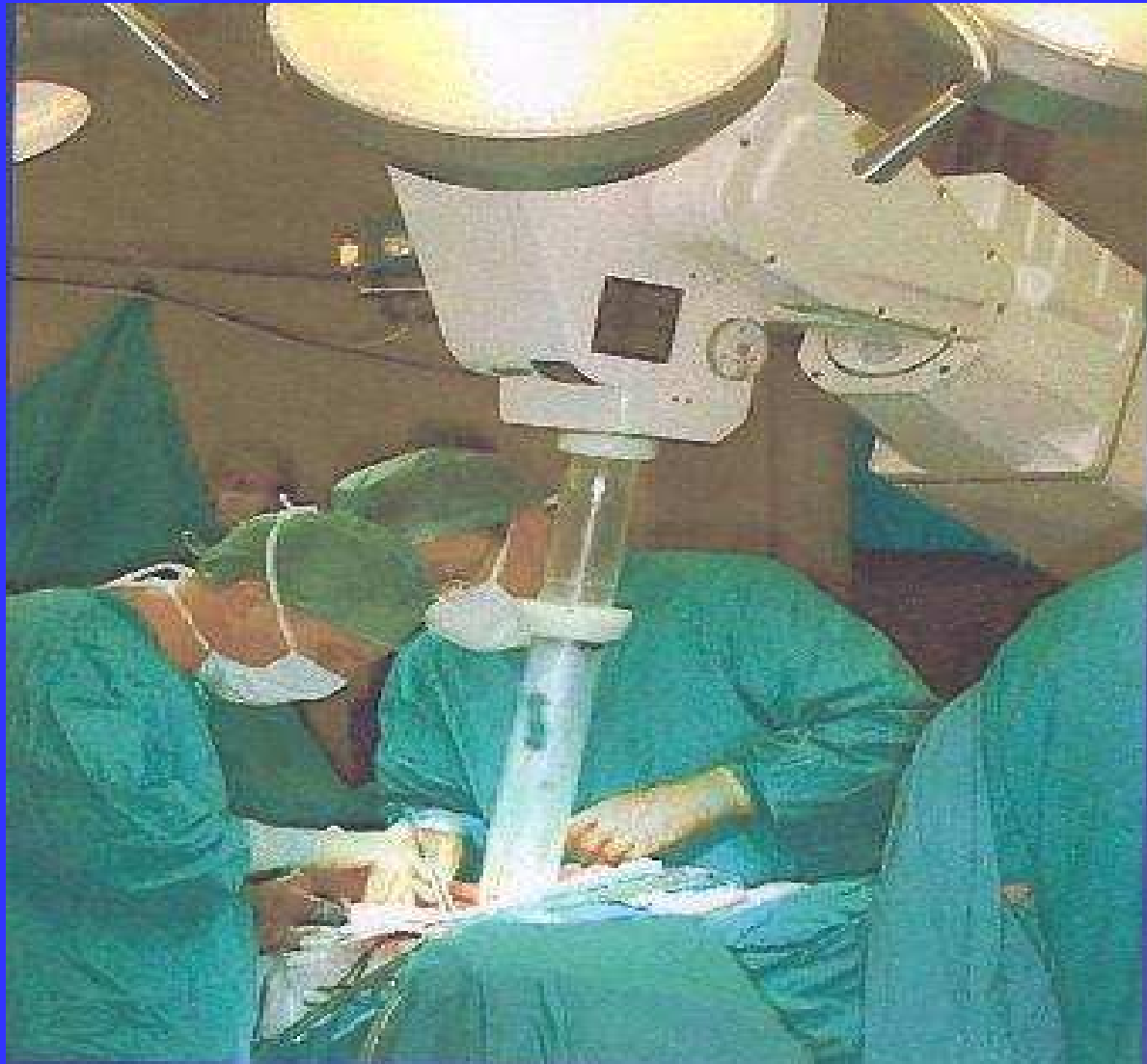


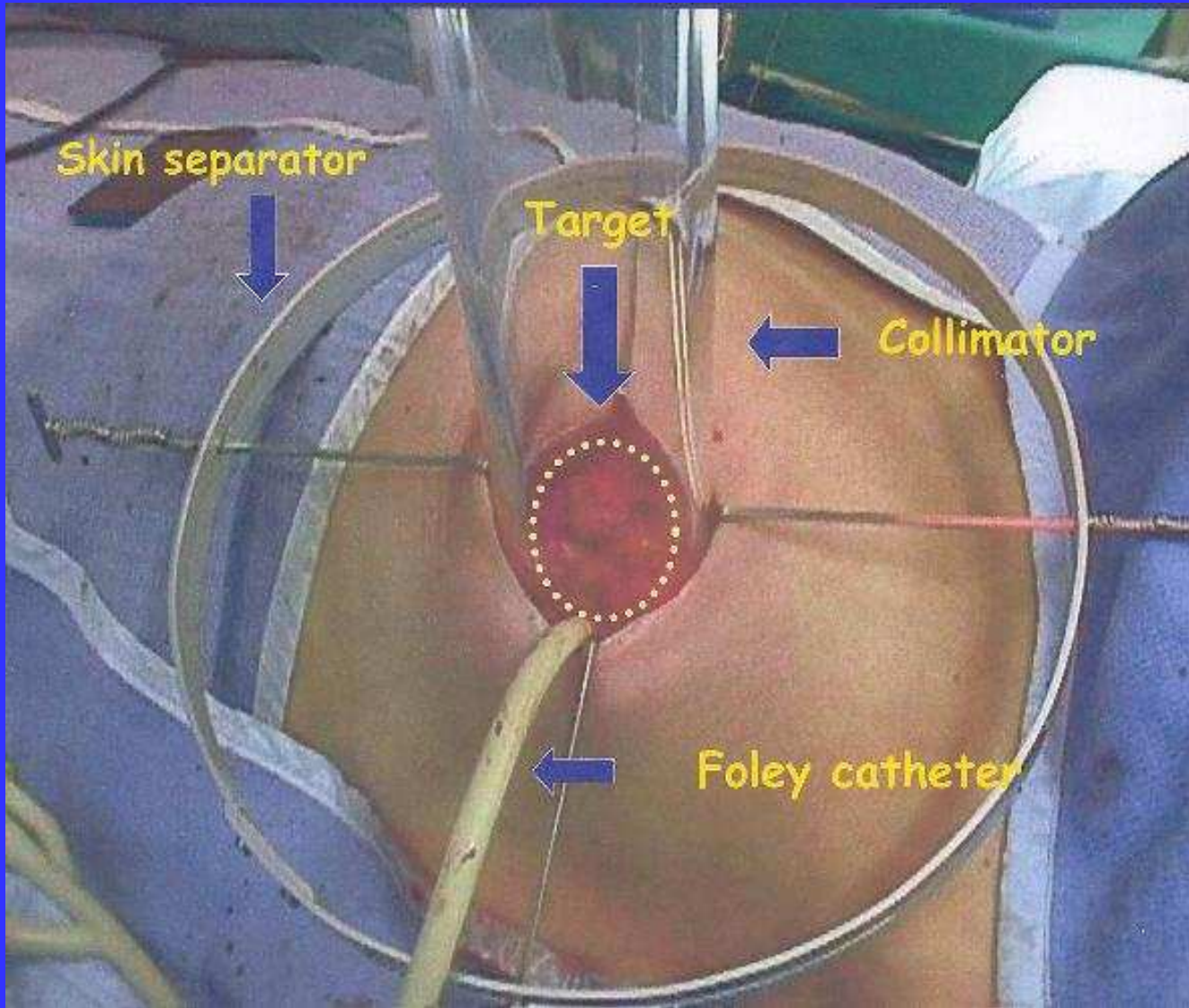
# MAMMOSITE





# IORT





# Trattamento

