



Titolo: Radioterapia postoperatoria ipofrazionata nel carcinoma mammario operato conservativamente: valutazione degli esiti estetici

Autori: Franzone P.,* Berretta L., Orecchia A., Pozzi G., Todisco L.;¹

Tipo: Articolo Originale

Keywords: radioterapia ipofrazionata, carcinoma mammario, risultato estetico;

Abstract

Obiettivi: sono stati rivisti i dati relativi a 33 pazienti sottoposte a radioterapia postoperatoria modicamente ipofrazionata dopo intervento conservativo per neoplasia mammaria nel biennio 2009-2010 al fine di analizzare quelle sequele acute e tardive (fibrosi, retrazione, discromia cutanea) che potevano inficiare il risultato estetico del trattamento stesso.

Metodi: la tossicità acuta, al termine della radioterapia, è stata graduata seguendo la scala RTOG, la tossicità tardiva è stata valutata seguendo lo schema SOMA-LENT ed il risultato estetico è stato studiato mediante scala visiva.

Risultati e conclusioni: i nostri risultati, sia in termini di tossicità acute che di tossicità tardiva, tenendo conto anche dell'aspetto estetico sono stati veramente incoraggianti, con assenza di effetti severi (G3).

¹ Radioterapia, A.S.O. S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo – Alessandria

* Autore Corrispondente

E-mail: pfranzone@ospedale.al.it



Introduzione

La chirurgia conservativa della mammella seguita da radioterapia è lo standard per la terapia delle neoplasie in stadio precoce del seno. (Clarke M et al, 2005) (1).

Le cellule di tumore mammario risultano essere sensibili, più di quelle di altre neoplasie, all'effetto della dose per singola frazione di radioterapia ed in particolare sembrano risentire maggiormente di grosse dosi per frazione. Dati radiobiologici, infatti, dimostrano che queste cellule sono caratterizzate da un valore di α/β di circa 4 Gy. La conseguenza di ciò è che un numero ridotto di sedute, ma a dose più elevata (ipofrazionamento) potrebbe essere più efficace rispetto al frazionamento tradizionale della dose. (Kurtz JM, 2005) (7). La dose totale di radioterapia deve naturalmente essere ridotta per evitare un eccesso di sequele tardive ai tessuti sani.

Schemi di ipofrazionamento della dose di radioterapia sono ormai stati studiati su numeri ragguardevoli di pazienti operate per neoplasia mammaria, dimostrando risultati sovrapponibili in termini di controllo locale e di tossicità a lungo termine. (Yarnold J et al, 2011) (11).

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare retrospettivamente un gruppo di pazienti sottoposte, dopo intervento conservativo, a radioterapia postoperatoria modicamente ipofrazionata, dal punto di vista di quelle sequele acute e tardive (fibrosi, retrazione, discromia cutanea) che potevano inficiare il risultato estetico del trattamento stesso.

Materiali e Metodi

Sono stati rivisti i dati relativi a 33 pazienti sottoposte a radioterapia postoperatoria modicamente ipofrazionata dopo intervento conservativo per neoplasia mammaria nel biennio 2009-2010.

Si trattava di pazienti con età mediana 62 anni (32-85), 17 avevano neoplasie del lato destro e 14 del lato sinistro, in 2 pazienti la neoplasia era bilaterale. 21/33 neoplasie erano del quadrante supero-esterno.

La stadiazione patologica del T risultava: p Tis in 2 casi, p T1 in 22 casi, p T2 in 8 casi, ypT0 in un caso (dopo chemioterapia neoadiuvante). La stadiazione patologica di N era: p N0 in 23 pazienti, p N1mic in una paziente, p N1a in 6 pazienti e p N1b in una paziente.

L'istotipo prevalente era carcinoma duttale infiltrante (24 casi), 2 erano carcinomi duttali in situ, uno era un carcinoma lobulare infiltrante, 4 erano istotipi diversi (papillari, midollari). 6



neoplasie erano multifocali. Carcinoma in situ associato alla neoplasia invasiva era presente in 9 pazienti, mentre invasione linfovaskolare era riportata in 4 casi. Il grading era così rappresentato: 5 casi G1, 17 casi G2, 11 casi G3.

I margini di resezione sono stati valutati secondo le linee guida NCCN (margini "close" se contenuto fra 1 e 10 mm, margine "positivo" se inferiore a 1mm). Sulla base di questi parametri 1 margine risultava "positivo" e 7 risultavano "close".

In 28 pazienti i recettori per gli Estrogeni erano positivi, mentre in 24 erano positivi anche per il Progesterone. Il Ki 67 era inferiore a 15% in 20 pazienti. Il recettore Cerb2 era negativo in 26 pazienti.

La terapia adiuvante, oltre alla radioterapia, aveva previsto in 21 pazienti ormonoterapia esclusiva, in 4 associata a chemioterapia, in 6 pazienti era stata somministrata chemioterapia, in 5 pazienti vi era stata anche aggiunta di trattamento con anticorpi monoclonali (Trastuzumab).

La schedula della radioterapia era di 2.25 Gy /frazione per 20, 5 gg alla settimana, dose totale 45 Gy su tutta la mammella più un sovradosaggio sul letto tumorale di altri 3 Gy/ frazione per 3 frazioni in 29 pazienti e di 3 Gy/ frazione per 5 frazioni in 4 pazienti.

A tutte le pazienti era stata consigliata l'applicazione giornaliera, durante la Radioterapia, di una crema per la prevenzione della radiodermite. I prodotti consigliati erano eterogenei e prescritti casualmente nell'ambito di una rosa di 4-5 marchi in commercio.

La tossicità acuta, al termine della radioterapia, è stata graduata seguendo la scala RTOG (Cox JD et al, 1995)(2), riportata in Tabella n°1.

La tossicità tardiva è stata valutata seguendo lo schema SOMA-LENT (Mornex F et al, 1997) (9), riportato in Tabella n°2. Il risultato estetico è stato studiato mediante scala visiva riportata in Tabella n°3.(Min Soon Kim et al, 2008) (8).

*Tabella n°1
Tossicità RTOG*

G0	Nessuna reazione
G1	Eritema follicolare lieve o moderato, depilazione, desquamazione secca, sudorazione ridotta
G2	Eritema teso o brillante, desquamazione umida a placche, edema moderato
G3	Desquamazione umida confluyente con pliche cutanee, edema
G4	Ulcera, emorragia, necrosi.

Tabella n°2
Tossicità SOMA-LENT

	G0	G1	G2	G3	G4
Dolore	Assente	Occasionale o minimo	Intermittente e tollerabile	Persistente e intenso	Refrattario e insopportabile
Edema della mammella	Assente	asintomatico	Sintomatico	Disfunzione secondaria	
Fibrosi	Assente	Minimamente palpabile, densità aumentata	Deciso aumento della densità e lieve fissazione	Aumento della densità molto marcato, retrazione e fissazione	
Teleangectasia	Assente	< 1cm ²	1-4 cm ²	>4 cm ²	
Edema del braccio	Assente	Incremento di 2-4 cm	Incremento > 4-6 cm	Incremento > 6 cm	
Ulcerazione	Assente	Solo epidermide 1cm ²	Solo derma > 1 cm ²	Subcutanea	Esposizione dell'osso, necrosi
Atrofia	Assente	10-25%	>25-40%	>40-75%	Intera mammella

Tabella n°3
Scala Visiva Risultato Estetico

ECCELLENTE	A confronto con mammella non trattata minima o nessuna differenza. Lieve ispessimento o tessuto cicatriziale all'interno della mammella o sulla pelle, ma non abbastanza da cambiarne l'aspetto.
BUONO	Lieve asimmetria tra le mammelle (piccole differenze in dimensioni o forma della mammella trattata rispetto a quella opposta). Mammella lievemente arrossata o di colorito leggermente più scuro. L'ispessimento o il tessuto cicatriziale provocano solo un lieve cambiamento nella forma della mammella.
DISCRETO	Moderata deformità con evidenti differenze in dimensioni o forma della mammella trattata. Questo cambiamento coinvolge ¼ o meno della mammella. E' presente modesto ispessimento o tessuto cicatriziale della cute della mammella, notevole cambiamento della colorazione cutanea.
SCADENTE	Marcato cambiamento nell'aspetto della mammella trattata che coinvolge più di ¼ del parenchima mammario. Presente severo ispessimento o tessuto cicatriziale nella mammella.

Risultati

Tossicità acuta

Tutte le pazienti, durante la radioterapia, settimanalmente, venivano visitate per la valutazione della tossicità acuta, utilizzando per la sua graduazione la scala di tossicità acuta RTOG.

Al termine del trattamento, quando l'eventuale tossicità acuta aveva raggiunto il suo massimo abbiamo riscontrato i seguenti risultati:

8/33 (24.2%) pazienti avevano uno score G2, 21/33 (63.6%) pazienti avevano uno score G1, mentre 4/33 (12.1%) pazienti non presentavano alcuna reazione cutanea con score G0.



Il grado di tossicità acuta non era correlato all'uso di una specifica crema per la prevenzione della radiodermite piuttosto di un'altra.

Tossicità tardiva

Le pazienti sono state riviste periodicamente ogni 6-8 mesi per la valutazione della tossicità tardiva, utilizzando la scala di tossicità Soma Lent e la scala visiva per la valutazione del risultato estetico.

Con follow-up mediano di 21 mesi (14-29), per quanto concerne la scala Soma-Lent, 3/33 (9%) pazienti presentavano uno score G2, 13/33 (39.3 %) pazienti presentavano uno score G1, 16/33 (39.35) pazienti non presentavano alcuna reazione (score G0), mentre una paziente non era valutabile perché sottoposta a mastectomia per ricaduta locale del precedente carcinoma mammario.

Relativamente al risultato estetico, valutato mediante scala visuale, con lo stesso follow-up riportato, 1/33 (3%) pazienti aveva un risultato discreto, 7/33 (21.2%) pazienti avevano un risultato buono, 24/33 (72.7%) pazienti avevano un risultato eccellente ed una paziente non era valutabile per successiva mastectomia.

Discussione e Conclusioni

Nella nostra Istituzione il trattamento radiante post-operatorio del carcinoma mammario operato conservativamente è sempre stato condotto, fino al 2009 mediante frazionamento convenzionale della dose di Radioterapia (50 Gy in 25 frazioni giornaliere ed in 5 settimane più o meno sovradosaggio sul letto tumorale di altri 10 Gy in 5 frazioni in base alle caratteristiche istologiche del tumore), in mancanza di studi conclusivi sulla efficacia e sicurezza di trattamenti con ipofrazionamento della dose.

Dal 2009, sulla base dei sempre più crescenti dati di letteratura circa l'attuabilità di schemi ipofrazionati, abbiamo iniziato a ridurre il numero delle sedute, incrementando la dose per singola frazione, ispirandoci ad un frazionamento già impiegato in molti centri di Radioterapia del Piemonte (45 Gy in 20 frazioni in 4 settimane più sovradosaggio sul letto tumorale anch'esso ipofrazionato di 9 Gy in 3 frazioni o 15 Gy in 5 frazioni).

I nostri dati, sia in termini di tossicità acute che di tossicità tardiva, tenendo conto anche del risultato estetico sono stati veramente incoraggianti: per ciò che concerne la tossicità acuta, non vi sono stati casi graduati come G3 ed i casi con tossicità G2 sono stati la minoranza (24%).



La tossicità tardiva si è rivelata essere assolutamente soddisfacente, in assenza di pazienti con score G3 e solo 9% dei pazienti con score G2.

Il risultato estetico è stato eccellente nella stragrande maggioranza delle pazienti (72.7%) e nessuna paziente ha presentato un risultato scadente.

Questi risultati si confrontano molto bene con quelli di uno studio che ha adottato un ipofrazionamento moderato simile al nostro, (Fujii O et al, 2008) (3) e che riporta assenza di radiodermite acuta G3, mentre il risultato estetico è stato soddisfacente in più della metà delle pazienti.

Sulla base di quanto rilevato in questo gruppo di pazienti e valutando i risultati di studi clinici che hanno impiegato ipofrazionamenti più spinti, (Group ST et al, 2008, Hopwood P et al, 2010) (4, 5, 6), nel 2013 abbiamo deciso di introdurre uno schema di irradiazione basato su una dose totale di 40 Gy in 15 frazioni, da riservare alle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa per neoplasia con fattori prognostici favorevoli e quindi non necessitanti trattamento chemioterapico adiuvante. Infatti la chemioterapia, pregressa o concomitante, può senz'altro essere un fattore predisponente all'insorgenza di maggiore tossicità acuta e cronica, soprattutto in caso di ipofrazionamento della dose. (Szumacher E et al, 2001) (10). Non sono ancora disponibili i dati relativi alla casistica trattata con il nuovo frazionamento, essendo il follow up ancora troppo breve. Comunque, la tossicità acuta, per quanto valutata ancora su pochi casi, non è sembrata più accentuata rispetto al passato.

Bibliografia

- 1) Clarke M, Collins R, Darby S. (2005) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*; 366: 2087-106.
- 2) Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995) Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 30; 31(5): 1341-6.
- 3) Fujii O, Hiratsuka J, Nagase N et al (2008) Whole-breast radiotherapy with shorter fractionation schedules following breast-conserving surgery: short-term morbidity and preliminary outcomes. *Breast Cancer*; 15: 86-92.



- 4) Group ST, Bentzen SM, Agraw RK et al (2008) The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*; 9: 331-41.
- 5) Group ST, Bentzen SM, Agraw RK et al (2008) The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*; 371:1098-107.
- 6) Hopwood P, Haviland JS, Sumo G et al (2010) Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for treatment of early breast cancer: 5 year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trials. *Lancet Oncol*; 11:231-40.
- 7) Kurtz JM (2005) The clinical radiobiology of breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*; 75:6-8.
- 8) Min Soon Kim, Juliano C. Sbalchiero et al (2008) Assessment of breast aesthetics. *Plast Reconstr surg.* April; 121(4): 186e-194e.
- 9) Mornex F, Pavy JJ, Denekamp J et al (1997) Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the SOMA LENT scale. *Cancer Radiother.* 1(6):622-68.
- 10) Szumacher E, Wighton A, Franssen E et al (2001) Phase II Study assessing the effectiveness of Biafine cream as a prophylactic agent for radiation induced acute skin toxicity to the breast in women undergoing radiotherapy with concomitant CMF Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51: 81-86.
- 11) Yarnold J, Bentzen SM, Coles C et al (2011) Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79:1-9.