

Innovazione nel trattamento con radioterapia del tumore della mammella

Cosa prevedeva il protocollo del PRI E-R del 2004

Il problema

La radioterapia sta attraversando una fase di ridefinizione del proprio ruolo in ambito oncologico grazie allo sviluppo tecnologico delle apparecchiature, all'introduzione dell'*imaging* e allo sviluppo dell'informatica per l'ottimizzazione dei trattamenti. Tutto questo rende possibile l'introduzione di modalità di trattamento che consentono di ridurre significativamente la durata complessiva senza aumentare l'incidenza di complicanze, con potenziali importanti ricadute sulla qualità dei trattamenti, sulla qualità della vita del paziente e sull'efficienza operativa dei servizi.

Le domande

Le nuove modalità di trattamento radioterapico sono più efficaci, sicure e accettabili per i pazienti rispetto alle tecniche convenzionali in specifiche patologie? Quali modifiche nell'assetto organizzativo e nell'efficienza operativa dei servizi comporterà l'adozione di queste nuove modalità di trattamento?

I progetti

- Valutazione controllata della fattibilità, dell'efficacia e dell'impatto clinico-organizzativo della radioterapia intra-operatoria nel carcinoma della mammella operabile rispetto alla radioterapia post-operatoria convenzionale.
- Valutazione controllata della fattibilità, dell'efficacia e dell'impatto clinico-organizzativo delle nuove tecniche di frazionamento del trattamento radioterapico nei tumori del polmone e dell'encefalo.
- Valutazione dell'utilità di sistemi informatici per la verifica dell'accuratezza dei piani di cura relativi alle tecniche innovative di cui al punto precedente.

Cosa è stato fatto

Introduzione

Nelle neoplasie mammarie in cui trova indicazione la chirurgia conservativa, la radioterapia è parte integrante e necessaria del trattamento. Questo schema terapeutico garantisce alle pazienti le stesse probabilità di controllo locale della malattia rispetto alla mastectomia totale. La radioterapia tradizionale prevede l'irradiazione con una dose di 45-50 Gy, frazionata in 1,8-2,5 Gy al giorno per una durata complessiva di almeno 5 settimane, a cui segue un eventuale sovradosaggio nelle pazienti ad alto rischio di recidiva. Gli studi mettono in evidenza che, nei carcinomi a basso grado di invasività per i quali è indicato il trattamento chirurgico conservativo, la maggior parte delle recidive locali si verifica nel quadrante mammario dove era localizzata la neoplasia

primitiva, indipendentemente dall'effettuazione di radioterapia. Tali prove supportano l'adozione di tecniche di irradiazione parziale accelerata ipofrazionata, con bersaglio limitato ai tessuti limitrofi al letto tumorale, dosi più alte per singola frazione ma più basse per l'intero ciclo, numero ridotto di sedute.

Recentemente è stata introdotta una tecnologia potenzialmente molto innovativa (acceleratore lineare per radioterapia intra-operatoria o IORT) con la quale viene erogata sul letto tumorale una singola frazione radiante, immediatamente dopo l'exeresi chirurgica. La revisione della letteratura ha evidenziato risultati di efficacia e di sicurezza promettenti: la IORT, sia utilizzata come *boost* che da sola, non determinerebbe un aumento delle complicanze post-operatorie, permetterebbe di ottenere un risultato estetico non inferiore e un controllo locale della malattia confrontabile a quello della RT convenzionale. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi che prevedano *follow up* e dimensioni campionarie maggiori. Attualmente sono in corso alcuni studi randomizzati (RCT) (come il *Targit trial*, multicentrico internazionale, e il *trial* ELIOT dell'Istituto europeo di oncologia) che forniranno dati importanti ai fini dell'impiego routinario della metodica.

Obiettivi

Le tecniche radioterapiche post-operatorie e intra-operatorie offrono numerosi potenziali vantaggi: minimizzano il danno ai tessuti sani adiacenti, migliorano la *compliance* della paziente, riducono i tempi dedicati al trattamento del tumore mammario nelle unità di radioterapia.

Obiettivi generale del progetto sono:

- introdurre queste tecniche innovative sul territorio regionale nel contesto di studi mirati a verificarne efficacia e tollerabilità;
- predisporre strumenti per il monitoraggio dei percorsi terapeutici.

Obiettivi specifici sono:

- l'attivazione di uno studio di confronto tra le tecniche standard di radioterapia esterna dopo chirurgia (durata 5 settimane) e tecniche basate su trattamenti di minore durata (1 settimana);
- l'introduzione controllata e sperimentale delle nuove tecniche di radioterapia intra-operatoria in un limitato numero di centri regionali.

Metodologia

Il Programma Ricerca e innovazione dell'Emilia-Romagna ha promosso e coordinato un programma pluriennale di ricerca-intervento sulle tecniche innovative di radioterapia nel tumore mammario, che ha coinvolto le Aziende sanitarie regionali e che si è avvalso dei lavori di un Comitato direttivo di Progetto e di due Gruppi interaziendali (clinico multidisciplinare e organizzativo-gestionale). Il programma ha preso avvio a fine 2004 con un *workshop*, cui hanno partecipato esperti stranieri e italiani, operatori sanitari della regione e rappresentanti di associazioni di pazienti affette dalla malattia, e dal quale

è emersa la proposta di implementare le nuove modalità di trattamento radioterapico del tumore della mammella nell'ambito di sperimentazioni cliniche e secondo un percorso programmato e controllato.

Da in lato il programma si è avvalso delle tecnologie già in uso: nel 2006 è stato attivato un RCT di fase III (I.R.Ma1) per valutare la "non inferiorità" del trattamento più conservativo (irradiazione parziale/accelerata) rispetto alla radioterapia tradizionale in termini di controllo locale, sopravvivenza e tollerabilità acuta locale.

Per quanto riguarda i nuovi acceleratori lineari dedicati alla radioterapia intra-operatoria, invece, in sede di programmazione regionale ne è stata prevista l'acquisizione in alcuni centri (Aziende USL di Rimini e di Bologna, l'Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara e l'Azienda ospedaliera di Reggio Emilia). Per sviluppare il progetto coerentemente con l'obiettivo di implementare la tecnologia su tutto il territorio regionale, garantendo al tempo stesso uniformità di accesso, le Aziende sede di IORT hanno promosso la costituzione di *team* locali insieme alle Aziende sanitarie limitrofe. Lo scopo è stato quello di predisporre piani attuativi locali, sulla base delle specificità organizzative, delle eventuali criticità e delle possibili collaborazioni.

Per governare i processi di implementazione clinica della IORT, il Gruppo clinico multidisciplinare regionale ha predisposto:

- un piano formativo per i professionisti coinvolti nell'utilizzo della tecnologia (chirurgo, radioterapista, esperto in fisica medica, infermiere di sala, tecnico di radiologia), comprendente una sessione teorica comune a tutte le discipline, d un periodo di addestramento sul campo, svolto per tutti presso un'istituzione dove la IORT è già in uso;
- due protocolli di ricerca clinica controllata denominati: I.R.Ma2 e I.R.Ma3.

Nel primo studio, la IORT è somministrata come *boost* anticipato nelle pazienti a più alto rischio di recidiva per età (≤ 49 anni). È uno studio osservazionale, che si pone l'obiettivo di valutare accettabilità e fattibilità dell'intervento in un campione di almeno 20 pazienti per ognuno dei 4 centri; il protocollo si propone di studiare l'impatto clinico (degenza post-operatoria, complicanze e tempi di guarigione del sito chirurgico) e le modalità di erogazione del trattamento.

I.R.Ma3 è invece un RCT di fase III, la cui popolazione *target* è quella delle pazienti affette da carcinoma della mammella a basso rischio di ricaduta locale (età ≥ 49 anni) sottoposte a chirurgia conservativa. Si propone di valutare la "non inferiorità" dei trattamenti radioterapici sperimentali (IORT e irradiazione parziale ipofrazionata e accelerata della sola cavità chirurgica) rispetto all'irradiazione post-operatoria con frazionamento convenzionale dell'intera mammella, per quanto riguarda il controllo locale della malattia, la sopravvivenza e la tollerabilità. Il protocollo è stato disegnato con una doppia randomizzazione in successione, in modo da evitare la competitività con lo studio I.R.Ma1, con cui condivide il *target* di popolazione in studio e gli *endpoint*. Le pazienti eleggibili al trattamento che abbiano accettato di partecipare al *trial* verranno incluse in uno dei due bracci IORT vs no IORT; la seconda randomizzazione riguarderà le pazienti assegnate al braccio no IORT e separerà la

popolazione nei due gruppi "radioterapia standard" vs "radioterapia con irradiazione parziale". Questo tipo di randomizzazione offre il vantaggio di integrare la casistica per fornire dati ad entrambi gli studi, facilitando il reclutamento delle pazienti e il raggiungimento della dimensione del campione richiesta per l'analisi statistica.

Risultati principali ottenuti

- Lo studio I.R.Ma1 ha sinora arruolato e randomizzato 658 pazienti e sta ottenendo richieste di partecipazione anche da centri extra regione e da un gruppo collaborativo della European Organisation for Research on Cancer (EORTC).
- È stato completato il piano formativo rivolto agli operatori delle Aziende sede di IORT; inoltre, poiché i 4 acceleratori sono stati consegnati in tempi successivi, in sede di Comitato direttivo di progetto si è convenuto di avvalersi delle competenze dei centri che per primi hanno installato la tecnologia, per supportare la formazione sul campo dei colleghi afferenti agli altri centri regionali.
- Le Aziende sedi di IORT (AUSL Rimini e Bologna, AOU Ferrara e AO Reggio Emilia) e Aziende sanitarie limitrofe hanno costituito *team* locali per condividere le modalità di accesso, con la stesura di protocolli di accordo. In particolare, è prevista la collaborazione tra il chirurgo-senologo delle Aziende non sede di IORT e l'*équipe* chirurgico-radioterapica dedicata alla IORT: questo consentirebbe la regolare presa in carico della paziente da parte del clinico di riferimento, il pieno utilizzo dell'attrezzatura e l'uniformità di accesso sul territorio regionale.
- Lo studio I.R.Ma2 è in corso e, non appena arruolate le 20 pazienti previste, ognuno dei 4 centri partecipanti avvierà lo studio I.R.Ma3, il cui protocollo è stato recentemente approvato dal Comitato etico del Centro coordinatore (Azienda USL di Rimini) e dovrà essere sottoposto a breve agli altri Comitati etici interessati.

Prospettive di sviluppo futuro

Il percorso per l'utilizzo della IORT rappresenta un modello di introduzione controllata di tecnologia innovativa che potrebbe applicarsi ad altre tecnologie in campo diagnostico-terapeutico e che in Emilia Romagna ha già visto sperimentazioni in altri settori (es. valutazione del profilo beneficio/rischio degli *stent* medicati). Partendo dalla necessità di condividere e razionalizzare le risorse tecnologiche e umane, il programma coordinato a livello regionale ha permesso di valorizzare il *network* collaborativo tra i centri di radioterapia, secondo un percorso il cui presupposto è la necessità di garantire alle pazienti un trattamento efficace e sicuro.

Un importante fronte di sviluppo soprattutto per il progetto IORT è rappresentato dall'elaborazione di una strategia comunicativa efficace diretta alle donne e alle associazioni delle pazienti sulla potenziale innovazione resa disponibile, sui vantaggi clinici e sugli studi in corso. Per realizzarla, andranno individuati i *format* e le modalità di diffusione a maggiore impatto (es. presentazioni a conferenze con le Associazioni delle pazienti, pubblicazioni in formato elettronico nei siti delle Aziende, diffusione a mezzo

stampa e nei punti informativi dei poliambulatori, nelle sale d'attesa di diagnostiche senologiche e di ambulatori chirurgici).

Le tecniche di irradiazione parziale della mammella facilitano la *compliance* della paziente, riducono il danno dei tessuti sani adiacenti al tumore e il tempo dedicato ai trattamenti nelle Unità operative di radioterapia.

L'impatto delle tecnologie innovative è quindi duplice: da un lato esse influiscono sullo stato di salute fisico e psichico della paziente, dall'altro modificano l'assetto organizzativo dei servizi dedicati. L'utilizzo clinico delle nuove tecnologie nell'ambito di protocolli di ricerca consente la verifica sistematica dei dati di efficacia e di tollerabilità e il confronto con i risultati di analoghi studi clinici in corso, a livello nazionale e internazionale.

In ultimo, le nuove tecniche di frazionamento del trattamento radioterapico, come qui illustrato, sono state avviate nell'ambito del tumore della mammella, in considerazione dell'importante impatto in termini di frequenza della patologia, diffusione del trattamento, attivazione di interventi preventivi (*screening*) e, non ultimo, rilevanti effetti psico-emotivi e sociali sulla popolazione in oggetto. Pertanto, l'impegno in tale direzione ha assunto un ruolo preminente, facendo dell'applicazione di tali protocolli innovativi in altri ambiti (es. tumori del polmone e dell'encefalo) uno degli obiettivi per le attività future.