UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:

TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA,

PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA

Presidente Prof. G. Polonara

Tesi di Laurea:

Radioterapia della mammella in 5 frazioni: valutazione della tossicità e dei possibili fattori predittivi

Breast radiotherapy in 5 fractions: evaluation of toxicity and potential predictive factors

Candidato:

Clarissa Maltempi

Relatore:

Prof.ssa Francesca Cucciarelli

Correlatore:

Prof. Stefano Ferretti

Anno Accademico 2025-2026

INTRODUZIONE

Il carcinoma mammario rappresenta una delle principali patologie oncologiche a livello mondiale ed è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nella popolazione femminile. La sua elevata incidenza, insieme al progressivo miglioramento della diagnosi precoce e dei trattamenti, ha determinato un aumento della sopravvivenza delle pazienti e, di conseguenza, una crescente attenzione verso gli effetti a lungo termine delle terapie oncologiche.

La sua gestione richiede un approccio multidisciplinare, nel quale diverse modalità terapeutiche possono essere integrate sulla base delle caratteristiche cliniche e biologiche della malattia e la radioterapia riveste un ruolo fondamentale: consente infatti di ridurre il rischio di recidiva locale e la mortalità correlata alla malattia, contribuendo a migliorare la sopravvivenza [1].

L'obiettivo dello studio è valutare la tossicità acuta e tardiva della radioterapia adiuvante della mammella con schema ultra-ipofrazionato di 26 Gy in 5 frazioni e identificare eventuali associazioni con le caratteristiche cliniche delle pazienti, con la tecnica di irradiazione e con i parametri dosimetrici.

Sono state analizzate 65 pazienti trattate presso la SOD di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche tra ottobre 2022 e agosto 2024. Tutte sono state sottoposte a chirurgia conservativa e trattate con l'irradiazione della mammella residua senza boost né irradiazione linfonodale.

Le tecniche utilizzate sono la VMAT in 42 pazienti, l'H-VMAT in 20 e la 3D-CRT in 3. La tossicità è stata classificata secondo i criteri CTCAE v5.0 raccogliendo i dati mediante visite ambulatoriali. La valutazione tardiva è stata effettuata a 6, 12, 18, 24 e 36 mesi. L'analisi delle associazioni è stata effettuata mediante l'uso di test statistici quali il test U di Mann-Whitney e il test esatto di Fisher con soglia di significatività $p < 0,05$.

La tossicità acuta è stata osservata in 40 pazienti, prevalentemente sotto forma di eritema cutaneo. La distribuzione della tossicità acuta differisce significativamente tra le 3 tecniche di irradiazione, e il confronto tra VMAT e H-VMAT ha raggiunto la significatività statistica.

La tossicità tardiva è presente in 10 pazienti su 63 a 6 mesi, in 4 pazienti su 57 a 12 mesi, in 4 pazienti su 56 a 18 mesi, in 5 pazienti su 55 a 24 mesi e in 2 pazienti su 54 a 36 mesi. La manifestazione più frequente è l'aumento di consistenza mammaria, prevalentemente di grado 1. A 6 mesi tale manifestazione risulta associata a maggiori volumi di CTV e PTV.

Nei controlli successivi non sono state rilevate associazioni statisticamente significative con i parametri analizzati.

Nella casistica esaminata, lo schema ultra-ipofrazionato di 26 Gy in 5 frazioni ha mostrato una buona tollerabilità con pochi eventi tardivi prevalentemente lievi. Lo studio offre un contributo nella valutazione della radioterapia mammaria ultra-ipofrazionata nella pratica clinica, documentandone la buona tollerabilità fino a 36 mesi e fornendo indicazioni utili per futuri approfondimenti su possibili fattori predittivi della tossicità.

INDICE

1. IL TUMORE DELLA MAMMELLA, EPIDEMIOLOGIA E TERAPIA 1

1.1 ANATOMIA DELLA MAMMELLA 3

1.2 DIAGNOSI DEL CARCINOMA MAMMARIO 4

1.3 STADIAZIONE DELLA MALATTIA 6

1.4 TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO 7

1.5 PERCORSO RADIOTERAPICO 9

1.6 VOLUMI DI TRATTAMENTO E ORGANI A RISCHIO 11

1.7 TOSSICITÀ CUTANEA E SOTTOCUTANEA ED ESITO ESTETICO 13

1.8 FRAZIONAMENTO DEL TRATTAMENTO RADIANTE 13

1.9 TECNICHE DI IRRADIAZIONE A FASCI ESTERNI DELLA MAMMELLA 17

2 MATERIALI E METODI 21

2.1 SELEZIONE DELLE PAZIENTI 21

2.2 MODALITÀ DI TRATTAMENTO 22

2.3 PARAMETRI DOSIMETRICI VALUTATI 23

2.4 MODALITÀ DI RACCOLTA DEI DATI 25

2.5 TEST STATISTICI UTILIZZATI 25

3 RISULTATI 28

3.1 TOSSICITÀ ACUTA 28

3.2 TOSSICITÀ TARDIVA A 6 MESI 38

3.3 TOSSICITÀ TARDIVA 44

4. CONCLUSIONI 49

1. IL TUMORE DELLA MAMMELLA: EPIDEMIOLOGIA E TERAPIA

Il carcinoma della mammella è una neoplasia che origina dalla proliferazione incontrollata di cellule maligne all'interno dei tessuti della ghiandola mammaria, in particolare dell'epitelio dei dotti e dei lobuli. Oggi rappresenta una delle principali problematiche oncologiche a livello mondiale.

L'incidenza indica il numero di nuovi casi di malattia che si verificano in una popolazione in un intervallo di tempo definito. Nel caso del tumore della mammella, l'analisi dell'incidenza permette di valutare la frequenza con cui la malattia viene diagnosticata e di orientare le politiche di prevenzione.

I dati più recenti consolidati a livello mondiale sono quelli del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN 2022) dell'International Agency for Research on Cancer (IARC/OMS): nel 2022 sono stati stimati circa 2,3 milioni di nuovi casi, pari al 23,8% di tutte le nuove diagnosi oncologiche nella popolazione femminile. Considerando entrambi i sessi, il carcinoma mammario è risultato il secondo tumore più frequente dopo il tumore del polmone, mentre è il più frequentemente diagnosticato nelle donne. Nello stesso anno sono stati stimati 666.103 decessi dovuti al carcinoma mammario [2].

In Italia, secondo i dati più aggiornati riportati nel rapporto "*I numeri del cancro in Italia 2025",* a cura dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), della Fondazione AIOM, dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), dei sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento e della SIAPeC-IAP, il tumore della mammella si conferma la neoplasia più frequentemente diagnosticata. Con oltre 53.000 nuove diagnosi stimate nel 2024, questo tumore rappresenta il 30,3% di tutti i tumori diagnosticati nelle donne e il 14,6% di tutti i tumori diagnosticati nel Paese.

Negli ultimi anni, inoltre, in Italia come nel resto d'Europa si osserva una progressiva riduzione della mortalità per tumore della mammella, grazie alla diagnosi precoce e al miglioramento delle terapie [3].

L'elevata incidenza evidenzia la rilevanza della patologia e rende importante approfondire i principali fattori che possono contribuire al suo sviluppo. L'insorgenza del tumore mammario è infatti il risultato dell'interazione di molteplici fattori, tra cui predisposizione genetica, fattori ormonali, ambientali e comportamentali. Sebbene non sia possibile identificare una singola causa responsabile della malattia, la presenza di fattori di rischio può aumentare la probabilità di ammalarsi.

Tra i principali fattori di rischio rientrano l'età, la familiarità, la predisposizione genetica, i fattori ormonali e quelli legati allo stile di vita:

- Età: il rischio aumenta con l'aumentare dell'età ed è maggiore dopo la menopausa;
- Fattori genetici e familiarità: alcune mutazioni ereditarie, come quelle dei geni BRCA1 e BRCA2, predispongono allo sviluppo del carcinoma mammario. Inoltre, anche una storia familiare di tumore della mammella aumenta il rischio;
- Fattori ormonali: gli ormoni sessuali, in particolare estrogeni e progestinici, hanno un ruolo importante nello sviluppo di alcuni tumori femminili; il rischio aumenta con una maggiore esposizione estrogenica nel corso della vita (ad esempio menarca precoce, menopausa tardiva, nulliparità, terapia ormonale sostitutiva) [4];
- Stile di vita: tra i principali fattori comportamentali associati a un maggiore rischio di carcinoma mammario rientrano la sedentarietà, il consumo di alcol, il fumo, un'alimentazione scorretta, il sovrappeso e l'obesità (in particolare dopo la menopausa).

L'adesione ai programmi di screening ha un ruolo fondamentale nella diagnosi precoce del carcinoma della mammella, poiché consente di individuare la malattia in fase iniziale, anche prima della comparsa dei sintomi clinici. La diagnosi precoce assume quindi particolare rilevanza anche nell'ambito della terapia. L'individuazione della malattia in fase iniziale permette una migliore

pianificazione terapeutica, con approcci sempre più conservativi, e negli anni ha contribuito a migliorare la prognosi delle pazienti.

1.1 ANATOMIA DELLA MAMMELLA

La mammella è un organo pari e simmetrico situato nella porzione anteriore del torace, anteriormente al muscolo grande pettorale (*Figura 1*). In senso cranio-caudale si estende generalmente dalla seconda alla sesta costa e, in senso medio-laterale, dal margine dello sterno fino alla linea ascellare media, con un prolungamento verso il cavo ascellare (coda ascellare di Spence).

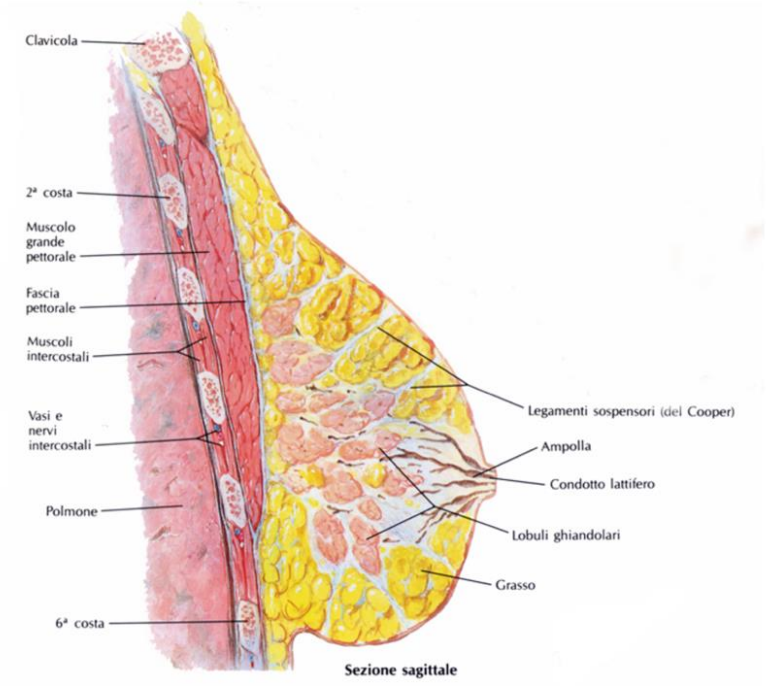


Figura 1: anatomia della mammella.

La sua estensione è però variabile e può modificarsi in relazione a variazioni ormonali, età, gravidanza, allattamento o menopausa.

La mammella è costituita da una componente ghiandolare, una componente adiposa e una componente fibro-connettivale.

All'apice è situato il capezzolo, dotato di fibre muscolari lisce disposte in senso circolare e radiale. L'areola è una zona circolare caratterizzata da maggiore pigmentazione cutanea, in cui sono presenti piccole ghiandole

sebacee modificate (tubercoli di Montgomery). La ghiandola mammaria è sostenuta da una rete di fibre connettivali, dette legamenti di Cooper, che collegano il parenchima mammario alla cute e alla fascia pettorale, contribuendo a mantenere la forma e la posizione della mammella.

La componente ghiandolare è organizzata in 15-20 lobi, ciascuno costituito da più lobuli e da un dotto galattoforo principale che si apre sul capezzolo e che si ramifica fino all'unità duttulo-lobulare terminale (TDLU). In quest'ultima originano frequentemente le patologie mammarie, comprese numerose forme di carcinoma.

I lobuli sono formati da acini e da dotti terminali immersi in tessuto connettivo. Gli acini sono le strutture ghiandolari deputate alla produzione del latte durante l'allattamento.

La mammella è irrorata principalmente dall'arteria toracica laterale, ramo dell'arteria ascellare, e dai rami perforanti dell'arteria toracica interna (o mammaria interna), che origina dall'arteria succlavia. La vascolarizzazione è poi completata dai rami mammari delle arterie intercostali posteriori.

La linfa proveniente dalla mammella viene drenata attraverso una complessa rete di stazioni linfonodali: linfonodi ascellari (che ricevono la maggior parte del drenaggio), linfonodi della catena mammaria interna (parasternali), sovraclaveari, infraclaveari, intramammari e interpettorali (di Rotter).

1.2 DIAGNOSI DEL CARCINOMA MAMMARIO

La diagnosi del carcinoma della mammella è basata su un percorso integrato costituito da valutazione clinica, diagnostica per immagini e analisi citologiche e istologiche. Una precisa caratterizzazione della neoplasia è fondamentale per definire il trattamento più appropriato.

Un ruolo centrale è rivestito dalla mammografia e dall'ecografia mammaria (*Figura 2*). La mammografia è un esame radiografico dedicato allo studio del tessuto mammario, eseguito con raggi X a bassa energia per ottenere immagini ad elevato contrasto. In questo esame è fondamentale la compressione della

mammella, che permette di ridurre la dose alla paziente e di evitare la sovrapposizione delle strutture anatomiche. È la principale metodica radiologica impiegata per lo screening e la diagnosi precoce del carcinoma della mammella.

Lo screening mammografico è un programma di prevenzione secondaria che utilizza proprio la mammografia per l'individuazione precoce della malattia ed è dedicato alle donne asintomatiche di età compresa tra 50 e 69 anni (in alcune regioni esteso alla fascia 45-74 anni), con inviti periodici ogni due anni (annuali per le donne tra 45 e 49 anni). L'ecografia mammaria permette invece di approfondire la natura e le caratteristiche delle lesioni (ad esempio distinguendo le formazioni solide da quelle cistiche) ed è particolarmente utile nello studio del tessuto mammario denso e nelle donne giovani.

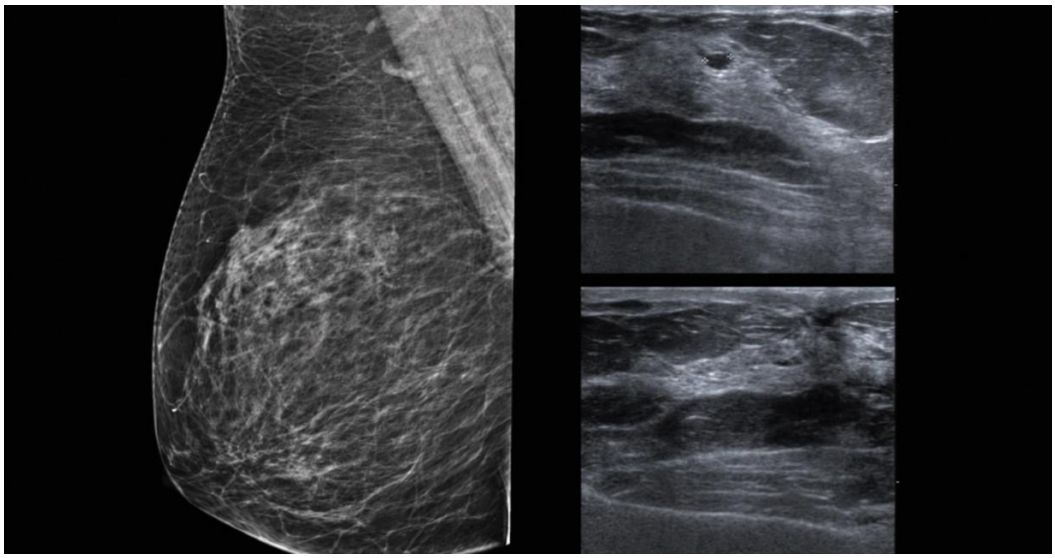


Figura 2: esempio di mammografia e di ecografia mammaria.

In casi selezionati può essere necessario ricorrere alla risonanza magnetica (RM) mammaria con mezzo di contrasto per approfondimenti diagnostici ancora più accurati. La RM aiuta infatti a caratterizzare le lesioni dubbie e fornisce informazioni utili sull'estensione locale della malattia.

Il prelievo bioptico è invece indispensabile per ottenere la conferma diagnostica e viene effettuato introducendo un ago nella lesione sotto guida ecografica, mammografica (stereotassica) o RM, che consente il corretto

posizionamento. Il materiale prelevato viene poi analizzato mediante esame citologico (agoaspirato) o istologico (biopsia con ago tranciante); l'esame istologico permette inoltre di definire le caratteristiche biologiche del tumore, come lo stato dei recettori ormonali (estrogeni e progesterone), di HER2 e l'indice proliferativo Ki-67.

Confermata la diagnosi, possono essere necessari ulteriori esami per valutare l'interessamento loco-regionale o eventuali localizzazioni a distanza, come la TC, la scintigrafia ossea o la PET-TC.

Tutte le informazioni ottenute permettono di avere un quadro clinico completo per indirizzare la paziente verso il percorso terapeutico più appropriato.

1.3 STADIAZIONE DELLA MALATTIA

Formulata la diagnosi, è necessario procedere alla stadiazione della malattia, passaggio fondamentale per definirne l'estensione, valutarne la prognosi e orientare la scelta del trattamento più appropriato. Il sistema più utilizzato è la classificazione TNM (Tumor, Node, Metastasis), che prende in considerazione tre elementi principali:

- T (da Tis a T4): descrive le caratteristiche del tumore primitivo (dimensione ed estensione locale). Da T1 a T3 la categoria aumenta con le dimensioni del tumore (T1 $\leq$ 2 cm, T2 > 2 cm e $\leq$ 5 cm, T3 > 5 cm), mentre T4 indica l'estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute, indipendentemente dalle dimensioni; Tis indica il carcinoma in situ;
- N (da N0 a N3): descrive il coinvolgimento dei linfonodi regionali, in particolare delle stazioni ascellari, sovraclaveari, infraclaveari e della catena mammaria interna. N0 indica l'assenza di metastasi linfonodali, mentre categorie più elevate corrispondono a un maggior numero di linfonodi coinvolti e alla diffusione della malattia alle diverse stazioni;
- M (M0 o M1): indica l'assenza (M0) o la presenza (M1) di metastasi a distanza;

- X: indica che il parametro non può essere valutato (ad esempio Tx, Nx).

In base alla combinazione di questi parametri, la malattia può essere classificata in differenti stadi, compresi tra lo stadio 0 e lo stadio IV. Lo stadio 0 corrisponde alle forme non invasive (in situ), gli stadi I e II alle forme iniziali o limitate, lo stadio III alle forme localmente avanzate, mentre lo stadio IV identifica la presenza di malattia metastatica a distanza. Nelle edizioni più recenti della classificazione, alla stadiazione anatomica si affianca una stadiazione prognostica che integra anche il grado istologico, lo stato dei recettori ormonali e di HER2.

La progressione dello stadio riflette una maggiore estensione della malattia e comporta la necessità di un approccio terapeutico più intensivo.

Oltre alla stadiazione, un ruolo fondamentale nella definizione della prognosi e nella scelta della terapia è svolto dalla caratterizzazione biologica del tumore che, sulla base dell'espressione dei recettori per estrogeni (ER) e progesterone (PgR), di HER2 e dell'indice di proliferazione Ki-67, permette di distinguere diversi fenotipi (o sottotipi molecolari): il luminale A (ER e PgR positivi, HER2 negativo, Ki-67 basso), a prognosi più favorevole; il luminale B (recettori ormonali positivi con Ki-67 elevato e/o PgR basso, HER2 negativo o positivo), più proliferativo; l'HER2-enriched (HER2 positivo, recettori ormonali negativi), che beneficia delle terapie anti-HER2; il triplo negativo (ER, PgR e HER2 negativi), più aggressivo e più frequente nelle pazienti giovani e nelle portatrici di mutazione BRCA1.

1.4 TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO

Il trattamento del carcinoma mammario richiede un approccio multidisciplinare basato sull'integrazione di differenti strategie terapeutiche. Il processo parte dal sospetto di una neoplasia, a cui seguono i vari accertamenti diagnostici. Una volta posta la diagnosi, il caso viene discusso dal gruppo multidisciplinare della Breast Unit, che definisce il percorso terapeutico più indicato, successivamente comunicato alla paziente.

Il percorso di cura è definito sulla base delle caratteristiche della neoplasia e della paziente, tenendo conto dello stadio e delle caratteristiche biologiche della malattia, dell'età e delle condizioni generali.

Il trattamento può comprendere la chirurgia, la radioterapia e i trattamenti sistemici (chemioterapia, ormonoterapia, terapie a bersaglio molecolare e immunoterapia), che possono essere utilizzati secondo diverse combinazioni con l'obiettivo di ottenere il miglior risultato.

La chirurgia è uno dei principali trattamenti utilizzati. In passato l'intervento chirurgico di riferimento era la mastectomia radicale, con asportazione della ghiandola mammaria insieme alla cute e al complesso areola-capezzolo, dei muscoli grande e piccolo pettorale e dei linfonodi ascellari. Questo intervento, introdotto da William Stewart Halsted alla fine del XIX secolo, era fortemente demolitivo e si basava sull'idea che un trattamento più esteso potesse limitare la progressione della malattia.

Tra il 1973 e il 1980, uno studio randomizzato condotto da Umberto Veronesi presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (studio Milano I) ha segnato una svolta nel trattamento chirurgico del tumore della mammella. Lo studio coinvolse 701 pazienti con carcinoma mammario di dimensioni non superiori a 2 cm e senza linfonodi ascellari clinicamente palpabili. Le pazienti furono suddivise in due gruppi: nel primo veniva eseguita la mastectomia radicale secondo Halsted, mentre nel secondo veniva asportato solamente il quadrante interessato (quadrantectomia con dissezione ascellare), seguito da radioterapia sulla mammella residua. I risultati non mostrarono differenze significative in termini di sopravvivenza, fornendo la base per la chirurgia conservativa della mammella in pazienti selezionate [5].

La chirurgia conservativa rappresenta quindi solo una parte del trattamento locale: anche dopo l'asportazione macroscopica della lesione, possono infatti persistere nel tessuto mammario residui microscopici di cellule tumorali, che vengono trattati con la radioterapia adiuvante. L'irradiazione post-operatoria

permette di ridurre il rischio di recidiva locale, migliorando il controllo della malattia a lungo termine e riducendo inoltre la mortalità correlata alla malattia. Nelle pazienti affette da neoplasia mammaria in stadio precoce sottoposte a chirurgia conservativa, il trattamento standard è rappresentato dall'irradiazione dell'intera mammella (WBRT), che consiste nell'irradiare tutta la ghiandola mammaria residua.

In pazienti accuratamente selezionate è possibile ricorrere alla Partial Breast Irradiation (PBI), con l'irradiazione della sola porzione di mammella circostante il letto tumorale.

Secondo le raccomandazioni più aggiornate del GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group, questo trattamento è indicato nelle pazienti a basso rischio: età superiore a 40 anni, tumore unifocale di dimensioni $\leq$ 3 cm, linfonodi negativi (pN0 o pN1mi), margini chirurgici negativi ($\geq$ 2 mm) e assenza di componente intraduttale estesa o di invasione linfovascolare estesa. In queste pazienti la PBI si è dimostrata non inferiore alla WBRT in termini di controllo locale, con una riduzione della tossicità cutanea [6].

1.5 PERCORSO RADIOTERAPICO

Il percorso radioterapico inizia con la prima visita radioterapica, durante la quale il medico radioterapista oncologo prende visione della documentazione clinica, visita la paziente e le illustra l'indicazione al trattamento, gli obiettivi, le diverse fasi del percorso e i possibili effetti collaterali, fornendo anche consigli utili per affrontarlo al meglio. Al termine della visita la paziente firma il consenso informato.

Segue la TC di centraggio (o TC di simulazione), passaggio fondamentale per la pianificazione del trattamento. Si tratta di una TC del torace senza mezzo di contrasto, durante la quale la paziente viene posizionata in modo preciso, confortevole e riproducibile, generalmente in posizione supina con le braccia sollevate, utilizzando appositi supporti di immobilizzazione.

Al termine dell'esame vengono eseguiti piccoli tatuaggi cutanei puntiformi, che servono come riferimento per riposizionare la paziente a ogni seduta. Nelle pazienti con tumore della mammella sinistra la TC può essere acquisita anche in inspirazione profonda trattenuta (DIBH), per ridurre la dose al cuore. Sulle immagini della TC di centraggio vengono contornati i volumi bersaglio e gli organi a rischio; il medico prescrive la dose e il numero di frazioni e il fisico medico elabora il piano di trattamento, scegliendo la tecnica più adeguata in base alle caratteristiche anatomiche della paziente e agli obiettivi terapeutici.

Dopo l'approvazione del piano da parte del medico e del fisico medico, ha inizio la fase di erogazione della radioterapia, durante la quale la paziente riceve le dosi di radiazioni ionizzanti previste secondo lo schema terapeutico stabilito.

A ogni seduta, il personale TSRM provvede a riprodurre il posizionamento definito durante la TC di simulazione, utilizzando gli stessi riferimenti e sistemi di immobilizzazione (Figura *3*). Per verificare la correttezza dell'allineamento e ridurre le incertezze geometriche, viene impiegata la radioterapia guidata dalle immagini (IGRT).

Prima dell'erogazione della dose, vengono acquisite immagini di verifica bidimensionali, come quelle ottenute mediante sistemi kV/kV o MV/kV, oppure tridimensionali, come la tomografia computerizzata a fascio conico (CBCT). Le immagini vengono confrontate con quelle di riferimento della TC di simulazione, così da individuare eventuali scostamenti. Se necessario, vengono applicate le opportune correzioni del posizionamento prima di procedere con l'irradiazione. Durante il trattamento la paziente viene visitata periodicamente e, al termine delle sedute previste, viene programmato il successivo follow-up.

Le visite di controllo seguenti, effettuate a intervalli stabiliti in base alle esigenze cliniche, consentono di monitorare nel tempo lo stato di salute della paziente, valutare la regressione degli effetti indesiderati e contribuire alla

sorveglianza oncologica complessiva, in collaborazione con gli altri specialisti coinvolti nel percorso di cura.



Figura 3: posizionamento per trattamento

1.6 VOLUMI DI TRATTAMENTO E ORGANI A RISCHIO

La definizione dei volumi di trattamento rappresenta una fase fondamentale della pianificazione radioterapica. L'obiettivo è individuare le regioni anatomiche che devono ricevere la dose prescritta e, contemporaneamente, limitare il più possibile l'irradiazione dei tessuti sani circostanti.

Il Gross Tumor Volume (GTV) identifica la malattia macroscopicamente evidente, ovvero la neoplasia clinicamente o radiologicamente dimostrabile.

Dopo l'asportazione chirurgica non è più presente e, pertanto, non viene definito nella radioterapia adiuvante.

Nell'irradiazione dell'intera mammella il Clinical Target Volume (CTV) è costituito dalla ghiandola mammaria residua, escludendo generalmente i primi 5 mm al di sotto della superficie cutanea; posteriormente non comprende i muscoli pettorali, la parete toracica e le coste.

A partire dal CTV viene poi definito il Planning Target Volume (PTV), ottenuto aggiungendo un margine che tiene conto delle possibili incertezze ed

errori di posizionamento tra una seduta e l'altra e dei movimenti interni degli organi, come quelli legati alla respirazione [7].

In pazienti selezionate è possibile, mediante la Partial Breast Irradiation, limitare l'irradiazione alla sola porzione della mammella circostante il letto tumorale. Questo approccio si distingue dalla Whole Breast Irradiation, in cui il trattamento interessa tutta la mammella residua. I diversi volumi di trattamento comportano differenti livelli di esposizione degli organi sani in prossimità della malattia, denominati organi a rischio (OAR, Organs At Risk), rendendo necessaria una valutazione dosimetrica specifica per ogni scenario terapeutico [1].

Gli OAR nel trattamento della sola mammella, senza irradiazione dei drenaggi linfonodali, sono principalmente il cuore (con l'arteria coronaria discendente anteriore), i polmoni e la mammella controlaterale. Anche la cute e il tessuto sottocutaneo devono essere considerati, in quanto la loro tossicità è strettamente correlata al risultato cosmetico.

Il cuore è uno degli organi a rischio più rilevanti, soprattutto nel trattamento della mammella sinistra, per la sua vicinanza anatomica al volume bersaglio. Il rischio di eventi coronarici maggiori aumenta in modo lineare con la dose media cardiaca, di circa il 7,4% per ogni Gy, senza una soglia di dose apparente [8].

Il polmone omolaterale, situato dallo stesso lato della mammella trattata, per la sua posizione anatomica può essere parzialmente incluso nei fasci di trattamento. Anche il polmone controlaterale deve comunque essere considerato nella pianificazione.

Lo sviluppo delle moderne tecniche di trattamento ha permesso di ridurre significativamente gli effetti collaterali agli OAR.

Una delle strategie più utilizzate è la tecnica Deep Inspiration Breath Hold (DIBH), che prevede l'erogazione del trattamento durante una fase di inspirazione profonda mantenuta dalla paziente (apnea inspiratoria). L'inspirazione aumenta il volume polmonare e modifica la geometria toracica

allontanando il cuore dalla parete toracica anteriore. Ciò consente di ridurre la porzione di cuore inclusa nei fasci e la dose assorbita dal cuore e dalla LAD, oltre a ridurre la dose media al polmone omolaterale [1].

1.7 TOSSICITÀ CUTANEA E SOTTOCUTANEA ED ESITO ESTETICO

La cute e il tessuto sottocutaneo della mammella sono le strutture più frequentemente interessate dagli effetti collaterali della radioterapia. La tossicità acuta compare durante il trattamento o nelle settimane successive e si manifesta principalmente con eritema, edema, iperpigmentazione e, nei casi più importanti, desquamazione, più frequente a livello del solco sottomammario e delle pieghe cutanee.

La tossicità tardiva può comparire a distanza di mesi o anni e comprende fibrosi e indurimento del tessuto sottocutaneo, discromie, teleangectasie e retrazione della mammella.

Rispetto al passato, la tossicità cutanea e sottocutanea si è notevolmente ridotta grazie alle attuali tecniche di pianificazione ed erogazione, che consentono una distribuzione della dose più omogenea con riduzione dei punti caldi (hot-spot), e grazie all'introduzione degli schemi ipofrazionati, che a parità di efficacia hanno mostrato una tossicità acuta e tardiva contenuta [9, 10, 11].

Per questo motivo, oltre al controllo locale della malattia, l'esito estetico-cosmetico rappresenta oggi un obiettivo fondamentale del trattamento: un buon risultato estetico della mammella trattata incide direttamente sull'immagine corporea e sulla qualità di vita della paziente ed è uno degli aspetti valutati durante il follow-up.

1.8 FRAZIONAMENTO DEL TRATTAMENTO RADIANTE

Il frazionamento consiste nella suddivisione della dose totale prescritta in più sedute, definite frazioni. L'obiettivo è ottenere il massimo effetto terapeutico

sulle cellule neoplastiche, limitando il danno ai tessuti sani circostanti. L'effetto biologico non dipende solo dalla dose totale erogata, ma anche dalla dose per singola frazione, dal numero complessivo delle frazioni e dalla durata complessiva del trattamento. Normalmente si effettuano sedute giornaliere per 5 giorni alla settimana, con una pausa nel fine settimana. La suddivisione della dose in frazioni consente ai tessuti sani, che hanno una capacità di riparazione del danno subletale più efficiente rispetto alle cellule neoplastiche, di recuperare nell'intervallo tra una seduta e l'altra.

La scelta del numero di frazioni, della dose per frazione e della durata del trattamento viene stabilita in base a vari fattori, tra cui l'intento terapeutico, la sede e le caratteristiche della neoplasia, ma anche le condizioni cliniche della paziente.

Per confrontare dal punto di vista radiobiologico i diversi schemi si possono utilizzare parametri come la Biologically Effective Dose (BED) e la Equivalent Dose in 2 Gy fractions (EQD2). La BED stima l'effetto biologico di uno schema di trattamento considerando la dose totale, la dose per frazione e la radiosensibilità del tessuto espressa con il rapporto α/β: $BED = n \cdot d \cdot [1 + d/(\alpha/\beta)]$, dove n è il numero di frazioni e d la dose per frazione. Questo rapporto esprime la sensibilità dei tessuti alla variazione della dose per frazione: i tessuti a risposta tardiva presentano valori di α/β bassi (circa 3 Gy) e sono quindi più sensibili all'aumento della dose per frazione. Anche il carcinoma mammario presenta un rapporto α/β relativamente basso (circa 3-4 Gy), elemento che costituisce il razionale radiobiologico dell'ipofrazionamento. Dalla BED si può ricavare la EQD2, che esprime l'effetto biologico di un trattamento come se fosse somministrato con frazioni da 2 Gy.

Nel trattamento del carcinoma mammario, la mammella veniva tradizionalmente irradiata con 50-50,4 Gy in 25/28 frazioni. L'impiego di schemi moderatamente ipofrazionati, come 40 Gy in 15 frazioni, è stato valutato e validato in ampi studi clinici randomizzati (lo studio canadese di

Whelan et al. e gli studi britannici START), che hanno evidenziato risultati non inferiori rispetto al frazionamento convenzionale in termini di controllo locale della malattia e di tossicità acuta e tardiva [12].

Sulla base di ciò, l'ipofrazionamento moderato dopo chirurgia conservativa è stato introdotto nella pratica clinica ed è diventato lo standard di riferimento nel trattamento radioterapico adiuvante della mammella [7, 12].

Oltre all'irradiazione della ghiandola mammaria, in pazienti selezionate può essere somministrato un boost, ovvero una dose aggiuntiva a livello del letto tumorale. L'impiego del boost è motivato dal fatto che la maggior parte delle recidive locali si verifica in prossimità della sede del tumore primitivo; questo sovradosaggio permette quindi di migliorare il controllo locale della malattia. La sua efficacia è stata dimostrata nello studio EORTC 22881-10882 "boost versus no boost", che ha evidenziato un'incidenza cumulativa di recidiva locale a 20 anni pari al 16,4% nel gruppo senza boost e al 12,0% nel gruppo con boost, con un beneficio assoluto maggiore nelle pazienti più giovani [13, 14].

L'adozione di regimi ipofrazionati offre benefici sia per la paziente sia dal punto di vista organizzativo, grazie alla riduzione del numero di accessi, a una minore occupazione delle unità di trattamento, e a una maggiore efficienza, con conseguente riduzione delle liste d'attesa.

Più recentemente, questa evoluzione ha portato allo sviluppo di regimi ultra-ipofrazionati, con un numero ancora più ridotto di sedute e un ulteriore incremento della dose per frazione. Nello studio randomizzato di fase III FAST-Forward, che ha arruolato oltre 4.000 pazienti, lo schema ultra-ipofrazionato di 26 Gy in 5 frazioni da 5,2 Gy, somministrato in una settimana, è risultato non inferiore allo schema moderatamente ipofrazionato di 40 Gy in 15 frazioni, in termini di controllo locale a 5 anni, con un profilo di tossicità tardiva sui tessuti sani sovrapponibile [11].

Anche con gli schemi ultra-ipofrazionati, nelle pazienti a maggior rischio di recidiva locale, all'irradiazione dell'intera mammella può essere associato un

sovradosaggio (boost) sul letto tumorale, cioè una dose aggiuntiva limitata alla sede del tumore asportato, erogata con tecnica sequenziale o simultanea integrata (SIB). Sulla base di queste evidenze, lo schema di 26 Gy in 5 frazioni è stato recepito dalle raccomandazioni AIRO come standard per l'irradiazione dell'intera mammella [12].

La SOD di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche partecipa allo studio FAST-F-PG01, studio osservazionale multicentrico no-profit, con una componente retrospettiva e una prospettica, promosso dall'Università degli Studi di Perugia [15].

Il razionale dello studio nasce dal fatto che, nonostante i risultati del FAST-Forward, lo schema di 26 Gy in 5 frazioni è stato inizialmente accolto con maggiore cautela rispetto all'ipofrazionamento moderato, per i dubbi legati all'efficacia a lungo termine, all'impiego nei sottotipi biologici a prognosi meno favorevole e nelle pazienti giovani e alla tossicità in alcune situazioni particolari, come le mammelle voluminose; d'altra parte, la riduzione del numero di accessi, resa ancora più rilevante durante la pandemia da COVID-19, ne ha favorito la diffusione. Lo studio si propone quindi di verificare nella pratica clinica quotidiana («real life»), su una popolazione non selezionata come quella di uno studio randomizzato, i risultati ottenuti dal FAST-Forward, raccogliendo in modo sistematico dati su tossicità, risultato cosmetico e qualità di vita delle pazienti trattate con schema ultra-ipofrazionato [15].

Lo studio prevede l'inclusione di pazienti di età superiore a 18 anni affette da carcinoma infiltrante o da carcinoma duttale in situ (CDIS) della mammella, candidate all'irradiazione della sola ghiandola mammaria residua. In seguito alla chirurgia conservativa, le pazienti sono state sottoposte a radioterapia adiuvante sulla ghiandola mammaria residua con schema ultra-ipofrazionato [15].

Nelle pazienti in cui è indicato, può essere previsto un sovradosaggio (boost) sul letto chirurgico, somministrato con tecnica sequenziale, cioè con frazioni aggiuntive al termine dell'irradiazione della mammella (7,6 Gy in 2 frazioni

da 3,8 Gy) oppure con tecnica SIB (Simultaneous Integrated Boost), in cui il sovradosaggio viene erogato contemporaneamente all'irradiazione della mammella: in questo caso il letto chirurgico riceve 30 Gy in 5 frazioni da 6 Gy, mentre la mammella riceve 26 Gy in 5 frazioni da 5,2 Gy.

L'obiettivo primario dello studio è valutare la tossicità del trattamento ultra-ipofrazionato, al fine di confermare nella pratica clinica i risultati dello studio FAST-Forward, attraverso la valutazione della tossicità acuta e tardiva, del risultato cosmetico e della qualità di vita delle pazienti, con un follow-up di 5 anni dalla fine della radioterapia [15].

1.9 TECNICHE DI IRRADIAZIONE A FASCI ESTERNI DELLA MAMMELLA

La radioterapia a fasci esterni per il trattamento della mammella viene scelta in base a caratteristiche anatomiche della paziente, estensione della neoplasia e secondo la complessità dei volumi di trattamento.

Le metodiche utilizzate sono: la radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT), la radioterapia ad intensità modulata (IMRT), la volumetric modulated arc therapy (VMAT) e tecniche ibride come la Hybrid-VMAT (H-VMAT).

La 3D-CRT è una delle tecniche tradizionalmente più utilizzate. Vengono generalmente utilizzati due fasci tangenziali contrapposti, orientati in modo da coprire tutto il tessuto mammario da irradiare e allo stesso tempo limitare il coinvolgimento di organi a rischio e tessuti sani. La conformazione di questi fasci al volume bersaglio viene ottenuta grazie a collimatori multi-lamellari (MLC). Questi sono costituiti da lamelle che permettono di andare a modificare la forma del campo di irradiazione adattandola alla geometria del volume bersaglio.

La mammella ha una particolare conformazione anatomica caratterizzata da spessori non omogenei che possono causare, nel caso di impiego di campi tangenziali, delle zone di sovradosaggio dette hot-spot. Queste zone

disomogenee vengono compensate dall'utilizzo di filtri a cuneo o tecniche di modulazione Field-in-Field (FiF). La pianificazione con tecnica 3D-CRT avviene tramite un processo di forward planning dove l'operatore definisce la geometria del trattamento e ottimizza i parametri di irradiazione. Tra questi rientrano il numero e l'orientamento dei fasci, la loro energia, la conformazione del campo mediante il MLC e l'eventuale impiego di filtri a cuneo, qualora previsti dalla tecnica e disponibili sull'apparecchiatura.

La radioterapia ad intensità modulata (IMRT) è l'evoluzione della radioterapia conformazionale e permette di adattare la geometria dei fasci al volume bersaglio e in più di modularne l'intensità. La modulazione è ottenuta attraverso il movimento del MLC e permette di migliorare l'omogeneità della dose e ridurre la dose ai tessuti sani. L'IMRT a campi fissi può essere realizzata mediante due principali modalità di erogazione:

- Sliding window con MLC dinamico: durante l'erogazione della radiazione, le lamelle del collimatore multilamellare si muovono in modo continuo, modulando l'intensità del fascio.
- Step and shoot con MLC statico: l'erogazione della radiazione avviene con le lamelle ferme in posizioni prestabilite. Ogni campo è suddiviso in più segmenti, ciascuno caratterizzato da una specifica configurazione delle lamelle e da un determinato contributo di dose. La somma dei segmenti consente di ottenere la distribuzione di dose desiderata.

La pianificazione dei trattamenti IMRT si basa sul principio dell'inverse planning. L'operatore definisce gli obiettivi dosimetrici del trattamento, specificando la dose prescritta al volume bersaglio e i vincoli di dose per gli organi a rischio. Il sistema di pianificazione elabora quindi un piano di trattamento che mira a soddisfare tali obiettivi, ottimizzando la distribuzione della dose e i parametri di modulazione dei fasci, nel rispetto dei vincoli tecnici dell'apparecchiatura.

La VMAT è una tecnica di radioterapia a intensità modulata nella quale l'erogazione della dose avviene durante la rotazione del gantry attorno al paziente, lungo uno o più archi completi o parziali. Durante la rotazione, il sistema modula dinamicamente diversi parametri di erogazione, tra cui la posizione delle lamelle del MLC, la velocità di rotazione del gantry e il rateo di dose. La variazione coordinata di questi parametri consente di ottenere la distribuzione di dose desiderata. Come l'IMRT, anche la pianificazione di un trattamento VMAT si basa sull'inverse planning. La VMAT permette di avere un'elevata conformazione della distribuzione di dose al volume bersaglio, associata a un potenziale risparmio dei tessuti sani circostanti. Questa caratteristica la rende particolarmente utile nel trattamento di volumi caratterizzati da geometrie complesse o situati in prossimità di organi a rischio.

Un piano di trattamento VMAT per l'irradiazione della mammella generalmente prevede l'impiego di uno o più archi parziali omolaterali alla sede di malattia.

Un ulteriore approccio è rappresentato dalla H-VMAT, una tecnica ibrida che combina fasci tangenziali conformazionali, caratteristici della radioterapia tradizionale della mammella, con una componente di erogazione a intensità modulata. Lo scopo è quello di integrare i vantaggi delle due metodiche, ottenendo un'adeguata copertura del volume bersaglio, una buona omogeneità della dose e un contenimento dell'irradiazione dei tessuti sani.

La distribuzione di dose risultante dipende dalla configurazione del piano e dalla strategia di ottimizzazione adottata.

In radioterapia, la riproducibilità del posizionamento rappresenta un requisito fondamentale per assicurare che l'irradiazione avvenga in condizioni il più possibile sovrapponibili a quelle definite in fase di pianificazione.

Durante la TC di centraggio, la paziente viene posizionata in una postura confortevole e riproducibile, che viene mantenuta, per quanto possibile, in tutte le successive sedute di trattamento.

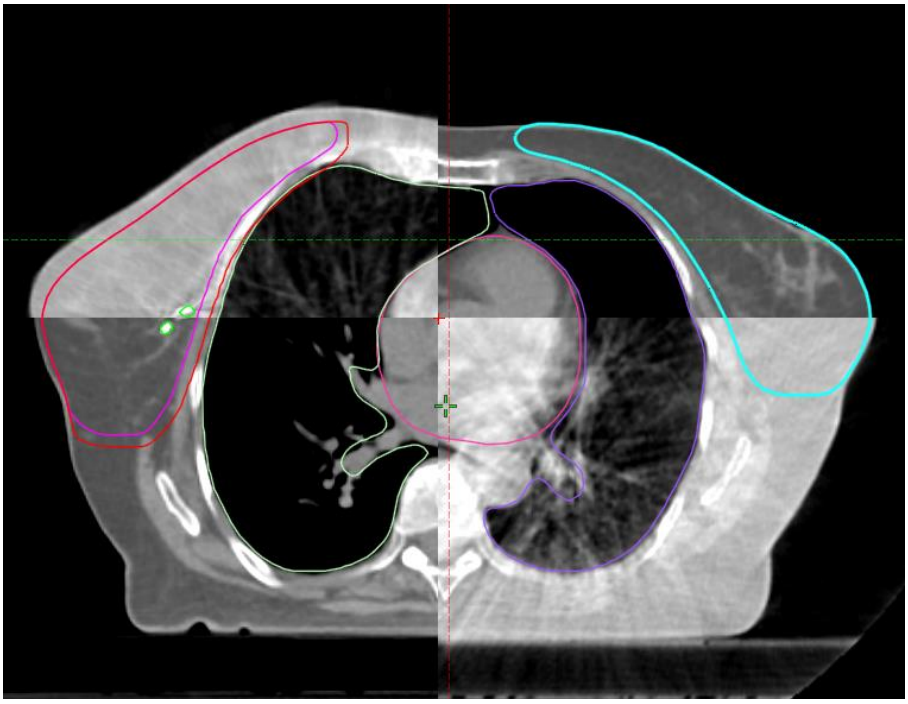


Figura 4: confronto pre-trattamento tramite CBCT.

La TC di centraggio costituisce infatti la base anatomica per l'elaborazione del piano di trattamento; eventuali variazioni del posizionamento possono influire sulla corrispondenza tra la distribuzione di dose pianificata e quella effettivamente erogata.

L'IGRT consente di verificare il corretto posizionamento della paziente direttamente sull'acceleratore lineare, prima dell'erogazione della dose. La verifica può essere effettuata mediante immagini planari acquisite con raggi X a kilovoltaggio (kV) o megavoltaggio (MV), confrontate con le Digitally Reconstructed Radiographs (DRR), ricostruite a partire dalla TC di centraggio.

In alternativa, è possibile utilizzare tecniche di imaging volumetrico, come la CBCT, che permettono di valutare la posizione della paziente e le eventuali variazioni anatomiche rispetto alle immagini di riferimento *(Figura 4*).

2 MATERIALI E METODI

Il presente studio ha l'obiettivo di analizzare la tollerabilità e i parametri dosimetrici del trattamento radioterapico adiuvante della mammella con schema ultra-ipofrazionato (26 Gy in 5 frazioni da 5,2 Gy), al fine di ottenere un quadro completo dell'incidenza delle principali tossicità acute e tardive riscontrate.

L'interesse verso questo tipo di frazionamento deriva dalla sua progressiva introduzione nella pratica clinica come alternativa alla radioterapia moderatamente ipofrazionata, a seguito della dimostrazione della sua non inferiorità in termini di controllo locale con un profilo di tossicità sovrapponibile [11, 12].

Lo scopo di questa analisi è quindi valutare, nella casistica del nostro centro, la tossicità acuta e tardiva e metterla in relazione con le caratteristiche delle pazienti e con i parametri clinici e dosimetrici.

Sono state analizzate variabili quali l'età delle pazienti, il BMI, l'abitudine al fumo, la presenza di comorbidità (come diabete e ipertensione), i volumi del CTV e del PTV, la tecnica di irradiazione e i principali parametri dosimetrici.

2.1 SELEZIONE DELLE PAZIENTI

In questo studio sono state analizzate 65 pazienti affette da neoplasia mammaria e trattate con radioterapia adiuvante presso la SOD di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

Le pazienti hanno completato il trattamento radioterapico tra ottobre 2022 e agosto 2024.

Per ciascuna paziente sono state raccolte, nel corso del follow-up, le informazioni relative alla comparsa e all'entità degli effetti collaterali successivi al trattamento radioterapico.

Nel tempo, la disponibilità dei dati di follow-up si è progressivamente ridotta rispetto alla popolazione iniziale di 65 pazienti: i dati sono disponibili per 63 pazienti a 6 mesi (96,9%), 57 a 12 mesi (87,7%), 56 a 18 mesi (86,2%), 55 a

24 mesi (84,6%) e 54 a 36 mesi (83,1%). Le percentuali di tossicità sono state calcolate per ciascun intervallo temporale, considerando esclusivamente le pazienti per le quali i dati risultavano disponibili.

Caratteristiche delle pazienti

L'età mediana alla diagnosi è di 75 anni (range 52-84 anni; IQR 65-79 anni), con 42 pazienti (64,6%) di età pari o superiore a 70 anni e 12 (18,5%) di età pari o superiore a 80 anni. Il BMI è disponibile per 36 pazienti (55,4%), con un valore mediano di 25,3 kg/m² (range 19,8-36,0 kg/m²): 19 di queste (52,8%) presentavano un BMI ≥ 25 kg/m² e 7 (19,4%) un BMI ≥ 30 kg/m².

Per quanto riguarda le comorbidità e i fattori di rischio, 34 pazienti (52,3%) sono risultate affette da ipertensione arteriosa e 5 (7,7%) da diabete mellito, mentre una sola paziente (1,5%) è risultata fumatrice.

In nessun caso è presente una collagenopatia, condizione associata a una maggiore radiosensibilità dei tessuti.

Il tumore interessa la mammella destra in 48 pazienti (73,8%) e la mammella sinistra in 17 (26,2%).

La sede più frequente è il quadrante supero-esterno (QSE; 38 pazienti, 58,5%), seguito dal quadrante centrale (QC; 16 pazienti, 24,6%), dal quadrante infero-interno (QII; 6 pazienti, 9,2%), dal quadrante infero-esterno (QIE; 4 pazienti, 6,2%) e dal quadrante supero-interno (QSI; 1 paziente, 1,5%). Tutte le pazienti sono state sottoposte a chirurgia conservativa della mammella.

2.2 MODALITÀ DI TRATTAMENTO

Tutte le pazienti sono state sottoposte a radioterapia adiuvante sull'intera ghiandola mammaria residua (WBRT), senza irradiazione delle stazioni linfonodali, con schema ultra-ipofrazionato di 26 Gy in 5 frazioni giornaliere da 5,2 Gy, somministrate nell'arco di una settimana secondo lo schema FAST-Forward [11, 15]. Nessuna paziente della casistica ha ricevuto il sovradosaggio (boost) sul letto tumorale, né con tecnica sequenziale né

simultanea (SIB). Il piano di trattamento è stato elaborato con tecnica VMAT in 42 pazienti (64,6%), con tecnica ibrida H-VMAT in 20 (30,8%) e con tecnica 3D-CRT in 3 (4,6%).

2.3 PARAMETRI DOSIMETRICI VALUTATI

La notazione Vx indica il volume di una struttura che riceve una dose almeno pari al valore x. Il volume può essere espresso in termini assoluti (cm^3) o relativi (%), mentre la dose può essere indicata in Gy o come percentuale della dose prescritta. Ad esempio, V20Gy rappresenta il volume che riceve almeno 20 Gy.

Per ciascuna paziente sono stati registrati i volumi del CTV e del PTV della mammella e i seguenti parametri dosimetrici:

- copertura del volume bersaglio: V95% e V90% del PTV, cioè la percentuale di volume che riceve almeno il 95% e il 90% della dose prescritta (gli stessi dati sono stati registrati anche per il CTV);
- omogeneità della dose: V105% e V107% del PTV, cioè la percentuale di volume che riceve una dose pari o superiore al 105% e al 107% della dose prescritta; il V107% è stata registrata anche come volume assoluto (cm^3);
- polmone omolaterale: V8Gy, cioè la percentuale di volume polmonare che riceve almeno 8 Gy;
- cuore: V1,5Gy e V7Gy (percentuale di volume cardiaco che riceve almeno 1,5 Gy e 7 Gy), dose media all'arteria coronaria discendente anteriore (LAD) e, quando disponibile, dose media al ventricolo sinistro.

Come riferimento sono stati considerati i vincoli di dose previsti per lo schema FAST-Forward [11, 15]: per il PTV, V95% $\geq$ 95%, V105% < 5% e V107% < 2%; per il polmone omolaterale, V8Gy < 15%; per il cuore, V1,5Gy < 30% e V7Gy < 5%.

La dose media alla LAD è disponibile per 52 pazienti e la dose media al ventricolo sinistro per 11 pazienti. Le principali caratteristiche cliniche, di trattamento e dosimetriche della casistica sono riassunte nella Tabella 1.

Caratteristica	**Pazienti (n = 65)**
Caratteristiche cliniche	
Età mediana alla diagnosi (range)	75 (52-84)
Età ≥ 70 anni, n (%)	42 (64,6%)
BMI espresso in kg/m², mediana (range)*	25,3 (19,8-36,0)
BMI ≥ 25 kg/m², n (%)*	19 (52,8%)
Ipertensione arteriosa, n (%)	34 (52,3%)
Diabete mellito, n (%)	5 (7,7%)
Fumo, n (%)	1 (1,5%)
Collagenopatie, n (%)	0
Caratteristiche del tumore	
Lateralità: destra / sinistra, n (%)	48 (73,8%) / 17 (26,2%)
Sede: QSE, n (%)	38 (58,5%)
Sede: QC, n (%)	16 (24,6%)
Sede: QII, n (%)	6 (9,2%)
Sede: QIE, n (%)	4 (6,2%)
Sede: QSI, n (%)	1 (1,5%)
Trattamento	
Schema 26 Gy in 5 frazioni, n (%)	65 (100%)
Boost sul letto tumorale, n (%)	0
Tecnica VMAT, n (%)	42 (64,6%)
Tecnica H-VMAT, n (%)	20 (30,8%)
Tecnica 3D-CRT, n (%)	3 (4,6%)

Caratteristica	Pazienti (n = 65)
Parametri dosimetrici, mediana (range)	
Volume CTV mammella (cm³)	605,1 (212,1-1594,8)
Volume PTV mammella (cm³)	785,7 (337,8-1888,9)
CTV V95% (%)	98,8 (93,7-100)
CTV V90% (%)	100 (98,2-100)
PTV V95% (%)	95,9 (89,7-99,8)
PTV V90% (%)	99,4 (97,5-100)
PTV V105% (%)	1,9 (0-13,5)
PTV V107% (%)	0,1 (0-2,6)
PTV V107% (cm³)	0,1 (0-5,8)
Polmone omolaterale V8Gy (%)	14,4 (7,9-21,6)
Cuore V1,5Gy (%)	26,5 (0,5-59,9)
Cuore V7Gy (%)	0 (0-7,6)
Dose media LAD (Gy)**	2,9 (1,0-9,9)
Dose media ventricolo sinistro (Gy)***	2,3 (1,4-9,8)

*Tabella 1. Caratteristiche cliniche, tumorali, di trattamento e dosimetriche delle 65 pazienti. QSE = quadrante supero-esterno; QC = quadrante centrale; QII = quadrante infero-interno; QIE = quadrante infero-esterno; QSI = quadrante supero-interno. * Dato disponibile per 36 pazienti; ** dato disponibile per 52 pazienti; *** dato disponibile per 11 pazienti.*

2.4 MODALITÀ DI RACCOLTA DEI DATI

La raccolta dei dati relativi alla tossicità è stata effettuata attraverso due differenti modalità nel corso del periodo di follow-up. In una prima fase, le pazienti sono state valutate in occasione delle visite ambulatoriali di controllo, durante le quali sono state raccolte le informazioni relative alla presenza di eventuali effetti collaterali successivi al trattamento radioterapico. Successivamente, per completare e aggiornare il follow-up, la raccolta delle informazioni è proseguita telefonicamente. Le pazienti sono state contattate e sottoposte ad una serie di domande finalizzate a individuare la presenza di effetti avversi comparsi dopo il trattamento.

Prevalentemente durante il follow-up sono state indagate manifestazioni quali:

- Eritema: arrossamento della cute;

- Alterazioni della pigmentazione cutanea;
- Ulcerazione: perdita di tessuto con formazione di una lesione aperta;
- Prurito;
- Edema: gonfiore dovuto all'accumulo di liquidi nei tessuti;
- Aumento della consistenza della mammella: indurimento del tessuto mammario rilevabile alla palpazione;
- Teleangectasie: dilatazione di piccoli vasi sanguigni superficiali;
- Problematiche polmonari o cardiache.

Se presente, l'evento è stato registrato nel database e classificato in base alla sua tipologia e gravità secondo i criteri CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), versione 5.0.

Le informazioni ottenute sono state organizzate in un database dedicato, insieme a dati clinici, anamnestici e dosimetrici delle pazienti. La tossicità è stata valutata in differenti momenti del follow-up considerando la tossicità tardiva nei controlli a 6, 12, 18, 24 e 36 mesi oltre alla tossicità acuta.

I dati sono stati raccolti come variabili categoriche (generalmente 0 = assente, 1 = presente) oppure come variabili quantitative con dati numerici precisi.

I dati possono quindi riguardare valori dosimetrici, sede del tumore, tecnica di trattamento, presenza o assenza di un evento, tipo di manifestazione e grado di gravità. I dati sono stati inseriti seguendo una legenda di riferimento riportata nella Tabella 2.

VARIABILE	**LEGENDA**
Età alla diagnosi	Valore numerico in anni
BMI	Valore numerico in kg/m²
Ipertensione arteriosa	0 = assente; 1 = presente
Diabete mellito	0 = assente; 1 = presente
Fumo	0 = no; 1 = sì
Data di fine radioterapia	Data in formato GG/MM/AAAA

VARIABILE	LEGENDA
Tecnica di irradiazione	0 = 3D-CRT; 2 = VMAT; 0–2 = H-VMAT
Volume CTV mammella	Valore numerico in cm^3
Volume PTV mammella	Valore numerico in cm^3
V107% del PTV	Percentuale del PTV che riceve almeno il 107% della dose prescritta.
V107% del PTV in cm^3	Volume assoluto del PTV che riceve almeno il 107% della dose prescritta, espresso in cm^3.
Tossicità acuta complessiva	0 = assente; 1 = presente
Tossicità cutanea acuta	0 = assente; 1 = presente
Tipo di tossicità cutanea acuta	0 = eritema; 1 = ulcerazione; 2 = prurito; 3 = dolore cutaneo; 4 = altro
Grado della tossicità cutanea acuta	0 = nessuna tossicità; 1–5 = G1–G5 (CTCAE v5.0)
Tossicità tardiva complessiva (6, 12, 18, 24 e 36 mesi)	0 = assente; 1 = presente
Eritema (6, 12, 18, 24 e 36 mesi)	0 = nessuna tossicità; 1–5 = G1–G5 (CTCAE v5.0)
Ipercromia cutanea (a 6, 12, 18, 24 e 36 mesi)	0 = nessuna tossicità; 1–5 = G1–G5 (CTCAE v5.0)
Ulcerazione cutanea (a 6, 12, 18, 24 e 36 mesi)	0 = nessuna tossicità; 1–5 = G1–G5 (CTCAE v5.0)
Prurito (a 6, 12, 18, 24 e 36 mesi)	0 = nessuna tossicità; 1–5 = G1–G5 (CTCAE v5.0)
Edema (a 6, 12, 18, 24 e 36 mesi)	0 = nessuna tossicità; 1–5 = G1–G5 (CTCAE v5.0)
Aumento della consistenza mammaria (a 6, 12, 18, 24 e 36 mesi)	0 = nessuna tossicità; 1–5 = G1–G5 (CTCAE v5.0)
Teleangectasie (a 6, 12, 18, 24 e 36 mesi)	0 = nessuna tossicità; 1–5 = G1–G5 (CTCAE v5.0)

Tabella 2: Legenda del database utilizzato per la raccolta dei dati.

Per la valutazione di un'eventuale associazione tra le caratteristiche cliniche e dosimetriche delle pazienti e la comparsa di tossicità sono stati utilizzati test statistici in base alla natura delle variabili analizzate.

In particolare, sono stati utilizzati test statistici come il test U di Mann-Whitney per il confronto di variabili quantitative mentre, per valutare l'associazione tra variabili categoriche è stato impiegato il test esatto di Fisher. La scelta di questi test è stata effettuata tenendo conto della numerosità relativamente contenuta della popolazione analizzata.

2.5 TEST STATISTICI UTILIZZATI

Test U di Mann-Whitney

Il test U di Mann-Whitney prende il nome dagli statistici Donald Ransom Whitney e Henry Berthold Mann ed è un test statistico non parametrico utilizzato per confrontare una variabile quantitativa tra due gruppi indipendenti. Risulta particolarmente utile quando non è possibile assumere una distribuzione normale dei dati o quando la numerosità dei gruppi è contenuta.

Il test si basa sull'ordinamento dei valori osservati nei gruppi, i dati poi vengono considerati complessivamente e disposti in ordine crescente. A ciascun valore viene assegnato un rango in base alla posizione occupata che successivamente viene utilizzato per confrontare i due gruppi al fine di verificare se i valori di uno tendono ad essere sistematicamente maggiori o minori rispetto a quelli dell'altro.

Il test non si basa direttamente sul confronto delle medie e non richiede le stesse assunzioni sulla distribuzione dei dati proprie dei test parametrici.

Per poter applicare il test, le osservazioni devono essere indipendenti, i soggetti devono appartenere a uno solo dei due gruppi confrontati e la variabile analizzata deve essere almeno ordinale.

Nel presente studio, infatti, i due gruppi sono rappresentati dalle pazienti che hanno sviluppato tossicità e da quelle che non l'hanno sviluppata mentre le variabili quantitative confrontate comprendono: età, BMI, volume CTV e del PTV e diversi parametri dosimetrici.

L'interpretazione del test viene effettuata considerando il p-value e il livello di significatività stabilito.

Normalmente è riconosciuto come adeguato un livello di significatività di 0,05. Il p-value permette di valutare quanto i dati osservati siano compatibili con l'ipotesi nulla secondo cui non esiste una differenza o un'associazione tra i gruppi analizzati. Un valore $p < 0,05$ è considerato statisticamente significativo e indicativo quindi di una sufficiente evidenza statistica per rifiutare un'ipotesi nulla. In presenza invece di $p \geq 0,05$, l'ipotesi nulla non è rifiutata visto che i dati disponibili non forniscono evidenze sufficienti per dimostrare una differenza o un'associazione statisticamente significativa.

Un risultato non statisticamente significativo non dimostra necessariamente l'assenza di una relazione tra le variabili. Infatti, la capacità di evidenziare un'associazione dipende anche dalla numerosità del campione e dal numero di eventi osservati.

Test esatto di Fisher

Il test di Fisher è un test statistico utilizzato per valutare la possibile associazione tra due variabili categoriche generalmente organizzate in una tabella di contingenza 2x2. Questo test è particolarmente indicato quando la numerosità del campione è ridotta o quando alcune categorie comprendono pochi soggetti.

Il test parte da un'ipotesi nulla (H_0) secondo la quale non esiste nessuna associazione tra le variabili utilizzate. Per verificare questa ipotesi il test valuta quanto è probabile trovare differenze come quelle osservate se le due variabili non fossero associate. Il calcolo viene effettuato mantenendo invariati i totali delle righe e delle colonne della tabella.

Da questo procedimento si ricava il p-value che permette di valutare quanto i risultati ottenuti siano compatibili con l'ipotesi di assenza di associazione.

Il p-value esprime quindi nell'ipotesi che H_0 sia vera, quanto sarebbe probabile ottenere risultati uguali o più estremi rispetto a quello osservato. Quanto più piccolo sarà il p-value e minore risulterà la compatibilità dei dati osservati con

l’ipotesi nulla. Di conseguenza, un risultato non significativo statisticamente, non dimostra per forza l’assenza di associazione tra le variabili, soprattutto se il campione o numero di eventi analizzati sono ridotti [16].

Come sottolineato nell’American Statistical Association (ASA) l’interpretazione dei risultati non dovrebbe però basarsi solamente sul superamento di una soglia stabilita ma la significatività deve essere valutata andando a considerare anche il contesto dello studio, la quantità di campione, l’entità dell’effetto osservato e eventuali limiti dell’analisi [17].

3 RISULTATI

3.1 TOSSICITÀ ACUTA

L'analisi della tossicità acuta è stata effettuata sull'intera popolazione dello studio costituita da tutte le 65 pazienti. È risultato che 40 pazienti (61,5%) hanno manifestato tossicità acuta mentre nelle restanti 25 (38,5%) non è stato osservato nessun evento. La tossicità acuta considerata nell'analisi è prevalentemente rappresentata da eritema cutaneo.

Sono state analizzate alcune delle caratteristiche cliniche delle pazienti, tra cui età alla diagnosi, indice di massa corporea (BMI), ipertensione arteriosa, diabete, per valutarne una possibile associazione con la comparsa di tossicità acuta. La scelta di queste variabili trova un riscontro nella letteratura in particolare nel lavoro di Xie et al. del 2021, una revisione sistematica e metanalisi di 38 studi con un totale di 15.623 pazienti [18]. Prendendo in considerazione tali osservazioni, nel presente studio sono state confrontate le caratteristiche cliniche delle pazienti con e senza tossicità acuta dopo trattamento. L'abitudine al fumo, pur essendo riconosciuta in letteratura come un possibile fattore di rischio per la tossicità cutanea, non è stata inclusa nell'analisi: nella casistica esaminata, infatti, una sola paziente è risultata fumatrice, un numero che non consente un confronto statistico tra i gruppi.

ID.	BMI (kg/m^2)	V107% PTV (%)	V107% PTV (cm^3)	ETÀ ALLA DIAGNOSI (anni)	IPERT.	DIABETE	TEC. IRRAD.	TOX ACUTA
1	—	0,030	0,260	78	1	0	2	0
2	19,81	0,200	0,900	64	0	0	2	0
3	—	2,600	2,300	65	1	0	2	0
4	—	0,300	2,700	71	1	0	0-2	0
5	30,42	0,000	0,000	68	1	0	2	0
6	—	0,020	0,200	71	1	0	2	0
7	26,30	0,000	0,000	74	1	0	0-2	0
8	23,20	0,100	0,800	84	0	0	2	0
9	20,89	0,000	0,000	82	1	1	0-2	0
10	27,68	0,010	0,060	76	0	1	2	0
11	22,66	0,100	0,500	52	0	0	2	0
12	30,82	0,300	2,400	76	1	0	2	0
13	—	0,100	0,500	62	0	0	2	0
14	22,00	0,400	2,800	60	0	0	2	0
15	—	0,004	0,000	65	1	0	0-2	1
16	—	0,400	0,000	62	0	0	0	1

17	—	0,100	0,000	77	1	0	0-2	1
18	—	0,000	0,000	62	0	0	2	1
19	25,24	0,003	0,000	72	0	0	0-2	1
20	26,37	0,010	0,000	81	1	0	0-2	1
21	36,00	0,000	0,000	69	1	0	0-2	1
22	28,10	0,000	0,000	79	1	0	0-2	1
23	23,20	1,100	0,000	64	0	0	0-2	1
24	23,71	0,002	0,010	80	1	0	2	1
25	29,76	0,000	0,000	56	1	0	0-2	1
26	21,80	0,400	1,800	64	0	0	2	1
27	27,12	0,300	3,200	75	0	1	2	1
28	25,80	0,800	4,600	63	0	0	0	1
29	30,80	0,000	0,000	81	1	0	0-2	1
30	25,34	0,000	0,000	60	0	0	2	1
31	22,27	0,000	0,000	63	0	0	0-2	1
32	22,39	0,400	2,100	65	0	0	2	1
33	28,72	0,100	0,500	78	0	0	2	1
34	—	0,000	0,000	83	1	0	0-2	1
35	22,59	0,400	3,000	71	0	0	2	1
36	22,20	0,300	1,000	69	0	0	2	1
37	22,49	0,000	0,100	68	1	0	2	1
38	—	0,200	2,000	75	1	0	2	1
39	23,00	0,100	0,000	80	1	0	0-2	1
40	31,62	0,500	5,800	79	1	0	0	1
41	—	0,100	0,200	66	1	0	2	1
42	31,20	0,000	0,000	79	0	0	2	1
43	28,26	0,030	0,200	63	0	0	2	1
44	22,70	0,000	0,000	80	1	0	0-2	1
45	21,78	0,000	0,050	81	0	0	2	1
46	21,23	0,100	0,800	60	0	0	2	1
47	31,25	0,000	0,000	79	1	0	0-2	1
48	—	0,030	0,200	76	0	0	2	0
49	—	0,070	0,200	75	0	0	2	0
50	—	0,010	0,080	79	0	0	2	0
51	—	0,400	4,900	77	1	0	2	0
52	27,30	0,010	0,070	79	1	0	2	0
53	—	0,010	0,000	73	1	1	0-2	0
54	—	0,100	1,000	83	1	0	2	0
55	—	0,200	2,200	78	1	1	2	1
56	—	0,400	1,600	74	0	0	2	0
57	—	0,003	0,020	74	1	0	2	0
58	—	0,600	2,000	81	0	0	2	0
59	—	0,001	0,000	73	1	0	2	0
60	—	0,300	0,090	81	1	0	2	1
61	—	0,100	1,200	76	1	0	2	1
62	—	0,100	0,000	78	0	0	0-2	1
63	—	0,000	0,000	60	0	0	0-2	1
64	—	0,100	0,400	75	1	0	2	1
65	—	0,100	1,900	75	0	0	2	1

Tabella 3: Si riportano seguenti dati: ID (identificativo della paziente); BMI espresso in kg/m² (BMI paziente: "—" = dato non disponibile); V107% PTV espressa sia in % che in cm^3 (V107% del PTV estratto dai piani di trattamento); età alla diagnosi; IPERT (Valutazione dell'ipertensione della paziente: "1" = presente; "0" = assente); DIABETE (Valutazione del diabete paziente: "1" = presente; "0" = assente); TEC. IRRAD. (Tecnica di irradiazione utilizzata in fase di pianificazione: "0" = 3D-CRT; "2" = VMAT; "0-2" = H-VMAT); TOX ACUTA (presenza di tossicità acuta: "0" = assente; "1" = presente).

Tossicità acuta e BMI

In questo lavoro di tesi, uno dei parametri presi in considerazione è il BMI delle pazienti.

Il BMI è un parametro che mette in relazione il peso e l'altezza di un soggetto ed è calcolabile attraverso la formula: BMI (kg/m^2) = peso (kg) / altezza $(m)^2$.

Stando a quanto pubblicato in letteratura, un BMI compreso tra 25 e 29,9 kg/m^2 indica sovrappeso mentre un valore pari o superiore a 30 kg/m^2 indica obesità. L'eccesso di peso è associato a maggior rischio di carcinoma mammario. Il BMI è stato analizzato per valutare la sua possibile associazione con la tossicità. Nello studio di Xie et al., si evidenzia un maggiore rischio di dermatite acuta in pazienti con BMI $\geq$ 25 kg/m^2 con rischio relativo (frequenza di un evento rispetto ad un altro) di 1,11 [18]. Il dato relativo all'indice di massa corporea risulta disponibile per 36 delle 65 pazienti mentre non è stato registrato per le restanti 29. I dati sono raccolti nella Tabella 3.

Tra le pazienti per le quali il dato risulta disponibile, 10 (27,8%) appartengono al gruppo senza tossicità e 26 (72,2%) al gruppo che ha manifestato tossicità. Nelle pazienti che non hanno presentato tossicità il BMI medio risulta pari a 25,11 kg/m^2 con una mediana di 24,75 kg/m^2 mentre nelle pazienti che hanno sviluppato tossicità il valore medio è pari a 25,96 kg/m^2 con una mediana di 25,29 kg/m^2.

Gruppo tossicità acuta	*N. pazienti*	*BMI medio (± Dev. Std)*	*BMI mediana*
0 (Assente)	**10**	**25,11 (± 3,93)**	**24,75**
1 (Presente)	**26**	**25,96 (± 4,00)**	**25,29**

Sintesi dei dati raccolti di tossicità acuta e BMI

Nonostante il BMI risultasse maggiore nel gruppo che ha manifestato tossicità, il confronto mediante test U di Mann-Whitney non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi con p-value di 0,572.

Quindi anche se i valori di BMI più elevati appartengono a pazienti con tossicità, il risultato del presente studio non permette di confermare in modo statistico l'associazione riportata nella letteratura.

Al fine di approfondire la possibile relazione tra BMI e tossicità cutanea acuta, il BMI è stato successivamente considerato come variabile categorica suddividendo le pazienti in due gruppi sulla base del valore di 25 kg/m^2. Questa soglia permette di dividere le pazienti con BMI inferiore ai 25kg/m^2 da quelle con BMI pari o superiore a 25 kg/m^2.

Tra le pazienti con BMI minore di 25 kg/m^2, 12 hanno manifestato tossicità cutanea mentre tra le 19 pazienti con BMI pari o superiore a 25 kg/m^2 la tossicità è stata osservata in 14 casi. Nonostante la frequenza di tossicità sia risultata numericamente maggiore nel gruppo con BMI $\geq$ 25 kg/m^2, il confronto con test esatto di Fisher non ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa con p-value di 1,000. Quindi in questa casistica non è stata confermata l'associazione riportata nello studio. Questo risultato deve comunque essere interpretato considerando la limitata disponibilità del dato relativo al BMI presente solamente per 36 delle 65 pazienti.

Tossicità acuta e V107% dei piani di trattamento

Un'ulteriore analisi riguarda il V107% del PTV tra le 40 pazienti che hanno manifestato tossicità cutanea e le 25 che non l'hanno sviluppata. Questo corrisponde alla porzione del PTV che riceve una dose pari o superiore al 107% della dose prescritta che può essere espressa in percentuale oppure in volume assoluto (cm^3).

In questa prima parte è stato considerato il V107 percentuale raccolta nella Tabella 3.

Una possibile relazione tra questo parametro e la tossicità cutanea è stata indagata da Chen et al. in uno studio del 2010. In questa analisi, infatti, gli autori hanno osservato una maggiore frequenza di desquamazione umida nelle pazienti con

V107% del PTV superiore al 28,6% corrispondente alla mediana della loro casistica [19].

Nel presente studio, nel gruppo senza tossicità è stato osservato un valore medio pari a 0,232% mentre, nelle pazienti con tossicità la media risultava pari a 0,156%. La mediana invece è risultata nel gruppo senza tossicità di 0,070%, mentre in quello con tossicità 0,100%.

Il confronto effettuato tramite test U di Mann-Whitney non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra le distribuzioni e il p-value è risultato di 0,389.

È stato analizzato in seguito il V107% del PTV in valore assoluto (cm^3). I dati sono raccolti nella Tabella 3.

Nelle pazienti con assenza di tossicità è stato osservato un valore medio di 0,940 cm^3 e una mediana di 0,260 cm^3 mentre nel gruppo di pazienti che ha manifestato tossicità la media è risultata pari a 0,779 cm^3 e la mediana di 0,005 cm^3.

Anche in questo caso il confronto statistico mediante Mann-Whitney non ha raggiunto la significatività statistica tra le distribuzioni dei due gruppi con p-value pari a 0,078.

Nel complesso, nessuno dei parametri relativi al V107% analizzati ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa con la comparsa di tossicità cutanea acuta. In particolare, anche considerando il volume assoluto del PTV interessato dal V107% espresso in cm^3, le differenze osservate tra pazienti con e senza tossicità non hanno raggiunto la significatività statistica.

L'analisi è stata approfondita considerando una soglia volumetrica di 2 cm^3.

La scelta di questo valore deriva dalle Linee Guida AIOM 2020 per le neoplasie della mammella nelle quali si consiglia di evitare le zone di sovradosaggio (volume $\geq$ 2 cm^3 di tessuto mammario che riceve > 107% della dose di prescrizione) all'interno del PTV per migliorare il risultato cosmetico globale [20].

Questa soglia è stata quindi presa come riferimento per valutare se anche nella presente casistica, la presenza di un volume di sovradosaggio uguale o superiore a 2 cm^3, fosse associata a una maggiore frequenza di tossicità.

V107% del PTV	*Tossicità assente, n (%)*	*Tossicità presente, n (%)*	*Totale*
≥ 2,0 cm³	**6 (46,2%)**	**7 (53,8%)**	**13**
< 2,0 cm³	**19 (36,5%)**	**33 (63,5%)**	**52**

Sintesi dei dati raccolti di tossicità acuta e V107% del PTV (si considerano due gruppi ≥ 2,0 cm³ e < 2,0 cm³).

Tra le pazienti con V107% del PTV $\geq 2cm^3$, 7 su 13 hanno manifestato tossicità cutanea. Nelle pazienti con V107% del PTV $< 2\ cm^3$ la tossicità è stata osservata in 33 casi su 52.

Il confronto mediante il test esatto di Fisher non ha evidenziato in questo caso un'associazione statistica significativa tra il superamento della soglia e la comparsa di tossicità (p=0,541).

In sintesi, nel campione analizzato, la presenza di un volume V107% del PTV pari o superiore a 2 cm^3 non è risultata associata ad una maggiore frequenza di tossicità cutanea acuta. Questo risultato non contraddice le linee guida AIOM che evidenziano i benefici di una migliore omogeneità della dose su effetti tardivi diversi da quelli acuti analizzati.

Tossicità acuta ed età delle pazienti

Con l'aumentare dell'età il rischio di sviluppare un carcinoma mammario aumenta progressivamente. Lo studio di Lilla et al. ha evidenziato che l'aumento dell'età delle pazienti è associato a un maggiore rischio di sviluppare complicanze dopo radioterapia per carcinoma mammario, in particolare teleangectasie e fibrosi, suggerendo che l'età possa rappresentare un importante fattore predittivo della tossicità dei tessuti sani [21]. Per questo l'età è una delle variabili prese in considerazione, per verificare se in questa casistica le pazienti più anziane presentassero maggiore frequenza di tossicità acuta.

L'età alla diagnosi è stata registrata per tutte e 65 le pazienti. I dati sono raccolti nella Tabella 3.

Nel gruppo che non ha sviluppato tossicità l'età media alla diagnosi è risultata pari a 73,08 anni con una mediana di 74 anni. Nelle pazienti che hanno manifestato

tossicità, l'età media risultava pari a 71,80 anni con una mediana di 75 anni. Sulla base dei dati analizzati quindi, senza la necessità di eseguire nessun test statistico ulteriore, l'età alla diagnosi non è risultata significativamente associata alla comparsa di tossicità acuta.

Gruppo tossicità acuta	*N. pazienti*	*Età media (± DS)*	*Età mediana*
0 (Assente)	**25**	**73,08 (± 7,70)**	**74,00**
1 (Presente)	**40**	**71,80 (± 7,92)**	**75,00**

Sintesi dei dati raccolti relativi all'età delle pazienti in base alla presenza o assenza di tossicità acuta. Età espressa in anni; DS: deviazione standard.

Tossicità acuta e ipertensione arteriosa

Nello studio è stata valutata poi la presenza di ipertensione arteriosa. L'ipertensione arteriosa è una condizione caratterizzata da valori di pressione arteriosa persistentemente più elevati rispetto a valori normali.

Nel presente studio, l'ipertensione viene analizzata come variabile categorica:

- Ipertensione assente= 0
- Ipertensione presente= 1

In base all'assenza o presenza di questa, le pazienti sono state divise in due gruppi e successivamente confrontate mediante test esatto di Fisher. I dati sono disponibili per tutte e 65 le pazienti.

Gruppo ipertensione	*Tossicità assente, n (%)*	*Tossicità presente, n (%)*	*Totale pazienti*
0 (Assente)	**11 (35,5%)**	**20 (64,5%)**	**31**
1 (Presente)	**14 (41,2%)**	**20 (58,8%)**	**34**

Sintesi dei dati raccolti relativi alla presenza o assenza di ipertensione arteriosa.

Nel campione sono state registrate 34 pazienti ipertese e 31 non ipertese. I dati sono ordinati nella Tabella 3. Tra le pazienti non ipertese, 20 su 31 hanno

manifestato tossicità cutanea mentre tra le pazienti ipertese, sono stati registrati 20 casi su 34.

Riprendendo la metanalisi di Xie et al., l'ipertensione era stata considerata come possibile fattore di rischio, ma non era risultata associata alla dermatite acuta, in accordo con il presente studio.

Il confronto, infatti, è stato fatto mediante test esatto di Fisher e non ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra ipertensione e tossicità acuta (p-value= 0,799).

Tossicità acuta e diabete

È stata valutata inoltre la possibile associazione tra diabete e sviluppo di tossicità. Il diabete è una patologia metabolica cronica caratterizzata da uno stato di iperglicemia conseguente ad alterazioni della secrezione o dell'azione dell'insulina.

È stato valutato come variabile categorica nella Tabella 3:

- Diabete assente= 0
- Diabete presente= 1

Le pazienti sono state suddivise in base alla presenza o assenza della patologia per valutare una sua eventuale associazione con lo sviluppo di tossicità cutanea acuta. La presenza di diabete è stata riscontrata solamente in 5 delle 65 pazienti, mentre le restanti 60 non presentavano tale condizione.

Tra le 60 pazienti non diabetiche, 38 hanno manifestato tossicità cutanea e 22 non l'hanno sviluppata. Nel gruppo delle 5 pazienti diabetiche invece la tossicità è stata osservata in 2 casi mentre nelle restanti 3 pazienti non è stato registrato l'evento.

Nello studio del 2023 di Xie et al., il diabete è risultato associato a tossicità acuta [22].

Nel presente studio, il confronto mediante test esatto di Fisher non ha però evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra diabete e comparsa di tossicità cutanea acuta (p-value = 0,365).

Gruppo diabete	*Tossicità assente, n (%)*	*Tossicità presente, n (%)*	*Totale pazienti*
0 (Assente)	**22 (36,7%)**	**38 (63,3%)**	**60**
1 (Presente)	**3 (60,0%)**	**2 (40,0%)**	**5**

Sintesi dei dati raccolti in base alla presenza o assenza di diabete.

La percentuale di tossicità acuta è risultata inferiore nelle pazienti diabetiche rispetto alle pazienti non diabetiche. In questo caso il risultato va interpretato considerando il ridotto numero di pazienti diabetiche coinvolte nello studio.

Tossicità acuta e tecnica di irradiazione utilizzata

Successivamente è stata analizzata la tecnica di irradiazione utilizzata al fine di valutare una possibile associazione con la comparsa di tossicità acuta. La tecnica di irradiazione può influenzare la distribuzione della dose nel volume bersaglio e nei tessuti circostanti, contribuendo alla comparsa di reazioni cutanee acute.

Nella popolazione in esame sono state infatti utilizzate diverse tecniche, in particolare 3 modalità di trattamento: 3D-CRT, VMAT e tecnica ibrida H-VMAT. Queste nella raccolta sono indicate con:

- 0= 3D-CRT
- 2= VMAT
- 0-2= H-VMAT

Delle 65 pazienti incluse nello studio, 3 sono state trattate mediante 3D-CRT, 42 mediante VMAT e 20 con tecnica H-VMAT.

Ciò che si evince è che la distribuzione della tossicità acuta è risultata differente tra i 3 gruppi. Infatti, le 3 pazienti trattate con tecnica 3D-CRT hanno manifestato tutte tossicità cutanea acuta. Tra le 42 pazienti trattate mediante VMAT, la tossicità è stata osservata in 21 casi. Per quanto riguarda invece le 20 pazienti trattate mediante H-VMAT, 16 hanno manifestato tossicità mentre nelle restanti 4 non è stato manifestato nessun evento.

Tecnica irradiazione	*Tossicità assente, n (%)*	*Tossicità presente, n (%)*	*Totale pazienti*
3D-CRT	**0 (0,0%)**	**3 (100,0%)**	**3**
VMAT	**21 (50,0%)**	**21 (50,0%)**	**42**
H-VMAT	**4 (20,0%)**	**16 (80,0%)**	**20**

Sintesi dei dati raccolti in base alla tecnica di irradiazione utilizzata (3D-CRT, VMAT,H-VMAT).

La 3D-CRT, nonostante tutte le pazienti trattate con questa tecnica abbiano manifestato tossicità cutanea acuta, è stata esclusa dalla successiva analisi statistica per la ridotta numerosità campionaria.

Il test statistico è stato condotto esclusivamente con i dati associati alle pazienti trattate con tecnica VMAT e H-VMAT. La tossicità acuta è stata osservata nel 50,0% delle pazienti trattate con tecnica VMAT e nell'80,0% di quelle trattate mediante H-VMAT.

Il test esatto di Fisher ha restituito un p-value pari a 0,029.

Tecnica irradiazione	*Tossicità assente, n (%)*	*Tossicità presente, n (%)*	*Totale pazienti*
VMAT	**21 (50,0%)**	**21 (50,0%)**	**42**
H-VMAT	**4 (20,0%)**	**16 (80,0%)**	**20**

Sintesi dati raccolti in base alla tecnica utilizzata (VMAT e H-VMAT).

Si è osservata quindi una maggiore frequenza di tossicità nelle pazienti trattate con H-VMAT rispetto a quelle trattate con VMAT con una differenza statisticamente significativa. Trattandosi di un'analisi retrospettiva, il risultato va comunque interpretato con cautela, poiché la scelta della tecnica di irradiazione dipende anche dalle caratteristiche anatomiche della paziente, come il volume mammario, che in associazione ai differenti algoritmi di calcolo impiegati potrebbero aver

contribuito alla differenza osservata. Tale ulteriore approfondimento esula dall'obiettivo di questo studio.

3.2 TOSSICITÀ TARDIVA A 6 MESI

La valutazione della tossicità a 6 mesi dal termine del trattamento è stata possibile in 63 pazienti delle 65 incluse nello studio. Tra le 63 pazienti valutabili, 10 hanno presentato tossicità a 6 mesi mentre le restanti 53 non hanno manifestato tossicità tardiva.

Le pazienti hanno manifestato in diverso modo la tossicità:

- 5 pazienti: aumento di consistenza;
- 2 pazienti: edema;
- 1 paziente: eritema + aumento della consistenza;
- 1 paziente: edema + aumento della consistenza;
- 1 paziente: eritema + ipercromia cutanea + edema + aumento della consistenza.

Non sono stati registrati casi di ulcerazione cutanea, prurito, teleangectasie o eventi di tossicità cardiaca o polmonare. Nelle valutazioni successive vengono considerate esclusivamente le manifestazioni di tossicità e l'aumento della consistenza rilevati a 6 mesi che coinvolgono più di 5 pazienti. I dati raccolti sono riportati in Tabella 4.

ID	CTV (cm^3)	PTV (cm^3)	V107% PTV (%)	V107% PTV (cm^3)	TEC. IRRAD.	TOX 6 MESI	AUM. CONS. 6 MESI
1	850,4	1081,	0,030	0,260	2	0	0
2	390,6	551,0	0,200	0,900	2	0	0
3	662,6	873,1	2,600	2,300	2	0	0
4	650,2	818,3	0,300	2,700	0-2	0	0
5	824,2	1024,	0,000	0,000	2	0	0
6	941,0	1201,	0,020	0,200	2	0	0
7	605,1	761,6	0,000	0,000	0-2	0	0
8	631,6	785,7	0,100	0,800	2	0	0
9	502,5	646,8	0,000	0,000	0-2	0	0
10	513,1	684,1	0,010	0,060	2	0	0
11	475,5	630,4	0,100	0,500	2	0	0
12	587,4	758,5	0,300	2,400	2	0	0
13	693,6	868,2	0,100	0,500	2	0	0
14	505,3	658,9	0,400	2,800	2	1	1
15	934,7	1141,	0,004	0,000	0-2	1	1
16	473,8	655,4	0,400	0,000	0	0	0
17	304,7	458,8	0,100	0,000	0-2	0	0

ID	CTV (cm^3)	PTV (cm^3)	V107% PTV (%)	V107% PTV (cm^3)	TEC. IRRAD.	TOX 6 MESI	AUM. CONS. 6 MESI
18	599,0	773,2	0,000	0,000	2	0	0
19	529,0	652,1	0,003	0,000	0-2	0	0
20	399,7	541,8	0,010	0,000	0-2	0	0
21	936,8	1155,	0,000	0,000	0-2	0	0
22	827,5	955,0	0,000	0,000	0-2	0	0
23	502,1	668,8	1,100	0,000	0-2	0	0
24	598,2	824,3	0,002	0,010	2	0	0
25	1079,	1313,	0,000	0,000	0-2	0	0
26	370,8	485,1	0,400	1,800	2	0	0
27	1079,	1273,	0,300	3,200	2	1	1
28	442,8	602,6	0,800	4,600	0	0	0
29	1145,	1385,	0,000	0,000	0-2	0	0
30	927,3	1108,	0,000	0,000	2	0	0
31	840,2	1016,	0,000	0,000	0-2	0	0
32	416,7	608,9	0,400	2,100	2	0	0
33	872,7	1064,	0,100	0,500	2	0	0
34	1501,	1739,	0,000	0,000	0-2	0	0
35	579,6	712,6	0,400	3,000	2	0	0
36	265,2	419,6	0,300	1,000	2	0	0
37	600,2	764,1	0,000	0,100	2	0	0
38	716,2	888,4	0,200	2,000	2	1	1
39	427,0	541,2	0,100	0,000	0-2	0	0
40	968,3	1181,	0,500	5,800	0	0	0
41	212,1	339,5	0,100	0,200	2	0	0
42	797,3	989,8	0,000	0,000	2	0	0
43	724,7	916,5	0,030	0,200	2	1	2
44	343,4	478,2	0,000	0,000	0-2	1	0
45	309,2	433,0	0,000	0,050	2	1	0
46	536,0	698,4	0,100	0,800	2	1	1
47	1594,	1888,	0,000	0,000	0-2	1	1
48	693,4	908,0	0,030	0,200	2	—	—
49	254,8	357,7	0,070	0,200	2	0	0
50	470,1	610,0	0,010	0,080	2	0	0
51	931,0	1141,	0,400	4,900	2	0	0
52	900,7	1104,	0,010	0,070	2	0	0
53	914,8	1098,	0,010	0,000	0-2	—	—
54	594,7	819,5	0,100	1,000	2	0	0
55	1016,	1216,	0,200	2,200	2	0	0
56	238,4	367,8	0,400	1,600	2	0	0
57	703,5	820,7	0,003	0,020	2	0	0
58	240,0	337,8	0,600	2,000	2	0	0
59	464,6	641,2	0,001	0,000	2	0	0
60	607,0	759,5	0,300	0,090	2	0	0
61	1115,	1353,	0,100	1,200	2	1	1
62	747,3	923,3	0,100	0,000	0-2	0	0
63	426,1	549,4	0,000	0,000	0-2	0	0
64	365,7	489,1	0,100	0,400	2	0	0
65	1143,	1371,	0,100	1,900	2	0	0

Tabella 4: Si riportano i seguenti dati: ID (identificativo della paziente); CTV espresso in cm^3 (indica il volume del CTV); PTV espresso in cm^3 (indica il volume del PTV); V107% PTV espressa sia in % che in cm^3 (V107% del PTV estratto dai piani di trattamento); TEC. IRRAD. (tecnica di irradiazione utilizzata in fase di pianificazione: "0" = 3D-CRT; "2" = VMAT; "0-2" = H-VMAT); TOX 6 MESI (tossicità a 6 mesi dalla fine del trattamento: "0" = assente; "1" = presente; "—" = dato non disponibile); AUM. CONS. 6 MESI (aumento di consistenza della mammella a 6 mesi dalla fine del trattamento: "0" = assente; "1" = presente; "—" = dato non disponibile).

Tossicità, aumento della consistenza a 6 mesi e volume del target

L'analisi è stata condotta prendendo in considerazione i volumi di trattamento: CTV e PTV della mammella. Lo scopo è quello di valutare se un maggiore volume mammario incluso nel bersaglio possa essere associato alla comparsa di tossicità a 6 mesi.

Nelle 53 pazienti che non hanno manifestato tossicità a 6 mesi il volume medio del CTV della mammella è risultato pari a 642,43 cm^3, con una mediana di 599,00 cm^3.

Nelle 10 pazienti che invece hanno presentato tossicità a 6 mesi, il volume medio è risultato maggiore e pari a 785,94 cm^3, con una mediana di 720,45 cm^3. Quindi, nonostante i valori medi e mediani del CTV risultino superiori nel gruppo con tossicità, il confronto mediante test U di Mann-Whitney non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa con p-value di 0,288.

Passando al PTV, nelle 53 pazienti senza tossicità a 6 mesi, il volume medio del PTV è pari a 814,20 cm^3, con una mediana di 764,10 cm^3. Nelle 10 pazienti che hanno manifestato tossicità, il volume medio risulta pari a 973,00 cm^3 con una mediana di 902,45 cm^3. Quindi anche per il PTV si osserva che i valori numericamente maggiori si hanno nel gruppo con tossicità. Il confronto però mediante test U di Mann-Whitney non ha evidenziato differenze statisticamente significative (p-value=0,314).

Parametro	*Tossicità assente a 6 mesi (n=53)*	*Tossicità presente a 6 mesi (n=10)*	*p-value*
CTV medio	**642,43 cm^3**	**785,94 cm^3**	**0,288**
PTV medio	**814,20 cm^3**	**973,00 cm^3**	**0,314**

Sintesi del confronto tra la tossicità manifestata a 6 mesi e i volumi PTV e CTV della mammella con test U di Mann-Whitney.

Tra le diverse manifestazioni osservate a 6 mesi, l'aumento di consistenza del tessuto mammario è risultato l'evento maggiormente rappresentato, essendo presente in 8 pazienti. Per questo motivo, l'aumento di consistenza è stato preso in

considerazione per andare a valutare l'eventuale associazione con il volume del CTV e del PTV delle pazienti. Nelle pazienti che non hanno manifestato un aumento della consistenza, il volume del CTV presenta un valore medio di 630,93 cm^3 e una mediana di 598,20 cm^3. Al contrario, nelle pazienti che hanno sviluppato tale manifestazione, si osservano valori più elevati, con una media di 900,85 cm^3 e una mediana di 829,70 cm^3. Il confronto tra i due gruppi, effettuato mediante il test U di Mann-Whitney, ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p = 0,027$), suggerendo un'associazione tra un maggiore volume del CTV e la comparsa di un aumento della consistenza.

Parametro	*Aumento di consistenza assente a 6 mesi (n=55)*	*Aumento di consistenza presente a 6 mesi (n=8)*	*p-value*
CTV medio	**630,93 cm^3**	**900,85 cm^3**	**0,027**
PTV medio	**801,16 cm^3**	**1102,35 cm^3**	**0,031**

Sintesi del confronto tra l'aumento di consistenza a 6 mesi e i volumi PTV e CTV della mammella con test U di Mann-Whitney .

Un andamento analogo si osserva considerando il volume del PTV. Nelle pazienti che non hanno manifestato un aumento della consistenza della ghiandola mammaria, il volume medio del PTV è pari a 801,16 cm^3, con una mediana di 761,60 cm^3. Nelle pazienti che hanno invece sviluppato tale manifestazione, entrambi i valori risultano maggiori, con una media di 1.102,35 cm^3 e una mediana di 1.028,81 cm^3. Anche in questo caso, il test U di Mann-Whitney ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p = 0,031$). Nel complesso, questi risultati evidenziano un'associazione statisticamente significativa tra volumi più elevati di CTV e PTV mammario e la comparsa di un aumento della consistenza della ghiandola, suggerendo che l'estensione del volume irradiato possa rappresentare un possibile fattore associato allo sviluppo di questa manifestazione di tossicità.

Tossicità a 6 mesi e V107% del PTV

Analogamente a come effettuato per la tossicità acuta, è stata valutata la possibile associazione tra la tossicità osservata a 6 mesi e i parametri relativi al V107% del PTV. I dati sono stati raccolti nella Tabella 4. Nelle 53 pazienti che non hanno manifestato tossicità a 6 mesi, il valore medio del V107% del PTV è risultato pari a 0,205%. Nelle 10 pazienti che hanno invece presentato la tossicità il valore medio è risultato pari a 0,113%. Il confronto effettuato con test U di Mann-Whitney non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa (p-value= 0,717).

Gruppo tossicità a 6 mesi	*N. pazienti*	Media V107% PTV(%)	Mediana V107% PTV(%)
0 (Assente)	**53**	**0,205**	**0,100**
1 (Presente)	**10**	**0,113**	**0,065**

Sintesi dati raccolti relativi al V107% del PTV in relazione alla tossicità a 6 mesi.

È stato analizzato anche il V107% del PTV espresso in valore assoluto (cm^3). Per questo parametro il dato è disponibile per tutte le 63 pazienti valutabili a 6 mesi. Nel gruppo senza tossicità composto da 53 pazienti per le quali il dato è disponibile, è stato osservato un valore medio di 0,834 cm^3 e una mediana di 0,090 cm^3. Nel gruppo delle 10 pazienti che hanno manifestato tossicità la media è risultata invece pari a 1,025 cm^3 e la mediana 0,500 cm^3.

Gruppo tossicità a 6 mesi	*N. pazienti*	Media V107% PTV(cm^3)	Mediana V107% PTV(cm^3)
0 (Assente)	**53**	**0,834**	**0,090**
1 (Presente)	**10**	**1,025**	**0,500**

Sintesi dati raccolti relativi al V107% del PTV espresso in valore assoluto (cm^3) in relazione alla tossicità a 6 mesi.

Anche in questo caso il confronto mediante test U di Mann-Whitney non ha quindi raggiunto la significatività statistica (p-value= 0,468).

Nello studio è stata analizzata, come per la tossicità acuta, la soglia dei 2 cm^3. Questo valore è stato preso come riferimento per distinguere pazienti con un volume di sovradosaggio più esteso da quelle con volume inferiore.

Tra le pazienti per le quali i dati erano disponibili, 13 presentavano un volume ≥ 2 cm^3 e di queste 3 hanno manifestato tossicità a 6 mesi mentre 10 non hanno manifestato eventi.

Nel gruppo con volume < 2 cm^3 costituito da 50 pazienti, la tossicità è stata osservata in 7 casi. Anche se la percentuale di tossicità è risultata numericamente maggiore nelle pazienti con V107% del PTV≥ 2 cm^3, il confronto con test esatto di Fisher non ha portato a un'associazione statisticamente significativa (p-value=0,417).

Volume V107% PTV	*Tossicità assente, n (%)*	*Tossicità presente, n (%)*	*Totale*
≥ 2,0 cm^3	**10 (76,9%)**	**3 (23,1%)**	**13**
< 2,0 cm^3	**43 (86,0%)**	**7 (14,0%)**	**50**

Sintesi dati raccolti relativi alla tossicità a 6 mesi e il V107% del PTV (si considerano due gruppi ≥ 2,0 cm^3 e < 2,0 cm^3).

Tossicità a 6 mesi e tecnica di irradiazione

Nel caso della tossicità acuta è stata rilevata un'associazione statisticamente significativa con la tecnica di irradiazione, per questo motivo ne è stata effettuata un'analisi anche nel caso della tossicità tardiva a 6 mesi. I dati sono raccolti nella Tabella 4.

Tra le 63 pazienti valutabili, 3 sono state trattate con 3D-CRT, 41 con VMAT e 19 con H-VMAT. Non sono stati osservati casi di tossicità nel gruppo di pazienti trattate con 3D-CRT, mentre la tossicità è presente in 7 delle 41 pazienti trattate con VMAT e in 3 delle 19 pazienti trattate con H-VMAT.

Anche in questo caso, essendo le variabili categoriche e non quantitative, nello studio è stato utilizzato il test esatto di Fisher limitando l'indagine alle tecniche VMAT e H-VMAT.

Tecnica irradiazione	*Tossicità assente, n (%)*	*Tossicità presente, n (%)*	*Totale pazienti*
3D-CRT	**3 (100%)**	**0 (0%)**	**3**
VMAT	**34 (82,9%)**	**7 (17,1%)**	**41**
H-VMAT	**16 (84,2%)**	**3 (15,8%)**	**19**

Sintesi dei dati relativi alla tecnica di irradiazione utilizzata (3D-CRT,VMAT e H-VMAT) in relazione alla tossicità a 6 mesi.

Il confronto non ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra tecnica di irradiazione e tossicità a 6 mesi con p-value di 1,000. L'assenza di tossicità nel gruppo trattato con tecnica 3D-CRT non consente di poter associare a questa tecnica una minore tossicità considerando il numero ridotto di pazienti.

3.3 TOSSICITÀ TARDIVA

La tossicità tardiva comprende l'insieme degli effetti avversi che possono comparire a distanza di mesi o anni dalla conclusione del trattamento radioterapico. A differenza della tossicità acuta che insorge durante il trattamento o nelle settimane subito successive, gli effetti tardivi possono manifestarsi in modo più persistente nei tessuti irradiati. I dati relativi alla tossicità tardiva a 12, 18, 24 e 36 mesi sono raccolti nella Tabella 5.

ID	TOX 12 MESI	TOX 18 MESI	TOX 24 MESI	TOX 36 MESI
1	0	0	0	—
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	—	—	—
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	0	—	—	—
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
11	0	0	0	0

ID	TOX 12 MESI	TOX 18 MESI	TOX 24 MESI	TOX 36 MESI
12	0	0	0	0
13	0	0	0	0
14	0	0	0	0
15	1	1	1	0
16	0	0	—	—
17	0	—	—	—
18	0	0	0	0
19	0	0	0	0
20	0	0	0	0
21	0	0	0	0
22	0	0	0	0
23	0	0	0	0
24	0	0	0	0
25	0	0	0	0
26	1	1	1	1
27	0	0	0	0
28	0	0	0	0
29	0	0	0	0
30	0	0	0	0
31	—	—	—	—
32	0	0	0	0
33	0	0	0	0
34	0	0	0	0
35	0	0	0	0
36	—	—	—	—
37	0	0	0	0
38	0	0	0	0
39	—	—	—	—
40	—	—	—	—
41	0	0	0	0
42	0	0	0	0
43	1	1	1	1
44	0	0	0	0
45	—	0	0	0
46	—	0	0	0
47	0	0	0	0
48	—	—	—	—
49	0	0	0	0
50	0	0	0	0
51	0	0	0	0
52	0	0	0	0
53	—	—	—	—
54	0	0	0	0
55	0	0	0	0
56	0	0	0	0
57	0	0	0	0
58	0	0	0	0
59	0	0	1	0
60	0	0	0	0
61	1	1	1	0
62	0	0	0	0
63	0	0	0	0
64	0	0	0	0
65	0	0	0	0

Tabella 5: dati relativi alla tossicità tardiva a 12,18, 24 e 36 mesi.

Tossicità tardiva a 12 mesi

La valutazione della tossicità a 12 mesi dal termine del trattamento è stata possibile per 57 delle 65 pazienti incluse nello studio. Tra le pazienti valutabili solamente 4 hanno manifestato tossicità ad 1 anno dal trattamento corrispondente al 7,0%.

In tutti e 4 i casi, la manifestazione osservata è stata un aumento della consistenza del tessuto mammario di grado 1. Nel presente studio non sono stati registrati casi di eritema, ipercromia cutanea, ulcerazione, prurito, edema, teleangectasie o tossicità cardiaca e polmonare. Con solamente 4 eventi, le analisi hanno capacità limitata di rilevare associazioni statisticamente significative.

Nella presente casistica, le caratteristiche cliniche e dosimetriche analizzate non sono risultate significativamente associate alla tossicità a 12 mesi.

La bassa frequenza degli eventi e la loro lieve entità suggeriscono una buona tollerabilità del trattamento ad 1 anno dalla sua conclusione.

Tossicità tardiva a 18 mesi

Dopo il controllo a 12 mesi, l'analisi è stata estesa alla tossicità tardiva a 18 mesi dal termine del trattamento radioterapico. Il follow-up è stato proseguito o con visita clinica o mediante intervista telefonica su eventuale manifestazione di eventi.

La valutazione della tossicità a 18 mesi è stata possibile per 56 delle 65 pazienti:

- 52 senza tossicità;
- 4 con tossicità;
- 9 con dato non disponibile.

Su 56 pazienti della popolazione analizzata, solamente 4 hanno manifestato tossicità.

Le 4 pazienti con tossicità rappresentano solamente il 7,1% e hanno manifestato tutte di nuovo un aumento di consistenza di grado 1. Questo evento era già presente nel controllo a 12 mesi ed è stato nuovamente registrato.

La valutazione della tossicità tardiva richiede osservazione nel tempo, alcuni cambiamenti della cute, infatti, possono manifestarsi anche oltre il primo anno.

A 18 mesi nessuno dei parametri clinici, volumetrici e dosimetrici analizzati è risultato significativamente associato alla tossicità.
I risultati devono essere interpretati considerando i soli 4 eventi osservati che vanno a limitare la possibilità di individuare eventuali associazioni.

Tossicità tardiva a 24 mesi

La valutazione della tossicità a 24 mesi dal termine della radioterapia è stata possibile per 55 delle 65 pazienti incluse nello studio. Tra le 55 pazienti valutabili, 5 hanno manifestato tossicità (9,1%), mentre le restanti 50 non hanno presentato eventi. Si tratta delle 4 pazienti già segnalate nei controlli precedenti, a cui si aggiunge una nuova paziente che ha manifestato edema e aumento di consistenza.
Un riferimento degli effetti tardivi a 2 anni dalla radioterapia mammaria è lo studio di Barnett et al. del 2011, che ha valutato 1014 pazienti individuando tra i principali fattori associati alla tossicità tardiva un maggiore volume mammario [23].
In questa casistica non è emersa nessuna associazione statisticamente significativa tra i volumi mammari e la tossicità a 24 mesi, a differenza di quanto riportato da Barnett et al.; il risultato è però legato alla presenza di soli 5 eventi e non permette quindi di escludere un possibile ruolo del volume mammario nella comparsa di tossicità tardiva.
Con soli 5 casi di manifestazione di eventi tardivi a 2 anni dalla fine del trattamento radioterapico si osserva una buona tollerabilità del trattamento ultra-ipofrazionato.

Tossicità tardiva a 36 mesi

L'analisi della tossicità tardiva è stata infine estesa al controllo a 36 mesi dal termine della radioterapia. La valutazione è stata possibile per 54 pazienti delle 65 incluse nello studio e tra queste, 2 hanno manifestato tossicità, solamente il 3,7%, mentre le restanti non hanno presentato eventi. In entrambe le pazienti è stato registrato un aumento di consistenza mammaria di grado 1 già presente al controllo a 24 mesi.

La valutazione dell'indurimento mammario a 36 mesi dalla radioterapia è stata effettuata nel 2022 da Thomsen et al. e anche in questo studio è stata osservata un'associazione tra volume mammario irradiato e tossicità tardiva [24].
Nella casistica limitata del presente studio si è valutata una possibile associazione ma non è emerso nessun risultato statisticamente significativo.
La presenza di solamente due eventi limita la possibilità di individuare eventuali associazioni e non permette di escludere un ruolo delle caratteristiche cliniche e dosimetriche che però in questa casistica non hanno portato ad associazioni statisticamente significative.

4. CONCLUSIONI

Il presente studio ha valutato la tossicità acuta e tardiva della radioterapia adiuvante con schema ultra-ipofrazionato di 26 Gy in 5 frazioni in 65 pazienti sottoposte a chirurgia conservativa e trattate presso la SOD di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, con un follow-up fino a 36 mesi.

La tossicità acuta, osservata nel 61,5% delle pazienti, si è manifestata prevalentemente come eritema cutaneo. Tra i parametri analizzati, soltanto la tecnica di irradiazione è risultata associata alla sua comparsa: la frequenza di tossicità acuta è stata più elevata con la tecnica H-VMAT rispetto alla VMAT (80,0% contro 50,0%; $p = 0,029$). Questo risultato va tuttavia interpretato con cautela, poiché la scelta della tecnica dipende anche dalle caratteristiche anatomiche della paziente, che possono aver contribuito alla differenza osservata; il gruppo trattato con 3D-CRT, composto da sole 3 pazienti, non consente invece alcuna valutazione. L'età, il BMI, l'ipertensione arteriosa, il diabete e il V107% del PTV non sono risultati associati alla tossicità acuta.

Gli effetti tardivi sono stati poco frequenti e prevalentemente lievi: la tossicità è stata osservata nel 15,9% delle pazienti a 6 mesi, per poi ridursi al 7,0% a 12 mesi e al 7,1% a 18 mesi; a 24 mesi la percentuale è risultata pari al 9,1%, per la comparsa di un solo nuovo caso, e a 36 mesi è scesa al 3,7%, senza alcun evento di tossicità cardiaca o polmonare. La manifestazione più frequente è stata l'aumento di consistenza della mammella. A 6 mesi questo evento è risultato associato a volumi di CTV e PTV più elevati ($p = 0,027$ e $p = 0,031$) e non si è verificato in nessuna paziente con CTV pari o inferiore a 500 cm^3, in accordo con la letteratura, che indica il volume mammario irradiato come uno dei principali fattori associati all'indurimento tardivo. Nei controlli successivi, con un numero di eventi molto ridotto, non sono emerse associazioni statisticamente significative.

Nel complesso, i risultati confermano nella pratica clinica del nostro centro la buona tollerabilità dello schema in 5 frazioni, in linea con quanto osservato nello studio FAST-Forward. Questi dati supportano l'impiego di tale schema per

l'irradiazione dell'intera mammella, evidenziando i vantaggi derivanti dalla riduzione del numero di sedute sia in termini organizzativi, grazie a un utilizzo più efficiente delle risorse e a una migliore gestione dei percorsi terapeutici, sia in termini di qualità della vita delle pazienti, attraverso una minore interferenza con le attività quotidiane e una riduzione del tempo complessivamente dedicato al trattamento.

Tra i punti di forza dello studio vanno sottolineati il contesto di pratica clinica quotidiana, che rende i risultati rappresentativi delle pazienti trattate nella realtà assistenziale, e le caratteristiche della popolazione analizzata, con un'età mediana di 75 anni e quasi due terzi delle pazienti di età pari o superiore a 70 anni: un dato rilevante, che conferma la buona tollerabilità dello schema anche nelle pazienti anziane, per le quali la riduzione del numero di accessi rappresenta un vantaggio particolarmente significativo. A ciò si aggiungono un follow-up fino a 36 mesi, con dati disponibili per oltre l'80% delle pazienti anche all'ultimo controllo, e una raccolta sistematica dei parametri dosimetrici di ciascun piano di trattamento. La numerosità contenuta della casistica e il disegno retrospettivo suggeriscono di confermare le associazioni osservate su un numero più ampio di pazienti.

In questa prospettiva, l'estensione dell'analisi a casistiche più numerose e con un follow-up più prolungato potrà consolidare questi risultati e chiarire ulteriormente il ruolo del volume mammario e della tecnica di irradiazione, contribuendo a ottimizzare la pianificazione del trattamento e a valorizzare ulteriormente l'esperienza del nostro centro nell'impiego della radioterapia ultra-ipofrazionata.

BIBLIOGRAFIA

[1] De Rose F, De Santis MC, Lucidi S, Ray Colciago R, Marino L, Cucciarelli F, et al. Dose constraints in breast cancer radiotherapy. A critical review. Radiother Oncol. 2025;202:110591. doi:10.1016/j.radonc.2024.110591

[2] International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory: Cancer Today – GLOBOCAN 2022 [Internet]. Lyon: IARC; 2024.

[3] AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, ONS, PASSI, PASSI d'Argento, SIAPeC-IAP. I numeri del cancro in Italia 2025. Intermedia Editore; 2025.

[4] Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro. Ormoni e stili di vita [Internet]. Milano: Fondazione AIRC; 2025 [aggiornato il 29 ago 2025].

[5] Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. N Engl J Med. 1981;305(1):6-11. doi:10.1056/NEJM198107023050102

[6] Polgár C, Gutierrez-Miguelez C, Ivanov O, Smanykó V, Stankiewicz M, Martínez I, et al. Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: updated evidence-based recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) Breast Cancer Working Group. Clin Transl Radiat Oncol. 2026;59:101170. doi:10.1016/j.ctro.2026.101170

[7] Ciabattoni A, Gregucci F, De Rose F, Falivene S, Fozza A, Daidone A, et al. AIRO Breast Cancer Group Best Clinical Practice 2022 Update. Tumori. 2022;108(2 Suppl). doi:10.1177/03008916221088885

[8] Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2013;368(11):987-998. doi:10.1056/NEJMoa1209825

[9] De Santis MC, Bonfantini F, Di Salvo F, Dispinzieri M, Mantero E, Soncini F, et al. Factors influencing acute and late toxicity in the era of adjuvant hypofractionated breast radiotherapy. Breast. 2016;29:90-95. doi:10.1016/j.breast.2016.07.013

[10] Fodor A, Brombin C, Mangili P, Tummineri R, Pasetti M, Zerbetto F, et al. Toxicity of hypofractionated whole breast radiotherapy without boost and timescale of late skin responses in a large cohort of early-stage breast cancer patients.Clin Breast Cancer. 2022;22(4):e480-e487. doi:10.1016/j.clbc.2021.11.008

[11] Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10237):1613-1626. doi:10.1016/S0140-6736(20)30932-6

[12] Meattini I, Palumbo I, Becherini C, Borghesi S, Cucciarelli F, Dicuonzo S, et al. The Italian Association for Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO) position statements for postoperative breast cancer radiation therapy volume, dose, and fractionation. Radiol Med. 2022;127(12):1407-1411. doi:10.1007/s11547-022-01563-9

[13] Ciabattoni A, Cabula C, Grassi M, Trimboli RM, Castellano I, Orrù S, et al. *Ipofrazionamento nelle neoplasie mammarie*. Focus on Senonetwork. A.P.S. Senonetwork Italia ONLUS; Ottobre 2020.

[14] Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(1):47-56. doi:10.1016/S1470-2045(14)71156-8

[15] *Aristei C, Palumbo I, Merluzzi M. Radioterapia adiuvante ipofrazionata secondo schema ultra-ipofrazionato dopo chirurgia conservativa in pazienti affette da neoplasia della mammella. Protocollo di studio FAST-F-PG01. Perugia: Università degli Studi di Perugia.*

[16] Glantz SA. Statistica per discipline biomediche. 6ª ed. italiana. A cura di Chiarotti F. Milano: McGraw-Hill; 2007. ISBN: 978-88-386-3925-8.

[17] Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA statement on p-values: context, process, and purpose. Am Stat. 2016;70(2):129-133. doi:10.1080/00031305.2016.1154108

[18] Xie Y, Wang Q, Hu T, Chen R, Wang J, Chang H, et al. Risk factors related to acute radiation dermatitis in breast cancer patients after radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2021;11:738851. doi:10.3389/fonc.2021.738851

[19] Chen MF, Chen WC, Lai CH, Hung CH, Liu KC, Cheng YH. Predictive factors of radiation-induced skin toxicity in breast cancer patients. BMC Cancer. 2010;10:508. doi:10.1186/1471-2407-10-508

[20] *Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida: Neoplasie della mammella. Edizione 2020. Milano: AIOM; 2020.*

[21] Lilla C, Ambrosone CB, Kropp S, Helmbold I, Schmezer P, von Fournier D, Haase W, Sautter-Bihl ML, Wenz F, Chang-Claude J. Predictive factors for late normal tissue complications following radiotherapy for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2007 Nov;106(1):143-50. doi: 10.1007/s10549-006-9480-9. Epub 2007 Jan 13. PMID: 17221151.

[22] Xie Y, Hu T, Chen R, Chang H, Wang Q, Cheng J. Predicting acute radiation dermatitis in breast cancer: a prospective cohort study. BMC Cancer. 2023;23(1):537. doi:10.1186/s12885-023-10821-6

[23] Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson CB, Twyman N, Wishart GC, et al. The Cambridge Breast Intensity-modulated Radiotherapy Trial: patient- and

treatment-related factors that influence late toxicity. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2011;23(10):662-673. doi:10.1016/j.clon.2011.04.011

[24] Thomsen MS, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Møller M, et al. Volume matters: breast induration is associated with irradiated breast volume in the Danish Breast Cancer Group phase III randomized Partial Breast Irradiation trial. Radiother Oncol. 2022;177:231-235. doi:10.1016/j.radonc.2022.09.024