



Studio sull'uso della radioterapia intraoperatoria come sovradosaggio anticipato in una coorte di pazienti con tumore della mammella sottoposte a chirurgia conservativa presso i centri IORT dell'Emilia Romagna.

Codice identificativo: IRMA 02

Data: 28/10/2008

Estensori del protocollo: Giancarlo Bisagni, AOSP Reggio Emilia; Giancarlo Candini, AOU Ferrara; Francesco Cartei, AOU Ferrara; Roberto Cau, AUSL Bologna; Rossana De Palma, ASSR; Roberto D'Amico, AOU Modena; Enzo Durante, AOU Ferrara; Giovanni Piero Frezza, AUSL Bologna; Cinzia Iotti, AOSP Reggio Emilia; Sara Lappi, AOU Ferrara; Antonio Manzo, AUSL Rimini; Ilaria Panzini, AUSL Rimini; Marta Paiusco, AOSP Reggio Emilia; Francesco Perini, AUSL Rimini; Elisa Stivanello, ASSR; Mario Taffurelli, AOU di Bologna; Manuel Terenzi, AUSL Rimini; Susanna Trombetti, ASSR; Claudio Zamagni, AOU di Bologna.

Sede del Data center: COM, Centro Oncologico Modena

Responsabili della gestione dell'analisi dati: Roberto D'Amico, Ilaria Panzini

Centro coordinatore: U.O. di Radioterapia e di Chirurgia Generale di Santarcangelo di Romagna dell'AUSL di Rimini

Membri dello Steering Committee: Giovanni Piero Frezza, Giancarlo Candini, Giorgio Mazzi, Francesco Perini, Mario Taffurelli, Alessandro Liberati.

Centri partecipanti: UU.OO Radioterapia e di Chirurgia dell'Az. USL di Bologna, Az. Ospedaliera Universitaria di Ferrara, Az. Ospedaliera di Reggio Emilia, Az. USL di Rimini

1. Razionale

Il trattamento chirurgico standard del tumore della mammella consiste nella mastectomia o in un intervento conservativo. Dopo chirurgia conservativa è pressochè sempre indicato un trattamento radiante postoperatorio a dosi comprese tra 45 e 50 Gy, con frazionamento convenzionale di 1.8-2.5 Gy al giorno per 5 settimane; in pazienti a rischio più elevato di ricaduta (per età., componente intraduttale estesa, margini positivi o close) può essere necessario un sovradosaggio per altri 10-16 Gy in 5-8 frazioni, per una durata complessiva del trattamento di 6.5 settimane (1-3)

Oltre alla metodica tradizionale suddetta (postoperatoria), è stata recentemente introdotta un altro tipo di tecnica, intraoperatoria (IORT, intraoperative radiotherapy) (3).

La IORT è una tecnica che permette l'erogazione di una dose di radiazioni durante l'intervento chirurgico, subito dopo l'exeresi, direttamente sull'area anatomica che conteneva la neoplasia. In base a considerazioni di carattere radiobiologico, dovrebbe permettere di aumentare l'efficacia del trattamento radiante, poiché la precocità dell'irradiazione e la precisa visualizzazione e delimitazione del letto operatorio potrebbero migliorare il controllo locale della neoplasia a fronte di una tossicità a carico degli organi vicini (vasi coronarici, polmoni e cute) comparabile o addirittura ridotta rispetto alla tecnica tradizionale di irradiazione a fasci esterni. Il ricorso ad una dose di radiazioni erogate al tempo T0 dovrebbe quindi permettere di diminuire il potenziale di ricrescita dei foci neoplastici evitando che tale residuo raggiunga dimensioni non più controllabili dalla successiva RT esterna. Inoltre la IORT, eseguita in presenza sia del chirurgo che del radioterapista oncologo, in collaborazione con l'esperto in fisica medica, permette di individuare perfettamente la zona a rischio di recidiva e di irradiarla, riducendo al minimo il problema del "geographical miss". L'erogazione intraoperatoria ha infine il vantaggio di escludere dal campo di irradiazione cute e sottocute, organi critici ai fini del risultato estetico, con riduzione della tossicità tardiva (4-5)

La IORT può essere utilizzata da sola al posto della RT esterna oppure come sovradosaggio (boost) anticipato (4). Nei casi a rischio più elevato, in cui è ragionevole supporre che nell'area immediatamente adiacente all'exeresi chirurgica possa permanere un residuo microscopico di malattia, il boost erogato con tecnica IORT può sostituire il sovradosaggio attualmente previsto dal protocollo di trattamento. In questo caso, la IORT presenta un vantaggio aggiuntivo rispetto alla RT esterna: l'effetto di una dose singola elevata ha un valore radiobiologico superiore rispetto alla stessa dose frazionata in modo convenzionale.

Uno studio clinico (6) non randomizzato austriaco mette a confronto 190 pazienti trattate con boost anticipato seguito da radioterapia postoperatoria tradizionale con 188 pazienti trattate solo con radioterapia esterna tradizionale. Durante un follow-up mediano di 55.3 mesi nel gruppo di controllo e 25.8 mesi nel gruppo in studio, si sono osservate 8/188 (4.3%) ricadute locali nel gruppo di controllo e 0/190 nel gruppo in studio. Esistono evidenze cliniche di buoni risultati estetici e di una sostanziale equivalenza tra le due metodiche in termini di tossicità sia acuta che tardiva (7-8). Non ci sono indicazioni ben definite sull'intervallo di tempo che deve intercorrere tra boost anticipato e RT esterna. L'inizio del trattamento a fasci esterni, una volta avvenuta la riparazione della ferita chirurgica, varia in letteratura tra 2-4 settimane fino a 14 settimane dopo il boost intraoperatorio, in relazione anche al tipo di chemioterapia somministrata, sebbene sia opportuno selezionare adeguatamente le pazienti per evitare dilazioni eccessive (9).

Allo scopo di fornire indicazioni più precise è importante come controllo di qualità implementare un sistema di verifica della tecnica. Per quanto riguarda la valutazione della dosimetria l'incertezza totale legata alla procedura di dosimetria in vivo con pellicole radiocromiche è stimata non inferiore al 4% (1 deviazione standard) tenuto conto delle incertezze di misura legate alla determinazione della curva di calibrazione densità ottica-dose e dei fattori correttivi da applicare alla misura per effetti quali dipendenza dalla temperatura, radiazione retrodiffusa dal disco di protezione,

determinazione della dose nel punto di prescrizione a partire dalla misura della dose in uscita. Pertanto la differenza massima ammissibile e le soglie di eventuali livelli di azione dovranno essere valutati in relazione agli obiettivi radioterapici non prescindendo dall'incertezza associata alla misura. Implementare un sistema di verifica di questo tipo, anche se non fornisce informazioni in tempo reale, permette comunque di escludere l'introduzione di errori sistematici seri durante l'erogazione della dose e di acquisire la necessaria confidenza nell'utilizzo clinico di un acceleratore lineare non convenzionale.

Nell'ambito del PRI-ER (Programma Ricerca e Innovazione della Regione Emilia Romagna) è previsto un piano sperimentale di adozione della tecnologia che comprende uno studio di accettabilità e fattibilità, in termini sia di impatto clinico che di modalità di erogazione.

2. Obiettivo dello studio

Valutare la fattibilità in termini sia di impatto clinico che delle modalità di erogazione della IORT come boost anticipato in una coorte di pazienti con tumore della mammella sottoposte a chirurgia conservativa presso i centri IORT dell'Emilia Romagna.

Gli indicatori clinici sono:

- degenza post-operatoria
- comparsa di infezioni del sito chirurgico
- comparsa di ematomi
- comparsa di sieromi,
- guarigione della ferita chirurgica entro 12 giorni

Gli indicatori di processo sono:

- corrispondenza tra dose prescritta e dose erogata
- tempo di esecuzione dell'intervento operatorio

3. Endpoint

I seguenti endpoint saranno valutati sulla base delle definizioni operative sotto riportate:

- La degenza post-operatoria sarà valutata come tempo intercorso tra la data dell'intervento e la data della dimissione.
- Le infezioni del sito chirurgico, definite in base ai criteri specificati nell'allegato, saranno valute in termini di numero di pazienti con infezione
- Gli ematomi, definiti in base ai criteri specificati nell'allegato, saranno valutati in termini di numero di pazienti con ematoma
- I sieromi, definiti in base ai criteri specificati nell'allegato, saranno valutati in termini di numero di pazienti con sieroma
- Il tempo alla guarigione sarà valutato come tempo intercorso tra la data dell'intervento e la data di completa cicatrizzazione
- La corrispondenza tra dose prescritta e dose erogata verrà valutata secondo le modalità:
si è scelto di utilizzare come sistema dosimetrico le pellicole radiocromiche (GAFCHROMIC®), in virtù della loro indipendenza di risposta dall'energia della radiazione e dalla dose per impulso e in considerazione che tutti e quattro i centri sede di IORT sono in possesso di questo tipo di tecnologia. Le pellicole possono agevolmente essere tagliate in riquadri di dimensioni non superiori a qualche centimetro quadrato; tali riquadri vengono avvolti in una pellicola sterile e posizionati sotto la ghiandola mammaria, tra la stessa e il disco di protezione per il polmone. Eventualmente si può prevedere di sovrapporre 2 o 3 riquadri di pellicola al fine di mediare le singole misure. Le pellicole vengono lette nelle successive 24-72

ore dall'irradiazione e il corrispondente valore di densità ottica registrato. A partire dai valori di densità ottica misurata, applicando la curva di calibrazione che permette di calcolare la corrispondente dose assorbita in acqua, si ricava il valore della dose in uscita alla ghiandola mammaria. La curva di calibrazione viene ottenuta sperimentalmente attraverso misure in fantoccio esponendo le pellicole allo stesso lotto a fasci di radiazione prodotti da acceleratori lineari per radioterapia a fasci esterni di cui è nota la dose. Dal valore della dose in uscita è possibile risalire al valore della dose nel punto di prescrizione e valutare la corrispondenza tra dose prescritta e dose misurata.

- Il tempo di esecuzione dell'intervento operatorio sarà calcolata in base all'orario di inizio e fine di ogni intervento chirurgico come indicato nel registro operatorio.

4. Criteri di inclusione

1. Diagnosi citologica o istologica pre o intraoperatoria di carcinoma della mammella
2. Età < = 49 aa
3. cT1, cN0, M0 secondo la classificazione TNM
4. Assenza di microcalcificazioni peritumorali sospette per DCIS alla mammografia
5. Malattia unifocale (assenza di altre lesioni sospette nello stesso quadrante o in altri quadranti al work up diagnostico preoperatorio, che comprende come requisito minimo una ecografia e/o una mammografia)
6. Pazienti che hanno firmato il consenso informato

5. Criteri di esclusione

1. Diagnosi istologica preoperatoria o intraoperatoria di carcinoma in situ (CLIS e DCIS)
2. Neoplasie mammarie non epiteliali (sarcoma, linfoma etc.)
3. Carcinomi multicentrici (lesioni in diversi quadranti della mammella o nello stesso quadrante o lesioni clinicamente o radiologicamente sospette nella mammella ipsilaterale), a meno che la natura tumorale non sia stata esclusa mediante prelievo biotico o agoaspirato.
4. Linfonodi sospetti clinicamente o radiologicamente in sede: ascellare omolaterale e controlaterale, sopra e infraclavicolare, mammaria interna (a meno che non ne sia stata esclusa la natura tumorale mediante prelievo biotico o agoaspirato)
5. Trattamenti per precedenti carcinomi mammari ipsilaterali
6. Malattia di Paget del capezzolo
7. Coinvolgimento cutaneo di malattia, indipendentemente dal diametro tumorale
8. Metastasi a distanza
9. Pregressi trattamenti radianti sulla regione toracica
10. Pregressa chemioterapia neoadiuvante
11. Malattie del collagene (lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, dermatomiosite)
12. Malattie psichiatriche o di altra natura che precludano di fornire un consenso informato al trattamento
13. Gravidanza e allattamento

Le pazienti verranno valutate, prima della loro eventuale inclusione nello studio, rispetto ai criteri sovramenzionati, congiuntamente dal chirurgo e dal radioterapista.

6. Trattamento

1. Chirurgia conservativa con l'obiettivo di ottenere margini di resezione microscopicamente liberi
2. Exeresi del linfonodo sentinella o linfoadenectomia ascellare
3. Posizionamento di clips metalliche a delimitare i margini della cavità chirurgica mammaria
4. Approssimazione dei margini della cavità e sutura provvisoria

5. IORT, 9 Gy in 1 frazione prescritti all'isodose 90%; PTV=CTV=margine trasversale almeno 2,5 cm e margine longitudinale adeguato a comprendere l'intera sutura provvisoria
6. Se all'esame istologico i margini sono infiltrati: rescissione
7. Trattamento sistemico (terapia ormonale o chemioterapia) ove indicato
8. Radioterapia esterna sull'intera mammella (entro 12 settimane dalla chirurgia se OT, entro 35 giorni dalla fine della chemioterapia se CT), da 45 Gy in 18 frazioni a 50 Gy in 25 frazioni. Disegno dello studio

Studio prospettico per la valutazione della fattibilità in termini sia di impatto clinico che delle modalità di erogazione della radioterapia intraoperatoria come boost anticipato in una coorte di pazienti con tumore della mammella sottoposte a chirurgia conservativa presso i centri IORT dell'Emilia Romagna.

8. Dimensione del campione

Date le finalità dello studio non si è proceduto ad una formale stima della dimensione campionaria ma si è piuttosto cercato di quantificare la casistica reclutabile sulla base dei volumi di attività dell'anno 2007. In particolare si è considerato che:

- è previsto un periodo di arruolamento di circa 6 mesi per centro
- nel 2007 le donne sotto i 50 anni operate di intervento conservativo nei quattro centri che partecipano allo studio sono state circa 800
- si prevede che circa il 20% di tale casistica potrà essere arruolata nello studio

Sulla base di tali valutazioni si stima di reclutare almeno 80 pazienti o comunque tutti i casi consecutivamente osservati nei sei mesi di arruolamento.

9. Analisi statistica

Tutte le variabili rilevate saranno valutate in termini descrittivi. L'analisi statistica dei dati comprenderà il calcolo delle frequenze per le variabili qualitative e delle medie, mediane per le variabili quantitative. Saranno inoltre riportati gli intervalli di confidenza al 95% delle stime ottenute.

10. Considerazioni etiche

Lo studio verrà condotto in osservanza di quanto sancito dalla Dichiarazione di Helsinki e successive modifiche e dall'attuale normativa vigente in Italia. L'investigatore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione del proprio comitato Etico prima di iniziare lo studio. In accordo con le Linee Guida del Good Clinical Practice, è responsabilità dell'investigatore informare il paziente ed ottenere il consenso informato scritto, datato e firmato personalmente dal paziente o da chi ne fa le veci prima di partecipare allo studio. L'originale sarà conservato nel file dello studio ed una copia verrà consegnata all'interessato. Nel consenso informato dovrà chiaramente essere spiegato che i dati relativi ai singoli pazienti saranno oggetto di una valutazione statistica e saranno divulgati a scopo scientifico. L'anonimato sarà garantito in tutte le fasi: le schede raccolta dati saranno identificabili da un numero identificativo e dalle iniziali del paziente.

Il responsabile del centro sarà garante della scrupolosa applicazione del protocollo, del corretto impiego della procedura e del rispetto delle norme che regolano la sperimentazione clinica sui pazienti. Dovrà quindi farsi parte diligente per l'ottenimento delle autorizzazioni necessarie, nonché del rispetto delle più recenti normative riguardanti gli eventi avversi legati all'impiego della procedura prevista dal protocollo.

11. Riferimenti bibliografici

1. Morrow M, Strom EA, Bassett LW et al. Standard for Breast Conservation Therapy in the Management of Invasive Breast Carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002;52:277-300
2. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Warlam-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L. Impact of higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC. 22881-10882 trial. *Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3259-65.
3. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al. Role of a boost in the conservative treatment of early breast cancer : results of a randomized clinical trial in Lyon France. *J Clin Oncol*. 1997; 15(3):963-8
4. Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise G, Menzel C, Glueck S, Nairz O, Deutschmann H, Merz F, Peintinger F. Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Breast cancer*. 2008; 15:40-46.
5. ASERNIPS Horizon Scanning Report Intraoperative Radiation Therapy. 2004
6. Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise G, Menzel C, Deutschmann H, Nairz O, Hitzl W, Peintinger F. The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: results and considerations *Int J Cancer*. 2006 Jun 1;118(11):2882-7.
7. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchert F, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer -- acute toxicity. *Onkologie*. 2006 Mar;29(3):77-82. Epub 2006 Mar 3.
8. Reitsamer R, Peintinger F, Kopp M, Menzel C, Kogelnik HD, Sedlmayer F. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation. *Strahlentherapie und Onkologie*. 180:38-44. 2004
9. Kraus-Tiefenbacher U, Sceda A, Steil V, Hermann B, Kehrer T, Bauer L, Melchert F, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intrabeam system. *Tumori*. 2005 Jul-Aug;91(4):339-45.
10. Sedlmayer F, Fastner G, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, Ciabattini A, Petrucci A, Hager E, Willich N, Orecchia R, Valentini V; International Society of Intraoperative Radiotherapy. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISIORT pooled analysis. *Strahlenther Onkol*. 2007 Dec;183 Spec No 2:32-4.
11. Kraus-Tiefenbacher U, Sceda A, Steil V, Hermann B, Kehrer T, Bauer L, Melchert F, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intrabeam system. *Tumori*. 2005 Jul-Aug;91(4):339-45.
12. Tec. Accelerated partial breast irradiation as sole radiotherapy after breast conserving surgery for early stage breast cancer. *Assessment Program*. 2007; 22 (n.4).
13. AETNA Clinical Policy bulletin: Intraoperative Radiation therapy. 2007
14. CIGNA HealthCare Coverage Position Intraoperative Radiation therapy. 2007

15. Sauer G, Strnad V, Kurzeder C, Kreienberg R, Sauer R. Partial breast irradiation after breast-conserving surgery. *Strahlenther Onkol.* 2005;181:1-8.
16. Wasser K, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Brade J, Teubner J, Wenz F, Neff W. Early mammographic and sonographic findings after intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with breast cancer. : *Eur Radiol.* 2007 Jul;17(7):1865-74.
17. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchert F, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer -- acute toxicity. *Onkologie.* 2006 Mar;29(3):77-82. Epub 2006 Mar 3.
18. Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise G, Menzel C, Deutschmann H, Nairz O, Hitzl W, Peintinger F. The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: results and considerations *Int J Cancer.* 2006 Jun 1;118(11):2882-7.
19. Ollila DW, Klauber-DeMore N, Tesche LJ, Kuzmiak CM, Pavic D, Goyal LK, Lian J, Chang S, Livasy CA, Sherron RF, Sartor CI. Feasibility of breast preserving therapy with single fraction in situ radiotherapy delivered intraoperatively. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):660-9.
20. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Massarut S, Wenz F, Murphy O, Hilaris B, Houghton J, Saunders C, Corica T, Roncadin M, Kraus-Tiefenbacher U, Melchaert F, Keshtgar M, Sainsbury R, Douek M, Harrison E, Thompson A, Joseph D. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Dec 1;66(5):1335-8.
21. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Fleckenstein K, Keller A, Herskind C, Steil V, Melchert F, Wenz F. Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Oct 1;66(2):377-81. (a)
22. Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, Fenoglietto P, Ailleres N, Dubois JB. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Apr 1;64(5):1410-5.
23. Joseph DJ, Bydder S, Jackson LR, Corica T, Hastrich DJ, Oliver DJ, Minchin DE, Haworth A, Saunders CM. Prospective trial of intraoperative radiation treatment for breast cancer. *ANZ J Surg.* 2004 Dec;74(12):1043-8.
24. Ciccone V, Fortuna G, Ciabattoni A. A pilot randomized study on use of intraoperative radiotherapy for stage I° and II° breast cancer. Third International Meeting of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy, ISIOR, 2002 Abstract Book, Aachen, 11-14 September 2002.
25. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 74: 1746–1751, 1994.
26. Vrieling C, Collette L, Fourguet A, et al. The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC “boost versus no boost” trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 677–685, 1999.
27. Reitsamer R, Peintinger F, Sedlmayer F, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 38 : 1607-1610, 2002
28. Merrik HW, Battle JA, Padgett BI, Dobelbower RR. IORT for early breast cancer: a report on long term results. *Radiat Ther Oncol* 31: 126-130, 1997.
29. DuBois JB, Hay M, Gely S et al. IORT in breast carcinomas. *Radiat Ther Oncol* 31: 131-137, 1997.
30. Antonini N et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiotherapy and Oncology.* 82:265-271. 2007

APPENDICE A “Lettera informativa per il paziente”

Studio sull’uso della radioterapia intraoperatoria come sovradosaggio anticipato in una coorte di pazienti con tumore della mammella sottoposte a chirurgia conservativa presso i centri IORT dell’Emilia Romagna.

Gentile Signora,

Le proponiamo di partecipare ad uno studio clinico promosso dal Programma Ricerca e Innovazione della Regione Emilia-Romagna allo scopo di migliorare le conoscenze sui trattamenti per il tumore della mammella. La sua adesione è del tutto volontaria. La preghiamo di considerare la sua partecipazione a questo studio utilizzando tutto il tempo di cui ha bisogno, eventualmente discutendone con i familiari e il suo medico di famiglia.

QUAL E’ LO SCOPO DELLO STUDIO?

La radioterapia dopo chirurgia conservativa della mammella ha lo scopo di ridurre il rischio di avere una ricaduta della malattia dopo l’intervento chirurgico. La radioterapia standard esterna viene erogata dopo chirurgia conservativa, per una durata di 5-6 settimane. In pazienti che hanno un’età uguale o inferiore ai 49 anni, è necessario somministrare un sovradosaggio (boost) sulla sede iniziale di malattia a completamento del ciclo di radioterapia sull’intera mammella.

Negli ultimi anni è stato sperimentato l’uso della radioterapia intraoperatoria, ossia la radioterapia somministrata durante l’intervento chirurgico. Questa terapia intraoperatoria (IORT) può sostituire nel suo caso il sovradosaggio erogato a completamento del normale trattamento radioterapico, che verrà comunque effettuato in seguito.

Lo scopo dello studio è valutare la fattibilità in termini sia di impatto clinico che delle modalità di erogazione della radioterapia intraoperatoria.

La invitiamo quindi a partecipare a questo studio clinico; se deciderà di partecipare alla ricerca che le proponiamo dovrà fornire il consenso al trattamento dei Suoi dati in forma anonima.

QUALI BENEFICI PORTERA’ LO STUDIO?

Rispetto alla radioterapia convenzionale, la IORT riduce la durata complessiva del trattamento. La IORT potrebbe non portare ulteriori benefici, benchè secondo alcuni studi la IORT sarebbe accompagnata da effetti collaterali comparabili o ridotti rispetto alla

tecnica tradizionale. Comunque questo studio permetterà di accrescere e migliorare le conoscenze scientifiche per il trattamento della sua malattia e potrebbe portare benefici futuri alla collettività.

LA RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA COMPORTA RISCHI AGGIUNTIVI RISPETTO A QUELLA ESTERNA?

La radioterapia standard esterna può determinare una tossicità a carico degli organi contigui alla mammella trattata (vasi coronarici, polmoni e cute); non vi sono elementi per ritenere che il trattamento intraoperatorio comporti rischi aggiuntivi. Infatti in base ai dati disponibili la IORT sarebbe accompagnata da effetti collaterali comparabili o addirittura ridotti rispetto alla tecnica tradizionale di irradiazione a fasci esterni con una probabilità di controllo locale non inferiore.

Se la paziente è gravida o in allattamento, le radiazioni possono essere nocive per il feto o per il neonato; tali pazienti pertanto non sono candidate a partecipare allo studio. Alle pazienti in età fertile è richiesto l'utilizzo di mezzi contraccettivi non ormonali prima dell'intervento.

COME VERRA' TUTELATA LA PRIVACY?

Tutte le informazioni ed i dati che la riguardano saranno registrati ed archiviati in condizioni di assoluta sicurezza e resteranno riservati in accordo con il D. Lgs. 196/03.

I dati dello studio la identificheranno solo tramite un codice non nominativo che non permetterà di rivelare la sua identità. La sua identità non sarà mai rivelata e nel caso in cui i dati che la riguardano siano analizzati ed inseriti in una relazione scritta, o in caso di pubblicazione dei risultati dello studio, la sua identità non verrà mai rivelata ed i dati saranno rigorosamente anonimi.

Rappresentanti qualificati del Comitato Etico o delle Autorità Regolatorie potranno visionare le informazioni sul suo conto al fine di controllare le procedure e i dati dello studio, senza violare la privacy delle informazioni e nel rispetto del D.Lgs. 196/03.

Lei potrà esercitare i diritti previsti dall'art. 7 del D. Lgs. 196/03.

LA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO E' VOLONTARIA?

Se lei accetta di partecipare a questo studio, le chiederemo di firmare un modulo di consenso che attesta che lei ha compreso lo scopo della ricerca e che desidera parteciparvi.

La decisione di partecipare a questo studio è tuttavia assolutamente volontaria e lei potrà ritirare il suo consenso in qualsiasi momento, senza fornire motivazioni e senza alcuna conseguenza per i trattamenti futuri ed i suoi diritti. In caso di ritiro del consenso non saranno aggiunti nuovi dati a quelli già raccolti.

Lei può ovviamente decidere di non partecipare a questo studio; in questo caso riceverà il sovradosaggio a completamento del ciclo di radioterapia esterna. Comunque, la sua decisione non avrà nessuna conseguenza dal punto di vista dell'attenzione o della qualità delle cure che le saranno prestate.

INFORMAZIONI FINALI

Prima di decidere liberamente se vuole partecipare allo studio, legga attentamente questa scheda e ponga al suo medico tutte le domande che riterrà opportuno fare al fine di essere pienamente informata degli scopi, delle modalità di effettuazione e dei possibili inconvenienti connessi con lo studio.

Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell' e sarà condotto secondo i principi definiti dalla Conferenza di Helsinki sui diritti del paziente.

La decisione di partecipare a questo studio deve essere presa liberamente e senza alcuna pressione, con tutto il tempo necessario per decidere e/o consultarsi con i familiari e/o il medico curante.

Per qualsiasi problema o domanda concernente lo studio, i suoi diritti come partecipante o i possibili effetti collaterali potrà contattare il:

Dr.al seguente n. telefonico.....

APPENDICE B “Consenso informato del paziente”

Il mio nome e cognome da me personalmente scritti e la mia firma qui sotto indicano che ho letto (o mi hanno letto) tutte le informazioni sopra riportate circa questo studio.

Il contenuto e il significato di queste informazioni mi sono stati spiegati in modo esauriente e con un tempo adeguato e li ho compresi.

Acconsento volontariamente a partecipare alla ricerca sopra descritta. Autorizzo inoltre, ai sensi e per gli effetti del d. lgs 196/2003, il medico sperimentatore, gli incaricati del monitoraggio e dell'analisi statistica ed i funzionari delle Autorità Sanitarie e del Comitato Etico eventualmente interessati allo studio ad esaminare i miei dati personali, inclusi quelli relativi al mio stato di salute (dati sensibili).

Sono consapevole che la mia partecipazione allo studio è volontaria e che sono libera di ritirarmi in qualsiasi momento senza dover dare spiegazioni e senza conseguenza per l'assistenza medica e per i miei diritti

Riceverò una copia firmata di questo Consenso Informato.

NOME E COGNOME DEL PAZIENTE.....

FIRMA DEL PAZIENTE.....DATA.....

NOME E COGNOME DEL MEDICO SPERIMENTATORE.....

Confermo di aver spiegato quanto sopra al paziente alla data dichiarata su questo Consenso informato.

FIRMA DELLO SPERIMENTATORE.....DATA.....

.