

Il Tumore della mammella a Ferrara: stato dell'arte e innovazione

La radioterapia intra-operatoria nel carcinoma
mammario: presente e futuro

Dr. Antonio Stefanelli
U.O. Radioterapia Oncologica
Az. Osp. Un. S. Anna Ferrara





- Il carcinoma della mammella è in tutto il mondo occidentale la neoplasia più frequente e la prima causa di morte per tumore nel sesso femminile.
- Ogni anno in Italia muoiono di cancro alla mammella circa 11.000 donne (400.000 nel mondo), il nostro è uno tra i paesi a maggior rischio con **un'incidenza di 31.000 nuovi casi all'anno** che cresce con l'aumentare dell'età e diminuisce dalle regioni settentrionali a quelle meridionali.
- Alcuni fattori di rischio sono la familiarità, la storia mestruale e riproduttiva, e fattori esogeni (dieta, alcol, radiazioni ionizzanti e terapia ormonale sostitutiva).



- Negli ultimi vent'anni la strategia terapeutica del tumore della mammella si è sempre più estesamente rivolta verso la conservazione d'organo, favorendo approcci chirurgici meno mutilanti e costantemente integrati con la radioterapia e la terapia medica antitumorale.
- Si è passati dalla mastectomia radicale (intervento chirurgico aggressivo e demolitivo) alla quadrantectomia integrata con la radioterapia post-operatoria (QuaRT, trattamento più conservativo e rispettoso dell'estetica) che è considerata attualmente lo standard nelle fasi precoci della malattia.



“Early breast cancer”

BCS + RT vs Mastectomia

EQUIVALENZA



	BCS + RT	Mastectomia
Recidive locali	dal 5% al 13%	dal 2% al 14%
Sopravvivenza	dal 59% al 79%	dal 59% al 82%

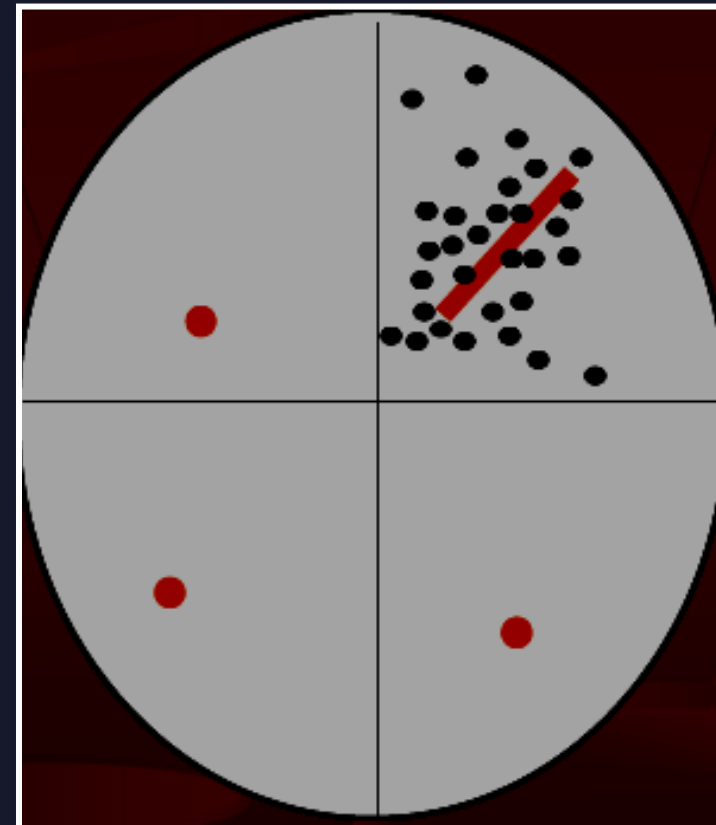
- N.B. Follow up: da 6 a 20 anni

PBI(partial breast irradiation) rationale



Local (In Breast) Recurrences

85%
of local recurrences
Occur at or near the
Original tumor



**Veronesi U et al. Ann Oncol
2001;12:997-1003.**



Scenario clinico

- PBI ampiamente utilizzata nella pratica clinica all' interno di studi randomizzati ma anche al di fuori dei trials
- Mancanza di livelli di evidenza livello I
- Studi randomizzati fase III in corso o in attesa di risultati



Partial breast irradiation



modalità

tecniche

■ **IORT**

- con elettroni (Acc. Lin., macchina dedicata)
- con RX bassa energia (PSR)

■ **BCT**

- interstiziale
- Mammosite

■ **Fasci esterni**

- tecnica 3DCRT o IMRT

Considerevole diversità:

- della quantità di tessuto mammario irradiato
- della distribuzione di dose

Partial breast irradiation

IORT sorgente RX (Intrabeam)

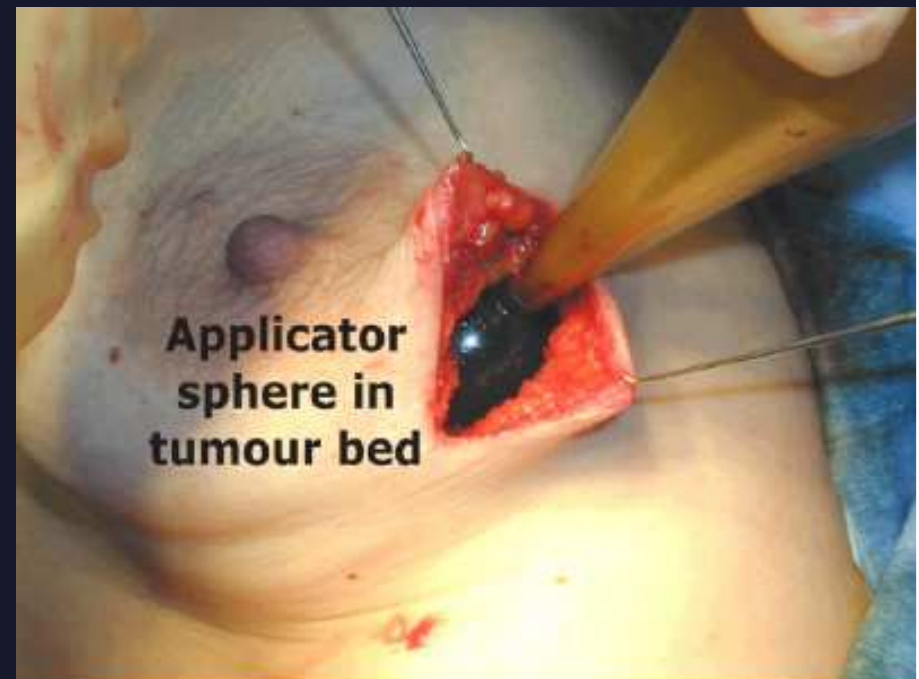


Caduta estremamente rapida della dose

Trattamento intraoperatorio a ferita aperta dopo verifica margini

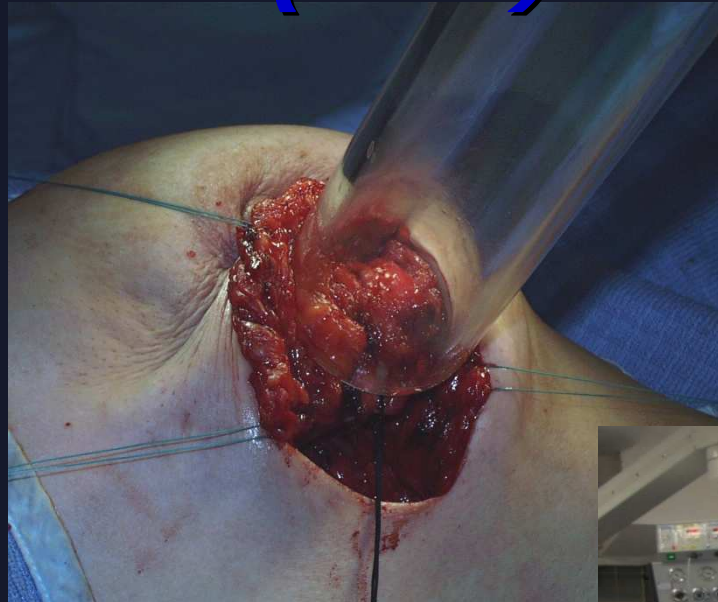
Irradiazione della cavità chirurgica a 360°

Calcolo della dose a 0.5 cm dalla superficie



Partial breast irradiation

IORT con elettroni (LIAC)



Vantaggi: Trattamento intraoperatorio a ferita aperta sotto diretto controllo del chirurgo – radioterapista dopo verifica margini
Irradiazione omogenea di tutti i tessuti fino al piano della parete

IORT esclusiva: quale Paziente ?



Subset di Pazienti con basso rischio di malattia residua microscopica in vicinanza della cavita' di exeresi chirurgica

Fattori di rischio di recidiva locale dalla letteratura che riguardano trattamenti conservativi



Criteri di inclusione degli studi di PBI



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



GEC-ESTRO Recommendations

Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009)

Csaba Polgár^{a,*}, Erik Van Limbergen^b, Richard Pötter^c, György Kovács^d, Alfredo Polo^e, Jaroslaw Lyczek^f, Guido Hildebrandt^g, Peter Niehoff^h, Jose Luis Guinotⁱ, Ferran Guedea^j, Bengt Johansson^k, Oliver J. Ott^l, Tibor Major^a, Vratislav Strnad^l, On behalf of the GEC-ESTRO breast cancer working group

CONSENSUS STATEMENT

Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO)

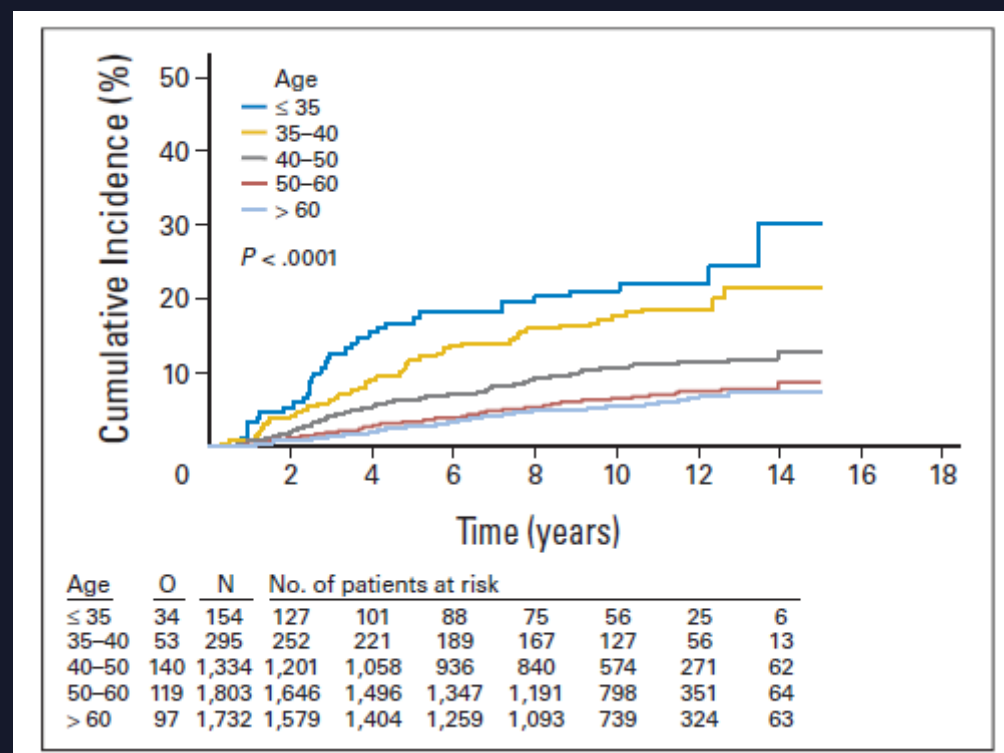
Benjamin D Smith, MD, Douglas W Arthur, MD, Thomas A Buchholz, MD, Bruce G Haffty, MD, Carol A Hahn, MD, Patricia H Hardenbergh, MD, Thomas B Julian, MD, Lawrence B Marks, MD, Dorin A Todor, PhD, Frank A Vicini, MD, Timothy J Whelan, MD, Julia White, MD, Jennifer Y Wo, MD, Jay R Harris, MD



Indicazioni: età

L'età giovane (<50 aa) rappresenta il principale fattore di rischio di recidiva locale dopo BCT

(Seminars in Radiation Oncology Vol 21 2011)



(Bartelink JCO 2007
EORTC 22881-10882 trial)

Indicazioni: età



Basso rischio



ASTRO > 60 aa
GEC ESTRO > 50 aa

ELIOT > 48 aa
IRMA 3 > 49 aa
TARGIT A > 45 aa

Alto rischio



ASTRO < 50 aa
GEC ESTRO < 40 aa

ELIOT < 48 aa
IRMA 3 < 49 aa
TARGIT A < 45 aa

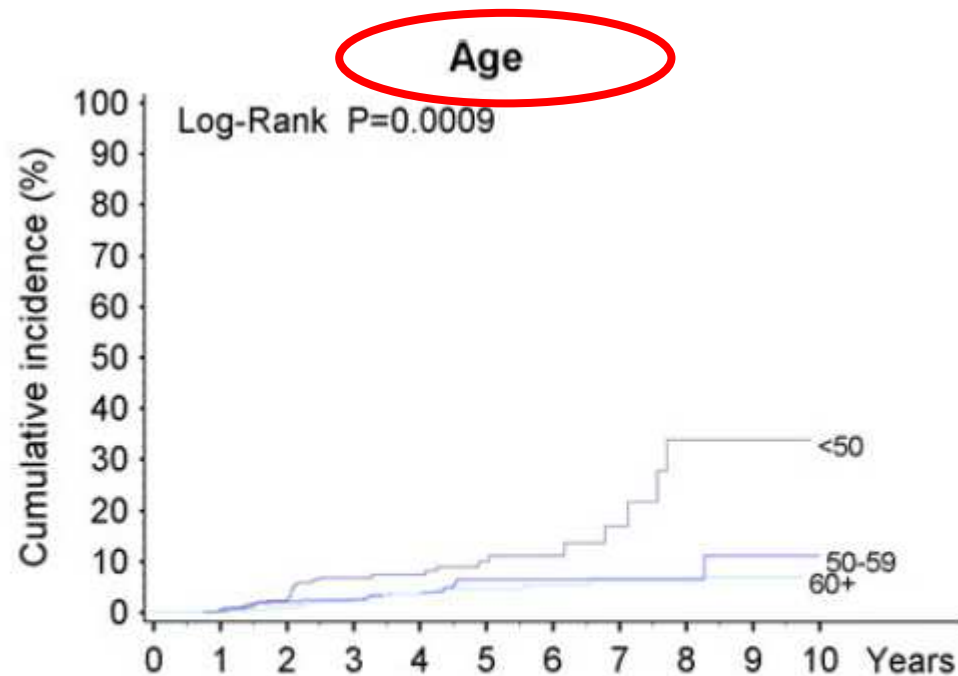
Rischio intermedio



Indicazioni: età



**Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery:
a study on 1,822 cases treated with electrons**



Women at risk

<50	368	223	131	43	7	0
50-59	655	398	246	97	24	1
60+	789	428	230	96	21	0

(Veronesi Breast Cancer Res
Treat 2010)

Indicazioni:dimensioni T



- La diffusione microscopica al di là del T primitivo è simile nei T1 e nei T2 (Holland et al)
- Dimensioni oltre i 3 cm potrebbero essere non adeguatamente trattate con tecniche di PBI (o potrebbero esporre ad aumentato rischio di tossicità tardiva per aumento del volume irradiato)
- T3 o T4 non sono candidati a terapia conservativa

Indicazioni: dimensioni T



Basso rischio



ASTRO ≤ 2 cm
GEC ESTRO ≤ 3 cm

ELIOT $\leq 2,5$ cm
IRMA 3 $\leq 2,5$ cm
TARGIT A T1-small T2

Alto rischio



ASTRO : > 3 cm
GEC ESTRO: > 3 cm

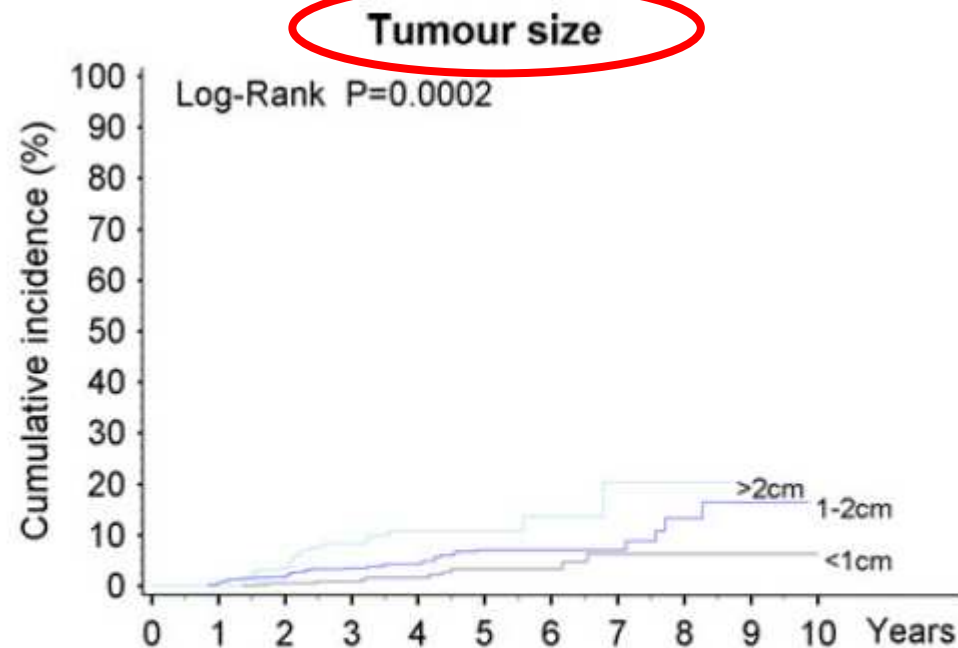
ELIOT $> 2,5$ cm
IRMA 3 $> 2,5$ cm
TARGIT A $> T2$

Indicazioni: dimensioni T



**Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery:
a study on 1,822 cases treated with electrons**

(veronesi Breast Cancer Res
Treat 2010)



Women at risk

<1cm	611	342	201	78	19	1
1-2cm	938	539	320	130	31	0
>2cm	264	162	83	28	2	0

Indicazioni:istotipo

Istotipo lobulare

- Malattia spesso multicentrica e multifocale la cui estensione e' spesso sottostimata alle mammografia
- Profilo prognostico favorevole nella maggior parte dei casi (basso indice di proliferazione, ER+,HER-2 non amplificato, basso grado)
- Piu' radiosensibile rispetto alle forme duttali
- Non controindicazioni alla terapia conservativa
- A 10 aa OS simile alle forme duttali

(Poortmans Radiotherapy Oncology 2013)



Indicazioni:istotipo



Istotipo lobulare

“ one could conclude that the presence of ILC should not influence decisions regarding local therapy and patients over 50 years , with ILC smaller than 3 cm might be offered APBI after wide excision with negative section margin.....**however at this time there is only limited evidence for the treatment of ILC outside the context of clinical trial...**”

(Poortmans Radiotherapy Oncology 2013)

Indicazioni:istotipo



DCIS

- Trattamento con PBI controverso per il rischio elevato di multifocalità
- Al momento non indicato per mancanza di dati

Indicazioni:margini

- La presenza di margini positivi è un fattore di rischio di recidiva locale anche se l'incidenza varia tra i diversi studi
- Diverse definizioni di margine negativo (2 mm, 1 mm....)
- Meno definita l'influenza del margine "close" sulla recidiva locale
- Il numero di margini positivi insieme all'estensione del margine positivo influenzano sicuramente il controllo locale



Indicazioni: margini

Basso rischio



ASTRO / GEC ESTRO

Margini negativi

Alto rischio



ASTRO / GEC ESTRO

Margini positivi

Rischio intermedio
Margine close



Indicazioni: margini



Stato dei margini non noto in IORT !!!



Indicazioni:EIC

- Presenza di componente in situ in almeno il 25% di una forma invasiva e/o presenza di DCIS nel tessuto adiacente
- Rischio più elevato di avere malattia oltre i 2 cm in presenza di EIC (Holland)
- La presenza di EIC sembra perdere il valore predittivo di recidiva locale se i margini sono negativi

(Seminars in Radiation Oncology Vol 21 2011)



Indicazioni: EIC



Incidence of local recurrence according to extensive intraductal component following breast-conserving therapy.

Author	FUP (years)	LR%		Tumour bed dose (Gy)
		EIC+	EIC-	
Wazer [88]	7	12	3	50-70.4
Fowble [89]	10	22	4	60-70
Eberlein [77]	10	27	7	>60
Krishnan [90]	10	9	5	60-70
Fodor [62]	10	27	7	50
Polgár [58]	5	16	10	50-66
All studies	5-10	9-27	3-10	50-70.4

FUP = follow-up period; LR = local recurrence; EIC = extensive intraductal component.

(Radiotherapy Oncology 2010)

Indicazioni:EIC



Presenza di EIC considerata
controindicazione da molti Autori

Dato istologico non
disponibile prima della
IORT !!!



Indicazioni:N



- Pazienti con linfonodi positivi sono a rischio non solo di recidiva locale ma anche di sviluppare metastasi a distanza
- Indicazione a radioterapia sulle stazioni linfonodali negli N2-N3

Indicazioni:N


Basso rischio



ASTRO / GEC ESTRO

pN0

Alto rischio



ASTRO pN1-N2-N3

GEC ESTRO pN2-N3

Rischio intermedio



GEC-ESTRO pN1

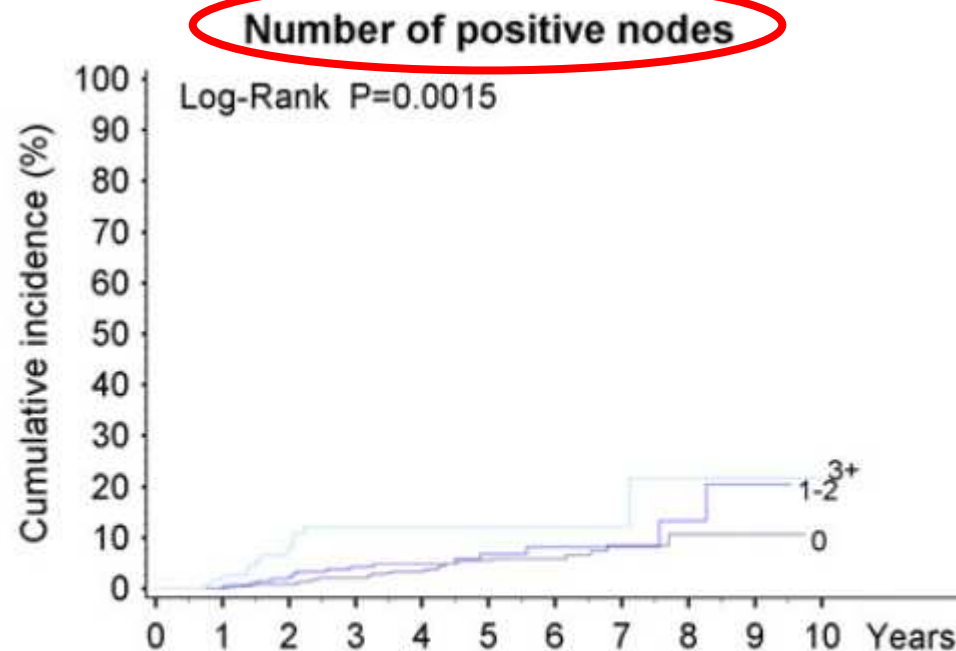


Indicazioni:N



**Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery:
a study on 1,822 cases treated with electrons**

(Breast Cancer Res Treat 2010)



Women at risk

0	1301	738	423	161	34	0
1-2	371	221	132	56	13	0
3+	146	88	51	19	5	1

Indicazioni



BASSO RISCHIO DI RECIDIVA LOCALE

- **Età > 60 Anni**
- **Dimensioni < 1 cm**
- **Tipo "LUMINAL" A**

Veronesi AIS 2011

Indicazioni

E gli altri fattori??

- Indice di proliferazione
- HER-2
- Sottotipi biologici
- Trattamenti sistemici

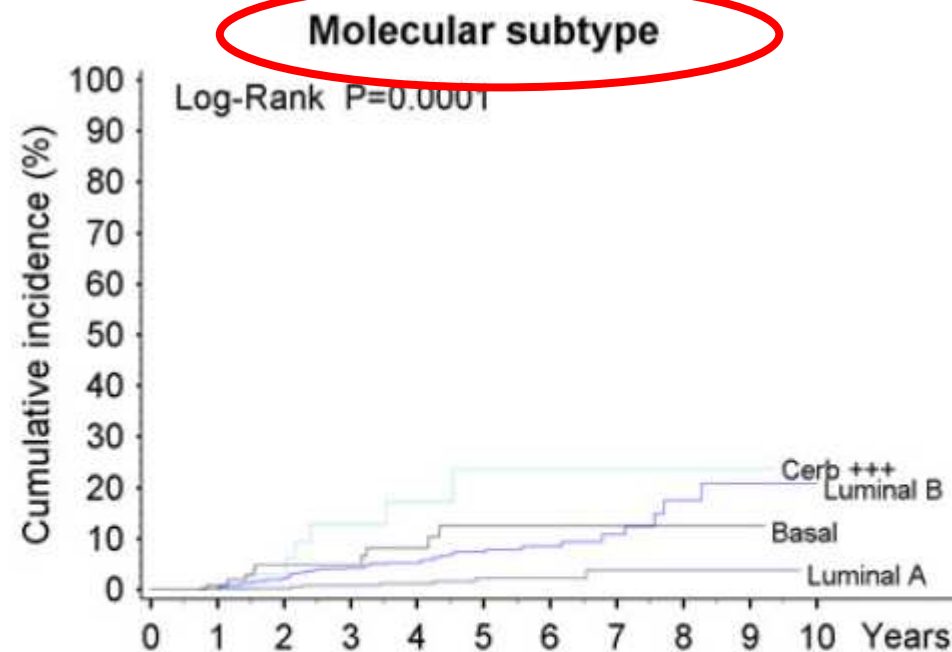


Indicazioni



**Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery:
a study on 1,822 cases treated with electrons**

(Breast Cancer Res Treat 2010)



Women at risk

Lum. A	648	360	226	98	18	0
Lum. B	977	571	314	117	28	1
Cerb	53	32	18	5	3	0
Basal	137	81	48	16	3	0

Indicazioni



**Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery:
a study on 1,822 cases treated with electrons**

(Breast Cancer Res Treat 2010)

In multivariate analysis, age < 50 years, tumour size > 2 cm, and unfavourable molecular subtypes remain independent predictors of local relapse

Indicazioni

How Do the ASTRO Consensus Statement Guidelines for the Application of Accelerated Partial Breast Irradiation Fit Intraoperative Radiotherapy? A Retrospective Analysis of Patients Treated at the European Institute of Oncology

(Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012)

Analisi di 1822 Pazienti fuori trial

-294 suitable

-691 cautionary

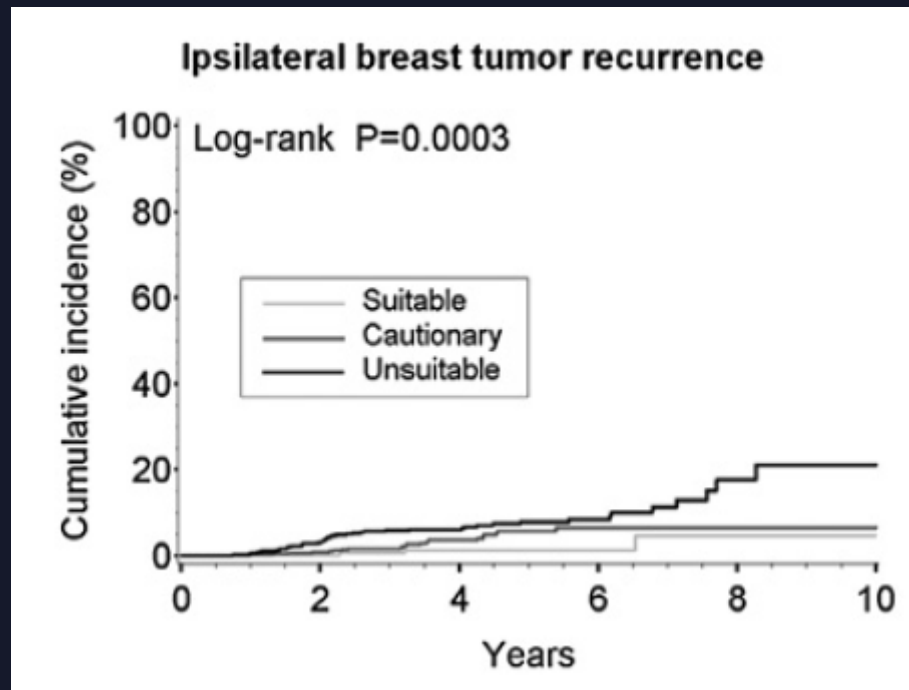
-812 unsuitable (eta', interessamento
linfonodale, LVI, EIC)



Indicazioni

How Do the ASTRO Consensus Statement Guidelines for the Application of Accelerated Partial Breast Irradiation Fit Intraoperative Radiotherapy? A Retrospective Analysis of Patients Treated at the European Institute of Oncology

(Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012)



Indicazioni



How Do the ASTRO Consensus Statement Guidelines for the Application of Accelerated Partial Breast Irradiation Fit Intraoperative Radiotherapy? A Retrospective Analysis of Patients Treated at the European Institute of Oncology

(Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012)

An increased risk of local relapse was significantly associated with age <50 years, tumor size >2 cm, high grade, diffuse LVI, estrogen receptor negative status, multicentricity, and positive lymph nodes

In the ELIOT population, **age** is confirmed to be one of the most important predictive parameters for IBR.

Indicazioni



Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: Using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection

(Radiotherapy Oncology 2013)

-573 good candidates group

-468 possible candidates group

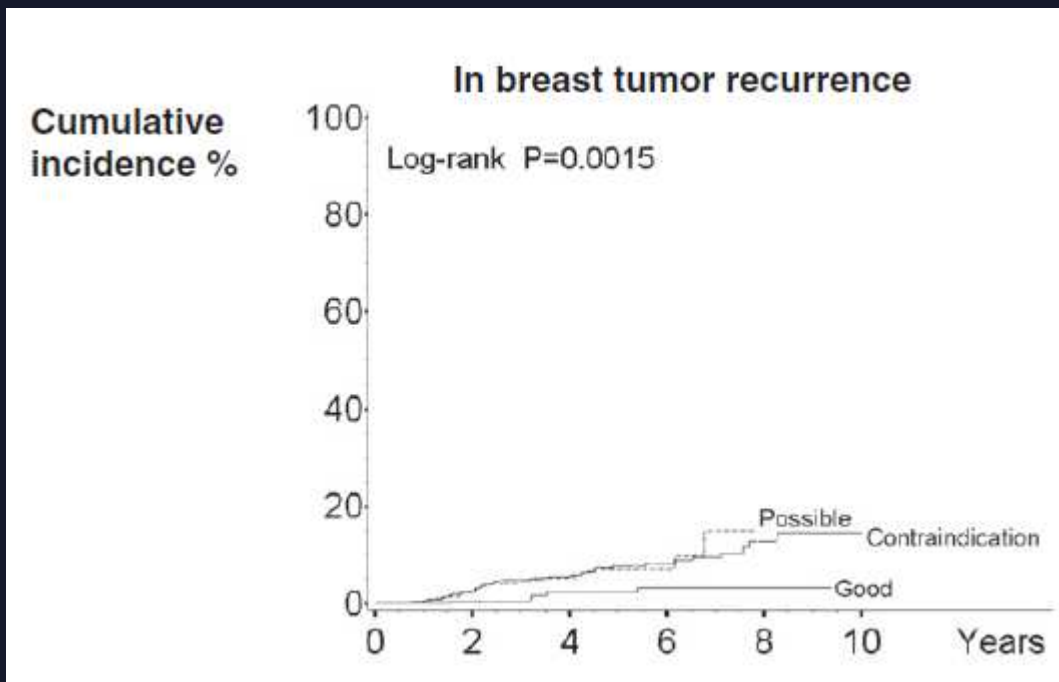
-767 controindication group

Indicazioni



Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: Using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection

(Radiotherapy Oncology 2013)



Indicazioni



Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: Using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection

(Radiotherapy Oncology 2013)

An increase risk of IBR was significantly associated with age younger than 50 years, tumour size >2 cm, presence of LVI, multicentricity, and positive nodal involvement.

high-grade tumours and **Oestrogen receptor status** were identified as risk factors for the development of IBR, although not included in the GEC-ESTRO stratification criteria.

Controindicazioni

- Controindicazioni generali (gravidanza, malattie collagene in fase attiva)
- Malattia multifocale o multicentrica
- T3-T4
- N2-N3
- Età inferiore a 50 aa
- DCIS
- Trattamenti neoadiuvanti





Programma Ricerca e Innovazione Emilia Romagna (PRI ER)

Studi attivati:

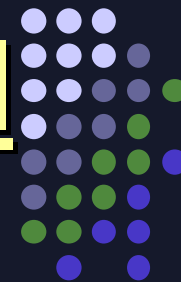
protocolli IR.MA (innovazioni nella radioterapia della mammella)

IRMA I (3DRT)

IRMA II (IORT boost)

IRMA III (IORT -3DRT- WBI)

IRMA2 Caratteristiche del campione



Numero di pazienti	Età media	Età max	Età min
20	44,05	31	50

GUARIGIONE



Pazienti	Guarigione
13	2 settimane
1	4 settimane per piccola raccolta fluida
1	4 settimane per deiscenza della ferita
1	4 sett (sieroma per 4 mesi)
1	4 mesi per seconda intenzione
1	3 settimane per sieroma



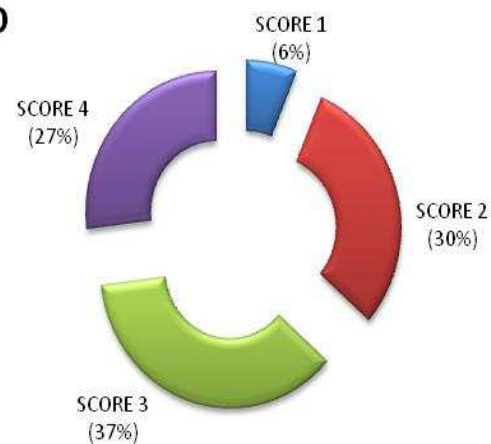
CONCLUSIONI

Risultati sovrapponibili agli altri centri

Tossicità sovrapponibile (in termini di guarigione)

Dosimetria accurata

COMPLESSIVO





.....In attesa dei risultati dei trial
randomizzati