

Workshop

La RT nelle forme avanzate e/o recidivate del carcinoma mammario: quando e come

**LA RADIOTERAPIA NELLA PATOLOGIA
MAMMARIA INOPERABILE**

XXII CONGRESSO
AIRO
ROMA 2012
17-20 novembre
Ergife Palace Hotel



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica



P. Rovea
Radioterapia 2
Osp. San
Giovanni
Antica Sede
Torino



Azienda Ospedaliera
Città della Salute e
della Scienza di Torino





INTRODUZIONE. NEOPLASIA MAMMARIA INOPERABILE

- A) Per stadio localm. avanzato: III A (T3N2), III B e III C;
 - A1) Locally advanced breast cancer (LABC)
 - A2) Inflammatory breast cancer (IBC)
- B) Per età, comorbidità, rischio anestesiológico, rifiuto
- C) Per recidiva non trattabile chirurgicamente



A1) NEOPLASIA MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALMENTE AVANZATO

Stadiazione e gruppi prognostici

IIIA	T0	N2	M0
	T1 ^b	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1



INTRODUZIONE. NEOPLASIA MAMMARIA INOPERABILE

*Ruolo sempre fondamentale della
Radioterapia*



INTRODUZIONE. NEOPLASIA MAMMARIA INOPERABILE

Ruolo sempre fondamentale della Radioterapia

ma: problematiche!

- Consultate: Linee Guida e ~ 80 articoli
- Livelli di evidenza non ottimali: no metanalisi “dedicate”, pochi studi random
- Linee Guida non esaustive (eccetto NICE 2008)
- Indicazioni non definitive e spesso disomogenee





INTRODUZIONE. NEOPLASIA MAMMARIA INOPERABILE

- A) Per stadio localmente avanzato: III A (T3N2), III B e III C; (IV)
 - **A1) LABC**
 - A2) IBC
- B) Per età, comorbidity, rischio anestesiológico, rifiuto



A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

- Costituisce il 20-25% delle neoplasie mammarie nel mondo (meno in Italia)
- Con ***terapia multimodale***: prognosi in miglioramento negli ultimi 15 aa (***LC: 70-90%***; O.S. a 5 aa: 30-54%; ***O.S. a 10 aa: 20-41%***)

Sintesi dei dati di letteratura

(pochi studi controllati): →



A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

1) CHT primaria (p-CHT) ± O.T. ± Trastuzumab

- La p-CHT può ottenere:
 - tassi di risposta globali dall'11 all'83.3%;
 - **C.R. dal 4% al 29.2%** (Cochrane rev. Mieog 07)
- Evidenza che ***la risposta alla p-CHT (CR vs PR) nel LABC è correlata alla prognosi*** (differenza significativa in OS e DFS: Cochrane rev Mieog 2007; systematic rev. Shenkier 2004 e Poillard 1981. Studi con inclusione anche di stadi I-II)

A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

2) Chirurgia (se possibile) → RT adiuvante
(± ulteriore CHT, OT, trastuzumab)

oppure:

3) RT ± CHT, OT, trastuzumab.
Eventuale successiva chirurgia.

- (Livello di evidenza: Ib-II)
- In entrambe le opzioni, evidenza che **RT (sempre indicata) è significativamente associata a < LR** (Huang 2004, Mc Guire 2007) **e > O.S. a 10 aa** rispetto a no RT (Mc Guire 2007, But-Hadzic, The Breast J 2010).
- Scarse evidenze sul ruolo della chirurgia, dell'integrazione / sequenza con RT (rev. Shenkier 2004, LG DEGRO 2008)

A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

2) Chirurgia (se possibile) → RT adiuvante

Importanza ruolo Chirurgia:

- dopo p-CHT, se RT **senza chirurgia: LR 19.3-29.5% vs 9.7%**. Cochrane review (Mieog 2007) e systematic review (metanalisi Mauri 2005)
- **Migliore LC** con mastectomia + RT (2 studi osservazionali in rev. Shenkier 2004)
- Fattori correlabili significativamente con **LR: no chirurgia** e no CR alla p-CHT (Veyret 2006)
- **RT ADIUVANTE:** parete (breast), reg. sovraclav. (opz. mamm. interni)
- No beneficio (RFS, OS) tra RT convenzionale (60 Gy parete, 50 Gy sovracl) e iperfraz (72 Gy/1.2x2 parete) RCT Buchholz 2006

A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

3) RT ± CHT, OT, trastuzumab
(Eventuale successiva chirurgia)

- Valutare sempre impiego di RT preoperatoria? (LG DEGRO '08, Formenti JCO 03, Chakravarty Clin Canc Res 06)



A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

3) RT ± CHT, OT, trastuzumab
(Eventuale successiva chirurgia)

Indicazione a (p-CHT)-RT esclusiva (anche se operabile?)

(Chirurgia solo di “rattrappage”?)



- Systematic review (Shenkier 2004): in LABC inoperabile, dopo p-CHT ***uguale efficacia di Mastectomia sola vs RT sola***, in termini di recurrence e survival. (No studi per comparare Mastectomia + RT vs sola mastectomia).

A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

- Gruppo **Bonadonna** random 132 pz
p-CHT → mastectomia

vs

p-CHT → RT

“... **no significant difference** between the two treatment groups in terms of patterns of treatment **failure, median duration of response, and total survival**”. (De Lena et al, Am J Clin Onc 1981)

- **Altri dati analoghi** di p-CHT- RT:

- Scholl et al, Eur J Cancer 1994
- Bartelink et al, J Clin Oncol 1997 (EORTC: migliore outcome in neoadiuvante con p-CHT→RT→OT)
- Abrous-Anane , Int J Rad Onc Biol Phys 2011 (IBC)

A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

Is Surgery Necessary After Complete Clinical Remission Following Neoadjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer?

By A. Ring, A. Webb, S. Ashley, W.H. Allum, S. Ebbs, G. Gui, N.P. Sacks, G. Walsh, and I.E. Smith

Table 1. Patient Characteristics

	No. of Patients		All Patients	P
	Surgery	No Surgery		
Patients	67	69	136	
Age, years				
Median	48	47	48	.5*
Range	28-65	26-65	26-65	
Menopausal status				
Pre-	33	42	75	.4†
Peri-	9	10	19	
Post-	19	12	31	
Hysterectomy	6	5	11	
T stage				
T-1	1	0	1	.2*
T-2	38	33	71	
T-3	24	35	59	
T-4	4	1	5	
Maximum diameter, cm				
< 3	1	0	1	.4*
3-5.9	44	42	86	
6-8.9	20	24	44	
≥ 9	2	3	5	
N stage				
N0	34	32	66	.7†
N1	33	37	70	

(Studio osservazionale del Royal Marsden)

RT breast/parete, sovraclaveare e ascella

Conclusion: In patients achieving a cCR to neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy alone achieve survival rates as good as with surgery, but with higher local recurrence rates. Ultrasound may identify a low recurrence rate subgroup for assessing no surgery in a prospective trial.

J Clin Oncol 21:4540-4545. © 2003 by American Society of Clinical Oncology.

A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

The Breast 21 (2012) 330–335



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/brst

Original article

Primary chemo-radiotherapy in the treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer[☆]

Tom Bates^{a,*}, Nicholas J. Williams^a, Susan Bendall^a, E. Eryl Bassett^b, R. Stewart Coltart^c

^a *The Breast Unit, William Harvey Hospital, Ashford, Kent TN24 0LZ, UK*

^b *The School of Mathematics, Statistics & Actuarial Science, University of Kent, UK*

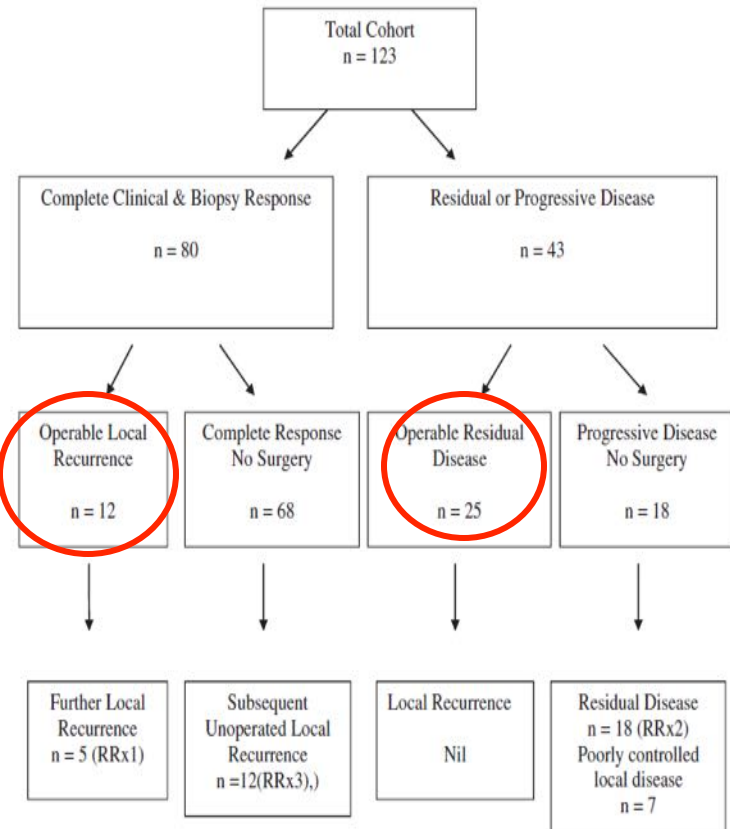
^c *The Department of Oncology, Kent and Canterbury Hospital, Canterbury, Kent, UK*

123 pazienti: p-CHT-> RT (40 Gy/15 + 10 Gy boost)-OT.
Chirurgia solo se residual/recurrence disease.

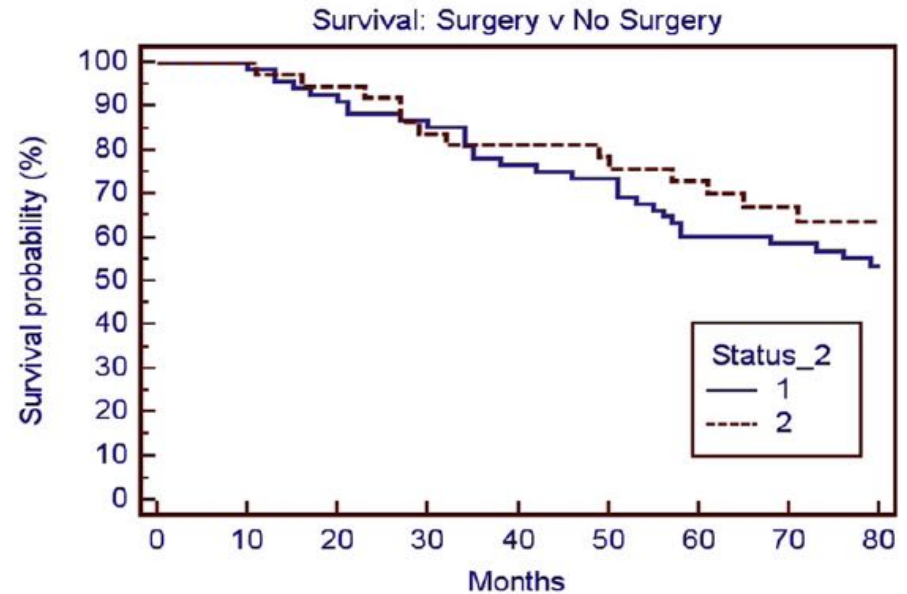
A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

T. Bates et al. / The Breast 21 (2012) 330–335

Treatment Outcome of Cohort of Patients with Locally Advanced or Inflammatory Breast Cancer



RR=Regional recurrence



Number at risk
Group: 1

68 67 62 58 52 50 39 35 30

Group: 2

37 37 35 31 30 28 25 20 15

**1= Complete Remission- No Surgery,
2= Surgery for Residual or Recurrent Disease
p = 0.218 HR 1.47 95% CI (0.81-2.55)**

- 65% RC. OS: 54% a 5 aa
- 37 pz (30%) operati per *residuo* (25) o *recidiva* (12)
- A 5 aa no differenza significativa in OS tra i due gruppi

A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

The Breast 21 (2012) 330–335

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect



The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/brst

Original article

Primary chemo-radiotherapy in the treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer[☆]

Tom Bates^{a,*}, Nicholas J. Williams^a, Susan Bendall^a, E. Eryl Bassett^b, R. Stewart Coltart^c

^a The Breast Unit, William Harvey Hospital, Ashford, Kent TN24 0LZ, UK

^b The School of Mathematics, Statistics & Actuarial Science, University of Kent, UK

^c The Department of Oncology, Kent and Canterbury Hospital, Canterbury, Kent, UK

Conclusioni e commenti degli AA:

- Il tasso di **65% di RC** è maggiore di quanto atteso solo con p-CHT
- Riservare la chirurgia per malattia residua/recidiva non ha compromesso la sopravvivenza
- **No evidenza di beneficio in OS dalla chirurgia**
- Trattamento del LABC potrebbe mimare quello - ormai standard - del ca avanzato rinofaringeo /esofageo/cervice /ano. **Chirurgia solo di rattrappage?**
- Necessità di studio prospettico di conferma



A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

Riassunto caratteristiche RT “esclusiva”:

- Breast: 50/2 Gy (40/2.6 Gy) + boost fino a 20 Gy
- Sovraclaveare: 46-50 Gy
- Ascella (?): 46-50 Gy
- Mammari interni (?): 46-50 Gy

Volumi:

- basati sull'estensione della malattia pre p-CHT (But-Hadzic, The Breast J, 2010)

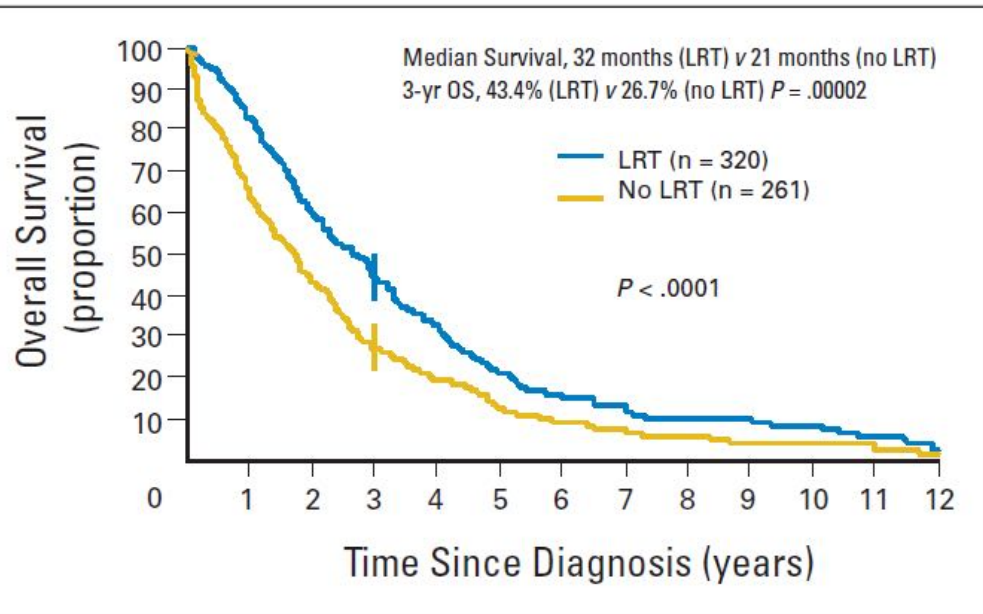
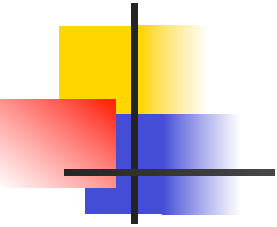
A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO IV: ruolo della RT

Ruolo della RT in stadio IV alla diagnosi?

- Sopravvivenza mediana: 18-36 mesi. Trattamenti in generale sulle MTS a scopo palliativo
- Molti studi osservazionali recenti: ***chirurgia sul T/N può aumentare la sopravvivenza*** (riduzione anche del 30-40% rischio morte; sopravvivenza a 3 aa del 30-40% vs 17-26%: Khan, Surg 2002; Rapiti JCO 2006; Gnerlic, Ann Surg Onc 2007; Blanchard, Ann Surg 2008)
- La ***RT*** (altra terapia loco-regionale) sul T e LFN regionali potrebbe avere ***analogo risultato***, col vantaggio di essere conservativa rispetto alla chirurgia. Pochi dati in letteratura.

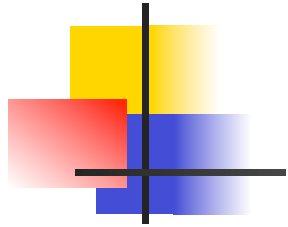
Breast Cancer With Synchronous Metastases: Survival Impact of Exclusive Locoregional Radiotherapy

Romuald Le Scodan, Denise Stevens, Etienne Brain, Jean Louis Floiras, Christine Cohen-Solal, Brigitte De La Lande, Michelle Tubiana-Hulin, Sameh Yacoub, Maya Gutierrez, David Ali, Miriam Gardner, Patricia Moisson, Sylviane Villette, Florence Lerebours, Jean Nicolas Munck, and Alain Labib



- 581 pazienti st IV di cui:
 - 261 no terapia su T/N;
 - 320 terapia locale (80% RT su T e N)
- Risultati:
 - OS a 3 aa: 26.7 vs 43.4%
 - Analisi multivariata: la RT fattore prognostico indipendente

Fig 1. Survival curves according to locoregional treatment (LRT) in the entire population. OS, overall survival.



Breast Cancer With Synchronous Metastases: Survival Impact of Exclusive Locoregional Radiotherapy

Romuald Le Scodan, Denise Stevens, Etienne Brain, Jean Louis Floiras, Christine Cohen-Solal, Brigitte De La Lande, Michelle Tubiana-Hulin, Sameh Yacoub, Maya Gutierrez, David Ali, Miriam Gardner, Patricia Moisson, Sylviane Villette, Florence Lerebours, Jean Nicolas Munck, and Alain Labib

Conclusioni e commenti degli autori:

- La **terapia locoregionale (RT 80%) migliora la sopravvivenza** delle paz in **st. IV** alla diagnosi (>> in quelle a prognosi peggiore per mts multiple e viscerali)
- La **RT** può rappresentare un'**alternativa alla chirurgia**
- Utile studio prospettico per confermare questi dati e **identificare sottogruppi** che potrebbero beneficiare maggiormente di tale approccio



A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

Utilizzo del trastuzumab e RT:

- Studi clinici: trastuzumab **migliora sopravvivenza in st. avanzati**, sia in monoterapia che associato a CHT (Slamon, N Engl J Med 2001; Vogel, JCO 2002; Smith Lancet 2007, Semiglazov, NOAH Study, Eur J Surg Onc 2011)
- LG: previsto impiego di trastuzumab in LABC
- Studi pre-clinici: **iperespressione di HER2 sarebbe correlata a radioresistenza** (recurrences post-RT sarebbero >HER2+: Haffty Int J Rad Onc Biol Phys 1996, ma dati contrastanti: Huang Int J Rad Onc Biol Phys 2005), rispetto a controlli HER2 normali. Fenomeno **reversibile dopo esposizione a trastuzumab**. Considerabile come **rx-sensibilizzante?** (Pietras, Cancer Res 1999; Liang, Mol Cancer Ther 2003)
- Considerare potenziale cardiotox

A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

Piccolo studio per valutare *trastuzumab* come rx-sensibilizzante (RT breast, ascella, sovraclav e IMN) in *LABC in non-risposta a p-CHT*:



ELSEVIER

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76, No. 4, pp. 998–1004, 2010
Copyright © 2010 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/10/\$–see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2009.03.027

CLINICAL INVESTIGATION

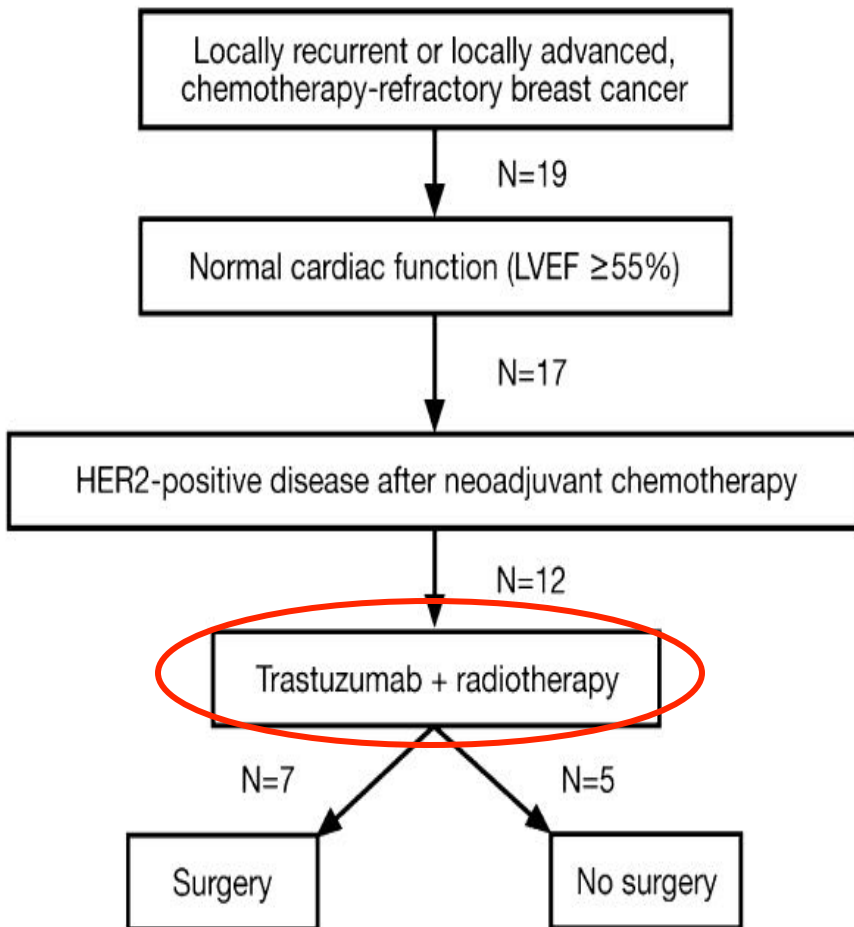
Breast

RADIOSENSITIZATION OF CHEMOTHERAPY-REFRACTORY, LOCALLY ADVANCED OR LOCALLY RECURRENT BREAST CANCER WITH TRASTUZUMAB: A PHASE II TRIAL

JANET K. HORTON, M.D.,* JAN HALLE, M.D.,* MADLYN FERRARO, R.N.,[†] LISA CAREY, M.D.,[‡]
DOMINIC T. MOORE, M.P.H.,[†] DAVID OLLILA, M.D.,[§] AND CAROLYN I. SARTOR, M.D.*

Departments of *Radiation Oncology, [†]Internal Medicine, Division of Hematology and Oncology, and [§]Surgery, Division of Surgical Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC; [‡]Lineberger Comprehensive Cancer Center, Chapel Hill, NC

A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT



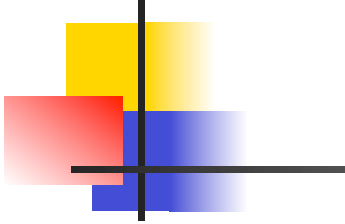
- p-CHT+Trastuzumab→no risposta
- **Obiettivi:**
 - safety/efficacy
- **Risultati:**
 - *no tossicità* importanti (RT anche su IMN)
 - 3/7 operati (**43%**): **CR** (MDACC: 5%)
 - 1 sola LR nei 5 no surgery
 - Sopravvivenza mediana: 39 mesi
 - **No differenza significativa in SLP (Symtomatic Local Progression) e OS** tra surgery e no surgery



A1) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO (LABC - no IBC): ruolo della RT

Conclusioni e commenti degli Autori:

- Evidenza di ***effetto rx-sensibilizzante*** (più che additivo: 9/12 paz avevano ricevuto trastuz. già in concomitanza p-CHT) di trastuzumab in LABC: ***possibile incremento di efficacia della RT*** (confermato da altri studi in associazione a RT in adiuvante: Romond, N Engl J Med 05)
- ***Buon controllo locale*** (anche nei paz non chirurgici), \geq di analoghe casistiche MDACC
- ***No tossicità*** significative
- Futuro studio: effetto rx-sensibilizzante di inibitori HER1-2 come Lapatinib



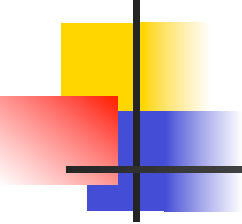


NEOPLASIA MAMMARIA INOPERABILE

- A) Per stadio localmente avanzato: III A (T3N2), III B e III C; (IV)
 - 1) Locally Advanced Breast Cancer (LABC)
 - **2) Inflammatory Breast Cancer (IBC)**
- B) Per età, comorbidità, rischio anestesiológico, rifiuto

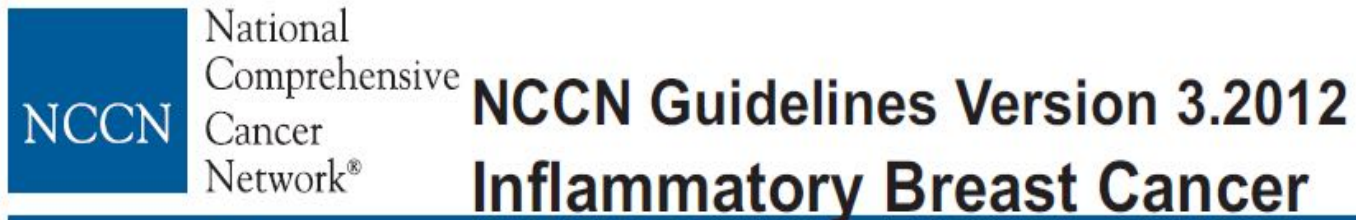
A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC).

Ruolo della RT

- 
-
- IBC (1-6%) è una delle presentazioni **più aggressive** della neoplasia mammaria. Alta % di RO negativi ($\cong 40\%$), Ki67 elevato, HER2+, età più giovane rispetto ad altri istotipi.
 - Entità considerata **diversa dal LABC “classico”**, a prognosi peggiore (< % di risposta alla CHT)
 - **Radioresistente?** (probabilmente > dei tumori non-IBC)
 - Nel 70% dei casi: malattia locoregionale alla diagnosi

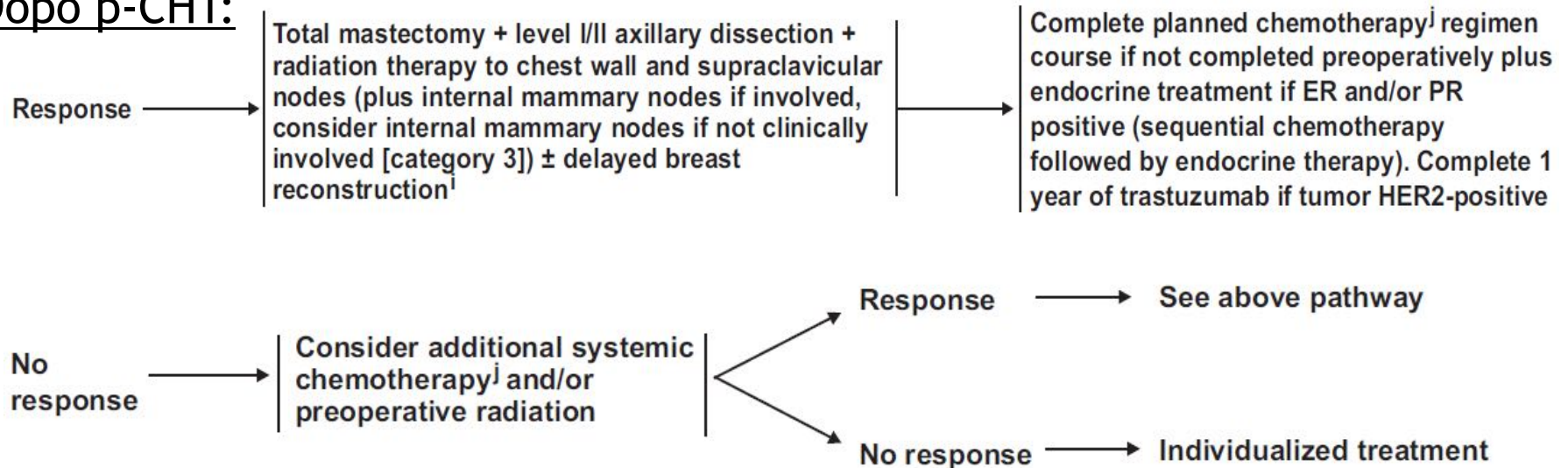
A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC).

Ruolo della RT

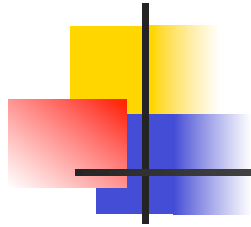


TREATMENT^h

Dopo p-CHT:



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT



review

Annals of Oncology 22: 515–523, 2011
doi:10.1093/annonc/mdq345
Published online 5 July 2010

International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment

S. Dawood¹, S. D. Merajver², P. Viens³, P. B. Vermeulen⁴, S. M. Swain⁵, T. A. Buchholz⁶, L. Y. Dirix⁷, P. H. Levine⁸, A. Lucci⁹, S. Krishnamurthy¹⁰, F. M. Robertson¹¹, W. A. Woodward⁶, W. T. Yang¹², N. T. Ueno¹³ & M. Cristofanilli^{14*}

¹Department of Medical Oncology, Dubai Hospital, Department of Health and Medical Services, Dubai, United Arab Emirates; ²Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA; ³Department of Medical Oncology, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France; ⁴Department of Pathology, General Hospital Sint-Augustinus, Antwerp, Belgium; ⁵Washington Cancer Institute, Washington Hospital Center, Washington, DC, USA; ⁶Department of Radiation Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ⁷Translational Cancer Research Group Antwerp, General Hospital Sint-Augustinus, Antwerp, Belgium; ⁸Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health and Health Services, George Washington University, Washington, DC; ⁹Departments of; ¹⁰Surgical Oncology; ¹¹Pathology; ¹²Experimental Therapeutics; ¹³Diagnostic Radiology; ¹⁴Breast Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ^{14*}Department of Medical Oncology, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA, USA

A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Cancer Treatment Reviews

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/ctrv



Antitumour treatment

Management of inflammatory breast cancer: Focus on radiotherapy with an evidence-based approach

Vieri Scotti^{a,*}, Isacco Desideri^a, Icro Meattini^a, Vanessa Di Cataldo^a, Sara Cecchini^a, Alessia Petrucci^b,
Ciro Franzese^a, Daniela Greto^a, Lorenzo Livi^c, Pierluigi Bonomo^c, Giampaolo Biti^a

^a Department of Radiation-Oncology, University of Florence, Florence, Italy

^b Radiation Oncology Unit, Ospedale del Ceppo, Pistoia, Italy

^c Radiotherapy Unit, Santa Chiara, University of Florence, Italy



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

- Trattamento considerato ***standard: multimodale***, in cui sono variamente impiegate p-CHT, Chirurgia radicale, Radioterapia, terapia ormonale e trastuzumab.
- Livello di evidenza degli studi: IIb-III
 - ***p-CHT ± Trastuzumab*** (o lapatinib)

A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

Secondo LG, international panel e esperienza MDACC dopo anni '80:

A) Se operabile:

- ❖ mastectomia radicale + dissezione ascellare (LFNs? / non raccomandata ricostruzione immediata; controindicata chirurgia skin sparing o conservativa)
- ❖ seguita da RT adiuvante (\pm trastuzumab \pm O.T.)

In questo caso: RT postoperatoria sempre indicata (utilizzo più frequente della RT)

A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC).

Ruolo della RT

CARATTERISTICHE della RT ADIUVANTE:

- Volumi: parete toracica, reg sovraclaveare + apice ascella, mamm interna (se interessata. Considerare comunque sempre la RT su mamm int)
- Raccomandate dosi da 60 a 70 Gy >> in presenza di fattori quali giovane età, margini close o +, > 4 LFN+, scarsa risposta alla p-CHT. Assicurare adeguate dosi alla cute (bolus parete almeno x 10 sedute).
- Frazionamenti:
 - Convenzionale
 - Accelerati (MDACC) 45-51 Gy, + boost 15 Gy 1.5 Gyx2/die
 - Ipofrazionamento 42.5-50 Gy



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO
LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC).
Ruolo della RT

B) Quale ruolo per la RT “esclusiva”?

- 1) Serie di studi con *p-CHT* → *RT sequenziali* (+ eventuale CHT consolidamento) ad intento *radicale*
- 2) Serie di studi con *p-CHT* → *RT sequenziali* a scopo *preoperatorio*
- 3) Serie di studi con *CHT- RT concomitante* ± CHIR



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

1) Serie di studi con p-CHT → RT sequenziale ad intento radicale

Barker, Cancer 1980:

- N. pazienti: 111
- CHT: primaria e di consolidamento
- RT: breast (70 Gy), sovraclav (31 pz), ascella, mamm int (51-54 Gy)
- Bolus: si
- Frazionam.: convenzionale (11 bifrazionamento, dal 1972)
- LC: 54% (fraz convenz.); 73% (bifrazion.)
- OS: 17% (fraz convenz.); 27% (bifrazion.); 29% (se CHT post)



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

1) Serie di studi con p-CHT → RT sequenziale ad intento radicale

Arthur, Int J Rad Onc Biol Phys 1999:

- N. pazienti: 38
- CHT: primaria e di consolidamento
- RT: breast, sovraclav, ascella, mamm int (45 GY+boost)
- Bolus: si
- Frazionam.: **bifrazionam.** (1.5x2)
- LC: **74%**
- OS: **33%** a 5 aa

(N.B.: se PR, mastectomia)

A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC).

Ruolo della RT

1) Serie di studi con p-CHT → RT sequenziale ad intento radicale

Fleming, Ann Surg Onc 1997 (MDACC):

Comparazione tra mastectomia e RT

- N. pazienti: 172 (47 + 125)
- CHT: primaria e di consolidamento
- RT **esclus**: breast (71 Gy), sovraclav, ascella, mamm int / bolus / **bifrazion**.
- RT **postoper**: parete + boost (60 Gy), mamm int, ± ascella / no bolus / **fr conv**.
- LC: **65% (RT escl); 84% (RT postoper)** significat solo in NC post CHT
- OS: **36%** a 7 aa

→ *La mastectomia potrebbe essere eliminata in paz selezionati (buona risposta CHT)*

A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC).

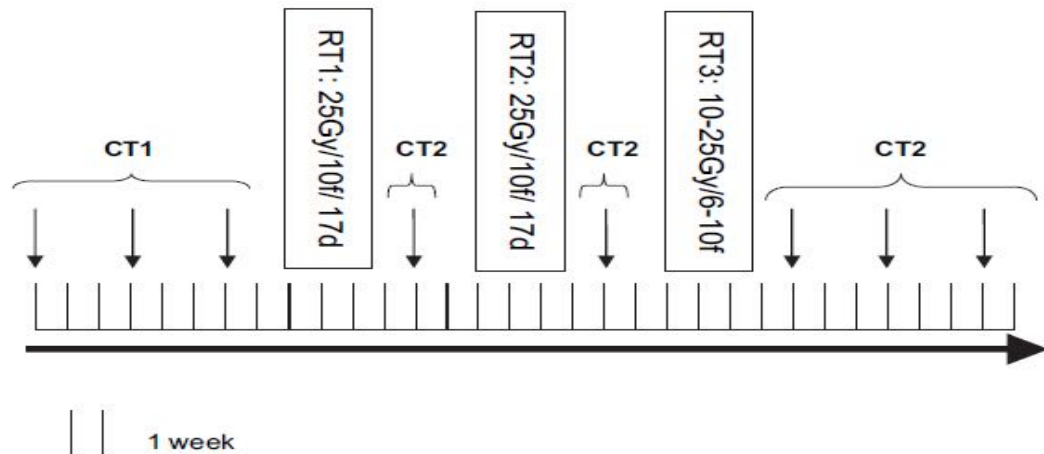
Ruolo della RT

1) Serie di studi con p-CHT → RT sequenziale ad intento radicale

Thomas, Cancer 1995 / Bourgier, Int J Rad Onc Biol Phys 2012

(G. Roussy):

- N. pazienti: 124
- CHT: primaria e di consolidamento, alternata alla RT
- **RT ipofraz.:** breast, sovraclav, ascella, mamm int
2 cicli da 25Gy/10 fraz/17gg + boost 15-25 Gy/6-10 fraz su residuo tumorale



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC).

Ruolo della RT

Bourgier, Int J Rad Onc Biol Phys 2012 (G. Roussy)

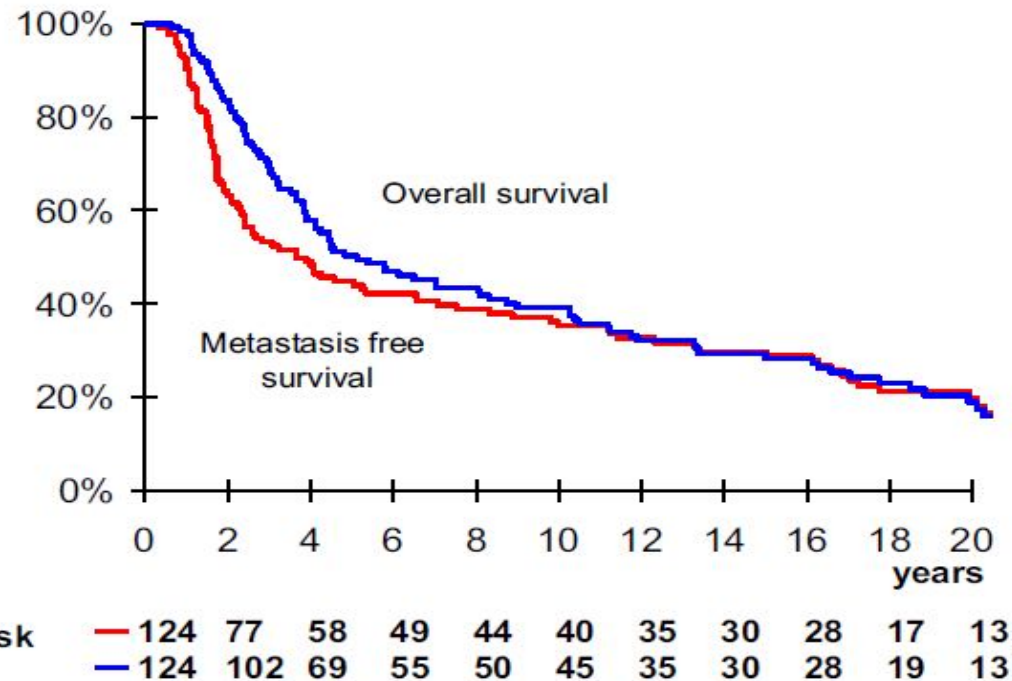


Fig. 3. Metastasis-free survival and overall survival.

- LC: 74% a 10 aa
- OS: 39% a 10 aa; 29% a 15 aa; 19% a 20 aa

→ *Risultati simili ad altre esperienze con mastectomia* (Damast, Int J Rad Onc Biol Phys 2010)

A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

1) Serie di studi con p-CHT → RT sequenziale ad intento radicale

Abrous-Anane, Int J Rad Onc Biol Phys 2011 (Inst. Curie): ruolo chirurgia?

- N. pazienti: 232
- CHT: primaria
- RT **esclus.** (51%): breast (54 Gy), sovracl e mamm int (46-50 Gy), ascella (46-50 Gy)
- RT **postchir.** (49%): parete (50 Gy), sovracl e mamm int (46-50 Gy), ascella se no chirurgia o se massiva infiltrazione (46-50 Gy)
- LC: 79% chir vs 66% a 5 aa; **78%** chir vs **59%** a 10 aa

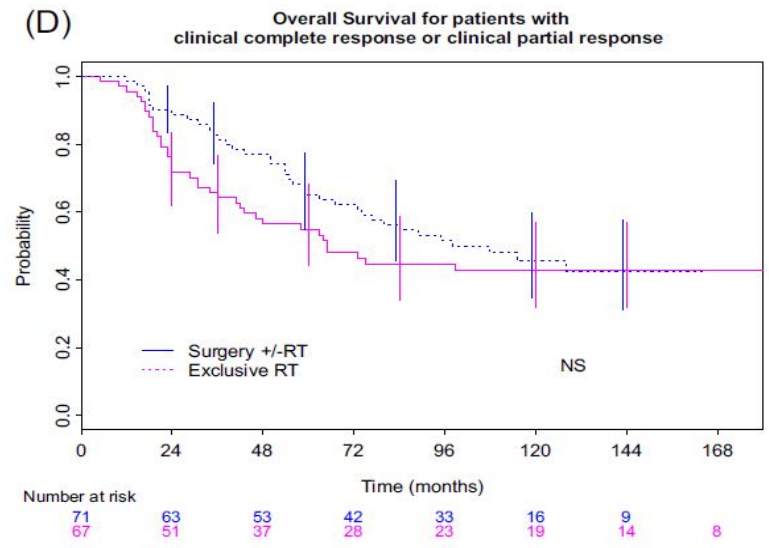
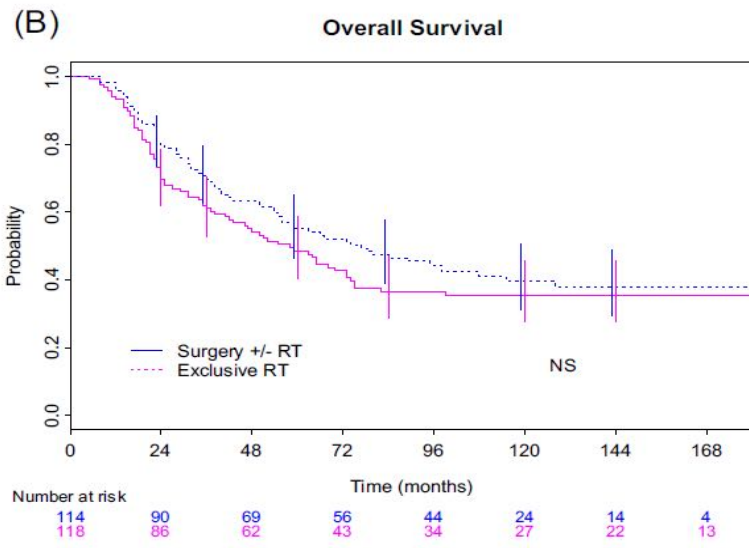
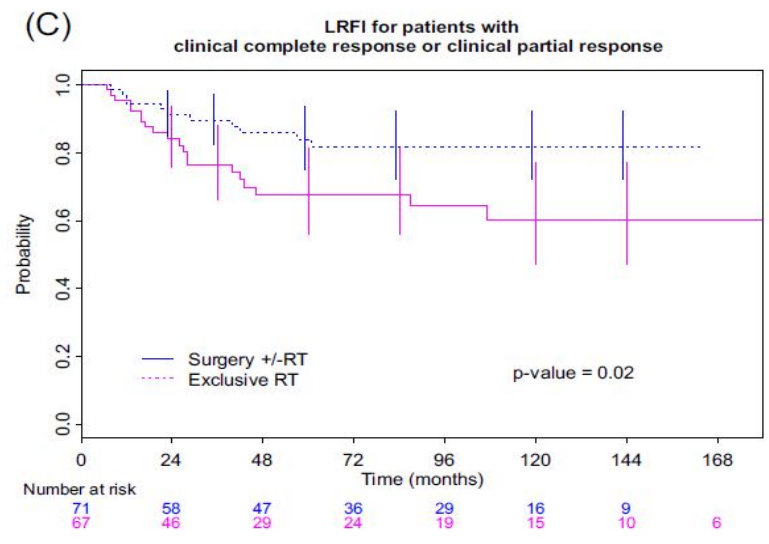
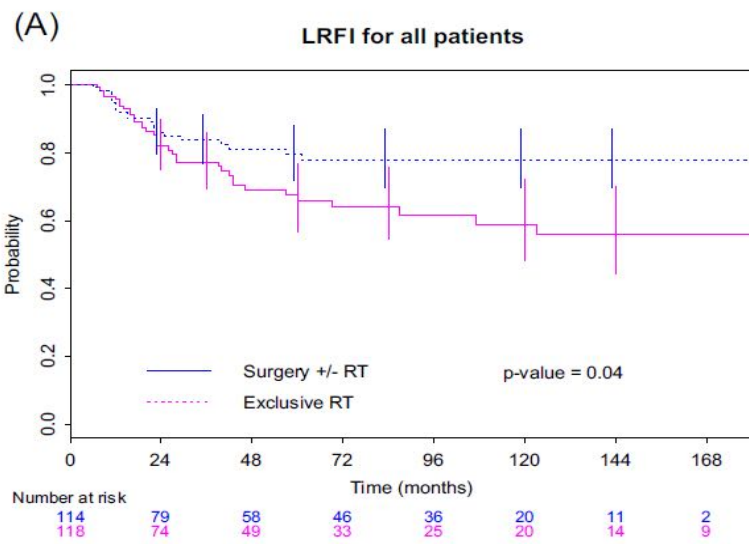
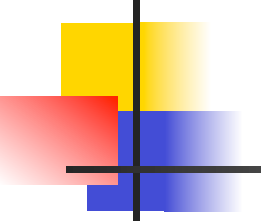


Fig. 2. Kaplan–Meier representation of locoregional recurrence-free interval (LRFI) and overall survival (OS) in the two patient groups. (A and B) For all patients: exclusive RT (pink line) vs. surgery ± RT (blue line); (C and D) for patients with clinical complete response or clinical partial response: exclusive RT (pink line) vs. surgery ± RT (blue line). The error bars are 95% confidence interval. RT = radiotherapy.

OS: 52% a 5 aa e 38% a 10 aa (no differenza OS e intervallo libero da recurrenza)



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

Abrous-Anane, Int J Rad Onc Biol Phys 2011 (Inst. Curie): ruolo chirurgia?

Conclusioni degli Autori:

- L'aggiunta della **chirurgia** produce significativo **miglioramento del LC**
- **No differenza in OS**
- Future direzioni:
 - CHT alte dosi
 - Nuovi farmaci
 - **RT escalation dose** (Bristol 2006; Liao 2000: 66 Gy/bifraz)
 - **Nuove tecniche RT** (Dogan, Int J Rad Onc Biol Phys 2007: **IMRT**; Caudrelier, Radiot Onc 2009: **Helical Tomotherapy**)

A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC).

Ruolo della RT

1) Serie di studi con p-CHT → RT sequenziale ad intento radicale

Altri studi:

- Chu, Cancer 1980; Lamb, Am J Surg 1991:
 - RT: su tutte le sedi (breast fino a 84 Gy), in parte dei pz bifrazionata
 - LC: 27-53%
 - OS: 13-28%

Conclusioni: *la mastectomia può essere evitata senza ridurre le % di LC*



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

2) Serie di studi con p-CHT → RT a scopo preoperatorio (campo meno investigato)

Pisansky, Am J Clin Onc 1992:

- N. pazienti: 29 (27 operate)
- CHT: concomitante RT e post mastectomia
- RT: fraz convenzion. e bifrazionamento (44.2-50.40 Gy)
- pCR: **8%**
- LC: **92% (bifrazion)** 72% (fraz convenz)

21% necrosi post chirurgia → suggerita mastectomia pre-RT se operabili



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

2) Serie di studi con p-CHT → RT a scopo preoperatorio (campo meno investigato)

Ren, Chinese J Clin Onc 2006:

- N. pazienti: 21 (15 paz operate)
- CHT: induzione e consolidamento
- RT: breast, sovraclav e mamm int (40 Gy) fraz convenzion
- Ov resp rate: **85.7%**
- LC: **33.3% a 5 aa** (migliore che nelle non operate)
- OS: 30%



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

3) Serie di studi con CHT – RT concomitante ± CHIRURGIA

(Utilizzata meno che in altre neoplasie)

Genet, Br J Cancer 2007:

- N. paz: 66 (f up mediano: 5 aa)
- CHT: primaria, concomitante (DDP-5FU) e consolidamento
- RT: su tutte le sedi, bifrazionata, split-course (65Gy)
- LC: 88% (cCR)
- CHIR: 25 paz (22 p CR)



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

3) Serie di studi con CHT – RT concomitante ± CHIRURGIA

Kao, Int J Rad Onc Biol Phys 2005 (fase II, Chicago experience):

- N. paz: 33 (f up mediano 4 aa)
- CHT: concomitante (Paclitaxel)
- RT: breast (60-70 Gy), sovracl. - apice ascella (60Gy) ± mamm int week-on/week-off schedule
- LC: **83%**
- CHIR: 13 paz (6 pCR: 47%)
- OS: **53%** a 4 aa



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

3) Serie di studi con CHT – RT concomitante ± CHIRURGIA

Bollet, Eur J Cancer 2006 (Inst. Curie):

- N. paz: 60
- CHT: concomitante (5Fu-VNR)
- RT: breast (50 Gy), sovracl-apice ascella (46Gy)
week-on/week-off schedule
- LC: 83%
- CHIR: 69% conservativa, 31% mastect (pCR: 27%)



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

Caratteristiche della RT esclusiva:

- Volumi: breast, reg. sovraclaveare, ascella, mammaria interna
- Dosi: da 60 a 75 Gy (alcuni studi: 80 Gy).
- Assicurare adeguate dosi alla cute (bolus parete almeno x 10 sedute).
- Frazionamento:
 - convenzionale
 - frazionamenti accelerati 1.5 Gyx2/die
 - ipofrazionamenti



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

Prospettive della RT in IBC:

Original Article

Overcoming Radiation Resistance in Inflammatory Breast Cancer*

Wendy A. Woodward, MD, PhD; Bisrat G. Debeb, PhD; Wei Xu, PhD; and Thomas A. Buchholz, MD

The clinical-pathological features of inflammatory breast cancer include enrichment of factors that have been previously associated with radioresistant disease, including negative hormone receptor status and a phenotype enriched for relatively radioresistant breast cancer stem/progenitor cells. The risks and benefits of accelerated postmastectomy radiation treatment regimens in the multimodality management of inflammatory breast cancer were reviewed at the first International Inflammatory Breast Cancer Conference at The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. The biological basis for radiation resistance and strategies to radiosensitize these tumors were also presented. The prevalent basal phenotype of inflammatory breast cancer makes it an ideal clinical model to examine stem cell hypotheses, which the authors believe can help guide future trials to continue making incremental progress against this aggressive disease. **Cancer 2010;116(11 suppl):2840-5.** © 2010 American Cancer Society.

KEYWORDS: cell lines, inflammatory breast cancer, radiation, surgery, chemotherapy, history, stem cells, mammospheres.



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC).

Ruolo della RT

Prospettive della RT in IBC:

- 1) Intensificazione della *dose RT* e *frazionamenti non convenzionali* nel post-operatorio (MDACC)
- 2) Altri approcci ad *intento radiosensibilizzante*
- 3) *Terapie sistemiche “targeted”* in corso di sperimentazione neoadiuvante
- 4) Ricerche in corso di nuovi target terapeutici in IBC



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

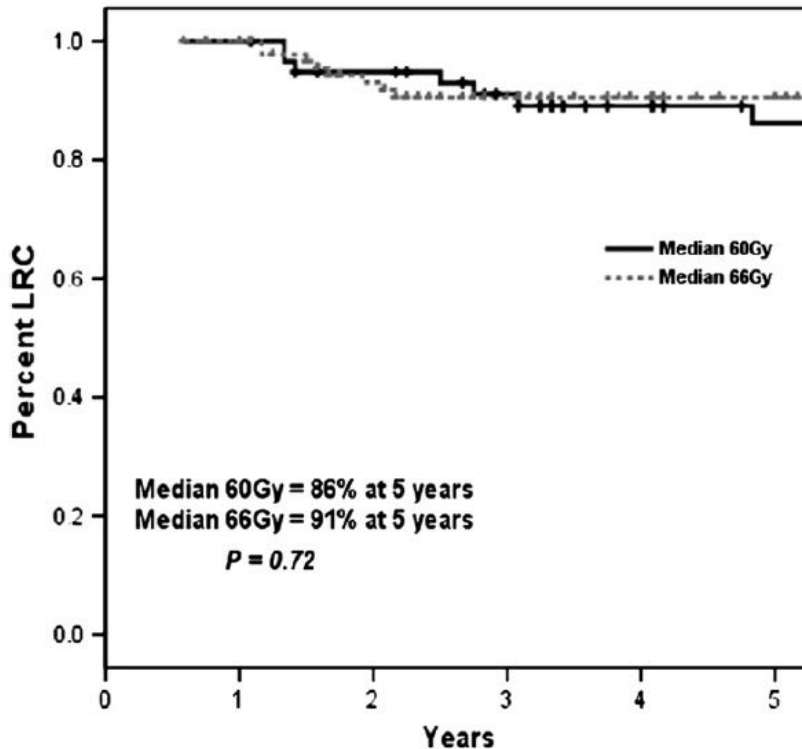
Prospettive della RT in IBC:

1) Intensificazione della dose RT e frazionamenti non convenzionali nel post-operatorio (MDACC)

- Bristol, Int J Rad Onc Biol Phys 2008:
 - Studio retrospettivo su 256 paz (2 gruppi: completata o no la terapia prevista)
 - p-CHT→mastectomia→RT
 - RT: 50 Gy + 10 Gy boost parete, fraz. convenz. / iperfraz accelerato 45 Gy + 15 boost, 1.5 Gy x 2 / 51 Gy + 15 Gy boost, 1.5 Gy x 2
 - LC: 84% vs 51%
 - OS a 5 aa: 51% vs 24%
 - →Dose escalation 60 vs 66 Gy impatta significativam sulle paz ad alto rischio (< 45 aa, in scarsa risposta alla p-CHT, margini positivi) ma con > tox G3 (29% vs 15%)

A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

Radiation Dose and Locoregional Control in Patients with at Least a Partial Response to Neoadjuvant Chemotherapy



Radiation Dose and Locoregional Control in Patients with Less than a Partial Response to Neoadjuvant Chemotherapy

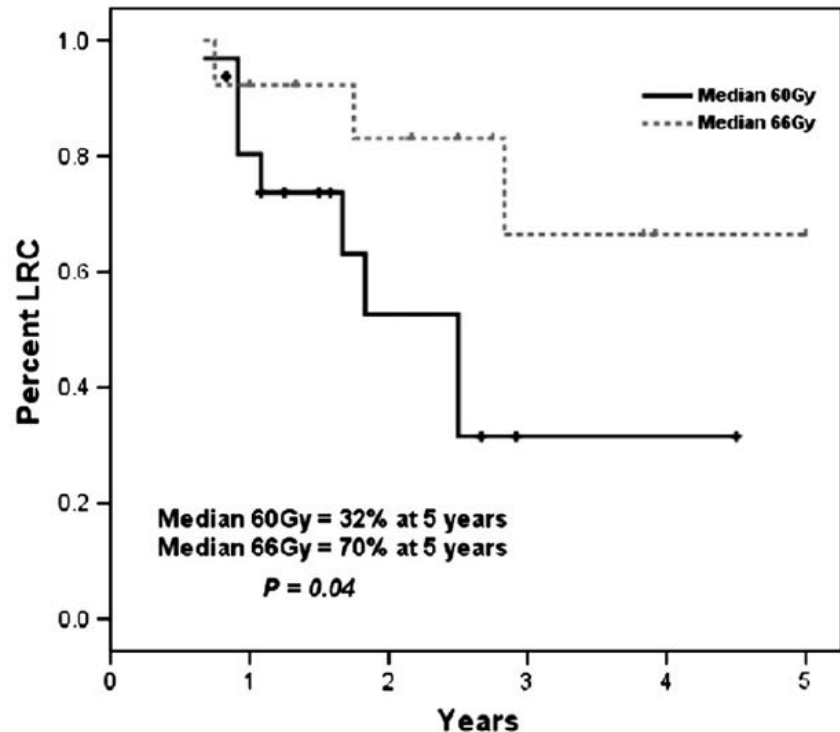


Fig. 2. (Top) Locoregional control (LRC) as a function of response to neoadjuvant chemotherapy. (Bottom left) LRC in patients who experienced at least a PR to chemotherapy as a function of radiation dose ($n = 94$ for dose 66 Gy, $n = 59$ for 60 Gy). (Bottom right) LRC in patients who experienced less than a PR to chemotherapy as a function of radiation dose ($n = 14$ for dose 66 Gy, $n = 16$ for 60 Gy).



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC). Ruolo della RT

Prospettive della RT in IBC:

2) Altri approcci ad intento radiosensibilizzante: capecitabina+RT preoperatoria

- *Perkins, S Antonio 2007:*
 - 55 paz; **91% di conversioni a operabilità**, 33% cCR, **pCR 20%**. OS 5 aa 48%. Tox G3: 29%
- *Gauj, Am J Clin Onc 2007:*
 - 28 paz refrattari a p-CHT con antracicline; **82% di conversioni a operabilità**



A2) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per STADIO
LOCALM. AVANZATO: CA. INFIAMMATORIO (IBC).
Ruolo della RT

Prospettive della RT in IBC:

3) **Terapie sistemiche “targeted” in corso di sperimentazione
neoadiuvante** (Robertson, Ca Cancer J Clin 2010):

- **Trastuzumab, Lapatinib (studi in corso + taxani), Bevacizumab e Semaxanib (+ antracicline e taxani)**

4) **Ricerche in corso di nuovi target terapeutici in IBC; non esistono al momento studi di associazione RT- nuovi farmaci biologici**





INTRODUZIONE. NEOPLASIA MAMMARIA INOPERABILE

- A) Per stadio localmente avanzato: III A (T3N2), III B e III C; (IV)
 - 1) LABC
 - 2) IBC
- **B) Per età, comorbidità, rischio anestesiologicalo, rifiuto**



B) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per ETA' e/o COMORBIDITA': Ruolo della RT

- Possibili situazioni variamente intersecantesi ***che non permettono chirurgia:***

- Età avanzata / molto avanzata
- Stadio localmente avanzato
- Controindicazioni anestesilogiche / alto rischio complicanze postoperatorie
- Rifiuto chirurgia
- ...

B) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per ETA' E/O COMORBIDITA': Ruolo della RT

- Protocolli di **RT esclusiva, ipofrazionata**, associata a terapia ormonale
- Studi retrospettivi, in prevalenza francesi
- **Base di partenza: studi di RT postoperatoria ipofrazionata** in persone anziane (*Ortholan, Int J Rad Onc Biol Phys 2005; Cutuli, Crit Rev Oncol Hematol 2009*)

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 61, No. 1, pp. 154–162, 2005
Copyright © 2005 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/05/\$—see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2004.04.059

- 150 paz - 78 aa età media
- Breast 32.50 Gy/6.5 Gy-settim
- ± boost (33%) 1-2 sed/settim
- ± sovracl (32%) 27.50 Gy/6.5 settiman
- Tox acuta: 9% G2; no G3
- Tox tardiva: 19% G2 e 5% G3
- LR: 2.3%
- DFS: 71.5% a 10 aa



CLINICAL INVESTIGATION

Breast

LONG-TERM RESULTS OF ADJUVANT HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOR BREAST CANCER IN ELDERLY PATIENTS

CÉCILE ORTHOLAN, M.D.,* JEAN-MICHEL HANNOUN-LÉVI, M.D.,* JEAN-MARC FERRERO, M.D.,†
RÉMY LARGILLIER, M.D.,† AND ADEL COURDI, M.D.*

Departments of *Radiotherapy and †Medical Oncology, Centre Antoine-Lacassagne, Nice, France



B) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per ETA' E/O COMORBIDITA': Ruolo della RT

- Schemi più frequenti utilizzati per **RT esclusiva** (paz non operate):
 - 32.50 Gy **whole breast** / 6.5 Gy x frazione / 1 fraz a settimana x 5
 - + **boost** 6.5 - 19.50 Gy in 1-3 frazioni settimanali
 - ± 27.50 - 30 Gy regione **ascellare-sovraclavare** in 5-6 fraz / 1 fraz a settimana (concomitante whole breast)
 - Durata totale: 6-8 settimane (**1 seduta/settimana**)
- Follow up mediano: **8 anni**

B) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per ETA' E/O COMORBIDITA': Ruolo della RT

<u>Autore</u>	<i>Maher (Inst. Curie) Int J Rad Onc Biol Phys '95</i>	<i>Courdi (Nizza) Radioth Oncol 2006</i>	<i>Chargari, The Breast 2010</i>
<u>Periodo</u>	1988-1994	1987-1999	1995-1999
<u>Età</u>	81 media	83 media	> 80 (70%)
<u>N. Pazienti</u>	70	115	29
<u>Ormonoter conc.</u>	Si	Si	si
<u>Tossicità</u>	Acuta: 3% G3 Tardiva: 39% G2	Acuta: 8% G2, no G3 Tardiva: 21% G2, 6% G3	Acuta: no G3 Tardiva: 11% linfedema Poor outcome: 3%
<u>Risultato</u>	LC a 3 aa: 86% DSS: 88% OS: 87%	LC: 85% CSS a 5 aa: 71% OS: 38%	LC: 96% CSS 7 aa: 96% MFSR: 92%



B) NEOPL. MAMMARIA INOPERABILE per ETA' E/O COMORBIDITA': Ruolo della RT

- *Conclusioni degli AA.:*

- Trattamenti facilmente eseguibili e ben tollerati
- **Risultati accettabili:** controllo locale, tossicità precoce e tardiva
- **Ragionevole opzione/alternativa** in caso di controindicazioni chirurgiche?
- La chirurgia rimane il trattamento di elezione quando fattibile
- Mancanza di dati relativi a studi prospettici



Grazie per l'attenzione!