



Azienda Ospedaliera
Papa Giovanni XXIII
Bergamo

Sistema Sanitario  Regione
Lombardia



Radioterapia IntraOperatoria (IORT) esclusiva nel
cancro della mammella in stadio iniziale :
Studio monocentrico non randomizzato
su 687 casi

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII
Bergamo

Dr.ssa Laëtitia Lestrade

Scopo...

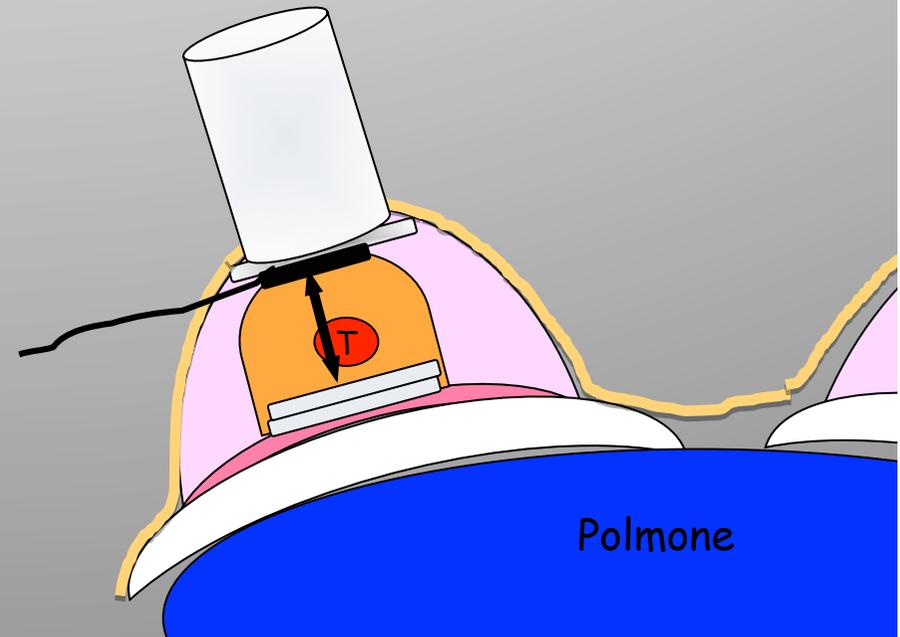
- Chirurgia conservativa + Radioterapia Whole Breast e Boost sul letto tumorale : *standard of care* dei tumori della mammella in stadio iniziale
- Maggior parte delle **recidive a livello del letto tumorale**: irradiazione parziale accelerata della mammella (APBI) sul letto tumorale.
- APBI : radioterapia a fasci esterni (EBRT), brachiterapia (BRT) o **Radioterapia intraoperatoria (IORT)**
- **Ridurre le dimensioni** dei campi di trattamento, e quindi gli effetti collaterali, e **ridurre il tempo** di trattamento totale.

IORT con Elettroni (ELIOT) a Bergamo

- 2006: **ELIOT esclusiva 21Gy** in pazienti postmenopausa
 - 687 procedure dal 16/02/2006 al 31/05/2013
- 2012 : ELIOT boost 12Gy + radioterapia esterna ipofrazionnata accelerata (2.85Gy x 13 fr) in pazienti premenopausa
 - 37 procedure del 8/02/2012 al 31/07/2013
- Pazienti preselezionate presso il Centro di Senologia e inviate nel reparto di Radioterapia per visita, verifica criteri di inclusione/esclusione e consenso informato.
- IORT erogata con acceleratore dedicato **NOVAC7**

Tecnica

- **Due dischi (Piombo e Alluminio)** a contatto con la parete toracica.
- Selezione di un *bolus* (plexiglass) in relazione allo spessore della ghiandola da trattare
 - energia nominale elettroni fissa : **9 MeV**
 - *Bolus* di 2mm (per spessore >15mm) e 5mm (per spessore <15mm)
- Dosimetria in vivo con Micromosfet
- Inserimento dell'Applicatore perpendicolare al *bolus* ed erogazione della dose (**21 Gy all'isodose 90%**)



Criteri di Inclusione/Esclusione ELIOT 21Gy

Inclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none">• Age \geq 48 years old (if postmenopausal)• And \leq 75 years old ($>$ 75 to 2006)• Definition of menopausal status:<ul style="list-style-type: none">• Amenorrhoea $>$6 months if $>$ 50 years old• Amenorrhoea $>$12 months if $<$ 50 years old• Total oophorectomy• If hysterectomy<ul style="list-style-type: none">• $<$50 years old : serological test• $>$50years old : considered in menopause• Clinical, mammography/ultrasound diagnostic of unifocal invasive carcinoma with an ultrasound major diameter of 2.5 cm.• Patients information and signature of consent to participation in the study
Exclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none">• Non invasive ductal or lobular carcinoma• Paget's carcinoma• Tumor infiltrating the skin (cT4)• Tumor in the axillary tail of the mammary gland• Documented multifocality and multicentric neoplasia• Patient who underwent a other excisional biopsy• Other than carcinoma• Impossibility to underwent radiotherapy and/or regular follow-up• Premenopausal status• Age $<$ 48 years old o $>$ 75 years old

Variabili utilizzate per analisi univariata

- **Età** : ≤ 60 anni vs > 60 anni

presente vs ignota

Lobulare

vs 21-30 mm vs >30 mm

+ / Her2-) vs B (RO+ / Her2+) vs

Her2-) vs D (RO-, Her2+)

dell' Applicatore (solo per l'analisi riguardante la
recidiva locale: 40mm vs 50mm vs 60mm

- **Mutazione genetica BRCA** :

- **Istotipo** : Duttale e altre vs

- **Dimensione del tumore** : ≤ 20 mm

- **Grado** : I vs II vs III

- **Focalità** : Uni vs Multifocalità

- **Margini** : negativi vs close vs positivi

- **Componente IS** : $<25\%$ vs $>25\%$

- **LVI** : presente vs assente

- **Recettore per Estrogeni** : + vs -

- **Sottogruppo molecolare** : A (RO
C (RO-,

- **Ki 67** : ≤ 20 vs $>20\%$

- **pN**: 0-1 vs 2-3

- Dimensione

Analisi Descrittiva

- 740 pazienti arruolate:
 - 66 escluse:
 - per ragioni tecniche
 - per ragioni cliniche (bifocalità, posizione del nodulo, dimensione)
 - **674 pazienti** trattate per un totale di **687 procedure** (12 trattamenti bilaterali, 2 procedure in due quadranti della stessa mammella)
- Età mediana: **64 anni** (48-84)
- Follow-up mediano: **49 mesi** (2-92)
- Chirurgia:
 - Linfonodo sentinella per 665 pz (96.8%)
 - Negativo per 560 pz (81.5%)
 - Positivo per 105 pz (15.3%): dissezione ascellare (19pz pN2-3) } 34pz pN2-3
 - Dissezione Ascellare per 21 pz (15pz pN2-3)
 - Mastectomia per 5 pz R1 (non per recidiva)

Analisi Descrittiva : Procedura

Lateralità		
- Destra	328	47.7
- Sinistra	359	52.3
Quadrante		
- Centrale	8	1.2
- Esterno Equatoriale	78	11.3
- Interno Equatoriale	38	5.5
- Infero-Esterno	55	8.0
- Infero-Interno	35	5.1
- Infero-Mediano	25	3.6
- Supero-Mediano	117	17.1
- Supero-Esterno	239	34.8
- Superiore-Interno	92	13.4
Spessore di Trattamento, mediana [range]	16 mm [2-28]	
Dimensione dell'Applicatore		
- 40/0	283	41.2
- 50/0	360	52.4
- 60/0	44	6.4
Bolo		
- 2mm	354	51.5
- 5mm	333	48.5
Dosimetria In Vivo, mediana [range]	23.3 Gy [20.36-27.75]	

Caratteristiche della Malattia

Histologia		
- Carcinoma Duttale Infiltrante	575	83.7
- Carcinoma Lobulare Infiltrante	80	11.6
- Carcinoma Misto	11	1.6
- Carcinoma Mucinoso	8	1.2
- Carcinoma Papillare	5	0.7
- Altre	8	1.2
Margini		
- Negativi	609	88.6
- Close (<2mm)	55	8.0
- Positivi	23	3.4
Grado		
- I	95	13,8
- II	435	63.3
- III	157	22.9
Invasione Lympo-vascolare		
- yes	96	14.0
- no	591	86.0
Componente Intraduttale Estesa		
- <25%	637	92.7
- >25%	50	7.3

Caratteristiche della Malattia

Focalità		
- Unifocalità	639	93.0
- Multifocalità	48	7.0
pT		
- pT1a	27	3.9
- pT1b	190	27.7
- pT1c	348	50.7
- pT2	122	17.7
Dimensioni del Tumore, mediana [range]	14mm [2-35]	
Chirurgia Linfonodale		
- Linfonodo Sentinella	560	81.5
- Dissezione Ascellare	21	3.0
- Entrambi	105	15.3
- Nulla	1	0.2
Stato Linfonodale		
- pN0	557	81.1
- pN1	95	13.8
- pN2	20	2.9
- pN3	14	2.0
- Nx	1	0.1

82.3%

94.9%

Risultati: Controllo Locale

- **35 recidive in-field (5.1%)** con un tempo medio di 38 mesi (10-81)
- **RFS in-field** (nel campo IORT):
 - 3-years : 97.4%
 - 5-years : 94.5%
- **13 recidive out-field (1.9%)** con un tempo medio di 35 mesi (8-64)
- **RFS out-field** (mammella ipsilaterale fuori dal campo IORT):
 - 3-years : 98.9%
 - 5-years : 97.3%
- **45 Recidive in- e/o out-field (6.6%)** con tempo medio di 38 mesi (8-81)
- **8 nuovi casi di tumore controlaterale (1.2%)**

Risultati: Controllo Locale

- Multivariata (Cox Regression) per RFS In-field e Out-field :

RFS In-field	Mutazione	p=0,03
	Ignota	RR = 1
	Presente	RR= 10
	Componente IS	p=0,002
	<25%	RR=1
	>25%	RR= 4
	LVI	p=0,008
	Assente	RR=1
Presente	RR= 2,5	
RFS Out-field	Sottotipo Molecolar	p=0,01
	HR+ and Her-2 -	RR=1
	HR+ and Her-2 +	RR=3,2
	Mutazione	p=0,006
Ignota	RR=1	
Presente	RR=18	

Risultati: Controllo Loco-Regionale

- Multivariata (Cox Regression) per LN-DFS e LR-DFS :

Nodal DFS	pT	p=0,03
	pT1	RR = 1
	pT2	RR= 3
Controllo Locale	Si	p=0.003
	No	RR=1
Loco-Regional DFS	Età	RR= 6
	<60	p=0,006
	≥60	RR = 1
	Mutazione	RR= 0,45
	Ignota	p<0,0001
	Presente	RR = 1
	LVI	RR= 32
	Assente	p=0,01
	Presente	RR = 1
	Dimensione del T	RR= 2
≤ 2cm	p=0.005	
>3cm	RR=1	
Focalità	RR= 6	
monofocalità	p=0.04	
multifocalità	RR=1	
	RR=2.5	

Risultati: Sopravvivenza

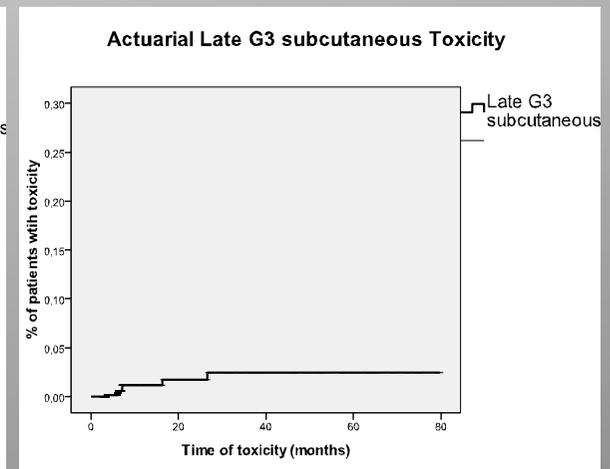
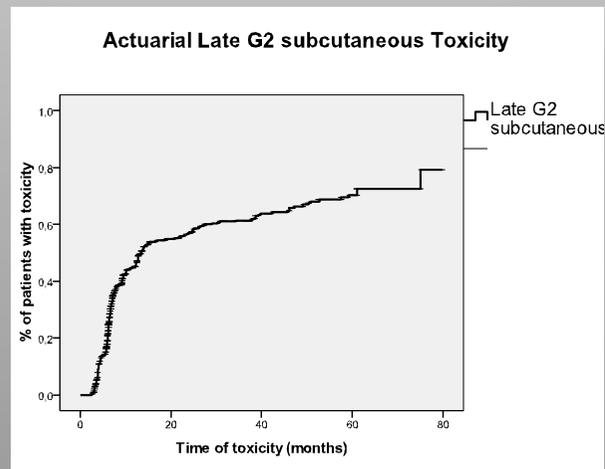
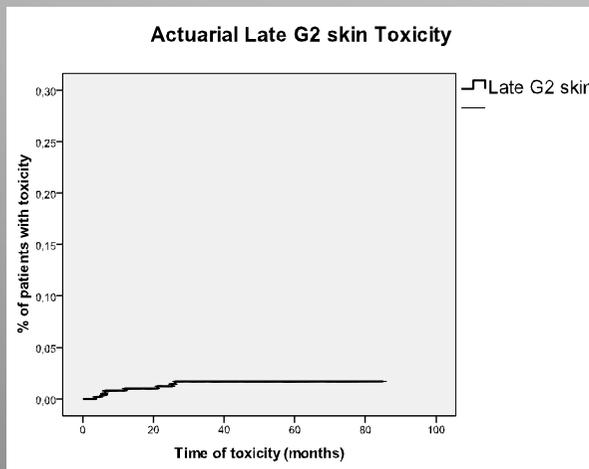
- 8 pz decedute :
 - 3 per Cancro della mammella
 - 4 per altra causa
 - 1 per causa ignota

	OS (8)	CSS (3)
3-years	99,2	99,6
5-years	98,9	99,6

Risultati: Tossicità

- Tossicità Acuta Grado 3/4 : **7.3%** (50/687)
- Tossicità Tardiva Grado 3 : **1.2%** (8/687)

	Acuta		Tardiva	
	Cutanea	Sottocutanea	Cutanea	Sottocutanea
Grado 1	41	115	34	147
Grado 2	27	405	9	344
Grado 3	2	45	1	7
Grado 4	3	0	0	0



Ma...

GEC-ESTRO recommendations on patient selection for accelerated partial-breast irradiation.

Characteristic	A/low-risk group - good candidates for APBI	B/intermediate-risk group - possible candidates for APBI	C/high-risk group - contra APBI
Patient age	>50 years	>40-50 years	≤40 years
Histology	IDC, mucinous, tubular, medullary, and colloid cc.	IDC, ILC, mucinous, tubular, medullary, and colloid cc	-
ILC	Not allowed	Allowed	-
Associated LCIS	Allowed	Allowed	-
DCIS	Not allowed	Allowed	-
HG	Any	Any	-
Tumour size	pT1-2 (≤30 mm)	pT1-2 (≤30 mm)	pT2 (>30 mm), pT3, pT4
Surgical margins	Negative (≥2 mm)	Negative, but close (<2 mm)	Positive
Multicentricity	Unicentric	Unicentric	Multicentric
Multifocality	Unifocal	Multifocal (limited within 2 cm of the index lesion)	Multifocal (>2 cm from the lesion)
EIC	Not allowed	Not allowed	Present
LVI	Not allowed	Not allowed	Present
ER, PR status	Any	Any	-
Nodal status	pN0 (by SLNB or ALND ^a)	pN1mi, pN1a (by ALND ^a)	pNx; ≥pN2a (4 or more pN2a)
Neoadjuvant chemotherapy	Not allowed	Not allowed	If used

APBI = accelerated partial-breast irradiation; IDC = invasive ductal carcinoma; ILC = invasive lobular carcinoma; LCIS = lobular carcinoma in situ; DCIS = ductal carcinoma in situ; HG = histologic grade; EIC = extensive intraductal component; LVI = lympho-vascular invasion; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor; SLNB = sentinel lymph node biopsy.

^a ALND = axillary lymph node dissection (at least 6 nodes pathologically examined).

Table 1 Criteria defining suitability for accelerated partial breast irradiation according to the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) consensus statements

	ASTRO guidelines		
	Suitable	Cautionary	Unsuitable
Patient factors			
Age, years	≥60	50-59	<50
BRCA1/2 mutation	Absent	Absent	Present
Pathologic factors			
Tumor size, cm	≤2	2.1-3.0	>3
pT	pT1	pT0 or pT2	pT3-pT4
Margins	Negative	Close	Positive
Grade	Any	Any	Any
LVI	No	Limited/focal	Extensive
ER status	Positive	Negative	Any
Multicentricity	Uncentric	Unicentric	Present
Multifocality	Unifocal	Unifocal	Multifocal
Histology	Invasive ductal*	Invasive lobular	Any
Pure DCIS	Not allowed	≤3 cm	>3 cm
EIC	Not allowed	≤3 cm	>3 cm
Nodal factors			
Nodal stage	pN0 (i ⁻ , i ⁺)	pN0 (i ⁻ , i ⁺)	pN1, pN2, pN3
Nodal surgery	SNB or ALND	SNB or ALND	Not performed
Treatment factors			
Neoadjuvant therapy	Not allowed	Not allowed	Yes

Abbreviations: ALND = axillary lymph node dissection; DCIS = ductal carcinoma in situ; EIC = extensive intraductal component; ER = estrogen receptor; LVI = lymph-vascular invasion; SNB = sentinel lymph node biopsy.

* Or other favorable subtypes (mucinous, tubular, colloid, etc).

Radiother Oncol 2010; 94:264-73

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83(3):806-813

Pattern of Failure

Pts	RFS	Anno	Età (anni)	BCRA	Dimensione del T (mm)	pT	Margini	Grado	LVI	R. Estrog	Focalità	Histologia	CIS	pN	GEC-ESTRO	ASTRO	RFS (mesi)
1	IN	08	76	0	15	1c	0	2	0	0	1	Ductal	1	0	GOOD	cautionary	14
2	IN	06	75	0	20	1c	0	2	0	+	1	Ductal	1	1a	POSSIBLE	unsuitable	47
3	OUT	07	74	0	6	1b	0	2	0	+	X	Lobular	1	0	CI	unsuitable	25
4	IN	06	73	0	17	1c	0	2	+	+	1	Ductal	1	3	CI	cautionary	65
5	IN	10	71	0	25	2	close	3	0	+	1	Ductal	1	0	POSSIBLE	cautionary	38
6	IN	10	71	0	18	1c	0	2	+	+	1	Ductal	1	0	CI	cautionary	25
7	IN	06	70	0	8	1b	close	3	0	0	1	Ductal	2	1a	CI	unsuitable	64
8	OUT	10	69	0	15	1c	close	2	0	+	1	Lobular	1	0	POSSIBLE	cautionary	8
9	IN	06	67	0	13	1c	0	2	0	+	1	lobular	1	0	POSSIBLE	suitable	64
10	IN	08	67	0	7	1b	+	3	+	+	X	Ductal	2	0	CI	unsuitable	40
11	IN/OUT	08	66	0	22	2	0	2	0	+	1	Ductal	1	0	GOOD	Cautionary	66
12	IN	07	66	0	22	2	0	2	0	+	1	Ductal	1	0	GOOD	Cautionary	64
13	IN	08	65	0	6	1b	0	2	0	+	1	Ductal	1	0	GOOD	suitable	38
14	OUT	06	65	+	30	2	0	3	0	0	1	Ductal	1	0	GOOD	unsuitable	38
15	IN	06	64	0	18	1c	0	2	0	+	1	Ductal	1	2a	CI	unsuitable	81

- CI per GEC-ESTRO : 24 pz/45 (=53,3%)
- Insuitable per ASTRO : 25 pz /45 (=55.6%)
- CI/Insuitable per entrambi : 18pz/45 (=40%)

Dal 2010: Selezione più stretta !!

Dimensione del nodulo	<2cm	> 2cm	p
2006-2009 (439)	77,2% (339)	22,8% (100)	<0,0001
2010-2013 (248)	91,1% (226)	8,9% (22)	

Componente IS	<25%	>25%	p
2006-2009 (439)	91,3% (401)	8,7% (38)	0,04
2010-2013 (248)	95,2% (236)	4,8% (12)	

pN	pN0-1	pN2-3	p
2006-2009 (439)	93,4% (410)	6,6% (29)	<0,0001
2010-2013 (248)	98,0% (242)	2,0% (5)	

Focalità	Mono	Multi	p
2006-2009 (439)	89,3% (392)	10,7% (47)	<0,0001
2010-2013 (248)	99,6 % (247)	0,4% (1)	

Conclusioni

- Conferma risultati accettabili in termini di efficacia e di tossicità, ma revisione dei criteri di inclusione per la selezione dei pazienti → miglioramento outcomes ?
- Definizione dei criteri di inclusione :
 - **Buone Candidate** : ≥ 60 aa, dimensione del T ≤ 20 mm, monofocalità, Grado I/II, assenza di componente IS alla Core-Biopsy, Ki67 $< 20\%$, cNO



Grazie della



vostra attenzione