

# Partial Breast Irradiation: Quali modalità di trattamento? In quali pazienti?

Laura Sarno

SC Radioterapia

Azienda Ospedaliera Ca' Granda - Milano

# Sommario

- BRT interstiziale
- BRT con *Mammosite*
- IORT con elettroni
- IORT con fotoni a bassa energia

# Partial Breast Irradiation

Tecnica radioterapica che continua a guadagnare consenso rispetto alla WBI perché si pone come obiettivo:

- Riduzione della tossicità ai tessuti normali grazie alla riduzione del target volume
- Riduzione del tempo di trattamento con un impatto favorevole sulla *compliance* delle pazienti e sui costi

# Razionale

- L'85% delle recidive dopo *lumpectomy* avviene nel o vicino al letto tumorale
- L'incidenza di recidive in aree lontane dal letto tumorale accade raramente (3-4%) e questo giustifica il non trattamento del tessuto mammario restante
- Lo sviluppo di nuovi tumori nella mammella omolaterale, lontano dalla lesione primitiva, è simile a quello osservato nella mammella controlaterale

# Selezione delle pazienti

- Le pazienti considerate “adeguate” sono quelle a basso rischio di malattia microscopica peritumorale
- Studi patologici, anche considerando tumori di piccole dimensioni ( $\leq 2$  cm), hanno trovato foci maligni in più del 40% e del 10% dei casi alla distanza di  $> 2$  cm e  $> 4$  cm, rispettivamente, dal tumore primitivo (*Holland 1985, Vaidya 1996*)
- Altri studi hanno indicato che in oltre il 90% dei casi la malattia residua era limitata a 10 mm dal margine tumorale (*Vicini 2004*)

# Target volume

- Il *target volume* varia a seconda della tecnica impiegata:
  - intra-operatoria in una singola frazione con elettroni o raggi x di bassa energia
  - peri/post-operatoria con brachiterapia interstiziale, intracavitaria con *Mammosite* o con 3D-CRT

# Razionale radiobiologico (1/3)

Deriva da studi sulla recidiva e sulla tossicità entro trial clinici, che hanno impiegato diversi schemi di trattamento come:

- *EORTC-boost*: ha dimostrato che alte dosi al letto tumorale riducono il tasso di recidiva locale al costo di alti tassi di fibrosi
- *START A*: ha evidenziato che per un aumento di 2 Gy il guadagno nel controllo locale è di 0.2% con un incremento della tossicità

# Razionale radiobiologico (2/3)

Altri studi hanno considerato schemi di trattamento non convenzionali per la WBI quali:

- START A: 2236 pazienti randomizzate secondo 3 schemi:
  - 50 Gy in 25 fr
  - 41.6 Gy in 13 fr
  - 39 Gy in 13 fr

Il controllo locale non era significativamente diverso dal gruppo di controllo, anche se si è osservato un tasso di recidiva lievemente più alto con 39 Gy rispetto ai 41.6 Gy

- Whelan: 1200 pazienti secondo 2 schemi:
  - 50 Gy in 25 fr
  - 42.56 Gy in 16 frottenendo quasi un identico controllo locale



# Razionale radiobiologico (3/3)

In questi studi il rapporto  $\alpha/\beta$  stimato è basso (circa 3 Gy). Questo significa che piccoli cambiamenti nella dose frazione possono produrre conseguenze più ampie negli effetti della radioterapia sulla mammella

# Efficacia biologica relativa

- Altro fattore rilevante è RBE dei fotoni a bassa energia impiegati nella tecnica intraoperatoria
- TARGIT: RBE è stata stimata pari a 1.5 alla profondità di 10 mm e 2 a 25 mm, posto  $\alpha/\beta$  di 10 Gy per cellule tumorali
- Questa stima può aumentare la probabilità del controllo locale e compensare la dose totale più bassa

# Brachiterapia interstiziale (1/2)

- Tecnica impiegata da più tempo, con un lungo follow-up
- Il volume di trattamento è la cavità tumorale con 1-2 cm di margine
- La dose è conformata su questo volume e può essere erogata usando tecniche LDR per 4-5 giorni o HDR 2 volte/gg per 4-5 giorni
- 34 Gy in 10 fr biquotidiane (45 Gy in 4-5gg - LDR)
- L'elevato numero di cateteri nell'impianto interstiziale consente un maggior controllo della dose a cute e parete toracica
- La dose al tumore è più omogenea con hot spot più piccoli

# Brachiterapia interstiziale (2/2)

- Richiede alti livelli di abilità e di formazione e può essere operatore – dipendente
- Il posizionamento dei cateteri può richiedere una seconda anestesia

# BRT con *Mammosite* (1/7)

- Nasce per ottenere una brachiterapia più accessibile e riproducibile
- Il dispositivo consiste di un palloncino di silicone connesso a un catetere di 15 cm a doppio canale, posto nella cavità chirurgica, subito o dopo la diagnosi istologica
- Un canale serve per l'insufflazione e uno per il passaggio della sorgente di Ir 192
- 34 Gy in 10 fr biquotidiane. Il CTV è definito dalla cavità chirurgica + 1cm

# BRT con *Mammosite* (2/7)

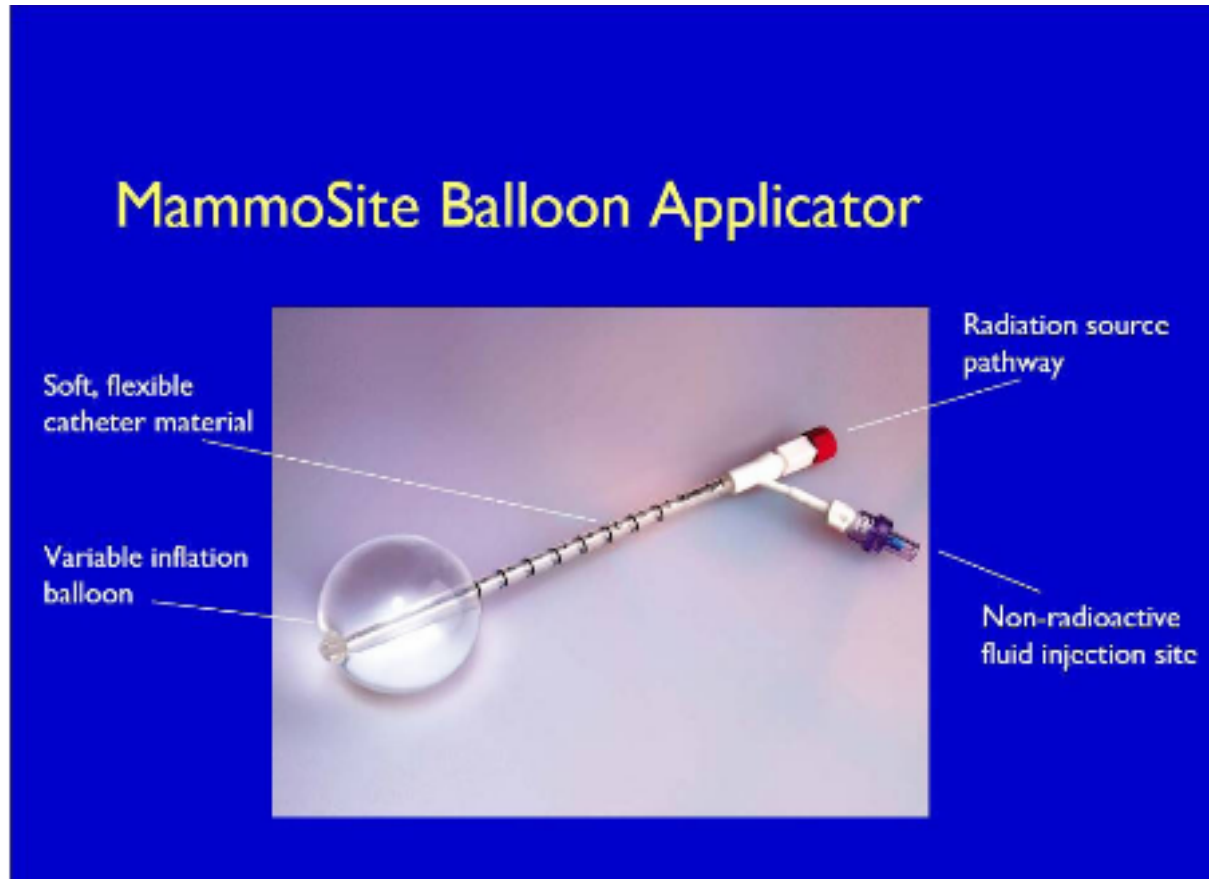
Questo approccio dipende:

- dalle dimensioni della mammella: rischio di maggior dolore e tossicità con l'inserzione del catetere per quelle più piccole
- dalla sede del T: per il problema distanza cute-cavità

# BRT con *Mammosite* (3/7)

- Tecnica con singolo catetere, che non permette di conformare la dose secondo le irregolarità della cavità chirurgica, né di ottimizzarla e evitare cute e parete toracica senza compromettere la copertura del CTV
- Questo problema potrebbe essere superato con l'impiego di un catetere con canali multipli

# BRT con *Mammosite* (4/7)





# BRT con *Mammosite* (5/7)



**Figure 3** The MammoSite Multilumen System (courtesy of Hologic, Marlborough).

# BRT con *Mammosite* (6/7)

La qualità dell'impianto è determinata da alcuni parametri:

- La *conformità* del palloncino alla cavità chirurgica, che è valutata dalla quantità di volume del PTV. (Meno del 10% del PTV deve essere composto da aria o sieroma)
- La *distanza* della superficie del palloncino da quella cutanea, per cui: maggiore la distanza, migliore il risultato cosmetico. Si raccomanda una soglia di almeno 7 mm (la distanza minima è 5 mm)
- La *simmetria* del palloncino rispetto al catetere centrale (necessaria per un'adeguata dosimetria)

# BRT con *Mammosite* (7/7)

**Table 2 Results of some of the recent clinical experience with Mammosite Brachytherapy System with more than a year follow up**

Author	No of cases	Median follow up interval (months)	IBF	Good/Excellent cosmesis
Beritez et al.[73]	43	65	0%	81.3%
Niehoff et al [69]	11	20	0%	n/a
Patel et al.[75]	26	48.5	0%	n/a
Vicini et al.[71]	1440	30	1.6%	95%
Chen et al.[76]	70	26.1	5.7%	n/a
Belkacemi et al. [77]	25	13	0%	84%
Voth et al.[78]	55	24	3.6%	n/a
Dragun et al. [70]	90	24	2.2%	90%
Vicini et al.[79]	1440	60	2.6%	90.6%
Jeruss et al. [74]	194 <sup>§</sup>	54.4	3.1%	92%

n/a data not available, IBF = ipsilateral breast failure, § these are ductal carcinoma in situ (DCIS) patients recruited in the American Society of Breast Surgeons APBI registry trial.

# Altri dispositivi con palloncino

- Axxent Elettronic Brachytherapy (EB)
- Contura

# EB

- E' un catetere a palloncino inserito nella cavità chirurgica
- Ha un lume centrale per il passaggio della sorgente e altre due porte per insufflazione e per drenare aria o fluidi
- E' ricoperto da materiale radioluciente visibile alla TC
- Impiega una sorgente a raggi-x di 50 KV anziché Ir 192
- Possiede un'unità portatile di controllo, dotata di schermo digitale per inserire i dati e monitorare il trattamento
- La non necessità di una camera schermata e di un'unità HDR può consentirne un uso più ampio, soprattutto per le pazienti non vicine a un centro con HDR
- Esiste scarsa esperienza clinica con questo dispositivo: non sono disponibili pertanto chiare raccomandazioni

# Contura

- E' un catetere a palloncino con canali multipli per il passaggio di Ir 192 (uno centrale e quattro periferici)
- Ciò permette di aumentare la dose al letto tumorale e di ridurla ai tessuti normali
- Ha anch'esso una porta per rimuovere aria o fluidi e migliorare la conformità del palloncino alla cavità chirurgica

# Dispositivi ibridi

Sono di 2 tipi, sviluppati per coniugare i vantaggi della versatilità e conformità dosimetrica della BRT interstiziale con la convenienza del dispositivo a singolo catetere:

- SAVI: ha una struttura centrale circondata da 6-8 o 10 strutture periferiche, che possono essere caricate diversamente con la sorgente HDR
- Clear-Path (CP): consiste di 6 cateteri espandibili, che circondano un catetere centrale per il passaggio di Ir 192

# IORT con fasci di elettroni (1/4)

- Singola dose di 21 Gy direttamente sul letto tumorale (vantaggio: è somministrata prima che le cellule tumorali possano proliferare)
- I tessuti durante l'intervento possono essere più sensibili all'azione delle radiazioni per la ricca vascolarizzazione (effetto ossigeno)



# IORT con fasci di elettroni (2/4)

- Riduce gli effetti collaterali (poiché cute e sottocute sono dislocate) e riduce la dose a cuore e polmone
- Elimina il rischio che la paziente non completi la RT e permette di non ritardare CT o OT
- Riduce il rischio di *geographical miss* dovuti ai movimenti delle pazienti

# IORT con fasci di elettroni (3/4)

- La dose può essere somministrata accuratamente e rapidamente, ma ci possono essere errori dovuti allo scarso allineamento tra superficie della cavità chirurgica e applicatore
- Al ridotto tempo macchina per paziente, fisico e medico si contrappone un relativo aumento dei tempi della sala operatoria e il costo delle apparecchiature

# IORT con fasci di elettroni (4/4)

- La non disponibilità dell'esame istopatologico è la maggiore criticità
- E' stata sviluppata una sonda portatile per rilevare i margini positivi, che potrebbe aiutare a ridurre le ri-escissioni

# IORT a raggi x (1/3)

- E' un sistema composto da una sorgente a raggi x a bassa energia combinata con uno stativo mobile, una consolle computerizzata e un *controller*
- La sorgente ha una sonda di 10 cm con diametro di 3.2 mm e diversi applicatori (diametro da 1.5 a 5 cm)

# IORT a raggi x (2/3)

- Il sistema produce raggi x a bassa energia con rapida caduta della dose nei tessuti, garantendo minima esposizione dei tessuti circostanti e anche di cuore e polmone
- 20 Gy alla superficie dell'applicatore corrispondono a 7-5 Gy a 1 cm dallo stesso, erogati in 25-35 minuti

# IORT a raggi x (3/3)

- Il lungo tempo di trattamento può avere un alto indice terapeutico per la minore capacità delle cellule tumorali di riparare il DNA danneggiato

# *Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial*

- 1305 pazienti randomizzate, in 2 gruppi dal 2000 al 2007 :
  - 654 WBI
  - 651 IORT
- 21 Gy all'isodose del 90% al letto tumorale, 50 Gy in 25 fr + boost di 10 Gy in 5
- Ln sentinella + → dissezione ascellare > 4 Ln ascellari + → 50 Gy in 25 fr

# ELIOT: risultati (1/4)

	External radiotherapy (n=654)		Intraoperative radiotherapy with electrons (n=651)		Log-rank p value
	Number	5-year event rate (95% CI)	Number	5-year event rate (95% CI)	
Ipsilateral breast tumour recurrence	4	0.4% (0.0-1.0)	35	4.4% (2.7-6.1)	<0.0001
Local relapse	4	0.4% (0.0-1.0)	21	2.5% (1.2-3.8)	0.0003
New ipsilateral breast tumour	0	0	14	1.9% (0.8-3.1)	0.0001
Axillary or other regional lymph node metastasis	2	0.3% (0.0-0.8)	9	1.0% (0.2-1.9)	0.03
Locoregional tumour recurrence	6	0.8% (0.0-1.5)	44	5.4% (3.5-7.2)	<0.0001
Contralateral breast tumour	13	1.7% (0.6-2.7)	8	1.1% (0.2-2.1)	0.34
Distant metastasis*	35	4.8% (3.1-6.5)	33	5.1% (3.3-6.9)	0.94
Other primary cancer	22	3.2% (1.8-4.7)	20	2.5% (1.2-3.8)	0.88
Death as first event	7	0.9% (0.1-1.7)	8	1.0% (0.1-2.0)	0.69
Total deaths	31	3.1% (1.7-4.5)	34	3.2% (1.7-4.7)	0.59
Breast cancer	20	2.0% (0.9-3.2)	23	2.1% (0.9-3.3)	0.56
Other cause	11	1.1% (0.2-2.0)	11	1.1% (0.2-2.0)	0.93

Person-years until last visit 3920 for external radiotherapy, 3716 for intraoperative radiotherapy with electrons. Person years until last contact 4107 for external radiotherapy, 3997 for intraoperative radiotherapy with electrons. \*As first or secondary event (including four diagnosed at the time of surgery, all in the intraoperative radiotherapy group).

**Table 2:** Events identified during follow-up according to allocated group (intention-to-treat population)



# ELIOT risultati (2/4)

- Gruppo IORT: 35 IBRT (21 recidive vere + 14 nuovi tumori) (limite prefissato:7.5%)
- OS è la stessa tra i 2 gruppi
- Le 4 pazienti con IBRT dopo EBRT erano:  
Rec + (1), ki67 > 20%(2), Ln + alla  
chirurgia (2)

# ELIOT risultati (3/4)

- I fattori associati a IBRT nel gruppo IORT:  
Tumori > 2 cm, 4 o più Ln +, G3, RE neg.,  
tripli neg.
- IBRT = 11.3% in 199 pazienti (almeno un  
fattore di rischio)
- IBRT = 1.5% in 452 pazienti

# ELIOT risultati (4/4)

I dati sugli effetti collaterali:

- Non sono disponibili per tutte le pazienti (solo per 464-IORT, 412-EBRT)
- Sono quasi tutti a favore del gruppo IORT (eritema, iperpigmentazione, secchezza, prurito = 0 casi) tranne che per la necrosi
- 42 pazienti con fibrosi polmonare (4 gruppo IORT e 38 EBRT): 1 G3 (EBRT), 15 G2 (3 IORT), 26 G1 (1 IORT)

# ELIOT conclusioni (1/2)

- Tasso di recidiva maggiore nelle pazienti sottoposte a IORT, ma più bassa di quella predetta (7.5%) e della letteratura
- OS è la stessa
- Minori effetti collaterali cutanei



- Migliore qualità della EBRT spiega il basso tasso di recidiva (0.4%)

# ELIOT conclusioni (2/2)

- Le seguenti caratteristiche sembrano associate ad un maggiore rischio di recidiva: T > 2 cm, G3,  $\geq 4$  Ln +, triplo negativo
- La IORT con elettroni dovrebbe essere riservata a pazienti ben identificate
- La diagnosi isto-patologica non è sempre disponibile
- La IORT potrebbe essere considerata un boost seguito da EBRT nei casi più a rischio

*Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial*

- Pazienti di età  $\geq 45$ , con CDI, unifocale, randomizzate a ricevere radioterapia intraoperatoria, *risk-adapted*, con singola dose di raggi x o EBRT
- L'approccio *risk-adapted* prevede l'aggiunta di EBRT al TARGIT se la diagnosi isto-patologica finale documenta:
  - Margini  $< 1$  mm
  - Estesa componente in situ
  - CLI

# TARGIT (1/2)

- 3451 pazienti reclutate da 33 centri (1721 TARGIT, 1730 EBRT)
- 20 Gy alla superficie del letto tumorale in 20-45 minuti tramite il dispositivo *Intrabeam*
- Il trattamento è stato effettuato o contemporaneamente alla *lumpectomy* (*prepathology*) o dopo (*post-pathology*)

# TARGIT (2/2)

- Sono soprattutto pazienti con tumori piccoli e con buona prognosi (87% < 2cm, 85% G1-G2, 84% Ln -, 93% RE +)
- Il follow-up mediano delle 3451 pazienti è di 2.5 anni



# TARGIT: risultati a 5 anni (1/3)

	Events; 5-year cumulative risk(95%CI)		Absolute difference*
	TARGIT	EBRT	
<b>All patients</b>			
Local recurrence (n=3375)	23; 3.3% (2.1-5.1)	11; 1.3% (0.7-2.5)	12 (2.0%)
Any other recurrence (n=3375)	46; 4.9% (3.5-6.9)	37; 4.4% (3.0-6.4)	9 (0.5%)
Death (n=3451)	37; 3.9% (2.7-5.8)	51; 5.3% (3.9-7.3)	-14 (-1.4%)
<b>Prepathology†</b>			
Local recurrence (n=2234)	10; 2.1% (1.1-4.2)	6; 1.1% (0.5-2.5)	4 (1.0%)
Any other recurrence (n=2234)	29; 4.8% (3.1-7.3)	25; 4.7% (3.0-7.4)	4 (0.1%)
Death (n=2298)	29; 4.6% (1.8-6.0)	42; 6.9% (4.3-9.6)	-13 (-2.3%)
<b>Postpathology‡</b>			
Local recurrence (n=1141)	13; 5.4% (3.0-9.7)	5; 1.7% (0.6-4.9)	8 (3.7%)
Any other recurrence (n=1141)	17; 5.2% (3.0-8.8)	12; 3.7% (1.9-7.0)	5 (1.5%)
Death (n=1153)	8; 2.8% (1.3-5.9)	9; 2.3% (1.0-5.2)	-1 (0.5%)

TARGIT=targeted intraoperative radiotherapy. EBRT=external beam radiotherapy. \*In Kaplan-Meier point estimate at 5 years (TARGIT minus EBRT). †TARGIT given at same time as lumpectomy. ‡TARGIT given after lumpectomy, as separate procedure.

**Table 1: Results of primary (local recurrence in the conserved breast), secondary (death), and exploratory (any other recurrence) outcomes for all patients and the two strata as pertaining of randomisation and delivery of TARGIT**

# TARGIT: risultati a 5 anni (2/3)

- Rischio di recidiva per TARGIT è 3.3% vs 1.3% per EBRT
- Nel TARGIT si osservano meno morti per cause cardiovascolari o altri tumori (3.9% vs 5.3%)
- Nello strato *prepathology* si ha lo stesso rischio di ricaduta (2.1% vs 1.1%)
- Nello strato *postpathology* si ha un maggior tasso di recidiva (5.4% vs 1.7%)

# TARGIT: conclusioni (1/2)

- Il rischio di recidiva a 5 anni con TARGIT non è inferiore a quello con EBRT quando le pazienti si analizzano insieme
- L'analisi dei 2 strati conferma la non inferiorità quando il trattamento è contemporaneo alla *lumpectomy* (non vale per il *postpathology*)
- Complessivamente stessa mortalità ma meno morti nel TARGIT per altre cause
- Stesse complicanze relative alla ferita ma meno G3 o G4 nel TARGIT

# TARGIT: conclusioni (2/2)

- L'analisi suggerisce che il TARGIT è efficace nel ridurre il rischio di recidiva quando è contemporaneo alla *lumpectomy* (tessuti vascolarizzati, dose adeguata ad un piccolo volume, riparazione dei tessuti normali)
- Questo approccio potrebbe essere un'opzione di trattamento valida per pazienti ben selezionate