

ATTUALITÀ IN SENOLOGIA - AIS FIRENZE

dovrebbe

“DO NOT” – Tutto quello che non si ~~deve~~ fare  
RADIOTERAPIA

dovrebbe

# “DO NOT TIPS” : Tutto quello che non si ~~deve~~ fare in Radioterapia

F. Bertoni, B. Meduri<sup>o</sup>

o UOC di Radioterapia - AOU Policlinico of Modena

Intervento condiviso con:

Paolo Antognoni, Cynthia Aristei, Elisa D'Angelo, Daniela Doino, Patrizia Giacobazzi,  
Marina Guenzi, Fausto Stucchi  
(*Bologna , 19 Febbraio 2016*)



# DO NOT .....

- **Generali su:**

- problematiche gestionali e organizzative (3)
- indicazioni cliniche e prescrizioni (4)

- **Specifici Tecnici su:**

- pianificazione e definizione volumi (2)
- metodiche e frazionamenti (2)

# Take Home messages GENERALI:

## GESTIONALI – ORGANIZZATIVI

### DO NOT .....

- 1. Operare prescrizioni senza valutarne l'appropriatezza nelle sue diverse declinazioni**
2. Confondere i PDTA con le Unità mammarie multidisciplinari/Centri Senologici/Breast Unit
3. Operare disgiunti da Team Multidisciplinari dedicati

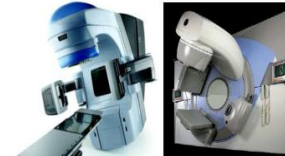
## APPROPRIATEZZA:

*“fare la cosa giusta, al momento giusto, alla persona giusta, nel modo giusto e al costo giusto”.*

*...a cosa serve ?*

*....ottimizzare l'utilizzo delle risorse  
per migliorare il livello di salute  
sia del singolo sia della popolazione.*

# RT: documenti generali Nazionali



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA

L'APPROPRIATEZZA IN RADIOTERAPIA ONCOLOGICA:  
INDICAZIONI E CONSIDERAZIONI  
DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI RADIOTERAPIA  
ONCOLOGICA (AIRO)

.....la riduzione della spesa sanitaria comporta in ogni caso la necessità di operare scelte efficaci, che riescano cioè a **garantire adeguati livelli essenziali di assistenza (LEA), sacrificando modalità diagnostiche e terapeutiche di dubbia o limitata efficacia**

*(IMRT – VMAT – IGRT – RT Stereotassica body/brain – Adroterapia)*

Versione 01.2012

# AIRO: documento su Appropriatelyzza

Versione 01.2012

- **APPROPRIATEZZA CLINICA O SPECIFICA:** una prestazione viene considerata appropriata da un punto di vista clinico quando è efficace, indicata per il paziente che la riceve e produce benefici superiori ai possibili effetti negativi.
- **APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA:** può essere considerata un aspetto di appropriatelyzza clinica ed è legata al comportamento del clinico e alla scelta di esami diagnostico-strumentale; è legata alla scelta di farmaci e procedure che reagiscono alle caratteristiche del paziente.
- **APPROPRIATEZZA ORGANIZZATIVA:** una prestazione viene considerata appropriata da un punto di vista organizzativo quando la prestazione più efficace, più sicura, più gradita e meno costosa viene erogata nel miglior contesto possibile.
- **APPROPRIATEZZA ETICA:** una prestazione viene considerata eticamente appropriata quando viene in debito conto l'aspetto umano e deontologico del rapporto medico-paziente e le conseguenze del gesto tecnico e professionale nella situazione data e la sostenibilità scientifica delle proprie decisioni.
- **APPROPRIATEZZA TECNICA:** l'appropriatelyzza tecnica si occupa di valutare sia la **adeguatezza della tecnologia medica, sia la corretta tecnica, tenendo conto di principi quali la sicurezza, la efficacia, il costo, il rapporto costo-beneficio e le implicazioni di tipo etico e di tipo legale.**

## 2° Take home message

# Non confondere i PDTA

...per le neoplasie mammarie... **con...**

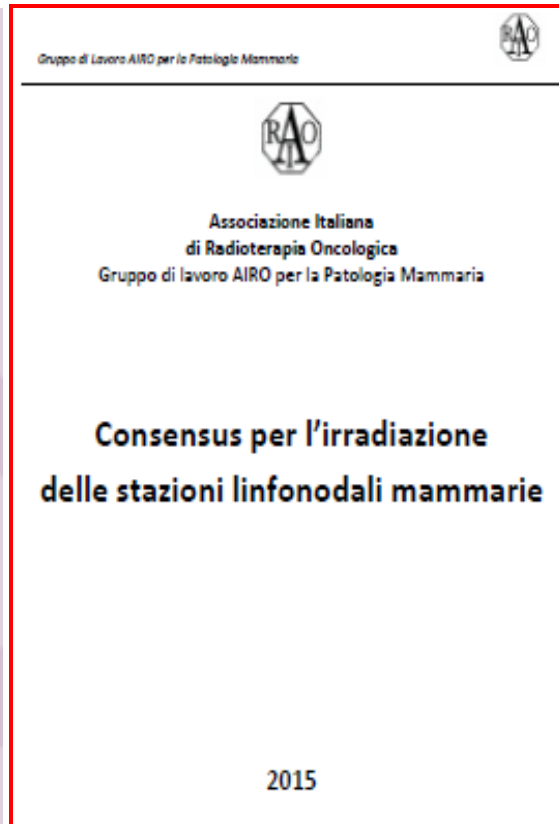
**Breast Unit ?**

**Centro Senologico ?**

**Unità mammarie multidisciplinari ?**

...per i PDTA non ci sono sostanzialmente problemi....

# LG con indicazioni convergenti ...Nazionali e Internazionali....



**AIRO 2013- 2015**  
**ESMO 2013**  
**DEGRO 2014**  
**AIOM 2015**  
**NCCN 2016**



# 3° Take Home message

**Non operare disgiunti da Team  
Multi-disciplinari**

**.... La Breast Unit.....  
può essere una risposta**

**Breast Unit ?  
Centro Senologico ?  
Unità mammarie multidisciplinari ?**

**....ma dobbiamo conoscere bene il nostro ruolo nel contesto....**

# Team Multi-disciplinari e Centri di senologia

(Documenti di riferimento)

## GENERALI su Team Multi-disciplinari

Communication from the Commission on Action Against Cancer: European Partnership. COM; 2009

Joint action European partnership for action against cancer. Ann Public Health 2012

EPAAC consensus group. Policy statement on multidisciplinary cancer care. Eur J Cancer 2014.

... ma esistono problemi normativi e organizzativi da non sottovalutare....

## SPECIFICI per Breast Unit

EUSOMA (the European Society of Breast Cancer Specialists)

EUSOMA: The requirements of a specialist Breast Unit. Eur J Cancer 2000

Guideline: The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. Eur J Cancer 2002

The requirements of a specialist Breast Centre. Eur J Cancer 2013

... RETI dei Centri di Senologia ??? ...

# Reti dei centri di senologia: requisiti quali-quantitativi

- **RETE** si intende il sistema di relazioni tra le Strutture di senologia, finalizzato a governare lo sviluppo dei servizi complessivamente offerti a livello regionale e lo sviluppo di uno specifico servizio offerto a livello di bacino di utenti di Azienda/USL o interaziendale

## **Bacino Utenza:**

- **1 centro di senologia ogni 250000 abitanti**
- **1 centro di screening ogni 200000-500000 abitanti**

professionisti dedicati e con esperienza specifica in ambito senologico.

**La rete rende il sistema capace di intercettare integralmente la domanda, promuovere la continuità di cura e favorire le sinergie di percorso.**

# EUSOMA e RT: 2000 - 2013

## The requirements of a specialist Breast Unit

R. Blamey L. Cataliotti

### 5.2.5 Breast Oncologists

(a) A nominated radiation oncologist must arrange the appropriate delivery of radiotherapy<sup>(16)</sup>. He/she must hold advanced disease clinics with other members of the breast team at the Breast Unit and must take part in the case management and audit meetings of the Unit.

(b) In some countries, Clinical Oncologists carry out both radiation therapy and prescribe the chemotherapy. In centres in which a Medical Oncologist gives the chemotherapy he/she should be a member of the core team and take a full part in case management and audit meetings.

European Journal of Cancer (2000);36:2288-2293



### The requirements of a specialist Breast Centre

- **Core team:** Breast Radiology, Breast surgery and reconstructive surgery (oncoplastic surgery), Breast pathology, Breast medical oncology, Breast radiation oncology, Breast care nursing
- **Other services and non-core team members:** Clinics, Clinical genetics clinic...

European Journal of Cancer (2013) 49, 3579–3587

## 4.5. Breast radiation oncology

The Breast Centre

### **Almeno 2 radioterapisti**

**specialisti dedicati (40% del tempo lavorativo dedicato )**

- 2 LINAC / 1 Simulatore / 1TPS con planning 3D
- Programma interno di QA per l'intero processo radioterapico e rispetto delle direttive nazionali
- PDT: preferibilmente 3D (DVH, Vincoli di dose cuore – polmoni)


**Raccomandata esperienza in IMRT; PBI; RT con controllo respiro ; Brachi-3D**

**Se il Centro di Senologia non dispone di Unità di Radioterapia oncologica in Azienda devono essere previsti accordi con altra Struttura radioterapica con un loro radioterapista che partecipa ai meeting**

...Sancisce l'intesa con n°3 punti e 1 allegato come parte integrante

tra il Governo  
modalità orga  
presente atto, n

- 1. le F  
Alleg  
tecni
- 2. per as  
stipula  
salute  
Servizi

  
*Presidenza del Consiglio dei Ministri*  
CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E DI BOLZANO

3. dall'attuazione della presente Intesa non devono derivare nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica e le attività previste dalla presente Intesa devono essere realizzate con le risorse umane, strumentali e finanziarie già previste dalla normativa vigente.

IL SEGRETARIO  
Antonio Maddaleno

IL PRESIDENTE  
Maria Carmela Lanzetta

le  
al

..... esistono già differenze notevoli fra le diverse regioni .....



## Regione Lombardia LA GIUNTA

---

DELIBERAZIONE N° IX / 4882

Seduta del 21/02/2013

---

### **Rete regionale dei Centri di senologia – Breast Units Network**

Il Centro di senologia (Breast Unit - BU) rappresenta un modello di assistenza specializzato nella diagnosi e cura del carcinoma mammario, dove la gestione del percorso della paziente è affidato ad un gruppo di esperti dedicati e con uno specifico training senologico.

## **Le Reti come articolazione specialistica della ROL**

### **Rete regionale dei Centri di senologia**

Le BU sono organizzate in rete come articolazione specialistica della Rete Oncologica Lombarda (ROL) all'interno dei Dipartimenti Interaziendali Provinciali Oncologici (DIPO), dove costituiscono il momento essenziale di integrazione organizzativo e professionale per la gestione della patologia neoplastica mammaria a livello territoriale. Il DIPO promuove e supporta il percorso di sviluppo e di monitoraggio delle attività delle BU sul territorio di competenza. Il necessario coordinamento a livello regionale è svolto all'interno della Commissione Oncologica Regionale.



## “Breast unit” e Radioterapia

La BU deve avere un Centro di Radioterapia di riferimento. Se la struttura di ricovero e cura dove si costituisce la BU non possiede un Centro di Radioterapia è necessario che si convenzioni con un Ente sede di Centro di Radioterapia. Un Centro di Radioterapia può essere di riferimento per più Breast Unit e gestisce un numero di casi annui in linea con quanto previsto dalle indicazioni Eusoma per la formulazione delle indicazioni ai trattamenti radianti e della loro integrazione con gli altri tempi terapeutici oncologici e ricostruttivi.

Ogni Centro di Radioterapia afferente ad una o più Breast Unit identifica fra i propri dirigenti un Radioterapista Oncologo esperto nei trattamenti convenzionali e innovativi dei tumori della mammella e nella gestione dei loro effetti collaterali. Il professionista si configura come il Referente della Radioterapia, è corresponsabile dell'aggiornamento del PDTA, e partecipa alle riunioni cliniche e/o programmatiche della Breast Unit. Il radioterapista ha formazione specifica ed è dedicato con almeno il 30% della sua attività alla patologia mammaria.

Le risorse strumentali del Centro di Radioterapia afferente alla Breast Unit sono indicativamente almeno:

- 1) due unità di trattamento di megavoltaggio,
- 2) TC e simulatore (preferibilmente un TC simulatore),
- 3) sistemi idonei di posizionamento e garanzia della ripetibilità,
- 4) un sistema di pianificazione 3D,
- 5) un sistema di *recording* e *reporting* dei trattamenti radianti effettuati,
- 6) un sistema di verifica del posizionamento mediante acquisizione di immagini in corso di trattamento.





## Le Breast Unit sono unità

### Caratteristiche delle BU

Le BU si caratterizzano per  
organizz

**Chirurgo senologo, radiologo, oncologo medico, patologo e infermieri del CoreTeam devono svolgere la propria attività all'interno della Struttura sanitaria ove è costituita e opera la BU.**

**Le altre risorse professionali, tecnologiche e i servizi possono essere disponibili in Presidi diversi della stessa Azienda o attraverso la stipula di specifici accordi e convenzioni con altro Ente.**

- ... di case management: 2 professionisti dedicati;
- ... rapista con formazione specifica anche in convenzione con altro Ente;
- Medico Nucleare: anche in convenzione con altro Ente;
- Chirurgo plastico: almeno 1 professionista, anche in convenzione con altro Ente;

**Professionisti in consulenza:** Psicologo clinico, Fisiatra, Genetista;

# Requisiti per l'accreditamento di Programmi di screening per la prevenzione/diagnosi precoce dei tumori del colon-retto, della cervice uterina e della mammella

## Piano Terapeutico

Tutti i casi con indicazione terapeutica devono essere inseriti nel percorso diagnostico-terapeutico assistenziale e discussi in modo sistematico dal Gruppo multidisciplinare che deve prevedere almeno il radiologo, l'anatomo-patologo, il chirurgo, (possibilmente la disponibilità di un chirurgo plastico), l'oncologo, il radioterapista e il case manager tecnico/infermieristico.

Nell'ambito del programma devono essere previste procedure di accesso alle strutture che afferiscono al percorso diagnostico-terapeutico.

## Trattamento Radioterapico

### Clinical Competence e Formazione

#### Radioterapisti operanti per i programmi di screening

devono:

- avere specifica formazione scientifica che preveda:
  - la conoscenza dei documenti di consenso e delle linee guida internazionali e nazionali
  - la partecipazione a programmi di formazione continua specifici sull'argomento.
- dedicare almeno il 30% del proprio tempo lavorativo alla patologia mammaria.
- partecipare alle riunioni multidisciplinari

# Requisiti per l'accREDITamento di Programmi di screening per la prevenzione/diagnosi precoce dei tumori del colon-retto, della cervice uterina e della mammella

## Trattamento Radioterapico

### Requisiti tecnologici (vedi documento di accreditamento delle strutture di Radioterapia)

la struttura deve essere dotata di:

- Almeno due acceleratori lineari dotati di energia > 4 MV, collimatore multilamellare;
- Idonei presidi per l'immobilizzazione del paziente
- TC simulatore oppure TC dedicata (o accesso concordato ad una TC) + simulatore digitalizzato
- Rete informatica di trasferimento immagini tra TC ed il Sistema di Pianificazione del Trattamento (TPS)
- TPS 3D per la determinazione dei volumi di interesse per la pianificazione del trattamento radiante secondo il rapporto ICRU 50/62;
- Dispositivo elettronico per l'acquisizione di immagini digitali dal fascio dell'acceleratore Lineare
- sistema informatizzato di verifica e controllo del trattamento

La prescrizione del trattamento radiante deve essere effettuata secondo i criteri e le raccomandazioni internazionali e nazionali (Rapporto ICRU 50/62, rapporto ISTISAN 96/39 "Assicurazione di Qualità in Radioterapia", raccomandazioni contenute nel rapporto finale del Consensus Meeting EORTC-EUSOMA

**Requisiti per l'accreditamento di Programmi di screening per la prevenzione/diagnosi precoce dei tumori del colon-retto, della cervice uterina e della mammella**

**Trattamento Radioterapico: requisiti organizzativi  
...deve...**

- la unità di radioterapia deve partecipare ad un percorso diagnostico-terapeutico strutturato, che comprenda la valutazione multidisciplinare delle pazienti
- i centri di radioterapia individuati devono identificare un radioterapista referente per lo screening senologico
- l'unità di radioterapia deve potersi avvalere della figura di case-manager prevista nel percorso oncologico
- l'unità di radioterapia deve potersi avvalere di una figura di psicologo e di un servizio di riabilitazione prevista nel percorso oncologico
- il centro di radioterapia deve partecipare alla raccolta dei dati richiesti dal programma di screening
- la unità di radioterapia deve partecipare al monitoraggio degli indicatori di qualità del trattamento individuati dal Programma Regionale
- deve essere implementato un programma di assicurazione di qualità che preveda l'esecuzione periodica di controlli della performance delle unità radianti in collaborazione con il Servizio di Fisica Medica
- deve essere implementato un programma di assicurazione di qualità per il monitoraggio dei principali processi clinico assistenziali.

Q.A.

# Take Home messages GENERALI:

## INDICAZIONI CLINICHE E PRESCRIZIONI

### DO NOT .....

1. Irradiare pazienti con marginari positivi senza aver escluso la possibilità di allargamento o richiedere allargamento in presenza di “marginari negativi” (assenza di cellule neoplastiche nelle sezioni chinate)
2. Irradiare le stazioni linfonodali nelle pazienti pN1mic o irradiare i linfonodi ascellari di 1-2 livello dopo ALD, se asportati
3. Omettere la RT adiuvante sulla mammella e linfonodi nei casi iniziali di Ca infiltrante con 1-2 linfonodi sentinella positivi mac, in particolare se non hanno eseguito svuotamento ascellare
4. Omettere indiscriminatamente la RT sulle stazioni linfonodali nelle pazienti N+(1-3) senza avere prima condiviso con la paziente rischi e benefici relativi



# SSO/ASTRO Guideline 2013

Clinical Investigation: Breast Cancer

## Society of Surgical Oncology—American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer

### 2. Negative margin widths

Negative margins (no ink on tumor) minimize the risk of IBTR. Wider margin widths do not significantly lower this risk. The routine practice to obtain negative margin widths wider than no ink on tumor is not indicated.

### 1. Positive margins

A positive margin, defined as ink on invasive cancer or ductal carcinoma in situ (DCIS), is associated with at least a 2-fold increase in IBTR. This increased risk in IBTR is not nullified by:

- a) Delivery of a boost dose of radiation
- b) Delivery of systemic therapy (endocrine therapy, chemotherapy, or biologic therapy), or
- c) Favorable biology

**Methods and Materials:** A multidisciplinary consensus panel used a meta-analysis of margin width and IBTR from a systematic review of 33 studies including 28,162 patients as the primary evidence base for consensus.

**Results:** Positive margins (ink on invasive carcinoma or ductal carcinoma in situ) are associated with a 2-fold increase in the risk of IBTR compared with negative margins. This increased risk is not mitigated by favorable biology, endocrine therapy, or a radiation boost. More widely clear margins than no ink on tumor do not significantly decrease the rate of IBTR compared with no ink on tumor. There is no evidence that more widely clear margins reduce IBTR for young patients or for

### 5. Radiation therapy delivery

The choice of WBRT delivery technique, fractionation, and boost dose should not be dependent on margin width.



# SENONETWORK 2013: Margini e RT

## – Margine indenne con distanza variabile dalla neoplasia

- Se la distanza del margine chirurgico dalla neoplasia viene ritenuta adeguata e comportante un rischio accettabile di recidiva, non è richiesto l'adeguamento della dose del boost ad una dose maggiore di **10 Gy** (o dose equivalente, nei trattamenti ipofrazionati).
- Se il rischio di recidiva viene considerato assimilabile a quello con margine positivo, l'approccio radioterapico consiste generalmente nel somministrare una dose più elevata del boost, con dosaggi variabili **tra 14 Gy e 20 Gy** (o dose equivalente, nei trattamenti ipofrazionati).
- Nei quadri considerati a basso rischio per l'assenza di fattori prognostici sfavorevoli **il boost potrebbe essere omesso**, in quanto la magnitudo del beneficio apportato si riduce **(in termini assoluti!!!)**.

- ## – Margine Positivo Multiplo: Il rischio di recidiva è considerato elevato e **deve sempre essere richiesta la re-escissione**. Quando non tecnicamente possibile un ulteriore intervento (o in caso di rifiuto della paziente) previa adeguata informazione del rapporto rischio/beneficio, la dose del boost viene aumentata, con dosi variabili, ma in genere **fino ad un massimo di 20 Gy** (o dose equivalente, nei trattamenti ipofrazionati). Dosi superiori potrebbero esporre la paziente ad un rischio eccessivo di effetti collaterali e di cosmesi scadente.

- ## – Margine Positivo Unico: possono essere presi in considerazione sia la re-scissione sia la radioterapia con dosaggio del boost aumentato, con **dosi variabili, ma in genere fino ad un massimo di 20 Gy** (o dose equivalente, nei trattamenti ipofrazionati). Questo è il caso in cui la presenza di altri fattori di rischio noti per recidiva locale può avere un peso nella strategia terapeutica, che deve derivare da una decisione multidisciplinare.

# Take Home messages GENERALI:

## INDICAZIONI CLINICHE E PRESCRIZIONI

### DO NOT .....

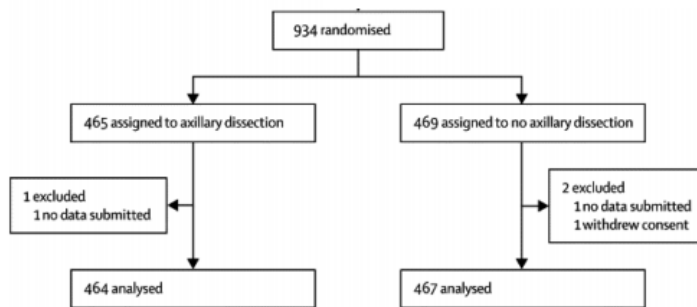
1. Irradiare pazienti con margini positivi senza aver escluso la possibilità di allargamento o richiedere allargamento in presenza di “margini negativi” (assenza di cellule neoplastiche nelle sezioni chinate)
2. **Irradiare le stazioni linfonodali nelle pazienti pN1mic o irradiare i linfonodi ascellari di 1-2 livello dopo ALD, se asportati**
3. Omettere la RT adiuvante sulla mammella e linfonodi nei casi iniziali di Ca infiltrante con 1-2 linfonodi sentinella positivi mac, in particolare se non hanno eseguito svuotamento ascellare
4. Omettere indiscriminatamente la RT sulle stazioni linfonodali nelle pazienti N+(1-3) senza avere prima condiviso con la paziente rischi e benefici relativi



# BCS + RT con BLS+ mic

(International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial)

## IBCSG 23-01



- **AD vs no AD in pazienti con LS+mic**
- **931 paz. (10% mastectomia)**
- **Risultati a 5 anni:**
  - **BCEvents : 10.6% vs 10.8%**
  - **OS: 97,5% vs 97.6%**

	Axillary dissection (n=464)	No axillary dissection (n=467)
<b>Disease-free survival events*</b>		
Total	69 (15%)	55 (12%)
Breast cancer events <b>48 vs.47</b>		
Local	10 (2%)	8 (2%)
Regional	1 (<1%)	5 (1%)
Distant	34 (7%)	25 (5%)
Contralateral breast	3 (<1%)	9 (2%)
<b>Non-breast cancer events</b>		
Second (non-breast) primary†	20 (4%)	6 (1%)
Death without cancer event	1 (<1%)	2 (<1%)
<b>Deaths</b>		
Total	19 (4%)	17 (4%)

Galimberti et al Lancet Oncol 2013; 14: 297–305.

# Take Home messages GENERALI:

## INDICAZIONI CLINICHE E PRESCRIZIONI

### DO NOT .....

1. Irradiare pazienti con margini positivi senza aver escluso la possibilità di allargamento o richiedere allargamento in presenza di “margini negativi” (assenza di cellule neoplastiche nelle sezioni chinate)
2. Irradiare le stazioni linfonodali nelle pazienti pN1mic o irradiare i linfonodi ascellari di 1-2 livello dopo ALD, se asportati
3. **Omettere la RT adiuvante sulla mammella e linfonodi nei casi iniziali di Ca infiltrante con 1-2 linfonodi sentinella positivi mac, in particolare se non hanno eseguito svuotamento ascellare**
4. **Omettere indiscriminatamente la RT sulle stazioni linfonodali nelle pazienti N+(1-3) senza avere prima condiviso con la paziente rischi e benefici relativi**

## Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

*Gary H. Lyman, Sarah Temin, Stephen B. Edge, Lisa A. Newman, Roderick R. Turner, Donald L. Weaver, Al B. Benson III, Linda D. Bosserman, Harold J. Burstein, Hiram Cody III, James Hayman, Cheryl L. Perkins, Donald A. Podoloff, and Armando E. Giuliano*

### ACOSOG Z0011

#### RECOMMENDATION 2.1

Clinicians should not recommend ALND for women with early-stage breast cancer and one or two SLN metastases who will undergo BCS with conventionally fractionated whole-breast radiotherapy.

Type: evidence based; benefits outweigh harms. Evidence quality: strong. Strength of recommendation: high.

#### RECOMMENDATION 2.2

Clinicians may offer ALND for women with early-stage breast cancer with nodal metastases found on SNB who will undergo mastectomy. Type: evidence based; benefits outweigh harms. Evidence quality: low. Strength of recommendation: weak.

Clinicians may also consider this recommendation with caution in cases of women with large or bulky metastatic axillary SLNs and/or those with gross extranodal extension of the tumor. These were exclusion criteria for Z0011. The former were represented by few patient

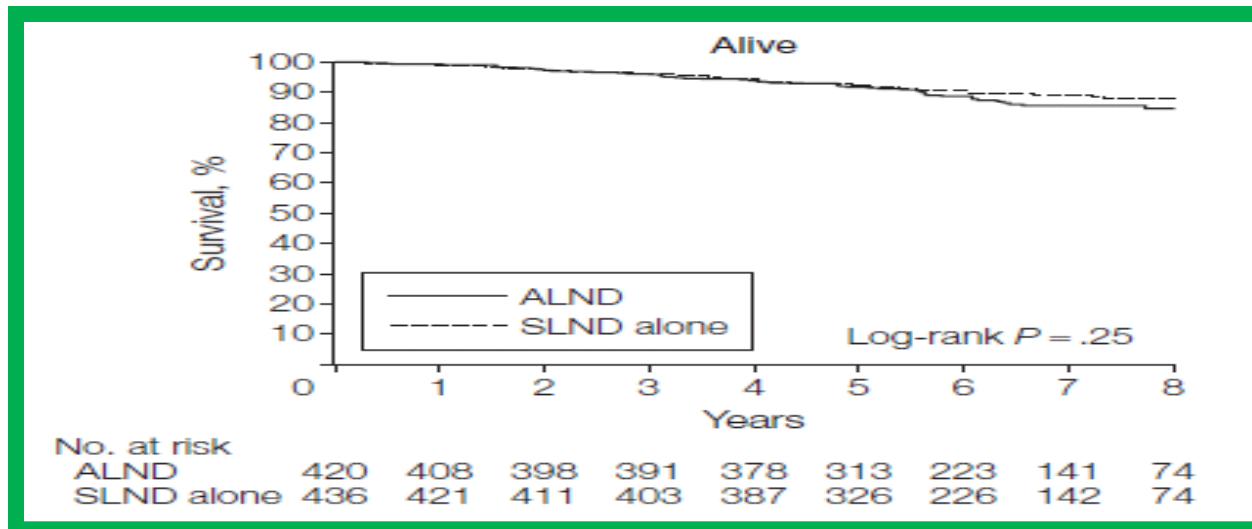
# BCS + RT: Sentinel Node Positive

## ACSOG Z0011

- 891 pazienti con SNB+
- cT1/T2, cN0
- H&E metastasi in 1-2 nodes
- **No ECE**
- **WBI con soli campi tangenti**

- **Ulteriori N+ nel 27%** dei paz. sottoposti a completamento della Dissezione Ascellare
- 98% Terapia sistemica (58% chemio)
- **Recidive Loco-regionali**
  - **3.3% senza completamento ALND**
  - **4.3% con completamento ALNS**

P=0.28



# Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis

## A Randomized Clinical Trial

JAMA. 2011;305(6):569-575

- **Failure to achieve target accrual** (856/1990 pts)
- **Randomization imbalance** favoring the SLND group
- **RT records** only for 29 % of patients

Characteristic	No. (%)	
	ALND (n = 420)	SLND Alone (n = 436)
Lymph node metastases		
0	4 (1.2)	29 (7.0)
1	199 (58.0)	295 (71.1)
2	68 (19.8)	76 (18.3)
3	25 (7.3)	11 (2.7)
≥4	47 (13.7)	4 (1.0)
Missing	77	21

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## Radiation Field Design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial

Reshma Jagsi, Manjeet Chadha, Janaki Moni, Karla Ballman, Fran Laurie, Thomas A. Buchholz, Armando Giuliano, and Bruce G. Haffty

It has been hypothesized that radiation oncologists, who could not be blinded to patients' treatment assignments and who had discretion over the extent of the axillary contents included in tangential fields, might have systematically treated patients on the SLN-only arm with high tangents to include a component of axillary level I/II more often than those in the ALND arm.<sup>9</sup> The goal of this study was to review the RT treatment records to determine if there were differences in RT delivery based on extent of axillary surgery.

We attempted to obtain detailed radiation records for 791 patients (540 patients known to have received RT plus 251 for whom adjuvant RT case report forms were not completed). Detailed RT records were received for central review for 228 of these patients (29%). Of these, 104 were from the ALND arm (26.7% of 389 patients randomly assigned to this arm), and 124 were from the SLND arm (30.7% of 404 patients randomly assigned to this arm). Among the 228 patients for whom detailed RT records were available, 138 had documentation of three-dimensional treatment planning.

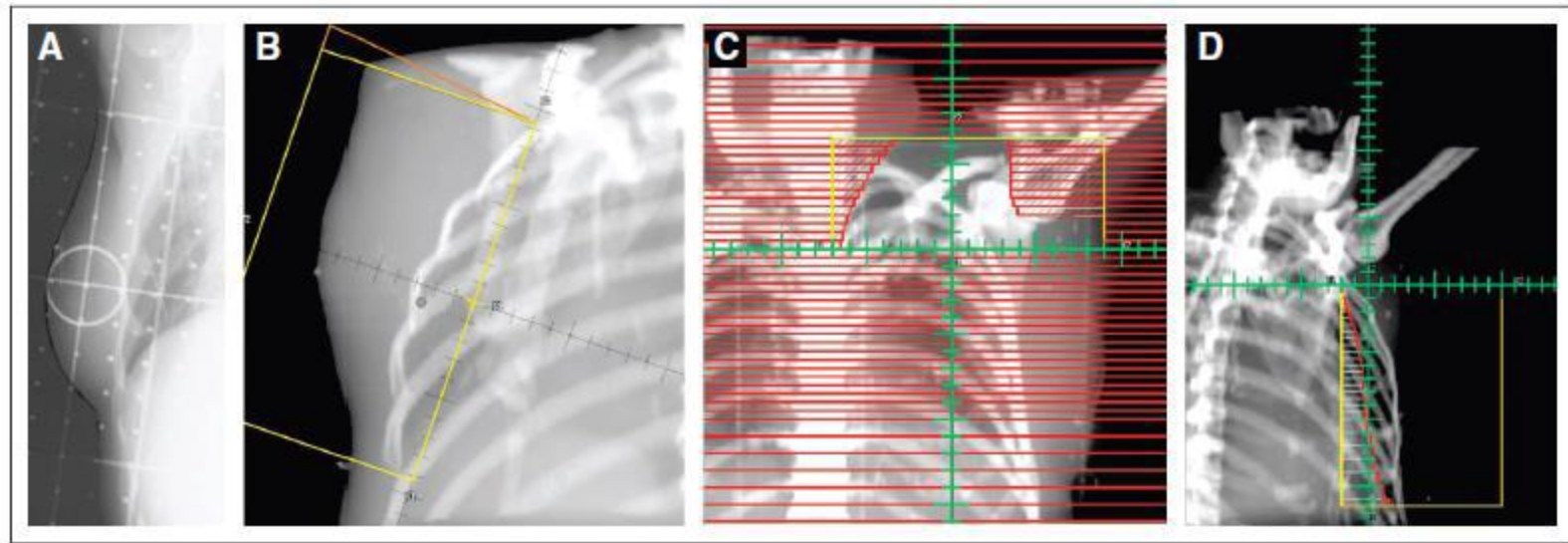
??

# BCS + RT con BLS+

## ACSOG Z0011

Breast tangents only ?

- 15% s'clavRT
- 50% high tangents





# SENONETWORK : 2014

## Trattamento dell'ascella in LS pN+mic/macro

- **Ruolo dei fattori biologici:**

- **Micrometastasi:**

- In caso di **fattori biologici favorevoli**, pur in presenza di micro-macrometastasi nel LS **non è indicato il trattamento dell'ascella né chirurgico né radiante.**
- In caso **fattori biologici sfavorevoli** e LS micrometastatico, in assenza di certezze, si potrebbe ritenere opportuna almeno l'irradiazione del primo livello (comprendendolo nei campi tangenziali di irradiazione dopo chirurgia conservativa);

- **Macrometastasi :**

- **si ritiene indicata la DA +/- RT dei linfonodi di III** livello e sopraclaveari, nelle situazioni descritte dalle Linee Guida Nazionali ed Internazionali..

**LIVELLO DI EVIDENZA: III a FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B**

- **Nomogrammi:**

- Non si consiglia l' utilizzo per l'eterogeneità in accuratezza e modelli proposti, tuttavia informazioni quali **dimensione** del tumore primitivo, **numero di LS positivi**, **tipo di metastasi** del LS, **estensione extracapsulare** potranno essere presi in considerazione nell'ambito del processo decisionale del percorso diagnostico-terapeutico.

**LIVELLI DI EVIDENZA: IIa FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B**



# Criteri Guida: AIRO 2013

## RT sulle stazioni linfonodali

**Linfonodi ascellari:** la RT sulle stazioni linfonodali ascellari non è indicata nelle pazienti sottoposte a dissezione, indipendentemente dal numero dei linfonodi coinvolti e/o dalla presenza di estensione extracapsulare, a meno che non ci sia un fondato sospetto o la presenza accertata di malattia residua (20). In presenza di linfonodo/i sentinella positivo/i, se non è stato effettuato lo svuotamento ascellare si suggerisce di valutare, in base alla presenza di fattori di rischio, quali ad es. età, dimensioni del tumore, grading, invasione linfovaskolare, stato recettoriale, se irradiare l'ascella (42-45).

**Linfonodi infra-sopraclaveari:** è indicata l'irradiazione nelle pazienti con interessamento dei linfonodi stessi, nelle forme localmente avanzate (T3 con linfonodi positivi o N0 e T4 indipendentemente dallo stato linfonodale), nei T1-2 con quattro o più linfonodi ascellari positivi (12,13,22-27) (**categoria di evidenza 1** del NCCN). Nei T1-2 il trattamento può essere considerato in presenza di 1-3 linfonodi metastatici, secondo quanto riportato nei paragrafi 2.2.1 e 2.2.2.



# Consensus per l'irradiazione delle stazioni linfonodali mammarie

*2.3.2.1 Nel pNmic/mac con presenza di fattori prognostici sfavorevoli l'irradiazione linfonodale può sostituire/compensare l'astensione dalla ALND?*

Le pazienti con linfonodi sentinella positivi per macrometastasi, dovrebbero ricevere la dissezione ascellare. In presenza anche di un solo fattore prognostico sfavorevole ed in caso di mancata linfadenectomia, la RT potrebbe rappresentare un'alternativa. Sono certamente necessari ulteriori studi, al momento appena ideati o iniziati, per definire la RT ottimale per le pazienti con linfonodo sentinella positivo, sottoposte alla sola SNLB. Occorrerebbe una standardizzazione dei volumi e delle tecniche di RT, in considerazione del fatto che, come già detto, i campi tangenti non forniscono sempre un'adeguata copertura di dose del I, II livello e dell'area del SLN (50-59).

# Dopo mastectomia o BCS e ALND nelle pazienti con malattia pT1-2 e 1-3 linfonodi ascellari positivi è indicata la radioterapia sulla parete toracica e su N?

## 3.2.1.2 Raccomandazione conclusiva

**Mast.**

La radioterapia dopo mastectomia e linfoadenectomia ascellare nelle pazienti con malattia pT1-2 e 1-3 linfonodi ascellari positivi deve essere considerata in presenza dei fattori prognostici sfavorevoli precedentemente elencati (25-30). Per identificare meglio le pazienti a maggior rischio candidabili alla radioterapia esistono vari nomogrammi (41).

Livello di evidenza: 2++, Qualità: A, Forza della raccomandazione: positiva debole.

## 3.3.1.2 Raccomandazione conclusiva

**BCS**

L'indicazione al trattamento radiante sulle stazioni linfonodali dovrebbe essere considerata se coesistono due o più fattori di rischio sfavorevoli (1,15,42-47). E', comunque, indispensabile la discussione multidisciplinare di ogni caso clinico e una scelta condivisa con la paziente, dopo un'attenta valutazione dei rischi/benefici.

Livello di evidenza: 2++, Qualità: A, Forza della raccomandazione: positiva debole.

# DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III— radiotherapy of the lymphatic pathways

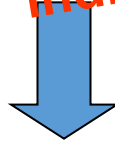
Is RNI still obsolete for pN0 patients?

## Statement of the German S3 Guidelines 2012 [48]

Statement RT 5a

RNI should not be performed in pathologically node-negative (pN0) patients (LoE 3b, GBR)

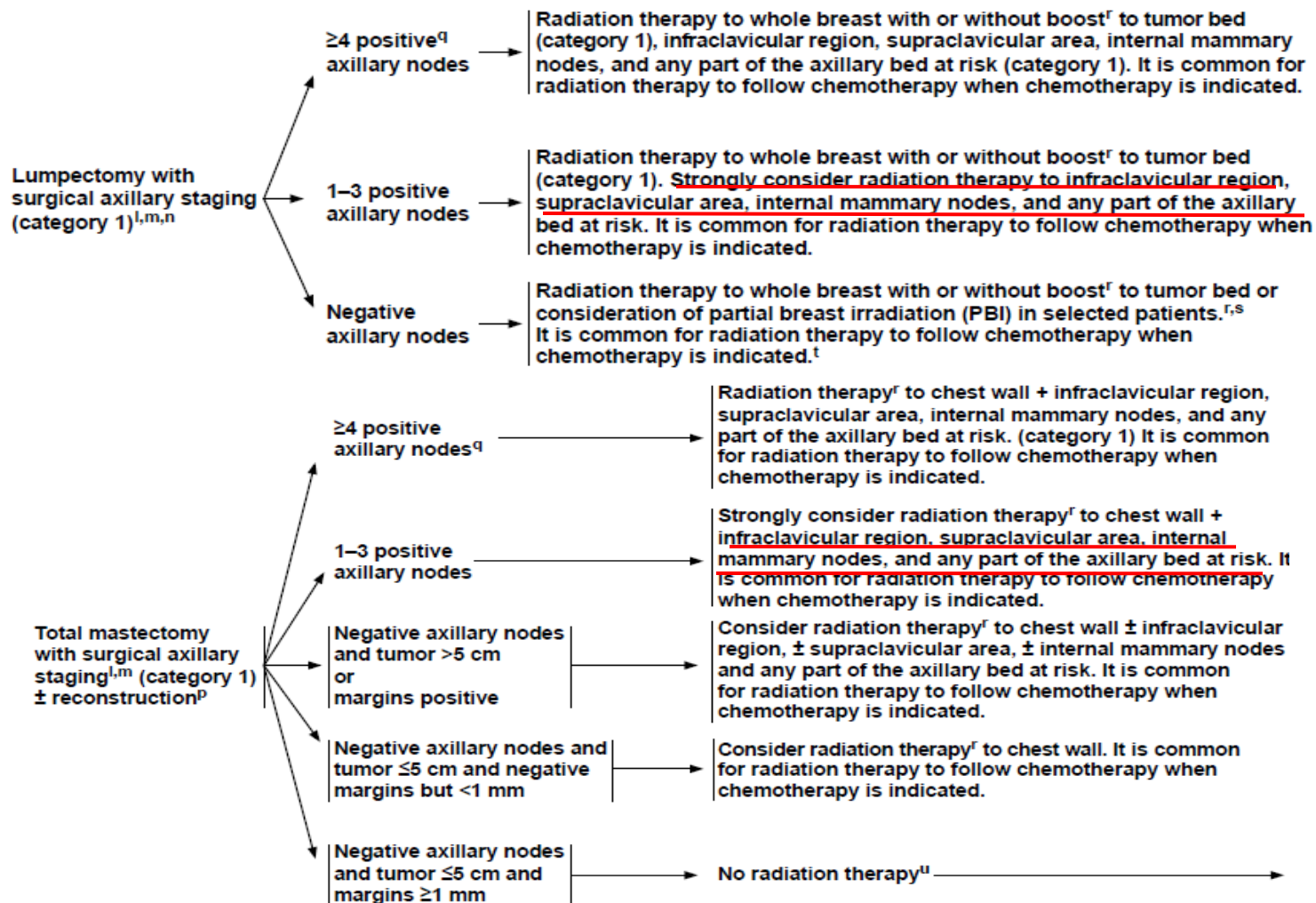
**In presenza di fattori di rischio la "RNI" deve essere discussa individualmente**



- RNI seems to yield a benefit for selected patients with pN0 stage and specific risk constellations or medial/central tumor location but current data are conflicting.
- In presence of additional risk factors, RNI should be individually discussed.
- From the available body of evidence, the panel cannot derive standardized recommendations for RNI in node-negative women.

# NCCN Guidelines Version 1.2016 Invasive Breast Cancer

## LOCOREGIONAL TREATMENT OF CLINICAL STAGE I, IIA, OR IIB DISEASE OR T3, N1, M0<sup>k</sup>



# “Management of nonmetastatic breast cancer”

(**Recidive ascellari / SSC in funzione del trattamento di N**)

cN0: Chirurgia (no LND, no RT)

cN0: Chirurgia su T + RT su stazioni linf.

Reference	Total No. of Patients in Trial	Mean Follow-up (Months)	Axillary Failure (%)
Crile, 1964 <sup>25</sup>	183	72	30
Kyle, 1976 <sup>26</sup>	NA	60	17
Forrest et al, 1982 <sup>27</sup>	114	120	16
Lythgoe & Palmer, 1982 <sup>28</sup>	714	60	37
Graveson et al, 1988 <sup>29</sup>	3,128	60	19
Fisher et al, 1985 <sup>30</sup>	1,079	120	15
Gately et al, 1991 <sup>31</sup>	450	24	18
Reberto et al, 1993 <sup>32</sup>	70	65	23
Cerrotta et al, 1997 <sup>33</sup>	408	84	15

\*Patients ≥70 years of age.

**La RT è efficace nel controllo di N**

Reference	Total No. of Patients in Trial	Mean Follow-up (Months)	Axillary Failure (%)
Fisher et al, 1984 <sup>34</sup>	232	126	3
Baeza et al, 1988 <sup>35</sup>	111	62	1
Cabanes et al, 1990 <sup>36</sup>	332	54	2
Daly et al, 1987 <sup>37</sup>	281	60	1
Leung et al, 1986 <sup>38</sup>	446	120	0
Osborne et al, 1984 <sup>39</sup>	211	120	1
Peirquin et al, 1986 <sup>40</sup>	1,040	60	2
Recht et al, 1991 <sup>41</sup>	335	73	1
Wazer et al, 1994 <sup>42</sup>	73	54	1

**15 – 37%**

**0 – 3%**

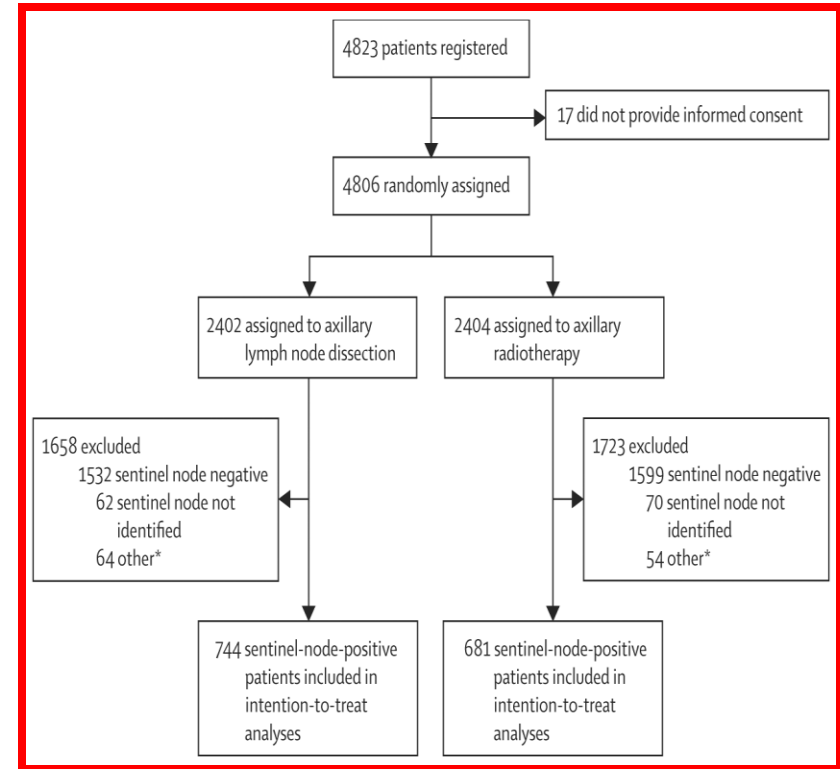
# BCS + RT:

## Linfonodo sentinella Positivo

### EORTC – AMAROS Trial

After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery?

- 4823 pts. (12% mastectomy )
- RT vs. Chirurgia su ascella dopo BLS+
- Clinical Target Volume: I – II- III livello linfonodale Ascellare + SSC.
- Dose prescritta : 50 Gy in 25 fract..
- Consentita RT Postoperatoria su regione ascellare se dopo ALND vi era riscontro di N+ =>4 (pN2 or pN3).



## Recidive ascellari a 5 anni

**Dopo ALND: 0.43% : 4/744 (95%CI 0.00–0.92)**

**Dopo ART: 1.19% : 7/681 (95%CI 0.31–2.08)**



# Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials

EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)\*

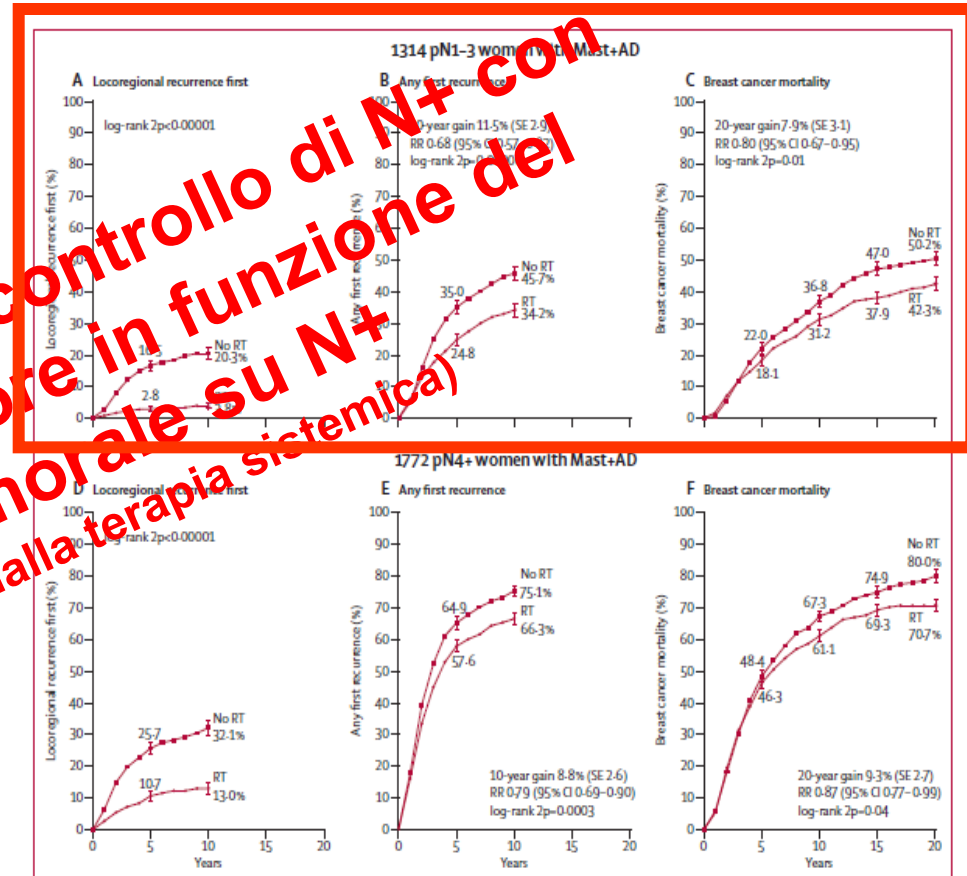


Figure 2: Effect of radiotherapy (RT) after mastectomy and axillary dissection (Mast+AD) on 10-year risks of locoregional and overall recurrence and on 20-year risk of breast cancer mortality in 700 women with pathologically node-negative (pN0) disease and in 3131 women with pathologically node-positive (pN+) disease

Analyses of locoregional recurrence first ignore distant recurrences, see appendix pp 8-9 for details. See appendix pp 14, 16, for analyses of both locoregional and distant recurrences, and appendix pp 13, 15, for analyses of overall mortality. RR=rate ratio. NS=not significant. Vertical lines indicate 1 SE above or below the 5, 10, 15, and 20-year percentages.

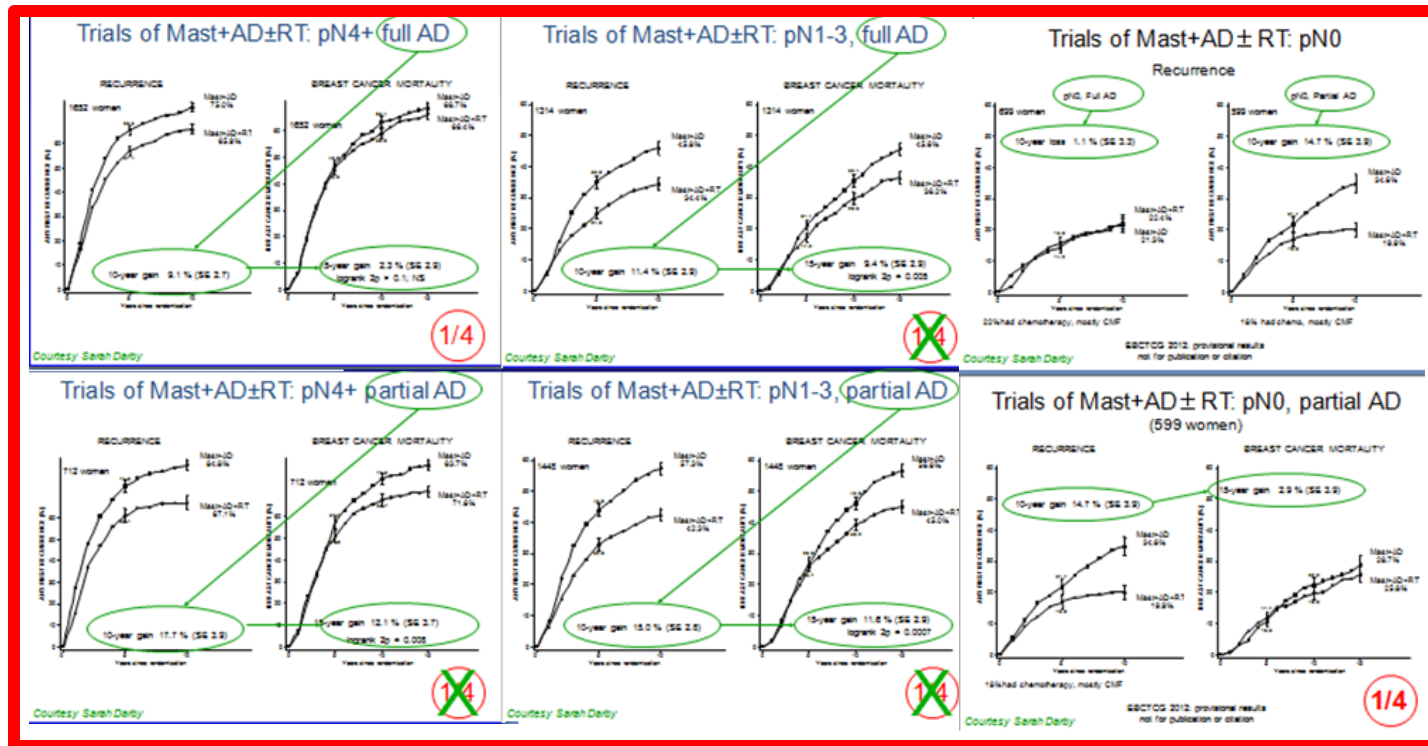
Figure 3: Effect of radiotherapy (RT) after mastectomy and axillary dissection (Mast+AD) on 10-year risks of locoregional and overall recurrence and on 20-year risk of breast cancer mortality in 1314 women with one to three pathologically positive nodes (pN1-3) and in 1772 women with four or more pathologically positive nodes (pN4+)

Analyses of locoregional recurrence first ignore distant recurrences, see appendix pp 8-9 for details. See appendix pp 19, 28, for analyses of both locoregional and distant recurrences, and appendix pp 18, 27, for analyses of overall mortality. RR=rate ratio. NS=not significant. Vertical lines indicate 1 SE above or below the 5, 10, 15, and 20-year percentages.

La RT è efficace nel controllo di N+ con guadagno maggiore in funzione del carico tumorale su N+ (indipendente dalla terapia sistemica)

# Trials of Radiotherapy after Mastectomy and Axillary Dissection (Mast+AD±RT)

*Full axillary dissection: Individual level info: 10+ nodes removed;  
Trial level info: ≥ Level I & II dissection or median # of node removed ≥10*



**Riduzione mortalità e Recidiva 1/4 → 1/ 2-3 → 1/1,5**

EBCTCG 2012: provisional results  
not for publication or citation

Courtesy of P. Poortmans : March 2014



# 2015

**MA.20 : 1832 pazienti**

*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

JULY 23, 2015

VOL. 373 NO. 4

**Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer**

Timothy J. Whelan, B.M., B.Ch., Ivo A. Olivotto, M.D., Wendy R. Parulekar, M.D., Ida Ackerman, M.D.,

**CONCLUSIONS**

Among women with node-positive or high-risk node-negative breast cancer, the addition of regional nodal irradiation to whole-breast irradiation did not improve overall survival but reduced the rate of breast-cancer recurrence. (Funded by the Canadian Cancer Society Research Institute and others; MA.20 ClinicalTrials.gov number, NCT00005957.)

**EORTC 22922/10925: 4004 PAZIENTI**

N Engl J Med 2015;373:317-27.

**ORIGINAL ARTICLE**

**Internal Mammary and Medial  
Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer**

P.M. Poortmans, S. Collette, C. Kirkove, E. Van Limbergen, V. Budach,

**CONCLUSIONS**

In patients with early-stage breast cancer, irradiation of the regional nodes had a marginal effect on overall survival. Disease-free survival and distant disease-free survival were improved, and breast-cancer mortality was reduced. (Funded by Fonds Cancer; ClinicalTrials.gov number, NCT00002851.)

# 2015 / 2016

**DBCG –IMN Cohort study: 3089 PAZIENTI**

VOLUME 34 · NUMBER 4 · FEBRUARY 1, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer

*Lise Bech Jellesmark Thorsen, Birgitte Vrou Offeren, Hella Danø, Martin Berg, Ingelise Jensen,*

### **Conclusion**

In this naturally allocated, population-based cohort study, IMNI increased overall survival in patients with early-stage node-positive breast cancer.

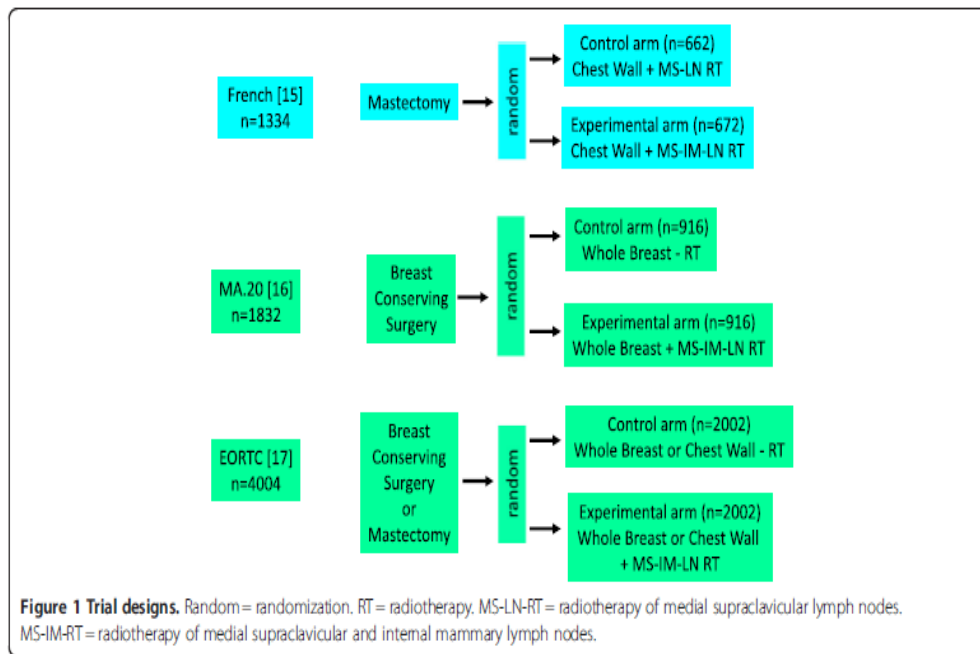
# ....Metanalisi....

RESEARCH

Open Access

## Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials

Wilfried Budach<sup>1\*</sup>, Kai Kammerers<sup>2</sup>, Edwin Boelke<sup>3</sup> and Christiane Matuschek<sup>3</sup>



Absolute Overall Survival

**HR 0.85**

Desease Free Survival

**HR 0.85**

Distant Metas. Free Survival

**HR: 0.82**

**Conclusion:** Additional regional radiotherapy to the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes statistically significantly improves DFS, DMFS, and overall survival in stage III breast cancer.

# ....Metanalisi....

## DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer II— radiotherapy of the lymphatic pathways

**Tab. 1** Meta-analysis of survival data from two randomized trials

	MA-20 [58]	EORTC [40]	Meta-analysis [6]
Design	WBI + IM + MS + Ax level III vs. WBI alone	WBI/CWI + IM + MS vs. WBI/CWI alone	
n	1832	4004	Total 5836
OAS	HR 0.76 (95% CI 0.75–0.96) p=0.07	HR 0.87 (95% CI 0.76–1.00) p=0.056	<b>HR 0.85</b> (95% CI 0.75–0.96) <b>p=0.011</b>
DFS	HR 0.67 (95% CI 0.52–0.87) p=0.003	HR 0.89 (95% CI 0.80–1.00) p=0.044	<b>HR 0.85</b> (95% CI 0.77–0.94) <b>p=0.002</b>
MFS	HR 0.64 (95% CI 0.47–0.85) p=0.02	HR 0.86 (95% CI 0.73–0.92) p=0.02	<b>HR 0.82</b> (95% CI 0.73–0.92) <b>p=0.001</b>

*WBI* whole breast irradiation, *IM* internal mammary nodes, *MS* medial/supraclavicular nodes, *Ax* axillary nodes, *CWI* chest wall irradiation, *OAS* absolute overall survival, *HR* hazards ratio, *CI* confidence interval, *DFS* disease-free survival, *MFS* metastasis-free survival.

# Take home messages: SPECIFICI TECNICI

## DO NOT....

### PIANIFICAZIONE e DEFINIZIONE VOLUMI

1. Non pianificare il “boost su cicatrice” e prescrivere in termini di “campi Tangenti” e “campi Tangenti alti” ma in termini di Volumi di interesse con pianificazione 3D su immagini TC
2. Non utilizzare indiscriminatamente tecniche speciali (IMRT statiche/dinamiche, DIBH, adroterapia) per RT postoperatoria dopo BCS senza attenta selezione delle pazienti e valutazione di piani rivali IMRT vs 3D-CRT

### METODICHE e FRAZIONAMENTI

1. Non utilizzare in adiuvante RT ipofrazionata in tutte le pazienti, indiscriminatamente,
2. Non utilizzare APBI al di fuori di studi clinici randomizzati se non in casi molto selezionati (a basso rischio) e dopo aver condiviso con la paziente il possibile maggior rischio di recidiva e tossicità

# AIRO:

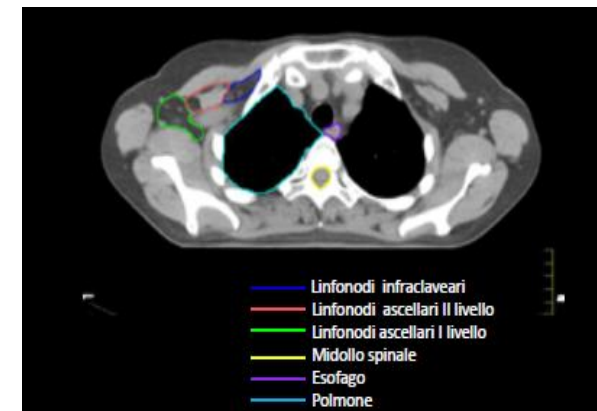
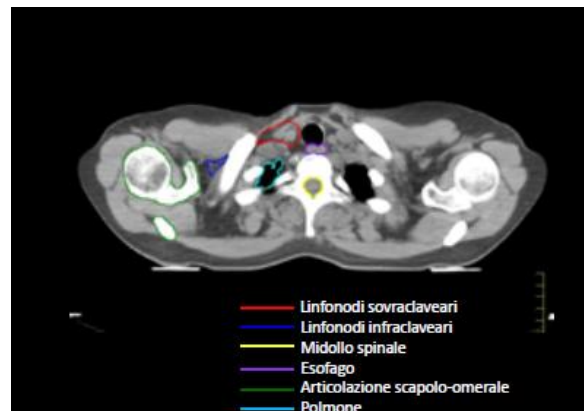
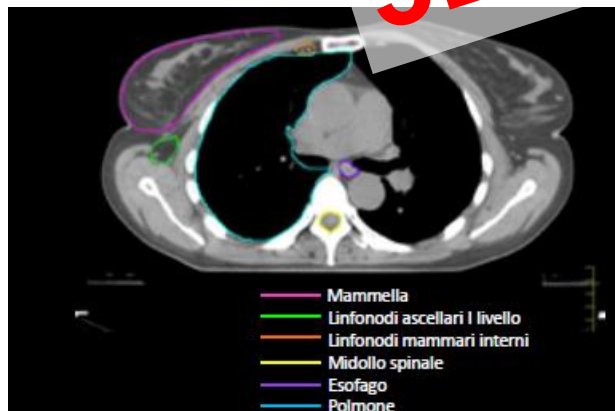
## Individuazione dei volumi di interesse

L'individuazione dei volumi viene effettuata direttamente su scansioni TC

**Elaborazione del piano di trattamento, prescrizione e registrazione della dose, calcolo delle HU monitor**

- Si raccomandano tecniche di trattamento con studio dosimetrico 3D-CRT con impiego di 2 o più fasci tangenziali di fotoni ad alta energia con stime di dose previsionale valutate su TPS.

**3D-CRT come standard**



# PROBLEMATICHE RELATIVE A SPECIFICI VOLUMI DI IRRADIAZIONE

## Sovradosaggio al letto operatorio (Boost)

- Il CTV è costituito dal **letto operatorio identificato su scansioni TC** di simulazione. Per meglio definire il volume sarebbe **opportuno il posizionamento di clips** (almeno 3, anche se il numero ideale è 6), per tutte le pazienti sottoposte a chirurgia conservativa, soprattutto qualora siano previsti interventi di oncoplastica
  - Fasci di elettroni di alta energia
    - E' preferibile che la distribuzione della dose sia calcolata su scansioni TC con TPS dedicati.
  - Fasci di fotoni
    - La dose viene prescritta secondo le raccomandazioni ICRU 50 e 62 e il trattamento dovrebbe essere con tecniche multiportali.

**ICRU 50 / 62**



# Take home messages: SPECIFICI TECNICI

## DO NOT....

### PIANIFICAZIONE e DEFINIZIONE VOLUMI

1. Non pianificare il boost su cicatrice e prescrivere in termini di “campi Tangenti” e “campi Tangenti alti” ma in termini di Volumi di interesse con pianificazione 3D su immagini TC
2. **Non utilizzare indiscriminatamente tecniche speciali (IMRT statiche/dinamiche, DIBH, adroterapia) per RT postoperatoria dopo BCS senza attenta selezione delle pazienti e valutazione di piani rivali IMRT vs 3D-CRT**

### METODICHE e FRAZIONAMENTI

1. Non utilizzare in adiuvante RT ipofrazionata in tutte le pazienti, indiscriminatamente,
2. Non utilizzare APBI al di fuori di studi clinici randomizzati se non in casi molto selezionati (a basso rischio) e dopo aver condiviso con la paziente il possibile maggior rischio di recidiva e tossicità

# Innovazioni tecnologiche e applicazioni nel trattamento radioterapico dei tumori mammari

---

**IMRT/ VMAT and DIBH**

**Proton beam**

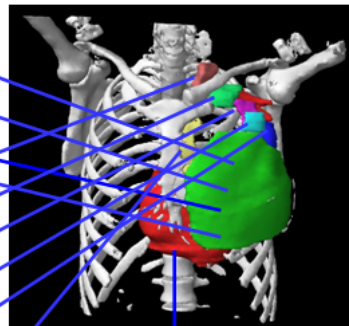
**IORT / APBI**

---

# Improving locoregional RT in BC

## RT techniques: target volumes

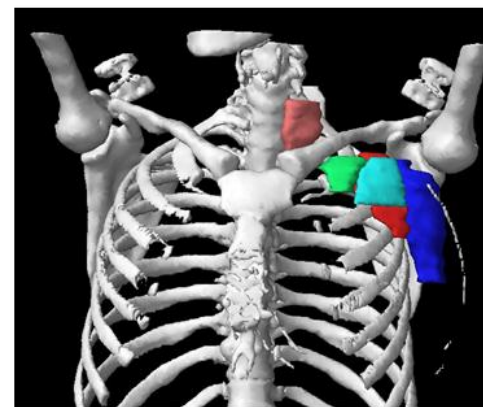
- Breast
- Boost
- PBI
- Thoracic wall
- LN supraclavicular
- LN axilla level III
- LN axilla level II
- LN axilla Rotter
- LN axilla level I
- LN internal mammary



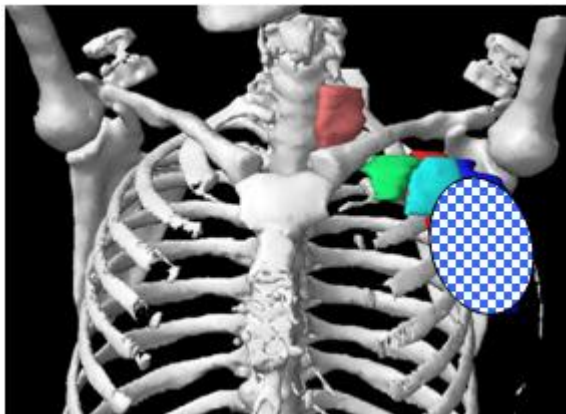
Heart

## RT techniques: target volumes: axilla

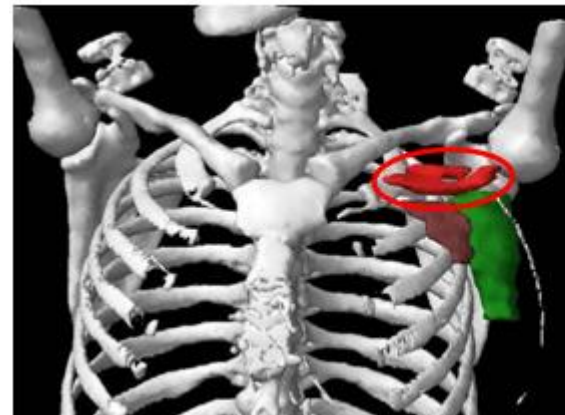
level 3 - level 2 - Rotter - level 1



## ALND



## Non ALND



Axilla lev1 SNB

Axilla lev2 SNB

Il target linfonodale è modulabile in base alla linfoadenectomia



## Choosing Wisely: The American Society for Radiation Oncology's Top 5 list

Carol Hahn MD <sup>a,\*</sup>, <sup>1</sup>, Brian Kavanagh MD, MPH <sup>b</sup>, <sup>1</sup>, Ajay Bhatnagar MD, MBA <sup>c</sup>,

### 5.

Don't routinely use IMRT to deliver whole-breast radiation therapy as part of breast conservation therapy.

- Clinical trials have suggested lower rates of skin toxicity when using modern 3D conformal techniques relative to older methods of 2D planning.
- In these trials, the term "IMRT" has generally been applied to describe methods that are more accurately defined as field-in-field 3D-conformal radiation therapy.
- While IMRT may be of benefit in select cases where the anatomy is unusual, its routine use has not been demonstrated to provide significant clinical advantage.<sup>28,31-33</sup>

**Gli Studi che riportano vantaggi con IMRT si riferiscono in realtà a tecniche 3D-CRT co FIF**  
**La IMRT potrebbe essere vantaggiosa in casi selezionati**

# Take home messages: SPECIFICI TECNICI

## DO NOT....

### PIANIFICAZIONE e DEFINIZIONE VOLUMI

1. Non pianificare il boost su cicatrice e prescrivere in termini di “campi Tangenti” e “campi Tangenti alti” ma in termini di Volumi di interesse con pianificazione 3D su immagini TC
2. Non utilizzare indiscriminatamente tecniche speciali (IMRT statiche/dinamiche, DIBH, adroterapia) per RT postoperatoria dopo BCS senza attenta selezione delle pazienti e valutazione di piani rivali IMRT vs 3D-CRT

### **METODICHE e FRAZIONAMENTI**

1. **Non utilizzare in adiuvante RT ipofrazionata in tutte le pazienti, indiscriminatamente,**
2. Non utilizzare APBI al di fuori di studi clinici randomizzati se non in casi molto selezionati (a basso rischio) e dopo aver condiviso con la paziente il possibile maggior rischio di recidiva e tossicità



## Choosing Wisely: The American Society for Radiation Oncology's Top 5 list

Carol Hahn MD <sup>a,\*</sup>, <sup>1</sup>, Brian Kavanagh MD, MPH <sup>b</sup>, <sup>1</sup>, Ajay Bhatnagar MD, MBA <sup>c</sup>,

### 1.

**Don't initiate whole-breast radiation therapy as a part of breast conservation therapy in women age  $\geq 50$  with early-stage invasive breast cancer without considering shorter treatment schedules.**

- Whole-breast radiation therapy decreases local recurrence and improves survival of women with early-stage invasive breast cancer treated with breast conservation therapy. Most studies have utilized "conventionally fractionated" schedules, which deliver therapy over 5-9 weeks, often followed by 1-2 weeks of boost therapy. Recent studies, however, have demonstrated equivalent tumor control and cosmetic outcome in specific patient populations with shorter courses of therapy (approximately 4 weeks). Patients and their physicians should review these options to determine the most appropriate course of therapy. <sup>5,6,12</sup>

**In pazienti selezionate di età  $\geq 50$  anni, trattamenti brevi possono migliorare la qualità di vita  
I medici dovrebbero discutere con le pazienti sulla opportunità  
in casi selezionate di utilizzare trattamenti ipofrazionati**

# WHOLE BREAST HYPOFRACTIONATION RESULTS

**CLINICAL INVESTIGATION**

**Breast**

## FRACTIONATION FOR WHOLE BREAST IRRADIATION: AN AMERICAN SOCIETY FOR RADIATION ONCOLOGY (ASTRO) EVIDENCE-BASED GUIDELINE

BENJAMIN D. SMITH, M.D.,\* SOREN M. BENTZEN, PH.D., D.SC.,† CANDACE R. CORREA, M.D.,‡

### Phase III Trials of Whole Breast Hypofractionation

Trial	Years Conducted	N°	Fractionation Gy/ N° of fractions	Boost (%)	Local Recurrence (%)	Time Point
RMH/GOC	1986-1998	470	50/25	41	12.1	10 years
		466	42.5/16	75	15.0	
		464	39/13	74	14.8	
START A	1998-2002	749	50/25	0	6.7	10 Years
		750	41.6/16	61	5.6	
		750	39/13	61	8.1	
START B	1999-2001	1105	50/25	41	5.2	10 Years
		1110	40/15	44	3.8	
OCOG	1993-1996	612	50/25	0	6.7	10 Years
		622	42.5/16	0	6.2	

RMH/GOC: Royal Marsden Hospital, Sutton and Gloucestershire Oncology Centre

START: Standardization of Breast Radiotherapy

OCOG: Ontario Clinical Oncology Group



# ASTRO Consensus Conference

- **Hypofractionated WBI was suitable outside of a clinical trial in the following patients:**
  - pT1-2 tumor size
  - node negative
  - age greater than 50 years old
  - patients who do not receive chemotherapy.
- **42.5 Gy in 16 fractions recommended for WBI**
- **The task force did not reach consensus on hypofractionated WBI when a tumor bed boost was thought to be indicated.**

**Avoid hypofractionation for:**

**Large dose inhomogeneity**

**Regional node irradiation**

**Boost concomitanti ??**

(trial RTOG 1005 in corso, chiuso accrual il 20/6/2014 con 4666 paz)

Smith et al IntJ RadiatOncolBiolPhys 2011

G. M. Freedman: 2015 ASTRO Spring Refresher

# Take home messages: SPECIFICI TECNICI

## DO NOT....

### PIANIFICAZIONE e DEFINIZIONE VOLUMI

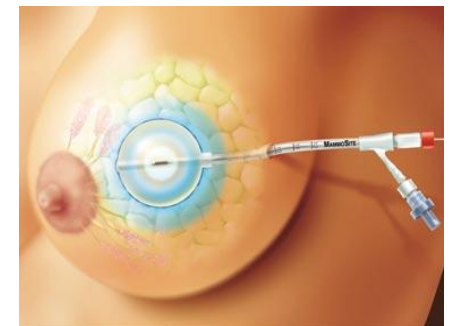
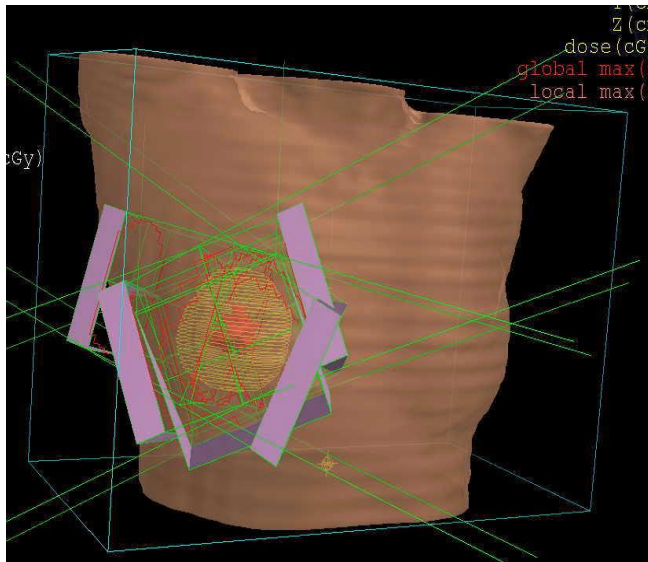
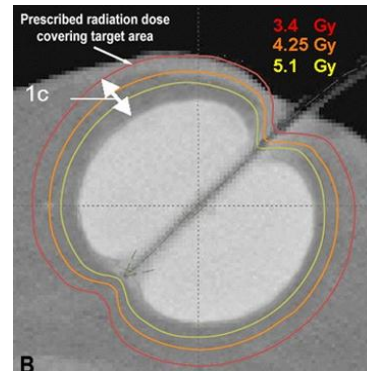
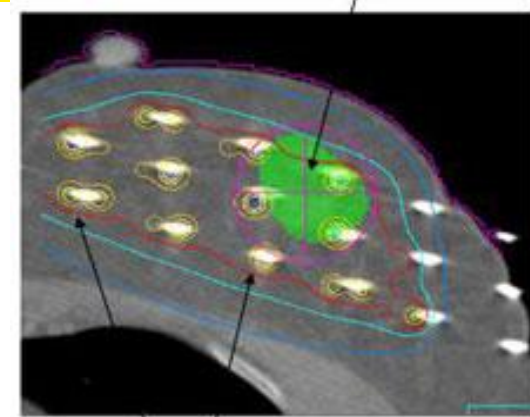
1. Non pianificare il boost su cicatrice e prescrivere in termini di “campi Tangenti” e “campi Tangenti alti” ma in termini di Volumi di interesse con pianificazione 3D su immagini TC
2. Non utilizzare indiscriminatamente tecniche speciali (IMRT statiche/dinamiche, DIBH, adroterapia) per RT postoperatoria dopo BCS senza attenta selezione delle pazienti e valutazione di piani rivali IMRT vs 3D-CRT

### METODICHE e FRAZIONAMENTI

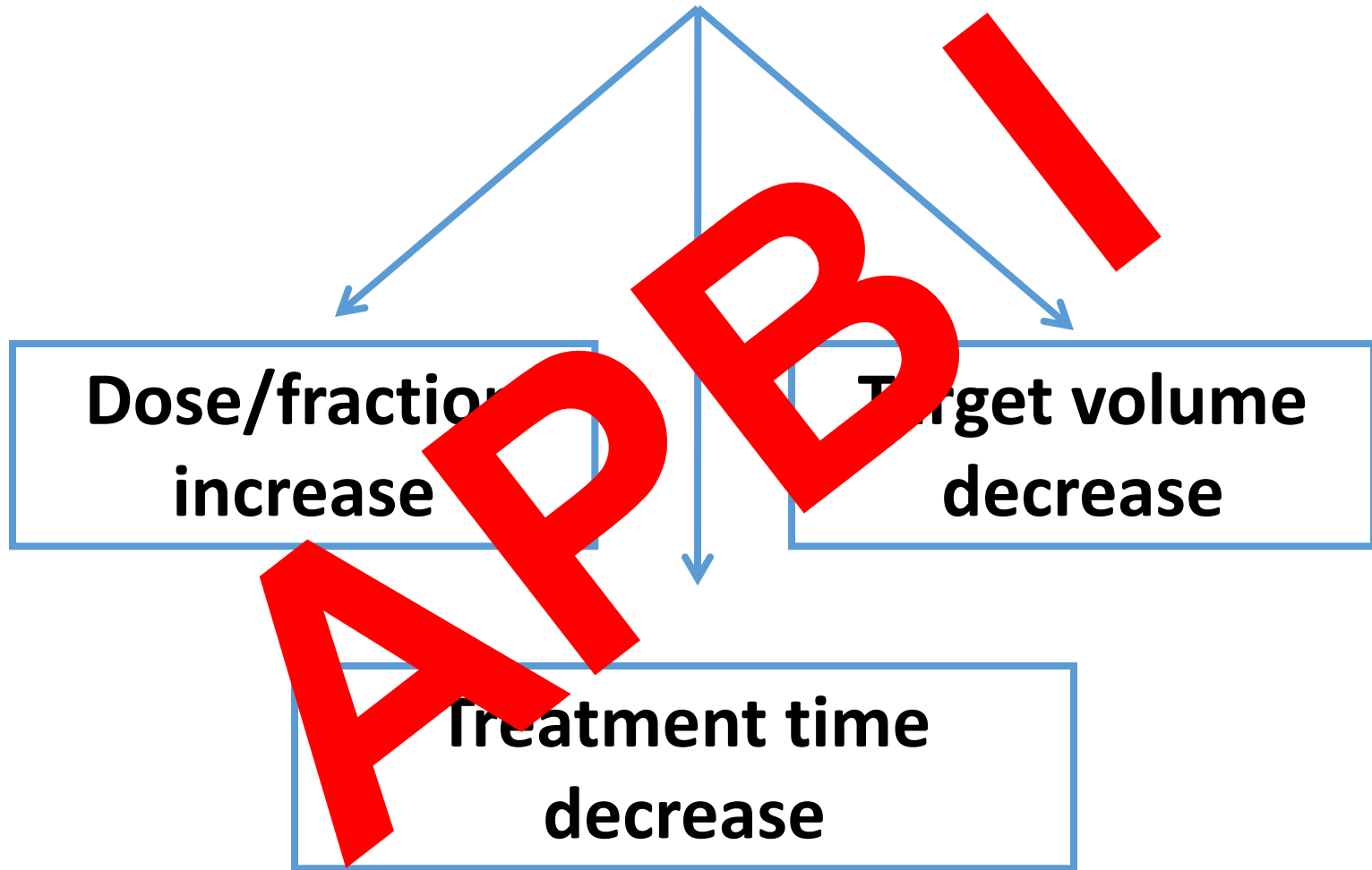
1. Non utilizzare in adiuvante RT ipofrazionata in tutte le pazienti, indiscriminatamente,
2. Non utilizzare APBI al di fuori di studi clinici randomizzati se non in casi molto selezionati (a basso rischio) e dopo aver condiviso con la paziente il possibile maggior rischio di recidiva e tossicità

# APBI techniques

- Interstitial brachytherapy with HDR or LDR
- Intracavitary brachytherapy with Mammosite
- Intraoperative radiotherapy
- External beam radiation therapy

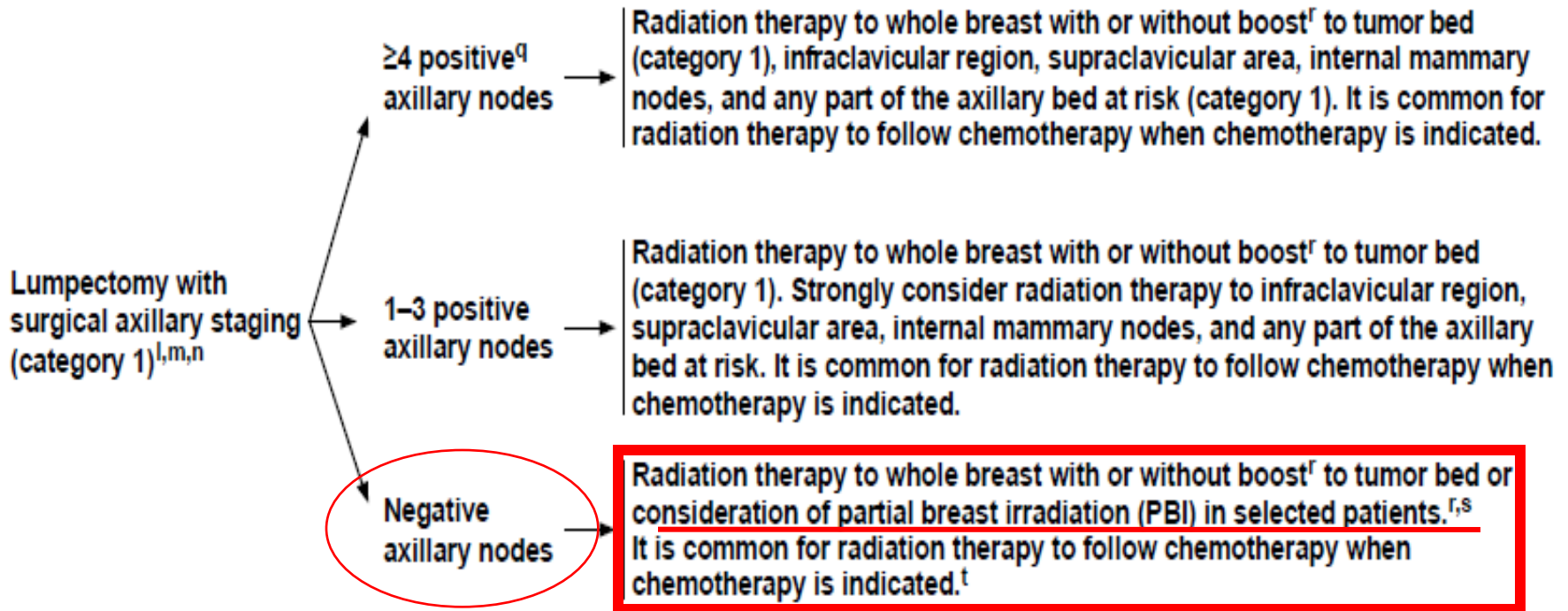


# Early stage cancer





## LOCOREGIONAL TREATMENT OF CLINICAL STAGE I, IIA, OR IIB DISEASE OR T3, N1, M0<sup>k</sup>



**WBI → PBI ??**

**2010**

**2014 - 2016**

# Take home message

**ADELANTE, PEDRO, CON JUICIO !**



**ELIOT e TARGIT trial: risultati non ottimali**

# Results from both the ELIOT and the TARGIT Trials

- The ELIOT experience (interim results) have produced not one but two major reasons for pessimism: suboptimal tumor control and higher toxicity....
- The ELIOT results amply highlight the perils of poor patient selection that may come with.  
(F. Vicini )
- "Many groups have noticed the **less than optimal results of both trials**, and some concern has been justifiably raised as to the efficacy of these techniques."  
( F. Vicini )

- PBI Randomized trials (where we're really evaluating the other quadrant of the breast) take time to mature...and we really have to wait 5 to 10 years"

(J.Yarnold)



# APBI registred ongoing clinical trials (open or closed to accrual)

Criteria	GEC/ ESTRO	NSABP/B39 RTOG	RAPID	IMPORT LOW	IRMA	TROG	SHARE
<b>Number of arms</b>	2	2	2	2	2	2	2
<b>N</b>	1195	4300	2135	2018	3302	48 (2094?)	2796
<b>Age (years)</b>	>40	>18	>40	>50	>49	>55	≥50 menopausal
<b>Tumor size (mm)</b>	<30	<30	<30	<20	<30	<30	≤20
<b>Tis permitted</b>	Yes	Yes	Yes	Not	Not	Not	Not
<b>Number of N+</b>	0 or 1mic	0-3	0	0	0-N+	0	0 or pN(i+)
<b>Grade</b>	I-III	I-III	I-III	I-II	I-III	I-II	I-III
<b>Margin size (mm)</b>	>2 invasive >5 DCIS	Negative	Negative	>1	>2	>1	≥2
<b>Techniques</b>	IRT	3D, BRT	3D	3D - IMRT	3D	3D, BRT, IORT	3D
<b>Dose/fraction</b>	HDR: 32Gy/8fr	3D 38.5Gy/10 fr	38.5Gy/10 fr	40 Gy/15fr	38.5Gy/10 fr	38.5Gy/10fr	40 Gy/10fr
<b>APBI arm</b>	PDR: 50Gy/3 days	BRT: 34Gy/10fr					
<b>Standard arm</b>	50 Gy/25fr	50 Gy/25fr	50 Gy/25fr	50 Gy/25fr	50 Gy/25fr	50 Gy/25fr, 42.5Gy/16 fr, 45Gy/15fr	50 Gy/25fr, 42.5Gy/16 fr, 40 Gy/15 fr
<b>Chemotherapy allowed</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Third arm with OT (without RT)	OT
<b>Start date</b>	05/2004	03/2005	2006	10/2006	04/2007	08/2007	10/2010
<b>End of accrual</b>	07/2009	End 2012	2011	09/2010	Open	(Open ?)	Open

18/02/2016  
 IRMA > 2486 / 3302 paz  
 IRMA + SHARE: (2486+ 1006 => 3400 paz.)

# Criteri Guida: AIRO 2013

## PBI

Per l'irradiazione parziale possono essere utilizzate diverse tecniche: la brachiterapia interstiziale o endocavitaria con Mammosite®, la RT intraoperatoria (IORT) con elettroni o fotoni di bassa energia, la RT a fasci esterni. Tutte le tecniche risultano valide purché adeguatamente selezionate. Deve essere considerata la sede della neoplasia, il volume mammario nella sua interezza e il rapporto tra volume ghiandolare e volume del tumore. L'esperienza e le disponibilità tecniche del singolo centro orientano la scelta del trattamento.

La PBI non rappresenta ad oggi uno standard terapeutico. I risultati degli studi randomizzati attualmente in corso o da poco conclusi consentiranno di validare e confrontare le attuali esperienze cliniche (12,13). Sono attualmente disponibili le raccomandazioni di consenso ASTRO e GEC/ESTRO le quali, benché non basate su evidenze di livello A, definiscono i criteri di inclusione al di fuori di trial clinici (14,15) (Tabella 1).

Criteri di inclusione delle pazienti per trattamento con PBI al di fuori di trials clinici secondo i documenti di consenso ASTRO ed ESTRO	
Età	≥ 60 vs. > 50
Istologia	carcinoma duttale infiltrante, mucinoso, tubulare, colloide
Componente in situ	< 25%
Invasione linfo-vascolare	Assente
Margini di resezione	Negativi ≥ 2 mm
Dimensioni T	≤ 2 cm vs. ≤ 3
Centricità della lesione	unicentrica
Focalità della lesione	unifocale, multifocalità microscopica (dimensioni totali ≤ 2 cm) vs. unifocale
Stato dei linfonodi	pN0 (i-, i+) vs. pN0
CT neoadiuvante	non eseguita
Recettori ER	Positivi vs. qualsiasi stato
Altri criteri di inclusione da valutare in modo cautelativo	
Istologia	ILC, DCIS puro (≤ 3 cm)
Focalità della lesione	unifocale, multifocalità microscopica (dimensioni totali: 2.1 e 3 cm vs. < 2 cm)
Margini di resezione	Close < 2 mm
Componente in situ	Estesa di dimensioni ≤ 3 cm vs. < 25%
Invasione linfo-vascolare	Limitata o focale vs. assente

# APBI : NCCN Guidelines



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## **NCCN Guidelines Version 1.2016 Invasive Breast Cancer**

Preliminary studies of APBI suggest that rates of local control in selected patients with early-stage breast cancer may be comparable to those treated with standard whole breast RT. However, compared to standard whole breast radiation, several recent studies document an inferior cosmetic outcome with APBI. Follow-up is limited and studies are ongoing. Patients are encouraged to participate in clinical trials. If not trial eligible, per the consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO), patients who may be suitable for APBI are women 60 y and older who are not carriers of *BRCA 1/2* mutation treated with primary surgery for a unifocal T1N0 ER-positive cancer. Histology should be infiltrating ductal or a favorable ductal subtype and not associated with EIC or LCIS, and margins should be negative.

34 Gy in 10 fractions delivered twice per day with brachytherapy or 38.5 Gy in 10 fractions delivered twice per day with external beam photon therapy is prescribed to the tumor bed. Other fractionation schemes are currently under investigation.

# Consensus Statement



**Table 6 ASTRO and GEC-ESTRO suitable patient recommendation selections for APBI outside of clinical trials**

	Suitable group by ASTRO [138]	Low Risk group by GEC-ESTRO [137]
Factors	Criterion	Criterion
Age	> 60 y	> 50
BRCA 1, 2 Mutation	Not present	na
Tumor Size	< 2 cm	< 3 cm
T stage	T1	T1-2
Margins	Negative by at least 2 mm	Negative by at least 2 mm
Grade	any	any
LVI	Not allowed	Not allowed
ER status	positive	any
Multicentricity	unicentric	unicentric
Multifocality	Unifocal with total size of < 2 cm	unifocal
Histology	IDC, mucinous, tubular and colloid	IDC, mucinous, medullary, colloid
DCIS	Not allowed	Not allowed
EIC	Not allowed	Not allowed
Associated LCIS	Allowed	Allowed
Nodal status	pN0 (by SN Bx or ALND)	pN0 (by SLNB or ALND)
Neoadjuvant Therapy	Not allowed	Not allowed

# Conclusioni

Ciò che conosciamo è legato alle esperienze passate, che non possono essere sistematicamente ignorate

Grazie

“ What’ s new tomorrow will be challenged again, possibly outdated after tomorrow”

