



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**FACOLTA' DI MEDICINA ED ODONTOIATRIA**  
**DOTTORATO DI RICERCA IN TECNOLOGIE AVANZATE**  
**IN CHIRURGIA**

**Curriculum Tecnologie Avanzate in Chirurgia**

**XXVIII ciclo**

**Coordinatore: Prof. Vito D'Andrea**

**TESI DI DOTTORATO**

**RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA CON ELETTRONI (IOERT)**  
**COME BOOST ANTICIPATO NEL TRATTAMENTO RADIANTE DEL**  
**CARCINOMA DELLA MAMMELLA.**  
**ESPERIENZA ITALIANA MULTICENTRICA.**

**Relatore:** Chiar.mo Prof. Vito D'Andrea

**Candidata:** Dott.ssa Karen J. Llange

**Correlatore:** Dott.ssa Antonella Ciabattoni

**Anno Accademico 2019 – 2020**

# INDICE

1.INTRODUZIONE.....	3
2.RAZIONALE DELLA IORT.....	5
3.INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI.....	6
4.TECNICA IORT.....	8
5.GLI ACCELERATORI LINEARI per IOERT.....	10
6.PROCEDURA DI TRATTAMENTO.....	12
7.MATERIALI E METODI.....	14
8.RISULTATI.....	16
9.DISCUSSIONE.....	23
10.CONCLUSIONI.....	29
11.BIBLIOGRAFIA.....	30

## 1.Introduzione

Nei paesi occidentali il tumore della mammella rappresenta la prima causa di morte nella donna (28% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni)<sup>1</sup>, tuttavia il tasso di mortalità appare in calo in tutte le classi di età grazie alla maggiore diffusione dei programmi di screening senologico, all'anticipazione diagnostica e ai progressi terapeutici.

La terapia del carcinoma della mammella allo stadio iniziale si avvale della chirurgia conservativa seguita dalla radioterapia. La radioterapia a fasci esterni (*External-beam Radiotherapy*, EBRT), che attualmente costituisce lo standard del trattamento adiuvante dopo chirurgia conservativa, consiste nell'irradiazione dell'intera ghiandola (*Whole breast irradiation*, WBI) con fotoni per una dose totale di 45-50 Gy in 25-28 sedute giornaliere per la durata di circa 5 settimane, seguita da un sovradosaggio (*boost*) sul letto operatorio per una dose di 10-16 Gy in 5-8 sedute. Essa ha lo scopo di bonificare il tessuto mammario residuo da eventuali focolai tumorali microscopici riducendo significativamente l'insorgenza di recidive locali e di conseguenza prolungando il tasso di sopravvivenza globale. <sup>2</sup>

L'irradiazione parziale della mammella (*Partial breast irradiation*, PBI) è un approccio terapeutico che prevede l'irradiazione postoperatoria di un volume ridotto di mammella residuo, volto a comprendere il letto operatorio. Pur non rappresentando lo standard dopo chirurgia conservativa, la PBI in pazienti ben selezionate, a basso rischio di recidiva, garantisce un controllo locale non inferiore rispetto alla irradiazione di tutta la ghiandola mammaria (WBI) ed un miglior profilo di tossicità. La PBI è un trattamento che può essere erogato utilizzando differenti tecniche, come radioterapia a fasci esterni (EBRT), brachiterapia (BT) e radioterapia intraoperatoria (IORT/IEORT), che sono state oggetto di studi prospettici di fase II e III.<sup>3</sup>

La Radioterapia intraoperatoria (IORT) è una modalità di irradiazione parziale ad alta dose e in singola seduta, effettuata durante la chirurgia conservativa ed indicata come trattamento esclusivo in un sottogruppo di pazienti considerati a basso rischio di recidiva locale o come sovradosaggio (*boost*) anticipato sul letto chirurgico.<sup>4</sup>

Due trials prospettici randomizzati hanno confermato la sicurezza e l'efficacia della IORT come trattamento esclusivo in pazienti con carcinoma della mammella allo stadio iniziale con un adeguato follow-up: Il TARGIT-A Trial<sup>5</sup> e L'ELIOT Trial.<sup>6</sup>

Numerosi studi hanno altresì confermato la fattibilità e l'efficacia sul controllo locale della IORT come boost, visualizzati in Tabella 1.

**Tabella 1. Principali studi riguardanti il trattamento con IOERT come boost seguito da radioterapia sulla mammella *in toto***

Autore/ Anno	FU	N	Stadio	IOERT (isodose, %)	(Gy)	+WBI (Gy)	LC (%)	OS (%)
Merrick 1997 (47)	71	21	I-II	10-15 (100)		45-50	Crude 100	Crude 90,5
Dubois 1997(45)	Min.24	102	I-II	10 (90)		45	Crude 100	
Lemanski 2010 (26)	109	50	I-II	9-20 (90)		50	Crude 96	-
Lemanski 2010 (26)	109	50	I-II	9-20 (90)	50		Crude 96	-
Ciabattoni 2004 (48)	-	234	I-II	10 Gy (100)	50		Crude 100	
Reitsamer 2006 (37)	51 (IORT) 81190 (EBRT)	118 (IORT) 118 (EBRT)	I-II	9 (100) (IORT) 12 (EBRT)	51-56		Act.5-y (IORT) 100 Act.5-y (EBRT) 95,7	
Ivaldi 2008,9 (46)	2008,9	204	I-III	13.3 (100)	37,05		Act. 9 m 100%	
Fastner 201372,4 (40) (ISIORT)	201372,4	1109	I-III	6-15 (100)	50-54		Act. 6-y 99,2	Act. 6-y 91,4
Fastner 201559 (49)	(IORT)83 (EBRT) 67,5	(IORT) 83 (EBRT) 26	II-III (preop CT)	9 (100) (IORT) 12 (EBRT)	51-57		Act.6-y (IORT) 98,5 Act.6-y (EBRT) 88,1	Act.6-y (IORT) 86,4 Act.6-y (EBRT) 92
Fastner 201697 (41)	201697	71	I-II	7-12 (100)	54 med		Act.8-y 89	Act. 8-y 75
Kaiser 2018121 (42)	2018121	770	I-III	5-12 (100)	54 med		Act.10-y 97,2	Act.10-y 85,7

anno: anno di pubblicazione; FU: *follow-up* mediano in mesi; N: numero di pazienti; IOERT: dose in Gy da radioterapia intraoperatoria con elettroni all'isodose di riferimento; WBI: dose in Gy da irradiazione dell'intera mammella; LC: controllo locale della malattia in %; OS: tasso di sopravvivenza globale in %.

## 2. Razionale della IORT

Le analisi anatomopatologiche e la revisione di importanti trials clinici dimostrano che circa l'85% della densità cellulare tumorale si colloca in un'area limitrofa ai margini macroscopici del tumore.<sup>7,8</sup> Dopo chirurgia conservativa (quadrantectomia o tumorectomia) il letto operatorio rappresenta la regione con la più alta probabilità di recidiva e pertanto l'erogazione di una dose aggiuntiva in corrispondenza di esso può ridurre significativamente il tasso di recidiva locale.<sup>9</sup> Il sovradosaggio o boost sul letto operatorio viene tradizionalmente erogato da fasci esterni di elettroni o fotoni per una dose di 10-16 Gy in 5-8 sedute o, in alternativa, con tecniche peri-operatorie di irradiazione, come la brachiterapia o la radioterapia intraoperatoria (IORT) nelle modalità con elettroni (IOERT) e fotoni di basso voltaggio (kv IORT). La IORT offre il vantaggio di somministrare l'intera dose programmata in corrispondenza della zona a più alto rischio di malattia subclinica con la massima precisione, grazie alla visualizzazione diretta del "volume bersaglio" e all'esecuzione in un tempo immediatamente a ridosso della chirurgia, potenzialmente eliminando sia il "*geographic miss*" che il "*temporal miss*".<sup>4</sup> Tale tecnica è stata introdotta dal Medical College of Ohio (MCO) a Toledo - USA e il Centre Regional de Lutte Contre Le Cancer (CRLC) a Montpellier - Francia, sulla base di 72 pazienti trattati con un boost di elettroni (radioterapia intraoperatoria elettronica (IOERT))<sup>7,8,9</sup>. In base al calcolo teorico di equivalenza biologica delle dosi di radioterapia (estrapolato dalle valutazioni di Fowler con un rapporto alfa/beta di 4 per il tumore della mammella<sup>13</sup> e supportato da trials storici sull'ipofrazionamento.<sup>14,15</sup> si può ipotizzare che la dose biologicamente equivalente (BED) di 10 Gy con modalità IORT equivale ad una irradiazione a fasci esterni di circa 20-24 Gy con un frazionamento convenzionale di 2 Gy/fr.<sup>10,11,12</sup> Anche il microambiente tumorale gioca un ruolo critico per il rischio di recidiva tumorale. Secondo gli studi in vitro di Belletti et al. il fluido della ferita raccolto dalla cavità del letto operatorio nelle 24 ore successive alla chirurgia, stimola proliferazione, migrazione e l'invasione di linee cellulari tumorali. Il fluido irradiato presenta, al contrario, alterazioni sull'espressione delle citochine suggerendo che l'irradiazione possa alterare l'espressione delle proteine con blocco della cascata proliferativa. Pertanto l'irradiazione immediata ha delle implicazioni sul microambiente tumorale arrestando la proliferazione e l'invasione locale delle cellule tumorali.<sup>16,17,18</sup>

### 3. Indicazioni e Controindicazioni:

In base ai documenti di consenso ASTRO e ESTRO sull'APBI<sup>30,31</sup> e ai dati presenti in letteratura sono state identificate le indicazioni della IORT come trattamento esclusivo. In particolare si suggerisce di candidare a tale trattamento anche al di fuori di studi clinici, pazienti che presentino le seguenti caratteristiche:

- età superiore ai 50 anni;
- neoplasia di dimensioni inferiori o uguali a 2 cm (in accordo alle linee guida ASTRO);
- istotipo invasivo non lobulare;
- istotipo in situ G1-G2 con margini > 3mm
- malattia unifocale;
- recettori ormonali presenti (in accordo con le linee guida ASTRO);
- assenza di metastasi linfonodali;
- margini chirurgici negativi, preferibilmente superiori a 2 mm.

Dall'analisi multivariata dello studio randomizzato ELIOT, se ne sconsiglia altresì l'esecuzione in caso di:

- tumore superiore a 2 cm;
- Grado 3;
- presenza di  $\geq 4$  linfonodi positivi;
- sottotipo molecolare triple negative

Qualora non fossero rispettati tutti i criteri di candidatura ottimale alla APBI stabiliti dalle Linee Guida ASTRO e ESTRO <sup>30,31</sup> l'indicazione alla IOERT richiede un attento bilancio del rischio/beneficio, che includa anche la valutazione della paziente nella sua globalità (valutazione delle co-morbidità, condizioni psichiatriche, età avanzata o difficoltà logistiche di accesso ai centri di radioterapia, ecc.) in un contesto multidisciplinare. La decisione clinica definitiva deve essere sempre condivisa con la paziente, adeguatamente informata.

In caso di recidiva dopo trattamento conservativo, operata con nuova quadrantectomia, si può proporre una re-irradiazione parziale, previa discussione multidisciplinare e acquisizione di consenso informato della paziente. Esperienze preliminari dimostrano che la IOERT può

rappresentare, una delle possibili tecniche di re-irradiazione parziale. (Reirradiazione dopo pregressa radioterapia)<sup>32</sup>

Analogamente, in caso di neoplasia insorta dopo precedente radioterapia toracica per altra patologia (ad es. per linfoma), si può proporre una irradiazione con metodica IORT, considerando le possibili criticità dell'irradiazione dell'intera mammella. La IOERT come sovradosaggio sul letto operatorio può invece essere utilizzata in tutte le condizioni cliniche che lo richiedono per specifica indicazione del boost. <sup>33</sup>

Le Controindicazioni relative alla IORT come sovradosaggio coincidono con quelle della radioterapia esterna: Malattie del connettivo in fase attiva. <sup>34</sup>

Per quanto riguarda le controindicazioni assolute al boost, a differenza della IORT utilizzata come dose esclusiva, che non appare indicata per le seguenti condizioni:

- 1) Malattia multifocale o multicentrica
- 2) Malattia con dimensioni superiori a 2 cm o T4
- 3) Linfonodi positivi (vedi indicazioni)
- 4) Chemioterapia neoadiuvante
- 5) Mutazione di BRCA
- 6) Gravidanza

Solo nell'ultimo caso si può confermare la non fattibilità assoluta del trattamento, mentre nelle altre situazioni il sovradosaggio trova un ruolo, se indicato clinicamente.

#### 4. Tecnica IORT

La IORT, utilizzata come sovradosaggio (boost) anticipato sul letto chirurgico, ha lo scopo di “sterilizzare” eventuali residui neoplastici che possono proliferare nell’intervallo di tempo tra l’intervento chirurgico e la Radioterapia complementare.<sup>19,20</sup> Recenti lavori hanno evidenziato buoni risultati sia in termini di controllo locale (99% a 5 anni) che di cosmetica ed una sostanziale equivalenza con il boost esterno in termini di tossicità acuta e tardiva. <sup>19,20,21</sup> Il *Salzburg Concept of IOERT* stabiliva che l’obiettivo primario della IORT-boost fosse quello di ridurre il tasso di recidive.<sup>21</sup> Già in un lavoro pubblicato dal gruppo austriaco nel 2004 con il trattamento IORT-boost era stato osservato un controllo locale di malattia superiore a quello evidenziato con il *boost* a fasci esterni somministrato con frazionamento convenzionale: con un *follow-up* mediano di 55,3 mesi nel gruppo sottoposto a IORT-boost 12 Gy (gruppo 1) e di 25,8 mesi nel gruppo sottoposto a IORT-boost 9 Gy (gruppo 2), i tassi di recidiva locale erano risultati rispettivamente del 4,3% e del 0,0% nel gruppo 1 e nel gruppo 2.<sup>22</sup>

La IOERT come boost viene erogata con dosi di 9-12 Gy, prescritta all’isodose del 90%-100% (Fig.1) a cui segue la Radioterapia esterna dell'intera mammella (EBRT) per una dose totale di 50 Gy in 25 frazioni (5 frazioni/settimana) o radiobiologicamente equivalente (40.5 Gy/15 fr o 42,56 Gy/16fr) con fotoni di energia variabile (6-10 MV) e tecnica conformazionale 3D-CRT. Viene raccomandato un intervallo minimo tra IOERT e EBRT intorno alle 4 settimane, a patto che la ferita chirurgica si sia ben rimarginata. Un’analisi multicentrica retrospettiva del gruppo ISIORT (International Society of IntraOperative Radiation Therapy) <sup>23</sup> eseguita su un campione di 1109 pazienti (78.6% con tumore della mammella, 8.9% tumore del retto, 3.6% sarcoma ossea, 1.8% tumore della prostata, 0.7% tumore dell’esofago) ha mostrato, in tutte le classi di rischio, risultati interessanti in termini di controllo locale di malattia, che non erano stati evidenziati prima da nessun altro *trial* con un campione ed un *follow-up* analogo: il tasso annuale di recidiva locale mammaria in pazienti di età < 40 anni, tra 40-49 anni, 50-59 anni e > 60 anni era stata rispettivamente di 0,64%, 0,34%, 0,21% e 0,16%. <sup>23</sup> Sono stati riportati dei risultati interessanti con un buon controllo di malattia anche in un’analisi retrospettiva su un campione di 71 pazienti con neoplasia mammaria “triple negative” quindi ad alto rischio di recidiva locale e a distanza<sup>4</sup> a 8 anni il tasso di controllo locale di malattia, di sopravvivenza libera da metastasi, di sopravvivenza globale è stato rispettivamente di 89%, 75% e 69%. I risultati a lungo termine di una



popolazione non selezionata di 770 pazienti, sottoposta a IOERT 10 Gy seguita da radioterapia a fasci esterni sulla mammella *in toto* con dose mediana di 54 Gy, ha mostrato un tasso di controllo locale e di sopravvivenza a 10 anni del 97,2% e 85,7%, rispettivamente. Anche dal punto di vista della tossicità acuta e tardiva e della cosmesi, con il trattamento integrato IORT-boost con EBRT non sono state messe in evidenza differenze rispetto al trattamento di radioterapia *standard*.<sup>25,26,27</sup>

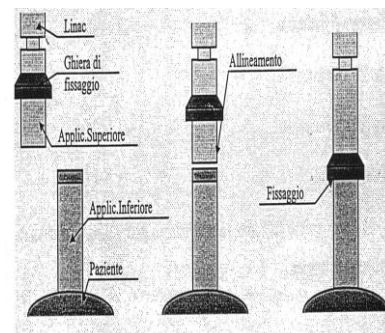
Oltre ai noti studi riguardanti l'impiego della IORT come trattamento esclusivo nel cancro della mammella, sono in corso due trials prospettici multicentrici, entrambi finalizzati a verificare l'equivalenza o la superiorità sul controllo locale di malattia del Boost anticipato seguito da EBRT sulla mammella *in toto* rispetto alla EBRT sola: lo HIOB<sub>28</sub> in cui il boost anticipato con IORT (10 Gy) è seguito da EBRT ipofrazionata (40,5 Gy in 2,7 Gy per frazione), e il TARGIT-B (TARGIT-B) a cui partecipano circa 20 centri in tutto il mondo.<sup>29</sup>

## 5. Gli Acceleratori Lineari per IOERT

Gli acceleratori lineari mobili dedicati per la IORT emettono elettroni di energia variabile tra i 4 e 12 MeV (Mobetron e Novac-7). L'innovazione di tali acceleratori rispetto ai tradizionali, consiste nei due seguenti aspetti, uno di tipo pratico e uno di tipo costruttivo:

- le ridotte dimensioni e la mobilità della macchina permettono di collocarla in sala operatoria, senza richiedere particolari trasformazioni di quest'ultima, evitando perciò il trasferimento durante l'operazione dalla sala operatoria al bunker di radioterapia;
- la mancanza di filtri diffusori riduce notevolmente la radiazione fotonica diffusa dall'acceleratore.

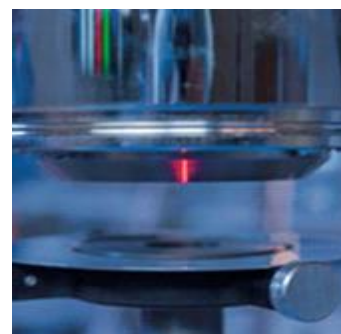
L'assenza di filtri diffusori, inoltre, ha permesso lo sviluppo di una particolare architettura della macchina che risulta caratterizzata da un braccio articolato (stativo), in grado di consentire la variazione della distanza tra acceleratore e superficie da trattare al fine di ottimizzare il livello di omogeneità dosimetrica dei campi. Il sistema NOVAC-7<sup>35</sup> (Hitesys, Latina, Italia) eroga elettroni con l'uso di un acceleratore lineare dedicato mobile; la sua testa radiante può essere spostata da un braccio articolato che può lavorare in una sala operatoria. L'acceleratore viene spostato da braccio robotico a sei assi. Fornisce fasci di elettroni a quattro diverse energie nominali (3, 5, 7 e 9 MeV). I raggi sono collimati per mezzo di un sistema di aggancio rigido, costituito da applicatori cilindrici in Perspex disponibili in diversi diametri (da 4 a 10 cm) e angoli della testa (perpendicolare o obliqua da 15 ° a 45 ° rispetto al loro asse). Fig. 1 Novac 7. Fig.2. Connessione 'hard docking' tra le due parti costituenti il collimatore



I collimatori in dotazione al NOVAC7 sono divisi in due parti: la parte superiore viene saldamente fissata all'acceleratore mentre quella inferiore viene in contatto con il paziente ed è tenuta fissa mediante dispositivi meccanici in genere facenti capo al letto operatorio.

Per erogare la dose, la testa radiante viene spostata lentamente fino a porre in asse, a circa 2 mm di distanza, la parte superiore del collimatore con quella inferiore, che aderisce alla superficie del paziente; una ghiera di fissaggio permette di unire le due parti (Fig.1a). Questo tipo di connessione è denominata 'hard docking' ed assicura il corretto allineamento delle due parti del collimatore. I collimatori sono costruiti in perspex, materiale a basso numero atomico Z, al fine di minimizzare la radiazione di frenamento. Tale materiale è inoltre particolarmente adeguato sia per la facilità di manovrabilità che per la facilità di sterilizzazione. Tali collimatori hanno configurazione geometrica cilindrica con lunghezza, corrispondente alla distanza sorgente superficie (DSS) pari a 80 cm, 100 cm e 120 cm. Le dimensioni del diametro dei collimatori possono essere di 4 cm, 6 cm, 8 cm, 10 cm e 12 cm, con inclinazioni di 0°, 15° e 45°. Conseguentemente, a ciascun collimatore corrisponderà, per una certa energia fissata, un differente rateo di dose.

Il Mobetron<sub>36</sub> (IntraOP Medical Inc, Santa Clara, CA), è composto da tre unità separate: la console di controllo, il modulatore e il modulo terapeutico (60). Produce elettroni di energie nominali di 4 MeV, 6 MeV, 9 MeV e 12 MeV con range terapeutici fino a 4 cm. Il sistema è progettato per erogare una dose uniforme molto grande da 10 a 25 Gy in una frazione singola alla dose di 10 Gy / min (60). L'allineamento a guida laser consente un posizionamento dell'acceleratore lineare rapido ed accurato. Il sistema soft-docking elimina qualsiasi contatto indesiderato da parte dell'applicatore durante il trattamento. Fig. 3-4



## 6. Procedura IORT

La tecnica chirurgica prevede un'incisione cutanea orientata secondo le linee di tensione mammaria oppure radiale nel quadrante in cui è localizzata la lesione neoplastica. Si procede quindi, una volta allestiti i lembi cutanei, all'exeresi del parenchima ghiandolare comprendente il nodulo, allargando la resezione dalla superficie verso il piano profondo fino alla fascia del muscolo pettorale e orientando la ghiandola residua per eventuali procedure di ricostruzione oncoplastica. In differita o dalla stessa incisione, si accede al cavo ascellare e si procede ad asportazione del linfonodo sentinella, precedentemente identificato, che viene inviato per esame estemporaneo. Ove possibile si valuta l'adeguatezza dell'escissione chirurgica, con definizione dei margini. I lembi ghiandolari intorno al letto tumorale vengono scollati dalla cute e dalla parete toracica, avvicinati e provvisoriamente suturati per costituire un unico volume bersaglio. A discrezione del centro in cui viene effettuata la metodica IORT come boost è possibile il posizionamento, tra i lembi ghiandolari accostati in un unico target e la parete toracica, di un disco di schermatura posizionato a salvaguardare il polmone sottostante e il cuore nelle mammelle sinistre; tale disco è invece altamente raccomandato nella procedura IORT esclusiva. Sono disponibili dischi attenuatori in PTFE-acciaio, alluminio-piombo oppure in alluminio-rame o solo perspex, che si possono ancorare alla parete toracica tramite sutura provvisoria; si raccomanda l'utilizzo di un disco con diametro radiale di 1 cm superiore al collimatore. È preferibile il confezionamento di un Clinical Target Volume (CTV) di spessore uniforme, al fine di evitare disomogeneità di dose. L'energia viene scelta in base allo spessore del tessuto da irradiare, valutato con ago graduato (su almeno tre punti, al centro e alla periferia del letto operatorio) e/o con ecografia. Sono disponibili applicatori circolari, di diametro variabile tra 4 e 10 cm e superficie piatta o angolata (da 15 a 45°). Per la modalità di sovradosaggio i diametri più utilizzati variano tra 4 e 6 cm. La dose prescritta è generalmente di 10 Gy, all'isodose 90%. La durata dell'irradiazione è di circa uno-due minuti. La procedura operativa prevede che il radioterapista oncologo, su indicazioni del chirurgo, posizioni l'applicatore, adeguatamente scelto, sul volume bersaglio e, aiutato dal TSRM, allinei la parte superiore dello stesso applicatore, precedentemente ancorata alla macchina (hard docking per Novac e Liac). Il Mobetron invece si serve della procedura di soft-docking, attraverso la quale l'allineamento delle due parti dell'applicatore avviene con guida laser. Tutto il personale esce dalla sala operatoria, la paziente può essere controllata

attraverso telecamere appositamente collocate nella sala operatoria e l'irradiazione ha luogo. E' necessario eseguire un controllo dosimetrico dell'apparecchiatura il giorno stesso della seduta e l'applicazione di adeguati programmi di controlli di qualità secondo le indicazioni dell'ISSN. Dopo aver concluso l'irradiazione si provvede alla rimozione dei presidi utilizzati per la IORT, al de-confezionamento del CTV e alla conclusione dell'intervento. E' utile il posizionamento di clips in corrispondenza del bordo del collimatore, al fine di consentire la definizione dell'area irradiata con IORT, che coincide con il letto tumorale.<sup>4</sup>

Fig. 5



## 7. Materiali e Metodi

Sono stati valutati i dati retrospettivi relativi ad una popolazione di pazienti sottoposte a quadrantectomia seguita da radioterapia intraoperatoria con elettroni come boost da Gennaio 2011 a Marzo 2018 presso i servizi di Radioterapia Oncologica di 8 centri italiani (Tab 2). Due centri (Trieste e Novara) hanno utilizzato il Mobetron mentre gli altri centri il Novac/Liac.

Tabella 2.

<b>Centri IORT in Italia</b>
Ospedale San Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma
Ospedale di Città di Castello, Città di Castello (PG)
Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Arcispedale S. Anna, Ferrara
Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Trieste
Ospedale Oncologico Regionale CROB Rionero in Vulture, Rionero in Vulture (PT)
Azienda Ospedaliera Universitaria Maggiore della Carità, Novara
Istituto Tumori Bari

Tutte le pazienti sono state sottoposte alla radioterapia adiuvante dell'intera mammella per una dose totale di 50 Gy in 25 frazioni (5 frazioni/settimana) o radiobiologicamente equivalente (40.5 Gy/15 fr o 42,56 Gy/16fr) con fotoni di energia variabile (6-10 MV) e tecnica conformazionale 3D-CRT.

Il follow up è stato effettuato dopo la IOERT a 6-8 settimane e dopo la radioterapia a fasci esterni secondo i tempi dei controlli oncologici. Il tempo di follow up è stato calcolato dalla data della IORT fino all'ultimo controllo clinico.

La tossicità è stata rilevata secondo il Common Terminology Criteria for adverse events (CTCAE) (versione 3.0) con particolare attenzione alla comparsa di infezione, sieromi, mastite o fibrosi.

In tutte le pazienti è stato valutato il risultato estetico con modalità soggettiva e oggettiva secondo la scala di Harward.<sup>37</sup> (Fig.6)

Excellent	Treated breast nearly identical to untreated breast
Good	Treated breast slightly different from untreated breast
Fair	Treated breast clearly different from untreated breast but not seriously distorted
Poor	Treated breast seriously distorted

#### Harvard/NSABP/RTOG scale score

E' stata eseguita l'analisi statistica della popolazione in oggetto per la valutazione degli end points oncologici in termini di Local Recurrence (LC in field e LC out field), Distant Metastasis (DM), Overall Survival (OS) e Disease Free Survival (DFS).

Per l'analisi statistica sono state utilizzate le curve di Kaplan-Meier utilizzando il long rank test e sono stati calcolati gli intervalli di confidenza al 95 %.

Il tempo di follow up è stato calcolato dalla data della IORT fino all'ultimo controllo clinico o evento.

Per l'OS è stato considerato l' evento morte.

Per la LR in field è stata considerato come evento la recidiva all'interno del campo di irradiazione.

Perla LR Out field è stato considerato come evento la recidiva al di fuori del campo di trattamento.

Per la DFS è stato considerato come evento la recidiva in o out field o lo sviluppo di metastasi a distanza o l'evento morte.

## 8. Risultati

797 pazienti con età media di 58 anni (range 21-84 anni) sono state sottoposte a IOERT durante la chirurgia conservativa da Gennaio 2011 a Marzo 2018.

Il follow up medio è risultato di 57 mesi (range 2 - 109 mesi).

Le caratteristiche delle pazienti e del tumore sono visualizzate nella tabella 3.

<b>Tot 797 pazienti</b>	<b>N (%)</b>
<b>Età media in anni (range)</b>	58 (21-84 )
<b>PS ECOG</b>	
0	754(94,60)
1	41(5,14)
2	2(0,25)
<b>Lateralità</b>	
destro	389(48,81)
sinistro	408(51,19)
<b>Istologia</b>	
CDI	713 (89,46)
CDis	2(0,25)
CLI	82 (1029)
<b>T stage</b>	
Tis	51(6,4)
T1	672(84,32)
T2	72(9,03)
T3	2(0,25)
<b>N stage</b>	
N0	642(80,55)
N1	134(16,81)
N2	12(1,51)
N3	9(1,13)



<b>Grading</b>	
G1	159(19,95)
G2	443(55,58)
G3	195(24,47)
<b>ER</b>	
positivo	710(89,08)
negativo	87(10,92)
<b>PGR</b>	
positivo	698(87,58)
negativo	99(12,42)
<b>Her2</b>	
positivo	141(17,69)
negativo	656(82,31)
<b>Ki 67</b>	
<20%	586(73,53)
>20%	211(26,47)
<b>OT</b>	
si	647 (81,18)
no	88( 11,04)
Non specificato	62(7,78)
<b>Chemioterapia</b>	
si	185(23,21)
no	548(68,76)
Non specificato	64(8,03)

Il trattamento IOERT è stato eseguito in tutte le pazienti come boost anticipato dopo l'asportazione del tumore. La dose somministrata è compresa in un range tra 9 e 12 Gy.

Dopo l'intervento le pazienti sono state avviate a radioterapia esterna secondo i tempi stabiliti dal programma oncologico: 185 pazienti sono state sottoposte a chemioterapia adiuvante con conseguente inizio della radioterapia a fasci esterni posticipato al termine

della stessa (range 20 -34 settimane). 647 pazienti hanno eseguito la terapia ormonale in concomitanza alla radioterapia a fasci esterni iniziata in un range temporale di 4 - 15 settimane dopo la chirurgia.

La radioterapia a fasci esterni è stata somministrata ad una dose totale di 50 Gy in 25 frazioni (5 frazioni/week) o radiobiologicamente equivalente (40.5 GY/15 fr o 42,56 /16fr) con fotoni di energia variabile (6-10 MV) e tecnica conformazionale 3D-CRT.

Tabella 4

<b>IORT (dose)</b>	
9 Gy	71(8,91)
10 Gy	625 (78,42)
11,1 Gy	23(2,89)
12Gy	78(9,79)
<b>RTE</b>	
<b>Convenzionale</b>	602 (76,2)
<b>Ipfrazionato</b> (40.5 Gy/15 o42,56 Gy /16fr)	188 (23,8)

La valutazione della tossicità acuta e tardiva è stata effettuata relativamente alla sola IORT (Tab.5)

Tabella 5

<b>Tossicità acuta</b>	<b>N(%)</b>
G0	239(29,99)
G1	378 (47,43)
G2	179 (22,46)
G3	1 (0,13)

239 pazienti non hanno presentato alcuna tossicità: G0

378 pazienti hanno manifestato lieve eritema e/o sieroma regredito spontaneamente entro 30 giorni: G1

179 pazienti hanno sviluppato sieroma con necessità di drenaggio (che ha ritardato i tempi della radioterapia a fasci esterni): G2

1 paziente ha sviluppato infezione della ferita chirurgica: G3

La tossicità tardiva ha posto l'attenzione sulla valutazione della simmetria del profilo mammario rispetto al controlaterale (considerata assimilabile al grado di fibrosi radioindotta) e le teleangiectasie (Tab. 6 e 7). I risultati visualizzabili nelle Tabelle sono stati soddisfacenti.

Tabella 6: Profilo asimmetrico

Profilo asimmetrico	
si	336 (42,16)
no	461(57,84)

Tabella 7 : Teleangiectasie

Teleangiectasie	
si	1(0,13)
no	796(99,88)

Tutte le pazienti sono state valutate per il risultato estetico secondo la scala di Harvard con modalità oggettiva e soggettiva.

Tabella 8

Risultato cosmetico	Oggettivo	Soggettivo
eccellente	360(45,17%)	80 (10,04%)
buono	279(35,01%)	162(20,33%)
discreto	156(19,57%)	548 (68,76%)
sufficiente	2(0,25%)	5(0,63%)
insufficiente	0(0)	2(0,25)

785 pazienti sono viventi e 12 sono decedute.

Globalmente 13 pazienti hanno presentato una ripresa di malattia mammaria: 6 pazienti con recidiva “vera” nel campo di irradiazione con IOERT (Recurrence in field) e 7 con ripresa di malattia al di fuori dello stesso (Recurrence out field).

Tabella 9 : Recurrence In Field

Recurrence In Field	
si	6 (0,75)
no	791 (99,25)

Tabella 10: Recurrence out Field

Recurrence out field	
si	7(0,88)
no	790(99,13)

25 pazienti hanno mostrato metastasi a distanza (3,14%).

Le curve di Kaplan Meier per gli endpoints sono rappresentate in Figura 7,8,9 e10.

Il tasso di-Recurrence Free *in field* a 4 anni è stato 99,4% (con un IC al 95% di 98,3 e 99,8) e a 6 anni del 98,8% (con un IC del 96,5% e 99,6%).

Quello di Recurrence Free *out field* a 5 anni è stata 98,9% (con IC al 95% di 97,4 e 99,8).

La DFS a 5 anni è risultata 96,2% (con IC al 95% di 94,2 e 97,6)

La OS a 5 anni è risultata 98,6% (con IC al 95% di 97,2 e 99,3)

Overall Survival(Fig.7)

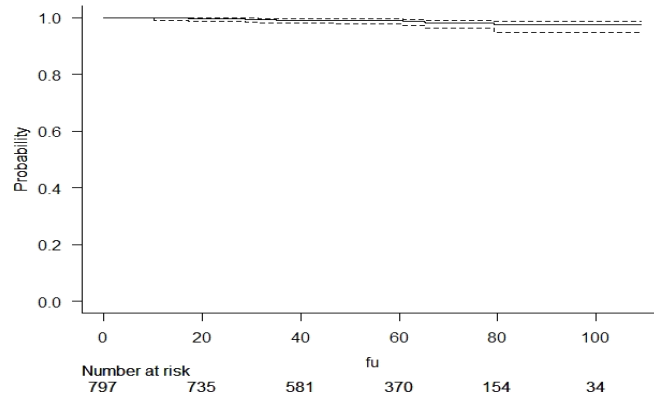


Figura 8: Disease Free Survival

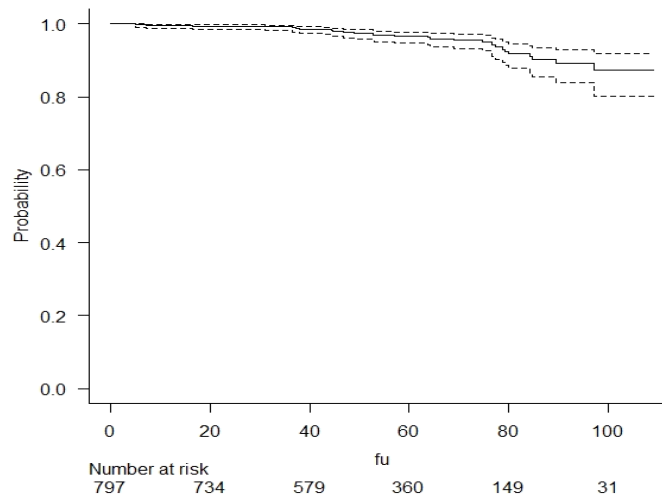


Figura 9: Recurrence In Field

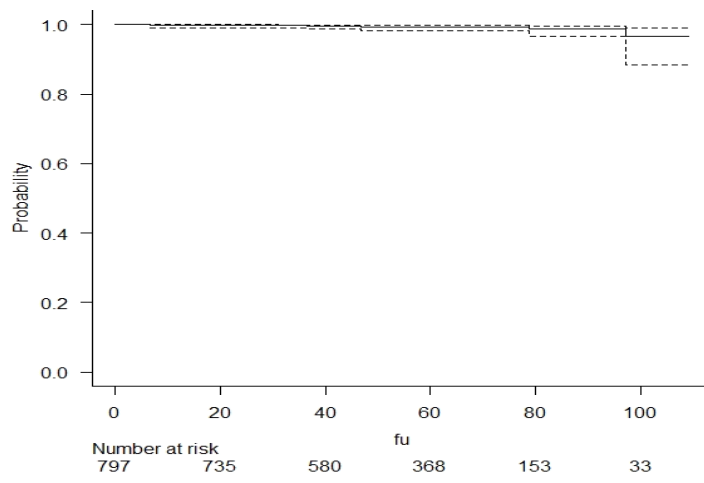
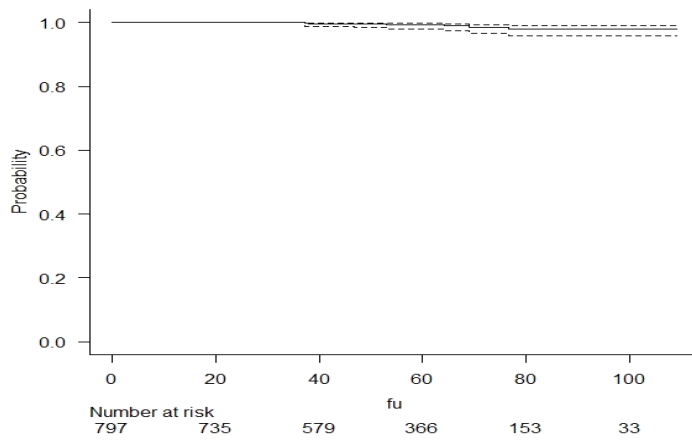


Figura 10: Recurrence Out Field



## 9. Discussione

Il trattamento del tumore della mammella è cambiato radicalmente nel corso degli ultimi tre decenni grazie all'evoluzione di nuove tecniche e tecnologie al fine di ottenere i migliori risultati in termini di controllo locale e risultato estetico con perfezionamento della qualità della vita. Dal 1990, la quadrantectomia e la radioterapia adiuvante dell'intera mammella è lo standard di cura per il tumore della mammella allo stadio iniziale<sup>38</sup>; questo approccio ha dimostrato di ottenere un buon controllo locale con un risultato estetico soddisfacente, preservando la ghiandola mammaria. Nel corso degli anni, la dose di gran lunga più utilizzata era di circa 50 Gy in frazioni giornaliere di 1,8-2 Gy in 5 settimane, solitamente applicato da due campi tangenzialmente opposti seguita da un sovradosaggio o boost principalmente da elettroni o brachiterapia sul letto tumorale considerata l'area a più alta probabilità di recidive.<sup>39,40</sup>

L'irradiazione parziale e accelerata della mammella (APBI) si basa sullo stesso presupposto e riduce il trattamento solo a quest'area, evitando l'irradiazione dell'intera mammella e riducendo la tossicità loco-regionale e il tempo totale di trattamento<sup>41</sup>. Molte tecniche sono state studiate in ampi studi prospettici randomizzati per fornire APBI, come BT<sup>42,43</sup> EBRT<sup>44,45,46</sup> e IORT.<sup>47,48</sup> La maggior parte di questi studi ha mostrato risultati simili alle tecnica tradizionale in termini di sopravvivenza e risultato estetico<sup>49</sup>.

Fondamentale è la corretta selezione del paziente; come suggeriscono le linee guida ASTRO, solo le donne con caratteristiche favorevoli (paziente idoneo) potrebbero sottoporsi a PBI al di fuori della sperimentazione clinica.<sup>50</sup>

Storicamente, il sovradosaggio del letto tumorale con radioterapia a fasci esterni è diventato popolare dopo le pubblicazioni degli studi di Lione e Budapest.<sup>50,51,52</sup> In entrambi gli studi una dose di 10 e 16 Gy alla fine del WBI, rispettivamente, è stata in grado di aumentare il controllo locale soprattutto per le donne a più alto rischio di recidiva locale.

EORTC 22881-10882 è uno degli studi più importanti che ha studiato il ruolo di un potenziamento nella gestione del cancro della mammella; 5569 donne sono state randomizzate a WBI (50 Gy) o WBI più 16 Gy al letto tumorale.<sup>53</sup> Con un follow-up mediano di 5,1 anni, i risultati hanno mostrato la chiara efficacia della dose aggiuntiva in termini di controllo locale, indipendentemente dalla terapia sistemica adiuvante, e il beneficio era più evidente per i pazienti di 40 anni o più giovani. In un recente aggiornamento del 2015 con 20 anni di follow-up, è stato confermato che un boost

migliora il controllo locale, a costo di un rischio più elevato di sviluppare una fibrosi moderata.<sup>54</sup>

Recentemente è stato segnalato che un aumento della dose sul letto tumorale con la radioterapia esterna, oltre gli standard stabiliti dalle esperienze appena citate può essere dannoso per il risultato estetico: nello studio Young Boost di Brouwers P. et al.<sup>55</sup>, è stata effettuata una randomizzazione di una dose boost di 16 Gy contro 26 Gy su pazienti di età > 50 anni, utilizzando fotoni esterni (73% contro 74%), elettroni (22% contro 18%) o brachiterapia interstiziale (1%). La valutazione del risultato cosmetico è stata eseguita sia da medici che da pazienti e, a 4 anni di follow-up, è stata significativamente peggiore nei pazienti ad alto dosaggio. Inoltre, gli autori hanno descritto una correlazione significativa tra il grado di fibrosi e gli esiti cosmetici.

In questo scenario, la corretta localizzazione dell'area definita "*letto tumorale*" è estremamente importante per massimizzare l'efficacia del trattamento. Sono state proposte diverse tecniche per pianificare un boost, tuttavia una corretta definizione degli obiettivi rimane una delle controversie più rilevanti. L'identificazione e il trattamento di un volume target clinico (CTV) sulla base della cicatrice chirurgica può portare a importanti sottodosaggi al letto tumorale, con implicazioni logiche per il controllo locale<sup>56</sup>. Le immagini della tomografia computerizzata che si utilizza per il centraggio radioterapico a fasci esterni potrebbero aiutare nella localizzazione dell'area da trattare, ma comportano una significativa variabilità tra gli osservatori<sup>57</sup>, specialmente quando un sieroma non è chiaramente visibile. Inoltre, il volume della sede di escissione tende a cambiare durante il corso della radioterapia esterna (WBI)<sup>57,58</sup>, aggiungendo un'incertezza che può essere risolta solo aumentando i margini del CTV. Utilizzando la IOERT come boost anticipato si risolvono le problematiche legate alla corretta identificazione del target; infatti la visualizzazione diretta del letto chirurgico consente una localizzazione rapida, diretta e precisa dell'area da trattare, riducendo al minimo la possibilità del geographical miss. Inoltre, i risultati di uno studio pilota condotto su 50 donne trattate con IOERT come boost (9-20 Gy) seguito da WBI (50 Gy, 2 Gy / fr), hanno mostrato un risultato cosmetico da buono a eccellente in tutti i pazienti esaminati, con un follow-up mediano di 9,1 anni<sup>59</sup>.

Da un punto di vista radiobiologico, assumendo un alfa / beta di 4 per il tumore al seno, 10 Gy in una singola frazione corrispondono a circa 23,3 Gy in una dose equivalente di 2 Gy per frazione. Questa dose di prescrizione, come mostrato nei nostri risultati e secondo lo studio Brouwers,<sup>69</sup> potrebbe essere sufficiente per garantire il controllo della malattia senza



compromettere il risultato estetico. Per quanto riguarda questa specifica indicazione, sono state pubblicate alcune esperienze.<sup>60,61,61,63,64</sup> Nell'esperienza di Salisburgo, 190 pazienti con carcinoma mammario T1-T2 sono state sottoposte a IORT con una dose di 9 Gy, seguita da WBI (51-56 Gy). Un altro gruppo di pazienti, aventi le stesse caratteristiche, sono state trattate con boost a fasci esterni con un follow-up medio di 25,8 mesi; non c'erano recidive locali nel braccio IOERT rispetto agli 8 casi nel non-IOERT ( $p = 0,082$ ), mentre c'era un tasso di metastasi a distanza dell'1,1% nel gruppo boost intraoperatorio vs un 7,9% nel gruppo non-IOERT -Braccio IOERT ( $p = 0,09$ ). Gli autori hanno concluso che la IOERT usata come boost dopo un intervento chirurgico conservativo della mammella sembra essere superiore al boost frazionato postoperatorio convenzionale in un follow-up a breve termine. Questi risultati sono stati confermati in uno studio successivo con una maggiore dimensione del campione, promosso dalla International Society of Intraoperative Radiation Therapy (ISIOERT). L'analisi aggregata includeva 1109 pazienti non selezionati da 7 centri diversi che utilizzavano le stesse dosi di IOERT e WBI: 10 Gy al 90% di isodose di riferimento per il boost e 50-54 Gy 1,7-2,0 Gy / fr per WBI, rispettivamente. A un follow-up mediano di 72,4 mesi (range 0,8-239 mesi), si sono verificati 16 eventi di recidiva all'interno della mammella ed è stato raggiunto un tasso di controllo del tumore del 99,2%<sup>62</sup>.

Oltre a questi risultati clinici, un altro vantaggio principale dell'utilizzo della IOERT è la sua implicazione biologica. Infatti, diverse scoperte nel campo del microambiente tumorale hanno dimostrato che una irradiazione ad alte dosi non solo danneggia direttamente il DNA, ma potrebbe anche promuovere l'immunità delle cellule T antitumorali e l'espansione delle cellule T attivate.<sup>63</sup>

Nei dati recentemente pubblicati dal gruppo di Salisburgo<sup>65</sup>, i risultati a 10 anni in una coorte non selezionata di 770 pazienti con cancro al seno sono stati analizzati in termini di controllo locale (LC) e sopravvivenza. Le pazienti sono state trattate con chirurgia conservativa, IOERT di 10 Gy e WBI a dosi mediane totali di 54 Gy (range, 1,6-2). Dopo un follow-up mediano di 121 mesi, sono state osservate 21 recidive all'interno del seno (2,7%), 107 pazienti sono morte (14%) e 106 hanno sviluppato metastasi a distanza (14%). I tassi a dieci anni di controllo locale (LC), controllo locoregionale, sopravvivenza libera da metastasi (MFS), sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza specifica per cancro al seno (BCSS) ammontavano a 97,2%, 96,5%, 86%, 85,7%, e 93,2%, rispettivamente. Nell'analisi multivariata, il sottotipo di carcinoma mammario (TN) HER2 positivo e triplo negativo si è rivelato essere predittore negativo significativo per IBR(In-breast Recurrences).

Sorprendentemente, e a differenza delle precedenti analisi della stessa coorte, non è stato osservato alcun rischio maggiore di IBR per tumori di alto grado (G3) e nessuna correlazione con lo stato linfonodale positivo. La IOERT fornisce costantemente alti tassi di controllo locale a lungo termine nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio I-III e in tutte le condizioni di rischio, con una prevalenza di recidive interne alla mammella in pazienti che mostrano sottotipi di cancro HER2 positivo e triplo negativo. Un altro studio di fase II di Ivaldi et al <sup>66</sup> ha esplorato l'efficacia della IOERT come boost (12 Gy) combinato con la radioterapia ipofrazionata WBI (2,85 Gy in 13 frazioni giornaliere). Gli autori hanno valutato la tossicità da radiazioni come endpoint primario su 204 pazienti, a un follow-up mediano di 11 mesi (range 6-14,6). La tossicità cutanea acuta ha riportato reazioni G0-G2 nel 96,2% (97,8% nell'area boost) e G3 nel 3,8% (di cui 2,2% nell'area boost) alla fine del trattamento.

I primi risultati in corso di pubblicazione del protocollo HIOB da Fastner et al <sup>67</sup> hanno documentato prospettive promettenti. Dopo un follow-up mediano di 45 mesi (range 0-74), in uno studio prospettico multicentrico a braccio singolo (NCT01343459) su 583 pazienti trattate con IOERT boost (11,1 Gy) seguito da ipofrazionamento moderato su tutta la mammella (40,5 Gy / 15 frazioni), con tossicità acuta G0 - G1 nel 91% secondo i CTCAE alla fine del trattamento e 92% dopo 4 settimane; con tossicità tardiva G0 - G1 nel 92,7% secondo i SOMA-LENT a 4-5 mesi e 96,5% a 6 anni. La cosmesi di base dopo la IOERT e prima dell'EBRT è risultata eccellente / buona nell'86% dei casi in base alla valutazione soggettiva e nel 74% in base alla valutazione oggettiva.

L'ultimo vantaggio ma non meno importante dell'utilizzo della IOERT come boost è la riduzione del tempo totale di trattamento che ha importanti implicazioni non solo per ragioni biologiche, ma anche economiche. Risparmiando almeno quattro o cinque frazioni di EBRT per paziente, questo può avere un impatto significativo sull'accorciamento delle liste di attesa in un reparto di radioterapia, soprattutto per quanto riguarda l'elevato numero di terapie per la conservazione del seno.

Da notare che nel lungo follow-up non si sono verificate, in tutti gli studi analizzati, recidive nelle pazienti giovani (di età inferiore ai 45 anni), a conferma che l'intensificazione della dose ha un significato clinico importante in questo gruppo di pazienti. Una ulteriore considerazione è che il grado G3, che è uno dei principali fattori prognostici che influenzano la recidiva locale<sup>68</sup>, al contrario è risultato significativamente correlato ad un migliore controllo locale nelle pazienti trattate con questa modalità. Questo

risultato, anche se in numero limitato, potrebbe avere un significato nell'intensificazione della dose sul letto tumorale, subito dopo la rimozione chirurgica.

La nostra analisi retrospettiva ha valutato i risultati della radioterapia intraoperatoria con elettroni, come boost anticipato nel cancro della mammella in stadio iniziale, su una popolazione di quasi 800 pazienti. La procedura IOERT ha aumentato il tempo chirurgico di circa 15-20 minuti. Non sono state osservate complicanze post-chirurgiche maggiori o minori relative al trattamento. Gli effetti collaterali precoci e tardivi mostrano dati soddisfacenti assimilabili a quelli della letteratura; non è stata osservata tossicità cardiaca o polmonare.

Riguardo gli outcomes oncologici il controllo locale è risultato buono: 13 pazienti hanno presentato una ripresa di malattia mammaria: 6 pazienti con recidiva “vera” nel campo di irradiazione con IOERT (Recurrence in field) e 7 con ripresa di malattia al di fuori dello stesso (Recurrence out field).

Il tasso di-Recurrence Free *in field* a 4 anni è stato 99,4% (con un IC al 95% di 98,3 e 99,8) e a 6 anni del 98,8% (con un IC al 95% di 96,5% e 99,6%) .

Quello di Recurrence Free *out field* a 5 anni è stata 98,9% (con IC al 95% di 97,4 e 99,6)

La DFS a 5 anni è risultata 96,2% (con IC al 95% di 94,2 e 97,6)

La OS a 5 anni è risultata 98,6% (con IC al 95% di 97,2 e 99,3)

Anche il risultato cosmetico è stato nella maggior parte dei casi buono/eccellente, con una lieve prevalenza nella valutazione oggettiva rispetto alla soggettiva.

I risultati della nostra analisi sembrano confermare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con IOERT come boost anticipato, in termini di controllo locale, sopravvivenza globale e risultato estetico, con follow-up medio di 57 mesi .

I principali limiti di questo studio sono il carattere retrospettivo, multicentrico e l'assenza di selezione delle pazienti, con conseguente disomogeneità nella popolazione, nelle tecniche e nella standardizzazione della pianificazione e programmazione del trattamento.

Tuttavia, a nostro avviso, uno dei principali punti di forza del lavoro è il numero elevato della popolazione esaminata ed il follow-up molto lungo per l'analisi degli endpoints e delle tossicità.

I risultati della presente analisi sono in linea con i dati della letteratura, confermando l'efficacia del boost in IOERT rispetto al boost in EBRT.

Il sovradosaggio precoce con somministrazione di radiazioni ionizzanti ad alte dosi al "tempo zero" e nel "posto giusto", può prevenire in modo significativo l'evento di ricaduta locale.

## **10. Conclusioni**

La IOERT utilizzata come boost può essere un approccio vantaggioso per le pazienti affette da cancro mammario che necessitano di radioterapia adiuvante, riducendo il tempo totale di trattamento e le sequele successive allo stesso correlate alla somministrazione del boost. Nella nostra esperienza questa modalità di trattamento è risultata sicura e con una leggera tendenza ad un miglioramento del controllo locale per le pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale; riteniamo che questa comprovata sicurezza ed efficacia a lungo termine della IOERT come boost debbano incoraggiare questa modalità di trattamento, al fine di migliorare la qualità della vita e il contenimento dei costi.

## 11. Bibliografia

1 I numeri del cancro in Italia 2019. Banca Dati AIRtum- AIOM

2. *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)*

*Lancet* 2014; 383: 2127–35 Published Online March 19, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8)

3. *The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation*

Chirag Shah<sup>1, \*</sup>, Frank Vicini<sup>2</sup>, Simona F. Shaitelman<sup>3</sup>, Jaroslaw Hepel<sup>4,5</sup>, Martin Keisch<sup>6</sup>, Douglas Arthur<sup>7</sup>, Atif J. Khan<sup>8</sup>, Robert Kuske<sup>9</sup>, Rakesh Patel<sup>10</sup>, David E. Wazer<sup>4,5</sup>  
*Brachytherapy* 2017

4. *Boost IORT in Breast Cancer: Body of Evidence*  
Felix Sedlmayer<sup>1,2</sup>, Roland Reitsamer<sup>3</sup>, Christoph Fussl<sup>1</sup>, Ingrid Ziegler<sup>1</sup>, Franz Zehentmayr<sup>1,2</sup>, Heinz Deutschmann<sup>1,2</sup>, Peter Kopp<sup>1</sup> and Gerd Fastner<sup>1</sup>  
*International Journal of Breast Cancer- Volume 2014, Article ID 472516, 6 pages*  
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/472516>

5. *Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial*  
Jayant S Vaidya, David J Joseph, Jeffrey S Tobias, Max Bulsara, Frederik Wenz, Christobel Saunders, Michael Alvarado, Henrik L Flyger, Samuele Massarut, Wolfgang Eiermann, Mohammed Keshtgar, John Dewar, Uta Kraus-Tiefenbacher, Marc Sütterlin, Laura Esserman, Helle M R Holtveg, Mario Roncadin, Steffi Pigorsch, Marinos Metaxas, Mary Falzon, April Matthews, Tammy Corica, Norman R Williams, Michael Baum

*Lancet* 2010; 376: 91–102 Published Online June 5, 2010 DOI:10.1016/S0140-6736(10)60837-9

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

Umberto Veronesi, Roberto Orecchia, Patrick Maisonneuve, Giuseppe Viale, Nicole Rotmensz, Claudia Sangalli, Alberto Luini, Paolo Veronesi, Viviana Galimberti, Stefano Zurrada, Maria Cristina Leonardi, Roberta Lazzari, Federica Cattani, Oreste Gentilini, Mattia Intra, Pietro Caldarella, Bettina Ballardini- *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269–77

7. *Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, Hendriks JHCL. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer. 1985;56(5):979–90.8*

8. *Faverly DR, Hendriks JH, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. Cancer. 2001;91:647–59.*

9. *Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881–10882. Radiother Oncol. 2007;82(3):265–71.*

10. Merrick III HW, Battle JA, Padgett BJ, Dobelbower Jr RR. IORT for early breast cancer: a report on long-term results. *Front Radiat Ther Oncol.* 1997;31:126–30.

11. Battle JA, DuBois JB, Merrick HW, Dobelbower RR. IORT for breast cancer. In: Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB, Calvo FA, editors. *Current Clinical Oncology: Intraoperative Irradiation Techniques and Results.* Totwa, NJ:Humana Press; 1999. p. 521–6.

12. Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet B, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(5):1410–5.

13. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol.* 1989;62(740):679–94.

14. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008;371:1098–107.

15. Whelan TJ, Kim DH, Sussman J. Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(4):257–64

16. B. Belletti, J. S. Vaidya, S. D'Andrea et al., “Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding,” *Clinical Cancer Research*, vol. 14, no. 5, pp. 1325–1332, 2008.

17. J. S. Vaidya, G. Baldassarre, and S. Massarut, “Beneficial effects of intraoperative radiotherapy on tumor microenvironment could improve outcomes,” *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 74, no. 3, p. 976, 2009.

18. C. Herskind and F. Wenz, “Is there more to intraoperative radiotherapy than physical dose?” *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 74, no. 3, pp. 976–977, 2009.

19. C. Herskind and F. Wenz, “Radiobiological comparison of hypofractionated accelerated partial-breast irradiation (APBI) and single-dose intraoperative radiotherapy (IORT) with 50-kV X-rays,” *Strahlentherapie und Onkologie*, vol. 186, no. 8, pp. 444–451, 2010.

20. Orecchia R, Leonardi MC. Intraoperative radiation therapy: is it a standard now? *Breast* 2011; 20 (Suppl 3): S111-115.

21. *Int. J. Cancer: 118, 2882–2887 (2006) The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: Results and considerations Roland Reitsamer<sup>1\*</sup>, Felix Sedlmayer<sup>2</sup>, Michael Kopp<sup>2</sup>, Gerhard Kametriser<sup>2</sup>, Christian Menzell<sup>1</sup>, Heinz Deutschmann<sup>2</sup>, Olaf Nairz<sup>2</sup>, Wolfgang Hitzl<sup>3</sup> and Florentia Peintinger*

22. Reitsamer R, Peintinger F, Kopp M, Menzel C, Kogelnik HD, Sedlmayer F. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation. A sequential intervention study. *Strahlentherapie und Onkologie* 2004; 180(1): 38-44.

23. *ISORT pooled analysis 2013 update: Clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy*  
 Marco Krengli<sup>1</sup> , Felix Sedlmayer<sup>2</sup> , Felipe A. Calvo<sup>3</sup> , Elena Sperk<sup>4</sup> , Carla Pisani<sup>1</sup> , Claudio V. Sole<sup>3</sup> , Gerd Fastner<sup>2</sup> , Carmen Gonzalez<sup>3</sup> , Frederik Wenz  
*Transl Cancer Res* 2014;3(1):48-58
24. Ciccone V, Fortuna G, Ciabattani A. A pilot randomized study on use of intraoperative radiotherapy for stage I° and II° breast cancer., *ISORT, 2002, Aachen, 11-14.*
25. Sedlmayer F, Fastner G, Merz F, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: Results of an ISORT pooled analysis. *Strahlenther Onkol* 2007; 183 (Suppl. 2): 32-34
26. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer.. Reitsamer R, Fastner G, Kopp M, Menzel C, Sedlmayer F. *Lancet* 2010 Oct 2;376, 9747.
27. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISORT pooled analysis. Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, Ciabattani A, et al, *Radiother Oncol.* 2013 Aug;108(2):279-86
28. Hypofractionated Whole-Breast Irradiation preceded by Intra-Operative Radiotherapy with Electrons as anticipated Boost Prospective one-armed multi-center-trial : ISORT 01 *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01343459*
29. An International Randomised Controlled Trial to Compare Targeted Intra-operative Radiotherapy Boost With Conventional External Beam Radiotherapy Boost After Lumpectomy for Breast Cancer in Women With a High Risk of Local Recurrence. *Interventional (Clinical Trial)* June 2013
30. *ASTRO Evidence-Based Consensus Statement on Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) – Update Published: March 2017 (Web posted September 2016)*
31. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009) *Radiother Oncol* 2010 Mar;94(3):264-73. doi: 10.1016/j.radonc.2010.01.014. Csaba Polgár<sup>1</sup>, Erik Van Limbergen, Richard Pötter, György Kovács, Alfredo Polo, Jaroslaw Lyczek, Guido Hildebrandt, Peter Niehoff, Jose Luis Guinot, Ferran Guedea, Bengt Johansson, Oliver J Ott, Tibor Major, Vratislav Strnad, GEC-ESTRO breast cancer working group
32. Sedlmayer F, Zehentmayr F, Fastner G. Partial breast re-irradiation for local recurrence of breast carcinoma: Benefit and long term side effects. *Breast.* 2013; 22 Suppl 2:S141-6.
33. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial  
 Harry Bartelink et al - *Lancet Oncol* 2014 Published Online December 9, 2014  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71156-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71156-8)



34. *La Radioterapia dei Tumori della Mammella. Indicazioni e criteri guida. Gruppo di Lavoro AIRO per la patologia mammaria 2013*

35. [http://www.geocities.ws/nello\\_2000\\_it/files/novac7.htm](http://www.geocities.ws/nello_2000_it/files/novac7.htm)

36. <https://it.intraop.com/mobetron-iort/>

37. *Cosmetic Outcome Assessment following Breast-Conserving Therapy: A Comparison between BCCT.core Software and Panel Evaluation* Max Hendrik Haloua,<sup>1</sup> Nicole Marianna Alexandra Krekel,<sup>2</sup> Gerrit Johannes Albertus Jacobs,<sup>1</sup> Barbara Zonderhuis,<sup>1</sup> Mark-Bram Bouman,<sup>2</sup> Marlon Eugène Buncamper,<sup>2</sup> Franciscus Bernardus Niessen,<sup>2</sup> Henri Adolf Hubert Winters,<sup>2</sup> Caroline Terwee,<sup>3</sup> Sybren Meijer,<sup>1</sup> and Monique Petrousjka van den Tol

38. Veronesi U, Zucali R, Luini A. *Local control and survival in early breast cancer: the Milan trial.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986 May;12(5):717-20.

39. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. *Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer.* *N Engl J Med* 1995; 333:1456-61.

40. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. **Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial.** *Ann Oncol.* 2001 Jul;12(7):997-1003

41. Bennion NR, Baine M, Granatowicz A, Wahl AO. *Accelerated partial breast radiotherapy: a review of the literature and future directions.* *Gland Surg.* 2018 Dec;7(6):596-610.

42. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. *5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial.* *Lancet* 2016; 387: 229-38.

43. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. *Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial.* *Lancet.* 2019 Dec 14;394(10215):2155-2164.

44. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. *Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial.* *Lancet* 2017; 390: 1048-60.

45. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015; 51: 451-63.
46. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Dec 14;394(10215):2165-2172.
47. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269-77.
48. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. 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. *Lancet* 2014; 383: 603-13.
49. Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD007077.
50. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: 73-9.
51. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):963-8.
52. Polgár C, Fodor J, Orosz Z, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol*. 2002 Nov;178(11):615-23.
53. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1378-87.
54. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups: Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):47-56
55. Brouwers P, van Werkhoven E, Bartelink H, et al. Predictors for poor cosmetic outcome in patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy: Results of the Young Boost Trial. *Radiother Oncol* 2018; 128:434-41.

56. Kovner F, Agay R, Merimsky O, et al. Clips and scar as the guidelines for breast radiation boost after lumpectomy. *Eur J Surg Oncol*. 1999 Oct;25(5):483-6.
57. Struikmans H, Wárlám-Rodenhuis C, Stam T, et al. Interobserver variability of clinical target volume delineation of glandular breast tissue and of boost volume in tangential breast irradiation. *Radiother Oncol*. 2005 Sep;76(3):293-9.
58. Oh KS, Kong FM, Griffith KA, et al. Planning the breast tumor bed boost: changes in the excision cavity volume and surgical scar location after breast-conserving surgery and whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 1;66(3):680-6.
59. Lemanski C, Azria D, Thezenas S, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Apr 1;64(5):1410-5.
60. Reitsamer R, Peintinger F, Kopp M, et al.: Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation. A sequential intervention study. *StrahlentherOnkol* 2004, 180:38-44.
61. Drago S, Ciabattini A, Piccirillo R, et al.: Intraoperative radiation boost in early breast cancer: initial results of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88:S172.
62. Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, et al. IOERT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISIOERT pooled analysis. *Radiother Oncol*. 2013 Aug;108(2):279-86.
63. Kaur P, Asea A: Radiation-induced effects and the immune system in cancer. *Front Oncol* 2012; 2: 191.
64. J. Kaiser, C. Kronberger, A. Moder et al, Intraoperative Tumor Bed Boost With Electrons in Breast Cancer of Clinical Stages I Through III: Updated 10-Year Results. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2018, 102, 1, 92- 101.
65. J. Kaiser, C. Kronberger, A. Moder et al, Intraoperative Tumor Bed Boost With Electrons in Breast Cancer of Clinical Stages I Through III: Updated 10-Year Results. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2018, 102, 1, 92- 101.
66. Ivaldi GB, Leonardi MC, Orecchia R, Zerini D, Morra A, Galimberti V, et al. Preliminary results of electron intraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:485–93.
67. Fastner G, Reitsamer R, Urbanski B, Sedlmayer F, et al. Toxicity and cosmetic outcome after hypofractionated whole breast irradiation and boost-IOERT in early stage breast cancer (HIOB):

*First results of a prospective multicenter trial (NCT01343459), Radiotherapy and Oncology 146 (2020) 136–142*

68. .Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3153–8.

69. *In vivo dosimetry with MOSFETs and GAFCHROMIC films during electron IORT for Accelerated Partial Breast Irradiation*

*Anna Petoukhovaa,\* , Iris Rüßsela , Julienne Nijst-Brouwersa , Ko van Wingerdena , Jaap van Egmonda , Daphne Jacobs c , Andreas Marinellib , Joost van der Sijpb , Peter Koper c , Henk Struikmans-Physica Medica 44 (2017) 26–33*