



Gruppo di Studio AIRO per la Patologia Mammaria

Coordinatore: Isabella Palumbo

Consiglieri: Simona Borghesi (Vice-Coordinatore), Francesca Cucciarelli (segretario), Carlotta Becherini, Samantha Dicuonzo, Alba Fiorentino, Ruggero Spoto, Consuelo Tamburella

Riunione del 22 Marzo 2022 in modalità telematica

Ordine del giorno:

1. Aggiornamento progetti in corso:

- Survey re-irradiazione (Dr.ssa Ciabattoni – Dr.ssa Fontana)
- Progetto LILT (Dr.ssa Ciabattoni- Dr.ssa Gregucci)
- Indicatori Senonetwork (Dr.ssa Borghesi – Dr.ssa Fontana)

2. Aggiornamento studi in corso:

- CONCERN-RT-MB: studio retrospettivo multicentrico (Dr.ssa Pedretti - Dr. Guerini)
- EUROPA trial (Dr.ssa Becherini)
- PRISCILLA trial (Dr.Spoto)

3. Proposte di studio:

- Radioterapia adiuvante ipofrazionata secondo schema ultra-ipofrazionato dopo chirurgia conservativa in pazienti affette da neoplasia della mammella - Studio osservazionale retrospettivo e prospettico multicentrico (Prof.ssa Aristei - Dr.ssa Di Lena)
- Radioterapia post-operatoria dopo terapia sistemica neoadiuvante e chirurgia: studio prospettico osservazionale multicentrico (Prof.ssa Aristei - Prof. Krenkli)

4. Collaborazioni con altri Gruppi di Studio:

- Biologia e trattamento della malattia oligometastatica (Dr. Spoto)
- Collaborazione con il Gruppo Neuro-Oncologico (Dr.ssa Fiorentino)

5. Congressi e Webinar:

- Congresso Zoom 27 Maggio 2022 Firenze
- Webinar ECM - I venerdì di AIRO:
Radioterapia e ricostruzione mammaria - 16 Settembre 2022
La tossicità cardiaca associata alla Radioterapia nelle pazienti affette da neoplasia mammaria - 28 Ottobre 2022

6. Varie ed eventuali

Il Coordinatore del Gruppo Dr.ssa Palumbo saluta i partecipanti ed illustra l'ordine del giorno della riunione. Si succedono, pertanto, i vari interventi programmati.

1. Aggiornamento progetti in corso:

- Survey re-irradiazione:

La Dr.ssa Fontana illustra i risultati della survey, a cui hanno aderito in maggior numero Centri Ospedalieri che trattano un elevato numero di casi di tumore della mammella l'anno (> 200 casi l'anno). L'obiettivo principale di chi effettua una re-irradiazione è quello di preservare la mammella. I fattori considerati per la selezione delle pazienti sono stati: le dimensioni della lesione, la unifocalità o multifocalità della malattia, l'età, lo stato di menopausa o meno, la fattibilità di una seconda chirurgia conservativa, l'intervallo di tempo tra la prima e la seconda chirurgia conservativa, lo stato dei margini di resezione, la preferenza della paziente, la dose somministrata, la tecnica utilizzata con il precedente trattamento radiante ed eventuali altri fattori ritenuti rilevanti. Per quanto riguarda i volumi e le tecniche di trattamento c'è una predominanza di irradiazione parziale con fasci esterni e sono più frequenti tecniche 3D-CRT e ad intensità modulata.

La Dr.ssa Belgioia, Coordinatrice del Gruppo Re-irradiazione, prende la parola per dare la sua disponibilità a valutare un'eventuale collaborazione con il Gruppo Mammella per effettuare uno studio sulle pazienti sottoposte a re-irradiazione. La Dr.ssa Leonardi prospetta l'eventualità di portare avanti, con l'aggiornamento del follow-up, uno studio precedentemente condotto dallo IEO, che coinvolgeva 6 Centri e un totale di 114 pazienti sottoposte a re-irradiazione con IORT dal 1999 al 2015.

- Progetto LILT:

La Dr.ssa Ciabattoni espone il progetto che si è sviluppato su diversi fronti:

- la raccolta dati sul follow-up di pazienti trattate per neoplasia mammaria: si è concluso lo studio di fattibilità Breast IRRadiATA (Italian Repository of Radiotherapy dATA) Feasibility a cui hanno partecipato 17 Centri e sono stati raccolti dati su 335 pazienti. Il progetto finale è quello di trasformare la feasibility in un progetto nazionale; per fare ciò, è stato necessario inserire nel progetto tutte le procedure relative alla gestione dei dati sensibili. Pertanto, è stata identificata la figura di riferimento (DPO, Data Protection Officer). Il progetto Breast Irradiata potrebbe così rappresentare un "apri-pista" per altri progetti AIRO di raccolte dati multicentriche. In data 23/06/2021 è stata ottenuta l'approvazione del Comitato Etico del Lazio e in data 07/03/2022 l'endorsement dell'AIRO, per promuovere la diffusione capillare del software di raccolta dati, al fine di realizzare un registro italiano di condivisione e uniformità dei trattamenti RT nella neoplasia mammaria.

- Il documento Best Clinical Practice nella Radioterapia dei Tumori della Mammella Revisione del 2022 è stato inviato alla referente italiana per SAGE, è stato inoltre inviato ed accettato da Tumori Journal ed è in attesa di pubblicazione ed indicizzazione su Pub Med.

- Web App sul contouring: La Dr.ssa Gregrucci ci illustra come per questa parte del progetto è stata creata un' App, fruibile su tutti i dispositivi di telefonia mobile, per avere sempre a portata di mano le indicazioni utili per il contouring. A partire dal documento Best Clinical Practice, che già prevedeva con il lavoro della Dr.ssa

Cucciarelli l'appendice di contornamento, con casi clinici particolari con i quali potersi confrontare, si è pensato di creare questo applicativo dedicato inizialmente al contouring. Tuttavia, in questi mesi l'App ha avuto delle evoluzioni; all'interno, infatti, ci sono delle sottocartelle in cui si affrontano temi diversi, si trovano documenti di interesse relativi al trattamento della patologia mammaria, come lo stesso Best Clinical Practice, atlanti e lavori scientifici. Sono stati inseriti, inoltre, casi clinici complessi, da poter sfogliare in maniera interattiva come punti di riferimento per il contouring o per eventuali dubbi. Al momento, sull'App sono presenti tre casi clinici contornati dalla Dr.ssa Cucciarelli, ma l'idea è quella di poter implementare ulteriormente questa parte a seconda del gradimento degli utenti. E' prevista, infine, una Community all'interno della quale ci si possono scambiare informazioni su casi clinici, ovviamente in maniera anonima, o avere risposta su dubbi, domande, osservazioni. L'App è ormai pronta, verrà inviata da parte della segreteria AIRO a tutti i soci con una password di accesso, non richiede nessun costo per la fruibilità, è necessaria solo l'iscrizione all'AIRO.

L'ultima parte del progetto riguarda l'organizzazione di Webinar da proporre sulla piattaforma LILT: Sono previsti 3 FAD: uno su tecniche, uno su frazionamenti, uno sul follow-up. Di ciascuno verranno preparate 3 versioni: una per i soci AIRO, da accreditare sulla nostra piattaforma, una per non specialisti di Radioterapia e una per i pazienti, da accreditare sulla piattaforma LILT, in collaborazione con il Gruppo di Coordinamento AIRO Mammella 2022-2023.

- Indicatori di Senonetwork:

La Dr.ssa Borghesi illustra il lavoro svolto nell'ambito di Senonetwork. La Dr.ssa Borghesi e la Dr.ssa Fontana hanno fatto parte degli estensori, mentre la Dr.ssa Ciabattini dei revisori. Il compito degli estensori è stato quello di definire i criteri minimi per l'elaborazione degli indicatori. Sono stati confermati quelli già riportati nel documento del 2013 con un aggiornamento, andando a valutare in maniera particolare la rilevanza, validità e riproducibilità degli indicatori. E' stato quindi raggiunto un consenso per poterli utilizzare nell'ambito del percorso diagnostico-terapeutico della paziente.

La Dr.ssa Fontana presenta la composizione del Gruppo di Lavoro. Coordinatori: Dr. Ponti, Dr. Rosselli del Turco, Dr.ssa Marotti. Terapia loco-regionale: Dr. Fortunato, Dr. Tinterri, Dr. Lisa, Dr. Vinci, Dr.ssa Fontana, Dr.ssa Borghesi.

Nell'ambito del gruppo di lavoro l'attenzione si è maggiormente indirizzata su:

- Tempi di attesa
- Diagnosi
- Terapia loco-regionale
- Terapia sistemica, stadiazione e follow-up

La discussione si è quindi focalizzata principalmente su due indicatori:

- Indicatore tempi di attesa del trattamento radioterapico postoperatorio.

Definizione: percentuale di pazienti con diagnosi di carcinoma invasivo che iniziano il trattamento radioterapico entro 20 settimane dall'intervento chirurgico in assenza di terapia sistemica adiuvante. Standard minimo ottimale: 90-95%. Motivazione: lunghi ritardi nell'inizio del trattamento radioterapico postoperatorio correlano con l'aumento del rischio di recidiva locale. Livello di evidenza II.

Su questo punto è intervenuta la Prof.ssa Aristei facendo presente che usciranno a breve gli indicatori di Eusoma, nei quali i tempi di attesa considerati ottimali sono più brevi: 4-8 settimane fino a 12 settimane; pertanto, si suggerisce di iniziare il trattamento radiante prima possibile. La Dr.ssa Borghesi (estensore) e la Dr.ssa Ciabattoni (revisore), d'accordo con quanto espresso dalla Prof.ssa Aristei, hanno precisato che questo intervallo più lungo, sostenuto anche dai Chirurghi Senologi, tiene conto delle diverse realtà italiane e dei possibili ritardi correlati alle eventuali complicanze post-chirurgiche, che possono inficiare i tempi di attesa per l'inizio della Radioterapia.

- Indicatore Radioterapia post-mastectomia nei casi pN2a

Definizione: Percentuale di pazienti con interessamento di ≥ 4 linfonodi (pN2a) che ricevono Radioterapia post-mastectomia su parete toracica e stazioni di drenaggio linfonodale. Standard minimo e ottimale: 80 – 90%. Motivazione: La Radioterapia dopo mastectomia sulla parete toracica e linfonodi di drenaggio nei casi in cui vi è l'interessamento di ≥ 4 linfonodi ascellari (pN2a) riduce in maniera significativa il tasso di recidiva loco-regionale e a distanza e la mortalità per tumore della mammella. Livello di evidenza I.

Il documento definitivo degli indicatori di Senonetwork, ancora oggetto di revisione, dovrebbe essere pubblicato prima dell'estate.

2. Aggiornamento studi in corso:

- CONCERN-RT-MB: Il Dr. Guerini ci illustra questo studio retrospettivo multicentrico che ha come obiettivo quello di valutare possibili sinergie e interazioni della somministrazione di terapie sistemiche di nuova approvazione in concomitanza alla Radioterapia, in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico. I criteri di inclusione sono rappresentati da: diagnosi di carcinoma mammario metastatico, Radioterapia somministrata tra il 1 Gennaio 2006 e il 28 Febbraio 2021, la somministrazione di determinati farmaci in concomitanza con la Radioterapia (eribulina, nab-paclitaxel, caelyx, myocet, olaparib, talazoparib, neratinib, everolimus, trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine, lapatinib, bevacizumab). L'intervallo massimo consentito tra l'ultima somministrazione del farmaco e la Radioterapia è di 5 emivite (in cui circa il 97% dei farmaci viene eliminato dall'organismo). Gli outcomes primari sono rappresentati dalla sicurezza e tollerabilità della combinazione della Radioterapia e agenti antitumorali sistemiche: incidenza di tossicità acuta e cronica, la percentuale di sospensione dei trattamenti radioterapici per tossicità acuta, la percentuale di sospensione del trattamento sistemico temporanea e/o definitiva nei tre mesi successivi alla fine della Radioterapia, la percentuale di riduzione della dose di trattamento sistemico temporanea e/o definitiva nei tre mesi successivi alla fine della radioterapia. Gli outcomes secondari sono: il controllo del dolore (valutato dalla scala numerica verbale del dolore percepito dal paziente – VNS) alla fine della Radioterapia e ad uno, tre e sei mesi; il controllo locale di malattia (definito secondo i criteri RECIST 1.1 o PERCIST 1.0); la risposta locale a tre e sei mesi dopo la Radioterapia; la data dell'eventuale progressione locale della malattia. Il Centro Coordinatore è l'ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia. I Centri Partecipanti al momento sono: L'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di

Milano, l'AOU di Perugia, il CRO di Aviano e l'IRCCS Sacro Cuore Don Calabria – Negrar di Valpolicella, l'IRCCS Centro di Riferimento Oncologico Basilicata – Rionero in Vulture. La data del 01/05/2022 rappresenta la deadline per l'adesione di nuovi Centri, il 21/03/2023 è prevista un'analisi preliminare dei dati e il 01/05/2023 un'analisi definitiva dei dati con finalizzazione per la pubblicazione.

- EUROPA trial: Il Prof. Meattini ricorda che si tratta di uno studio in corso, iniziato a Febbraio 2021, di fase III, che randomizza pazienti di età > 70 anni, con istologia Luminal A, a ricevere sola Radioterapia (partial breast irradiation) o sola terapia ormonale. E' finanziato dalla Fondazione Radioterapia Oncologica, un'associazione no profit. Nel giro di un anno sono stati coinvolti 20 Centri, di cui 16 approvati. Fino ad oggi si trattava di uno studio multicentrico italiano, mentre da adesso in poi diventerà internazionale. Il 1 Marzo è stato aperto il primo centro estero, rappresentato dalla Slovenia; si prevede, inoltre, un'apertura di un centro in Belgio, Irlanda e verosimilmente anche in Australia. Sono state arruolate per ora 138 pazienti, entro Maggio 2022 si dovrebbero raggiungere i primi 152 pazienti e tra due anni ci dovrebbe essere la prima interim analysis. Il tasso di arruolamento di ciascun centro, per essere adeguato, deve essere di 1 paziente al mese, questo è legato alla difficile selezione delle pazienti. Al momento ci sono circa 60 pazienti per braccio arruolato, con un accrual rate di 0,9. E' stato approvato un emendamento allo studio, per cui è possibile trattare queste pazienti anche con la whole breast con lo schema ipofrazionato dello studio Fast Forward in 5 frazioni, ad esempio nelle pazienti che non rientrano nei criteri ESTRO - ASTRO per la partial breast irradiation (es. istologia lobulare, G3, margini positivi o < 2 mm), per consentire di utilizzare la migliore Radioterapia possibile e la migliore terapia endocrina possibile. Gli obiettivi primari dello studio sono la recidiva locale e la qualità della vita.
- PRISCILLA trial: Il Dr. Spoto ci presenta lo studio, promosso dalla Radioterapia dell'Humanitas, che vuole andare a valutare l'utilizzo della partial breast irradiation in paziente affette da carcinoma intraduttale di grado basso e intermedio. Si tratta di uno studio prospettico, multicentrico, a braccio singolo, non randomizzato. L'endpoint primario è il controllo locale a 5 anni, l'endpoint secondario è la tossicità, la cosmesi, qualità di vita, l'outcome estetico. C'è la volontà, inoltre, in un secondo momento di correlare parametri dosimetrici e clinici. I criteri di inclusione sono: età > 40 anni, DCIS a rischio basso (lesioni ≤ 3 cm di diametro, margini di resezione di almeno 2 mm, nuclei grade 1-2), a rischio intermedio (lesione ≤ 1 cm di diametro, margini di resezione di almeno 2 mm, nuclei grade 3); le clips devono essere sempre presenti e le pazienti devono firmare un consenso informato. I criteri di esclusione sono: una pregressa irradiazione, l'effettuazione di una chemioterapia neoadiuvante, l'assenza di clips, la presenza di malattie autoimmuni, storia di altre neoplasie nei 5 anni precedenti. Il protocollo è pronto per essere presentato al comitato etico. Qualche mese fa era stata già effettuata una survey, a cui avevano risposto 40 Centri: di questi, almeno 24 trattavano più di 20 pazienti l'anno affette da DCIS. Il progetto è quello di includere 150 pazienti, con 10 Centri, con un tempo di arruolamento di 2 anni e un follow-up di almeno 5 anni.

3. Proposte di studio:

- Radioterapia adiuvante ipofrazionata secondo schema ultra-ipofrazionato dopo chirurgia conservativa in pazienti affette da neoplasia della mammella - Studio osservazionale retrospettivo e prospettico multicentrico.

La Dr.ssa Di Lena illustra questo studio retrospettivo e prospettico, no-profit, promosso dal Centro di Perugia, che vuole andare a valutare, nelle pazienti affette da carcinoma della mammella che dopo chirurgia conservativa devono essere irradiate a livello della ghiandola mammaria residua, fattibilità, efficacia, tossicità, risultato cosmetico e qualità di vita di un trattamento con schema ultra - ipofrazionato secondo protocollo "Fast - Forward". L'obiettivo primario è la valutazione della fattibilità del trattamento in termini di tossicità acuta e cronica. Gli obiettivi secondari sono quelli di valutare la fattibilità del trattamento in termini di sopravvivenza (globale e libera da malattia), incidenza di recidiva (locale, loco-regionale e a distanza), valutazione del risultato estetico e della qualità di vita. Possono essere incluse tutte le pazienti di sesso femminile affette da carcinoma della mammella che devono essere irradiate solo a livello della ghiandola mammaria e con età ≥ 18 anni. Non possono rientrare nello studio pazienti che necessitino di un trattamento radiante anche a livello dei drenaggi linfonodali, pazienti con lesioni ripetitive a distanza e pazienti che presentino controindicazioni assolute e relative al trattamento radiante. Lo schema di trattamento prevede l'erogazione di una dose totale di 26 Gy in 5 frazioni, con dose singola di 5,2 Gy. Può essere effettuato anche un boost, qualora si ritenga indicato: sequenziale con una dose di 7,6 Gy in 2 frazioni consecutive (dose/frazione 3,8 Gy) o concomitante con una dose totale di 30 Gy in 5 frazioni (dose/frazione 6 Gy). Lo studio prevede una valutazione fotografica (prima dell'inizio della Radioterapia e nel follow-up dopo 1, 2 e 4 anni), la registrazione della tossicità acuta e cronica, la valutazione cosmetica e della qualità della vita.

- Radioterapia post-operatoria dopo terapia sistemica neoadiuvante e chirurgia: studio prospettico osservazionale multicentrico proposto dalla Prof.ssa Aristei e dal Prof. Krengli.

La Prof.ssa Aristei espone quali sono gli scopi dello studio: valutare le modalità di impiego sul territorio nazionale della Radioterapia post-operatoria con differenti schedule di frazionamento (convenzionale, ipofrazionamento moderato o ultra - ipo-frazionato) e differenti volumi target (mammella o parete toracica \pm boost sul letto operatorio \pm linfonodi di drenaggio). Saranno raccolti anche i dati relativi a pazienti sottoposte a trattamento sistemico primario e chirurgia, ma non trattate con Radioterapia post-operatoria; verranno inoltre effettuate valutazioni di tossicità ed efficacia, considerando le diverse combinazioni terapeutiche nella fase neoadiuvante ed adiuvante. L'obiettivo primario è quello di valutare l'impiego della Radioterapia post-operatoria, i volumi trattati ed i frazionamenti impiegati in pazienti affette da carcinoma mammario e sottoposte a trattamento sistemico neoadiuvante, considerando anche le eventuali modifiche della scelta terapeutica nel tempo. Gli obiettivi secondari sono quelli di registrare il profilo di tossicità acuta e cronica, utilizzando la scala CTCAE v.5, il tasso di recidiva locale omolaterale e/o regionale e di metastasi a distanza, il tempo libero da recidiva

omolaterale e/o regionale e da metastasi a distanza, la sopravvivenza causale-specifica e globale, valutare la qualità di vita, la cosmesi e le PROMS (Patient-Reported Outcome Measures). Per quanto riguarda la chemioterapia neoadiuvante e adiuvante, quando indicata, ogni schema sarà permesso. Il disegno statistico consisterà in tecniche di analisi esplorativa dei dati per studiare la loro distribuzione, seguite da un'analisi bivariata e multivariata per studiare i rapporti tra le diverse variabili; queste includeranno sia analisi di relazione, come la correlazione e la regressione, sia metodi di confronto. L'analisi di sopravvivenza verrà effettuata con il metodo di Kaplan-Meier e regressione di Cox. E' previsto l'arruolamento di 383 pazienti in 3 anni, che potrà così permettere un livello di precisione del 5% degli intervalli di confidenza al 95% delle stime. La durata del follow-up sarà di 5 anni: le visite cliniche e gli esami strumentali consentiranno di valutare la tossicità tardiva e i parametri di sopravvivenza.

4. Collaborazioni con altri Gruppi di Studio:

- Biologia e trattamento della malattia oligometastatica: Il Dr. Spoto ci parla della collaborazione tra il Gruppo Mammella e il Gruppo di studio della malattia oligometastatica; con la Prof.ssa Scorsetti c'è la volontà di coinvolgere anche l'AIOM per poter effettuare una survey sul trattamento delle pazienti oligometastatiche nei Centri Italiani ed arrivare alla stesura di un white paper condiviso tra le due associazioni. Al momento si attende l'endorsement dell' AIRO per poter iniziare a lavorare insieme.
- Collaborazione con il Gruppo Neuro-Oncologico: La Dr.ssa Fiorentino ci parla del progetto che nasce già dallo scorso anno nell'ambito del gruppo Neuro-Oncologico: si tratta di una revisione della letteratura, seguendo i criteri PICO, sull'utilizzo della stereotassi nel trattamento delle metastasi cerebrali, anche multiple, nelle pazienti affette da neoplasia mammaria triple negative. Grazie alla collaborazione tra i due Gruppi, si vorrebbe portare avanti il progetto ed ampliarlo, includendo anche le pazienti HER 2 positive.

5. Congressi e Webinar:

- La Dr.ssa Palumbo ricorda che il Congresso Zoom si terrà il 27 Maggio 2022 a Firenze e sarà in presenza. Il sottotitolo del convegno è: Breast Clinical Oncology – Next Generation; si affronteranno gli hot topics nell'ambito del trattamento della neoplasia mammaria, con una stretta collaborazione tra il vecchio e il nuovo direttivo del Gruppo Mammella e sarà un'ottima occasione per il passaggio di testimone.
- La Dr.ssa Palumbo, espone il programma relativo ai Webinar ECM - I venerdì di AIRO:
 1. Il primo webinar avrà come tema la “Radioterapia e ricostruzione mammaria” e si terrà il 16 Settembre 2022: ci sarà una parte introduttiva e una sessione dedicata alla contornazione della mammella ricostruita che verrà presentata dalla Dr.ssa Cucciarelli
 2. Il secondo webinar si occuperà di “La tossicità cardiaca associata alla Radioterapia nelle pazienti affette da neoplasia mammaria”: ci sarà una parte introduttiva e una sessione dedicata alla contornazione del cuore,

delle camere cardiache e delle arterie coronarie e si svolgerà il 28 Ottobre 2022. Nasce da una proposta della Dr.ssa Leonardi e del Prof. Genovesi durante il Congresso AIRO di quest'anno, dopo la sessione del Lab Contouring sulle strutture cardiache. Non sarà possibile inviare i contouring e poi revisionarli, ma ci sarà una relazione il più possibile interattiva sulla contornazione e i relatori risponderanno ad eventuali quesiti posti dai partecipanti.

- Il Congresso Nazionale AIRO si svolgerà a Bologna dal 25 al 27 Novembre 2022. A breve ci sarà una riunione con la Commissione Scientifica per illustrare le novità sull'organizzazione del Convegno. Si ricorda che la deadline per l'invio degli abstract è il 19 Giugno 2022.
- La Dr.ssa Palumbo ricorda, inoltre, che con il precedente Direttivo è stato aperto a Febbraio 2020 un account Twitter dell'AIRO Breast Cancer Group; al momento i followers sono 254; invita, quindi, gli appartenenti al Gruppo di Studio ad iscriversi per poter condividere notizie ed aggiornamenti.

La riunione si chiude alle ore 19.45 senza ulteriori interventi.