HUMANITAS
CANCER CENTER

Radioterapia post-operatoria:

sempre efficace, ma più rapida e precisa.

FIORENZA DE ROSE MD

RADIOTERAPIA ONCOLOGICA

Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (Milano)

HUMANITAS
CANCER CENTER

RAZIONALE RT DOPO CHIRUGIA CONSERVATIVA

Tumore della mammella: cronistoria

Anni ’60 : massimo trattamento tollerabile

Razionale:

- Difficoltà a controllare la malattia
- Incertezze sulla sua biologia
- Diagnosi spesso tardive

Trattamenti molto aggressivi:
mastectomia radicale

Tumore della mammella: cronistoria

Anni ’60 : massimo trattamento tollerabile

Conseguenze della mastectomia radicale:

- Pazienti lungo sopravviventi.
- Trauma psicologico (no chirurgia ricostruttiva).
- Rifiuto dell’intervento demolitivo e quindi della malattia.

Impatto drammatico sulla qualità della vita.

Tumore della mammella: cronistoria

Anni ’70 ⇒ la svolta:
minimo trattamento efficace

Razionale:
- Le migliori conoscenze biologiche
- La maggior precocità diagnostica
- L’introduzione della multidisciplinarietà

Terapie conservative:
quadrantectomia + radioterapia

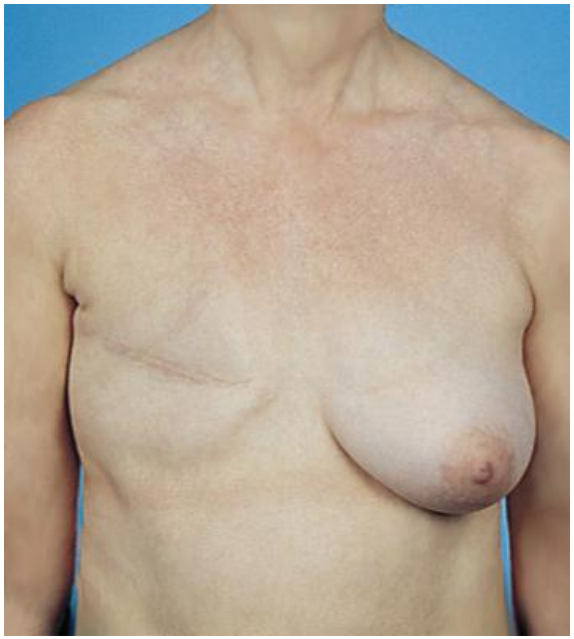
Tumore della mammella: cronistoria

Conseguenze della **quadrantectomia + radioterapia**:

- Uguale percentuale di sopravvivenza.
- Maggior accettazione della cura e quindi della malattia.
- Miglior risultato estetico e quindi migliore qualità della vita.

Mastectomia *vs* quadrantectomia + RT

Trattamento conservativo



Mastectomia *vs* quadrantectomia + RT

↓

Trattamento conservativo

↓

STUDI ALLA BASE DEL RAZIONALE

Trattamenti locali:
"dal massimo trattamento tollerabile al minimo efficace"

- U. Veronesi. New England Journal Medicine 1981:"**Trial Milano I**" studio prospettico randomizzato con 701 pts, due bracci:

Comparazione tra mastectomia radicale secondo Halsted e QUART

OS E DFS sovrapponibili nei due bracci. Recidiva locale con QUART del 4,8 %

- B.Fisher. New England Journal Medicine 1985 e 89. "**Studio NSABP** "con 1843 pts, 3 bracci:

Comparazione tra mastectomia radicale, tumorectomia + RT, tumorectomia senza RT

OS e DFS comparabili nei primi due bracci(uguale tasso di recidive del 12%).
Tasso di recidive alto per la sola tumorectomia (quasi del 50%).

MASTECTOMIA = quadrantectomia +RT

Trattamenti locali:
"dal massimo trattamento tollerabile al minimo efficace"

- U. Veronesi. New England Journal Medicine 2005:"**Trial Milano I**" studio prospettico randomizzato con 701 pts, due bracci:

Comparazione tra mastectomia radicale secondo Halsted e QUART

DATI CONFERMATI A 20 anni

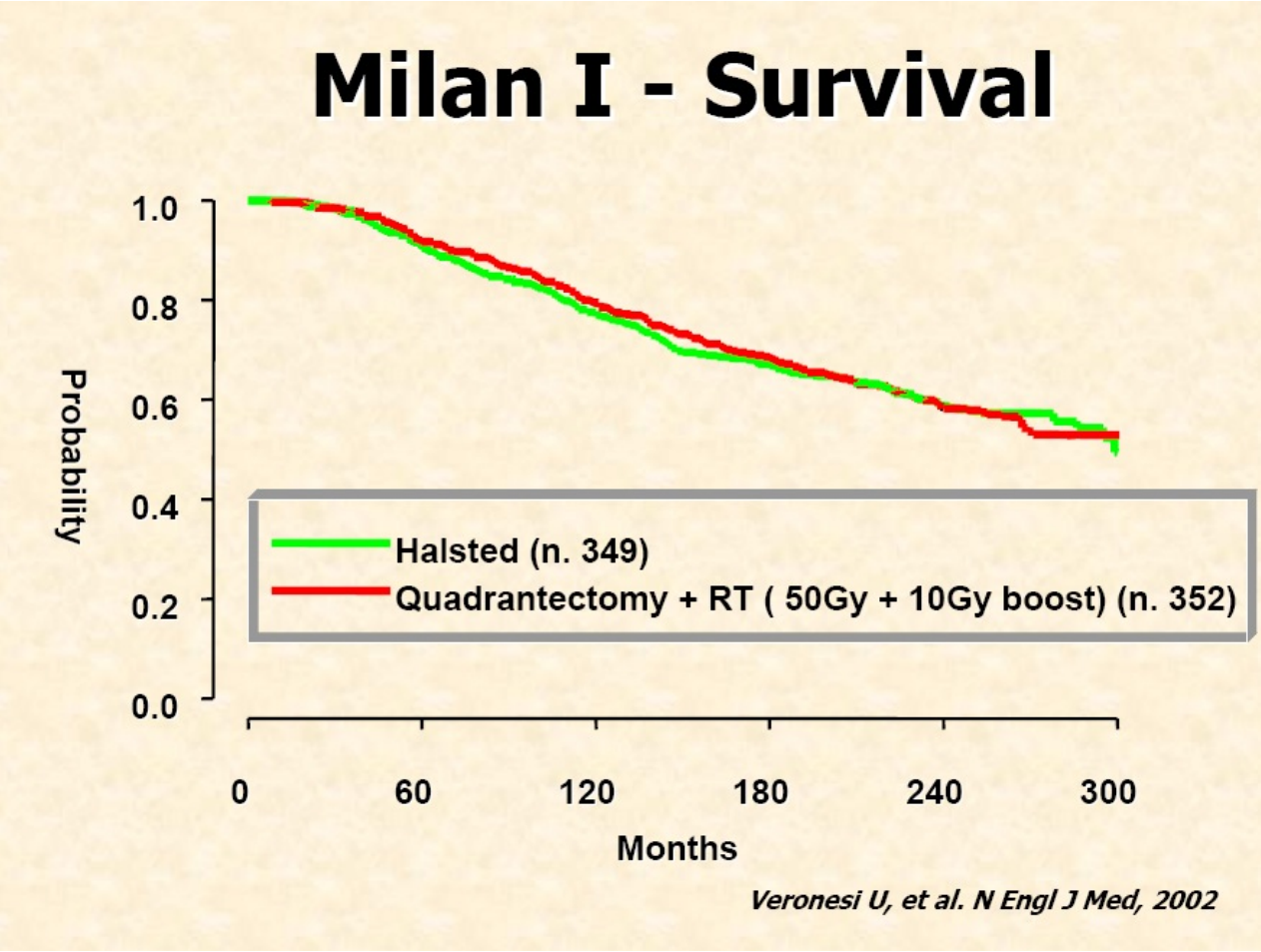
- B.Fisher. New England Journal Medicine 2005. "**Studio NSABP** "con 1843 pts, 3 bracci:

Comparazione tra mastectomia radicale, tumorectomia + RT, tumorectomia senza RT

DATI CONFERMATI A 20 anni

MASTECTOMIA = quadrantectomia +RT

Trattamenti locali:
“dal massimo trattamento tollerabile al minimo efficace”

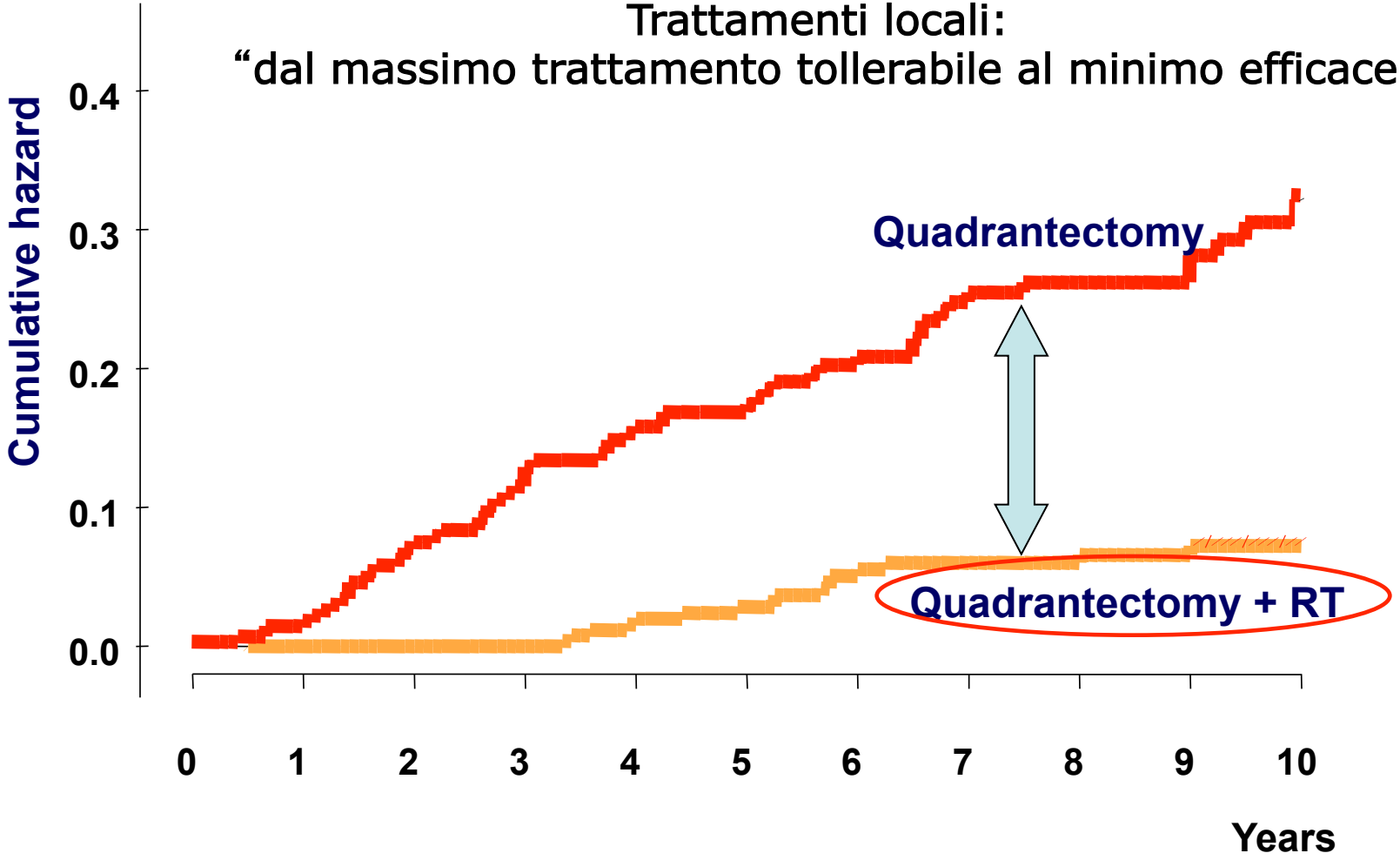


Trattamenti locali:
“dal massimo trattamento tollerabile al minimo efficace”

…SENZA RT?

SOLO CHIRURGIA CONSERVATIVA?

Trattamenti locali:
"dal massimo trattamento tollerabile al minimo efficace"



Milan 3 Trial
Recidive locali

Trattamenti locali:
"dal massimo trattamento tollerabile al minimo efficace"

TRIAL MILANO III

Recidive Locali

Quadrantectomia Quadrantectomia+RT

Razionale RT convenzionale

- Eliminare possibili aree di carcinoma occulto multifocale (RT whole breast)

- Distruggere eventuali microfocolai di cellule tumorali al letto operatorio (boost)

Carcinoma invasivo

- **RT dopo chirurgia conservativa**
- Riduce il RR di recidiva di circa 75%

- RT whole breast + boost
- Tecnica 3D , fotoni e elettroni
- Dose 45-50 Gy/1.8-2 Gy/fr + boost 10-16 Gy
- Durata della RT: 5-6 settimane (!!!)

Veronesi 2002, Fischer 2002, Hughes 2004

RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA

- Dopo chirurgia conservativa: stadi iniziali
  - Intero volume mammario
- Sovradose sul letto operatorio concomitante (SIB)
  - Utilizzo di frazionamenti alterati della dose

↓

Riduzione del tempo globale di trattamento

(3-4 settimane *versus* 6 settimane)

1) PERCHE' L'IPOFRAZIONAMENTO?

… “LA QUESTIONE RADIOBIOLOGICA”

Se riduciamo il tempo di trattamento da 6 a 3 settimane, riduciamo il potere di recupero del danno delle cellule tumorali, aumentando il controllo locale

[3] Qi XS, White J, Li XA. Is α/β for breast cancer really low? Radiother Oncol. 2011;100:282-288.

… "I DATI PUBBLICATI"

Negli ultimi 20 anni, 7ooo donne sono state sottoposte a trattamento ipofrazionato all'interno di studi randomizzati: START-A trial [4], START-B trial [5], RMH/GOC trial [6], ONTARIO trial [7].

E' stato ampiamente confermato che regimi di frazionamento in 13-16 frazioni sono sicuri ed efficaci come 50 in 25 sedute.

[4]Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. Lancet Oncol 2008;9:331–341.

[5]Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, 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;371:1098–1107.

[6]Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. Lancet Oncol 2006;7:467–471.

[7]Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med 2010;362:513–520.

Noi abbiamo scelto in Humanitas l'ipofrazionamento

Ma quale?

Table 1 Four prospective phase 3 randomized trials of hypofractionated WBI versus conventional fractionation in early-stage breast cancer

Trial	Years conducted	*n*	Fractionation Gy/*n* of fractions	Local recurrence,%	Good/excellent cosmesis,%	Time point
RMH/GOC	1986–1998	470	50/25	12.1	71	10 years
[7, 8]		466	42.9/13	9.6	74	
		474	39/13	14.8	58	
START A	1998–2002	749	50/25	3.6	60[a]	5 Years
[9]		750	41.6/13	3.5	58[a]	
		737	39/13	5.2	66[a]	
START B	1999–2001	1105	50/25	3.3	61[a]	5 Years
[10•]		1110	40/15	2.2	66[a]	
OCOG	1993–1996	612	50/25	6.7	71	10 Years
[11•]		622	42.5/16	6.2	70	

- ***… "40 Gy in 15 frazioni è ben tollerato e sicuro sui tessuti sani come 50 Gy in 25 frazioni, senza evidenza di inferiore controllo locale"…***

Yarnold J et al. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jan 1;79(1):1-9.

… e per il sovradosaggio sulla sede più a rischio del letto tumorale ?

CRITICAL REVIEW

HYPOFRACTIONATED WHOLE-BREAST RADIOTHERAPY FOR WOMEN WITH EARLY BREAST CANCER: MYTHS AND REALITIES

JOHN YARNOLD, F.R.C.R.,* SØREN M. BENTZEN, D.SC.,† CHARLOTTE COLES, PH.D.,‡ AND JOANNE HAVILAND, M.SC.¶

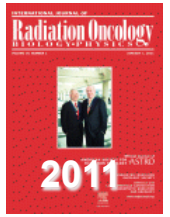
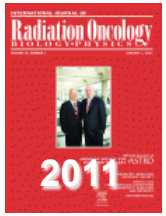


Table 1. Randomized clinical trials testing fraction size in adjuvant external beam radiotherapy

Trial year range	Test schedule (total dose/fraction no./treatment time (weeks) (fraction size))	No. of patients	% of patients undergoing breast-conserving surgery	% of patients prescribed a boost dose	Median follow up (months)
RMH/GOC 1986–1998	39.0/13/5.0 (3.0) 42.9/13/5.0 (3.3)	1,410	100	74.5	116
Ontario 1993–1996	42.5/16/3.2 (2.66)	1,234	100	0	> 132
START A 1999–2002	39.0/13/5.0 (3.0) 41.6/13/5.0 (3.2)	2,236	85	60.6*	61
START B 1999–2001	40.0/15/3.0 (2.67)	2,215	92	42.6*	72

Data compare designs of randomized clinical trials testing fraction size in adjuvant external beam radiotherapy to whole breast after local excision of early breast cancer. All trials used a control arm delivering 50 Gy in 25 fractions over 5 weeks.

* Breast conservation patients only.

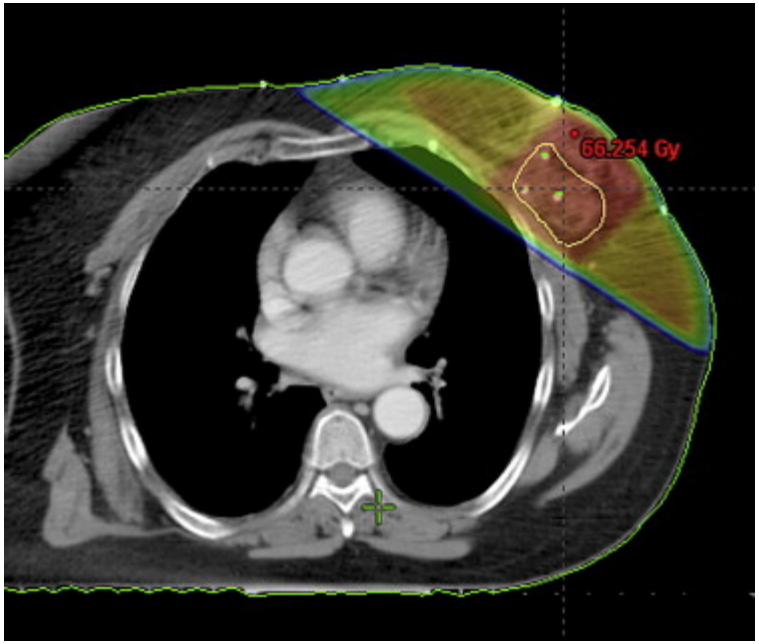


CLINICAL INVESTIGATION Breast

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.,‡ Carol A. Hahn, M.D.,§ Patricia H. Hardenbergh, M.D.,¶ Geoffrey S. Ibbott, Ph.D.,‖ Beryl McCormick, M.D., FACR.,# Julie R. McQueen, CHES., RHEd.,** Lori J. Pierce, M.D.,†† Simon N. Powell, M.D., Ph.D.,# Abram Recht, M.D.,§§ Alphonse G. Taghian, M.D., Ph.D.,¶¶ Frank A. Vicini, M.D., FACR.,‖‖ Julia R. White, M.D.,## and Bruce G. Haffty, M.D.***

Dagli studi randomizzati sull'ipofrazionamento non sono emersi dati univoci sulle modalità e sulla dose del boost in caso di ipofrazionamento.



Noi abbiamo scelto il boost simultaneo…

Perchè?

BIOLOGY CONTRIBUTION

BIOLOGICALLY EFFECTIVE DOSE–RESPONSE RELATIONSHIP FOR BREAST CANCER TREATED BY CONSERVATIVE SURGERY AND POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY

GEORGE A. PLATANIOTIS, M.D., PH.D.,* AND ROGER G. DALE, PH.D., FIPEM., FRCR (HON).†

*Department of Oncology, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, United Kingdom; and †Imperial College Healthcare NHS Trust, London, United Kingdom

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Phase I-II Trial of Prone Accelerated Intensity Modulated Radiation Therapy to the Breast to Optimally Spare Normal Tissue

Silvia C. Formenti, Daniela Gidea-Addeo, Judith D. Goldberg, Daniel F. Roses, Amber Guth, Barry S. Rosenstein, and Keith J. DeWyngaert

A B S T R A C T

Purpose
To report the clinical feasibility of a trial of accelerated whole-breast intensity modulated radiotherapy, with the patient in prone position, optimally to spare the heart and lung.

Patients and Methods
Patients with stages I or II breast cancer, excised by breast conserving surgery with negative margins, were eligible for this institutional review board–approved prospective trial. Computed tomography simulation was performed with the patient prone on a dedicated breast board, in the exact position used for treatment. A dose of 40.5 Gy, delivered at 2.7 Gy in 15 fractions, was prescribed to the index breast with an additional concomitant boost of 0.5 Gy delivered to the tumor bed, for a total dose of 48 Gy to the lumpectomy site. Physics constraints consisted of limiting $\leq$ 5% of the heart volume to receive $\geq$ 18 Gy and $\leq$ 10% of the ipsilateral lung volume to receive $\geq$ 20 Gy.

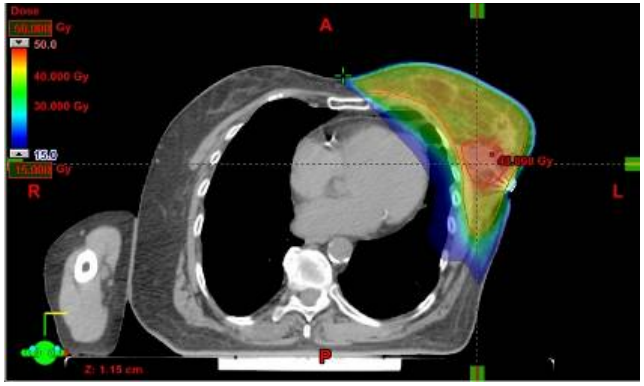
Results
Between September 2003 and August 2005, 91 patients were enrolled on the study. Median length of follow-up was 12 months (range, 1 to 28 months). In all patients the technique was feasible and heart and lung sparing was achieved as prescribed by the protocol. Acute toxicities consisting mostly of reversible grades 1-2 skin dermatitis (67%) and fatigue (18%) occurred in 75 patients. One patient sustained a regional recurrence rapidly followed by distant metastases.

Conclusion
Accelerated whole breast intensity modulated radiotherapy in the prone position is feasible and it permits a drastic reduction in the volume of lung and heart tissue exposed to significant radiation.

J Clin Oncol 25:2236-2242. *© 2007 by American Society of Clinical Oncology*

… perchè la tecnica ad archi modulati (RapidArc) ?

… Razionale tecnico

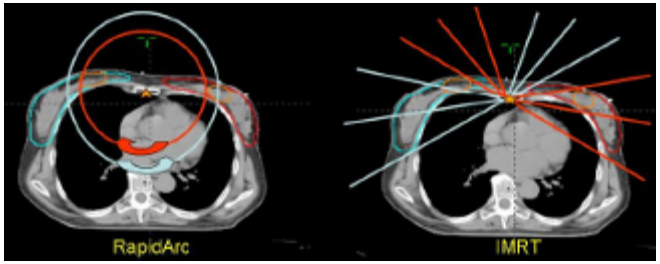


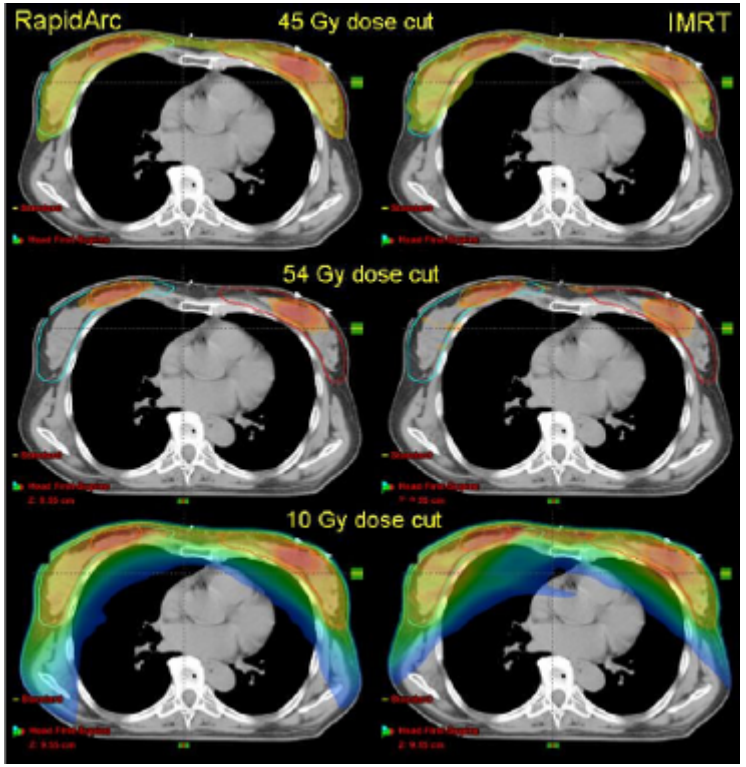
Possibilità di variazione di:

- Dose rate
- Velocità di rotazione del gantry
- Velocità di movimento del MLC

- Riduzione del tempo di erogazione
- Maggiore rapidità nella pianificazione
- Minore complessità delle procedure di QA

… Razionale clinico: Irradiazione bilaterale





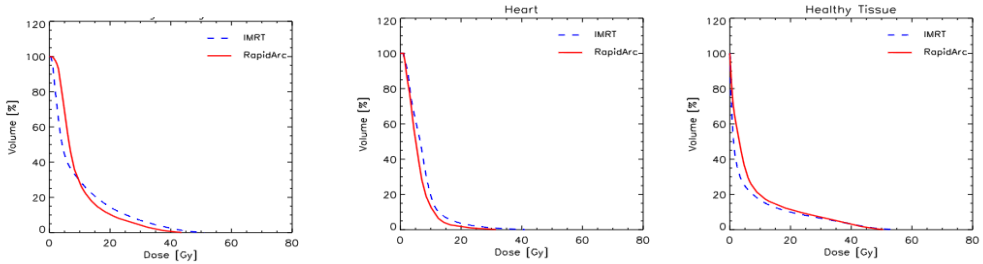
Radiation Oncology 2009, 4:27

Simultaneous integrated boost radiotherapy for bilateral breast: a treatment planning and dosimetric comparison for volumetric modulated arc and fixed field intensity modulated therapy

Giorgia Nicolini, Alessandro Clivio, Antonella Fogliata, Eugenio Vanetti and Luca Cozzi*

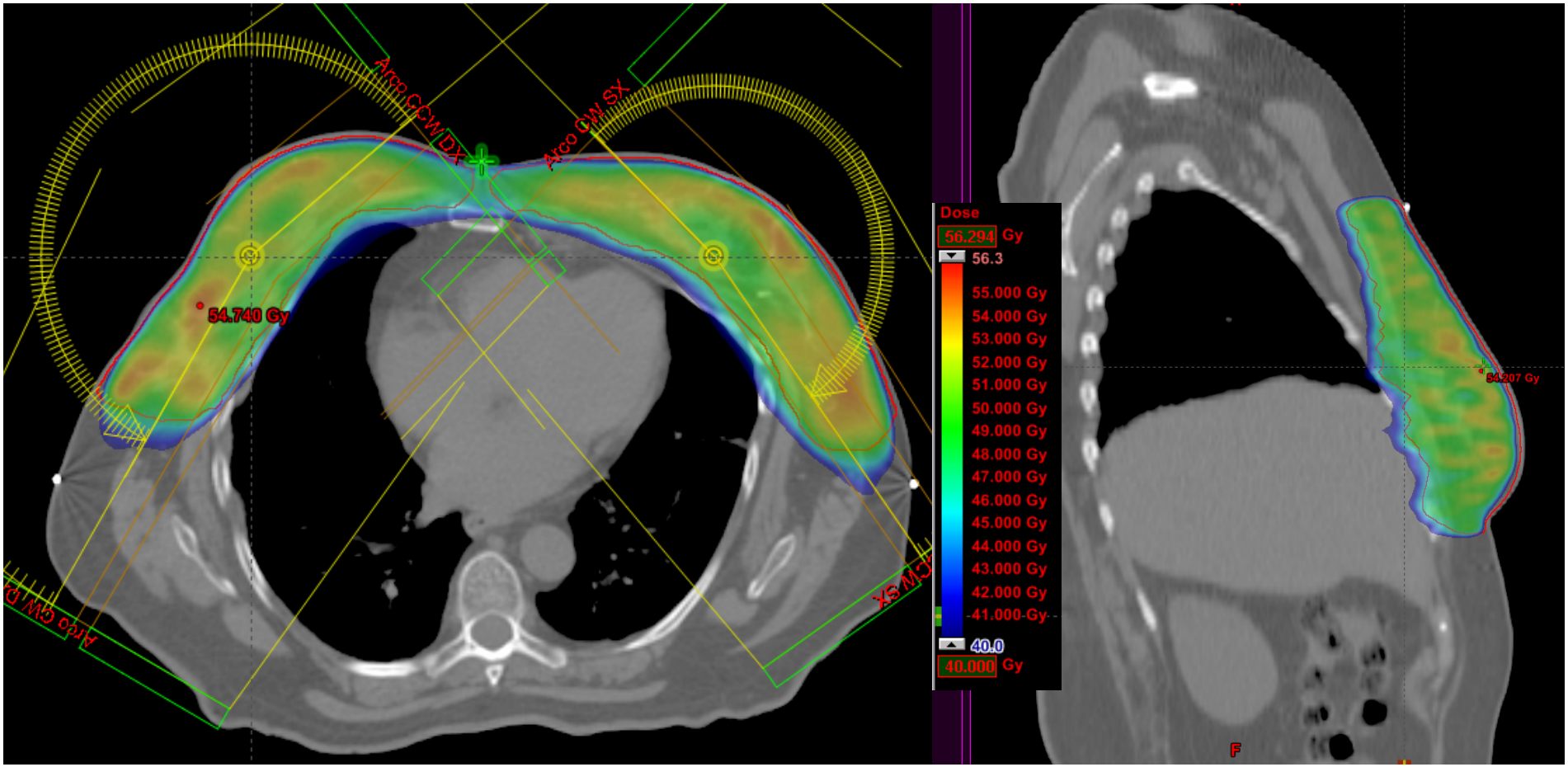
Address: Oncology Institute of Southern Switzerland, Medical Physics Unit, Bellinzona, Switzerland

Bilateral breast
2 levels SIB (50, 60 Gy)



	RapidArc	IMRT
Lung V_{20Gy}	9.5 ± 1.5	11.3 ± 1.6 *
Heart V_{10Gy}	4.3 ± 3.0	11.6 ± 7.2 *
EI	3.4 ± 1.6	8.3 ± 3.1 *
$CI_{95\%}$	1.08 ± 0.04	1.14 ± 0.05
MU	784 ± 114	1422 ± 283 **

Irradiazione bilaterale in ICH



Scorsetti et al. Radiation Oncology 2012, 7:145
http://www.ro-journal.com/content/7/1/145

RADIATION ONCOLOGY

STUDY PROTOCOL Open Access

Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments

Marta Scorsetti[1], Filippo Alongi[1*], Antonella Fogliata[2], Sara Pentimalli[1], Pierina Navarria[1], Francesca Lobefalo[1], Carlos Garcia-Etienne[3], Alessandro Clivio[2], Luca Cozzi[2], Pietro Mancosu[1], Giorgia Nicolini[2], Eugenio Vanetti[2], Marco Eboli[3], Carlo Rossetti[3], Arianna Rubino[3], Andrea Sagona[3], Stefano Arcangeli[1], Wolfgang Gatzemeier[3], Giovanna Masci[4], Rosalba Torrisi[4], Alberto Testori[5], Marco Alloisio[5], Armando Santoro[4] and Corrado Tinterri[3]

Caratteristiche dello studio: OBIETTIVI

• L'obiettivo primario è valutare la fattibilità di questa tecnica (RapidArc) in pazienti con tumore della mammella in stadio iniziale sottoposte a chirurgia conservativa.

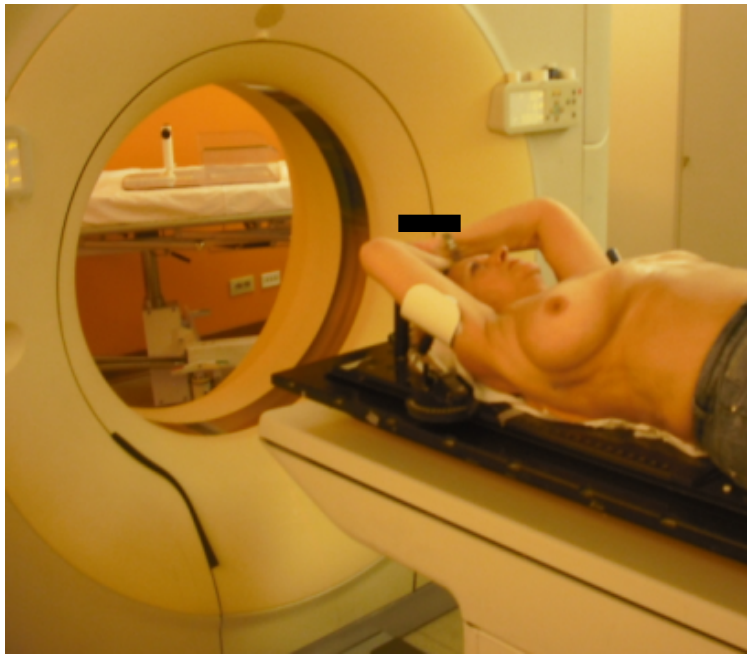
• L'obiettivo secondario è la valutazione della tossicità in termini di effetti acuti e tardivi.

Caratteristiche dello studio: CRITERI DI INCLUSIONE

- Età > 18 anni,
- Carcinoma invasivo,
- Stadio I e II (American Joint Committee on Cancer AJCC),
- Precedente intervento di chirurgia conservativa,
- Qualsiasi terapia sistemica

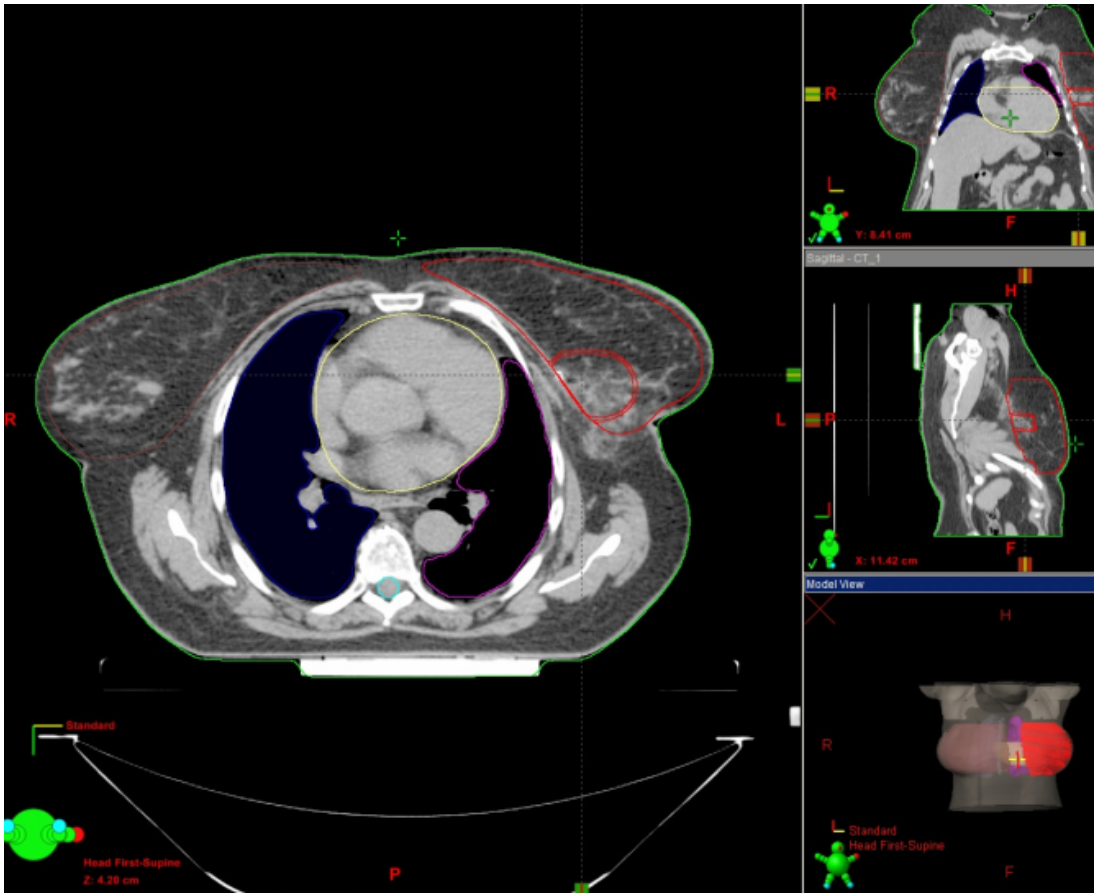
Caratteristiche dello studio:
FASE DI IMPOSTAZIONE

- La paziente è supina, con entrambe le braccia in alto
- Le slices TC hanno uno spessore di 3 mm
- Non è utilizzato il gating respiratorio.



Caratteristiche dello studio:
FASE DI IMPOSTAZIONE

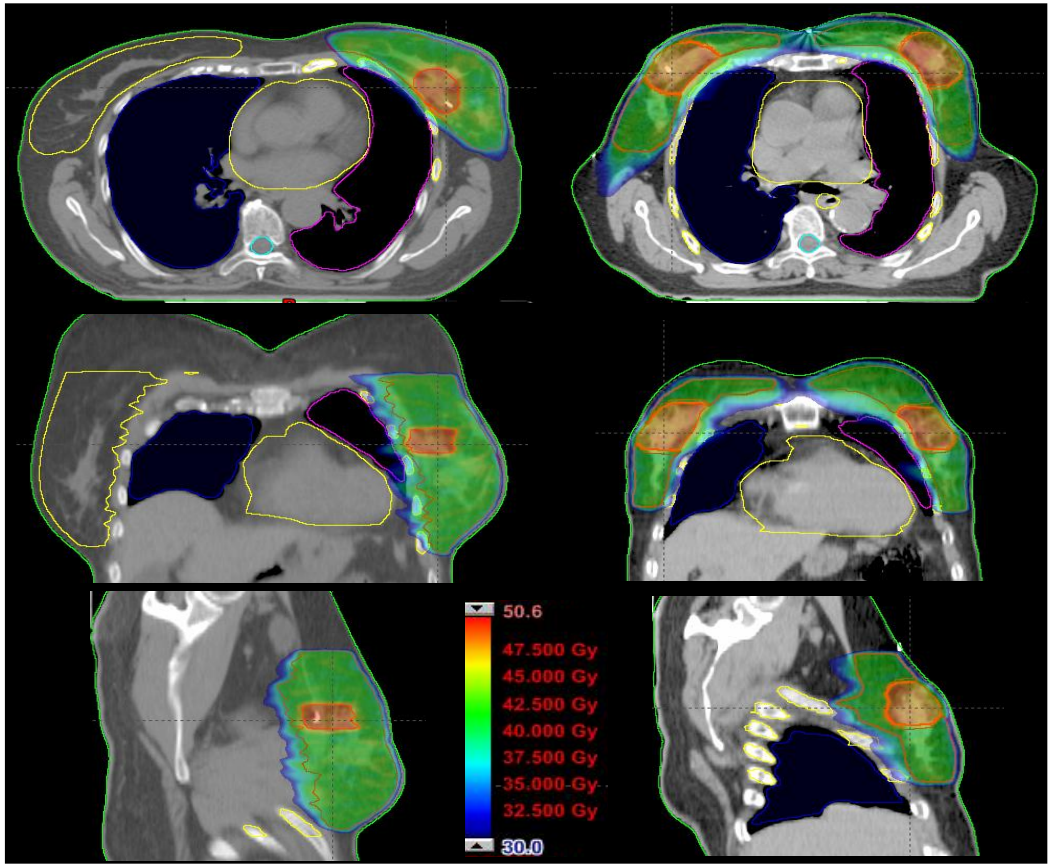
Il volume di interesse (CTV) è l'intera ghiandola mammaria. Il volume del sovradosaggio (CTVboost) è il letto operatorio definito tramite clips chirurgiche apposte durante l'intervento.

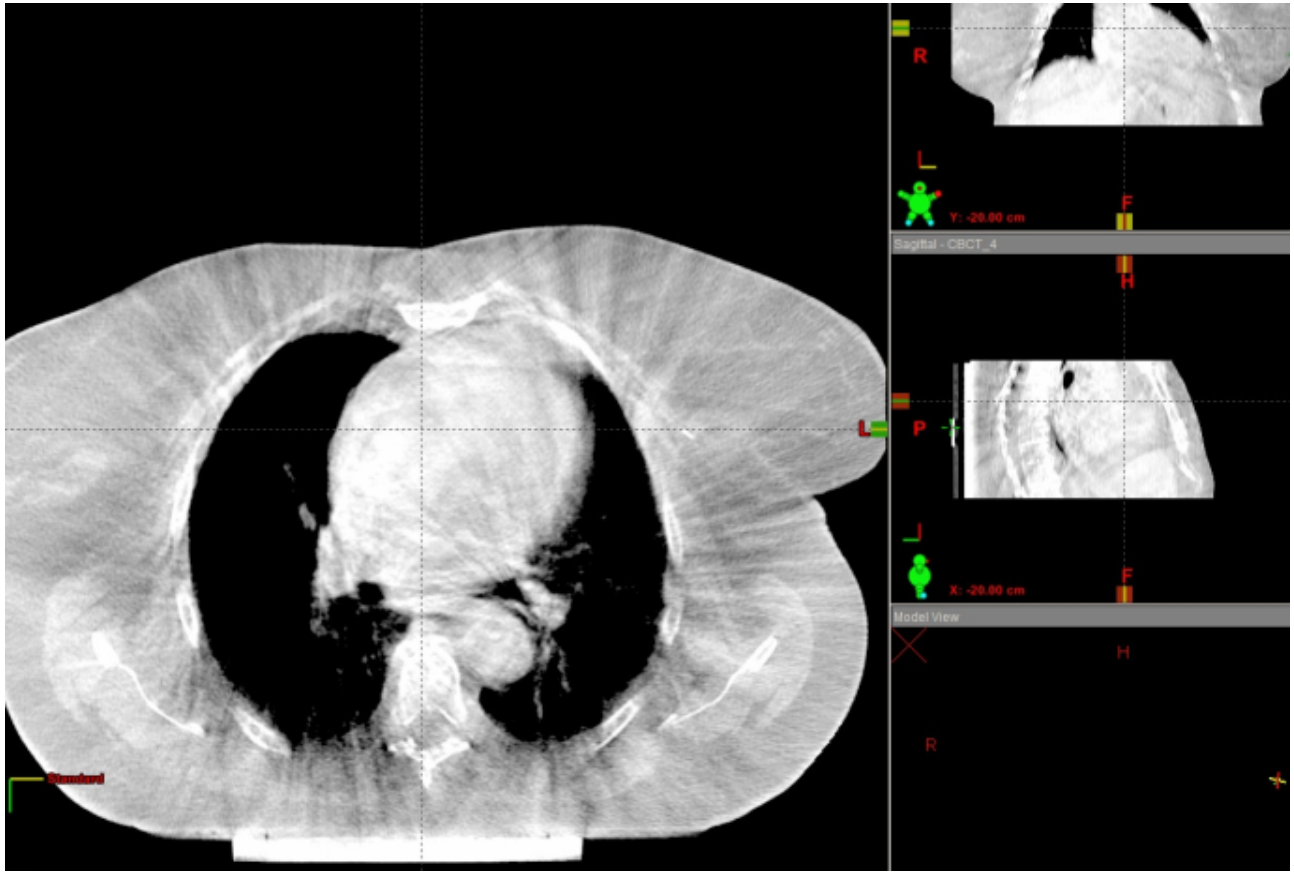


Caratteristiche dello studio:
PECULIARITA' DEL PIANO

•Le pazienti ricevono il sovradosaggio simultaneamente all'irradiazione dell'intero parenchima mammario, ma a due dosi differenti.

•Le dosi prescritte sono *40.5 Gy all'intera mammella e 48.0 Gy complessivi di sovradose (7,5 Gy in più rispetto a tutta la mammella)*.





Giornalmente, prima del trattamento, viene eseguita una cone beam CT (CBCT) per verificare la corretta posizione della paziente

RISULTATI CLINICI:

Per tutte le pazienti esaminate nella fase preliminare dello studio (50/50) il risultato cosmetico rispetto alla situazione pre-RT è stato ottimale.

Pre RT

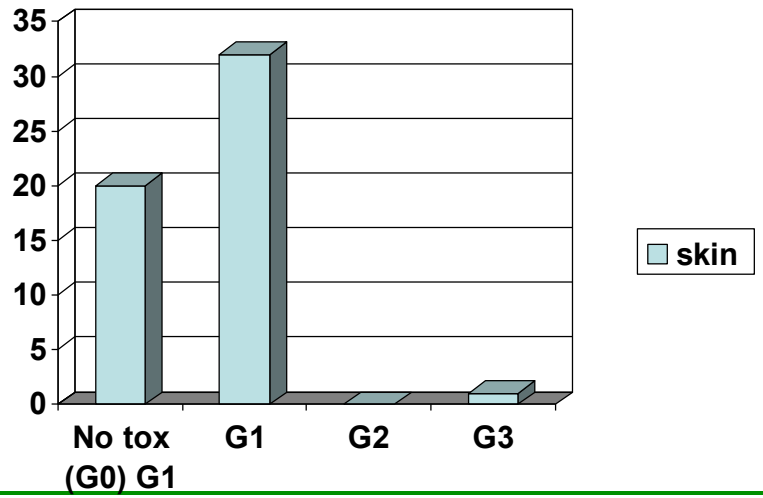
Post RT

Follow up @ 90 giorni

RISULTATI CLINICI:

Description of acute skin toxicity in the population of study, stratified for each grade, according to RTOG scale and clinical results

Grade	Skin toxicity description	Number of cases	% of cases
Grade 0	No change over baseline	20/50	40%
Grade 1	Follicular, faint or dull erythema/ epilation/dry desquamation/ decreased sweating	32/50	64%
Grade 2	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/ moderate edema	0/50	0%
Grade 3	Confluent, moist desquamatiom other than skin folds, pitting edema	1/50	2%
Grade 4	Ulceration, hemorrhage, necrosis	0/50	0%



Tutte le tossicità cutanee di grado 1 si sono risolte entro 3 settimane

TOSSICITA' CUTANEA: DATI A CONFRONTO

	Dose Gy	n. fr	G1	G2	G3	G4
Scorsetti et al. 2012	*40.5/48*	*15*	*64%*	*0*	*2%**	*0%*
Formenti et al. 2006	*40.5/48*	15	58%	8%	1%	0%
Freedman et al. 2007	45/56	20	65%	23%	0%	0%
Chada et al. 2012	*40.5/45*	15	96% (G0+G1)	4%	0%	0%

***1 caso di G3= irradiazione bilaterale**

CONCLUSIONI:

Lo schema di ipofrazionamento adottato presso il nostro Istituto si è dimostrato fattibile ed associato ad un profilo di tossicità cutanea acuta accettabile.

E' necessario un follow-up a lungo termine per definire i dati relativi a tossicità tardiva e risultati clinici.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE