



Gruppo Regionale
AIRO APPULO-LUCANO



La Radioterapia nel cancro della mammella: indicazioni e tecnica

I Convegno
del Gruppo Regionale AIRO APPULO-LUCANO

Taranto, 19 giugno 2010

Auditorium Ospedale SS. Annunziata
Padiglione Vinci

INCIDENZA DELLE COMPLICANZE ACUTE

D. DI COSMO
U.O.C. Radioterapia Oncologica
Ospedale "R. Dimiccoli"
Barletta

TOSSICITA' ACUTA E TARDIVA

- danni acuti: durante la RT o entro 90 giorni dalla fine della RT tendono ad essere reversibili
- danni tardivi: da tre mesi fino a molti anni dopo la RT di solito sono irreversibili

TOSSICITA' ACUTA MAMMARIA

■ CUTANEA:

- Eritema
- Epiteliolisi secca e umida
- Edema
- Tensione mammaria

■ POLMONARE:

- Tosse secca lieve
- Dispnea da sforzo lieve

SCALE DI TOSSICITA' ACUTA

➤ RTOG/EORTC

➤ CTC (Criteria of Adverse Events)

SCALA CTC

VS

SCALA RTOG

- **GRADO 0**
Nessun cambiamento
- **GRADO 1**
eritema lieve o desquamazione secca
- **GRADO 2** eritema brillante, desquamazione umida a chiazze , maggiormente confinata alle pieghe cutanee; edema moderato
- **GRADO 3** desquamaz umida confluyente; sanguinamento indotto da piccoli traumi o abrasioni
- **GRADO 4** necrosi o ulcerazione di tutto lo spessore del derma; sanguinamento spontaneo

- **GRADO 0**
Nessun cambiamento
- **GRADO 1**
eritema follicolare, lieve ipercromia, desquamazione secca, ridotta sudorazione
- **GRADO 2**
eritema brillante, Desquamazione umida a chiazze, edema moderato
- **GRADO 3**
desquamaz umida confluyente, edema importante
- **GRADO 4**
ulcerazione, emorragia, necrosi

CAUSE

➤ LEGATE ALLA: PAZIENTE

- età
- volume mammario
- fenotipo
- comorbidità (fumo, diabete)

➤ RADIOTERAPIA:

- dose
- boost (SIB)
- frazionamento (IPO)
- tecnica (IMRT, PBI)

Cause legate alla paziente:

- Studio di Fernando 1996 (volume mamm)
- Studio di Morganti 2009 (volume , età, comorbidity)
- Studio di Hurkmans 2002 (volume)
- Studio di Vicini 2007 (volume)
- Studio di Freedman 2009 (volume)

Cause dipendenti da RT:

- DISTRIBUZIONE DOSE
- IPOFRAZIONAMENTO
- SIB
- IMRT
- PBI

DOSE

- DOSE TOTALE(NON IL FRAZIONAMENTO)
- LA DISOMOGENEITA' DELLA DOSE $> 10\%$ AL PTV E' CORRELATA AD UN PEGGIORAMENTO DELLA TOSSICITA' CUTANEA E PEGGIORA CON L'AUMENTO DELLE DIMENSIONI MAMMARIE(HOT SPOT)
LA 3D-CRT E LA IMRT MIGLIORANO L'OMOGENEITA' DELLA DOSE RISPETTO ALLA 2D PUR AUMENTANDO IL TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
- SOLIN 1991
- BUCCHOLZ 1997
- VICINI 2002
- VICINI 2007
- FREEDMAN 2009

2 D

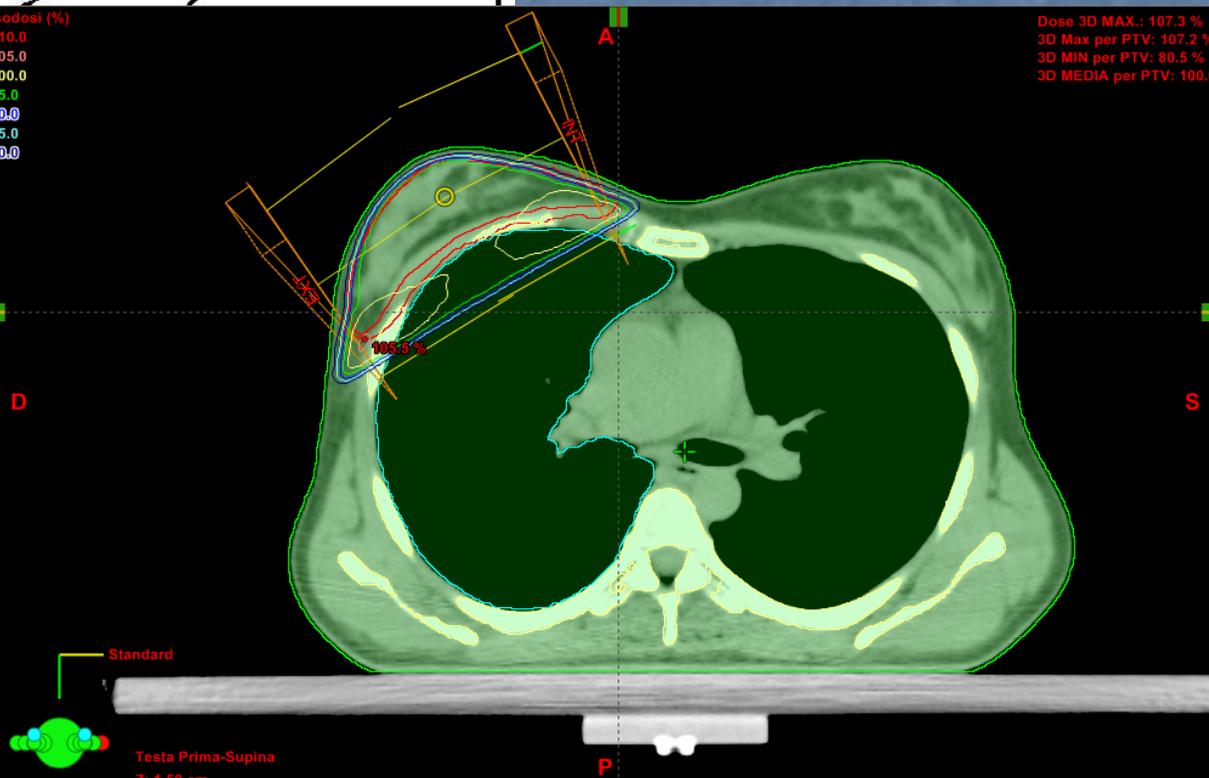
1.1

2.2 (P)

3D

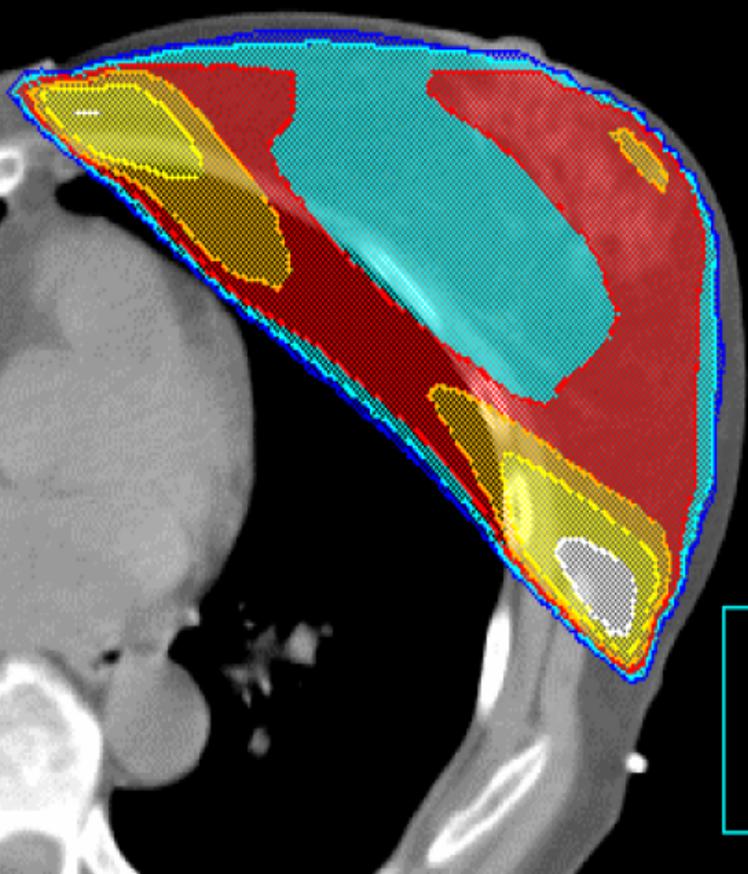
Isodosi (%)
110.0
105.0
100.0
95.0
90.0
85.0
80.0

Dose 3D MAX.: 107.3 %
3D Max per PTV: 107.2 %
3D MIN per PTV: 80.5 %
3D MEDIA per PTV: 100.0



IMRT

Wedges



IMRT



IPOFRAZIONAMENTO

Trials clinici di ipofrazionamento

studio	paz	schema	Gy/fr	Tox cute	Tox polm
Whelan 2002 canadese	1234 random	42.5Gy/16fr /22gg	2.65Gy	nd	
Osako 2008 Giapponese	443 random	40Gy/16fr/ 22gg	2.5Gy	G0 17%(ipo) vs 4% G1 74% vs 74% G2 8% vs 20% G3 1% vs 2%	G2 1%
Plataniosis2009 greco	392	42.5Gy/16fr / 22gg	2.65Gy	G0 9.7% G1 68.7% G2 17.5% G3 4%	G0 3.2% (nei primi 4 mesi dalla fine della Rt)

SIB

THREE-YEAR OUTCOMES OF BREAST INTENSITY-MODULATED RADIATION THERAPY WITH SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST

MARK W. McDONALD, M.D., KAREN D. GODETTE, M.D., DAISY J. WHITAKER, C.M.D.,
LAWRENCE W. DAVIS, M.D., M.B.A., F.A.C.R., AND PETER A. S. JOHNSTONE, M.D., F.A.C.R.

Department of Radiation Oncology, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 77, No. 2, pp. 523-530, 2010

- STUDIO RETROSPETTIVO NON RANDOMIZZATO SU 354 PAZ
- 28 FR TOT (SIB-IMRT)
- (SIB:45 GY MAMM E 59.92GY LETTO OPERATORIO)
- TOSSICITA' ACUTA: G1 57%
G2 43%
G3 <1%

RIDUZIONE DEL TEMPO TOTALE DI ESECUZIONE DELLA RT
(RISPETTO A 33 FR TOT CON SEQUENTIAL BOOST 50Gy+ 16Gy)
E DISCRETO PROFILO DI TOSSICITA' ACUTA CON BUON OUTCOME
COSMETICO

THREE-DIMENSIONAL CONFORMAL SIMULTANEOUSLY INTEGRATED BOOST TECHNIQUE FOR BREAST-CONSERVING RADIOTHERAPY

HANS PAUL VAN DER LAAN, M.Sc., WIL V. DOLSMA, M.D., Ph.D., JOHN H. MADURO, M.D.,
ERIK W. KOREVAAR, Ph.D., MIRANDA HOLLANDER, B.A., AND JOHANNES A. LANGENDIJK, M.D., Ph.D.

Department of Radiation Oncology, University Medical Center Groningen/University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 68, No. 4, pp. 1018-1023, 2007

- PRIMO STUDIO CHE VALUTA SIB CON 3DCRT

- 90 PAZ TRATTATE

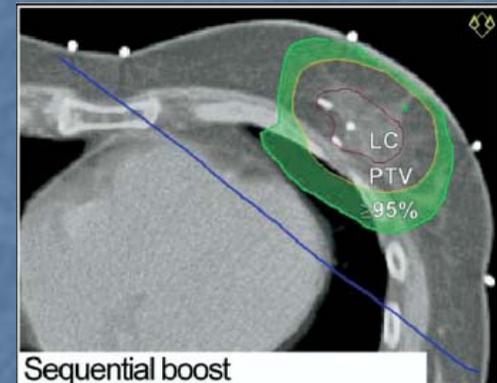
- SIB: 28 FR TOT (1.81Gy DOSE ALLA MAMM+ 0.49GY BOOST GIORNALMENTE)

VS

- SEQUENTIAL BOOST: 32 FRTOT (50Gy+16GY)

• TOSSICITA' ACUTA :	G0 7.8%
VALUTATA L'ULTIMA	G1 60%
SETTIMANA DI RT	G2 31.1%
	G3 1.1%

VANTAGGIO DI RIDURRE N° TOT DI FR



IMRT

RIDUCE LA
TOSSICITA' CUTANEA?

INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY RESULTS IN SIGNIFICANT DECREASE IN CLINICAL TOXICITIES COMPARED WITH CONVENTIONAL WEDGE-BASED BREAST RADIOTHERAPY

ASIF HARSOLIA, M.D.,* LARRY KESTIN, M.D.,* INGA GRILLS, M.D.,* MICHELLE WALLACE, R.N.,* SHRUTI JOLLY, M.D.,* CORTNEY JONES, M.D.,* MOINAKTAR LALA, M.D.,* ALVARO MARTINEZ, M.D., F.A.C.R.,* SCOTT SCHELL, M.D., PH.D.,[†] AND FRANK A. VICINI, M.D., F.A.C.R.*

Departments of *Radiation Oncology and [†]Surgery, William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 68, No. 5, pp. 1375-1380, 2007
Copyright © 2007 Elsevier Inc.

- STUDIO RANDOMIZZATO SU 172 PZ PER VALUTARE LA TOSSICITA' ACUTA E TARDIVA TRA IMRT E 3D-RT

Table 2. Clinical toxicity

Toxicity	IMRT (%)	Wedges (%)	<i>p</i>
Acute grade ≥ 2			
Dermatitis	41	85	<0.001
Breast edema	1	28	<0.001
Pain	8	8	0.78
Hyperpigmentation	5	50	<0.001
Chronic grade ≥ 2			
Hyperpigmentation	7	17	0.06
Breast edema	1	25	<0.001
Fat necrosis	0	1	0.46
Induration/fibrosis	0	6	0.11
Good/excellent cosmesis	99	97	0.60

RIDUZIONE
SIGNIFICATIVA DEL
G ≥ 2 E DELL'EDEMA
CON IMRT

PAZ CON MAMMELLE
VOLUMINOSE PRESENTANO
RIDUZ DI G \geq 2 E EDEMA CON
IMRT

Table 5. Toxicity analysis for large breast volume
 $\geq 1,600 \text{ cm}^3$ ($n = 64$)

Toxicity	IMRT (%)	Wedges (%)	<i>p</i>
Acute grade ≥ 2			
Dermatitis	62	77	0.28
Breast edema	0	36	<0.001
Pain	11	4	0.37
Hyperpigmentation	3	41	0.001
Chronic grade ≥ 2			
Hyperpigmentation	11	29	0.16
Breast edema	3	30	0.007
Induration	16	25	0.71

IL MIGLIORAMENTO
DELL'OMOGENEITA' DI DOSE
RIDUCE LA TOX ACUTA E
CRONICA

Table 6. Toxicity analysis for small breast volume
 $< 1,000 \text{ cm}^3$ ($n = 45$)

Toxicity	IMRT (%)	Wedges (%)	<i>p</i>
Acute grade ≥ 2			
Dermatitis	29	82	0.001
Breast edema	4	29	0.02
Pain	4	6	0.99
Hyperpigmentation	0	53	<0.001
Chronic grade ≥ 2			
Hyperpigmentation	4	21	0.09
Breast edema	0	28	0.01
Induration	26	7	0.22

BREAST INTENSITY-MODULATED RADIATION THERAPY REDUCES TIME SPENT WITH ACUTE DERMATITIS FOR WOMEN OF ALL BREAST SIZES DURING RADIATION

GARY M. FREEDMAN, M.D.,* TIANYU LI, M.S.,† NICOS NICOLAOU, M.D.,* YAN CHEN, PH.D.,* CHARLIE C.-M. MA, PH.D.,* AND PENNY R. ANDERSON, M.D.*

Departments of *Radiation Oncology and †Biostatistics, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 74, No. 3, pp. 689-694, 2009

- STUDIO RANDOMIZZATO SU 804 PAZ PER VALUTARE IL TEMPO DI PERSISTENZA DEL GRADO DI TOSSICITA' IN UN CICLO DI RT
- STUDIO VALUTA IL GRADO DI TOX OGNI SETTIMANA DI TRATTAMENTO E IL GRADO MASSIMO DI TOSSICITA' IN BASE ALLA TECNICA E ALLE DIMENSIONI MAMMARIE

	IMRT	3D-CRT
G0/1	82%	29%
G2/3	18%	71%

IMRT RIDUCE SIGNIFICATIVAM. IL TEMPO SPESO DURANTE IL TRATTAM. CON DERMATITE DI G2/3

Table 3. Maximum acute dermatitis by radiation technique and breast size

Breast size	Technique	n	Grade 0/1	Grade 2/3	p Value
Small	Conventional	56	40% (22)	60% (34)	0.004
	IMRT	43	70% (30)	30% (13)	
Medium	Conventional	151	30% (45)	70% (106)	<0.0001
	IMRT	161	59% (95)	41% (66)	
Large	Conventional	105	10% (10)	90% (95)	<0.0001
	IMRT	145	32% (47)	68% (98)	
All patients	Conventional	405	25% (101)	75% (304)	<0.0001
	IMRT	399	48% (192)	52% (207)	

L'INCIDENZA DI G 2/3 IN BASE ALLA TECNICA(**IMRT RIDUCE LA TOSSICITA' MASSIMA RISPETTO ALLA 3D**)

GRADO MASSIMO DI TOSSICITA' IN BASE ALLE DIMENSIONI MAMMARIE (**IMRT RIDUCE IL G2/3 NELLE MAMM.VOLUMINOSE RISPETTO ALLA 3D**)

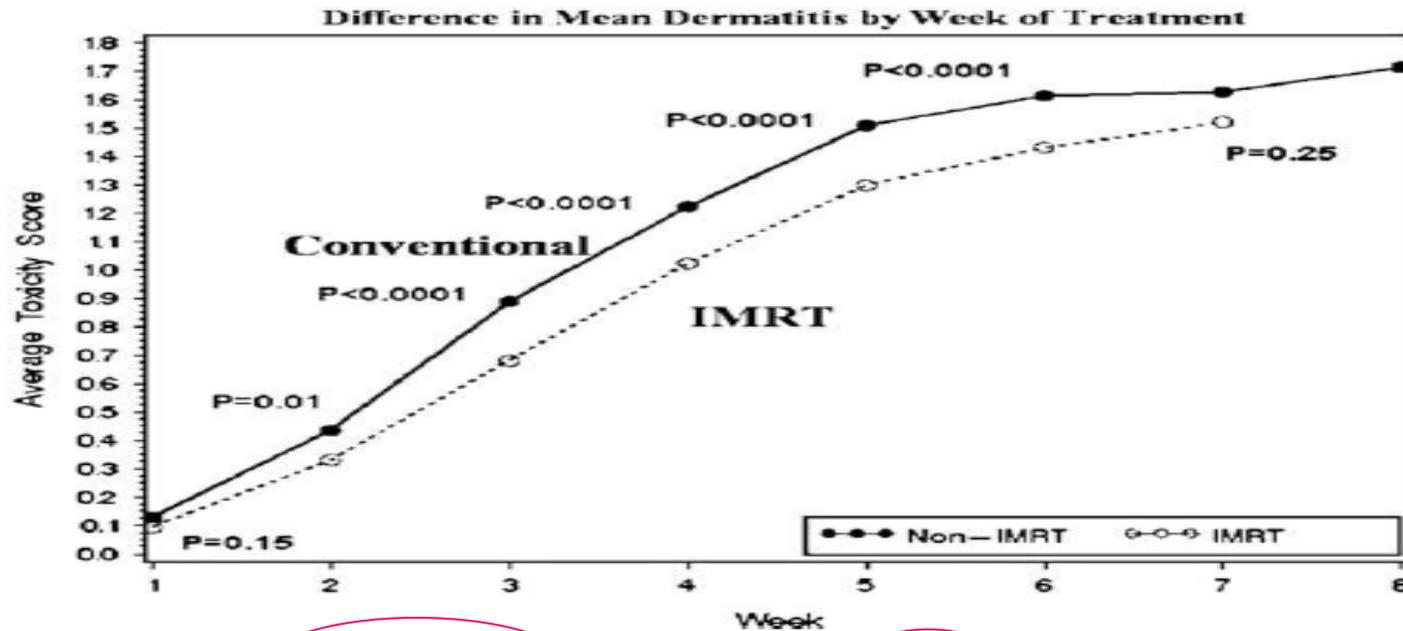


Fig. 1. Mean frequency of dermatitis by week of treatment during radiation therapy for patients treated with conventional radiation therapy ($n = 405$) and intensity-modulated radiation therapy (IMRT; $n = 399$).

CONFRONTO TRA LA FREQUENZA DELLA TOSSICITA' CUTANEA
TRA IMRT E 3D NELLE SETTIMANE DI TRATTAMENTO

A Multicenter Randomized Trial of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy to Reduce Acute Radiation Dermatitis

Jean-Philippe Pignol, Ivo Olivotto, Eileen Rakovitch, Sandra Gardner, Katharina Sixel, Wayne Beckham, Thi Trinh Thuc Vu, Pauline Truong, Ida Ackerman, and Lawrence Paszat

Journal of Clinical Oncology, Vol 26, No 13 (May 1), 2008; pp. 2085-2092

- STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO DI FASE III, DOPPIO CIECO. CONFRONTO TRA IMRT E 3D-CRT (358 PZ, 331 VALUTATI)
- PRIMO STUDIO MULTIC. RAND. CHE DIMOSTRA RIDUZIONE TOX ACUTA CON L'UTILIZZO DI UNA TECNICA NUOVA (IMRT)

L'ANALISI MULTIVARIATA MOSTRA UNA RIDUZIONE STATIST. SIGNIF. DELLA TOX CUTANEA ACUTA CON IMRT E DIMENSIONI MAMM. RIDOTTE

Table 2. χ^2 Analysis Between the Two Arms

End Point	BIMRT (%) (n = 173)	Standard RT* (%) (n = 161)	P
Skin toxicity grade 3-4 (NCI CTC 2.0)	27.1	36.7	.06
Moist desquamation, all breast	31.2	47.8	.002
Moist desquamation, inframammary crease	26.5	43.5	.001
Pain grade 2-4 (NCI CTC 2.0)	23.5	25.5	.68

Abbreviations: BIMRT, two-field, breast intensity-modulated RT; NCI CTC 2.0, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.0.
*RT using wedge compensation.

RIDOTTA PERCENTUALE DI DESQUAMAZIONE UMIDA CON IMRT

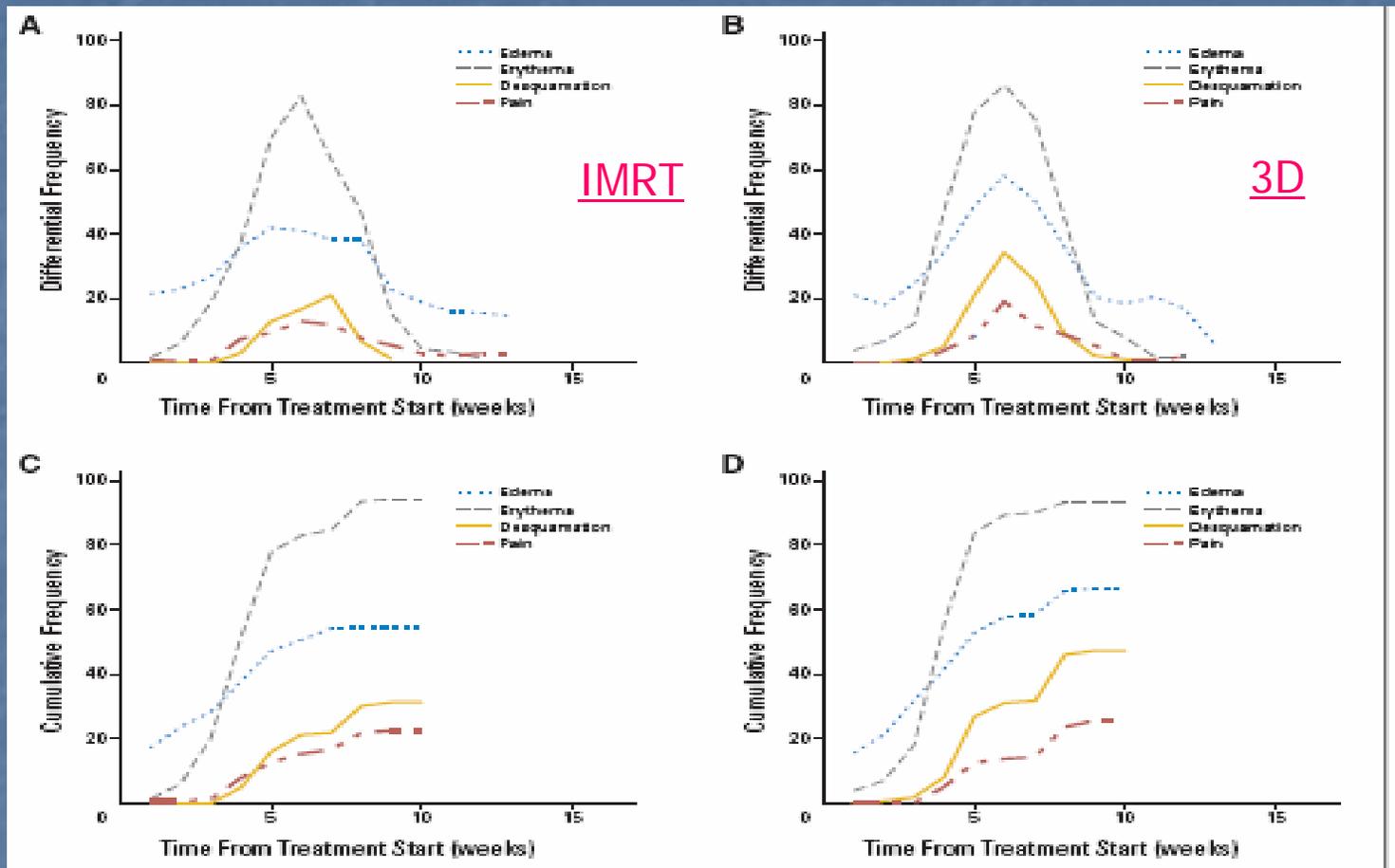


Fig 3. Differential and cumulative frequencies of various toxicities (grade 3 to 4, moist desquamation and pain) from treatment start to the last clinical assessment for (A, C) breast intensity-modulated radiation therapy and (B, D) standard radiation therapy.

FREQUENZA DELLE DIVERSE TOSSICITA' DALL' INIZIO DELLA RT ALL'ULTIMA VALUTAZIONE CLINICA PER IMRT E 3D

PBI

PHASE I/II STUDY EVALUATING EARLY TOLERANCE IN BREAST CANCER PATIENTS UNDERGOING ACCELERATED PARTIAL BREAST IRRADIATION TREATED WITH THE MAMMOSITE BALLOON BREAST BRACHYTHERAPY CATHETER USING A 2-DAY DOSE SCHEDULE

MICHELLE WALLACE, R.N., B.S.N., O.C.N.,* ALVARO MARTINEZ, M.D., F.A.C.R.,*
CHRISTINA MITCHELL, R.N., B.S.N., O.C.N.,* PETER Y. CHEN, M.D.,* MIHAI GHILEZAN, M.D.,*
PAMELA BENITEZ, M.D.,† ERIC BROWN, M.D.,‡ AND FRANK VICINI, M.D., F.A.C.R.*

From the *Department of Radiation Oncology, William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI; †Breast Care Surgeons, William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI; and ‡Premier Breast Surgeons, William Beaumont Hospital, Troy, MI

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 77, No. 2, pp. 531-536, 2010

FOUR-YEAR EFFICACY, COSMESIS, AND TOXICITY USING THREE-DIMENSIONAL CONFORMAL EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY TO DELIVER ACCELERATED PARTIAL BREAST IRRADIATION

PETER Y. CHEN, M.D.,* MICHELLE WALLACE, R.N.,* CHRISTINA MITCHELL, R.N., B.S.N.,*
INGA GRILLS, M.D.,* LARRY KESTIN, M.D.,* ASHLEY FOWLER,† ALVARO MARTINEZ, M.D.,*
AND FRANK VICINI, M.D.*

*Department of Radiation Oncology, William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI; and †University of Michigan, Ann Arbor, MI

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76, No. 4, pp. 991-997, 2010

GLI STESSI AUTORI HANNO VALUTATO LA TOSSICITA' ACUTA USANDO BRACHITERAPIA O 3D-RT PER LA PBI

PBI BRACHITERAPIA

Table 3. Acute toxicities follow-up ≤6 months (n = 45)

Toxicity	None n (%)	Grade 1n (%)	Grade 2n (%)	Grade 3n (%)
Radiation dermatitis	17 (38%)	24 (53%)	4 (9%)	0 (0%)
Breast pain	20 (45%)	13 (29%)	6 (13%)	6 (13%)
Breast edema	29 (64%)	15 (34%)	1 (2%)	0 (0%)
Hyperpigmentation	30 (67%)	14 (31%)	1 (2%)	0 (0%)
Hypopigmentation	42 (93%)	3 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
Induration (volume loss)	43 (96%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Telangiectasia	44 (98%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
Fat necrosis	45 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Fibrosis	33 (73%)	11 (25%)	1 (2%)	0 (0%)
Rib fracture	43 (96%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Infection ≤6 months	39 (87%)	6 (13%)	0 (0%)	0 (0%)
Seroma ≤6 months	42 (93%)	3 (7%)	0 (0%)	0 (0%)

	BRACHI (45PZ)	3D-CRT (94PZ)
DERMA TITE G2	9%	13%
EDEMA G2	2%	2%
DOLORE G2	13%	8%

Table 5. Treatment-related toxicities (n = 94)

Finding	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Erythema (n = 92)	53 (58%)	27 (29%)	12 (13%)	0 (0%)
Hyperpigmentation (n = 79)	46 (58%)	29 (37%)	4 (5%)	0 (0%)
Breast edema (n = 92)	62 (68%)	28 (30%)	2 (2%)	0 (0%)
Breast pain (n = 93)	57 (61%)	28 (30%)	7 (8%)	1 (1%)
Telangiectasia (n = 65)	57 (87%)	7 (11%)	1 (2%)	0 (0%)

PBI 3D-CRT

RISULTATI IN ACCORDO CON
LA LETTERATURA MA CHE
RICHIEDONO STUDI DI FASE
III, E CASISTICHE PIU'
NUMEROSE

ACCELERATED PARTIAL BREAST IRRADIATION WITH IMRT: NEW TECHNICAL APPROACH AND INTERIM ANALYSIS OF ACUTE TOXICITY IN A PHASE III RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

LORENZO LIVI, M.D.,* FABRIZIO BANCÌ BUONAMICI, Ph.D.,† GABRIELE SIMONTACCHI, M.D.,*
VIERI SCOTTI, M.D.,* MASSIMILIANO FAMBRINI, M.D.,‡ ANTONELLA COMPAGNUCCI, Ph.D.,†
FABIOLA PAIAR, M.D.,* SILVIA SCOCCIANI, M.D.,* STEFANIA PALLOTTA, Ph.D.,† BEATRICE DETTI, M.D.,*
BENEDETTA AGRESTI, M.D.,* CINZIA TALAMONTI, Ph.D.,† MONICA MANGONI, M.D.,*
SIMONETTA BIANCHI, M.D.,§ LUIGI CATALIOTTI, M.D.,¶ LIVIA MARRAZZO, Ph.D.,†
MARTA BUCCIOLINI, Ph.D.,† AND GIAMPAOLO BITI, M.D.*

*Radiotherapy Unit and Departments of †Medical Physics, ‡Gynaecology, Perinatology, and Human Reproduction, §Pathology, and ¶Surgery, University of Florence, Florence, Italy

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 77, No. 2, pp. 509–515, 2010

- RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO DI FASE III ANCORA IN CORSO
- 259 PZ RANDOMIZZATE FINO A SETT 2008 3D-CRT VS PBI CON IMRT
- PBI : 30 GY (6GY/FRA GG ALTERNI) VS 3D-CRT : 50GY

	PBI	3D-CRT
G1	5%	22%
G2	0.8%	19%

CONCLUSIONI

- IL VOLUME MAMMARIO E' CORRELATO CON UN PEGGIORAMENTO DELLA TOSSICITA' ACUTA
- LA RIDUZIONE DEGLI HOT SPOT MIGLIORA IL PROFILO DI TOSSICITA' ACUTA
- FRAZIONAMENTI NON CONVENZIONALI NON SEMBRANO PEGGIORARE LA TOSSICITA' RISPETTO A QUELLO STANDARD PERMETTENDO DI RIDURRE IL TEMPO GLOBALE DI TRATTAMENTO
- SONO ANCORA IN CORSO TRIALS DI VALUTAZIONE DELLA PBI
- OCCORRONO STUDI RANDOMIZZATI PIU' NUMEROSI PER DEFINIRE I REALI VANTAGGI DELLE DIVERSE TECNICHE

A large, multi-tiered stone fortress with a crenellated roofline. The central part of the fortress is a dark grey color, while the rest is a lighter, tan color. There are several arched windows and doorways. In the foreground, there is a long, low fountain with many small jets of water. The sky is clear and blue.

GRAZIE