

Radiochemioterapia concomitante: vantaggi e problematiche



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



**Dr S. Parisi U.O. Radioterapia
I.R.C.C.S. "Casa Sollievo della Sofferenza"
San Giovanni Rotondo (FG)**

Carcinoma mammario in stadio precoce

Trattamento standard: Chir -> CT-> RT

- La sequenza ottimale dei 2 trattamenti non è definita in modo chiaro e rimane controversa
- La radiochemioterapia concomitante è una metodica valutabile con una serie di vantaggi e problematiche

VANTAGGI:

- Ridurre il tempo totale di trattamento
- Eliminare il ritardo nell'inizio di una delle 2 modalità terapeutiche (RT dopo CT)
- Effetto additivo o superadditivo sul controllo tumorale

PROBLEMATICHE:

- Aumento della tossicità
- Riduzione della compliance del pz
- Scarso risultato cosmetico

SCHEMI TERAPEUTICI

- *CMF Arcangeli 2006, Bellon 2004 e Livi 2008, Isaac 2002-Montemurro 2006 e Marenghi 2005*
- Antracicline *Fiets 2003, NIHCDCS 2001, Ismaili 2009*
- Mitoxantrone *Macquart-Molin 1999, Serin 1997, Toledano 2006 e 2007, Rouessè 2006*
- *Taxani Burstein 2006, Ellerbroek 2003, Hanna 2002*
- *Trastuzumab Halyard 2009*

STUDI DI CT-RT CONCOMITANTE

Autore, aa	CT-RT	non CT-RT	Tipo CT	controllo locale	Tossicità
Haffy, 2006	109	406	CMF	92% vs 83% p< 0,001	Risultati cosmetici, tossicità e complicanze a lungo termine accettabili
Bellon, 1996	112	/	CMF	96%	/
Markiewicz, 1998	210	206	CF+RT ->CMF	87%	Cosmesi e complicanze accettabili
Rouesse, 2006	210	206	FNC + RT, FEC->RT	97% vs 91% p=0,01	Neutropenia febbrile e leucopenia G3-4 più frequenti in CT-RT
Toledano, 2006	107	107	CNF	/	Aumento di eff. Coll. ≥G2
Arcangeli, 2006	106	100	CMF	97% vs 96% p NS	Tossicità tardiva e cosmesi non valutati
Ismali, 2009	110	134	Antracicline	98% vs 94% p=0,033	Anemia e dermatiti cutanee più frequenti con antracicline

CLINICAL INVESTIGATION

Breast

**A PHASE III RANDOMIZED STUDY ON THE SEQUENCING OF
RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY IN THE CONSERVATIVE
MANAGEMENT OF EARLY-STAGE BREAST CANCER**

GIORGIO ARCANGELI, M.D., PAOLA PINNARÒ, M.D., RITA RAMBONE, M.D.,
DIANA GIANNARELLI, PH.D., AND MARCELLO BENASSI, PH.D.

Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy

Purpose: To compare two different timings of radiation treatment in patients with breast cancer who underwent conservative surgery and were candidates to receive adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) chemotherapy.

Methods and Materials: A total of 206 patients who had quadrantectomy and axillary dissection for breast cancer and were planned to receive adjuvant CMF chemotherapy were randomized to concurrent or sequential radiotherapy. Radiotherapy was delivered only to the whole breast through tangential fields to a dose of 50 Gy in 20 fractions over 4 weeks, followed by an electron boost of 10–15 Gy in 4–6 fractions to the tumor bed.

Results: No differences in 5-year breast recurrence-free, metastasis-free, disease-free, and overall survival were observed in the two treatment groups. All patients completed the planned radiotherapy. No evidence of an increased risk of toxicity was observed between the two arms. No difference in radiotherapy and in the chemotherapy dose intensity was observed in the two groups.

Conclusions: In patients with negative surgical margins receiving adjuvant chemotherapy, radiotherapy can be delayed to up to 7 months. Concurrent administration of CMF chemotherapy and radiotherapy is safe and might be reserved for patients at high risk of local recurrence, such as those with positive surgical margins or larger tumor diameters. © 2006 Elsevier Inc.

- Studio randomizzato di fase III
- 206 pz sottoposte a quadrantectomia randomizzate per CMF + RT concomitante vs CMF + RT sequenziale

RISULTATI

Nessuna differenza nella sopravvivenza globale, libera da malattia, libera da recidiva e da metastasi a 5 anni.

Nessun aumento di tossicità con CMF concomitante a RT

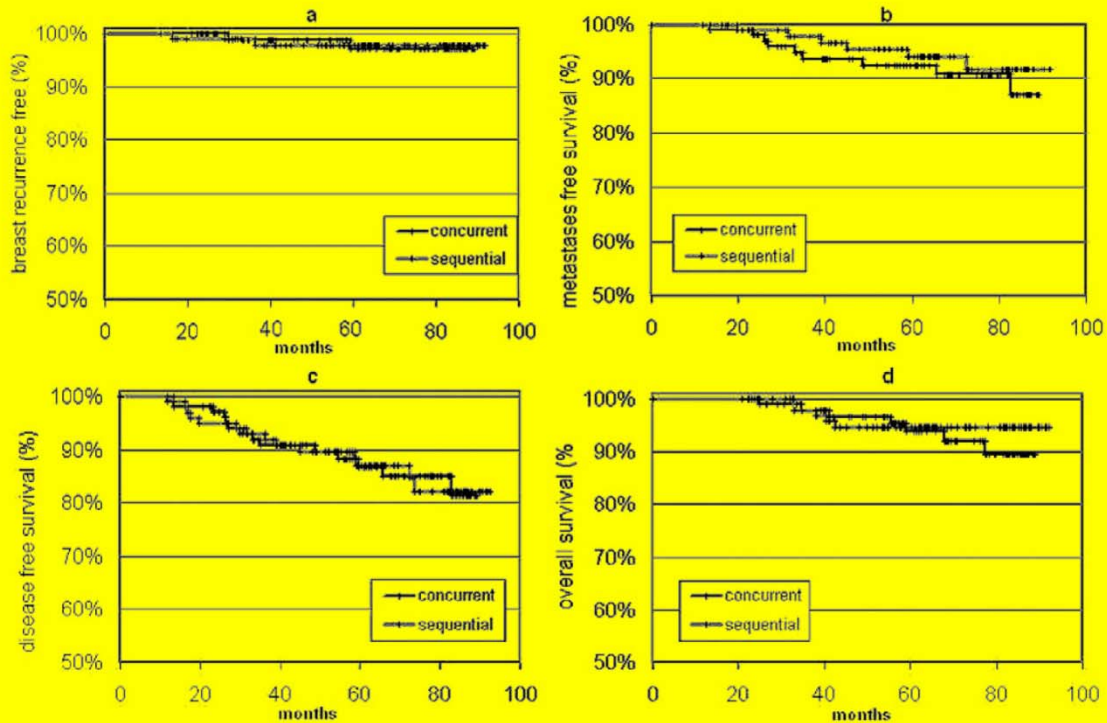


Fig. 2. Actuarial curves for (a) breast recurrence-free survival, (b) metastasis-free survival, (c) disease-free survival, and (d) overall survival in the two treatment groups.

CONCLUSIONI

- Il CMF ha un profilo accettabile di tossicità non influenzata dalla sequenza temporale, con quasi tutte le pz che hanno ricevuto l'intero trattamento.
- L'indice di fallimento locoregionale è molto basso in entrambi i gruppi.
- In pz senza un rischio specifico di recidiva locale la radioterapia può essere ritardata anche fino a 7 mesi.
- Il trattamento concomitante di radiochemioterapia potrebbe essere appropriato in pazienti ad alto rischio di recidiva, ad es. con margini chirurgici infiltrati o ampio diametro.

ANTRACICLINE + RT

Radiation Oncology



Research

Open Access

Concurrent chemoradiotherapy in adjuvant treatment of breast cancer

Nabil Ismaili*¹, Nawfel Mellas¹, Ouafae Masbah², Sanaa Elmajjaoui²,
Samia Arifi^{1,3}, Imane Bekkouch², Samir Ahid^{4,5}, Zakaria Bazid⁶,
Mohammed Adnane Tazi⁷, Abdelouahed Erraki⁷, Omar El Mesbahi³,
Noureddine Benjaafar^{2,7}, Brahim El Khalil El Gueddari²,
Mohammed Ismaili⁸, Said Afqir⁹ and Hassan Errihani¹

Address: ¹Department of Medical Oncology, National Institute of Oncology, Rabat, Morocco, ²Department of Radiotherapy, National Institute of Oncology, Rabat, Morocco, ³Department of Medical Oncology, Hassan II Hospital, Fes, Morocco, ⁴Pharmacology and Toxicology Department, Faculty of Medicine, Rabat, Morocco, ⁵Department of Medical Statistics, Faculty of Medicine, Rabat, Morocco, ⁶Department of Cardiology B, Ibn-Sina Hospital, Rabat, Morocco, ⁷Epidemiology Unit, National Institute of Oncology, Rabat, Morocco, ⁸Department of Microbiology, Moulay Ismail University, Meknes, Morocco and ⁹Department of Medical Oncology, Mohammed I Hospital, Oujda, Morocco

Email: Nabil Ismaili* - ismailinabil@yahoo.fr; Nawfel Mellas - mellasawfel@yahoo.fr; Ouafae Masbah - masbahouafae1979@yahoo.fr; Sanaa Elmajjaoui - dr_majjaoui@yahoo.fr; Samia Arifi - drsarifi@yahoo.fr; Imane Bekkouch - bekkiman78@yahoo.fr; Samir Ahid - samir-ahid@yahoo.fr; Zakaria Bazid - bazidzakaria@yahoo.fr; Mohammed Adnane Tazi - matazi5@yahoo.fr; Abdelouahed Erraki - matazi5@yahoo.fr; Omar El Mesbahi - elmesbahiomar@yahoo.fr; Noureddine Benjaafar - b.elgueddari@medramo.ac.ma; Brahim El Khalil El Gueddari - b.elgueddari@medramo.ac.ma; Mohammed Ismaili - ismailih2000@yahoo.fr; Said Afqir - saidafqir@hotmail.com; Hassan Errihani - h_errihani@yahoo.fr

* Corresponding author

Published: 7 April 2009

Received: 8 January 2009

Radiation Oncology 2009, 4:12 doi:10.1186/1748-717X-4-12

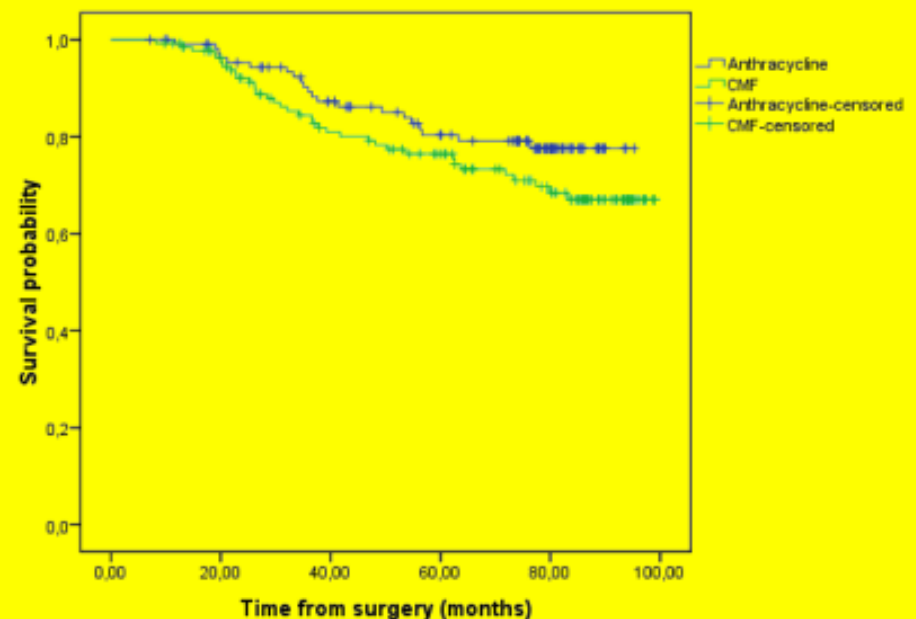
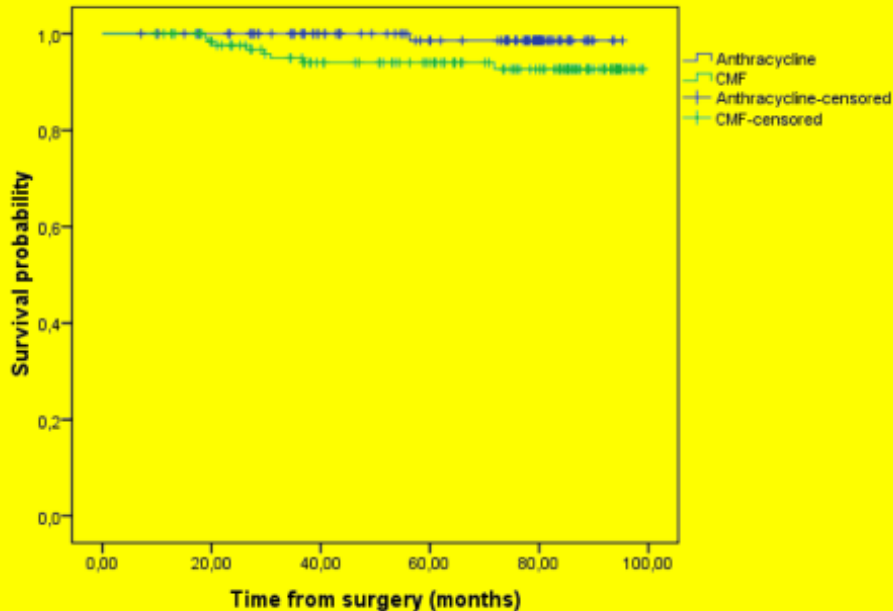
Accepted: 7 April 2009

- Studio retrospettivo con 244 donne
- Gruppo A (n=110): chemioradioterapia concomitante con antracicline
- Gruppo B (n=134): chemioradioterapia concomitante con CMF

RISULTATI

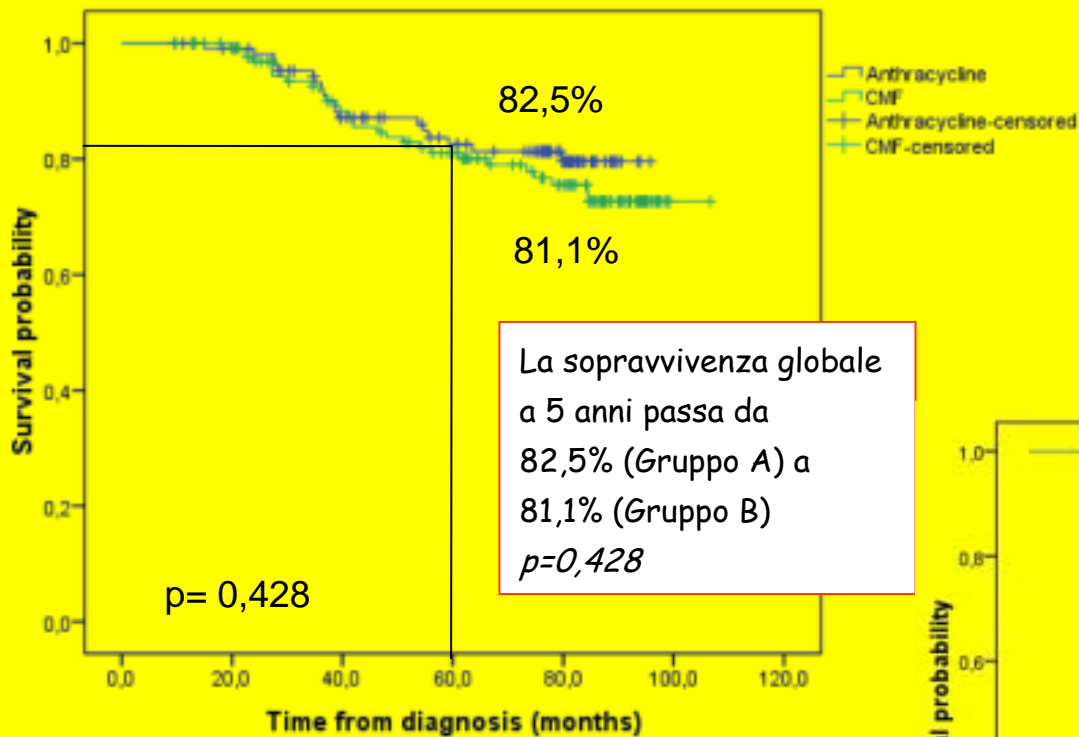
Nessuna differenza nella sopravvivenza libera da malattia tra i 2 gruppi

La sopravvivenza libera da recidiva e il controllo locale sono migliori nel gruppo trattato con antracicline

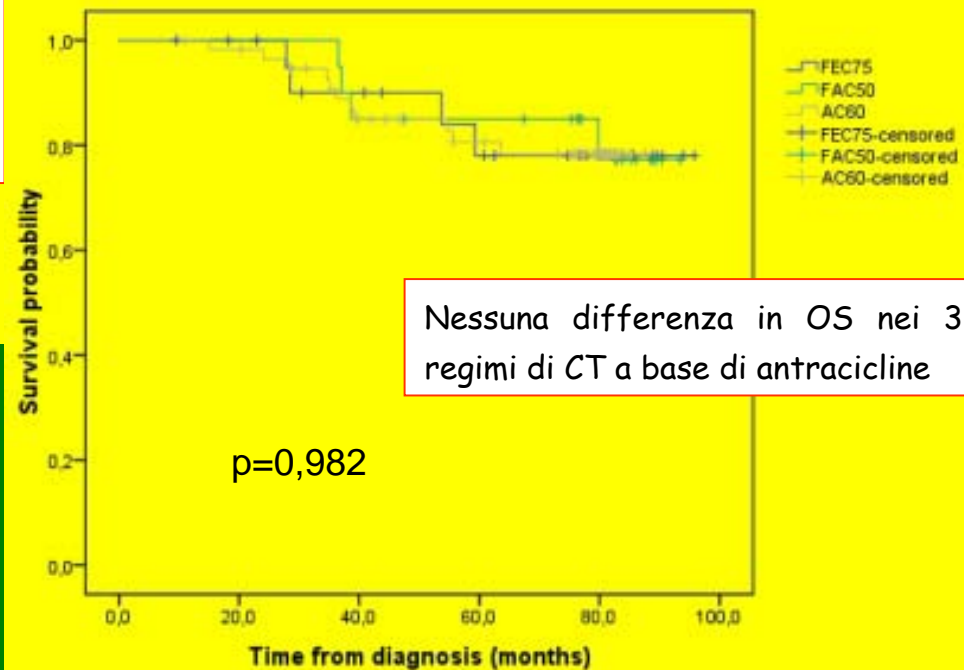


RISULTATI

OS A 5 ANNI



OS NEI 3 SOTTOGRUPPI



TOSSICITA'

La tossicità ematologica e cutanea è maggiore nel gruppo delle antracicline.

LIMITI DELLO STUDIO:

- ✓ La tossicità cardiaca è stata valutata solo in 7 pazienti.
- ✓ La dermatite cutanea è stata valutata solo in pochi casi e solo quando è elevata.
- ✓ La tossicità polmonare tardiva non è stata valutata.

Table 5: Haematological toxicity

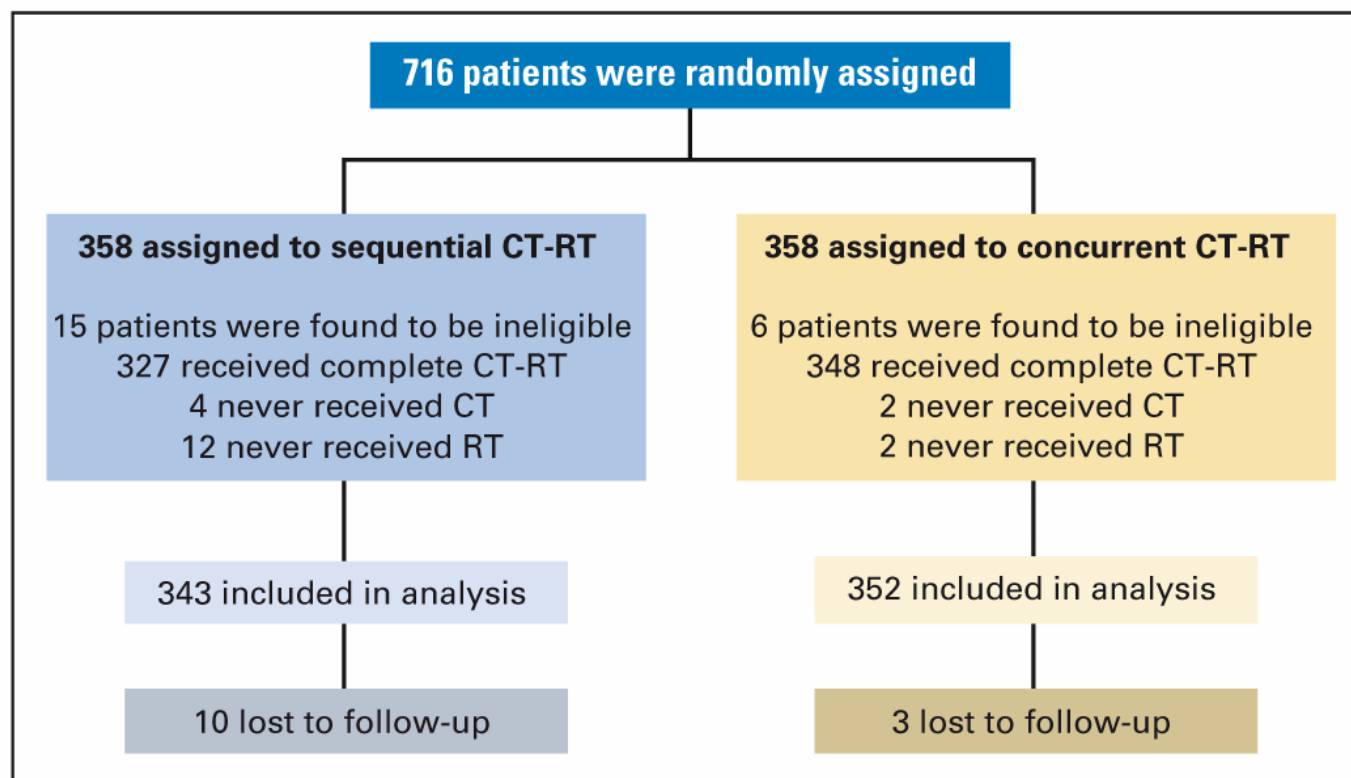
Toxicity	Group A No (%)	Group B No (%)	p value
Anemia			
Grade I	35 (32.4%)	25 (19.2%)	0.009
Grade II	13 (12%)	7 (5.4%)	
Grade III	2 (1.9%)	1 (1.3%)	
Grade IV	0		
Neutropenia			
Grade I	13 (12%)	15 (11.5%)	0.4
Grade II	27 (25%)	26 (20%)	
Grade III	8 (7.4%)	8 (6.2%)	
Grade IV	2 (1.9%)	0	
Thrombopenia			
Grade I	2 (1.9%)	2 (1.5%)	0.341
Grade II	2 (1.9%)	0	
Grade III	1 (0.9%)	0	
Grade IV	0	1 (0.8%)	

CONCLUSIONI

- Lo standard di cura rimane la CT adiuvante prima della RT.
- La somministrazione concomitante di chemioterapia a base di antracicline e radioterapia si associa ad un maggior rischio di severa tossicità cutanea.
- Dovrebbe essere evitata per il rischio potenziale di aumento di tossicità cardiaca.

Phase III Trial of Concurrent or Sequential Adjuvant Chemoradiotherapy After Conservative Surgery for Early-Stage Breast Cancer: Final Results of the ARCOSEIN Trial

Alain Toledano, David Azria, Pascal Garaud, Alain Fourquet, Daniel Serin, Jean-François Bosset, Joelle Miny-Buffet, Anne Favre, Olivier Le Floch, and Gilles Calais



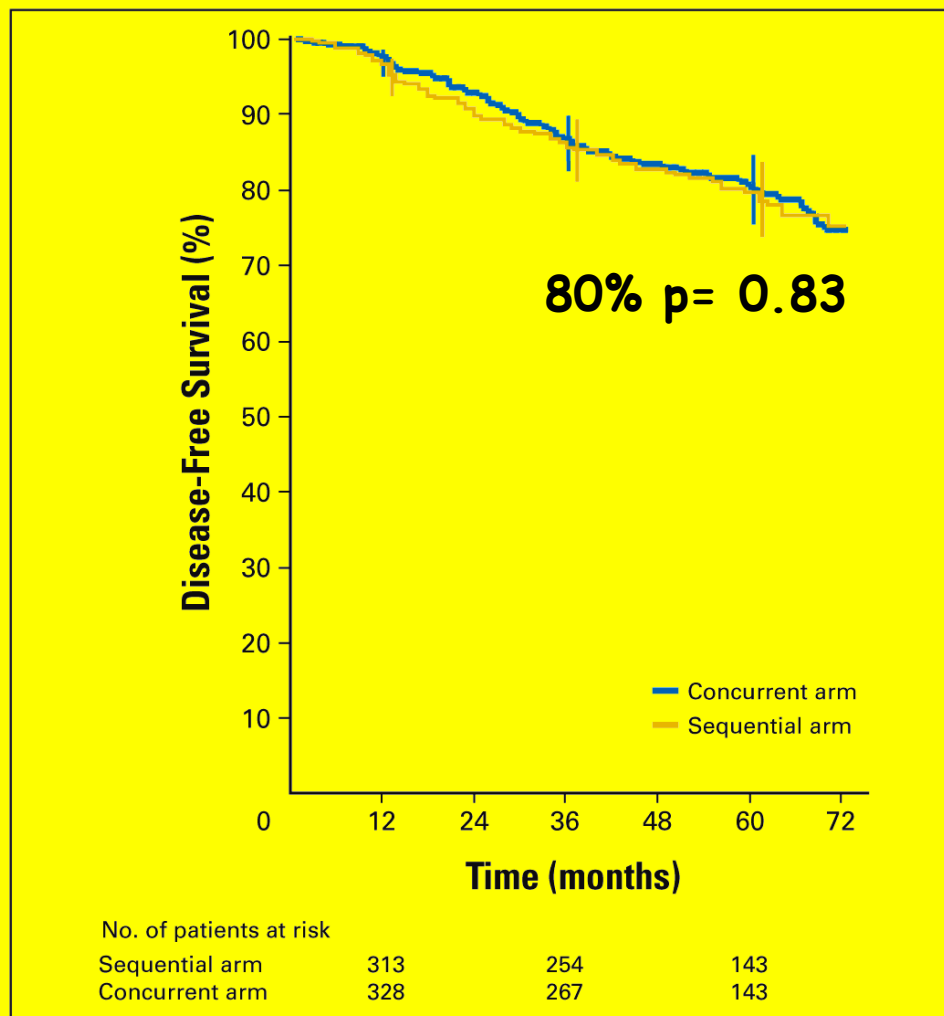
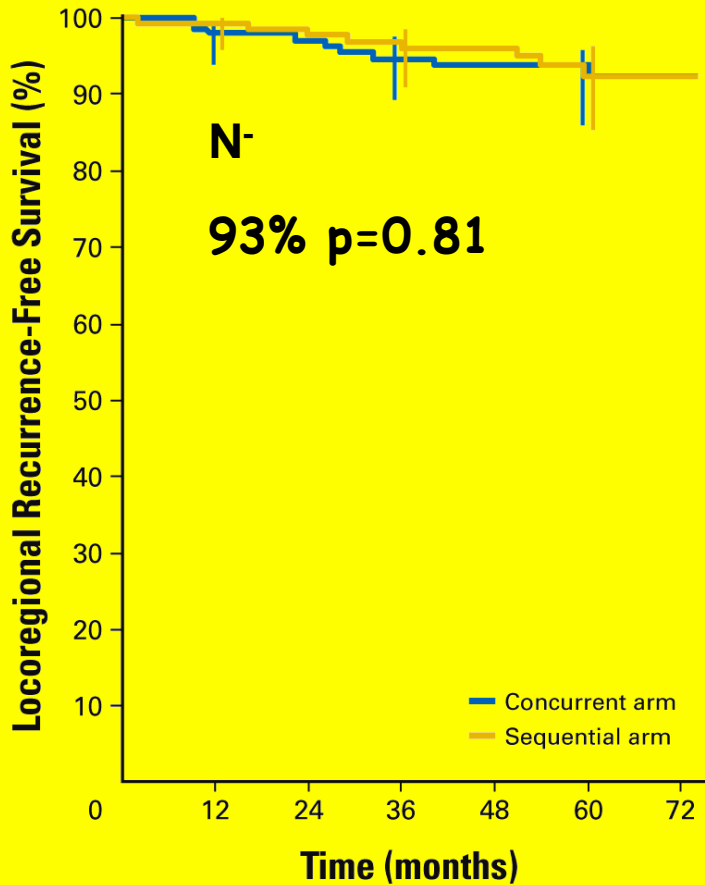


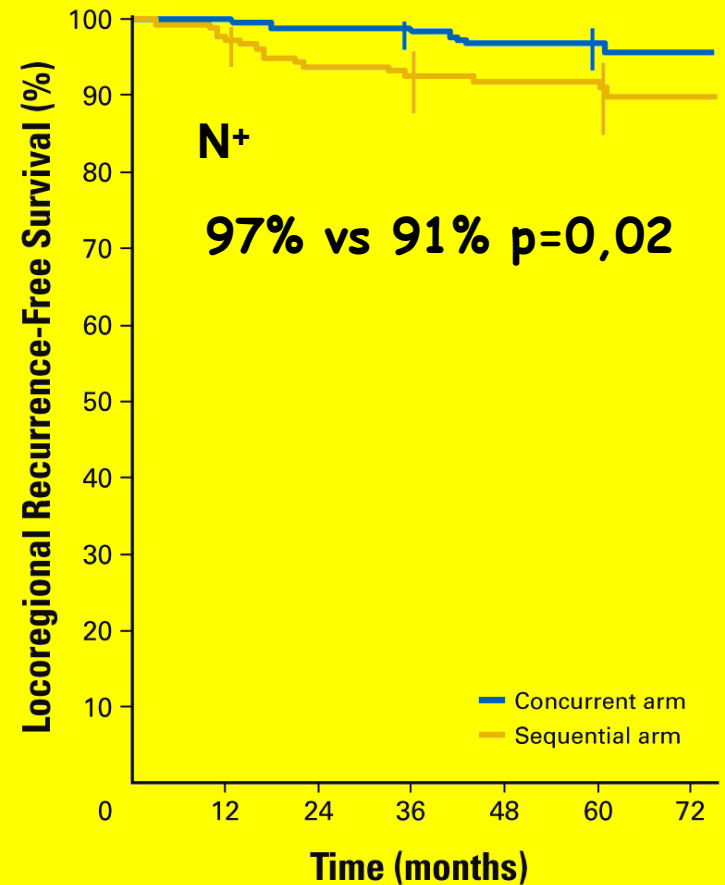
Fig 2. Disease-free survival in the sequential radiotherapy and chemotherapy arm and the concurrent radiotherapy and chemotherapy arm.

**Nessuna differenza statisticamente significativa
in sopravvivenza libera da malattia**

SVV LIBERA DA RECIDIVA NEI GRUPPI N-/N+



No. of patients at risk			
Sequential arm	144	120	67
Concurrent arm	144	117	69



No. of patients at risk			
Sequential arm	175	149	86
Concurrent arm	192	171	83

Nessuna differenza nel gruppo N⁻.

Il rischio di recidiva locale si riduce del 39% nel gruppo concomitante nelle pz N⁺.

TOSSICITA'

- L'esofagite è stata più frequente nel gruppo concomitante (115 vs 89; $p=0,04$).
- La nausea/vomito è stata più frequente nel gruppo sequenziale (248 vs 235; $p=0,008$).
- L'anemia è stata più frequente nel gruppo concomitante (111 vs 81 $p=0,02$).
- La fibrosi sottocutanea, le teleangectasie e la pigmentazione cutanea come l'atrofia mammaria sono state più frequenti nel gruppo concomitante.
- Una pz in ciascun gruppo ha sviluppato leucemia acuta mieloide.



ELSEVIER

doi:10.1016/j.ijrobp.2005.10.011

CLINICAL INVESTIGATION

Breast

**A PHASE III RANDOMIZED TRIAL COMPARING ADJUVANT
CONCOMITANT CHEMORADIOOTHERAPY VERSUS STANDARD ADJUVANT
CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY RADIOOTHERAPY IN OPERABLE
NODE-POSITIVE BREAST CANCER: FINAL RESULTS**

JACQUES ROUËSSÉ, M.D.,* BRIGITTE DE LA LANDE, M.D.,* FRÉDÉRIQUE BERTHEAULT-CVITKOVIC, M.D.,* DANIEL SERIN, M.D.,† YVON GRAÏC, M.D.,‡ MARTIN COMBE, M.D.,§ BERNARD LEDUC, M.D., VIRGINIE LUCAS, M.D.,¶ LILIANE DEMANGE, M.D.,# TAN DAT NGUYEN, M.D.,# DANIEL CASTÈRA, M.D.,** CLAUDE KRZISCH, M.D.,†† RICHARD VILLET, M.D.,‡‡ EMMANUELLE MOURET-FOURME, M.D.,* JEAN-RÉMY GARBAY, M.D.,* THE CENTRE RENÉ HUGUENIN BREAST CANCER GROUP,* AND CATHERINE NOGUÈS, M.D.*

> controllo locale con RT-CT concomitante

- Studio multicentrico di fase III che ha arruolato 638 donne con linfonodi positivi
- Gruppo A:CT (Ciclofosfamide, mitoxantrone, 5Fluorouracile) + RT concomitante
- Gruppo B:CT (5Fluorouracile, Epirubicina, Ciclofosfamide) seguita da RT

RISULTATI

- ✓ La sopravvivenza libera da recidiva locoregionale è migliore in modo statisticamente significativo nel gruppo concomitante rispetto al sequenziale
- ✓ Nessuna differenza statisticamente significativa in DFS e OS

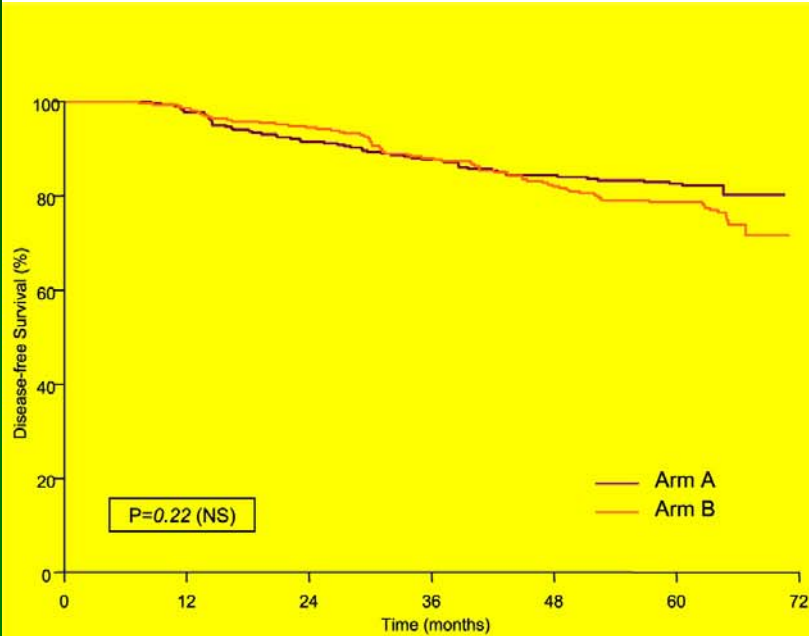


Fig. 1. Disease-free survival.

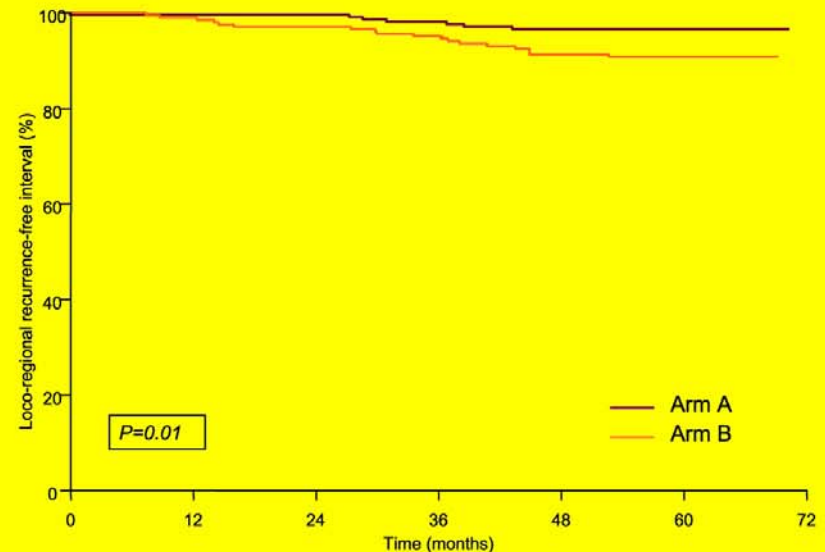


Fig. 2. Loco-regional recurrence-free survival in patients with lumpectomy.

6 recidive locali nel gruppo concomitante vs 18 nel gruppo sequenziale

TOSSICITA'

Table 5. Treatment-related toxicity (WHO), by patient

	FNC + RT (n = 324)	FEC → RT (n = 314)	p
Type of toxicity			
Leukopenia, Grade 3–4	43 (14)	4 (<1)	<10 ⁻⁴
Anemia, Grade 3	2 (<1)	0	0.49
Nausea–vomiting, Grade 3–4	39 (12)	54 (18)	0.065
Febrile neutropenia with hospitalization*	10 (1)	1 (<1)	0.007
Alopecia, Grade 2–3	27 (8)	154 (50)	<10 ⁻⁴
Skin toxicity at RT end [†]			
Grade 0	23 (7)	37 (12)	0.03 [‡]
Grade 1	206 (64)	208 (67)	
Grade 2	78 (24)	54 (18)	
Grade 3	16 (5)	10 (3)	
Cardiotoxicity			
No. of patients evaluated at 1 y	274	267	
Grade 1: LVEF decrease ≥15% [§]	7	2	
Grade 2: LVEF decrease ≥15% [§]			
under normal range	10 (6)	4 (2)	0.02
Grade 3: Grade 2 + clinical symptoms	0	0	
3-y locoregional toxicity			
Lymphoedema (277/272)	50 (18)	42 (15)	0.41
Pigmentation (274/271)	72 (26)	58 (21)	0.18
Telangiectases (274/271)	55 (20)	36 (13)	0.034

Abbreviations: WHO = World Health Organization; LVEF = left ventricular ejection fraction. Other abbreviations as in Table 1.

Values in parentheses are percentages.

* Febrile neutropenia reported in terms of *n* cycles FNC, *n* = 1283; FEC, *n* = 1254.

[†] Data missing for 1 patient in the FNC arm and 5 patients in the FEC arm.

[‡] Chi-square with 3 degrees of freedom.

[§] FNC: *n* = 10/17 left irradiation; FEC: *n* = 2/6 left irradiation.

^{||} Chi-square with 1 degree of freedom.

- La neutropenia febbrile e la leucopenia G3-4 è più frequente nel gruppo concomitante
- La cardi tossicità G1-2 più frequente nel gruppo concomitante
- L'alopecia è più frequente nel gruppo sequenziale
- Seconde neoplasie in 14 pz (9 in concomitante e 5 in sequenziale)

CONCLUSIONI

- Nei 2 studi randomizzati europei (ACROSEIN Toledano, 2007 e Rouessé, 2006) il trattamento CT-RT (CNF) concomitante migliora il controllo locale rispetto al trattamento sequenziale nelle pz N⁺, con un aumento della tossicità acuta esofagea ed ematologica e della tossicità tardiva.
- In uno studio di fase II il mitoxantrone ha un profilo di tossicità cardiologica e alopecia più favorevole rispetto alle antracicline, per cui si è dimostrato più tollerabile se associato alla RT (Macquart-Moulin 1999, Serin 1997).
- Non è lo standard per il rischio di tossicità tardiva con leucemia acuta mieloide.

TAXANI

- Pochi studi non randomizzati con taxani e RT (Bustein 2006, Ellerbroek 2003, Hanna 2002)
- Per l'aumento di tossicità cutanea e di polmoniti l'uso di taxani non è accettato, specialmente nella schedula settimanale

CONCLUSIONI

- Regimi come il CMF hanno un rapporto costo-beneficio favorevole e possono essere somministrati insieme con la radioterapia senza portare ad una maggiore tossicità, specie in pz ad alto rischio di recidiva locale.
- Regimi con il CNF si associano ad una tossicità acuta e tardiva leggermente maggiore, con un controllo locale maggiore nel caso di pz con linfonodi positivi, ma non è lo standard per il rischio di leucemia acuta mieloide tardiva.
- La somministrazione concomitante di antracicline e taxani va evitata per l'aumentata tossicità cutanea e cardiaca.