

I Convegno del Gruppo Regionale AIRO APPULO-LUCANO



La Radioterapia nel cancro della mammella LE COMPLICANZE TARDIVE



Dott. M. Portaluri
Dott.ssa M.F. Petruzzelli

Taranto, 19 Giugno 2010

La sopravvivenza dei pazienti con il Tumore della mammella è sostanzialmente migliorata grazie alla diagnosi precoce, alla combinazione di CHT e HT e all'evoluzione delle tecniche Radioterapiche.



Tuttavia gli **Effetti Collaterali Tardivi** dopo Radioterapia rappresentano la principale preoccupazione del radioterapista perché meno facilmente prevedibili

Definizione

- ◆ Non esiste un consenso in letteratura sull'esatta definizione degli effetti collaterali precoci e tardivi
- ◆ Spesso viene utilizzata una definizione che si basa su un cut-off arbitrario di 90 giorni di latenza:

“GLI EFFETTI TARDIVI SONO IDENTIFICATI COME REAZIONI AVVERSE CHE SI VERIFICANO O NON GUARISCONO DOPO 90 GIORNI DALLA FINE DEL TRATTAMENTO RADIANTE”

“Linguaggio comune” in termini di tossicità

- ◆ 1979 WHO (World Health Organization)
- ◆ 1983 NCI (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria system)
- ◆ 1984 RTOG/EORTC- Acute –Late
- ◆ 1995 LENT/SOMA (Late Effects Normal Tissue/soggettivo oggettivo gestionale malitico)
- ◆ 1998 CTC versione 2.0 (focalizzata sugli effetti acuti)
- ◆ 2003 CTC versione 3.0 (Common Terminology Criteria of Adverse Events versione)

Tessuti “Early and Late Responder”

Gli organi a rischio sono costituiti da diversi tipi di tessuti, alcuni soggetti a reazioni precoci e altri a reazioni tardive.

Early Reacting Tissue

Acute responders

Tessuti che rispondono più rapidamente per turnover elevato e hanno minore capacità di riparare il danno



α/β Alto

Late Reacting Tissue

Late responders

Tessuti che rispondono più lentamente per turnover cellulare basso e hanno maggiore capacità di riparare il danno



α/β Basso

Tessuti “Early and Late Responder”

LA TOLLERANZA GLOBALE all’irradiazione di un organo a rischio deve tenere conto dei tessuti che lo costituiscono, tessuti a rapido o a lento rinnovamento.

LA TOLLERANZA FUNZIONALE dipende dalla loro architettura ossia dalla loro capacità di continuare a funzionare come entità:

Tessuti con struttura in serie

Tessuti con struttura in parallelo

Constraints OAR

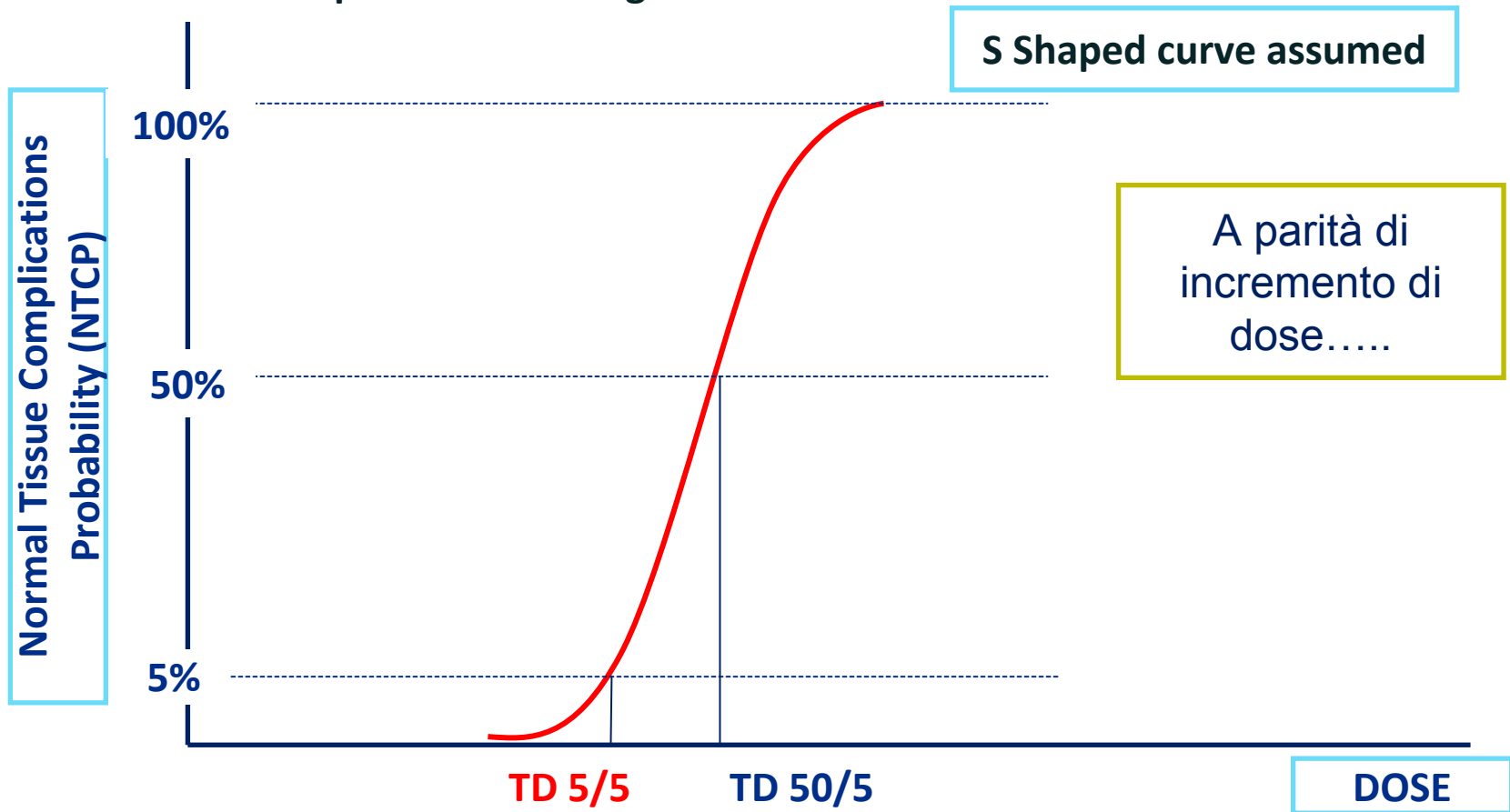
- ◆ Cut off di dose riferiti a volumi di OAR oltre i quali gli effetti collaterali tardivi si presentano con una maggiore frequenza
- ◆ Il DVH è attualmente un valido strumento per la valutazione dei vincoli dosimetrici degli organi a rischio
- ◆ I dati sui constraint riportati in letteratura riguardano prevalentemente la tossicità per trattamenti RT con frazionamenti convenzionali di 1,8-2 Gy con distribuzione di dose uniforme.

Fattori che influenzano la tolleranza dei tessuti normali

- ◆ Frazionamento: (Dose totale, Tempo tot di trattamento, DF)
- ◆ Distribuzione di dose
- ◆ Istologia del tessuto
- ◆ Architettura del tessuto (in serie/in parallelo)
- ◆ Ri-trattamento
- ◆ Chemioterapia
- ◆ Stato del paziente

Influenza della DOSE sulla tolleranza: Probabilità di tossicità

Il rischio aumenta per un certo range di dose

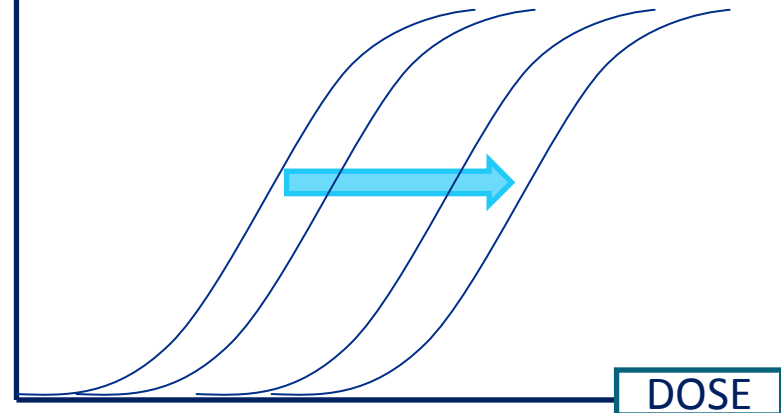


Influenza del FRAZIONAMENTO sulla tolleranza

INCREASED FRACTIONATION SHIFTS THE CURVES

High α/β

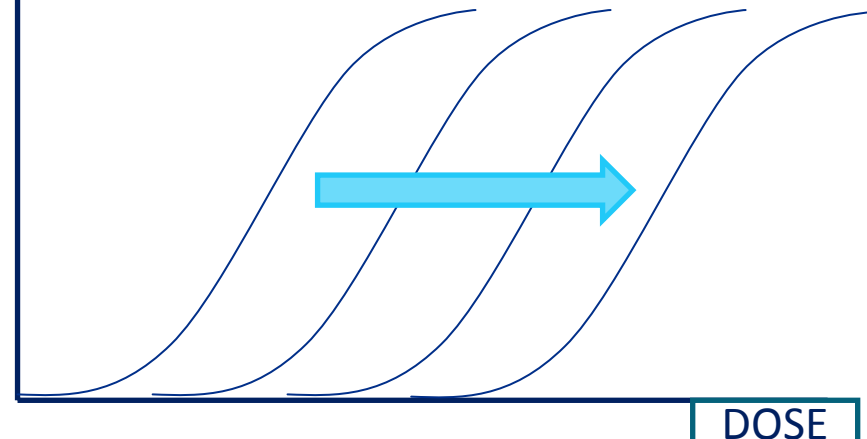
Tumor/Early-
responding
Normal Tissue
Effects



INCREASED FRACTIONATION SHIFTS THE CURVES *more*

Low α/β

Late-responding
Normal Tissue
Effects



Probabilità di danno ai

“Late Responding Tissue (Low α/β) ”

- ◆ Aumentata da alte dosi/frazione
(Ipofrazionamenti)
- ◆ Ridotta da basse dosi/frazione
(Iperfrazionamenti)
- ◆ Dipendente dalla dose totale

EFFETTI TARDIVI

◆ NON MALIGNANT COMPLICATIONS:

FIBROSI TESSUTI NORMALI

TOSSICITA' CUTE E SOTTOCUTE

BPN (Neuropatia plesso brachiale)

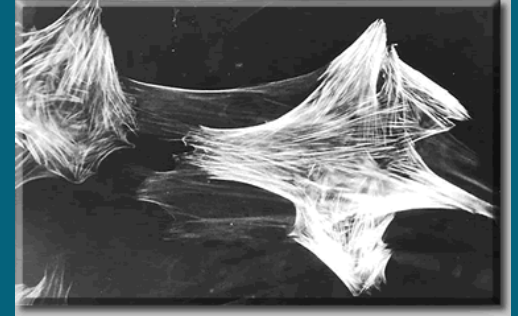
PNEUMOPATIE

CARDIOPATIE

◆ MALIGNANT TUMORS

Friberg S. Hypofractionation in radiotherapy. Acta Oncologica 2009; 48: 822-831
Donald J. Late Effects Of Adjuvant Radiotherapy For Breast Cancer. Cancer 54:2319-2323, 1984.

FIBROSI ATTINICA

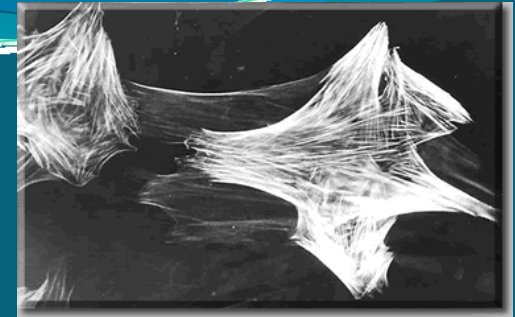


È una complessa risposta tissutale caratterizzata dalla massiva deposizione di matrice extracellulare e dalla eccessiva proliferazione di fibroblasti.

È stata descritta *in vivo* in molti tessuti quali

- ◆ **Cute** (Bentzen SM, *Radiother Oncol* 1989)
- ◆ **Polmone** (McDonald S et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995)
- ◆ **Cuore** (Fajardo LF *Lab Invest* 1973)

FIBROSI ATTINICA



È stata a lungo definita come un processo irreversibile di cicatrizzazione tissutale.

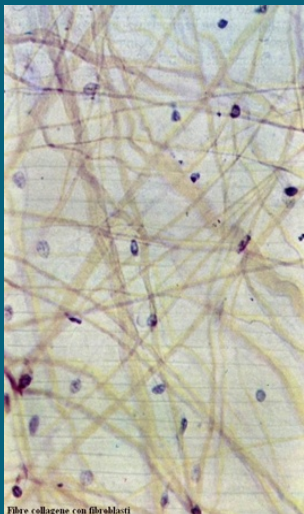
Oggi è meglio definita come una “Cicatrice che non guarisce” cioè un processo dinamico caratterizzato da un costante rimodellamento e da una attivazione cronica dei fibroblasti

Clinical REVIEW Int J. Radiation Oncology Biol. Phys Vol. 47. N 2,
277-290,2000

FIBROSI



Nelle normali ferite in via di guarigione, i fibroblasti sono transitoriamente trasformati in miofibroblasti per proliferare e deporre fibre collagene. Successivamente interviene un meccanismo di down regulation dell'attività cellulare e i miofibroblasti scompaiono per apoptosi.




Al contrario, nei processi fibrotici il meccanismo di down regulation dell'attività cellulare non viene osservato e l'attivazione cronica dei miofibroblasti è sostenuta da una produzione anormale di fattori stimolanti.

FIBROSI

Risposta tissutale complessa nel cui contesto Citochine e fattori di crescita (GF) giocano un ruolo importante

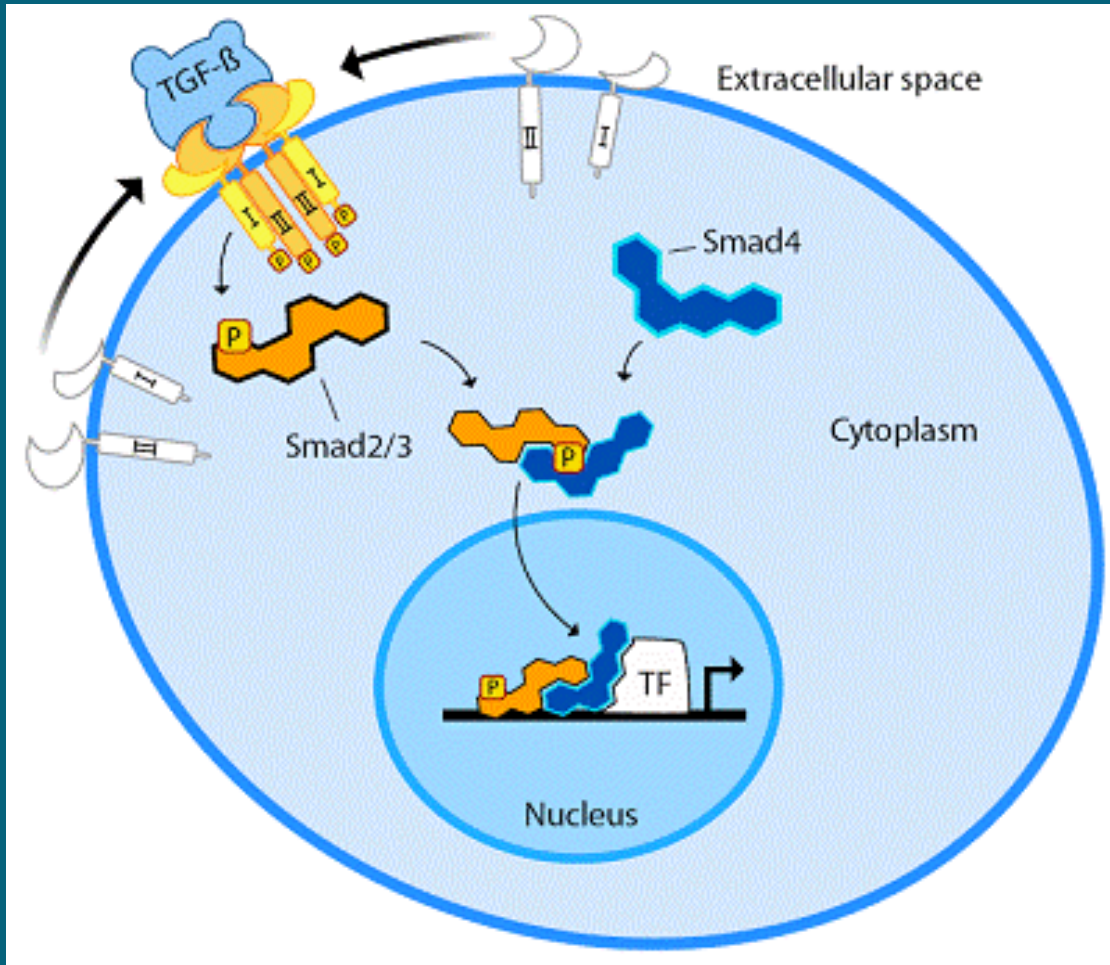
TGF- β 1: GF con un ruolo determinante nei processi di

- Inizio
- Sviluppo
- Persistenza della fibrosi



Immediatamente dopo l'irradiazione, durante il periodo clinicamente silente, viene attivata la cascata di citochine e fattori di crescita che persiste a lungo e porta allo sviluppo del danno tardivo

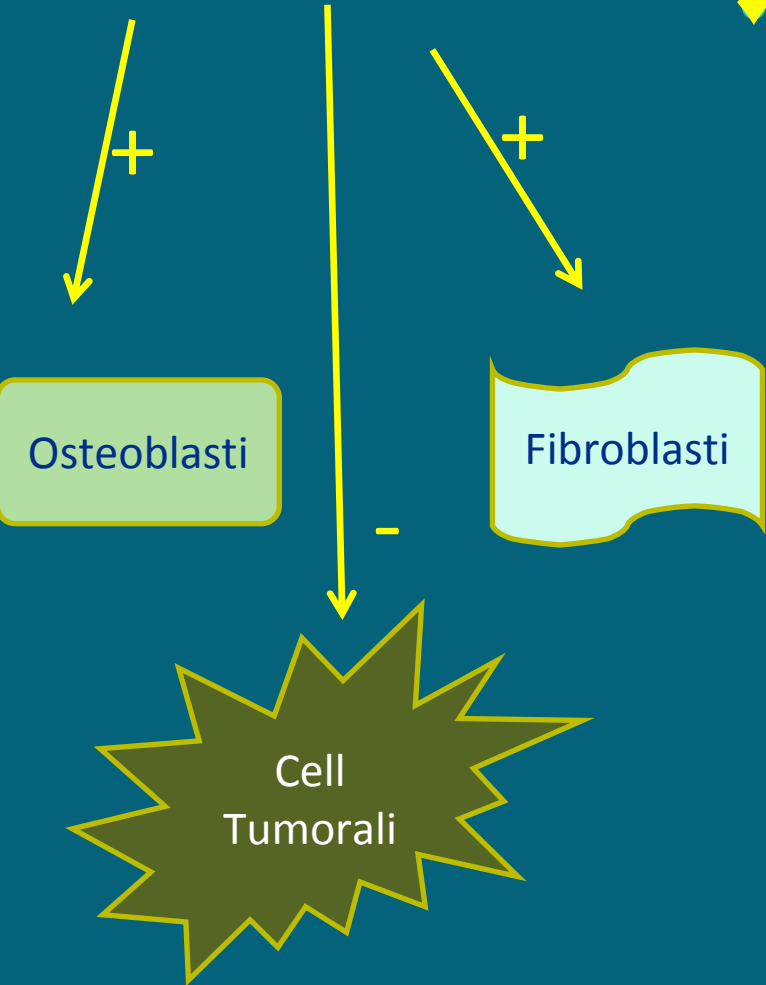
TGF- β



3 ISOFORME:
 β 1, β 2, β 3

TGF- β 1 è prodotto ubiquitariamente e risulta essere l'isoforma maggiormente implicata nella malattia fibroproliferativa

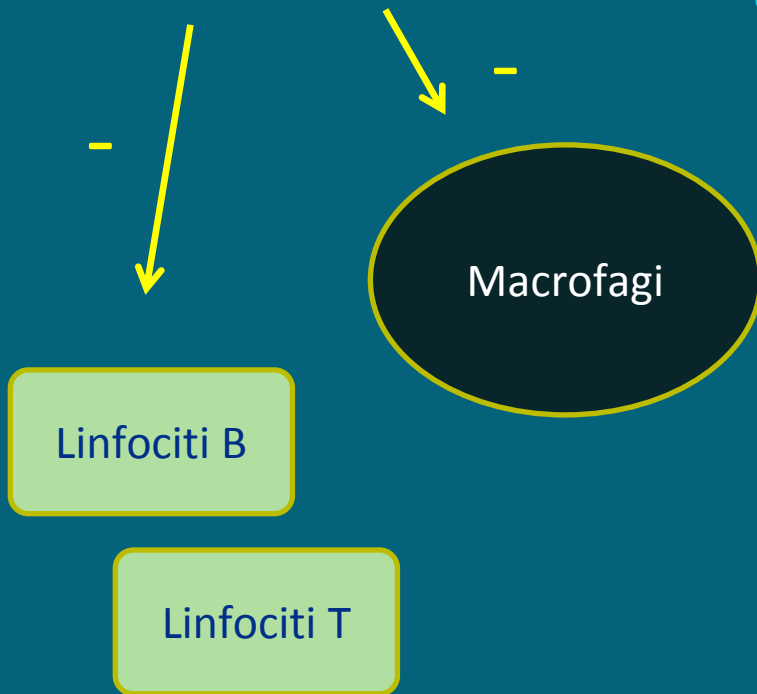
TGF- β 1



◆ 1 REGOLAZIONE DELLA CRESCITA CELLULARE

- Può stimolare l'apoptosi in alcune cellule
- Agisce come soppressore delle cellule proliferanti tumorali
- Può promuovere la proliferazione delle cellule mesenchimali come fibroblasti e osteoblasti

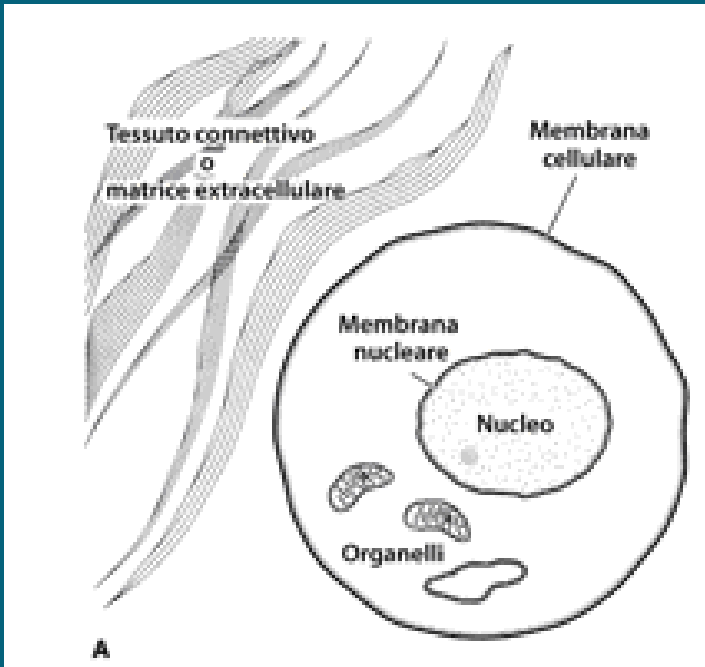
TGF- β 1



- ◆ 2 AZIONE ANTI- INFIAMMATORIA
 - Può sopprimere la crescita delle cellule T e B
 - Modula la citotossicità dei macrofagi sopprimendo la produzione di ossido nitrico

TGF- β 1

+



◆ 3 CONTROLLO DELL'OMEOSTASI DELLA MATRICE EXTRACELLULARE

- Interviene nel rimodellamento della matrice extracellulare:

» Stimolando la sintesi delle proteine della matrice

» Aumentando l'inibizione delle proteasi che degradano la matrice

TGF- β 1: “Key factor” della fibrogenesi

- ◆ E' il mediatore chiave della produzione e del mantenimento della fibrosi

Haydont V. Am J Physiol Cell Physiol 294: C1332-C1341, 2008

- ◆ E' un possibile target per agenti terapeutici (IFN- γ -1b) con potenziali effetti antifibrotici

Int J. Radiation Oncology Biol. Phys Vol. 47. N 2, 277-290,2000

EFFETTI CUTANEI

LATE EFFECTS OF SKIN (RTOG)

ORGAN TISSUE	0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	5
SKIN	None	Slight atrophy Pigmentation change Some hair loss	Patch atrophy; Moderate telangiectasia; Total hair loss	Marked atrophy; Gross telangiectasia	Ulceration	Death directly related to radiation

EFFETTI SOTTOCUTANEI

LATE EFFECTS OF SUBCUTANEOUS TISSUE (RTOG)

ORGAN TISSUE	0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	5
SUBCUTANEOUS TISSUE	None	Slight induration (fibrosia) and loss of subcutaneous fat	Moderate fibrosis but asymptomatic Slight field contracture <10% linear reduction	Severe induration and loss of subcutaneous tissue Field contracture >10% linear measurement	Necrosis	Death directly related to radiation

BPN

(Neuropatia Plesso Brachiale)

- ◆ Rigidità spalla
- ◆ Paralisi
- ◆ Dolore
- ◆ Edema e atrofia del braccio e della mano

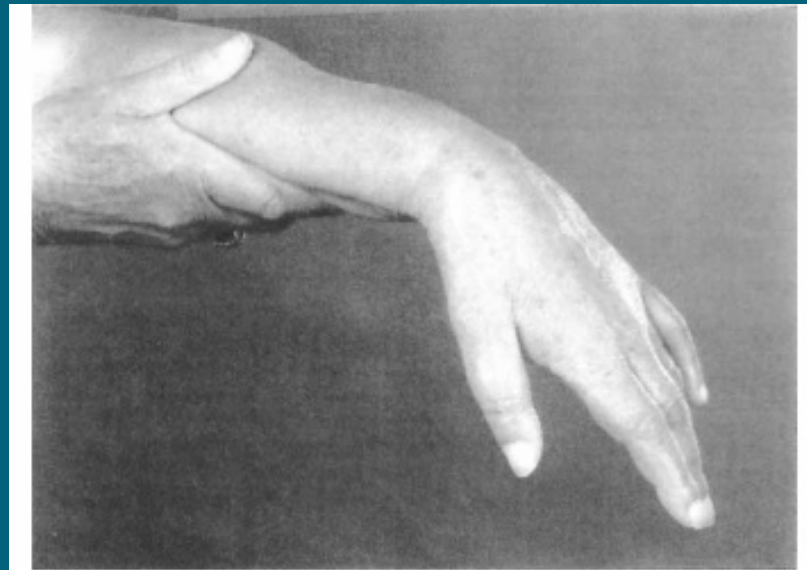


Figure 1. Drop-hand due to radiation-induced brachial plexopathy (BPN). The hand and the arm of the patient were almost completely paralysed, and the muscles atrophied. The patient had also lost all sensory functions in the extremity. This patient had very little lymph oedema.

BPN (Neuropatia Plesso Brachiale) ... in rapporto al frazionamento

Acta Oncologica, 2009; 48: 822–831

informa
healthcare

ORIGINAL ARTICLE

Hypofractionation in radiotherapy. An investigation of injured Swedish women, treated for cancer of the breast

STEN FRIBERG¹ & BENGT-INGE RUDÉN²

¹Formerly at the Department of Oncology, Radiumhemmet, Karolinska University Hospital Solna, SE-171 76 Stockholm, Sweden and ²Division of Medical Radiation Physics, Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institute and Stockholm University, Box 260, SE-171 76 Stockholm, Sweden

BNP (Neuropatia Plesso Brachiale)

... in rapporto al frazionamento

- 175 Pz (mastectomia + DA + RT adiuvante) nei Centri di Radioterapia Svizzeri dal 1960
- Valutazione del frazionamento
- Calcolo della dose al Plesso Brachiale mediante EQD (Equivalent Total Dose in 2 Gy/ fraction)
- Valutazione del grado di danno al Plesso Brachiale
- Follow-up 17-46 mesi

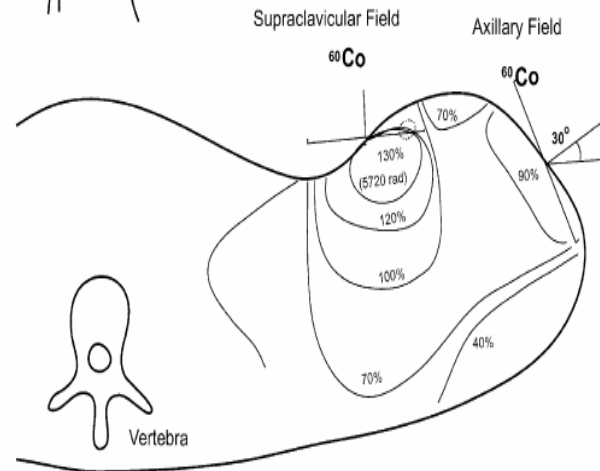


Figure 2. A typical dose distribution chart (isodoses) through the centre of the axilla and supraclavicular fields. The patient is viewed from below; the picture displays the left axilla (this is also the way a routine CAT-scan is displayed). Note the 30% overdose compared to the prescribed dose. The icon in the upper left corner shows the patient from the front, with the angled irradiation field indicated. The left breast is missing.

BNP (Neuropatia Plesso Brachiale) ... in rapporto al frazionamento

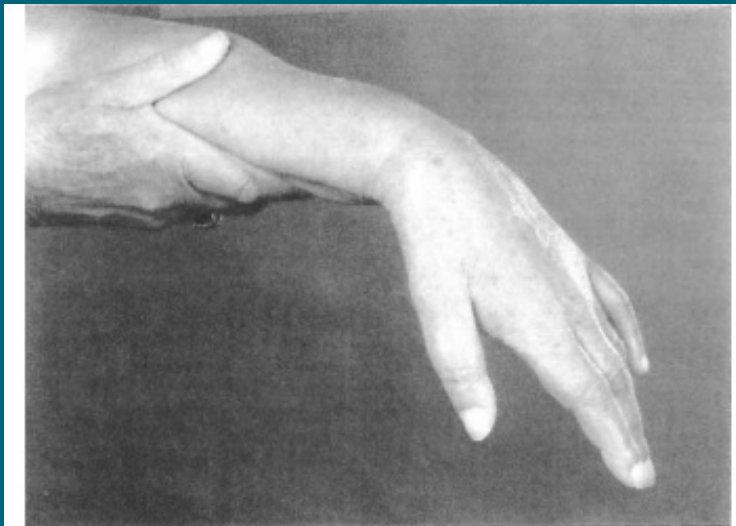


Figure 1. Drop-hand due to radiation-induced brachial plexopathy (BPN). The hand and the arm of the patient were almost completely paralysed, and the muscles atrophied. The patient had also lost all sensory functions in the extremity. This patient had very little lymph oedema.

La Radioterapia ipofrazionata può determinare danni al plesso brachiale constatabili numerosi anni dopo la fine della RT, se $EQD_{(2\text{ Gy})} > 56\text{ Gy}$

- **95% injured**: Rigidità spalla
- Paralisi
- Dolore
- Edema e atrofia del braccio e della mano

EFFETTI POLMONARI

LATE EFFECTS OF LUNG (RTOG)

ORGAN TISSUE	0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	5
LUNG	None	Asymptomatic or mild symptoms (dry cough) Slight radiographic appearances	Moderate symptomatic fibrosis or pneumonitis (severe cough) Low grade fever Patchy radiographic appearances	Severe symptomatic fibrosis or pneumonitis Dense radiographic changes	Severe respiratory insufficiency/ Continuous O ₂ / Assisted ventilation	Death directly related to radiation

PNEUMOPATIE

2 FASI

I Pneumonite: Flogosi ed essudato nello spazio alveolare (4-12 sett dopo RT).
Silente (raramente tosse, dispnea, febbre).



II Regressione



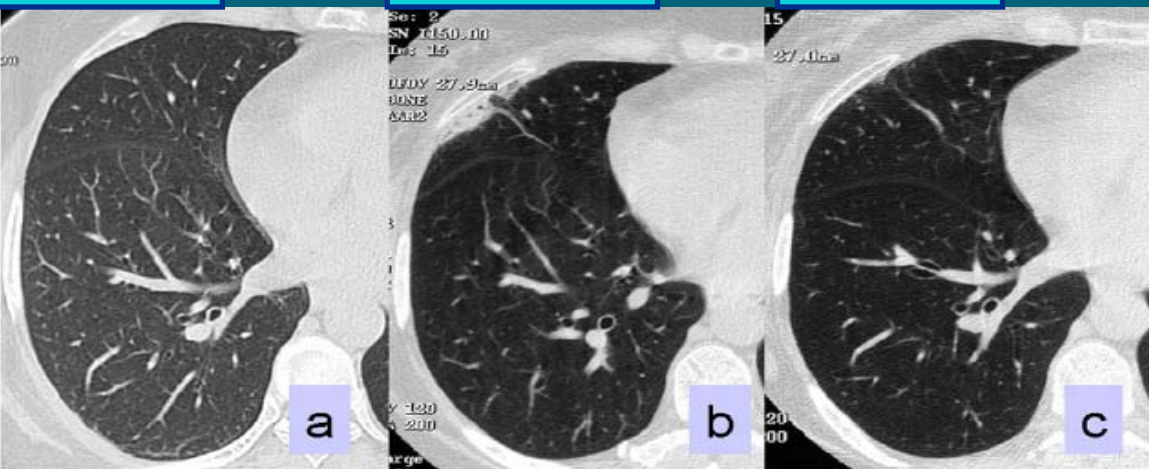
Fibrosi

(in caso di pneumoniti di grado severo)

Pre RT

Dopo 3
mesi

Dopo 9
mesi



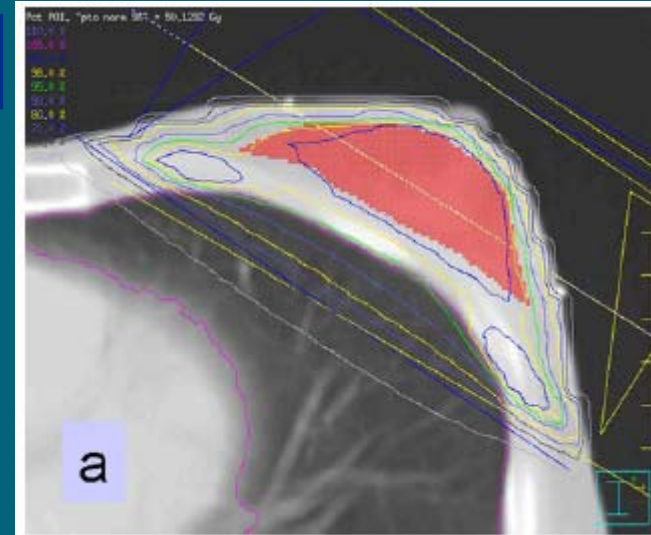
Riduzione della normale riserva funzionale in pz con lunga aspettativa di vita

DANNO POLMONARE

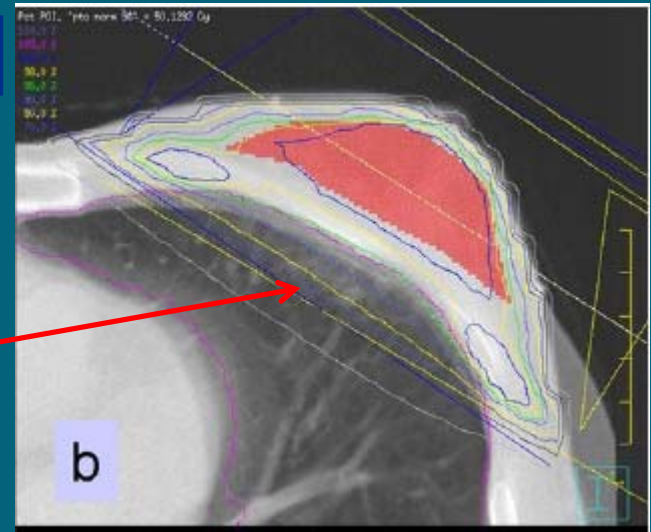
Raramente si manifesta
clinicamente

Ha un potenziale effetto di
riduzione della normale riserva
funzionale

Pre RT



Post RT



Cambiamenti polmonari dopo radioterapia per Ca mammario



ELSEVIER

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 70, No. 5, pp. 1460–1467, 2008
Copyright © 2008 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/08/\$—see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2007.08.050

CLINICAL INVESTIGATION

Breast

PULMONARY CHANGES AFTER RADIOTHERAPY FOR CONSERVATIVE TREATMENT OF BREAST CANCER: A PROSPECTIVE STUDY

MARCO KREGLI, M.D.,* MARIANO SACCO, M.D.,† GIANFRANCO LOI, PH.D.,‡ LAURA MASINI, M.D.,*
DANIELA FERRANTE, M.D.,§ GIUSEPPINA GAMBARO, M.D.,* MARCO RONCO, M.D.,¶
CORRADO MAGNANI, M.D.,§ AND ALESSANDRO CARRIERO, M.D.†

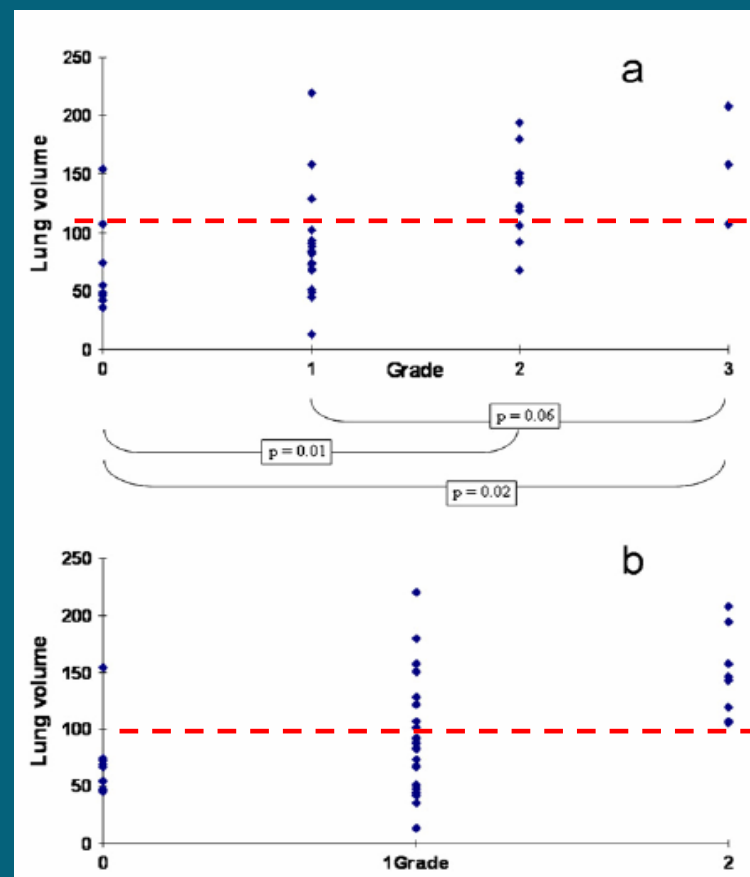
Departments of *Radiotherapy, †Radiology, and §Epidemiology and Biostatistics, University of Piemonte Orientale, Novara, Italy;
Departments of ‡Medical Physics and ¶Pneumology, Hospital Maggiore della Carità, Novara, Italy

Cambiamenti polmonari dopo radioterapia per Ca mammario

- 41 Pz Radiotrattate per Ca mammario
- Test Radiologici e funzionali a 3 e 9 mesi : HRCT e Test F(x) respiratoria
- Correlazione con dati Dosimetrici

Il grado di fibrosi aumenta con l'aumento del volume trattato a una dose ≥ 25 Gy
Per la riduzione della tossicità polmonare:

$$V_{(25 \text{ Gy})} < 100 \text{ cm}^3$$



EFFETTI CARDIACI

LATE EFFECTS OF HEART –RIHD- (RTOG)

ORGAN TISSUE		0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	5
HEART	Cardiac dysrhythmias	None	Asymptomatic/ transient/ requiring no therapy	Recurrent or persistent/ no therapy required	Requires treatment	Requires monitoring or hypotension or ventricular tachycardia or fibrillation	Death directly related to radiation
	Cardiac function	None	Asymptomatic/ decline of resting ejection fraction by <20% of baseline value	Asymptomatic/ decline of resting ejection fraction by >20% of baseline value	Mild CHF, responsive to therapy	Severe or refractory CHF	Death directly related to radiation

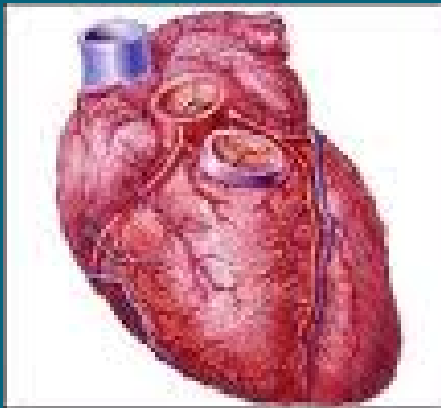
EFFETTI CARDIACI

LATE EFFECTS OF HEART –RIHD- (RTOG)

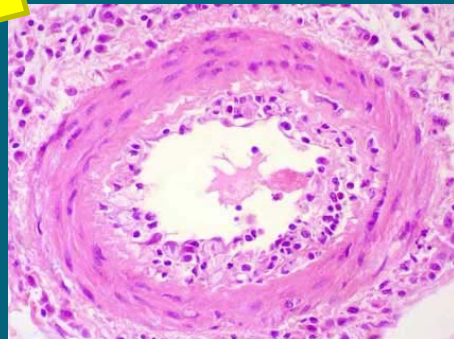
ORGAN TISSUE		0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	5
HEART	Cardiac/ ischemia	None	Non-specific T-wave flattening	Asymptomatic/ST and T wave changes suggesting ischemia	Angina without evidence for infarction	Acute myocardial infarction	Death directly related to radiation
	Cardiac/pericardial	None	Asymptomatic effusion/ no intervention required	Pericarditis (rub, chest pain, ECG changes)	Symptomatic effusion : drainage required	Tamponade/ drainage urgently required	Death directly related to radiation

RIHD -Malattia Miocardica-

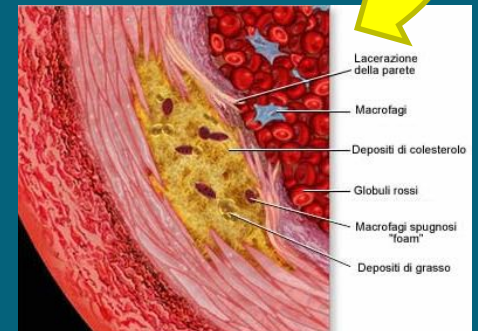
La MALATTIA MIOCARDICA RADIO INDOTTA (la più significativa dal punto di vista funzionale) può essere descritta come il risultato di danno alla micro e macro vascolarizzazione



Insulto cellule endoteliali dei capillari con evoluzione in ischemia e successiva fibrosi



Insulto grossi vasi con esacerbazione del processo di aterosclerosi



Fasi di danno

I Fase (6 h dopo l'esposizione)

DANNO ENDOTELIALE DI ARTERIE DI PICCOLO E MEDIO CALIBRO



REAZIONE INFIAMMATORIA ACUTA: Attivazione di macrofagi e monociti e secrezione di citochine (TNF, IL-1; IL-6, TGF- β).

II Fase (fase di latenza)

DANNO PROGRESSIVO ENDOTELIALE con formazione dei trombi di fibrina (per attivazione dei fattori della coagulazione)



ISCHEMIA VASCOLARE, morte cellule cardiache e TRASFORMAZIONE in FIBROSI



Se avviene nelle CORONARIE si associa la fibrosi della media e dell'avventizia determinando MALATTIA CORONARICA

Se il danno coinvolge le cellule della conduzione
Se il danno coinvolge il pericardio



ARITMIE
PERICARDITI

Anni 50 – 90

Cambiamenti Tecnologici e di Definizione del Target

Radiotherapy and Oncology 90 (2009) 127–135



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Cardiac toxicity

Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s

Carolyn W. Taylor^{a,*}, Andrew Nisbet^b, Paul McGale^a, Ulla Goldman^c, Sarah C. Darby^a,
Per Hall^d, Giovanna Gagliardi^e

^aClinical Trial Service Unit, Oxford, UK

^bDepartment of Medical Physics, University of Surrey, UK

^cDepartment of Oncology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

^dDepartment of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

^eDepartment of Medical Physics, Radiumhemmet, Karolinska University Hospital and Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Anni 50 – 90

Cambiamenti Tecnologici e di Definizione del Target

◆ ENERGIA:

1950s-60s: Ortovoltaaggio e
Cobalt-60

1990s: Megavoltage beams

◆ DOSE e FRAZIONAMENTO:

1950s-60s: DT 19.1 Gy

(DS 14.5) – DF 3.5 Gy/die

1990s: DT 48,6 Gy

(DS 2,4) – DF 1.8-2 Gy/die

◆ DEFINIZIONE TARGET:

1970s: Target più ampio
(Breast, Chest wall, IMC)
rispetto alle decadi
precedenti e seguenti

Anni 50 – 90

Cambiamenti Tecnologici e di Definizione del Target

50s-70s

Aumento DOSE MEDIA al CUORE

- Aumento di RT con cobalt-60
- Aumento della Dose Media al tumore

80s-90s

Riduzione DOSE MEDIA al CUORE

- Nonostante l'Aumento della Dose Media al Tumore
- Grazie a tecniche (es. Campi tangenti con bordo mediano sulla margino-sternale) di risparmio del cuore

Anni 50 – 90

Cambiamenti Tecnologici e di Definizione del Target

Table 2

Cardiac doses for Swedish women identified using the Swedish nationwide cancer register and irradiated for breast cancer since 1958, based on individual radiotherapy charts.

Decade of radiotherapy	Number of women evaluated	Average mean dose (standard deviation)											
		Tumour dose (Gy)		Heart BED ^a (Gy ₂)		Heart dose (Gy)		LAD ^b dose (Gy)		RCA ^c dose (Gy)		Circ ^d dose (Gy)	
		Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right
1958 and 1959	25	19.1 (14.5)	3.6 (2.9)	1.8 (3.2)	5.1 (2.2)	1.8 (1.6)	10.2 (2.8)	0.6 (0.3)	2.7 (1.0)	4.2 (3.8)	2.7 (1.5)	0.8 (0.8)	
1960s	148	30.4 (7.8)	8.1 (11.1)	4.7 (4.6)	4.6 (5.1)	2.1 (1.9)	7.3 (9.5)	0.5 (0.6)	3.8 (5.4)	6.6 (5.8)	2.9 (3.6)	0.6 (0.6)	
1970s	93	41.3 (6.4)	14.9 (15.5)	6.4 (6.9)	10.5 (7.2)	4.7 (4.6)	22.2 (10.7)	1.7 (2.6)	10.1 (9.0)	14.7 (8.6)	6.9 (4.8)	0.9 (3.2)	
1980s	65	47.2 (3.2)	10.7 (9.2)	3.5 (3.0)	7.0 (5.8)	2.7 (2.1)	21.6 (7.8)	1.7 (0.8)	4.3 (5.7)	7.9 (8.6)	3.9 (3.2)	0.8 (0.3)	
1990s	27	48.6 (2.4)	3.6 (0.6)	2.3 (0.2)	3.0 (0.5)	1.9 (0.2)	12.0 (2.3)	1.6 (0.6)	1.9 (0.1)	3.4 (2.0)	1.9 (0.3)	1.1 (0.4)	

^a Biologically effective dose. Doses were calculated for 91% of the women studied. It was not possible to calculate BED for the other 9% as they received manually planned technique combinations. Average mean BEDs are based on 48% of the women irradiated in the 1950s, 96% of women irradiated in the 1960s, 87% of women irradiated in the 1970s and 100% of women irradiated in the 1980s and 1990s.

^b Left anterior descending coronary artery.

^c Right coronary artery.

^d Circumflex coronary artery.

Rischio di mortalità cardiaca a lungo termine dopo radioterapia



ELSEVIER

Radiotherapy and Oncology 46 (1998) 63–71

RADIOTHERAPY
& ONCOLOGY
JOURNAL OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR
THERAPEUTIC RADIOLOGY AND ONCOLOGY

Prediction of excess risk of long-term cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer

Giovanna Gagliardi^{a,b,*}, Ingmar Lax^a, Svante Söderström^b, Gabor Gyenes^c, Lars Erik Rutqvist^d

^aDepartment of Hospital Physics, Karolinska Hospital, S-17176 Stockholm, Sweden

^bDepartment of Medical Radiation Physics, Karolinska Institute, Stockholm University, Stockholm, Sweden

^cDepartment of Oncology, Southern Hospital, Stockholm, Sweden

^dOncologic Centre, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden

Received 26 February 1997; revised version received 14 August 1997; accepted 25 August 1997

Rischio di mortalità cardiaca a lungo termine dopo radioterapia

- 100 Pz. radiotrattate (1993-95)
- DT 50 Gy, 200 cGy/die, 5 fr/wk
- DVH differenziale per cuore e miocardio
- Calcolo dell' ECCESSO DI RISCHIO DI MORTALITA' CARDIACA TARDIVA con l'ausilio del **Relative Seriality Model**

VALORE MEDIO DEL RISCHIO DI MORTALITA' CARDIACA

1,8% (Cuore come organo a rischio)

2,1 % (Miocardio come organo a rischio)

Gagliardi G *Radiotherapy and Oncology* 46 (1998) 63-71

Mortalità e Morbilità cardiaca in pazienti radiotrattate (mammella dx vs sin)

From the Department of Radiation Oncology; Department of Biostatistics and Epidemiology; Cardiovascular Imaging Section, Department of Radiology; and Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA.

VOLUME 24 · NUMBER 25 · SEPTEMBER 1 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Late Cardiac Mortality and Morbidity in Early-Stage Breast Cancer Patients After Breast-Conservation Treatment

Eleanor E.R. Harris, Candace Correa, Wei-Ting Hwang, Jessica Liao, Harold I. Litt, Victor A. Ferrari, and Lawrence J. Solin

- Pz Radiotrattate su mammella (1977-94): 477 a dx – 484 a sin
- Follow up mediano 12 mesi

Mortalità cardiaca in pazienti radiotrattate (mammella dx vs sin)

MORTALITÀ NON CAUSA SPECIFICA a 20 aa:
48% dx
45% sin

MORTALITA' CARDIACA CAUSA SPECIFICA a 20 aa:
4% dx
6% sin

Mortalità non causa specifica

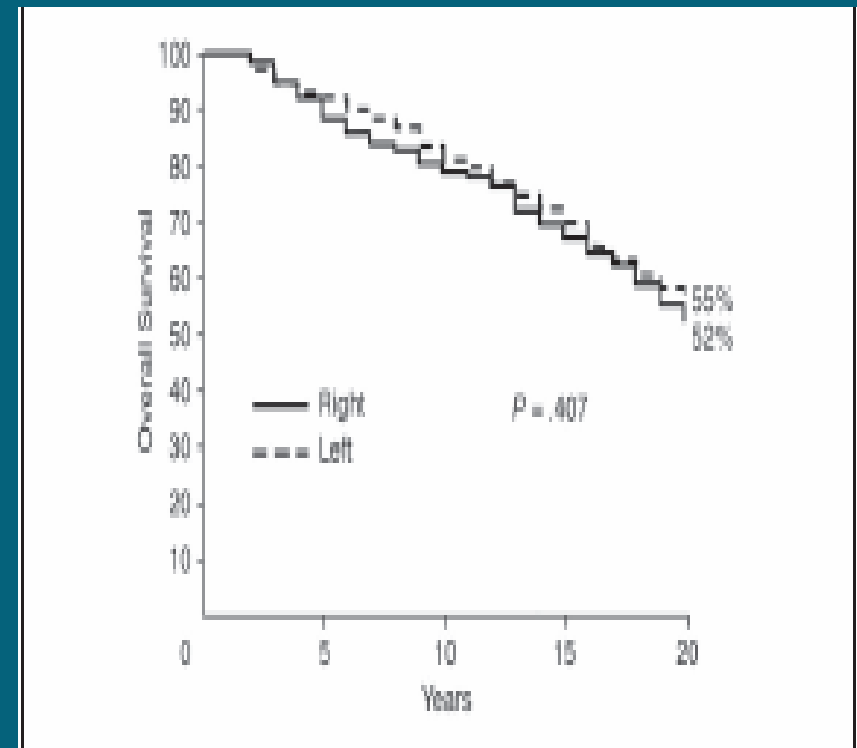


Fig 1. Overall survival versus time by Kaplan-Meier analysis demonstrates no significant differences in survival between left- and right-sided irradiated patients up to 20 years after irradiation.

Morbilità cardiaca per Coronaropatie (mammella dx vs sin)

MORBILITA' PER
CORONAROPATIE (FATALI E
NON FATALI) a 20 aa:

10% dx

25% sin

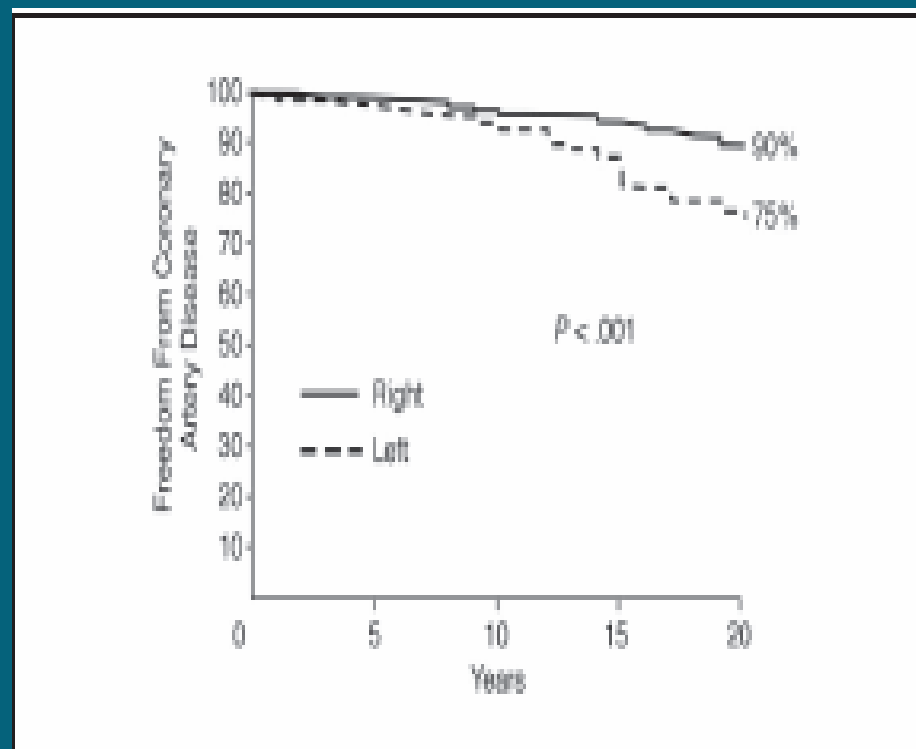


Fig 2. Freedom from coronary artery disease. A significantly higher rate of fatal and nonfatal diagnoses of coronary artery disease was seen in left-sided patients compared with right-sided patients using Kaplan-Meier analysis.

Morbilità cardiaca per IMA (mammella dx vs sin)

MORBILITA' PER IMA a 20 aa:

5 % dx

15 % sin

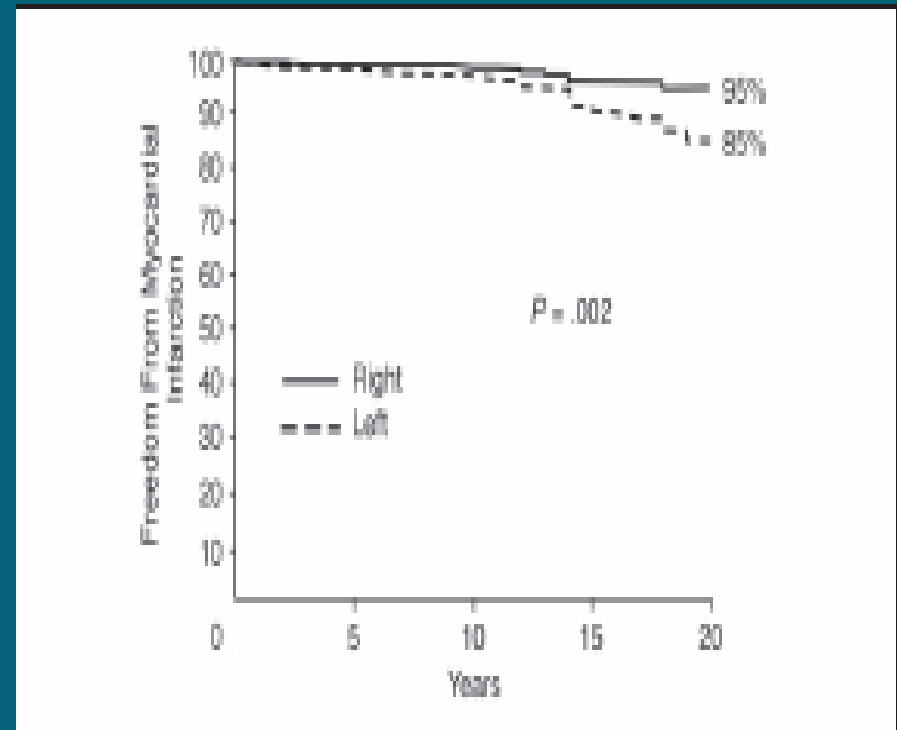


Fig 3. Freedom from myocardial infarction. A significantly higher rate of any diagnosis of myocardial infarction, fatal or nonfatal, was seen in left-sided compared with right-sided patients; however, deaths as a result of myocardial infarction were not significantly different between the two groups.

Mortalità a lungo termine da malattia cardiaca in pazienti radiotrattate

(Prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries).

308861 Pz

115165 RT treated

aa 1973-82

Cardiac mortality ratio (left vs right tumor laterality)

1.20

a 10 aa

1.42

tra 10-14 aa

1.58

dopo 15 aa

SECONDI TUMORI

- ◆ Mammella Controlaterale
- ◆ Polmone
- ◆ Sarcoma tessuti molli
- ◆ Leucemia

Boice D.J. N Engl J Med 1992; 326: 781-785

Deutsch M. Cancer 2003; 98: 1362-1368

Huang J. Cancer 2001; 92: 172-180

Rischio di secondi tumori Mammella Controlaterale – dose correlata



ELSEVIER

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 72, No. 4, pp. 1021–1030, 2008

Copyright © 2008 Elsevier Inc.

Printed in the USA. All rights reserved

0360-3016/08/\$-see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.040

CLINICAL INVESTIGATION

Breast

DOSE TO THE CONTRALATERAL BREAST FROM RADIOTHERAPY AND RISK OF SECOND PRIMARY BREAST CANCER IN THE WECARE STUDY

MARILYN STOVALL, PH.D.,* SUSAN A. SMITH, M.P.H.,* BRYAN M. LANGHOLZ, PH.D.,[†]
JOHN D. BOICE, JR., SC.D.,^{‡§} ROY E. SHORE, PH.D., D.P.H.,[¶] MICHAEL ANDERSSON, M.D., D.M.Sc.,^{||}
THOMAS A. BUCHHOLZ, M.D.,** MARINELA CAPANU, PH.D.,^{††} LESLIE BERNSTEIN, PH.D.,^{‡‡}
CHARLES F. LYNCH, M.D., PH.D.,^{§§} KATHLEEN E. MALONE, PH.D.,^{¶¶} HODA ANTON-CULVER, PH.D.,^{|||}
ROBERT W. HAILE, D.P.H.,[†] BARRY S. ROSENSTEIN, PH.D.,^{***†††} ANNE S. REINER, M.P.H.,^{††}
DUNCAN C. THOMAS, PH.D.,[†] JONINE L. BERNSTEIN, PH.D.,^{‡‡‡} AND
WECARE STUDY COLLABORATIVE GROUP¹

Departments of *Radiation Physics and ** Radiation Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX;

[†]Department of Preventive Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA; [‡]International Epidemiology Institute, Rockville, MD, and [§]Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; [¶]Radiation Effects Research

Foundation (RERF), Hiroshima, Japan; ^{||}Institute of Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark; Departments of ^{††}Statistics and ^{‡‡}Epidemiology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; ^{‡‡}Department of Cancer Etiology, City of Hope National Medical Center, Duarte, CA; ^{§§}Department of Epidemiology, University of Iowa, Iowa City, IA;

^{¶¶}Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA; ^{|||}Department of Epidemiology, University of California, Irvine, CA; ^{***}Department of Radiation Oncology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY; and

^{†††}Department of Radiation Oncology, New York School of Medicine, New York, NY

Rischio di secondi tumori Mammella Controlaterale – dose correlata

STUDIO EPIDEMIOLOGICO CANCRO – RADIAZIONI

- 708 Pz con tumore mammario bilaterale asincrono (diagnosi di Ca mammella tra 1985-99 e successiva diagnosi di Ca mammella controlaterale almeno dopo 1 anno); radiotrattate
- 1399 Pz con tumore mammario unilaterale; radiotrattate
- Età < 55 aa
- Stima della dose alla mammella controlaterale per i 4 quadranti e la porzione centrale

Dose media e range di dose per quadrante

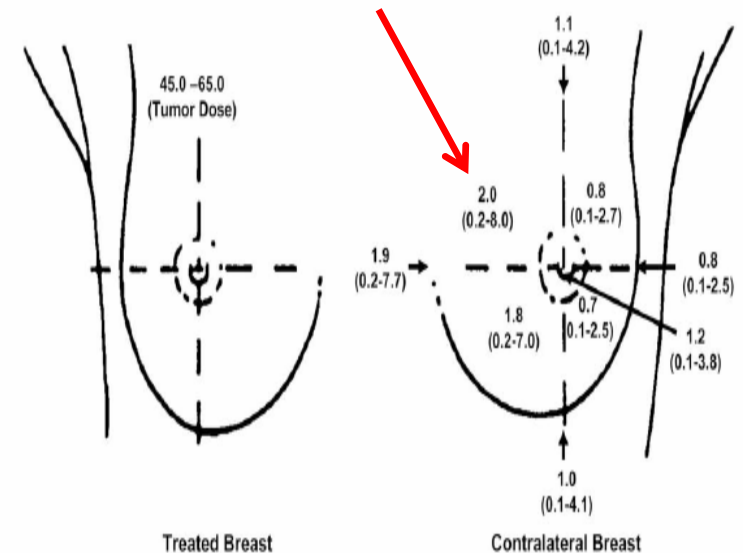


Fig. 2. Dose (in grays) to the contralateral breast. Mean and range of doses among patients treated with breast radiotherapy ($n = 1266$).

**AUMENTATO RISCHIO DI TUMORE
MAMMELLA CONTROLATERALE**

Età < 40 aa

Dose mammella controlaterale > 1 Gy

Mortalità a lungo termine da cancro polmonare in pazienti radiotrattate

(Prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries).

308861 Pz

115165 RT treated

1973-2001

Lung Cancer mortality ratio (ipsilateral vs controlateral)

1.17

a 10 aa

2.00

tra 10-14 aa

2.71

dopo 15 aa

Rischio di secondi tumori



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 68, No. 2, pp. 359–363, 2007
Copyright © 2007 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/07/\$—see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.011

CLINICAL INVESTIGATION

Breast

RISK OF SECOND MALIGNANCIES AFTER ADJUVANT RADIOTHERAPY FOR BREAST CANCER: A LARGE-SCALE, SINGLE-INSTITUTION REVIEW

YOULIA M. KIROVA, M.D.,* LAETITIA GAMBOTTI, M.D.,† YANN DE RYCKE, PH.D.,†
JACQUES R. VILCOQ, M.D.,* BERNARD ASSELAÏN, M.D.,† AND ALAIN FOURQUET, M.D.*

Departments of *Radiation Oncology and †Biostatistics, Institut Curie, Paris, France

Purpose: The aim of this study was to estimate the risk of second malignancies (SM) after radiation therapy (RT) for breast cancer (BC) in a large, institutional, homogeneous cohort of patients.

Methods and Materials: We retrospectively studied 16,705 patients with nonmetastatic BC treated at the Institut Curie in Paris between 1981 and 1997. Adjuvant RT was given to 13,472 of these patients, and no RT was given to 3,233. The SM included all first nonBCs occurring during follow-up. Cumulative risks for each group were calculated using Kaplan-Meier estimates, censoring for contralateral cancer or death.

Results: Median patient age at diagnosis of BC was 55 years for the whole population, and 53 and 60 years for patients who had and had not undergone irradiation, respectively. At the 10.5-year median follow-up, 709 patients were diagnosed with SM (113 in the non-RT and 596 in the RT group). There was a significant increase in the rate of sarcomas and lung cancers in the RT group compared with non-RT group (p 0.02). Treatment with RT was not found to increase the risk of other types of cancers such as thyroid cancer, malignant melanoma, gastrointestinal or genitourinary, and hematologic SM.

Conclusions: This study suggests that adjuvant RT increased the rate of sarcomas and lung cancers, whereas it did not increase the rate of other malignancies. © 2007 Elsevier Inc.

Second malignancies, Breast cancer, Radiotherapy, Long-term risk, Second malignant neoplasms.

Rischio di secondi tumori

- 13142 Pz radiotrattate (1981-97)
- 3233 Pz gruppo controllo con ca mammella non radiotrattate
- Follow-up mediano 10.5 aa

Rischio (RT group vs non RT group) a 10 aa

Sarcoma

Tumore al polmone

Incremento significativo del rischio
P 0.02

Tumore tiroide

Melanoma

Tumori ematologici

Non Incremento del rischio

Conclusioni

Complicanze tardive GRAVI, a rischio di mortalità e morbilità a lungo termine:

- Polmonari
- Cardiache
- Secondi Tumori

- ◆ Attenzione all'equivalenza biologica del frazionamento
- ◆ Ricerca di indicatori precoci (biologici, anatomici e genetici) di rischio
- ◆ Miglioramento tecnologico per ridurre la dose agli OAR e dell'appropriatezza delle indicazioni



GRAZIE PER L'ATTENZIONE