



# Tossicità nel management del Carcinoma mammario in stadio iniziale: Tossicità Polmonare

C. Vidali

S.C. di Radioterapia

Azienda Ospedaliero-Universitaria

Trieste

Dichiaro *l'assenza di conflitto di interessi* ai sensi dell'Art. 3.3 sul Conflitto di Interessi del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regioni del 5.11.2009

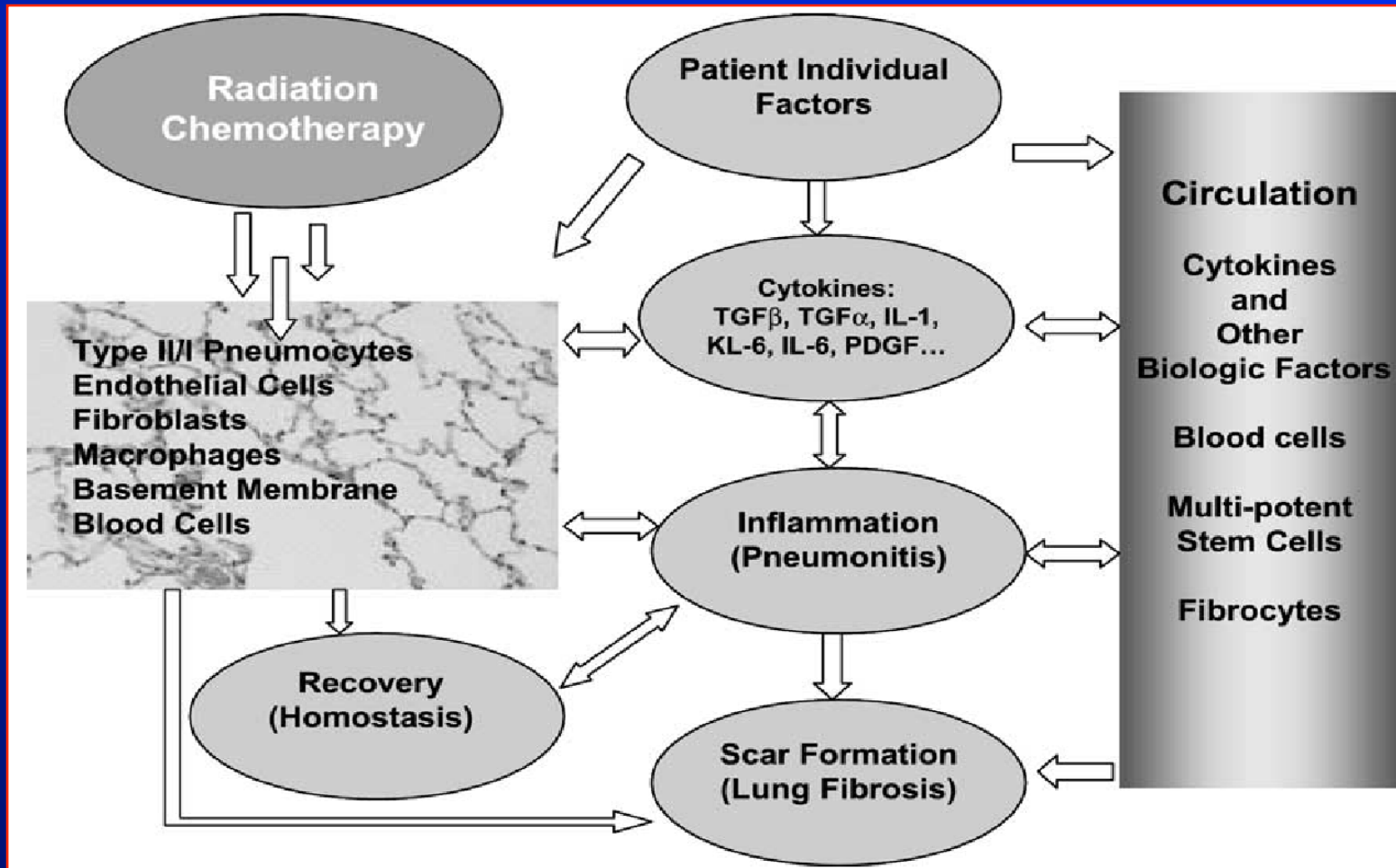
# *Tossicità polmonare da RT*

## *Epidemiologia*

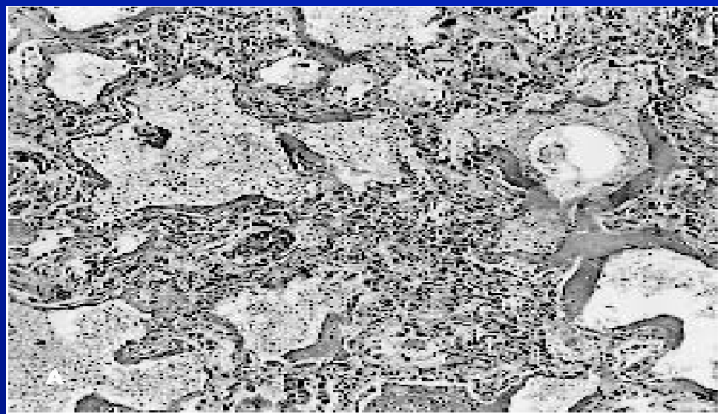
• Polmonite post-attinica	0.9 - 63%
[ Studi retrospettivi	0.9 - 30%
[ Studi prospettici	4.5 - 63%
[ Diagnosi clinica	0 - 10%
[ Diagnosi radiologica	27 - 40%
• Fibrosi polmonare	6.4 - 87%

Da: Kahan Z et al., IJROBP 2007

# *Polmonite post-attinica: patogenesi*



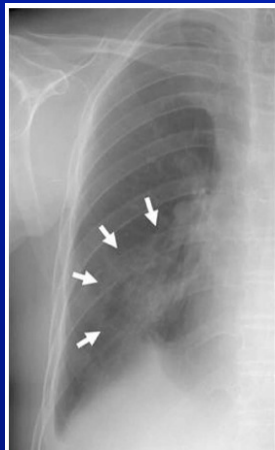
## *Polmonite post-attinica: quadro istopatologico e clinico*



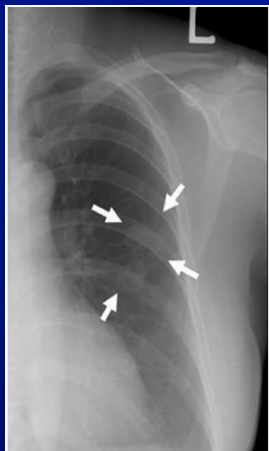
- Danno agli pneumociti di II tipo
- Edema della parete alveolare
- Presenza di elementi della flogosi a livello interstiziale
- Formazione di membrane ialine a livello alveolare

- Comparsa: 4-12 settimane dopo la fine della RT
- Sintomi: dispnea, dolore toracico, tosse, febbre oppure clinicamente silente
- Terapia: Prednisone > 60 mg/die per 2 settimane, con riduzione graduale nell'arco di 3-12 settimane

# *Polmonite post-attinica: quadro radiologico*



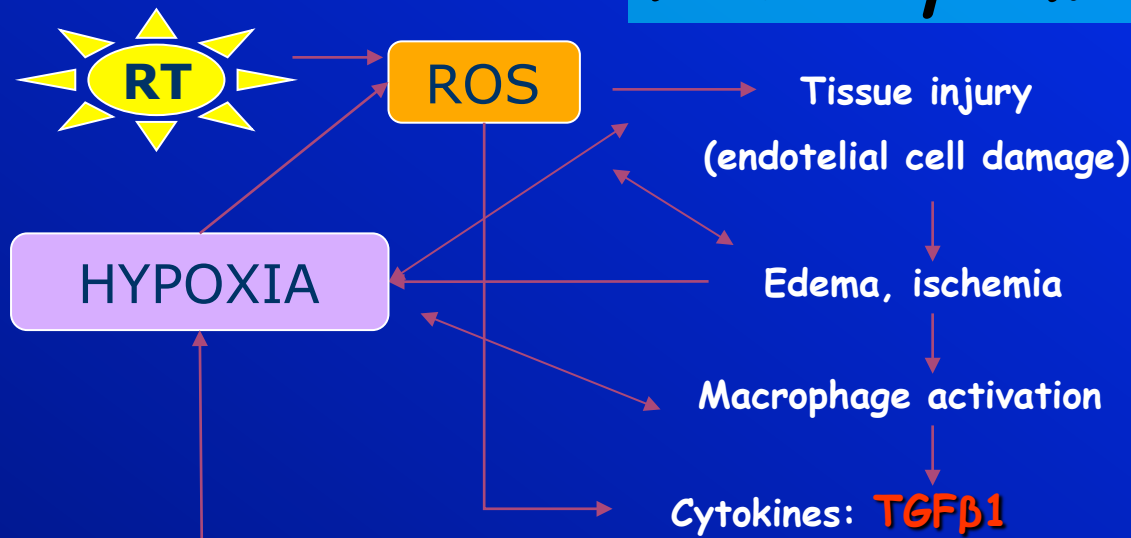
- Opacità a vetro smerigliato
- Aree di consolidamento polmonare localizzate nell'area irradiata



- Consolidamento delle vie respiratorie con broncogramma aereo

# Fibrosi polmonare: patogenesi

Yarnold J, Radiother Oncol 2010  
Eagle R, J Clin Invest 2010



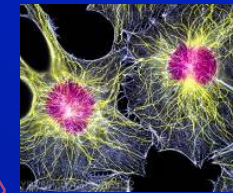
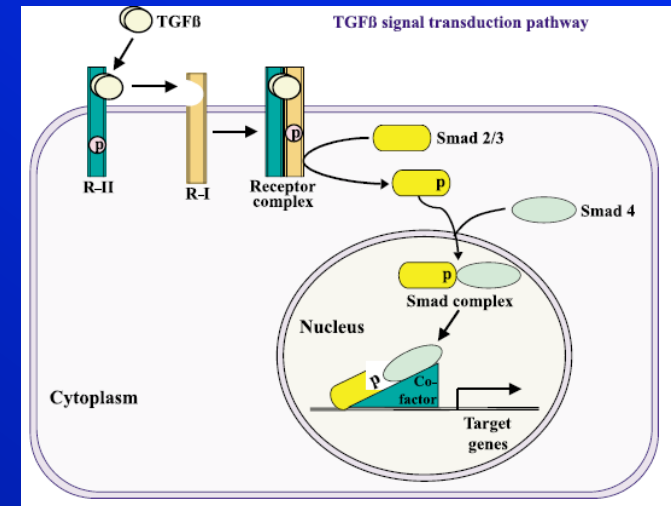
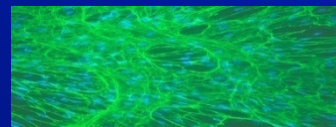
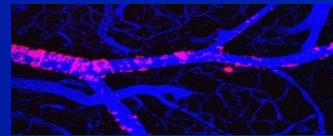
ECM deregulated blood vessels: muscle layer dystrophy and intimal hyperplasia

**FIBROSIS**

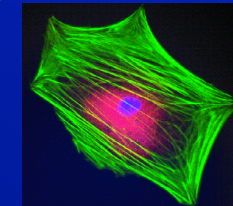
ECM deregulated metabolism

↑ Fibronectin

↑ Collagen



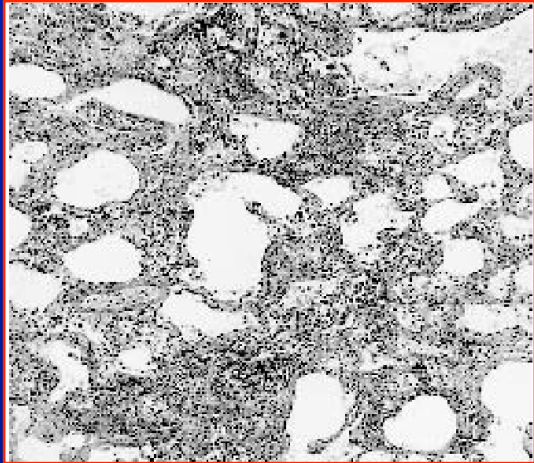
Fibroblasts



Myofibroblasts



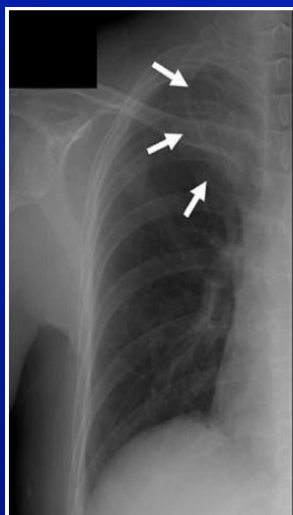
# *Fibrosi polmonare: quadro istopatologico e clinico*



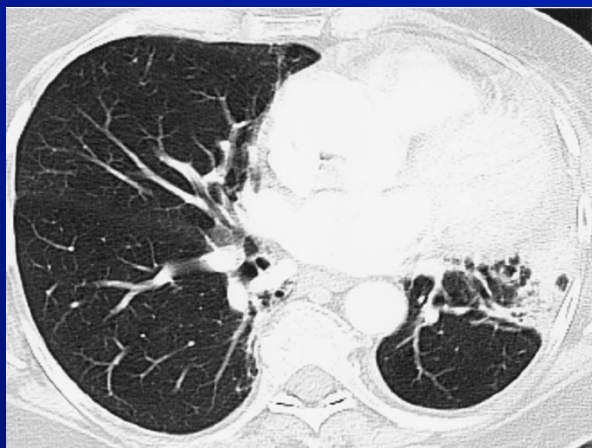
**Accumulo di fibrina e di fibroblasti nell'interstizio**

- *Comparsa: 6-12 mesi dopo la fine della RT, con evoluzione per almeno 24 mesi prima che il quadro si stabilizzi*
- *Asintomatica o con dispnea di diversa entità*
- *PFR: < CV e < DLCO*
- *Può evolvere fino all'insufficienza respiratoria cronica*
- *Non risponde alla terapia cortisonica*

## *Fibrosi polmonare: quadro radiologico*



- Aree di consolidamento a margini ben definiti, la cui forma rispecchia i campi di irradiazione
- Strie radiopache lineari e bronchiectasie

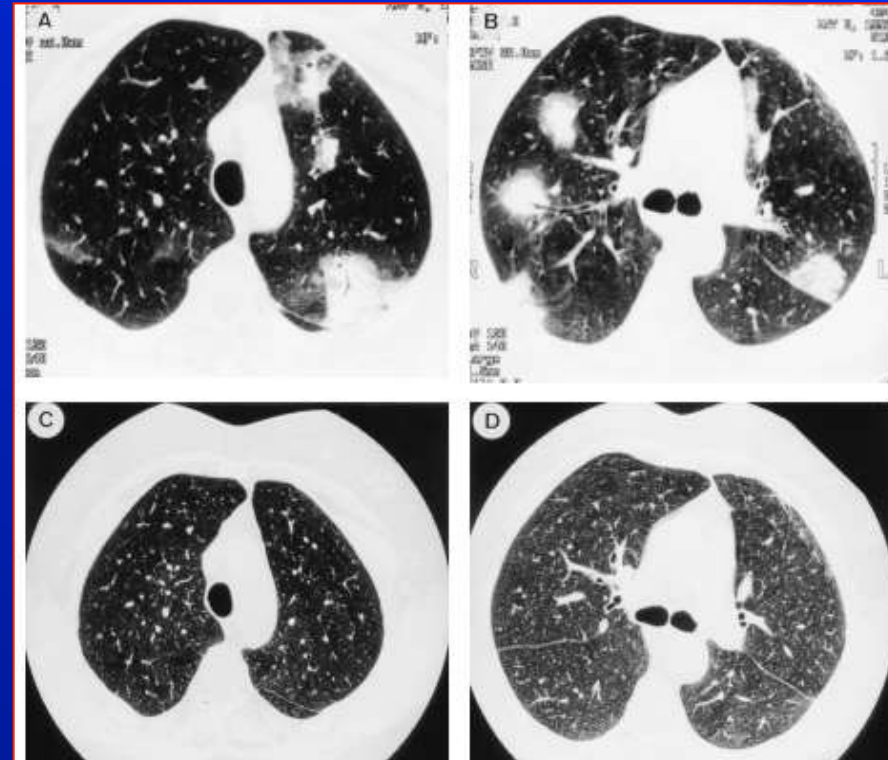


- Raramente retrazione del parenchima polmonare con enfisema compensatorio



# Bronchiolite obliterante - polmonite in organizzazione (BOPP)

- Danno polmonare subacuto raro (1-3%) non correlato alla dose ma al volume irradiato
- **Compare entro 1 anno dalla fine della RT**
- Si estende oltre l'area irradiata, talora è bilaterale e non evolve in fibrosi
- **L'etiopatogenesi va ricercata nell'interazione tra RT e risposta immunitaria**
- Di solito è sintomatica, la terapia di scelta è quella cortisonica e la prognosi è ottima



Epler GR, Expert Rev Respir Med, 2013;  
Oie Y et al., Radiat Oncol, 2013

# *Tossicità polmonare da RT: fattori di rischio*

- *Correlati alla paziente*
  - età
  - abitudine al fumo
  - basso P.S. pre-RT
  - alterata funzionalità polmonare pre-RT
  - mm. polmonari croniche concomitanti
  - predisposizione genetica

## *Fattori di rischio*

- **Correlati alla RT**

- Dose totale
- Dose/frazione
- Volume polmonare irradiato



- Modalità del trattamento RT

- **Correlati alla terapia sistemica associata**

- Terapia ormonale  
→ Tamoxifene
- Chemioterapia concomitante  
→ Paclitaxel
- Chemioterapia sequenziale?

# Fattori di rischio correlati alla paziente: l'età

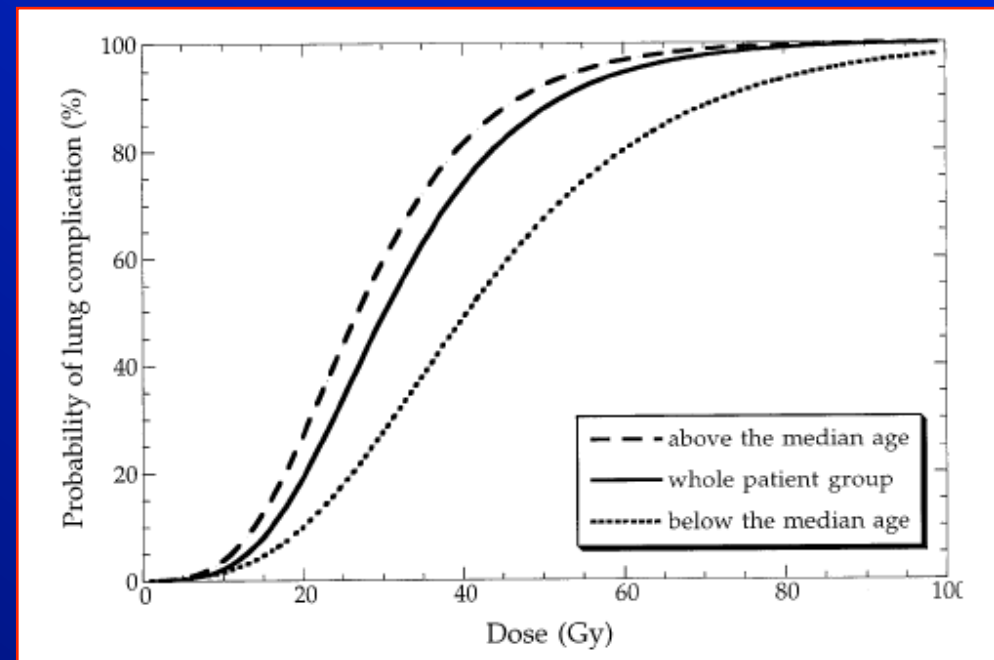
Gagliardi G et al. IJROBP, 2000

Table 2. Best fitting parameter values for the groups divided according to age

Parameters	Calculated value (68% confidence limits)	
	Below 57 years (n = 33)	Above 57 years (n = 35)
$D_{50}$ dose giving 50% of complication probabilities (Gy)	40.6 (-5.4; +7.0)	26.9 (-2.6; +3.0)
$\gamma$ maximum relative slope of the dose response curve	0.87 (-0.2; +0.4)	0.91 (-0.5; +0.5)
s-relative seriality factor	0.15 (at limit; +0.4)	0.006 (at limit; +0.2)

Associazione tra RP ed età (Pearson test,  $p = 0.048$ )

Età mediana: 57 anni



# *Fattori di rischio correlati alla paziente: l'età*

*Kahan Z et al. IJROBP, 2007*

Table 4. OR and 95% CI for pneumonitis with regard to the age of the patient and the radiotherapy-related parameters

Variable	Crude			Adjusted for age		
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
Age	1.05	1.01–1.09	0.015			
MLD	1.13	1.04–1.22	0.004	1.16	1.07–1.27	0.001
V <sub>20 Gy</sub> *	1.04	1.01–1.08	0.008	1.06	1.02–1.10	0.002
D <sub>25%</sub> †	1.04	1.02–1.07	0.002	1.05	1.02–1.08	<0.0001
RT <sub>supra-axilla</sub> ‡	2.59	1.18–5.64	0.015	3.13	1.38–7.10	0.006

Età mediana = 59 aa. → valore soglia

Table 5. OR and 95% CI for fibrosis with regard to age and the radiotherapy-related parameters

Variable	Crude			Adjusted for age		
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
Age	1.06	1.02–1.10	0.008			
MLD	1.10	1.02–1.10	0.019	1.13	1.04–1.24	0.006
V <sub>20 Gy</sub> *	1.04	1.01–1.06	0.008	1.04	1.02–1.07	0.002
D <sub>25%</sub> †	1.04	1.02–1.07	0.036	1.05	1.01–1.08	0.011
RT <sub>supra-axilla</sub> ‡	2.02	0.92–4.46	0.081	2.32	1.01–5.28	0.046

## *Fattori di rischio correlati alla RT*

Secondo le Linee Guida  
sull'Assicurazione di Qualità  
dell' EORTC e dell'EUSOMA del 1991  
**la CLD non dovrebbe superare 3 cm**

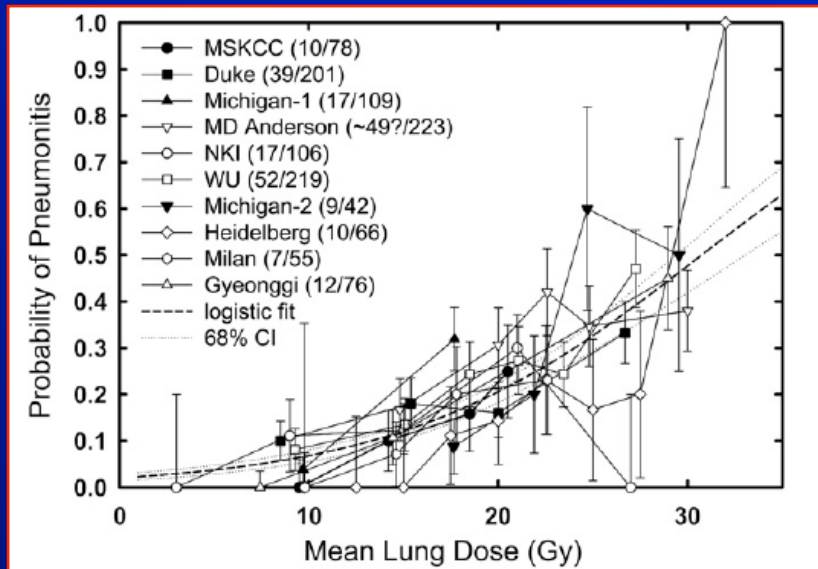


Kubo A et al. J Medical Invest 2009  
WBI - CLD: 0.8-3.2 cm (mean 1.8)  
Correlazione con RP sia all'analisi  
univariata ( $p < 0.01$ ) che multivariata  
( $p = 0.02$ )

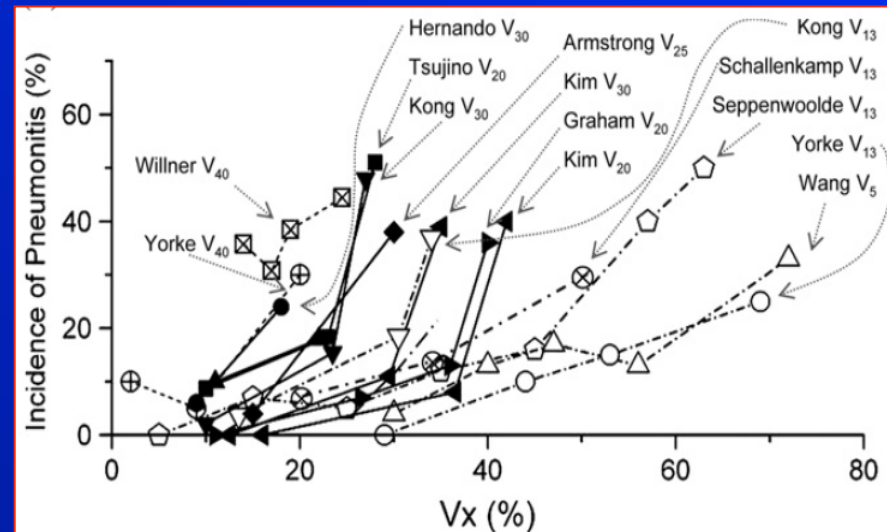
Kahan Z et al. IJROBP, 2007  
WBI  $\pm$  LR - CLD: 2.7-2.9 cm  
All'analisi univariata assenza di  
correlazione con la RP ( $p=0.202$ ) e  
con la fibrosi polmonare ( $p=0.412$ )

# Fattori di rischio correlati alla RT

➤ **V20 e MLD** sono ritenuti i parametri predittivi più importanti



Il graduale incremento della curva dose-risposta sta ad indicare che non esiste un valore di MLD “sicuro” al di sotto del quale non compare la RP



Diversi valori di Vx sono associati con il rischio di RP: non vi è un valore soglia ben definito al di sotto del quale non vi è alcun rischio di RP

# QUANTEC

## Quantitative Estimates of Normal Tissue Effects in Clinic



Vol 76, issue 3, 1 March 2010

### Lung Whole organ

### 3D-CRT

### RP sintomatica %

V20 ≤ 30%	< 20 (entrambi i polmoni)
MLD = 7 Gy	5 (excl. irradiazione dell'intero polmone)
MLD = 13 Gy	10
MLD = 20 Gy	20
MLD = 24 Gy	30
MLD = 27 Gy	40

### Documento AIRO 2013

Polmone omolaterale: **V20 ≤ 30%**

Nella RT limitata al corpo mammario è auspicabile  $V20 < 15\%$ , ed è accettabile  **$V20 < 20\%$**



## Fattori di rischio correlati alla RT

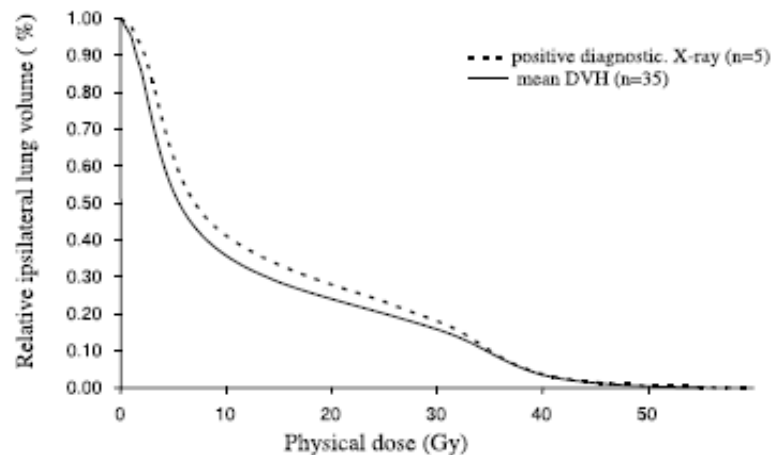


Figure 2 Mean lung dos volume histograms (DVH) in patients with or without RP on chest X-ray.

➤ Le alterazioni radiologiche sulla TC e la MLD sono risultate più strettamente correlate con il valore di V13 che con il valore di V20

Table 3 Correlation between lung dosimetric factors in breast cancer irradiation

		V13	V20	V30	Mean
V13	Pearsson Correlation	1	.925**	.619**	.975**
	Sig. (2-tailed)		.000	.000	.000
V20	Pearsson Correlation	.925**	1	.820**	.926**
	Sig. (2-tailed)	.000		.000	.000
V30	Pearsson Correlation	.619**	.820**	1	.687**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000		.000
Mean	Pearsson Correlation	.975**	.926**	.687**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	

\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

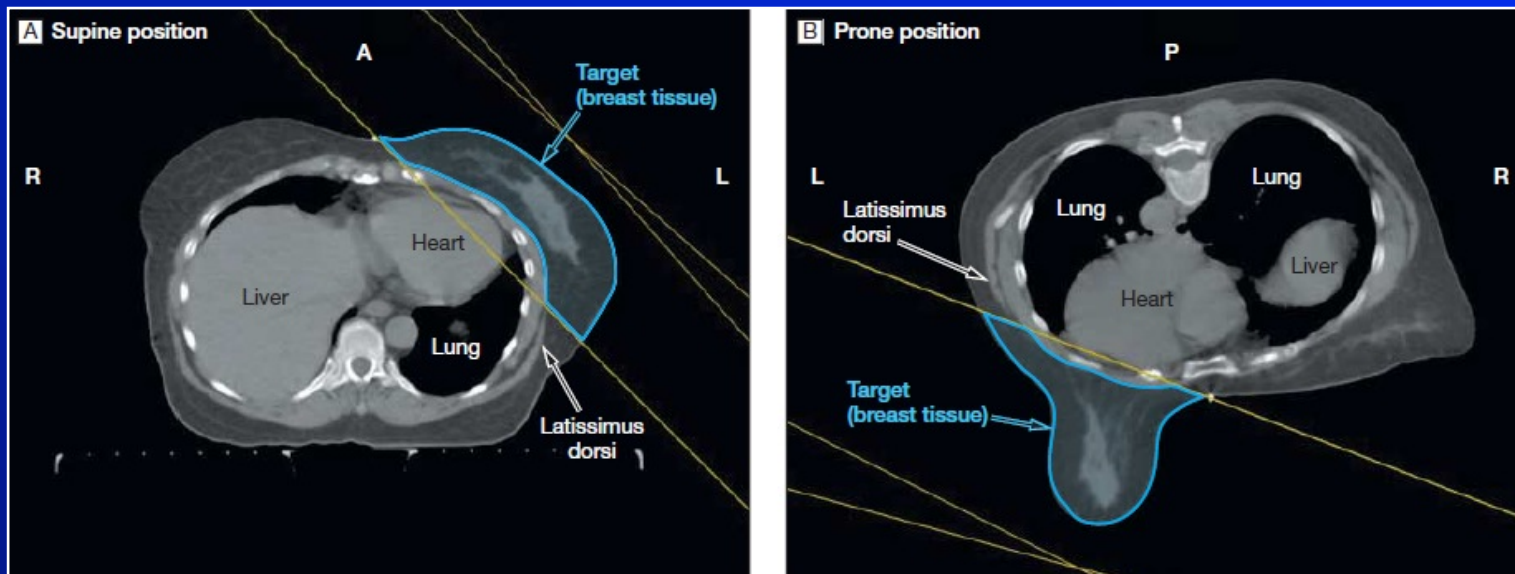
# Modalità del trattamento radioterapico



## ➤ Quality assurance:

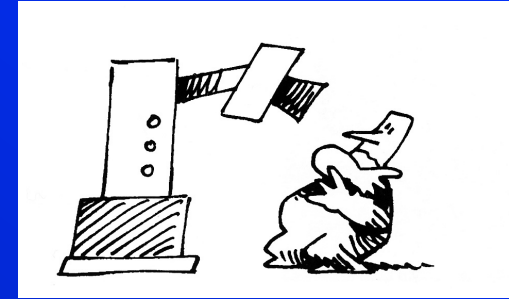
- ✓ Accuratezza del **set up**
- ✓ Aderenza alle norme **ICRU**
- ✓ Identificazione dei volumi sulla **guida di Atlanti** e manuali disponibili
- ✓ Pianificazione ottimale con **TPS**
- ✓ Attenta **verifica** dei volumi in fase di trattamento

## *Modalità del trattamento radioterapico: supina vs. prona*



- ✓ In tutte le pazienti (200 RT mammella dx e 200 sin) il volume polmonare irradiato risultava ridotto in posizione prona
- ✓ Nell'85% delle pazienti con RT mammella sin. il volume cardiaco risultava ridotto in posizione prona

# Nuovi trends nella RT del carcinoma mammario



- **La RT accelerata-ipofrazionata della mammella residua:**

dose totale < 50 Gy; dose/fr. > 2 Gy; tempo totale di trattamento < 5 settimane

- **L'irradiazione parziale accelerata della mammella (APBI):**

irradiazione della cavità escissionale, dopo chirurgia conservativa, con un margine di sicurezza di 1-2 cm

## Trials randomizzati di WBI ipofrazionata: tossicità ed eventi avversi

Study ID	Study arms	Results
<b>Post breast conserving surgery</b>		
Canadian <sup>2</sup>	42.5 Gy in 16 fractions over 22 days 50 Gy in 25 fractions over 35 days*	Late toxic radiation effects: NS
<b>Any surgery</b>		
START A <sup>4</sup>	39 Gy in 13 fractions over 5 weeks 41.6 Gy in 13 fractions over 5 weeks 50 Gy in 25 fractions over 5 weeks*	Ischemic heart disease, symptomatic rib fracture, symptomatic lung fibrosis, contralateral breast cancer, other secondary primary cancers: NS
START B <sup>5</sup>	40 Gy in 15 fractions over 3 weeks 50 Gy in 25 fractions over 5 weeks*	Ischemic heart disease, symptomatic rib fracture, symptomatic lung fibrosis, contralateral breast cancer, other secondary primary cancers: NS
Combined QoL data from START A and B <sup>6A</sup>	As for START A and START B	Tissue effects, arm and shoulder symptoms: NS Skin appearance: 39 Gy HR 0.63 95% CI 0.47, 0.84, p=0.0019 40 Gy HR 0.76 (95% CI 0.60, 0.97), p=0.0262

Abbreviations: CI=confidence interval, HR=hazard ratio, NS=not significant, QoL=Quality-of-life

\* control arm

<sup>A</sup> Of the 4,451 patients enrolled in either the START A or START B trials, 2,208 patients were accrued into the quality-of-life study (1,129 from START A and 1,079 from START B)

# WBI ipofrazionata: considerazioni radiobiologiche

Pinnarò P et al. J Exper Clin Cancer Res, 2010

WBI: total dose 34 Gy/ 10 fr.  
Boost: EV 8 Gy/ 1 fr. after 1 week

Normalized total dose or  
Isoeffective dose:

$$NTD = D [\alpha/\beta + d) / (\alpha/ \beta + 2)]$$

$$NTD_T = NTD_T + (t-T) D_{prolif}$$

$$V_{15.6} \leq 12.5\% \quad V_{20} \leq 12.5\%$$

$$V_{10.1} \leq 14.5\% \quad V_{13} \leq 14.5\%$$

$$V_{7.8} \leq 16\% \quad V_{10} \leq 16\%$$

$$\alpha/\beta \text{ polmone} = 3 \text{ Gy}$$

Table 3 Volume and dosimetric parameters related to lung

	Minimum	Average $\pm$ sd	Maximum
Lung Volume (cm <sup>3</sup> )	807	1403 $\pm$ 305	2050
Mean Lung Dose (Gy)	0.76	1.69 $\pm$ 0.7	4.44
V <sub>7.8</sub> Gy (%)	1.1	4.5 $\pm$ 2.3	13.0
V <sub>10.1</sub> Gy (%)	0.9	4.1 $\pm$ 2.1	12.2
V <sub>15.6</sub> Gy (%)	0.6	3.4 $\pm$ 1.9	10.9
Maximum lung distance (mm)	2	14 $\pm$ 4	23

## APBI: confronto dosimetrico tra differenti tecniche

- Il rischio di tossicità polmonare è basso e dipende dalla tecnica impiegata: la 3D-CRT comporta valori di Vd leggermente più elevati rispetto alle altre tecniche

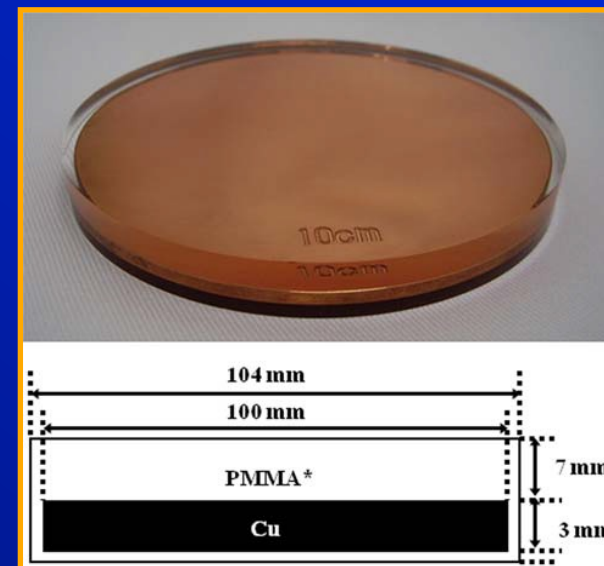
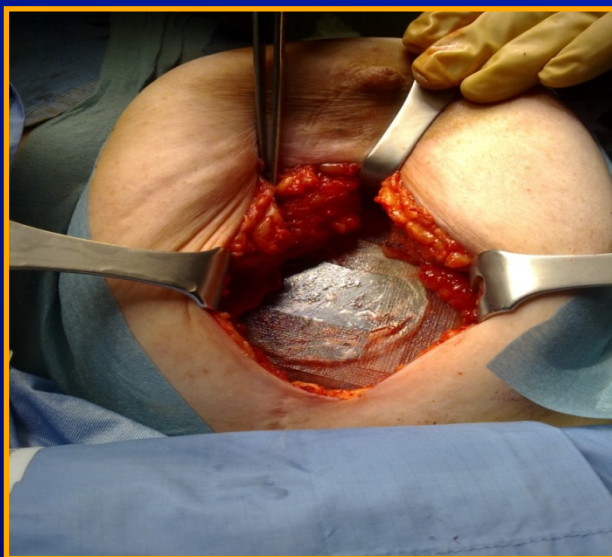
---

	3D-CRT	3D-CRT prona	BT HDR/ MammoSite
V20	5-6%	0-4%	0%
V10	9-9.6%	0-6%	3-4%

---

Formenti SC et al. IJROBP, 2004  
Weed DW et al. Brachyther, 2005  
Moon SH et al. Radiother Oncol, 2009

# APBI: IORT





# L'avanzamento tecnologico

But the revolution continues.....IGRT

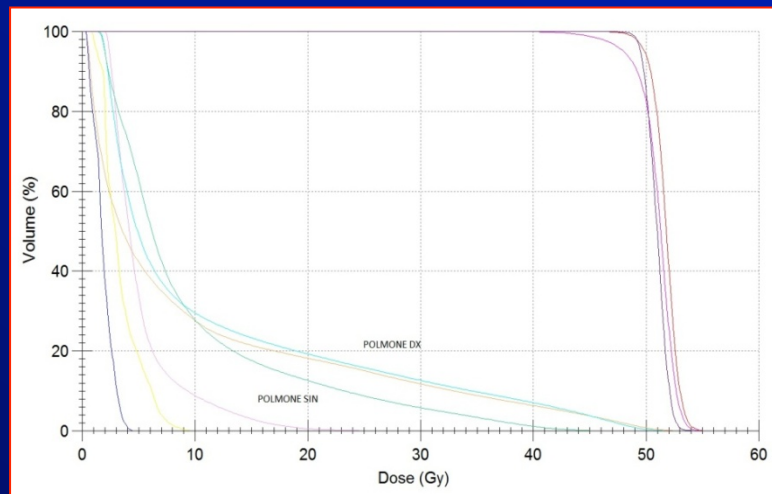
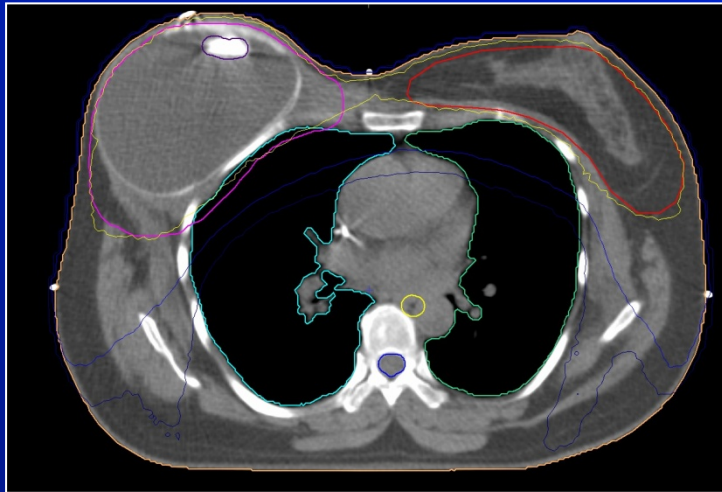


## Possibili indicazioni all'impiego delle tecniche di IMRT

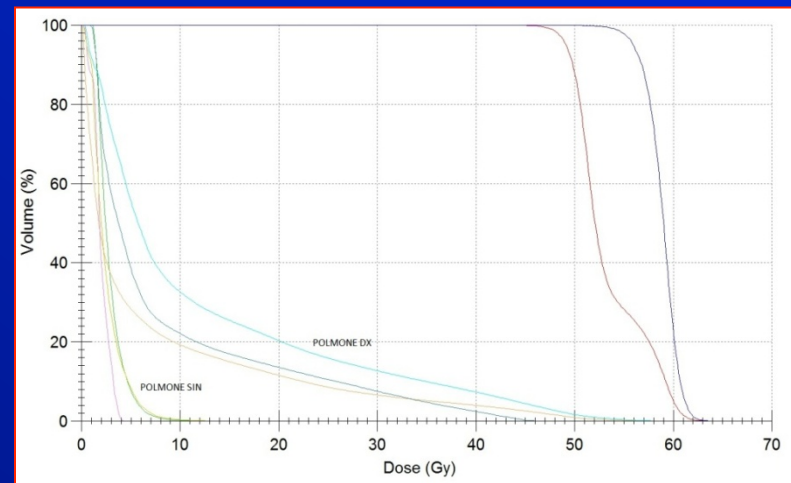
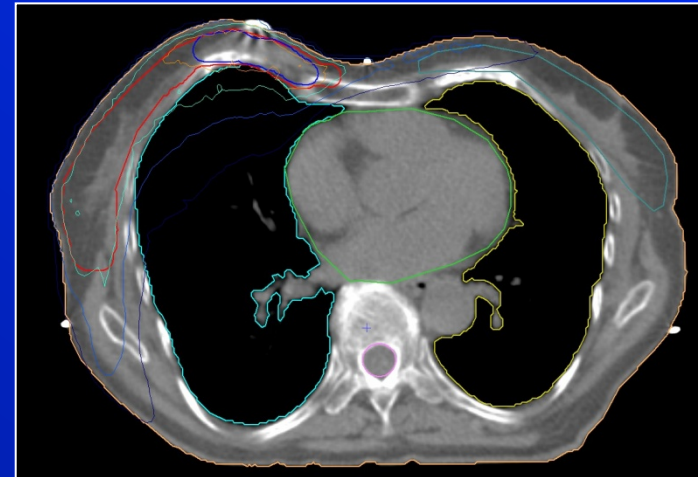
- Campi comprendenti le stazioni linfonodali ed in particolare la catena mammaria interna
- Target di volume ampio (es. ca mammario bilaterale)
- Target di forma complessa, irregolare
- Casi in cui è previsto il concomitant boost

# Indicazioni alle tecniche di IMRT

Target di volume ampio:  
ca mammario bilaterale

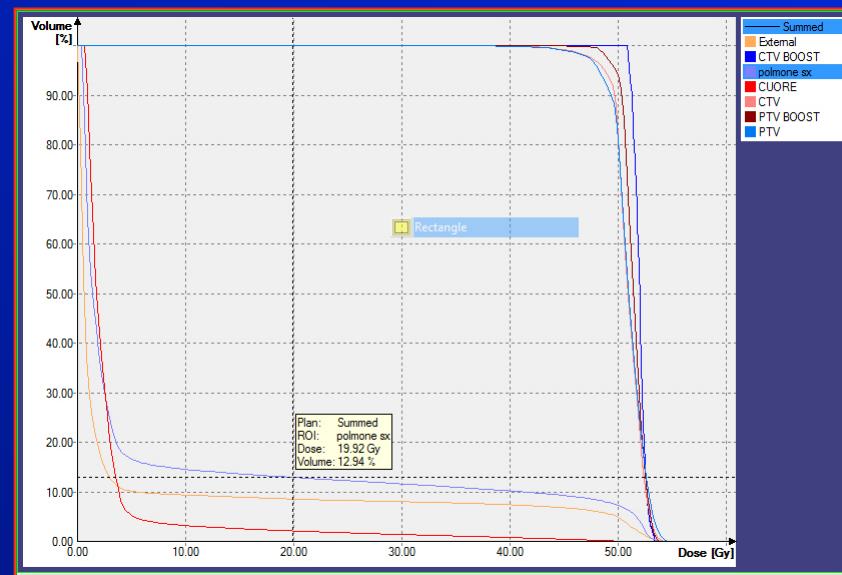
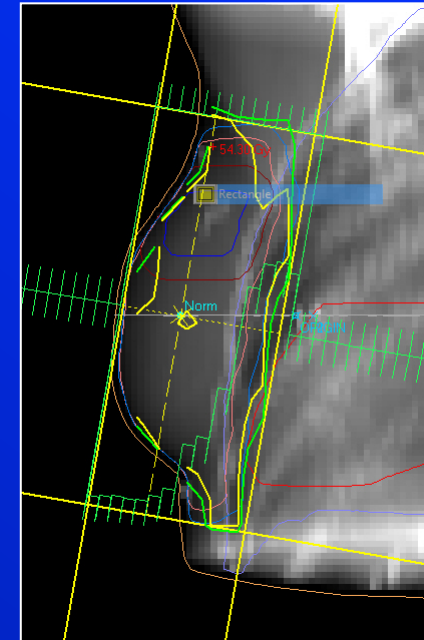
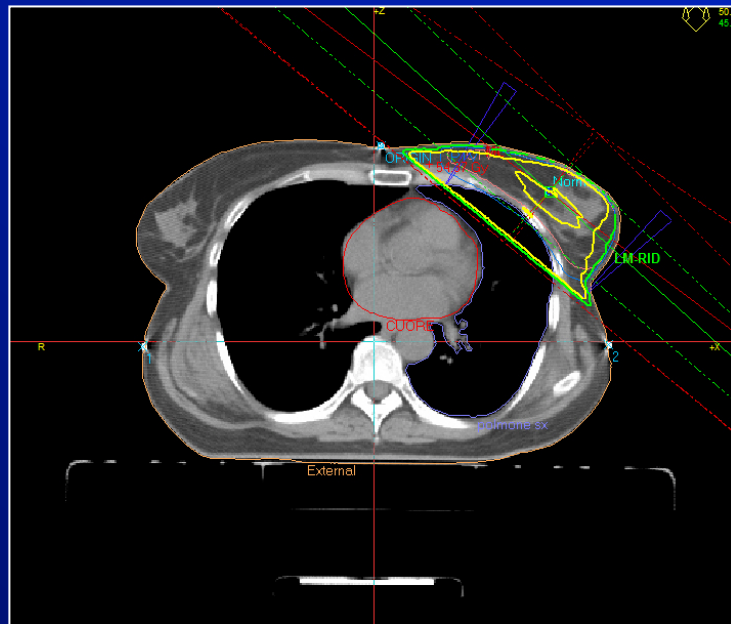


Target di forma  
irregolare con SIB



Courtesy: Dr. Palazzi Osp. Niguarda Milano

In casi meno complessi, tecniche field-in-field 3D- CRT consentono di ottenere una buona distribuzione di dose nel target, minimizzando la dose ai tessuti sani circostanti





## WARNING!

- L'aumento delle basse dosi nei tessuti sani con le tecniche di IMRT è un problema che non va trascurato
- Oltre alla mortalità per cause cardiache, i secondi tumori primitivi rappresentano una causa di morte significativa nelle pazienti lungo-sopravvivenenti
- Il rischio non è attualmente quantificabile, ma va tenuto presente quando si deve pianificare la strategia del trattamento RT

# Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer

•Heart disease deaths:

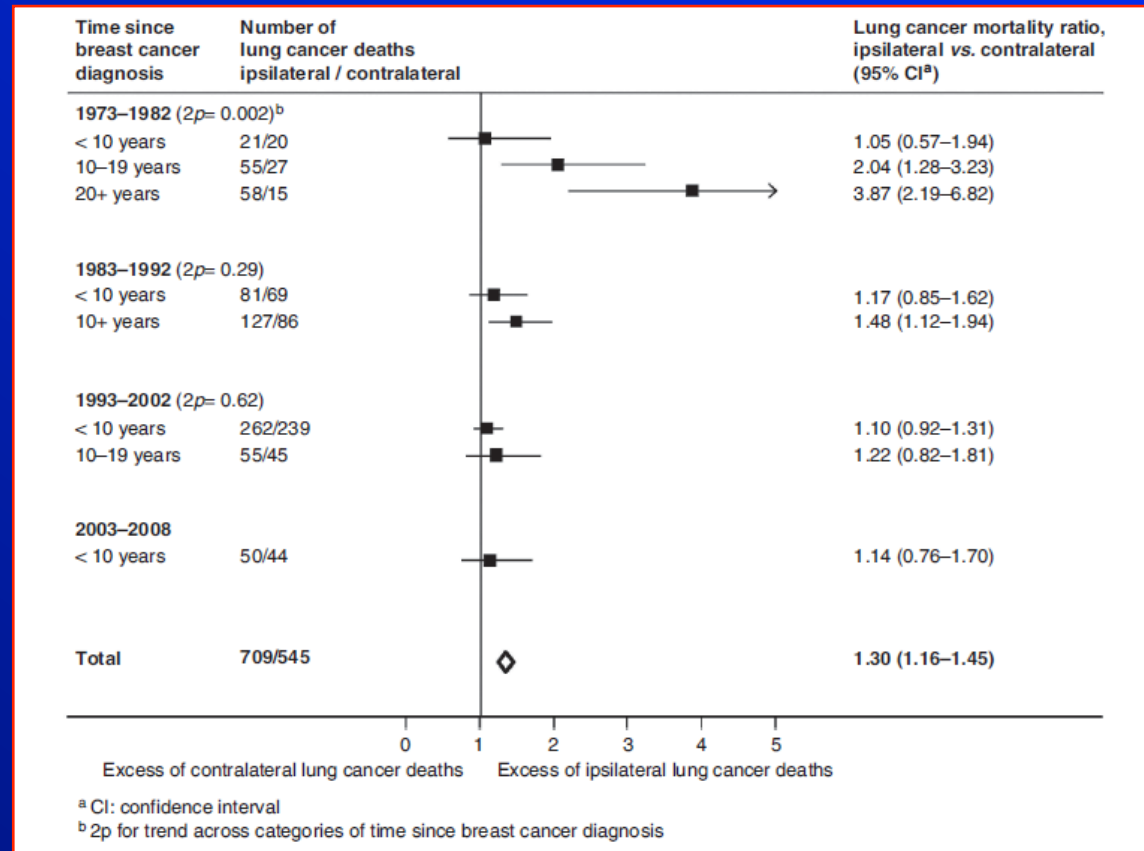
RT 1.08 (1.03-1.14)

NO RT 1.02 (0.99-1.06)

•Lung cancer deaths:

RT 1.30 (1.16-1.45)

NO RT 0.97 (0.89-1.06)





*An initiative of the ABIM Foundation*

American Society for Radiation Oncology



**Five Things Physicians  
and Patients Should Question**

5

**Don't routinely use intensity modulated radiotherapy (IMRT) to deliver whole breast radiotherapy as part of breast conservation therapy.**

- Clinical trials have suggested lower rates of skin toxicity after using modern 3-D conformal techniques relative to older methods of 2-D planning.
- In these trials, the term "IMRT" has generally been applied to describe methods that are more accurately defined as field-in-field 3-D conformal radiotherapy.
- While IMRT may be of benefit in select cases where the anatomy is unusual, its routine use has not been demonstrated to provide significant clinical advantage.