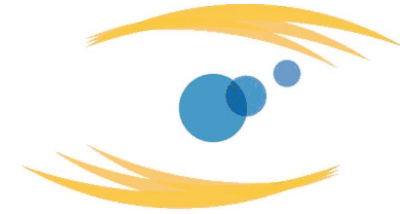




UNIVERSITÀ  
CATTOLICA  
del Sacro Cuore



Fondazione di Ricerca e Cura  
**GIOVANNI PAOLO II**

IMRT POSTOPERATORIA ACCELERATA-IPOFRAZIONATA  
IN PAZIENTI ANZIANE (> 75 ANNI) AFFETTE DA  
CARCINOMA MAMMARIO:  
ANALISI SECONDARIA DI UN TRIAL DI FASE II

M Massaccesi, C Digesù, S Cilla, G Macchia, F Deodato, L Nardone,  
**B Diletto**, L Caravatta, F Scarabeo, E Rispoli, L Di Lullo, G Ferrandina,  
C Cavicchioni, V Valentini, AG Morganti



Associazione  
Italiana  
Radioterapia  
Oncologica

# Radioterapia adiuvante nelle pazienti anziane con carcinoma mammario in stadio precoce

**A randomised controlled trial of postoperative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk older population. The PRIME trial**

---

**Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)**

*Laura Biganzoli, Hans Wildiers, Catherine Oakman, Lorenza Marotti, Sibylle Loibl, Ian Kunkler, Malcolm Reed, Stefano Ciatto, Adri C Voogd, Etienne Brain, Bruno Cutuli, Catherine Terret, Margot Gosney, Matti Aapro, Riccardo Audisio*

# Radioterapia ipofrazionata-accelerata

Ipofrazionamento: > tossicità tardiva

Accelerato: > tossicità acuta

	Dose totale (Gy)	Dose per frazione (Gy)	N. frazioni	Tempo totale di trattamento	EQD2 controllo tumorale	EQD2 Tossicità tessuti sani
<b>Convenzionale</b>	50	2	25	35	50	50
<b>Canada</b>	42.5	2.66	16	22	46.7	47.7
<b>RMH/GOC</b>	42.9	3.3	13	35	49.2	50.8
<b>START A</b>	41.6	3.2	13	35	49.2	50.8
	39	3	13	35	44.9	46.2
<b>START B</b>	40	2.67	15	21	44.0	44.9

Freedman GM et al. Radiother Oncol. 2013 Jan;106(1):15-20  
 Haviland JS et al. Lancet Oncol 2013; 14: 1086-94.

# IMRT forward planning semplificata

- studi sul treatment planning (*Guerrero M, IJROBP 2004; Vicini FA, IJROBP 2002 etc*)
- studi di dosimetria in vivo (*Hurkmans CW, R&O 2002; Li JS, Med Phys 2004*)
- esperienze cliniche preliminari (*Hurkmans CW, IJROBP 2006; Ortholan C, IJROBP 2005*)
- alcuni studi hanno utilizzato l' **inverse planning** (*Guerrero M, IJROBP 2004, Thilmann C, Med Dosim 2002; Woo TC, IJROBP 2006; Hurkmans CW, IJROBP 2006*)
- più diffuso un approccio semplificato, basato sul **forward planning** (*Hong L, IJROBP 1999; Landau D, R&O 2001; Singla R, Med Dosim 2006; Thilmann C, Am J Clin Oncol 2003; Vicini FA, IJROBP 2002; Ortholan C, IJROBP 2005*)



Contents lists available at ScienceDirect

## Radiotherapy and Oncology



Variable		Odds ratio	95% CI lower	95% CI upper	p
Radiotherapy protocol <sup>a</sup>	MARA-1	0.28	0.15	0.56	<b>0.0002</b>
	MARA-2	1.54	0.91	2.60	0.11
Hypertension		1.01	0.64	1.62	0.95
Diabetes		1.77	0.77	4.13	0.17
Smoke		1.06	0.49	2.29	0.87
HB		0.86	0.35	2.11	0.74
Age		0.97	0.96	0.99	0.01
PTVOL		1.001	1.00	1.002	0.005
Hormone-therapy		0.85	0.52	1.39	0.52
Chemotherapy		1.63	1.01	2.64	<b>0.046</b>
Type of chemotherapy <sup>b</sup>	1	1.70	0.84	3.44	0.14
	2	1.42	0.84	2.40	0.19
	3	3.77	1.40	10.14	<b>0.009</b>

Giuseppina Sallustio<sup>h</sup>, Numa Cellini<sup>c</sup>, Luigi Sofo<sup>i</sup>, Angelo Piermattei<sup>d</sup>, Giovanni Scambia<sup>d</sup>

- Trattamento **accelerato** con tecnica **IMRT forward semplificata step and shoot + boost concomitante**
- **MARA 1**: carcinoma mammario in **stadio precoce**, in **post-menopausa**; 40 Gy in 2.5 Gy/frazione sul residuo ghiandolare +4 Gy in 0.25 Gy/frazione sul letto tumorale come boost concomitante (EQD2 67.5 Gy)
- **MARA 2**: **rischio moderato-alto** di recidiva, in **pre o peri-menopausa**, pT1-4, > 3 N+ o margini *close*; residual breast: 50 Gy in 2 Gy/frazione sul residuo ghiandolare + 10 Gy in 0.40 Gy/frazione come boost concomitante sul letto tumorale (EQD2 64 Gy)

# MARA-1

## Analisi secondaria

### Modulated Accelerated Radiotherapy in Adjuvant treatment of breast cancer

#### Obiettivo dello studio

- Valutazione della **tossicità acuta e tardiva** in pazienti sottoposte ad **IMRT forward** ipofrazionata accelerata con boost concomitante per carcinoma invasivo della mammella *low risk*, in particolar modo nel sottogruppo delle pazienti anziane (**> 75**)

# Materiali e Metodi

- Studio di fase II
- significatività 5% - potenza del 80% (per escludere un incremento del 10 % di tossicità tardiva cutanea e sottocutanea rispetto al frazionamento standard)
- Campione complessivo di almeno 300 pazienti (pazienti decedute o perse al follow-up; analisi di sottogruppi)
- **2 gruppi:** Gruppo A (< 75 aa), Gruppo B ( $\geq$  75 aa)

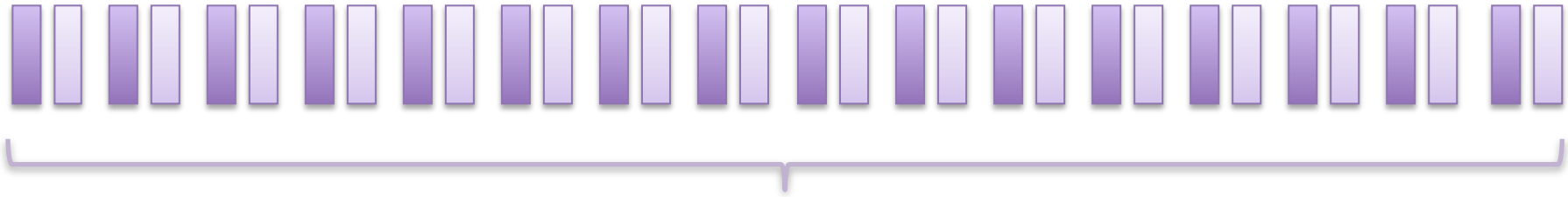
# Materiali e Metodi

## Criteri d' inclusione

- Carcinoma mammario invasivo pT1-3 sottoposto a quadrantectomia-tumorectomia R0
- Non indicazione ad irradiazione profilattica linfonodale
- Stato post-menopausale (da almeno 3 anni)



# Materiali e Metodi



**16 frazioni**

 **2.5 Gy** sul residuo ghiandolare

 **0.25 Gy** sul letto tumorale (boost concomitante)

**40 Gy**

+

**4 Gy**

**316 pazienti**

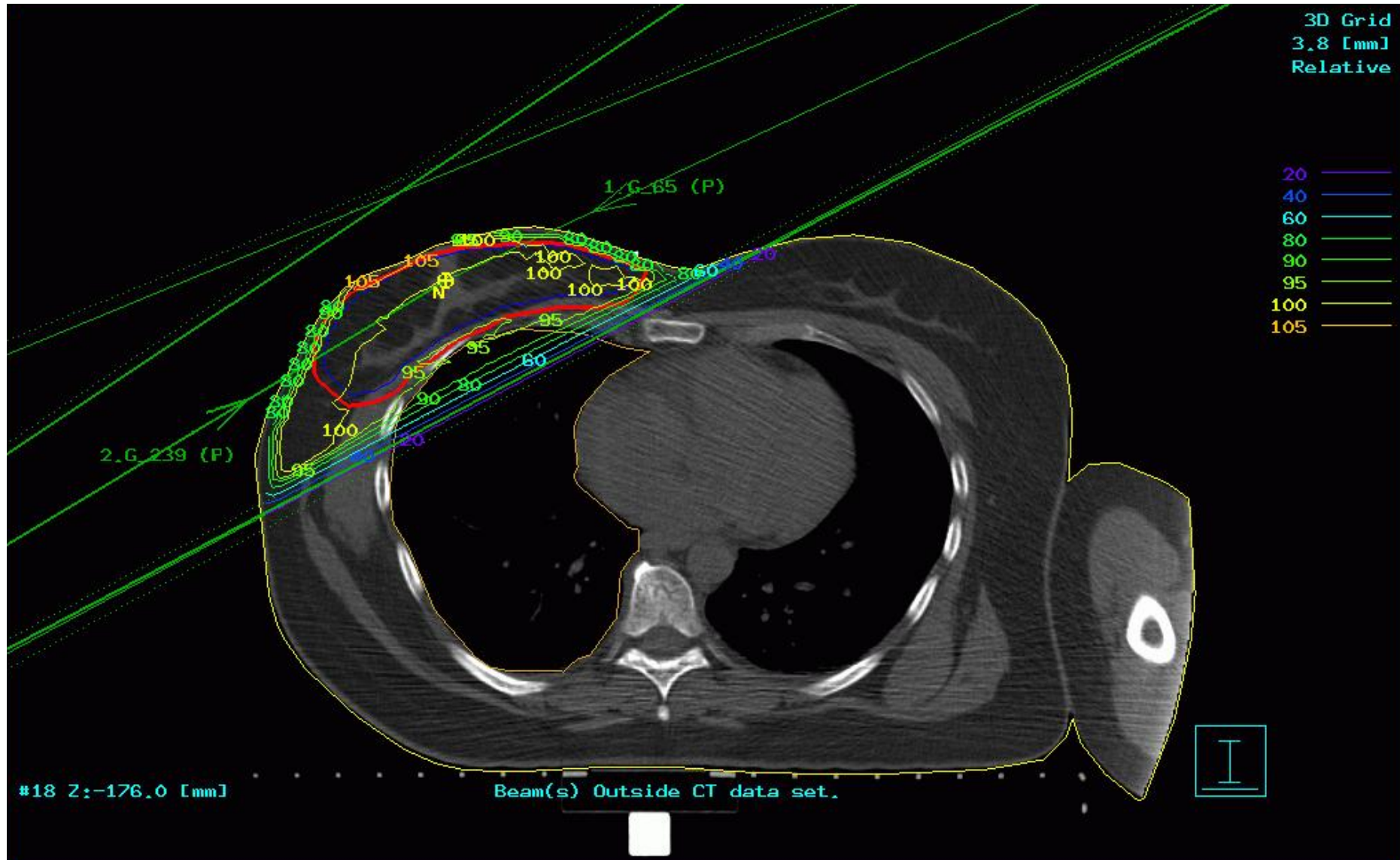
**Gruppo A – età < 75 aa - 273 pazienti**

**Gruppo B – età ≥ 75 aa - 43 pazienti**

# Valutazione della tossicità

<b>CUTANEA ACUTA</b>	RTOG/EORTC
<b>CUTANEA TARDIVA</b>	Visiva (teleangectasie, iperpigmentazione)
<b>SOTTOCUTANEA TARDIVA</b>	Palpazione (fibrosi)

# Forward-planned IMRT



# Risultati

## Caratteristiche delle pazienti

	<b>316 pazienti</b>
<b>Età mediana</b>	65 aa (45-88)
<b>Gruppo A (&lt; 75 aa)</b>	273
<b>Gruppo B (≥ 75 aa)</b>	43
<b>pT1</b>	76.3%
<b>pT2</b>	23.1%
<b>pT3</b>	0.6%
<b>pNo</b>	83.2%
<b>pN+</b>	16.8%

# Risultati

## Tossicità Cutanea Acuta

<b>G1</b>	63.9 %
<b>G2</b>	13.0%
<b>G3</b>	0.6%

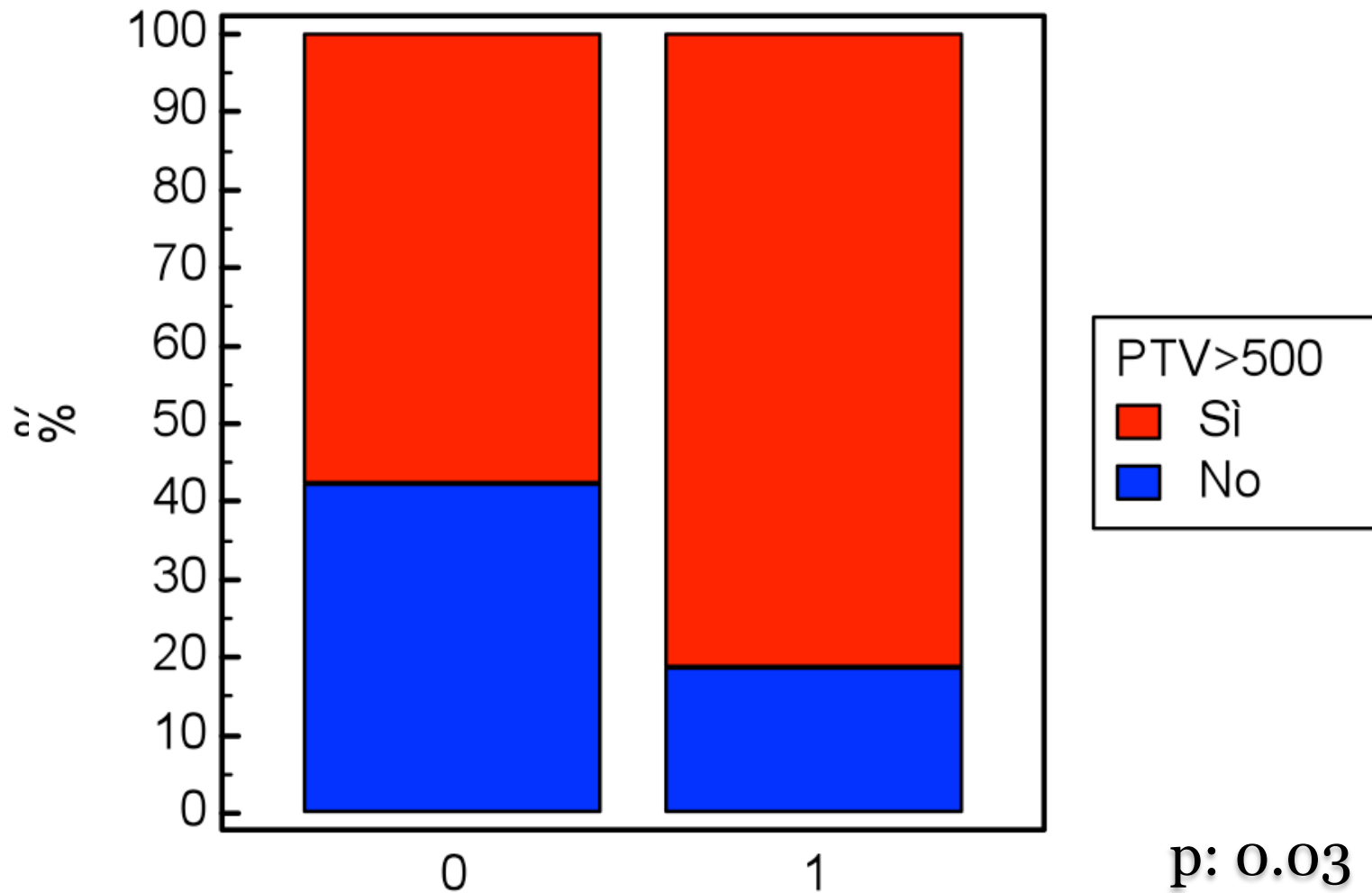
<b>Tossicità Cutanea Acuta &gt; G1</b>	
<b>Gruppo A</b>	13.2 %
<b>Gruppo B</b>	16.3 %

p: 0.364

# Risultati

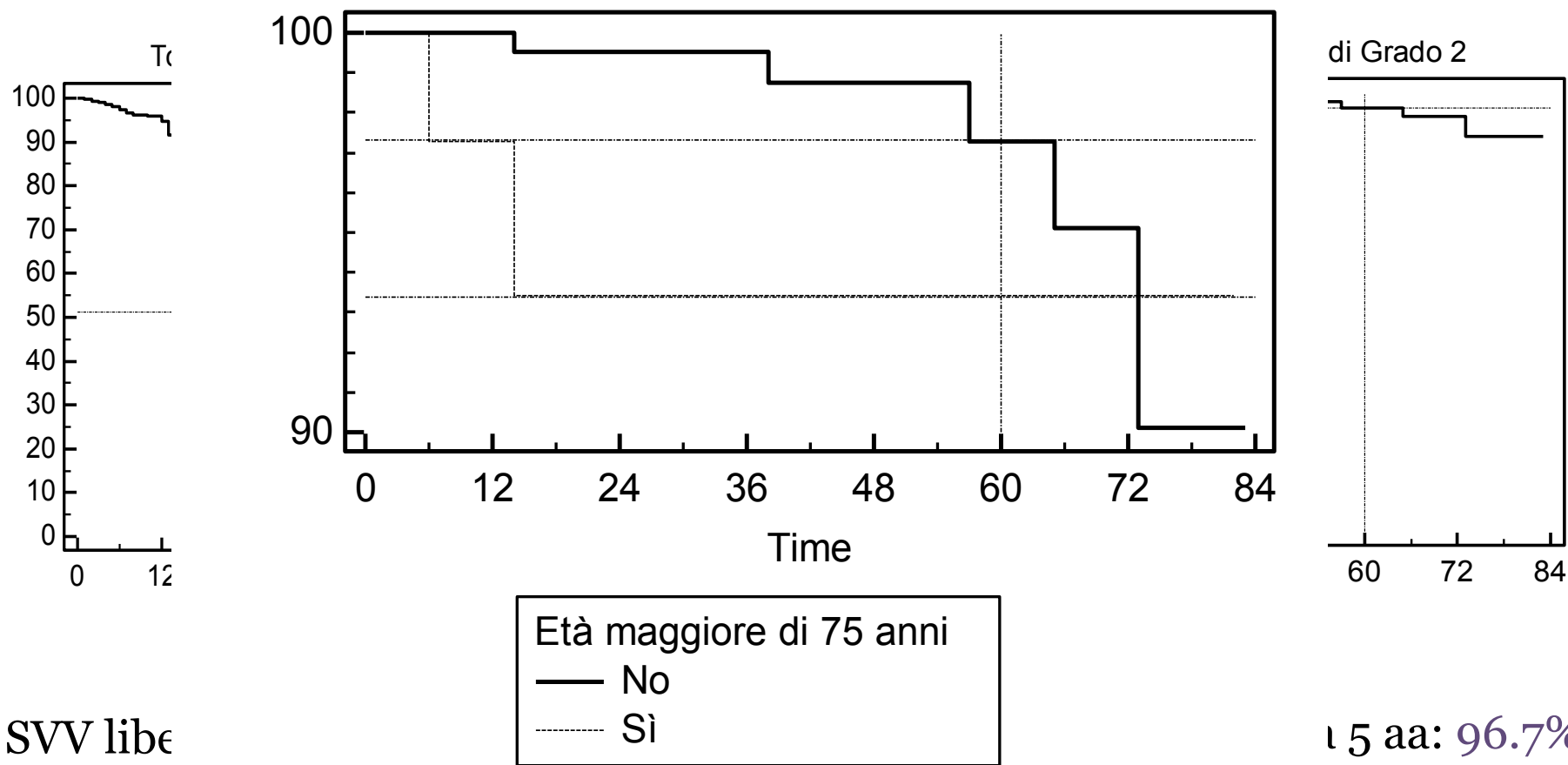
## Tossicità Cutanea Acuta > G1

**DIMENSIONI DELLA TAVOLANZA**



# Tossicità Cutanea Tardiva

Tossicità Tardiva Cutanea > Grado 1



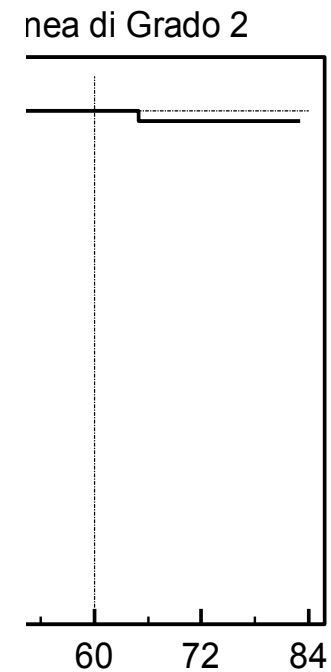
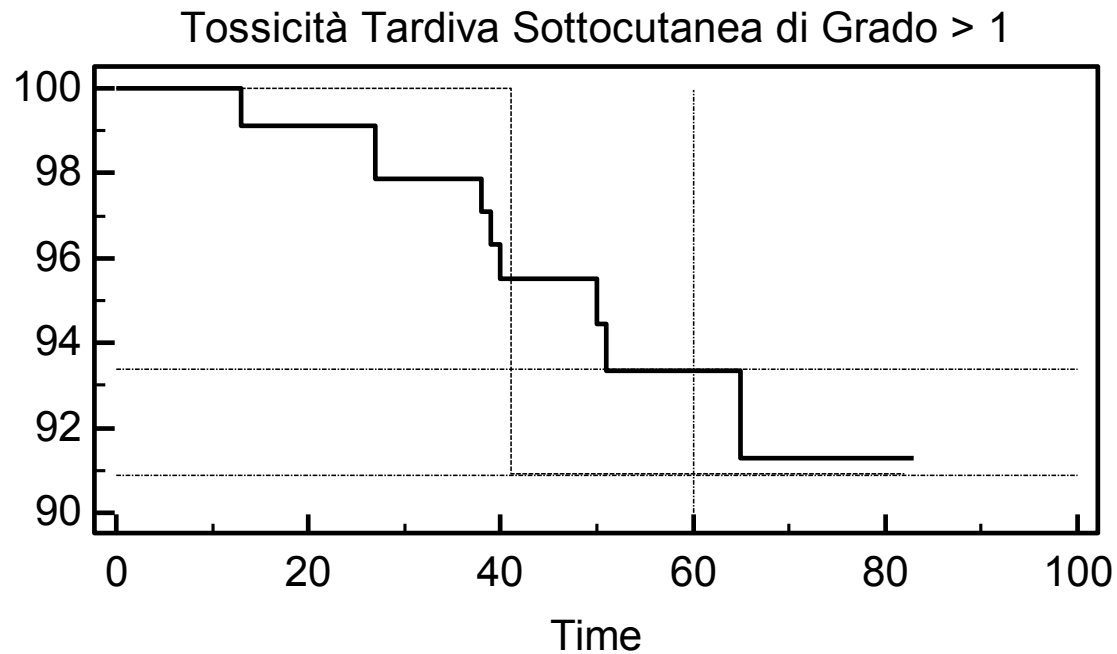
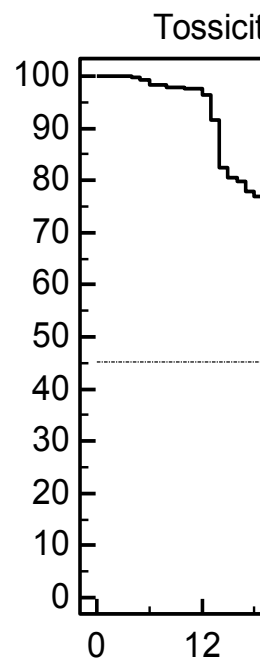
**SVV libera da TTC > G1 a 5 aa**

**Gruppo A: 97.3 %**

**Gruppo B: 93.4 %**

**p: 0.09**

# Tossicità Tardiva Sottocutanea



Età maggiore di 75 anni  
 — No  
 - - - Si

SVV libera

a 5 aa: 93.3%

SVV libera da TTSC > G1 a 5 aa

Gruppo A: 93.3 %

Gruppo B: 90.9 %

p: 0.968



# Risultati

- FUP mediano 77 mesi (8 – 117)
- Non sono state osservate recidive locali o linfonodali in entrambi i gruppi

# Conclusioni

- L' ipofrazionamento accelerato con tecnica IMRT forward semplificata è **ben tollerato**
- **Non differenze** statisticamente significative in termini di tossicità **tra pazienti più giovani e più anziane**
- La **tossicità cutanea tardiva** sembrerebbe mostrare un trend per una maggiore incidenza nelle pazienti di **età > 75 anni**
- Necessaria un'ulteriore ottimizzazione delle tecniche di trattamento e/o del frazionamento nelle pz con **PTV di dimensioni maggiori**