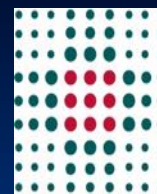




Università degli studi di Modena  
e Reggio Emilia

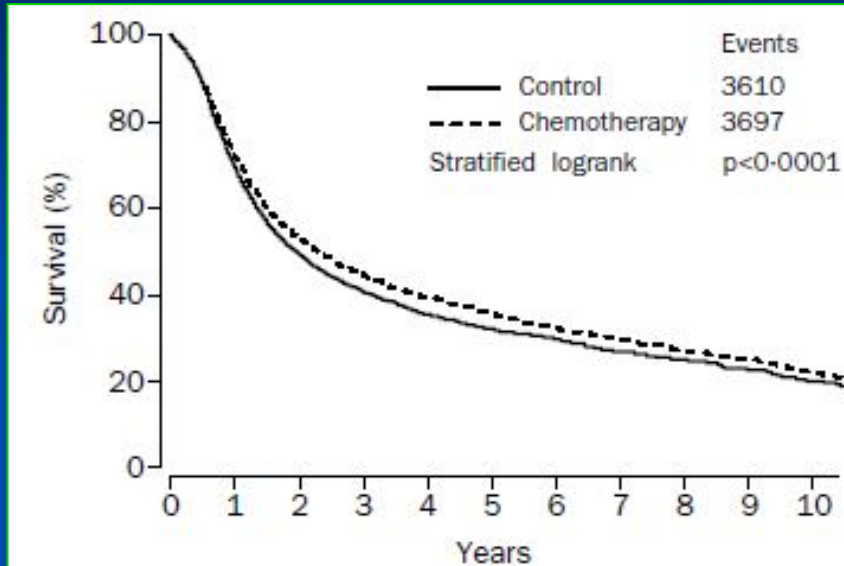


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

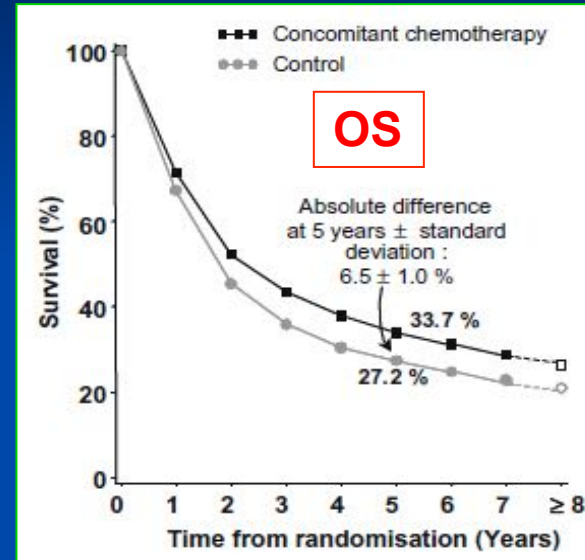
**Radioterapia ipofrazionata accelerata ad intensità  
modulata con Tomoterapia associata a  
chemioterapia in pazienti con neoplasia  
dell'orofaringe: esperienza dell'U.O.C. di  
Radioterapia oncologica del Policlinico di  
Modena**

*E. D'Angelo, P. Barbieri*

# BACKGROUND



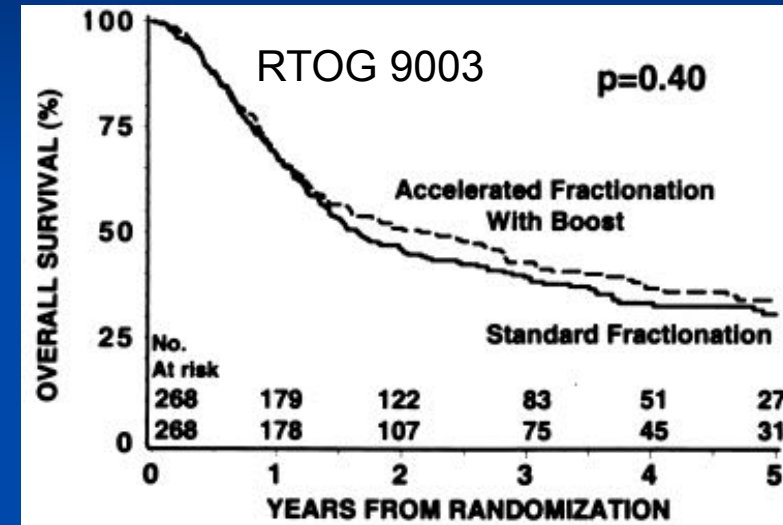
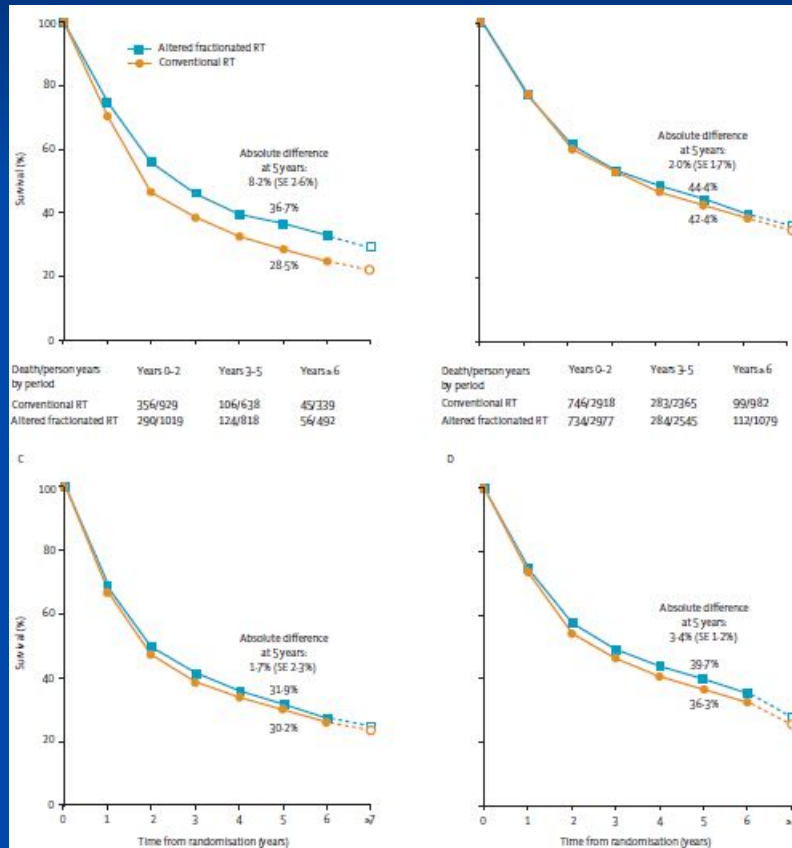
Tattamento loco-regionale associato a CT superiore trattamento loco-regionale esclusivo



Associazione di RT con CT concomitante superiore ad induzione o adiuvante

**Maggiore tossicità**

# BACKGROUND



Frazionamenti alterati migliorano la sopravvivenza in pazienti con HN SCC

La tossicità acuta, non quella tardiva, è più elevata

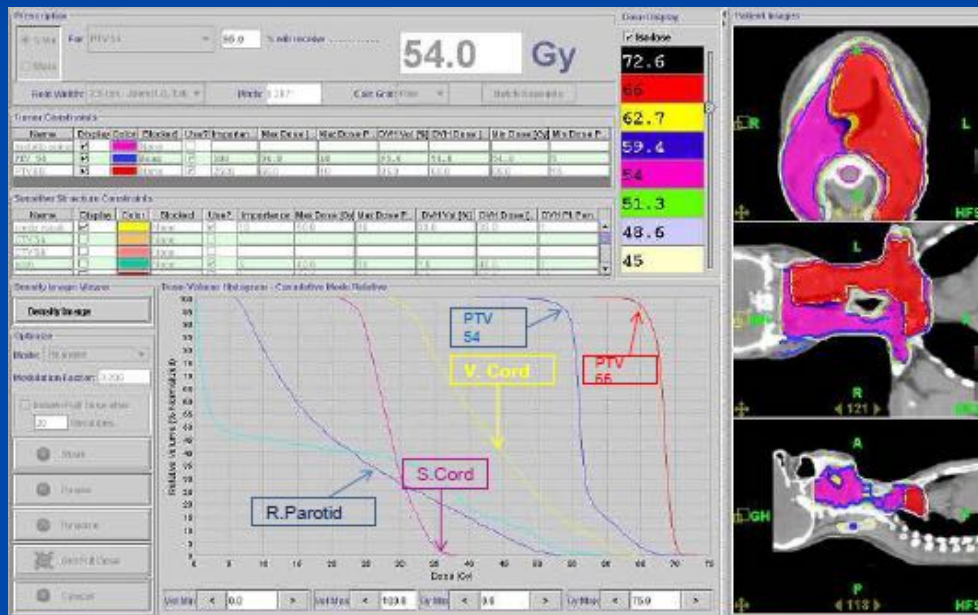
# BACKGROUND

## IGRT-IMRT:

- Dosi differenziate su target diversi nella stessa seduta di trattamento (frazionamenti non convenzionali accelerati con boost simultanei integrati)
- Buon risparmio dei tessuti sani
- Migliore copertura del target
- IGRT, combinata alla IMRT, può potenzialmente ridurre ulteriormente la tossicità → riduzione margini PTV

# MATERIALI E METODI

- 67 pz con neoplasia dell'orofaringe trattati con Tomoterapia dal 2009 al 2014 con intento radicale
- Radioterapia con tecnica IG-IMRT-SIB (Simultaneous Integrated Boost)  $\pm$  CHT concomitante



## SPECIFICHE DI DOSE:

- PTV 66: 66 Gy totali in 30 frazioni da 2.2 Gy/fr
- PTV 60: 60 Gy totali in 30 frazioni da 2.0 Gy/fr
- PTV 54: 54 Gy totali in 30 frazioni da 1.8 Gy/fr

## VOLUMI:

**PTV 66**= CTV  
lesione primitiva e  
linfonodi patologici +  
0.3 cm;

**PTV 60** = CTV ad  
alto rischio + 0.3 cm;

**PTV 54** = CTV a  
basso rischio + 0.3  
cm.



# RISULTATI: CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Caratteristiche	n (%)
<b>Sesso</b>	
Maschi	<u>47 (70%)</u>
Femmine	20 (30%)
<b>Sottosede</b>	
Base lingua	19 (28%)
Palato molle	2 (3%)
Pilastro tonsillare	2 (3%)
Tonsilla	41 (61%)
Parete laterale/posteriore	3 (5%)
<b>Istologia</b>	
Squamocellulare	67(100%)
<b>Stadiazione T</b>	
T1-T2	31 (46%)
T3-T4	36 (54%)

Caratteristiche	n (%)
<b>Stadio AJCC</b>	
I	2 (3%)
II	2 (4%)
III	5 (7%)
IV	<b>58 (86%)</b>
<b>Fattori di rischio</b>	
Fumo	46 (68%)
Alcool	22 (32%)
<b>Chemioterapia</b>	
Si	<u>59 (88%)</u>
No	8 (12%)

# RISULTATI: ANALISI DOSIMETRICA

	PTV <sub>66</sub> media (DS)	PTV <sub>60</sub> media (DS)	PTV <sub>54</sub> media (DS)
<b>Volume (cc)</b>	286 (134)	213 (169,5)	452 (245)
<b>Dose massima (Gy)</b>	72,3 (1,7)	70 (2,6)	71,2 (1,8)
<b>Dose minima (Gy)</b>	52,5 (7,7)	46,8 (8,9)	33,5 (8,2)
<b>Dose media (Gy)</b>	67,2 (1,2)	62,8 (1,4)	58 (1,7)
<b>Dose mediana (Gy)</b>	67,3 (1,3)	63,2 (1,9)	57,2 (2,3)

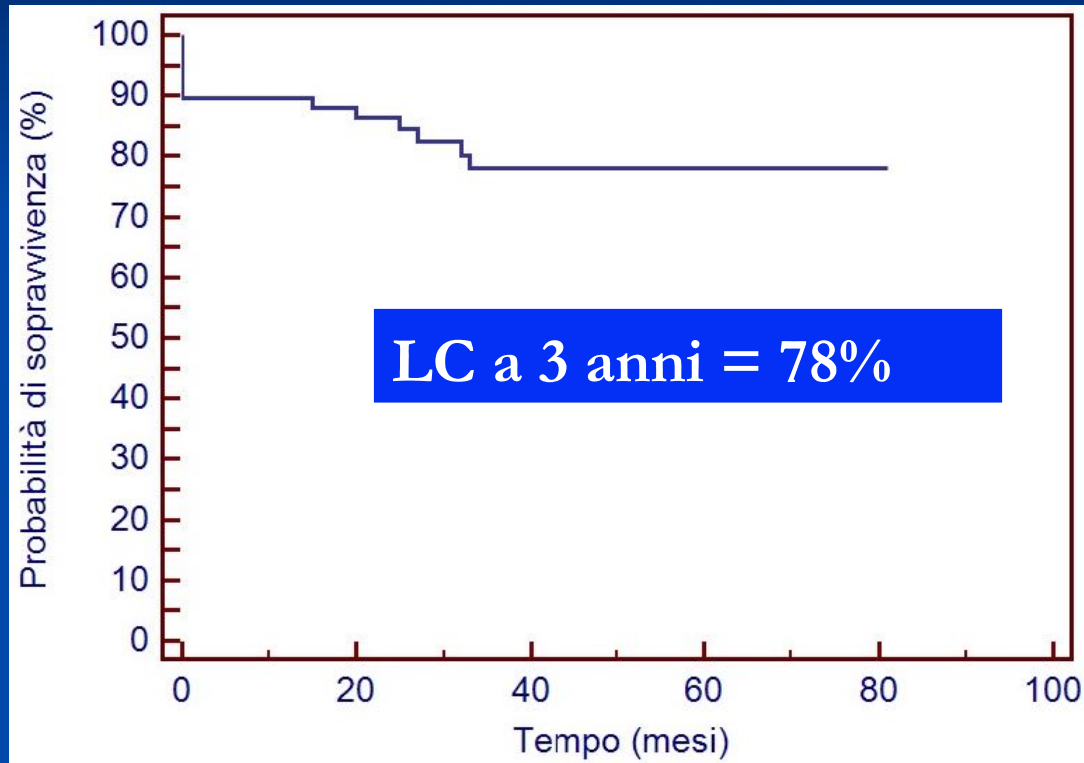
Organo	Mediana Dmax (Gy)	DS	Range	2,5 percentile – 97,5 percentile
<b>Midollo spinale</b>	36,7	7,5	9 – 50,5	18,1 – 45,8
<b>Troncoencefalo</b>	42,1	9,4	14,8 – 56,8	17,7 – 53,7
<b>Mandibola</b>	69,5	2,8	58,2 – 74,2	61 - 74

Organo	Mediana Davg (Gy)	DS	Range	2,5 percentile – 97,5 percentile
<b>Parotide dx</b>	26,5	7,5	16-65	19-49
<b>Parotide sx</b>	26,3	6,3	13-49	19 – 46,2

- Dose media < 26 Gy ad entrambe le parotidi = 22%
- Dose media < 26 Gy ad almeno una parotide = 61%

# RISULTATI

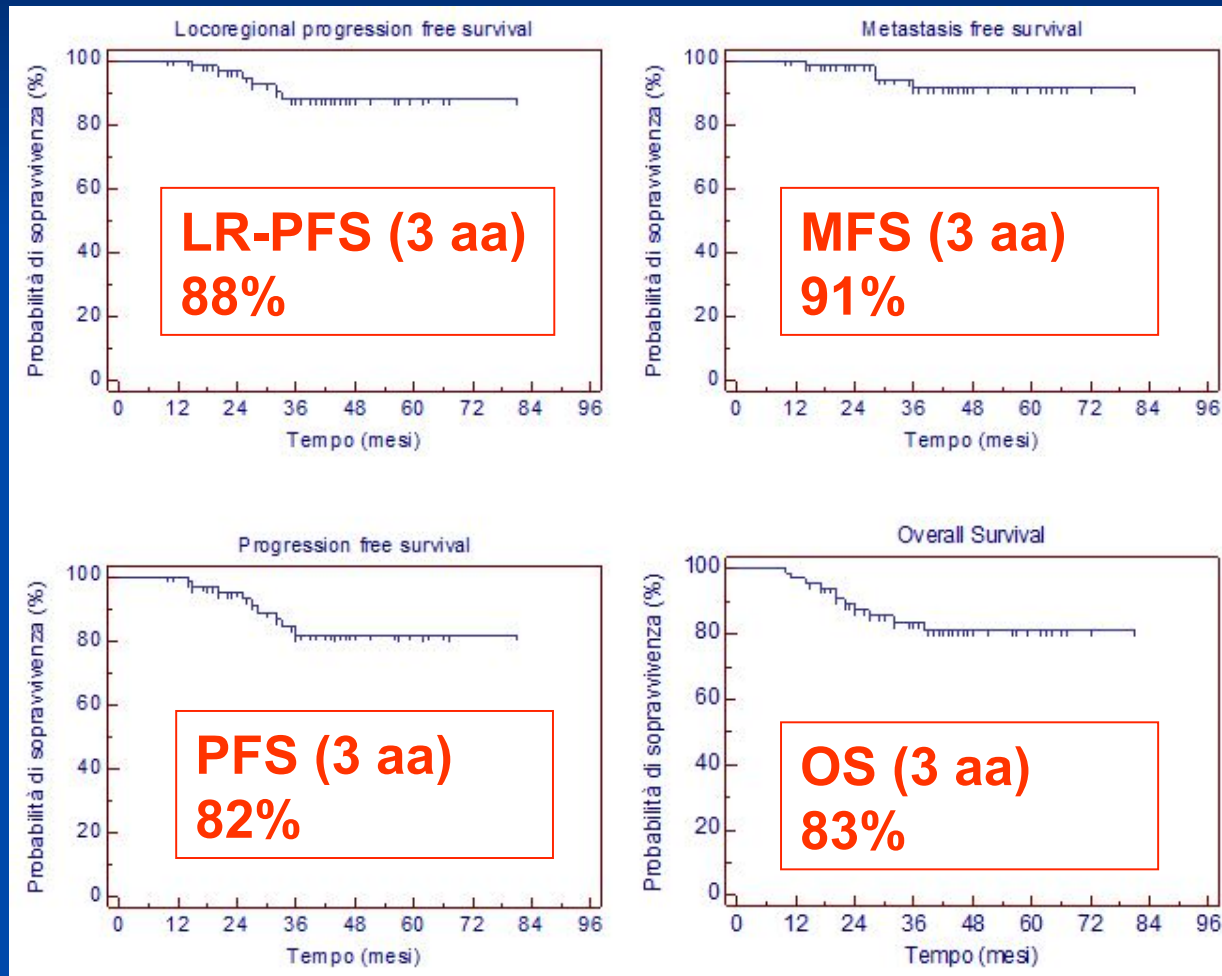


## OUTCOME DEL TRATTAMENTO

<b>Follow-up mediano</b>	38 mesi (range 10-81 mesi)
<b>Compliance</b>	6 pz (9%) sospensione temporanea (mediana 5 gg; range 3-13 giorni)
<b>Persistenza di malattia locoregionale dopo il trattamento</b>	8/67
<b>Recidiva locoregionale (T)</b>	2/67
<b>Recidiva locoregionale linfonodale (N)</b>	2/67
<b>Recidiva locoregionale Te N</b>	2/67



# RISULTATI: OUTCOME DEL TRATTAMENTO

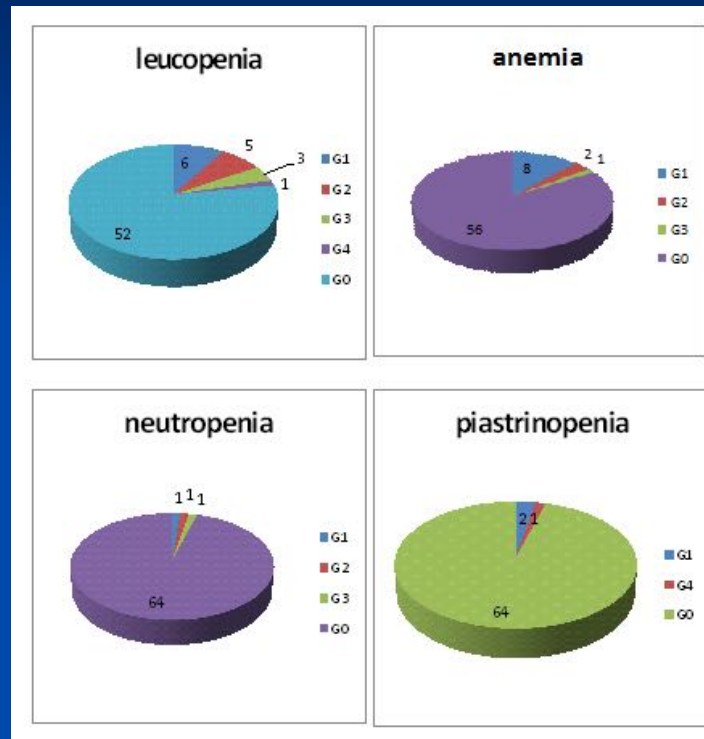


OUTCOME DEL TRATTAMENTO	
Local-progression free survival (PFS) a 3 anni	88%
Metastasis free survival (MFS) a 3 anni	91%
Progression free survival (PFS) a 3 anni	82%
Overall survival (OS) a 3 anni	83%

# RISULTATI: TOSSICITA' ACUTE

	G0 (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	G4 (%)
Cute	2 (3)	27 (40)	28 (42)	10 (15)	0
Xerostomia	1 (1)	24 (36)	42 (63)	0	0
Mucosite	0	10 (15)	36 (54)	20 (30)	1 (1)
Disfagia	2 (3)	13 (19)	36 (54)	16 (24)	0
Laringe	45 (67)	15 (23)	6 (9)	1 (1)	0

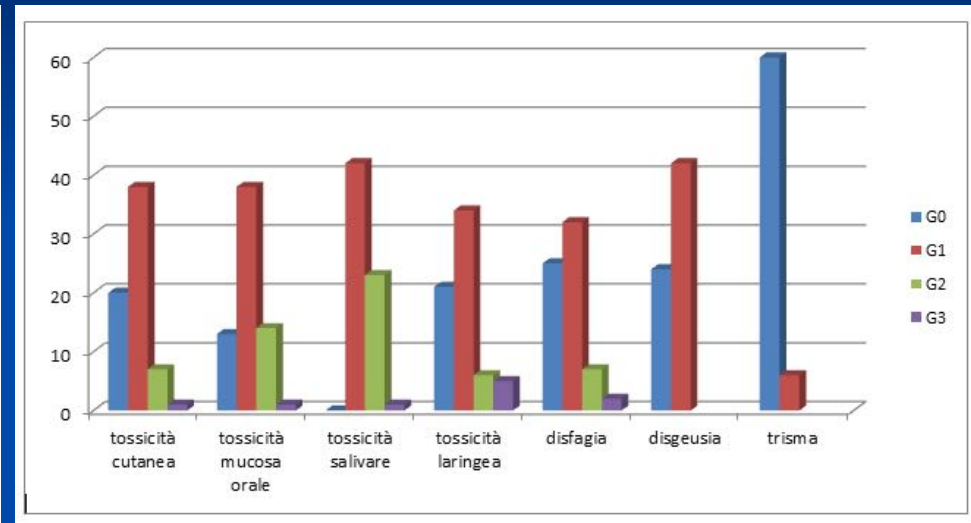
	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	G4 (%)
Anemia	8 (12)	2 (3)	1 (1)	0
Leucopenia	6 (9)	5 (7)	3 (5)	1 (1)
Neutropenia	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0
Piastrinopenia	2 (3)	0	0	1 (1)



- Tutti i pazienti hanno completato il trattamento di RT  $\pm$  CHT
- 6 pz (9%) hanno dovuto sospendere temporaneamente il trattamento per tossicità (mediana 5 gg; range 3-13 gg)
- Durata trattamento : mediana 43 gg

# RISULTATI: TOSSICITA' TARDIVE

	G0 (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	G4 (%)
Cutanea	20 (30)	38 (57)	7 (10)	1 (1)	0
Mucosa	13 (19)	38 (57)	14 (21)	1 (1)	1 (1)
Salivare	0	42 (63)	23 (35)	1 (1)	0
Laringea	21 (32)	34 (51)	6 (9)	5 (7)	0
Disfagia	25 (38)	32 (48)	7 (10)	2 (3)	0
Disgeusia	24 (36)	42 (63)	0	0	0
Trisma	60(90)	6 (9)			



- Mucosite di grado  $\geq 3 = 2$  pz (3%)
- Xerostomia di grado  $\geq 3 = 1$  pz (1%)
- Tossicità laringea di grado  $\geq 3 = 5$  pz (7%)
- Disfagia di grado  $\geq 3 = 2$  pz (NPT)
- Osteonecrosi mandibolare: 2 pz (3%)



# DISCUSSIONE

Table 4. Acute toxicities

	Total	Grade 0 (%)	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
<b>Gastrointestinal</b>						
Dysphagia	440	32 (7)	162 (37)	174 (40)	72 (16)	—
Mucositis	440	37 (8)	102 (23)	204 (46)	94 (21)	3 (1)
Xerostomia	437	49 (11)	266 (61)	115 (26)	7 (2)	—
Nausea	413	121 (29)	193 (47)	83 (20)	16 (4)	—
Vomiting	405	208 (51)	145 (36)	45 (11)	7 (2)	—
Constipation	396	141 (36)	208 (53)	41 (10)	6 (2)	—
<b>Hearing</b>						
Tinnitus	339	199 (59)	135 (40)	5 (1)	—	—
Loss	302	224 (74)	60 (20)	17 (6)	1 (0)	—
Dermatitis	438	61 (14)	191 (44)	156 (36)	29 (7)	1 (0)
Laryngeal edema	344	200 (58)	110 (32)	26 (8)	8 (2)	—

Abbreviation: Total = number of patients with documentation of absence/presence of toxicity.

Table 3. Acute toxicity

Toxicity	n	%
<b>Mucositis</b>		
Grade 2	22	51.1
Grade 3	13	30.2
Grade 4	0	0
<b>Dermatitis</b>		
Grade 2	14	32.5
Grade 3	3	6.9
Grade 4	0	0
Weight loss 10–20%*	16	37.2
Weight loss >20%*	1	2.3

\* Percent of pretreatment weight lost during radiotherapy.

a regimen that began radiotherapy acceleration during Week 3, whereas the second cohort began in Week 4. The earlier therapy acceleration resulted in higher 3-year local control rates of 78% vs. 59% and remained an independent prognostic factor for local control on multivariate analysis.

Table 4. Late toxicity

Toxicity	n	%
Xerostomia (Grade 2)	12	27.9
Soft-tissue fibrosis (Grade 3)	3	6.9
Pharyngoesophageal stricture	5	11.6
Osteoradionecrosis	1	2.3
Trismus	3	6.9

# DISCUSSIONE

## Acuta

Organ/Tissue	Grade	Accelerated fractionation with concomitant boost (N = 268)
Skin	Grade1	80 (30)
	Grade2	148 (55)
	Grade3	29 (11)
	Grade4	0 (0)
Mucous membrane	Grade1	30 (11)
	Grade2	104 (39)
	Grade3	122 (46)
	Grade4	1 (1)
Salivary gland	Grade1	50 (19)
	Grade2	193 (72)
Pharynx/Esophagus	Grade1	30 (11)
	Grade2	122 (46)
	Grade3	78 (29)
	Grade4	1 (1)
Larynx	Grade1	59 (22)
	Grade2	67 (25)
	Grade3	19 (7)
	Grade4	0 (0)

## Tardiva

Organ/Tissue	Grade	Accelerated fractionation with concomitant boost (N = 261)
Skin	Grade1	107 (41)
	Grade2	52 (20)
	Grade3	4 (2)
	Grade4	4 (2)
Mucous membrane	Grade1	82 (31)
	Grade2	66 (25)
	Grade3	15 (5)
	Grade4	14 (5)
Salivary gland	Grade1	43 (16)
	Grade2	147 (56)
	Grade3	26 (10)
	Grade4	0 (0)
Pharynx/Esophagus	Grade1	59 (23)
	Grade2	61 (23)
	Grade3	37 (14)
	Grade4	3 (1)
Larynx	Grade1	65 (25)
	Grade2	58 (22)
	Grade3	9 (3)
	Grade4	1 (1)

**RTOG 9003**

# DISCUSSIONE

Autore	Anno	N.pz	FUP mediano (mesi)	Stadio III-IV (%)	CHT (%)	Controllo locale e/o regionale (anni)	OS % (anni)
Chao	2004	74	33	93	27	LRC: 87 (4)	87 (4)
De Arruda	2006	50	18	92	86	LC: 98 RC: 88 (2)	98 (2)
Yao	2006	66	27	61	74	LRC: 99 (3)	78 (3)
Garden	2007	51	45	84	10	LRC: 93 (2)	94 (2)
Lawson	2008	34	20	94	100	LC: 92 RC: 97 (2)	90 (2)
Sanguineti	2008	50	33	88	0	LC: 94 RC: 85 (3)	NA
Huang	2008	71	33	100	100	LC: 94 RC: 94 (3)	83 (3)
Daly	2009	107	27	96	87	LRC: 92 (3)	83 (3)

## RT MODENA

- RC dopo RT
  - T : 93%
  - N : 91%
- RC dopo RT ± CHIR
  - T : 94%
  - N : 94%
- OS = 83% (3 aa)
- LRC = 88% (3 aa)

# CONCLUSIONI

---

- Efficacia in termini di controllo di malattia
- Buona tollerabilità
- Necessità di un follow-up più lungo e di studi di fase III



"IGIMTrial": Progetto di ricerca Regione-Università R.E.R.  
"EFFICACIA E SICUREZZA CLINICA DELLA IGRT/IMRT IPOFRAZIONATA"

Centro coordinatore: U.O. Radioterapia - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Data center: Cattedra di Statistica - Università di Modena e Reggio Emilia

[www.igimtrial.unimore.it](http://www.igimtrial.unimore.it)

Accesso area riservata

Username:

Password:

Login

Studi clinici multicentrici promossi nell'ambito dei progetti di ricerca Regione-Università' dalla regione Emilia Romagna, volti a valutare "efficacia e sicurezza clinica della IGRT/IMRT ipofrazionata" nelle neoplasie della prostata, del polmone, dell'orofaringe, del SNC. Vi partecipano centri di radioterapia della regione Emilia Romagna, tuttavia agli studi potranno partecipare, facendone richiesta, anche strutture di radioterapia non appartenenti a questa regione.

Studio: [Image Guided Radiation Therapy- \(IGRT\) del tumore della prostata con ipofrazionamento della dose](#)

Studio: [Image Guided Radiation Therapy \(IGRT\) del tumore del polmone non a piccole cellule con ipofrazionamento della dose](#)

Studio: [Studio randomizzato di fase III di chemio-radioterapia nel carcinoma squamoso dell'orofaringe in stadio localmente avanzato: IGRT-IMRT con moderato ipofrazionamento vs IMRT a frazionamento convenzionale](#)

**Protocollo di studio con ipofrazionamento più spinto con l'obiettivo di ottenere un miglioramento ulteriore del controllo locale senza un contestuale aumento della tossicità**