

Allegato 5 : Ipofrazionamento nei tumori della mammella

A cura del Gruppo di Studio sui Tumori della Mammella

Sottogruppo: Ipofrazionamento nei tumori della mammella

Paolo Bagnasacco	ASL BI (Biella) Radioterapia
Andrea Ballarè	AOU Verbania (Novara) Radioterapia
Carla Barone	ASL5 Oncologia
Mario De Liguoro	ASL AT (Asti) Radioterapia
Valentina Gruppuso	AUSL Vda (Aosta)Radioterapia
Barbara Sola	AOU -SGAS (Torino)

Anno di pubblicazione : 2022

IPOFRAZIONAMENTO NEL TUMORE DELLA MAMMELLA

La chirurgia conservativa seguita da radioterapia rimane il gold standard nel trattamento delle neoplasie mammarie in stadio precoce. [1-2].

E' stato dimostrato che le cellule neoplastiche della mammella sono più sensibili all'effetto della dose per singola frazione rispetto ad altre neoplasie, con efficacia maggiore per elevata dose/frazione. Dati radiobiologici infatti dimostrano che queste cellule sono caratterizzate da un valore di α/β di circa 4 Gy, che favorisce la risposta alla radioterapia [1], dove le costanti α e β rappresentano, rispettivamente, la radiosensibilità intrinseca della cellule e la capacità di riparare il danno subletale.

Sono stati sperimentati schemi alternativi che prevedono, rispetto al frazionamento convenzionale, l'impiego di dosi singole più elevate somministrate in un tempo totale più breve, con dose nominale inferiore ma radiobiologicamente equivalente. Si parla quindi di ipofrazionamento.

L'impiego dell'ipofrazionamento nel trattamento adiuvante delle neoplasie mammarie rappresenta una strategia interessante per i seguenti motivi:

-razionale radiobiologico: le cellule neoplastiche della mammella hanno un valore di α/β intorno a 4; questo significa che l'impiego di dosi più elevate rispetto al frazionamento convenzionale nella singola seduta risulta in una maggiore efficacia biologica nei confronti di tale neoplasia.

-razionale logistico per i pazienti: ridurre il numero di accessi alla radioterapia permette di accorciare la durata del trattamento con un vantaggio logistico/economico soprattutto per chi vive lontano dalle strutture di radioterapia e per le pazienti anziane che hanno maggiori problemi organizzativi, con evidente ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse dei Centri di radioterapia (riduzione del numero degli accessi in ospedale e dei costi diretti ed indiretti) [3-4]

Per questi motivi, si è cercato negli ultimi anni, di valutare se gli schemi di ipofrazionamento hanno la stessa efficacia e lo stesso profilo di tossicità paragonati al frazionamento convenzionale.

Di seguito i principali quattro studi randomizzati

-Canadian (50Gy 25 fz vs 42,5Gy 16 fz)

-Start A (50Gy 25 fz vs 41,6Gy 13 fz 5week vs 39 Gy 13 fz 5week)

-Start B (50Gy 25 fz vs 40 Gy 15 fz 3week)[5].

- DBCG HYPO trial (50Gy 25 fz vs 40 Gy 15 fz 3week)

che hanno dimostrato che non esistono differenze sia in termini di controllo locale, di sopravvivenza, di tossicità acuta e tardiva, né in termini di tossicità cardiaca tra il frazionamento convenzionale e l'ipofrazionamento.

Nel 2018 è stato quindi pubblicato l'aggiornamento delle linee guida dell'ASTRO sulla irradiazione della mammella in toto, in cui si raccomanda l'utilizzo dell'ipofrazionamento anche nelle donne giovani (età inferiore a 50 anni) e nelle pazienti che abbiano ricevuto un trattamento chemioterapico adiuvante e anche nelle mammelle voluminose. [6].

In questi studi alcune sottocategorie, come pazienti giovani (al di sotto dei 40 anni) e pazienti sottoposte a mastectomia erano poco rappresentate, ma negli ultimi anni, sono state pubblicate tutte una serie di evidenze a supporto dell'utilizzo di schemi ipofrazionati. [7]

La pandemia Covid 19 ha accelerato l'utilizzo di schemi ultra- ipofrazionati

-Fast (40,05Gy 15fz vs 26Gy-27Gy 5fz 5week) pazienti con età superiore a 50 anni, T< a 3 cm, non boost sul letto chirurgico, non sottoposte a chemioterapia.

-Fast Forward (40,05Gy 15fz vs 26Gy-27Gy 5fz 1week) FAST-Forward, trial randomizzato di fase III pazienti di età superiore a 18 anni, affette da carcinoma infiltrante della mammella (pT1-T3, pN0-N1) chirurgia conservativa o mastectomia, boost sequenziale sul letto tumorale, chemioterapia, follow up

mediano di 5 anni. La schedula settimanale di 26 Gy si conferma non inferiore allo schema ipofrazionato di riferimento in termini di efficacia e tossicità. mammario operate da sottoporre ad un trattamento radiante adiuvante [8].

In particolare, sono stati da poco pubblicati i risultati degli studi suddetti:

I risultati di questi studi mostrano efficacia paragonabile (non inferiorità) alla radioterapia ipofrazionata, ma complessivamente esitano in maggiore tossicità tardiva in termini di fibrosi sottocutanea e di indurimento della mammella. Non risulta invece un aumento della tossicità cardiaca o polmonare.

Rimane da chiarire se questi trial possono essere proposti a tutti i sottotipi clinici e ai sottotipi biologici.

Allo stato attuale viene proposto, in gran parte dei Centri il FAST Forward a pazienti con più di 65 anni con problematiche logisticheo pazienti fragili.

Al momento non dovrebbero essere utilizzati quando il volume di trattamento include le stazioni linfonodali sovraclaveari (mancano i risultati di trials che ne giustificano l'impiego).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti affette da carcinoma mammario invasivo in stadio iniziale, sottoposte a chirurgia conservativa, per cui non sia necessaria l'irradiazione delle stazioni linfonodali, l'impiego dell'ipofrazionamento rappresenta l'opzione raccomandata indipendentemente da età e trattamenti sistemici adiuvanti	Positiva forte

DCIS

Il ruolo della radioterapia ipofrazionata nelle pazienti affette da carcinoma duttale in situ e sottoposte a chirurgia conservativa è stato analizzato in differenti studi osservazionali prospettici o retrospettivi, ma non è stato oggetto di studi randomizzati.

Nell'aggiornamento delle Linee Guida Astro del 2018 l'ipofrazionamento nelle pazienti con DCIS è stato indicato quale possibile alternativa al frazionamento convenzionale con **qualità di evidenza moderata**. [6]

Al fine di definire indicazione ed appropriatezza del trattamento radiante ipofrazionato in tale sottogruppo di pazienti, è stata effettuata una metanalisi di studi osservazionali il cui esito, seppure in assenza di dati maturi e randomizzati, ha confermato che il trattamento ipofrazionato sembra essere un'opzione sicura e proponibile anche nelle pazienti con diagnosi di DCIS [9].

L'unico studio multicentrico randomizzato BIG 3-07/TROG 07.01 (San Antonio) ad oggi disponibile, ancora in corso, è nato per chiarire il ruolo dell'ipofrazionamento e del boost su letto chirurgico (nei casi previsti) nelle pazienti con DCIS. Lo studio ha come endpoint primario il tempo alla recidiva locale ed i risultati saranno disponibili al termine dei 5 aa di follow up. I risultati preliminari a 2 anni presentati al SABCS 2020, hanno dimostrato che l'ipofrazionamento moderato può essere considerato un'opzione altrettanto sicura ed efficace per i pazienti con DCIS confermando che non vi sono differenze significative tra il frazionamento convenzionale rispetto all'ipofrazionamento [10].

Uno studio italiano, del COBCG (Clinical Oncology Breast Cancer Group) del 2020 è nato con l'obiettivo di valutare se l'ipofrazionamento poteva essere considerato paragonabile al frazionamento convenzionale nelle pazienti con DCIS. Lo studio ha incluso le pazienti con DCIS trattate in 4 centri

italiani conducendo un'analisi di Propensity score matching e concludendo che nelle pazienti con DCIS un ciclo breve di radioterapia sembra essere paragonabile a CF-WBI in termini di risultati clinici [11].

Ad oggi non risultano chiaramente definite la modalità o il regime di dose totale/frazionamento ottimali da adottare qualora si proceda con la somministrazione del boost in associazione agli schemi di ipofrazionamento.

La possibilità di integrare il sovradosaggio effettuandolo in concomitanza alla irradiazione della mammella in toto (*simultaneous integrated boost*) consentirebbe di ridurre la durata complessiva del trattamento, potenziando il vantaggio radiobiologico conseguente all'impiego dell'ipofrazionamento e il vantaggio dosimetrico in termini di pianificazione.

Irradiazione locoregionale

Ad oggi, i dati riguardanti l'impiego e gli effetti, in particolare tardivi, della irradiazione locoregionale in regime di ipofrazionamento sono limitati.

- Negli **Studi START A e START B** l'irradiazione delle stazioni linfonodali rappresentava il 15%, non è riportato un incremento di tossicità polmonare, linfedema o plessopatia brachiale. [12].

- **Studio di Wang del 2019**, primo studio randomizzato di fase III (non inferiorità) di confronto tra frazionamento convenzionale (50 Gy in 25 frazioni) e ipofrazionamento (43.5 Gy in 15 frazioni) in pazienti sottoposte a mastectomia con almeno 4 linfonodi positivi non riporta differenze significative tra i due gruppi in termini di outcome a 5 anni o tossicità acuta e tardiva a 5 anni, eccetto per la tossicità cutanea acuta di grado 3, significativamente minore nel braccio dell'ipofrazionamento (3% vs 8%, $p < 0.0001$) [13].

In considerazione di tali evidenze, il regime ipofrazionato con durata complessiva di 3 settimane (15 frazioni) potrebbe a breve divenire opzione terapeutica consigliata anche nel trattamento di pazienti con coinvolgimento linfonodale da sottoporre a trattamento radiante locoregionale.

- **Studio di Poppe del 2020**, che ha utilizzato un ipofrazionamento di 36,63 Gy in 11 frazioni, è il primo studio prospettico condotto negli Stati Uniti per dimostrare l'uso sicuro ed efficace dell'ipofrazionamento della PMRT [14].

Due studi ongoing sono in corso per le pazienti sottoposte a **ricostruzione**

- **Alliance A221505** (RT CHARM) Studio randomizzato di fase III di ipofrazionamento post mastectomia arruola pazienti sottoposte a mastectomia con ricostruzione immediata o differita HF-PMRT (42,56 Gy in 16 frazioni) o SF-PMRT (50 Gy in 25 frazioni).

- **FABREC** (Study of Radiation Fractionation on Patient Outcomes After Breast REConstruction for Invasive Breast Carcinoma) è una randomizzazione di pazienti sottoposti a mastectomia con ricostruzione immediata a ricevere HF-PMRT (42,56 Gy in 16 frazioni) o SF-PMRT (50 Gy in 25 frazioni). L'endpoint primario di questo studio è l'outcome patient-reported a 6 mesi

Al St. Gallen del 2021 l'irradiazione delle stazioni linfonodali è stato escluso come quesito specifico [15].

Boost e ipofrazionamento

Ad oggi non risultano chiaramente definite la modalità o il regime di dose totale/frazionamento ottimali da adottare qualora si proceda con la somministrazione del boost in associazione agli schemi di ipofrazionamento.

Due trials clinici randomizzati che includono l'integrazione del boost a schedule di ipofrazionamento;

-**lo studio RTOG 1005** prevede la randomizzazione tra regime convenzionale o ipofrazionato (50 Gy in 25 frazioni o 42.7 Gy in 16 frazioni) seguito da boost sequenziale (12-14 Gy in 6-7 frazioni) e schema ipofrazionato (40 Gy in 15 frazioni) associato a boost concomitante (48 Gy in 15 frazioni).

- **il trial inglese IMPORT HIGH** è uno studio di dose escalation a livello del letto tumorale con ipofrazionamento e boost sequenziale come braccio standard e 2 schedule di boost concomitante (48 Gy o 53 Gy in 15 frazioni) come braccio sperimentale.

I risultati di suddetti studi saranno utili per definire più chiaramente la modalità di somministrazione (concomitante o sequenziale) e lo schema (dose/frazionamento) da utilizzare nell'associazione del boost con le schedule di ipofrazionamento.

La possibilità di integrare il sovradosaggio effettuandolo in concomitanza alla irradiazione della mammella in toto (*simultaneous integrated boost*) consentirebbe di ridurre la durata complessiva del trattamento, potenziando il vantaggio radiobiologico conseguente all'impiego dell'ipofrazionamento e il vantaggio dosimetrico in termini di pianificazione [16].

Integrazione con le terapie sistemiche

Negli studi di confronto tra trattamento radioterapico a dosaggio standard e radioterapia ipofrazionata, questa è stata somministrata al termine del trattamento chemioterapico adiuvante.

In tutti gli studi, il trattamento chemioterapico adiuvante non ha determinato un incremento di tossicità locale ai tessuti cutanei/sottocutanei e nessun incremento di morbilità a lungo termine nel braccio di trattamento radioterapico ipofrazionato, rispetto al trattamento radioterapico standard [17].

Nonostante l'assenza di raccomandazioni forti, nell'ultima decade si è osservato un progressivo incremento dell'utilizzo dell'ipofrazionamento, anche dopo trattamento chemioterapico adiuvante. Diversi studi retrospettivi hanno analizzato l'utilizzo del trattamento ipofrazionato in questo gruppo di pazienti, descrivendo un buon *outcome* estetico (71,8% senza chemioterapia vs 73,6% con chemioterapia) ed un trend in incremento della tossicità cutanea acuta ma non statisticamente significativo (OR 1,5 p=0,08). Le tossicità acute e tardive ai tessuti cutaneo/sottocutaneo sembrano essere correlate più al volume mammario irradiato ed all'utilizzo del boost che ai trattamenti sistemici ricevuti precedentemente. Alla luce di questi dati e della pubblicazione dell'aggiornamento degli studi START A e START B a 10 anni di follow-up [18], le ultime raccomandazioni dell'ASTRO suggeriscono di utilizzare il trattamento ipofrazionato indipendentemente dalle caratteristiche isto-patologiche della patologia mammaria, dalle dimensioni della mammella e dalla lateralità, dall'età della paziente e dal trattamento sistemico adiuvante proposto [6].

Nei tumori mammari che presentano una **iperespressione dell'oncoproteina HER2**, La somministrazione di trastuzumab concomitante al trattamento radioterapico con frazionamento standard è considerata efficace e sicura. Dati retrospettivi hanno dimostrato che anche l'associazione di trastuzumab al trattamento radioterapico ipofrazionato non sembra incrementare la tossicità cardiaca, indipendentemente dalla lateralità della neoplasia, dal volume mammario irradiato e dalla precedente somministrazione di antracicline [19].

Nelle pazienti candidate a ricevere un trattamento antiormonale non preceduto da chemioterapia Non è noto un incremento della tossicità da trattamento radioterapico, sia standard che ipofrazionato, nelle pazienti che assumono contemporaneamente terapia antiormonale con antiestrogeno o con inibitore dell'aromatasi per cui tale associazione è da ritenersi sicura ed efficace [20].

Concludendo, le evidenze attualmente disponibili supportano sia in termini di sicurezza che di efficacia, l'associazione del trattamento chemioterapico, associato o meno a terapia anti-HER2, e trattamento radioterapico ipofrazionato sequenziale in pazienti sottoposte ad intervento chirurgico conservativo.

La scelta invece di proporre un trattamento radioterapico ipofrazionato dopo mastectomia deve essere discussa con la paziente, alla luce dell'assenza di forti raccomandazioni.

NB: Ove possibile in quanto supportate da adeguata letteratura, sono state inserite le raccomandazioni cliniche con la qualità globale dell'evidenza secondo il sistema SIGN.

Bibliografia

1. Best Clinical Practice nella Radioterapia dei Tumori della Mammella 2019. GRUPPO di coordinamento AIRO mammella triennio 2017-2019.
2. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, Blair SL, Burstein HJ, Dang C, Elias AD, Giordano SH, Goetz MP, Goldstein LJ, Isakoff SJ, Krishnamurthy J, Lyons J, Marcom PK, Matro J, Mayer IA, Moran MS, Mortimer J, O'Regan RM, Patel SA, Pierce LJ, Rugo HS, Sitapati A, Smith KL, Smith ML, Soliman H, Stringer-Reasor EM, Telli ML, Ward JH, Young JS, Burns JL, Kumar R. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Apr;18(4):452-478. doi: 10.6004/jnccn.2020.0016. PMID: 32259783.
3. Linee Guida Aiom Neoplasie della mammella. Edizione 2021
4. [Esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic](https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic)
5. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9 (4):331-341
6. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2018 May - Jun;8(3):145-152. doi: 10.1016/j.prro.2018.01.012. Epub 2018 Mar 12
7. Cante D, Petrucci E, Sciacero P, Piva C, Ferrario S, Bagnera S, Patania S, Mondini G, Pasquino M, Casanova Borca V, Vellani G, La Porta MR, Franco P. Ten-year results of accelerated hypofractionated adjuvant whole-breast radiation with concomitant boost to the lumpectomy cavity after conserving surgery for early breast cancer. *Med Oncol.* 2017 Sep;34(9):152. doi: 10.1007/s12032-017-1020-4. Epub 2017 Aug 3. Erratum in: *Med Oncol.* 2017 Dec 12;35(1):11. PMID: 28776318. Dec 12;35(1):11. doi: 10.1007/s12032-017-1056-5.
8. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley D, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet.* April 28, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6).
9. Nilsson C, Valachis A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol.* 2015 Jan;114(1):50-5. doi: 10.1016/j.radonc.2015.01.001. Epub 2015 Jan 14. Review
10. King MT, Link EK, Whelan TJ, Olivotto IA, Kunkler I, Westenberg AH, Gruber G, Schofield P, Chua BH; BIG 3-07/TROG 07.01 trial investigators. Quality of life after breast-conserving therapy and adjuvant radiotherapy for non-low-risk ductal carcinoma in situ (BIG 3-07/TROG 07.01): 2-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):685-698. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30085-1. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32203696.
11. De Rose F, De Santis MC, Meduri B, Franzese C, Franceschini D, Franco P, Pasinetti N, Lancellotta V, Giacobazzi P, La Rocca E, D'Angelo E, Lozza L, Livi L, Meattini I, Scorsetti M. Comparing hypofractionated and conventionally fractionated whole breast irradiation for patients with ductal carcinoma in situ after breast conservation: a propensity score-matched analysis from a national multicenter cohort (COBCG-02 study). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021 Jul;147(7):2069-2077. doi: 10.1007/s00432-020-03483-5. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33387035.

12. Leong N, Truong PT, Tankel K, et al. Hypofractionated Nodal Radiation Therapy for Breast Cancer Was Not Associated With Increased Patient-Reported Arm or Brachial Plexopathy Symptoms. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 99, No. 5, pp. 1166e1172, 2017
13. Wang SL, Fang H, Song YW, Wang WH, Hu C, Liu YP, Jin J, Liu XF, Yu ZH, Ren H, Li N, Lu NN, Tang Y, Tang Y, Qi SN, Sun GY, Peng R, Li S, Chen B, Yang Y, Li YX. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):352-360. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30813-1. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30711522.
14. Poppe MM, Yehia ZA, Baker C, Goyal S, Toppmeyer D, Kirstein L, Chen C, Moore DF, Haffty BG, Khan AJ. 5-Year Update of a Multi-Institution, Prospective Phase 2 Hypofractionated Postmastectomy Radiation Therapy Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Jul 15;107(4):694-700. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.020. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32289474; PMCID: PMC7373304.
15. Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2021 Apr;16(2):135-143. doi: 10.1159/000516114. Epub 2021 Apr 7. PMID: 34002112; PMCID: PMC8089428.
16. Franco P, Cante D, Sciacero P, et al. Tumor Bed Boost Integration during Whole Breast Radiotherapy: A Review of the Current Evidence. *Breast Care (Basel)*. 2015 Feb;10(1):44-9. doi: 10.1159/000369845
17. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362 (6):513-520
18. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year followup results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086-1094
19. Bonzano E, Guerzi M, Corvò R. Cardiotoxicity assessment after different adjuvant hypofractionated radiotherapy concurrently associated with trastuzumab in early breast cancer. *In vivo* 2018 32:879-882.
20. Focus on Senonetwork 2020 Ipofrazioneamento nelle neoplasie mammarie