

Farmaci innovativi e ipofrazionamento

PALACONGRESSI DI RIMINI
30 settembre, 1-2 ottobre 2016

XXVI CONGRESSO NAZIONALE AIRO

Presidente: Elvio G. Russi

XXX CONGRESSO NAZIONALE AIRB

Presidente: Renzo Corvò

IX CONGRESSO NAZIONALE AIRO GIOVANI

Coordinatore: Daniela Greto

Tomoterapia moderatamente ipofrazionata nel carcinoma della prostata: risultati con un follow up di 75 mesi

NG Di Muzio¹, A Fodor¹, B Noris Chiorda¹, S Broggi², P Mangili², R Valdagni³,
I Dell'Oca¹, M Pasetti¹, C L Deantoni¹, A Chiara¹, G Berardi¹, A Briganti⁴, R Calandrino²,
C Cozzarini¹, C Fiorino²

1. U.O Radioterapia, 2. Fisica Medica, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Milano, Italia, 3. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Radioterapia, Milano, Italia, 4. Urologia, Ospedale San Raffaele, IRCCS, Milano, Italia

Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial

David Dearnaley, Isabel Syndikus, Helen Mossop, Vincent Khoo, Alison Birtle, David Bloomfield, John Graham, Peter Kirkbride, John Logue, Zafar Malik, Julian Money-Kyrle, Joe M O'Sullivan, Miguel Panades, Chris Parker, Helen Patterson*, Christopher Sarace, John Staffurth, Andrew Stockdale, Jean Tremlett, Margaret Bidmead, Helen Mayles, Olivia Naismith, Chris South, Annie Gao, Clare Cruickshank, Shama Hassan, Julia Pugh, Clare Griffin, Emma Hall, on behalf of the CHHiP Investigators

Summary

Background Prostate cancer might have high radiation-fraction sensitivity that would give a therapeutic advantage to *Lancet Oncol* 2016; 17: 1047–60



Associazione Italiana Radioterapia Oncologica

Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial

Luca Incrocci*, Ruud C Wortel*, Wendimagegn Ghidye Alemayehu, Shafak Aluwini, Erik Schimmel, Stijn Krol, Peter-Paul van der Toorn, Hanja de Jager, Wilma Heemsbergen, Ben Heijmen, Floris Pos

Summary

Background Studies have reported a low α/β ratio for prostate cancer, suggesting that hypofractionation could *Lancet Oncol* 2016; 17: 1061–69



Società Italiana di Radiobiologia
MATERIALE NON RIPRODUCIBILE

STUDI DI IPOFRAZIONAMENTO NEL CARCINOMA PROSTATICO: TRIAL CHHiP

- Trial randomizzato di fase 3, di **non-inferiorità**
- 18/10/2002- 17/06/2011: 3216 pazienti (71 centri) T1b-T3aN0M0, PSA <40 ng/ml, esclusi se T3+ GS ≥ 8

	74 Gy In 37 fractions (N=1065)	60 Gy In 20 fractions (N=1074)	57 Gy In 19 fractions (N=1077)
Age (years; range)	69 (48-85)	69 (48-84)	69 (44-83)
NCCN risk group			
Low risk	157 (15%)	164 (15%)	163 (15%)
Intermediate risk	779 (73%)	784 (73%)	784 (73%)
High risk	129 (12%)	126 (12%)	130 (12%)

- Randomizzati :
 - 1065 pazienti: 74 Gy/ 37 fr/ 7,4 settimane
 - 1074 pazienti: 60 Gy/20 fr/ 4 settimane
 - 1077 pazienti: 57 Gy/19 fr/ 3,8 settimane

Radiotherapy planning			
Forward planned	626 (59%)	624 (58%)	626 (58%)
Inverse planned	304 (29%)	337 (31%)	322 (30%)
Unavailable	135 (13%)	113 (11%)	129 (12%)
Radiotherapy delivery			
No image guidance	563 (53%)	568 (53%)	563 (52%)
Image-guided	312 (29%)	322 (30%)	326 (30%)
Unavailable	190 (18%)	184 (17%)	188 (17%)

NO PELVI!

- OT: 3-6 mesi neoadiuvante+ concomitante

STUDI DI IPOFRAZIONAMENTO NEL CARCINOMA PROSTATICO: TRIAL CHHiP

- Follow up mediano= 62,4 mesi
- bRFS 5 : 88,3% nel gruppo 74 Gy, 90,6% nel 60 Gy e 85,9% nel 57 Gy
- 60 Gy non inferiore al 74 Gy (HR= 0,84 , p= 0,0018)
- 57 Gy inferiore (HR= 1,2, p= 0,48)
- Effetti collaterali simili

- 1 fr da 3 Gy ha fatto la differenza!

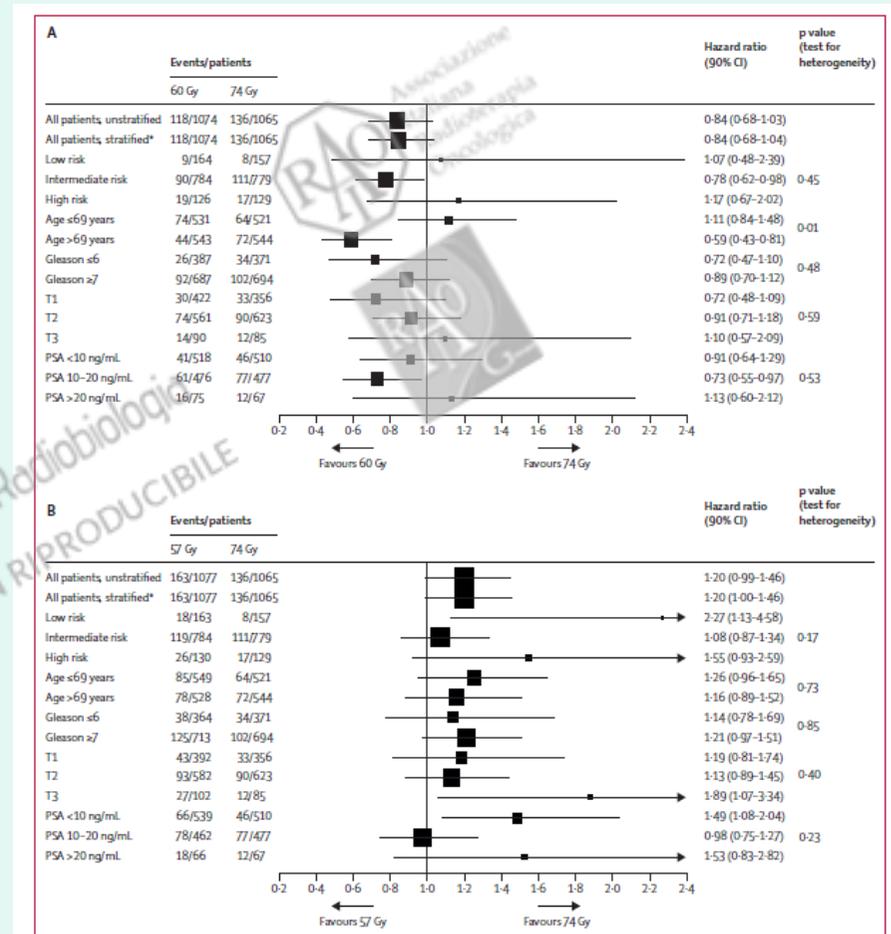


Figure 3: Univariable subgroup analyses of biochemical or clinical failure comparing 60 Gy (A) and 57 Gy (B) with conventional radiotherapy
*Stratified by risk group; all other analyses are unstratified.

Interpretation Hypofractionated radiotherapy using 60 Gy in 20 fractions is non-inferior to conventional fractionation using 74 Gy in 37 fractions and is recommended as a new standard of care for external-beam radiotherapy of localised prostate cancer.

STUDI DI IPOFRAZIONAMENTO NEL CARCINOMA PROSTATICO: TRIAL HYPRO

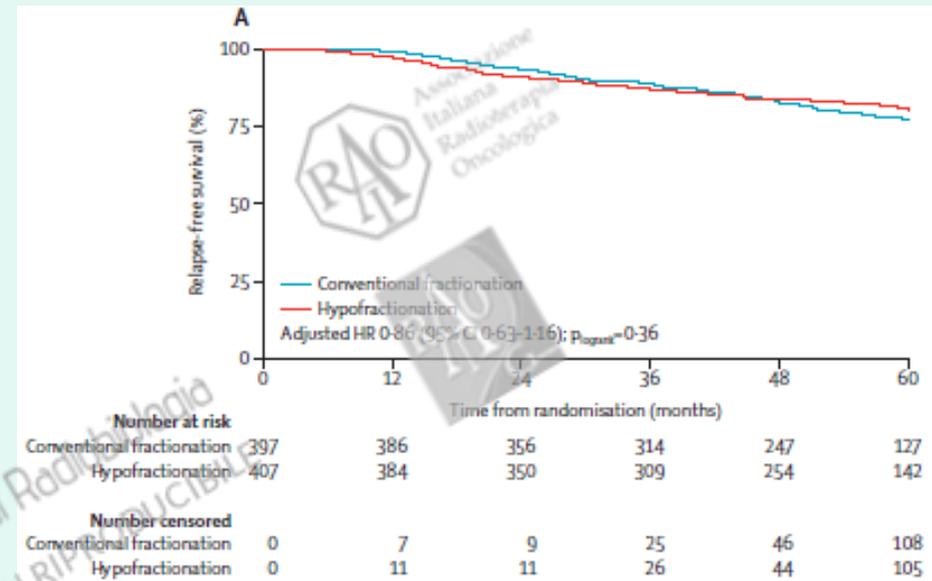
- Trial randomizzato di fase 3, multicentrico, open label (di **superiorità**)
- 19/03/2007- 03/12/2010: 820 pazienti (807 elegibili) T1b-T4NXMX, PSA ≤ 60 ng/ml,

	Hypofractionated radiotherapy (n=407)	Conventionally fractionated radiotherapy (n=397)
Risk group ^{††}		
Intermediate	164 (26%)	107 (27%)
High	303 (74%)	290 (73%)

- Randomizzati :
 - 407 pazienti: 64,6 Gy/ 19 fr/ 6,5 settimane (3 fr a settimana!)
 - 397 pazienti: 78 Gy/39 fr/ 8 settimane
- 95% IMRT; 94 % impianto per IGRT
- Margini molto stretti verso il retto per il boost (0-3 mm!)
- **NO PELVI!**
- OT prescritta in cca 2/3 dei pazienti di entrambi i gruppi; durata mediana 32 mesi

STUDI DI IPOFRAZIONAMENTO NEL CARCINOMA PROSTATICO: TRIAL HYPRO

- Follow up mediano= 60 mesi
- bRFS 5 : 80,5% nel gruppo ipofrazionato, 77,1% nel gruppo convenzionale, $p= 0,36$
- Ipofrazionamento non superiore
- Risultati nel braccio convenzionale superiori alle attese (pregressi trial) → insufficiente l'arruolamento calcolato per l'ipotesi iniziale
- La riduzione dell'intensità del trattamento (eseguito con 3 e non 5 frazioni a settimana) è stata valutato come equivalente ad una perdita di 3 Gy
- 1 fr da 3 Gy ha fatto la differenza in CHHiP!



Interpretation Hypofractionated radiotherapy was not superior to conventional radiotherapy with respect to 5-year relapse-free survival. Our hypofractionated radiotherapy regimen cannot be regarded as the new standard of care for patients with intermediate-risk or high-risk prostate cancer.

TOMOTERAPIA MODERATAMENTE IPOFRAZIONATA NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA: RISULTATI CON UN FOLLOW UP DI 75 MESI

Clinical Oncology 28 (2016) 490–500



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Oncology

journal homepage: www.clinicaloncologyonline.net



Original Article

Moderate Hypofractionation with Simultaneous Integrated Boost in Prostate Cancer: Long-term Results of a Phase I–II Study



N.G. Di Muzio^{*}, A. Fodor^{*}, B. Noris Chiorda^{*}, S. Broggi[†], P. Mangili[†], R. Valdagni[‡],
I. Dell'Oca^{*}, M. Pasetti^{*}, C.L. Deantoni^{*}, A. Chiara^{*}, G. Berardi^{*}, A. Briganti[§],
R. Calandrino[†], C. Cozzarini^{*}, C. Fiorino[†]

^{*}Department of Radiation Oncology, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

[†]Medical Physics, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

[‡]Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Radiotherapy, Milan, Italy

[§]Department of Urology, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Received 13 August 2015; received in revised form 18 January 2016; accepted 19 January 2016

TOMOTERAPIA MODERATAMENTE IPOFRAZIONATA NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA: RISULTATI CON UN FOLLOW UP DI 75 MESI

- Dal 11/2005 al 05/2011 studio prospettico di fase I-II mono-istituzionale
- 211 pazienti PCa, FUP mediano 60 mesi: 78 basso rischio (LR) NCCN, 53 rischio intermedio (IR) e 80 rischio alto (HR)
- ❖ **UPDATE AIRO: 128 pazienti con FUP > 5 anni (mediano 75 mesi): 55 LR, 33 IR, 40 HR**
- OT: neoadiuvante/ concomitante di 3-6 mesi per prostata con V aumentato per il basso rischio, neoadiuvante/concomitante/adiuvante di 12 mesi per il rischio intermedio, 36 mesi per il rischio alto
- Tomoterapia solo sulla prostata e le vescichette seminali (prescrizione diversa per 1/3 craniale, 2/3 distali) per il basso rischio e sui linfonodi pelvici, prostata e vescichette seminali per il rischio intermedio e alto
- Margini CTV linfonodale- PTV linfonodale: 7-10 mm
- Margini CTV prostata e vescichette seminali- PTV: 8 mm in tutte le direzioni eccetto cranio-caudale 10 mm, nonostante MVCT giornaliero

TOMOTERAPIA MODERATAMENTE IPOFRAZIONATA NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA: RISULTATI CON UN FOLLOW UP DI 75 MESI

Table 1
Dose prescription

Volumes	Low risk		Intermediate risk		High risk	
	Dose/fraction	Total dose	Dose/fraction	Total dose	Dose/fraction	Total dose
PTV1 (lymph nodes)	–	–	1.85	51.8	1.85	51.8
PTV 2 Cranial SV	2	56	2.2	61.6	2.34	65.5
PTV 3 Caudal SV	2.2	61.6	2.34	65.5	2.65	74.2
PTV 4 Prostate	2.55	71.4	2.65	74.2	2.65	74.2
Overlap	2.34	65.5	2.34	65.5	2.34	65.5

	D/fr	Dose (Gy)	EQD2 α/β 1.5	EQD2 α/β 3	EQD2 α/β 10
PTV1 pelvis	1.85	51.8	49.6	50.2	51.1
PTV2 SV cranial	2.2	61.6	65.1	64.1	62.6
PTV3 SV caudal overlap	2.34	65.5	71.9	70	67.4
PTV4 prostate	2.65	74.2	88	83.8	78.2

TOMOTERAPIA MODERATAMENTE IPOFRAZIONATA NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA: RISULTATI CON UN FOLLOW UP DI 75 MESI

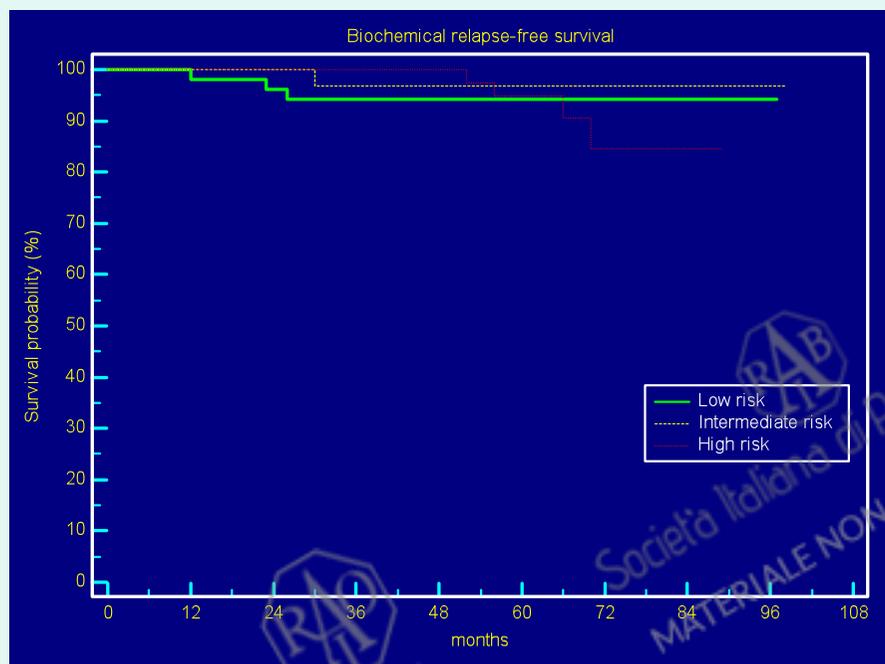
Table 5

Five year outcome results (\pm standard deviation) for biochemical relapse-free survival, overall survival and cancer-specific survival

	Overall (n = 211)	Low risk (n = 78)	Intermediate risk (n = 53)	High risk (n = 80)
5 year biochemical relapse-free survival	93.7% (\pm 1.9)	94.6% (\pm 2.6)	96.2% (\pm 2.6)	91.1% (\pm 4.0)
Overall survival	88.6% (\pm 2.4)	90.5% (\pm 3.4)	87.4% (\pm 4.9)	87.0% (\pm 4.5)
Cancer-specific survival	97.5% (\pm 1.3)	98.7% (\pm 1.3)	95.0% (\pm 3.5)	94.3% (\pm 3.9)

<u>follow up</u> <u>mediano</u> <u>75 mesi</u>	Totale (n= 128)	LR (n= 55)	IR (n= 33)	HR (n= 40)
bRFS	92,5%	94,2%	96,9%	84,5%
OS	94,6%	95,9%	95,8%	91,1%
CSS	97,4%	100%	94,5%	97,1%

TOMOTERAPIA MODERATAMENTE IPOFRAZIONATA NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA: RISULTATI CON UN FOLLOW UP DI 75 MESI



Tossicità tardive G3 GU e GI a 75 mesi:

incidenza: 6%

prevalenza: 1,9%

→ Risoluzione spontanea o terapeutica della maggior parte degli effetti collaterali

L'OT e le classi di rischio non risultano correlate con bRFS/OS/CSS.

Conclusione: La combinazione della radioterapia pelvica, dell'alto dosaggio erogato alla prostata (EQD2=88Gy), della IGRT giornaliera, dell'IMRT con ipofrazionamento moderato sembrano determinare risultati di outcome eccellenti a 75 mesi, anche nei paz IR/HR.

Conclusioni tornando a HYPRO

- Elevata EqD2 per ipofrazionamento in entrambi gli studi (88-90 Gy), erogata con IGRT-IMRT
- Importanza dell'intensità della dose in HYPRO (3 Gy calcolati dagli autori per le 2,5 settimane perse in HYPRO, con pazienti preponderanti ad alto rischio hanno fatto la differenza in CHHiP, ove erano a rischio intermedio ma non conosciamo esattamente la significatività radiobiologica della terapia a giorni alterni per tutta la durata del trattamento...)
- Durata OT: 12-36 mesi (statisticamente non significativa) vs 32 mesi
- ✓ Risultati migliori di quelli attesi nel braccio standard sia per CHHiP sia per HYPRO (IGRT?)
- ❖ **PELVI SI vs PELVI NO: probabilmente i risultati del CHHiP, con pazienti con rischio intermedio, sono stati meno influenzati dalla malattia micrometastatica presente prima della radioterapia, rispetto al HYPRO, ove il 74% dei pazienti erano ad alto rischio.**
- Roach III aveva già dimostrato il miglioramento dei risultati con l'aggiunta della radioterapia pelvica e terapia ormonale (RTOG 9413; JCO 2003 21(10): 1904)

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



Platinum Priority – Prostate Cancer
Editorial by XXX on pp. x–y of this issue

Patterns of Lymph Node Failure after Dose-escalated Radiotherapy: Implications for Extended Pelvic Lymph Node Coverage

Daniel E. Spratt^{a,b,†}, Hebert A. Vargas^{c,†}, Zachary S. Zumsteg^a, Jennifer S. Golia Pernicka^c, Joseph R. Osborne^c, Xin Pei^c, Michael J. Zelefsky^{a,*}

^aDepartment of Radiation Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ^bDepartment of Radiation Oncology, University of Michigan, Ann Arbor 48109, USA; ^cDepartment of Radiology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

Article info

Article history:
Accepted July 22, 2016

Associate Editor:
Giacomo Novara

Keywords:
Pelvic lymph nodes
Prostate cancer
Metastatic pattern
Radiotherapy

Abstract

Background: Clinical trials evaluating the benefit of pelvic radiotherapy (PRT) in the radiotherapeutic management of patients with higher-risk prostate cancer have limited the superior field border to the S1/S2 or L5/S1 interspace. However, imaging and surgical series have demonstrated a high frequency of prostatic lymph node (LN) drainage beyond these landmarks. **Objective:** To determine the patterns of radiographically defined abdominopelvic LN failures and their potential implications for PRT field design.

Design, setting, and participants: During 1992–2008, 2694 patients with localized prostate cancer were treated with prostate/seminal vesicle-only radiotherapy without PRT. Some 156 patients had their first failure within the abdominopelvic LNs, of whom 60 had isolated failures within the pelvic LNs.

Outcome measurements and statistical analysis: A radiologist reviewed all imaging and mapped each LN failure to a template consisting of 34 abdominopelvic LN stations.

Results and limitations: The median follow-up was 8.9 yr. Of patients who experienced first recurrence in the pelvic LNs ($n = 60$), the common iliac station was involved in 55% ($n = 33$) of patients, including 10% ($n = 6$) who had isolated common iliac failures. Use of a PRT field superior border of L5/S1 would fully cover only 42% of the first recurrences among these patients. Extending the field to cover the common iliac stations would increase coverage to 93% of recurrences. The presence of T3/T4 disease and omission of androgen-deprivation therapy both independently conferred an approximate fivefold increase in the likelihood of having a common iliac LN failure. Use of imaging as a surrogate for LN involvement is the primary study limitation. **Conclusions:** Pelvic LN failures frequently occur superior to the commonly used L5/S1 landmark for PRT coverage, and use of ADT may be protective of more superior LN failures. The current RTOG 0924 trial is evaluating the benefit of PRT with extended superior coverage to T4/S5 when possible, which, according to our data, should significantly improve the coverage of potential sites of failure.

Patient summary: We looked at lymph node recurrence patterns after external beam radiotherapy of the prostate in men who did not have their lymph nodes treated. We found that there was a high incidence of pelvic lymph node recurrences above the internal and external iliac lymph node regions. Therefore, the current field recommendation for pelvic lymph nodes that stops at the superior border of the internal and external iliac vessels provides inadequate coverage of common sites of cancer recurrence, namely the common iliac lymph nodes.

© 2016 European Association of Urology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.