

Trattamenti radioterapici

La radioterapia è una componente fondamentale nel trattamento dei pazienti oncologici, soprattutto di quelli anziani. Il progresso tecnologico non sembra aver portato risultati migliori, forse perché non appositamente indagati, e le tossicità risultanti dai trattamenti non sempre sono in linea con quelle che sono ritenute essere le strategie di screening in termini di valutazione clinica geriatrica ([slide 1](#)).

La SIOG (Società Internazionale Oncologia Geriatrica) ha definito le linee guida per l'applicazione della radioterapia nei pazienti anziani, raggruppandola soprattutto in 3 macroaree: appropriatezza dei pazienti, valutare dose e volumi, applicare in modo adeguato le nuove tecnologie alle diverse forme tumorali ([slide 2](#)).



Background: radiotherapy in elderly patients

Radiotherapy is a key component of the management of older cancer patients

Technological improvements in radiation oncology field may significantly contribute to a substantial improvement in the management of elderly population.

Data regarding comprehensive geriatric assessment and toxicity in this subset of patients are still scarce and controversial.



Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force

I. H. Kunkler^{1*}, R. Audisio², Y. Belkacemi³, M. Betz⁴, E. Gore⁵, S. Hoffe⁶, Y. Kirova⁷, P. Koper⁸, J.-L. Lagrange³, A. Markouizou⁹, R. Pfeffer¹⁰, S. Villa¹¹ & On behalf of the SIOG Radiotherapy Task Force

Priorities for future radiotherapy research

Cancer Type	Research Priorities
Breast cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Identification of 'low-risk' population for omission of radiotherapy after breast-conserving surgery • Role of partial breast irradiation • Alternative new techniques which reduce morbidity
Oral cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Prospective validation of IMRT for patients with locally advanced disease to determine potential superiority of outcomes compared with 3D CRT
Rectal cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Investigation of other potential concomitant targeted therapies with less toxicity than cisplatin-based regimens and potentially better tolerance than cetuximab
Prostate cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Systematic geriatric assessment in (i) the decision to treat and (ii) the choice of treatment • Trials to assess the role of radiotherapy versus hormone therapy • Hypofractionated EBRT and IMRT specific studies
Endometrial cancer	<ul style="list-style-type: none"> • In patients unsuitable for brachytherapy because of pelvic anatomy or comorbidities, investigate the role of external beam radiotherapy
Pancreatic cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Integration of novel systemic and potentially radio-sensitising targeted agents along with SBRT to improve outcomes • Clarification of the benefit of adjuvant RT in the elderly node positive and node negative patient populations compared chemotherapy alone

Appropriateness

Dose and volume reduction

New technology implementation (SBRT, VMAT etc.)

Kunkler IH et al. Ann Oncol 2014

In questa direzione vi sono attualmente alcuni aggiornamenti relativi ai tumori cerebrali (slide 3 e 4), in cui lo studio randomizzato confrontava dosi ipofrazionate oggi ritenute come trattamento standard, verso un ulteriore ipofrazionamento, fra gruppi di pazienti fragili/anziani. Il risultato finale è stato di non differenza sia in sopravvivenza libera da malattia (DFS) sia in sopravvivenza globale (OS), fra i due trattamenti (slide 5).

Passando invece alla patologia tumorale polmonare nell'anziano, attualmente è crescente l'interesse per l'uso della RT stereotassica, in tumori iniziali polmonari o su metastasi isolate. È interessante questo studio (slide 6), che ha confrontato nei pazienti anziani non suscettibili di terapia chirurgica la radioterapia stereotassica verso sola terapia di supporto.

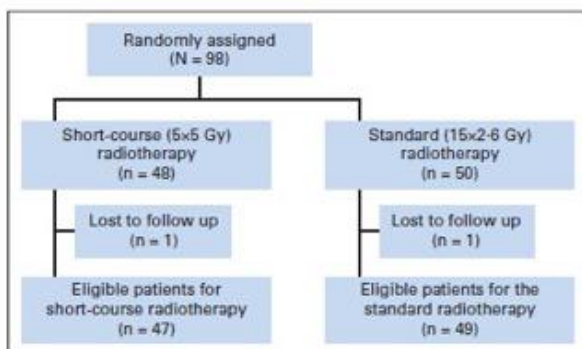
I risultati sono stati confortanti in quanto la sopravvivenza è statisticamente aumentata per braccio con radioterapia ($P < 0,001$), a significare 29 mesi verso solo 10 mesi (slide 7). Interessante anche l'aspetto relativo alla tossicità, in quanto è ancora controversa per l'anziano la presenza di specifici fattori predittivi, l'età non è elemento limitante e solo alcuni parametri funzionali (SPECT) possono dare un'idea di maggiori rischi in termini di polmoniti attiniche (slide 8).



Update in radiotherapy: Primary CNS TUMORS



Short-course radiotherapy a possible solution for frail/elderly patients affected by GBM?

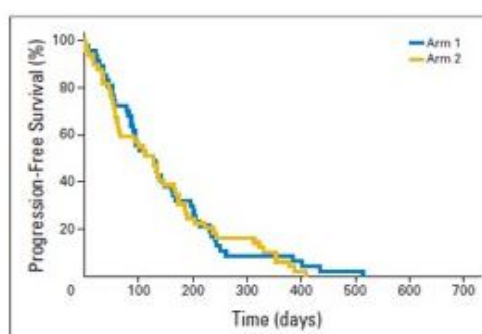
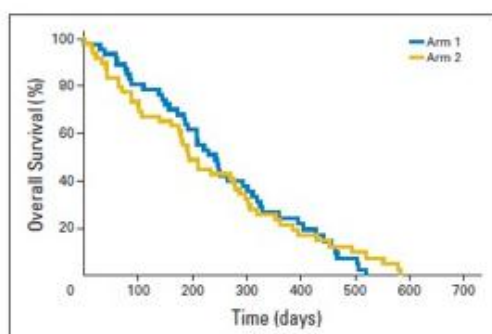


- 98 patients
 - **Frail** : age ≥ 50 years and KPS of 50% to 70%;
 - **Elderly and frail** : age ≥ 65 years and KPS of 50% to 70%;
 - **Elderly** : age ≥ 65 years and KPS of 80% to 100%)
- Short-course RT (5x5Gy) vs standard hypofractionated-RT (15x2.6Gy)

Roa W et al. JCO 2015



A new paradigm of treatment in HGG?



NO difference in terms of OS and PFS between short course and standard hypofractionated treatment

Roa W et al. JCO



Is SBRT suitable for elderly patients?

Stereotactic Body Radiation Therapy Versus No Treatment for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer in Medically Inoperable Elderly Patients: A National Cancer Data Base Analysis

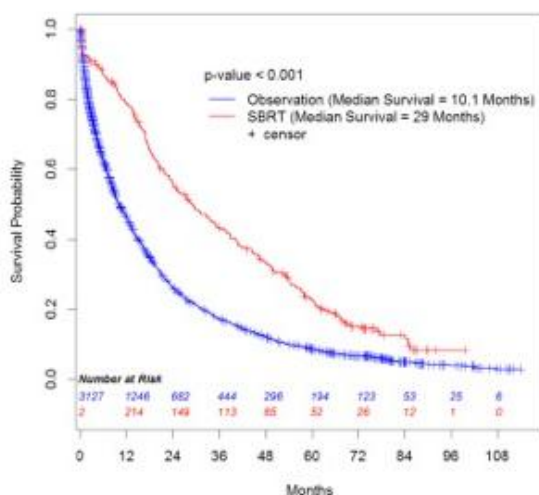
Ronica H. Nanda, MD^{1,2}; Yuan Liu, PhD^{2,3,4}; Theresa W. Gillespie, PhD^{2,5}; John L. Mikell, MD^{1,2}; Suresh S. Ramalingam, MD^{2,5}; Felix G. Fernandez, MD^{2,6}; Walter J. Curran, MD^{1,2}; Joseph Lipscomb, PhD^{2,4}; and Kristin A. Higgins, MD^{1,2}

- 70 years or older patients affected by early stage NSCLC (cT1-T3 cN0)
- 3147 patients extracted from National US Database
- SBRT delivered in 289 patients (8.2%) vs no-treatment in 2889 (91.2%)
- No difference in terms of comorbidity between two groups

Nanda RH et al. Cancer 2015



Update in radiotherapy: Lung cancer

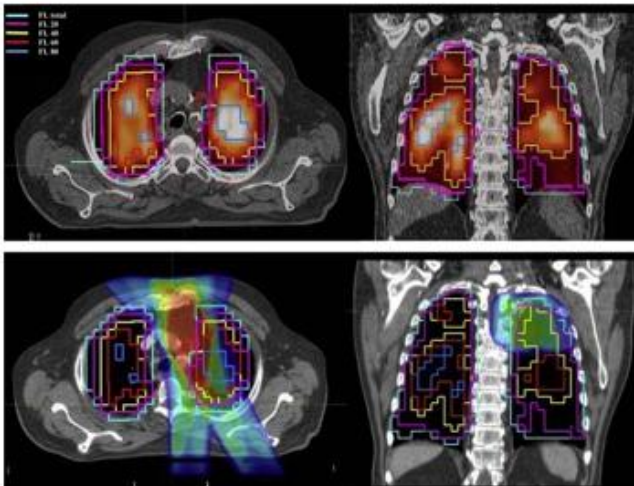


- Improvement of survival across **all ages group** due to SBRT
- Median OS: 29.1 vs 10.1 months (**p < 0.001**)
- Benefit of SBRT on OS not influenced by the number of comorbidities,

Nanda RH et al. Cancer 2015



How to identify predictors of lung toxicity in SBRT ?



- Specific predictors of lung toxicity in SBRT still controversial
- Age-only parameter is not a sufficient predictor of lung toxicity.
- Functional parameters (SPECT) may provide informations on radiation pneumonitis risk.

Farr KP et al. Radiother Oncol 2015

Il tumore della prostata è tipico nella popolazione anziana e il suo trattamento si avvale di trattamenti locali come la chirurgia e la radioterapia, associati a trattamenti sistemici con ormonoterapia +/- chemioterapia. Questo studio retrospettivo (slide 9) ha evidenziato come nei pazienti anziani ad alto rischio il solo trattamento ormonale sia detrimentalmente in termini di sopravvivenza globale, se non associato a trattamento radiante (slide 10).



Management of prostate cancer in the elderly

Effectiveness of Androgen-Deprivation Therapy and Radiotherapy for Older Men With Locally Advanced Prostate Cancer

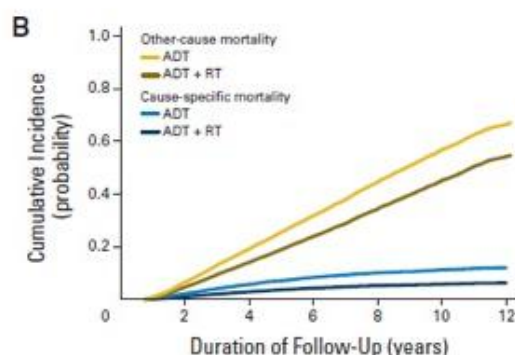
Justin E. Bekelman, Nandita Mitra, Elizabeth A. Handorf, Robert G. Uzzo, Stephen A. Hahn, Daniel Polsky, and Katrina Armstrong

• Non-randomized effectiveness studies of ADT plus RT versus ADT in three groups of patients diagnosed between 1995 and 2007 and observed through 2009 in the SEER-Medicare data set:

- (1) the randomized clinical trial (RCT) cohort: (age 65-75 years with locally advanced prostate cancer)
- (2) the elderly cohort: (age ≥ 75 years with locally advanced prostate cancer)
- (3) the screen-detected cohort: (age ≥ 65 years with high-risk prostate cancer)

Bekelman JE et al. JCO 2015

Should we always try to de-intensify treatments in elderly population ?



Androgen-deprivation therapy alone has a detrimental effect on OS even in men older than 75 years with high-risk prostate cancer

Bekelman JE et al. JCO 2015

I tumori testa collo ([slide 11](#)) rappresentano il 25% dei tumori in pazienti con età superiore ai 70 anni. Considerando che la popolazione anziana nei paesi occidentali è in continuo aumento, dobbiamo anche per questa patologia attenderci un'ulteriore incidenza. Come per altre patologie tumorali, anche per i tumori della testa collo mancano studi randomizzati specifici sull'anziano in grado di definire, oppure no, il beneficio di ciò che oggi è il trattamento di riferimento di chemioradioterapia. Questi tumori sono negli anziani meno HPV correlati rispetto alla popolazione più giovane e rimangono ancora più alcool – fumo correlati. Nella metanalisi del 2009 fu evidenziato ([slide 12](#)) il maggior fatto detrimentalmente del trattamento chemioradioterapia rispetto alla sola radioterapia, mentre il recente congresso 2016 ([slide 13](#)) ha praticamente concluso in modo contrario, ovvero che il trattamento combinato portava a maggiori risultati in termini di sopravvivenza globale. Certamente pur considerando i diversi elementi di confronto, questi dati ci devono comunque far riflettere sull'opportunità di una scelta / selezione dei pazienti attraverso adeguati strumenti di screening. Un algoritmo ([slide 14](#)) di trattamento chemioradioterapico o solo radioterapico con depotenziamento della dose rappresenta ancora degli aspetti da valutare attraverso studi mirati.

Characteristics of elderly patients H&N cancers patients



HPV-related tumors less common in elderly

Incidence will increase in the following years (34% @ 10 years; 64% @ 20 years)

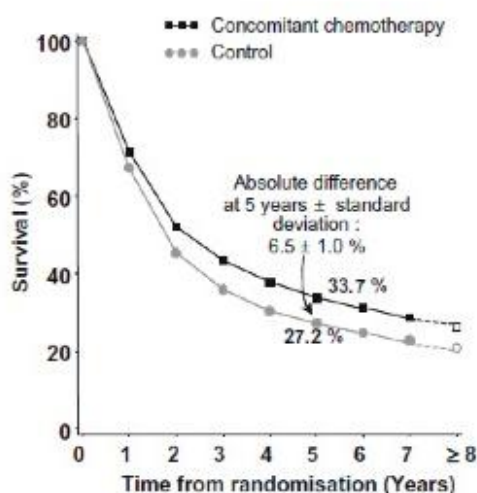
Sex ratio: Females > males

Oropharynx and larynx most frequently involved

Gucic et al Rep Pract Oncol Radiother 2013



Where it all began



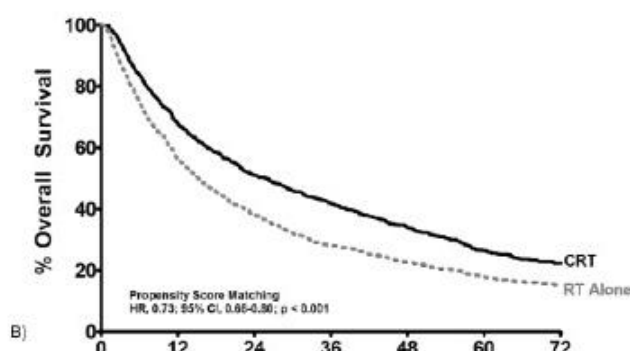
- CRT Improves survival in locally advanced head and neck cancer
- Decreased survival benefit with age, specifically ≥ 71 , seen on seminal meta-analysis
- Only 6% of patients on meta-analysis were >70 years of age
- Under-represented elderly patient population on clinical trials

Pignon et al. Radiother Oncol 2009



Does Age really matter? New data from H&N symposium 2016

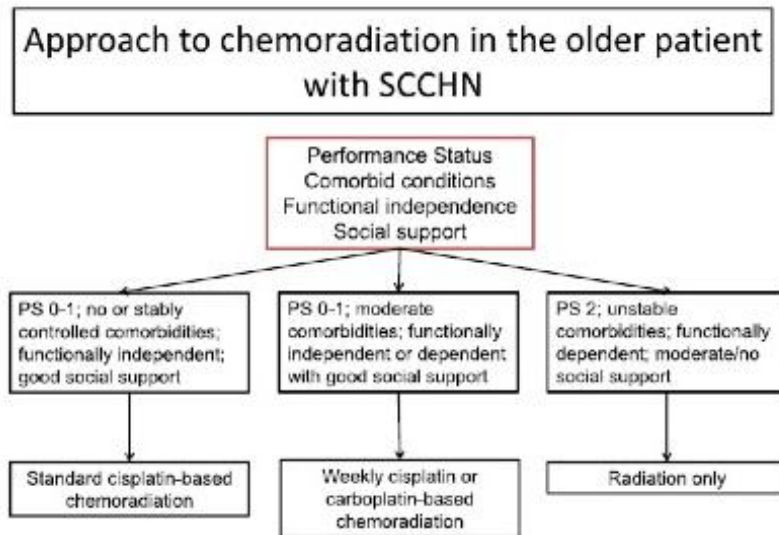
- **The National Cancer Database (NCDB)**
 - 1998-2011
 - 23% >70
- **Patients:** ≥ 71 years, receiving RT +/-CT
 - Oropharynx, larynx, hypopharynx
 - Stage III and IV (T1-2, N(+)) or T3-4, N0-3)
 - CRT: CT starts 14 days before or 14 days after RT



KARAM SD, Multidisciplinary Head and Neck Symposium 2016



Possible algorithm



Verma V et al. J Geriatric Oncol 2016

Il tumore della mammella nella donna anziana è frequente e, mentre il trattamento dopo quadrantectomia è ormai standardizzato da ampie casistiche di studi, SIOG si chiede se non ci siano sottogruppi in cui questi trattamenti risultino eccessivi. Lo studio prime II (slide 15), su un gruppo ben definito T1-2, o G3, non entrambi, recettori positivi, ascella negativa, ha evidenziato solo un lieve vantaggio, non statisticamente significativo, in termini di recidiva locale per il trattamento rispetto a no, ma tenendo in considerazione il basso tasso di recidiva dopo RT si potrebbe ipotizzare su questi pazienti la presenza di sottogruppo a cui poter risparmiare RT.

Ad oggi (slide 16) non abbiamo ancora identificato un possibile sottogruppo a basso rischio cui poter omettere trattamento radiante adiuvante.

Studi futuri promossi da EORTC (slide 17) sono indirizzati a capire se, in termini di qualità di vita, in pazienti con neoplasia iniziale in anziani a basso rischio vengono evidenziate delle differenze con un trattamento con RT per poche settimane rispetto a ormonoterapia per almeno 5 anni.

Adjuvant RT omission in the elderly (1)



Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial

Jeffrey Kunkler, Linda J Williams, Wilma J L Jask, David A Coates, J Michael Dixon, on behalf of the PRIME II investigators

- 2003 - 2009, **1326** women aged 65 years or older early BC
- Hormone receptor-positive, axillary node-negative, T1–T2 up to 3 cm, grade 3 or LVI, but not both, were permitted
- 76 centers in four countries
- whole-breast RT (40–50 Gy in 15–25 fr) or NO RT
- Primary endpoint was ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR)

Kunkler IH, et al. Lancet Oncol, 2015



Evidences gained from RTCs

Significant impact of radiotherapy omission on IBTR rate

NO impact of radiotherapy omission on OS

NO identification of a favorable subgroup of patients

NO Definition of a very low risk group of patients in whom RT could be safely avoided

Hughes KS, et al. JCO, 2013
Fisher B, et al. JCO, 2002
Kunkler IH, et al. Lancet Oncol, 2015



Future perspectives..toward a tailored treatment

EORTC 1625

Primary Endpoint
Quality of Life

Exclusive surgery vs exclusive aPBI versus exclusive ET



Primary endpoint assessment
Global Health Status (GHS)
EORTC QLQ-C30/BR-23

Secondary endpoints

IBTR, LRR, DM, OS, overall grade 3-4 AEs,
contralateral BC. treatment compliance



In conclusione

Possiamo affermare che il **trattamento radioterapico** nella popolazione anziana deve essere sempre più **personalizzato** e questo, con il progresso tecnologico, può essere un obiettivo raggiungibile. La partecipazione di questa fascia di pazienti nei prossimi **trial randomizzati** è alquanto auspicata.

BIBLIOGRAFIA:

- Kunkler IH et al. Ann Oncol 2014
- Roa W et al. JCO 2015
- Nanda RH et al. Cancer 2015
- Farr KP et al. Radiother Oncol 2015
- Bekelman JE et al. JCO 2015
- Gucic et al Rep Pract Oncol Radiother 2013
- Pignon et al. Radiother Oncol 2009
- KARAM SD, Multidisciplinary Head and Neck Symposium 2016
- Verma V et al. J Geriatric Oncol 2016
- Kunkler IH, et al. Lancet Oncol, 2015
- Hughes KS, et al. JCO, 2013