

La radioterapia nelle metastasi cerebrali

G. Rubino, L. Pirtoli

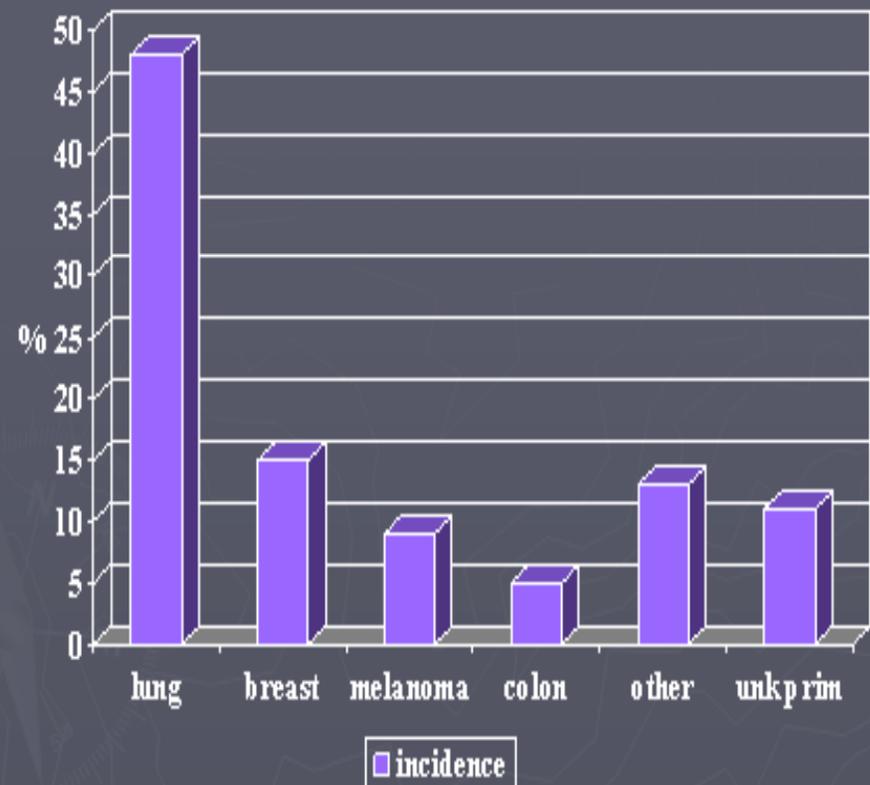
S.C. Radioterapia, Dipartimento ad Attività Integrata dell'Immagine, Azienda O. U. Senese ed Università di Siena

Epidemiologia

- Il tumore polmonare è la causa più comune di morte per cancro, con 160.000 nuovi casi per anno
- Le metastasi cerebrali da tumore polmonare sono il più comune tipo di tumore endocranico
- Il 30-70% di tutte le metastasi cerebrali solitarie originano da un tumore primitivo polmonare

Lung Cancer 2001

Brain Metastasis: Primary Site



Epidemiologia

- 10% dei pz affetti da NSCLC presentano metastasi cerebrali alla diagnosi
- 6-9% di NSCLC completamente resecati svilupperanno solo metastasi cerebrali
- 25-40%sviluppano metastasi cerebrali
- Continuo incremento dell'incidenza per l'aumentata efficacia delle attuali terapie sistemiche

Prognosi

- La sopravvivenza mediana è di circa un mese
- Dopo terapia, la sopravvivenza dalla diagnosi è di circa 5 mesi. A un anno del 10%
- La sopravvivenza mediana è di circa 10 mesi nei casi di metastasi cerebrali solitarie reseccate.

Trattamento palliativo

- Glucorticoidi migliorano i sintomi e la sopravvivenza mediana di due mesi
- L'irradiazione panencefalica (WBR) migliora la sopravvivenza mediana di circa 4-7 mesi

Relazione Dose-Effetto?

RTOG 9104: studio di fase III

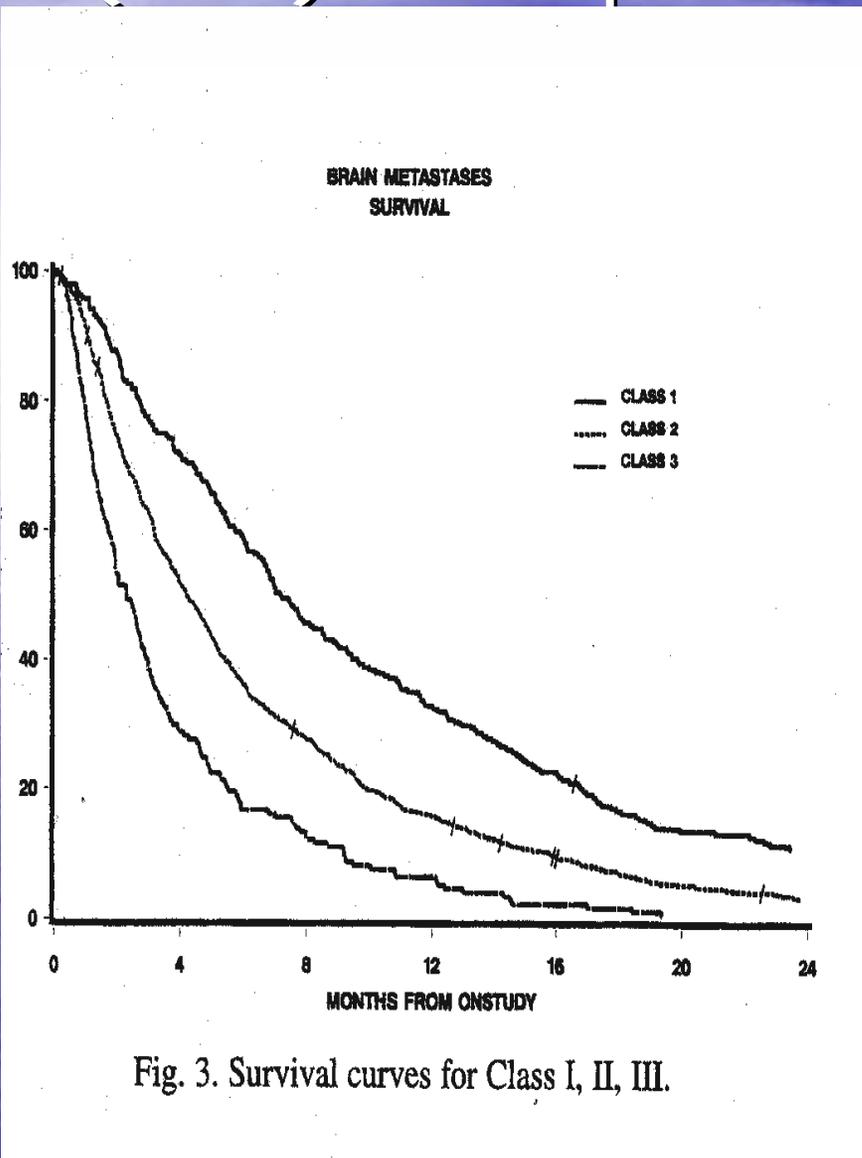
	S med	1aa
213 RT standard (30 Gy: 10 fraz.)	4,5 m	19%
216 RT accelerata iperfrazionata (54,4 Gy: due frazioni giornaliere di 1,6 Gy)	4,5 m	16%

IJROBP 1997

Fattori prognostici

- Estensione della malattia extracranica
- Istologia (SCLC vs Ca mammario vs NSCLC)
- Età e performance status
- Numero di lesioni cerebrali

RTOG Recursive Partitioning Analysis (RPA): 1200 pz



- Classe 1: Smed= 7,1m (PSK ≥ 70 , età < 65 aa, assenza di malattia extra CNS)
- Classe 2: Smed= 4,2m (PSK > 70 , età > 65 aa o malattia extra CNS presente)
- Classe 3: Smed= 2,3m (PSK < 70)

IJROBP 1997

Opzioni terapeutiche

- Chirurgia
- Radioterapia
 - Irradiazione panencefalia (WBR)
 - Radiochirurgia (RS)

Combinazioni

Metastasi multiple

Malattia limitata

- Whole brain irradiation
- Chirurgia
- Radiochirurgia
- Chirurgia + whole brain
- Radiochirurgia + whole brain

- Whole brain
- Radiochirurgia (≤ 3)
- Whole brain e radiochirurgia

Chirurgia

- Diagnosi istologica
- Rapida risoluzione dell'ipertensione endocranica
- ? Maggior controllo locale
- ? Aumento della sopravvivenza

Metastasi unica

- Radioterapia post-operatoria immediata
- Radioterapia post-operatoria di salvataggio (alla ripresa di malattia)

Chirurgia +/- RT

Dati retrospettivi

- Chirurgia LF 38-85% 4-12mesi Smed
- Chirurgia + RT LF 18-50% 8-21mesi Smed

Metastasi unica

RT 50.4 Gy

	Rec	sede iniziale	Smed	Morte neur
49 CH + RT	18%	10%	12m	14%
46 CH	70%	46%	10.8m	44%

RT di salvataggio nel 91% dei pz sottoposti a sola chirurgia

Patchell 1998

WBR +/- Chirurgia

Autori e trattamento	N Pz	RL	Smed	SFImed
Patchell 1990				
WBR	23	52%	15 sett	8 sett
CH+WBR	25	20% (P<.02)	40 sett (P<.01)	38 sett (P<.005)
Noordijk 1993				
WBR	31		6 m	3,5 m
CH+WBR	32		10 m (P<.04)	7,5 m (P=.06)
Mintz 1996				
WBR	43		5,6 m	P=NS
CH+WBR	41		6,3 m (P=NS)	

N Pz: numero pazienti. RL: recidiva locale. Smed: sopravvivenza mediana. SFImed: sopravvivenza funzionale indipendente mediana.

Conclusioni

- Risultati migliori dall'associazione radioterapia/chirurgia
- La sola chirurgia è gravata da un'alta percentuale di recidive intracraniche, ma la sopravvivenza è uguale

WB vs WB + CH

WB (40/20)	Smed (primitivo controllato)	7m	IFmed	4m
CH + WB	Smed	12m		9m
WB	Smed (primitivo non controllato)	5m		4m
CH + WB	Smed	5m		4m

Metastasi unica

- Radiochirurgia o Chirurgia

Radiochirurgia

- Vantaggi
 - a) trattamento di lesioni multiple e di quelle inaccessibili alla chirurgia
 - b) efficacia anche nelle lesioni radioresistenti (melanoma, sarcoma, ca renale)¹
- Complicazioni gravi (edema emorragia, necrosi) 4%²
- Controllo locale 85-96% uguale alla chirurgia³
- Le metastasi cerebrali sono il target "ideale"
 - a) sferiche
 - b) piccole dimensioni
 - c) poco invasive con margini ben definiti alla TC/RM
 - d) rapida caduta di dose alla periferia della lesione

¹ Semin Surg Oncol 1998

² Cancer 1997

³ Lung 2004

Efficiacia Radiochirurgia

Chidel	52%
Sneed	71%
Shirato	84% melanoma
Schoeggli	94%
Grob	88% melanoma
Pirzkall	89%
Hasegawa	94%
Pittsburg	88%
Harvard	83%
UCSF	93%
Karolinski	94%

Metastasi multiple

- Radiochirurgia (WBR di salvataggio)
- Radiochirurgia + whole brain
- Whole brain

WBR + RS vs RS

Non randomizzati, 10 istituzioni

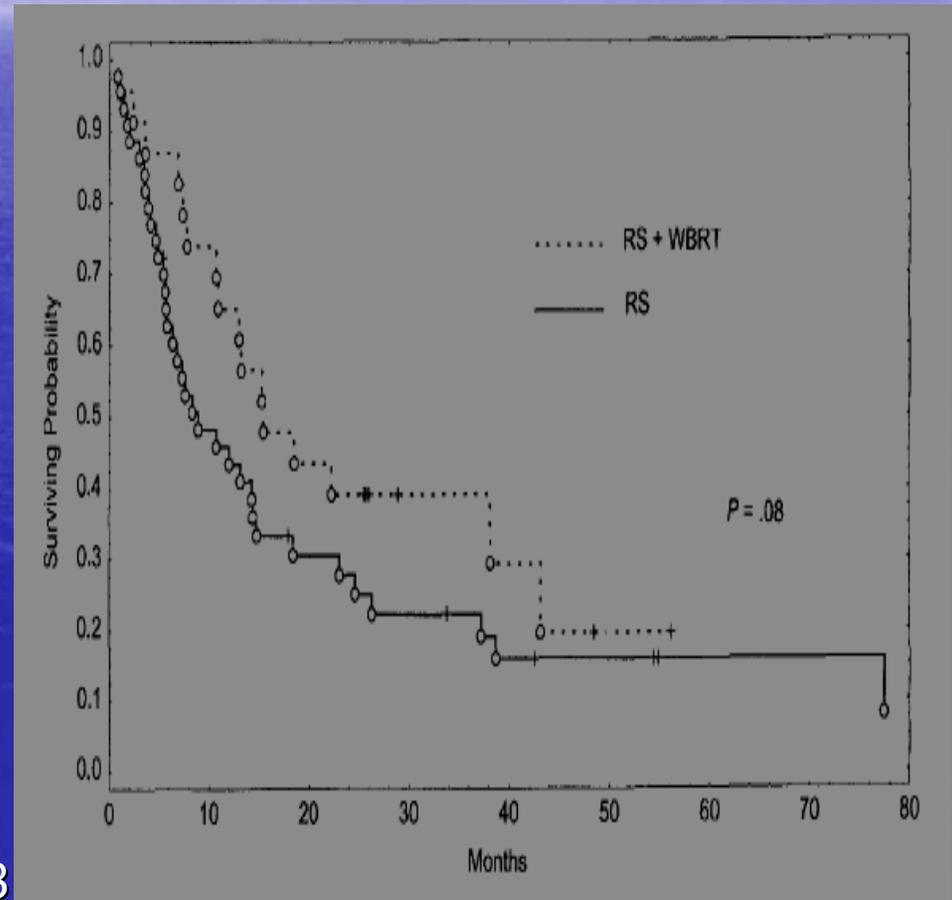
WBR di salvataggio nel 24% dei pz trattati con sola RS

	Smed	Classe1	Classe2	Classe3
268 RS		14.0	8.2	5.3
301 RS + WBR		15.2	7.0	5.5

Sneed 2002

Radiochirurgia +/- WBR

- Heidelberg non randomizzato
1-3met
Smed 5.5 mesi
- No extraCNS
Smed 8.3m
- 158 RS
Smed 8.3m
- 78 RS + WB
Smed 15.4m
- Nessuna differenza in controllo locale o overall survival



Pirzkall 1998

Whole brain + RS (boost)

RTOG 9508: 1-3 met

	CL 1aa	Smed	Met un	Classe1	NSCLC
164 WBR + RS	82%	6.5m	6.5m	11.6m	5.9m
167 WBR	71%	5.7m	4.9m	9.6m	3.9m

26% di morti per causa neurologica in entrambi i gruppi

Nessun reale beneficio nei pz con met>1 (31 vs 36%)

Modesto miglioramento PSK

Lancet 2004

Chemioterapia sistemica

(recenti studi)

XRT +/- motexafin gadolinium

XRT +/- RSR13(efaproxiral)

XRT + irinotecan

XRT + thalidomide and temozolamide

XRT +/- temozolamide

XRT + melatonin

XRT + thalidomide

XRT/SRS/temozolomide +/- gefitinib

Temozolamide

- Primo farmaco approvato in 30 anni
- Agente alchilante orale di seconda generazione
- Capacità di attraversare la barriera emato-encefalica

Concentrazione nel liquor 30-40% di quella plasmatica

- Protocol P02143

WBR (30/10)

Smed

6,3m

WBR+tmz+tmz adiuvante

8,3m (NS)

Temozolamide

Studi	Risoste obiettive (complete e parziali)	Commenti
<p>TMZ alla recidiva</p> <p>Christodoulou 2001</p> <p>Abrey 2001</p> <p>Friedman 2003</p>	<p>4%</p> <p>6%</p> <p>6%</p>	<p>Tumore polmonaare</p> <p>Tumore polmonare</p> <p>2 in tumore polmonare, 1 in melanoma</p>
<p>TMZ alla diagnosi</p> <p>Siena 2003</p> <p>Bafaloukos 2002</p>	<p>24% (RP+Malattia stabile)</p> <p>38%</p>	<p>40% melanoma, 24% NSCLC, 19% mammario</p> <p>Melanoma(TMZ in combinazione con docetaxel)</p>
<p>TMZ + RT</p> <p>Antonadou 2002</p> <p>Antonadou 2002</p> <p>Verger 2003</p> <p>Martinez 2003</p> <p>Dardoufas 2001</p>	<p>96%v66%</p> <p>53%v33%</p> <p>35%v13%</p> <p>44%</p> <p>55%</p>	<p>Studio randomizzato di fase II (WBR+TMZ vs WBR)</p> <p>Studio randomizzato di fase III</p> <p>Ca mammario</p> <p>86% in tumore polmonare</p>

Conclusioni

- Il controllo locale delle metastasi intracraniche migliora la qualità di vita e la sopravvivenza
- Il controllo locale riduce le morti per causa neurologica
- Nelle lesioni radioresistenti la radiochirurgia riesce ad ottenere un buon controllo locale
- La chirurgia da sola (senza WBR) è gravata da un'alta percentuale di fallimenti locali
- La radiochirurgia riesce ad ottenere risultati paragonabili a quelli della CH + WBR per il controllo locale
- Studi di dose escalation e altered fractionation hanno dimostrato scarsi vantaggi
- Chemioterapia scarsi vantaggi