

LA CHEMIOTERAPIA ORALE IN ASSOCIAZIONE ALLA RADIOTERAPIA

G.Lazzari, G. Silvano

S. C. Radioterapia Oncologica

ASL TA/ 1 - Taranto

Taranto, 21 gennaio 2005

BACKGROUND

Le formulazioni orali di chemioterapia stanno riscuotendo sempre più un maggiore interesse in campo radioterapico per una serie di vantaggi :

- *Radiobiologici*
- *Pratici*
- *Terapeutici*

VANTAGGI *radiobiologici*

La somministrazione per os a piccole dosi settimanali “*iperfrazionata*” e *concomitante* alla RT, per azione radiosensibilizzante e per effetto citocida intrinseco, favorisce la riossigenazione di aree tumorali ipossiche periferiche già di per sé radioresistenti, mimando l'effetto di una infusione ev protratta

VANTAGGI *pratici*

- Contenimento della spesa sanitaria
- Migliore qualità di vita al paziente
- Tolleranza e tossicità equivalente

VANTAGGI *terapeutici*

- Tumore NSCLC localmente avanzato ricorre nel 60% in età > 60 anni la cui prognosi è peggiore rispetto all'età adulta (comorbidità associate che limitano l'impiego di schemi con cisplatino)
- Il paziente **ANZIANO FIT** può essere considerato eleggibile a trattamenti combinati sia con intento curativo che di buona palliazione

NVB E RADIOTERAPIA

- Alcaloide della vinca con attività radiosensibilizzante a basse dosi e dopo 10 ore dalla sequenza irraggiamento / nvb
- Studi di Eldestein (1996) e Fukuoka (2001) hanno definito 2 aspetti di interesse radiobiologico:
 - blocco e accumulo di cellule G2/M
 - induzione dell'apoptosi per interferenza sui meccanismi di riparazione del DNA

VINOURELBINA OS

- Recente studio multicentrico di VNR os *vs* ev nel NSCLC ha dimostrato un profilo di efficacia e tossicità equivalente (assorbimento rapido e biodisponibilità del 40%)

Gebbia V et al. Expert Opin Drug safety 2005

- Dosi di 60- 80 mg/m²/sett os hanno attività simile alla dose di 25-30 mg/m²/sett ev con identico profilo di tossicità per cui la nvb orale è risultata particolarmente indicata nel paziente anziano e nel paziente pretrattato

NVB orale e ANZIANO

- Studi clinici di fase II hanno indicato una percentuale di risposta del 14% della formulazione orale (Vokes, Semin Oncol 1994)
- Nell'anziano la percentuale di risposta sul clinical benefit del 31% su 32 pazienti valutabili (Gridelli, Eur J Cancer 2004)
- Studi di farmacocinetica non hanno evidenziato alcuna differenza in termini di biodisponibilità assoluta e di clearance tra pazienti giovani ed anziani (Gebbia, Expert Opin Drug Saf. 2005; Puozzo, Clin Lung Cancer 2004)

ESPERIENZA di TARANTO

- Dal 2003 al 2005 20 pazienti con caratteristiche *FIT*:
 - *performance status ≤ 2*
 - *modesto calo di peso negli ultimi 3 mesi*
 - *comorbidità polmonari e cardiache ben controllate farmacologicamente*
 - *spettanza di vita > 6 mesi*

PAZIENTI : caratteristiche

- 20 M + 2 F Et  media 75 (60-83)
- PS 2 = 4 pz PS 0 -1 = 18 pz
- Stadio: III A = 4 pz
 III B = 14 pz
 IV m.s. = 4 pz (2 M1bra 2M1pul)
- Malattia *NAIVE*: 19 pz
 Malattia pretrattata: 3 pz
- Sintomi: dolore toracico e tosse in 8 pz; dispnea
 in 13 pz; emoftoe in 6 pz

SELEZIONE: criteri

- 60-65 aa, progressiva CT con platino, PS =2 , comorbidity significative



RT+NVB os Palliativa (8)

- 65-80 aa, malattia naive, PS <2, comorbidity non significative



RT+ NVB os Curativa (14)

RADIOTERAPIA TORACE

■ INTENTO CURATIVO:

- 13 pz: dose media 60 Gy (50-66 Gy, 2 Gy/fr)

PTV = malattia polmonare e linfonodale + 1 cm

- 1 pz : 55 Gy-2,5 Gy/fr con μ MLC su M1pul da NSCLC con primitivo controllato

■ INTENTO PALLIATIVO:

- 7 pz: dose media 40 Gy (30-45Gy- 2-3 Gy/fr)

PTV = malattia polmonare e/o linfonodale + 1 cm

- 1 pz: stereotassi 8 Gy unica frazione su ripresa polmonare già trattata

CHEMIOTERAPIA

- **VINORELBINA** capsule molli 30 mg
x due giorni a settimana
- dose totale max 60 mg/sett per tutta la durata della RT (2 -7 settimane)
- assumere al mattino, a stomaco pieno e con profilassi antiemetica anti H2
- controllo emocromo settimanale

TOSSICITA'

	G2	G3
ESOFAGITE <i>AET RTOG</i>	6	4
DIARREA <i>WHO</i>	2	1
NEUTROPENIA <i>WHO</i>	1	2
PIASTRINOPENIA <i>WHO</i>	2 (HBV)	1

AET : tossicità acuta esofagea G3 RTOG

- Solo in pazienti trattati con RT curativa
- Dose media 45 Gy (40/55 Gy)
- Diabete mellito e malattia N3
- Lunghezza media esofago > 15 cm
- V_{60} esofago $\leq 30\%$ per la localizzazione del target



Sospensione RT, steroidi ad alte dosi, supporto
nutrizionale protratto

RT PALLIATIVA *(8 mesi f.u.)*

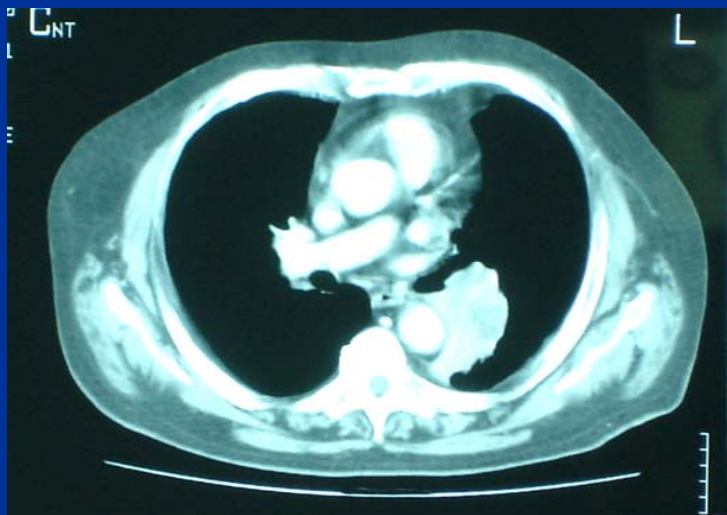
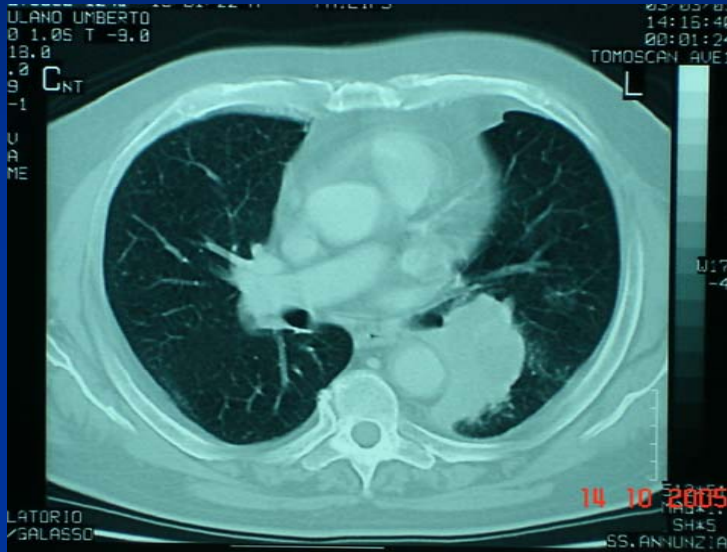
- **Controllo sintomo:** dolore toracico 4/8 ;
dispnea 6/13; emoftoe 2/6
- **Sopravvivenza:** 2 decessi per
progressione sistemica; 3 viventi in
progressione di malattia; 3 viventi con
sintomatologia controllata

RT CURATIVA (*8 mesi f.u.*)

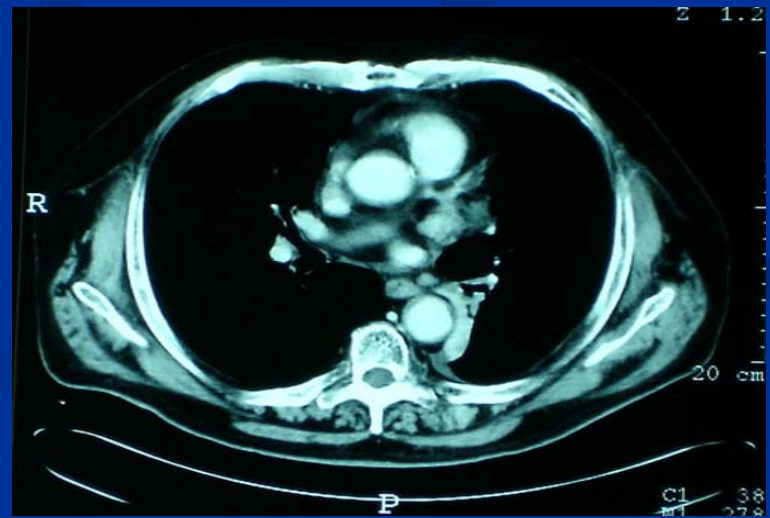
- Riduzione misurabile di malattia e di sintomatologia clinica: 7 pz (48%)
- Progressione: N3 1 pz, M1pul 1 pz, M1bra 2 pz (32%)
- Decadimento condizioni generali + progressione nel campo: 2 pz (16%)
- In corso di valutazione: 1 pz

CASO CLINICO

Pre RCT



Post RCT-2 mesi



CONCLUSIONI

- Precedenti studi randomizzati nell'anziano con NSCLC hanno mostrato la superiorità della NVB in monochemioterapia rispetto la best supportive care

Gridelli et al. J Nat Cancer Inst 1999

- Sfruttandone l'effetto radiosensibilizzante è possibile offrire al paziente anziano un trattamento concomitante orale che va dalla palliazione con efficacia a lungo termine ad un trattamento curativo radicale rispettando una regola principe :

Primum non nocere!