



G. Lazzari, S. Pisconti
S. C. Radioterapia Oncologica
S. S. Day Hospital Oncologico
ASL TA/ 1 – Taranto

Taranto 20 gennaio 2006

**I fattori di crescita nella
integrazione radiochemioterapica**

Background

- Nel cancro del polmone localmente avanzato la chemioterapia come parte integrante di un trattamento curativo bimodale (*sequenziale & concomitante alla RT*) è ormai uno standard terapeutico
- Vi è un incremento del controllo locale e della sopravvivenza con schemi di intensificazione di dose sia della CT che della RT, nonostante una maggiore tossicità ematologica e non ematologica

CALGB 9431 *Vokes E et al. JCO 20 (20), 2002*

STUDIO RANDOMIZZATO di FASE II

- 187 pz III A 52% IIIB 48%
- 4 cicli CDDP 80 mg/m² *d* 1- 22- 43- 64 +
 1. Gem 1250 mg/m² *d* 1- 8 - 22- 29 e
600 mg/m² *d* 43-50-64
 2. Paclitaxel 225 mg/m² *d* 1- 22 e
135 mg/m² *d* 43-64
 - 3 VNR 25 mg/m² *d* 1- 8 -15 - 22- 29
15 mg/m² *d* 43- 50- 64 - 71

RT *d* 43 2 Gy/fr fino a 66 Gy

CALGB 9431: (CDDP + NVB)

tossicità

induzione

concomitante

<i>Tox ematolo gica</i>	<i>G3</i>	<i>G4</i>
<i>GB</i>	23%	4%
<i>PLT</i>	0	2%
<i>Hb</i>	<i>nr</i>	<i>nr</i>

<i>Tox ematol ogica</i>	<i>G3</i>	<i>G4</i>
<i>GB</i>	19%	8%
<i>PLT</i>	0	2%
<i>Hb</i>	19 %	0

CALGB 9431: tossicità

- Viene riferito supporto con trasfusioni nel caso di anemia (non EPO)
- r-Hu-G-csf non prescritto in corso di RT se non in caso di sospensione temporanea
- Riduzioni di dose al 50% se $PMN < 1.0-1.4 \mu L$
 - > o $PLT < 50-75/\mu L$
- No chemioterapia se $PMN < 1.0.0/\mu l$
 - o $PLT < 50 /\mu l$
- Interruzione temporanea della RT in 7/55 pazienti

Anemia e Neutropenia

Tossicità ematologiche condizionanti la dose –intensity

Anemia : Hb < 10 g/dL

Trasfusione di GRC, r-Hu EPO (epo a, epo B, darbopoetina)

Neutropenia : PMN < 1.0.0 / μ L

Impiego di r-Hu G-csf (filgrastim, lenograstim, PEG-Filgrastim)

Anemia e tumori del polmone

- Anemia ha un impatto negativo sul outcome dei trattamenti, sopravvivenza globale e qualità di vita
- L'impiego di r-Hu EPO incrementa il livello di Hb, riduce il supporto trasfusionale , migliora la qualità di vita
- r-Hu EPO supporta e previene l'anemia in corso di chemioterapia con cisplatino garantendo la continuità del trattamento

Anemia e sopravvivenza

- Meta-analisi : l'anemia è un fattore prognostico indipendente della sopravvivenza.

Nel tumore del polmone il rischio relativo di morte aumenta di 1.9 (95% IC1.10-1.29) in pazienti anemici (Caro JJ et al. Cancer 2001; 91:2214-2221)

- Studio fase II di RT-CT concomitante con cisplatino a basse dosi: sopravvivenza a 2 aa 52% in pz con B-Hb > 11.6 g/dl e 15% in pz con Hb < 11.6g/dl (p=0.0075). (Pradier et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2005)

Eritropoietina

- Studi recenti correlano il livello di Hb alla efficienza dei trattamenti chemioterapici e radianti con impatto significativo sulla sopravvivenza globale

(Lee et all. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1069-75)

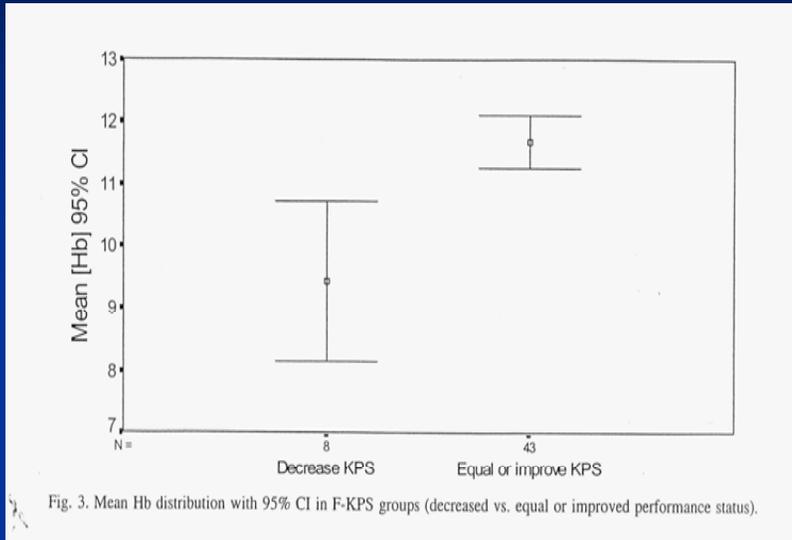
- Studio prospettico fase II su 51 pz con neoplasia polmonare trattati con differenti schemi CT-RT bimodale ha dimostrato come l'impiego di EPO comporti un significativo beneficio sul KPS e sul valore di Hb

(Casas et all. *Int J Radiat Oncol Biol PHys* 2003;55: 116-124)

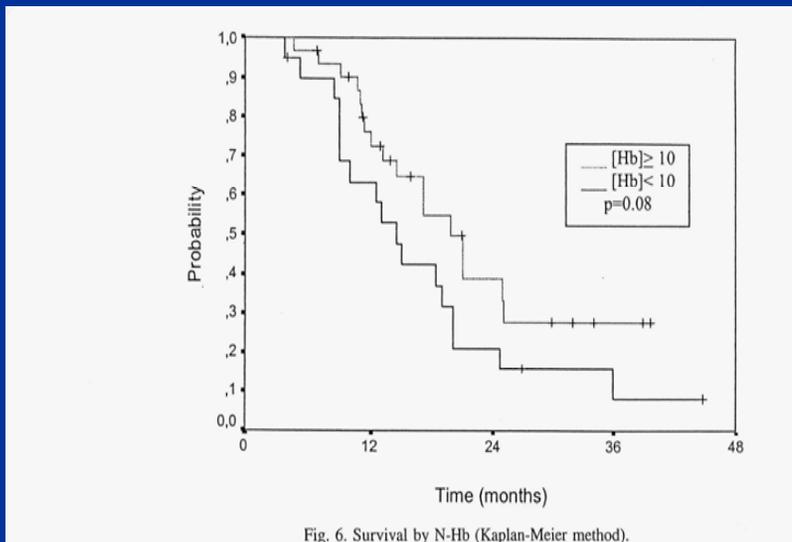
Casas: 51 pz IIIA-IIIB NSCLC/LD- SCLC

- Somministrazione di r-Hu EPO se Hb < 11 gr/dl dopo CT di induzione con CDDP
- r-Hu EPO 150 UI/kg sc (3 /sett x 8 sett max)
- Valutazione di $B_{baseline}$ Hb + B-KPS, N_{adir} Hb + N-KPS (una settimana prima della concomitante), F_{inal} Hb + F-KPS (ultima settimana della concomitante)
- 2 cicli di CT di induzione a 2 farmaci con CDDP & 2 cicli di CT a 2 farmaci concomitante a RT accelerata/iperfrazionata

Casas: Hb e KPS



- F-Hb come valore predittivo del KPS



- N-Hb e F-Hb come fattori predittivi della sopravvivenza

Leucopenia e chemioterapia

- La neutropenia G3-G4 è la tossicità dose-limitante nei trattamenti combinati *(riduzione di dosi o allungamento dei tempi di terapia con ridotta efficacia del trattamento)*
- L'uso di r-Hu G-CSF ha dimostrato una riduzione in severità e durata della neutropenia febbrile indotta da chemioterapia

G-csf e profilassi

- Linee guida ASCO 2000 raccomandano l'uso di r-Hu G-csf in profilassi primaria nei regimi associati ad una incidenza di neutropenia febbrile di almeno il 40% e in pazienti ad alto rischio di infezioni
- E' descritta una profilassi secondaria nei casi in cui, dopo un episodio di FN, si vuole mantenere la dose-intensity

G-csf in radiochemioterapia

Esperienze limitate circa l'impiego simultaneo del G-csf in radiochemioterapia

- Dati pregressi di letteratura indicano come la somministrazione simultanea in corso di RT sul torace possa avere effetti deleteri
- Recenti studi di fase I-II di integrazione del G-csf (5 mcg/kg/die) in schemi di chemioradioterapia per SCLC malattia limitata

Glisson et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998

G-csf e modalità di impiego in RT-CT

impiego di r-Hu-G-csf in radiochemioterapia in caso di leucopenia G4 WHO (A) o in caso di rapido calo dei GB in corso di terapia (B)

- A.** Se leucopenia G4 la conta leucocitaria aumentava dopo 3 gg di terapia con r-Hu-G-csf, ma era necessaria l'interruzione e/o sospensione della RT
- B.** In caso di uso di r-Hu-G-csf già con valori dei GB $<1000 - 1500/\text{mm}^3 >$, dopo solo un giorno la conta dei GB aumentava oltre il livello di base e senza interruzioni della RT

Esperienza di Taranto

Analisi multicentrica retrospettiva :

impiego dei fattori crescita nei trattamenti
radio-chemioterapici concomitanti nel
NSCLC avanzato

Oncologia Medica SS Annunziata

Oncologia Medica Castellaneta

Oncologia Medica Manduria

Oncologia Medica Casa di Cura Villa Verde

Esperienza di Taranto 2002-2005

- 46 pazienti con neoplasia polmonare trattabile
- SCLC –LD: 6 pz
- NSCLC: 40 pz

■ **18/40 NSCLC elegibili per CDDP+NVB**

- 12/40 NSCLC RT bimodale con sola VNB os/ev
- 10/40 RT concomitante con sola VNB os/ev
(buona palliazione)

Casistica CDDP+NVB (2002-2005)

- 18 pz con NSCLC localmente avanzato *naive*
- 8 pz IIIA + 8 pz IIIB + 2 pz IIIA con M1 bra (*unica*)
- età media 60 aa (48-80), 17 M e 1 F
- KPS 80 (90-100)
- CT = CDDP+NVB (Protocollo CALGB 9431)

CT di induzione 2 cicli + CT concomitante a RT 60-66 Gy su malattia polmonare e mediastinica come evidenziata alla TAC

Risultati: CT di induzione

- 15/18 pz hanno completato lo schema bimodale
- 2 cicli completi in 9 pz
- 2 cicli con omissione di NVB in *d* 15 per neutropenia e piastrinopenia in 2 pz
- 1 ciclo in 1 pz che non ha effettuato NVB in *d* 22 per pancitopenia e interrotto la CT di induzione
- In 2 pz l'inizio del secondo ciclo è stato spostato a *d* 28 per neutropenia G2 in *d* 12
- 3 pz hanno sospeso per PD a metà sequenza

Risultati: RT+CT concomitante

- 1/15 ha effettuato solo RT per la tossicità ematologica in induzione
- 3/15 hanno effettuato 1 ciclo di CT
- 11/15 hanno effettuato 2 cicli CT
 - 2/11 omessa NVB *richiamo* al 2° ciclo
 - 3/11 procrastinata NVB *richiamo* al d 10

Risultati: radioterapia

- Hanno effettuato RT 15/18 pz
- Dose media erogata è stata di 58 Gy (42-66)
- Tempo medio di inizio *d* 48 (45-53)
- Tempo medio durata RT 55 gg (47-60 gg)
- Tempo medio di sospensione della RT 10 gg (7-12)

Tossicità: induzione – 15 pts vs CALGB

<i>Tox ematologica</i>	<i>G3</i>	<i>G4</i>
<i>Anemia Hb<10</i>	10 (66%) vs nr	/ vs nr
<i>Leucopenia</i>	6 (40%) vs 23%	2 (13%) vs 4%
<i>Piastrinopenia</i>	4 (27%) vs 0	2 (13%) vs 2%

Tossicità: concomitante 15 pts *vs* CALGB

<i>Tox ematologica</i>	<i>G3</i>	<i>G4</i>
<i>Anemia Hb <10</i>	4 (27%) <i>vs</i> 19%	0 <i>vs</i> 0
<i>Leucopenia</i>	5 (33%) <i>vs</i> 19%	2 (13%) <i>vs</i> 8%
<i>Piastrinopenia</i>	3 (20%) <i>vs</i> 0	2 (13%) <i>vs</i> 2%

Anemia: induzione (10 pz G3)

- $B_{baseline}$ – Hb 12,8 gr/dL (12-15)
- N_{adir} -Hb 9,2 gr/dL (8,7-10)
- Tempo medio di N -Hb d 32 (d 30-37)
- F_{inal} -Hb 11,5 gr/dL (10-13) in 4,5 sett (3-6)
- Terapia Epo 10 settimane (8-14)
- Terapia Darbo 8 settimane (6-12)

Epo a 30 UI/sett 6 pz Darbo 150 mcg/sett 4 pz

Somministrazione protratta per l'intera terapia

Anemia: concomitante (4 pz G3)

- $B_{baseline}$ -Hb 12 gr/dL (11-13)
- N_{adir} -Hb 9 gr/dL (8,5-10)
- Tempo medio di N -Hb d 72 (d 65-78)
- F_{inal} -Hb 10,5 gr/dL (10-12) in 3,5 sett (2,5-5)
- Terapia Epo 6 sett /
- Terapia Darbo 6 sett (4-8)

Epo a 30 UI/sett 1 pz

Darbo 150 mcg/sett 3 pz

Somministrazione protratta per almeno 2 settimane dopo la fine della RT

Neutropenia: induzione (6+2)

- $B_{baseline}$ -PMN $6,5 \times 10^3/uL$ (5,4-9,5)
- N_{nadir} -PMN $0.6 \times 10^3/uL$ (0,4-0,9)
- T_{nadir} medio $d 11$ (10- 15)
- Recovery PMN $3 gg$ (4-8)
- r-HuG-csf $5mcg/kg/die$ s.c. x 4 somm (3-5)
- $F_{febrile} N_{entropenia}$ 2 pz (ricovero)

Neutropenia: concomitante (5+2)

- $B_{baseline}$ -PMN $4,5 \times 10^3/uL$ (3,4-7,5)
- N_{nadir} -PMN $0,3 \times 10^3/uL$ (0,4-0,7)
- T_{nadir} medio $d 55$ (58- 64)
- Recovery PMN $4 gg$ (5-7)
- r-HuG-csf $5mcg/kg/die$ s.c. x 3 somm (2-7)
- $F_{ebrile} N_{entropenia}$ 1 pz (ricovero)

Curiosità.....

- Neutropenia G2 in 2 pz in d 28
- Profilassi con r-Hu-G-csf nei 3gg precedenti la chemioterapia (1pz)
- Profilassi con Peg-Filgrastim 6 mg sc ogni 21 gg a partire dal secondo ciclo di induzione (1 pz)

Nessuno dei due pazienti con neutropenia G2 subito corretta, ha presentato neutropenia G3 per l'intera fase successiva

Conclusioni

- I trattamenti bimodali costituiscono il futuro terapeutico del NSCL avanzato, ma vanno ancora ottimizzati anche per il controllo della tossicità ematologica
- Gli schemi attuali di fase II che prevedono la intensificazione di dose e dose-escalation della RT sono difficili da rispettare per la tossicità ematologica che è comunque prevedibile e sottostimata

Conclusioni

- r-Hu EPO è contemplata con un cut-off di Hb < 10 gr/dl
- G-Csf è contemplato in profilassi primaria e secondaria nella sola chemioterapia; non esiste un timing definito nella fase concomitante
- Probabilmente l'impiego del Peg-filgrastim o una profilassi ciclica con G-csf andrebbe considerata

Grazie per l'attenzione