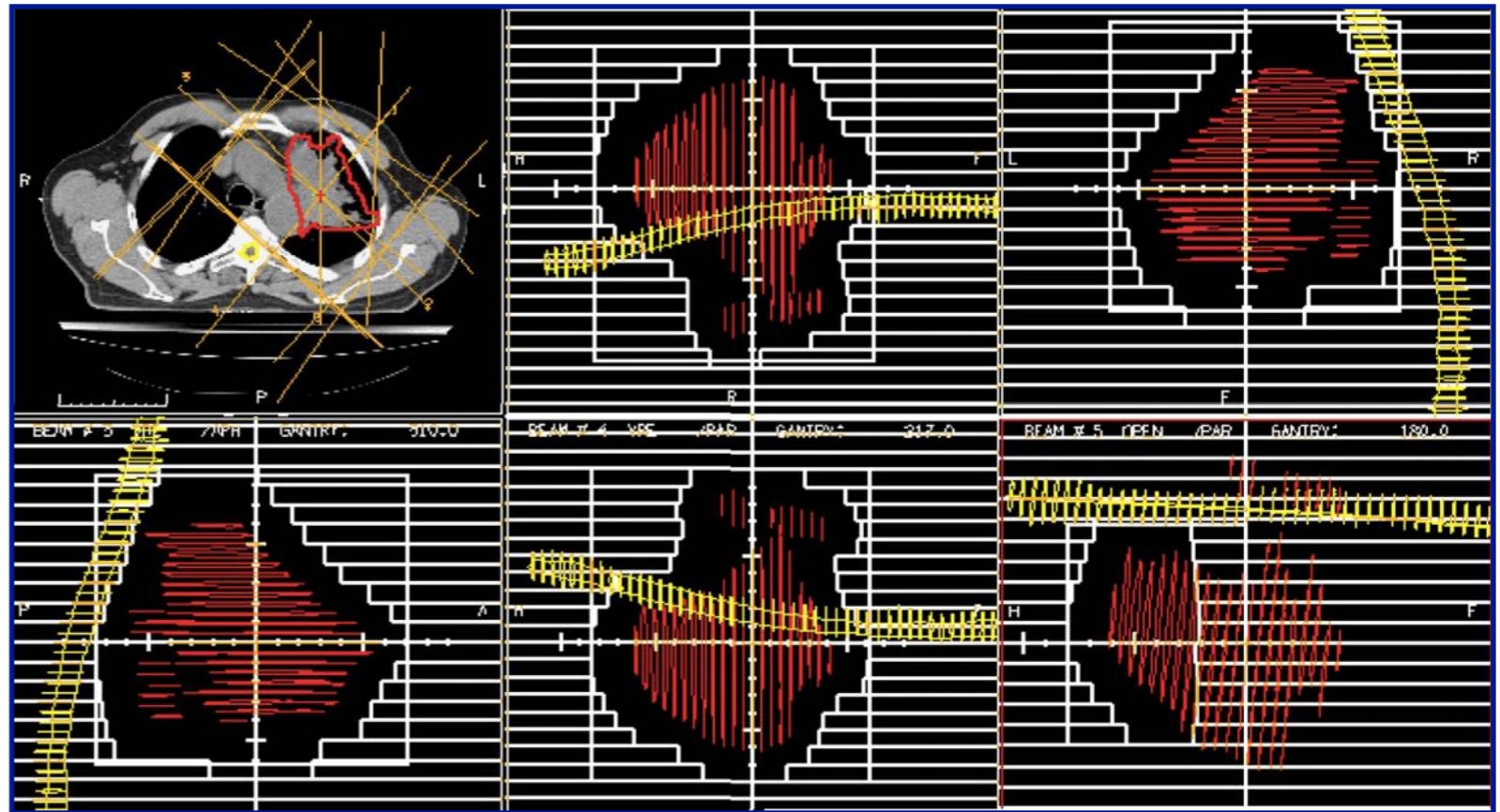
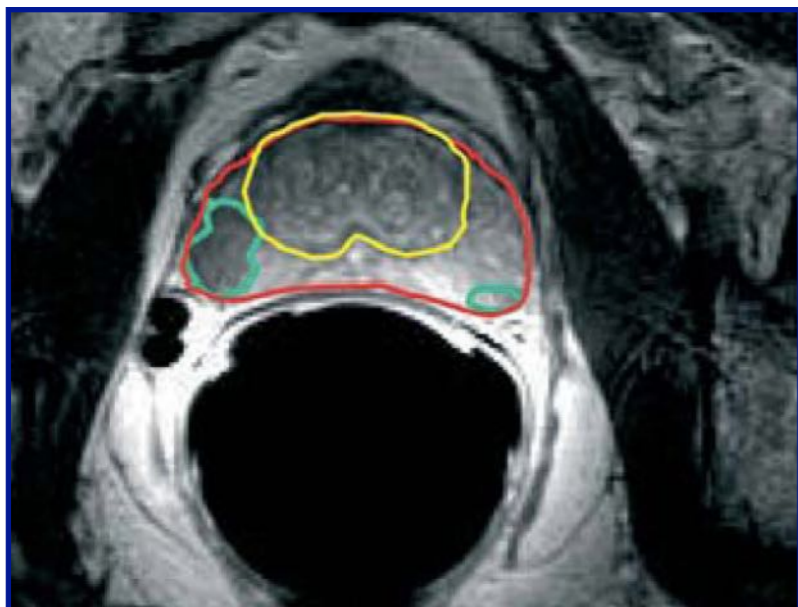
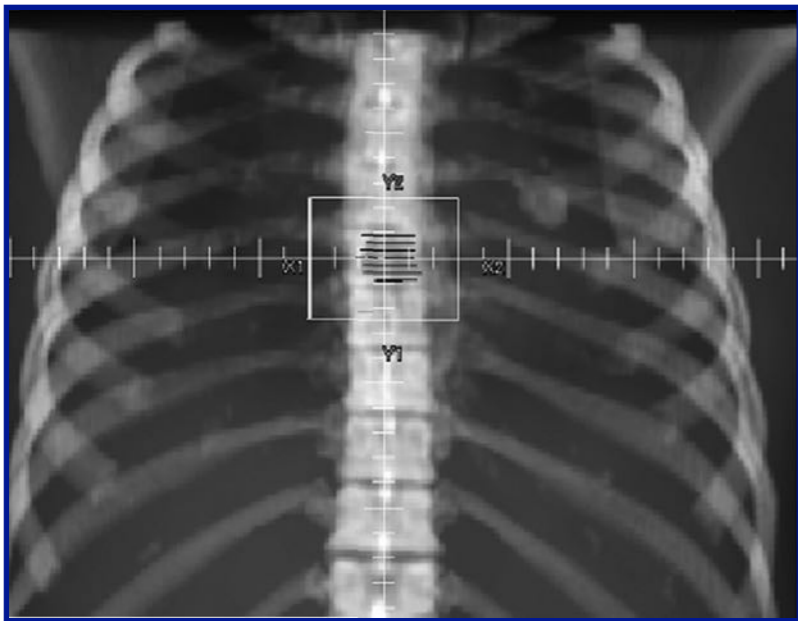


# La nuova “targeted-therapy” in radiooncologia

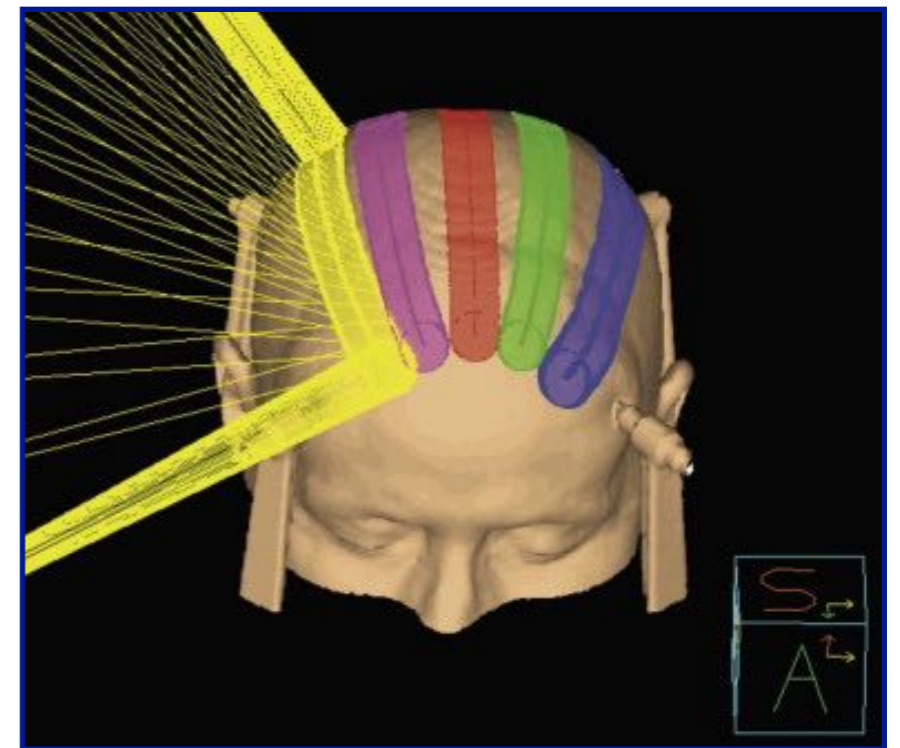
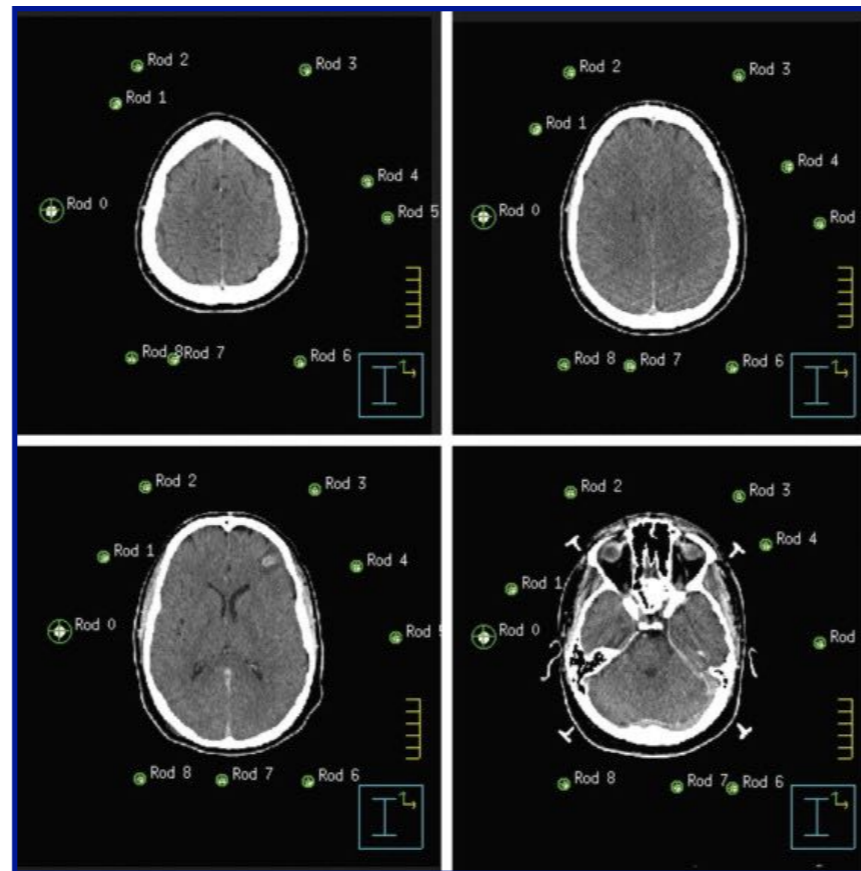
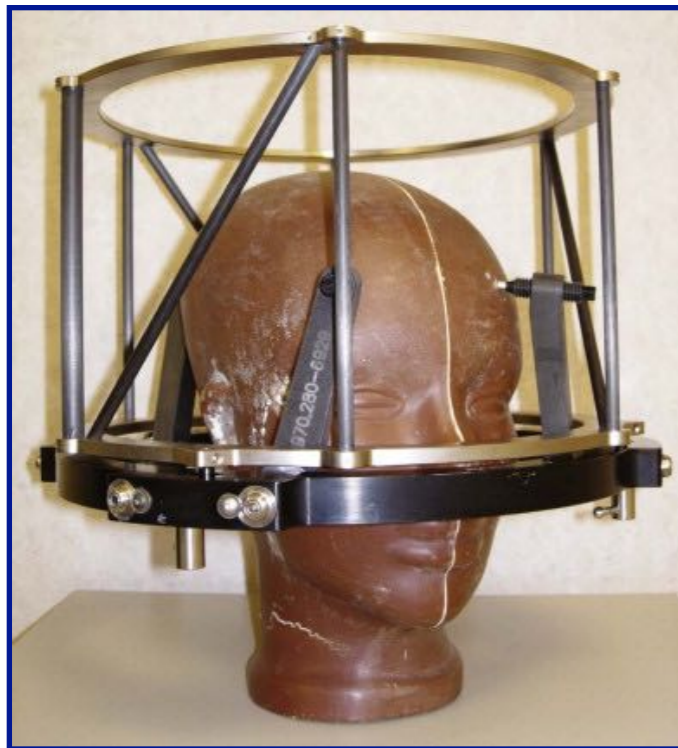
Pierluigi Bonomo  
Radioterapia I.F.C.A.  
Università di Firenze

# “Targeted therapy”



.... “spatially-*targeted*” ....

# “Targeted therapy”



- RT ad alta precisione: concetto di stereotassi
- Elevata conformazione e rapido *fall-off* della dose

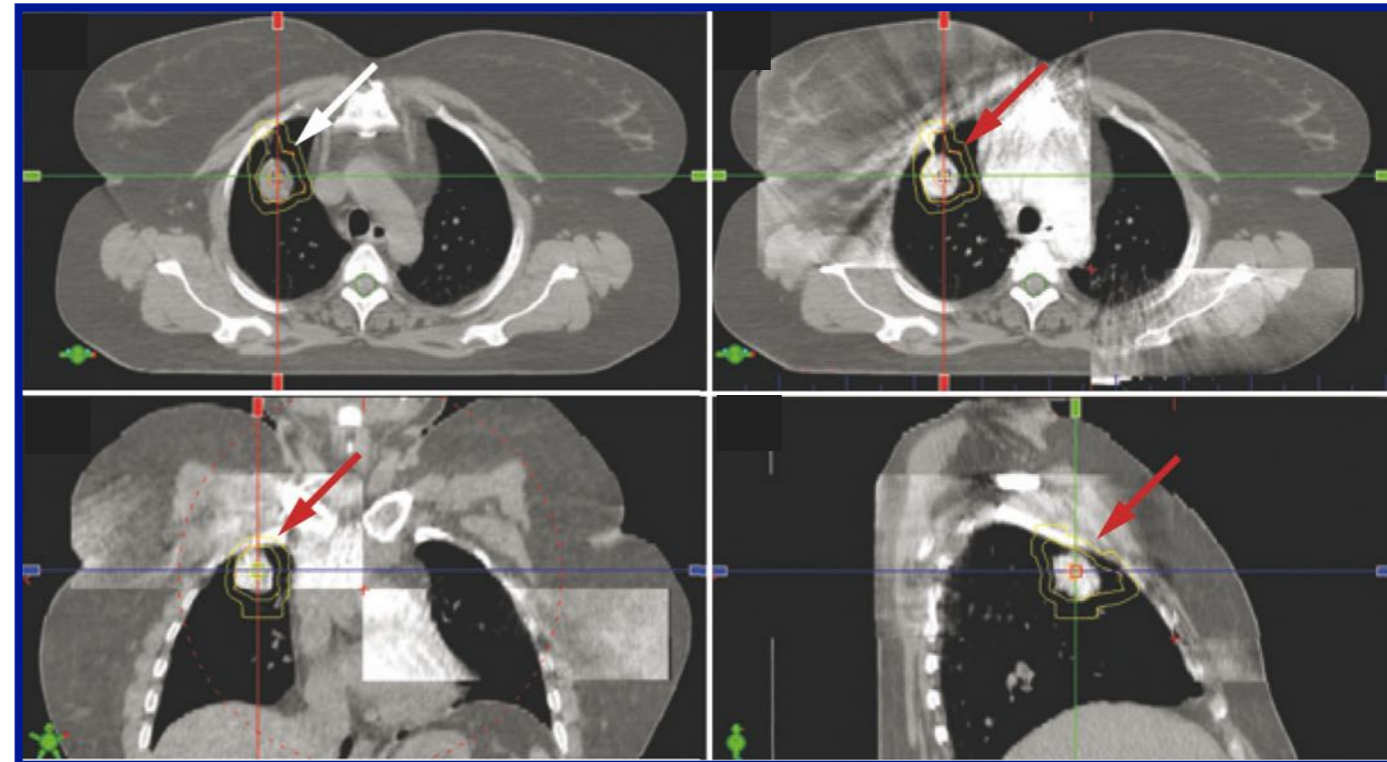


# Targeted radiotherapy

- **Stereotactic body radiotherapy (SBRT)**

- definizione del target con imaging multimodale
- image guidance
- planning e delivery 4D
- **ipofrazionamento ablativo**

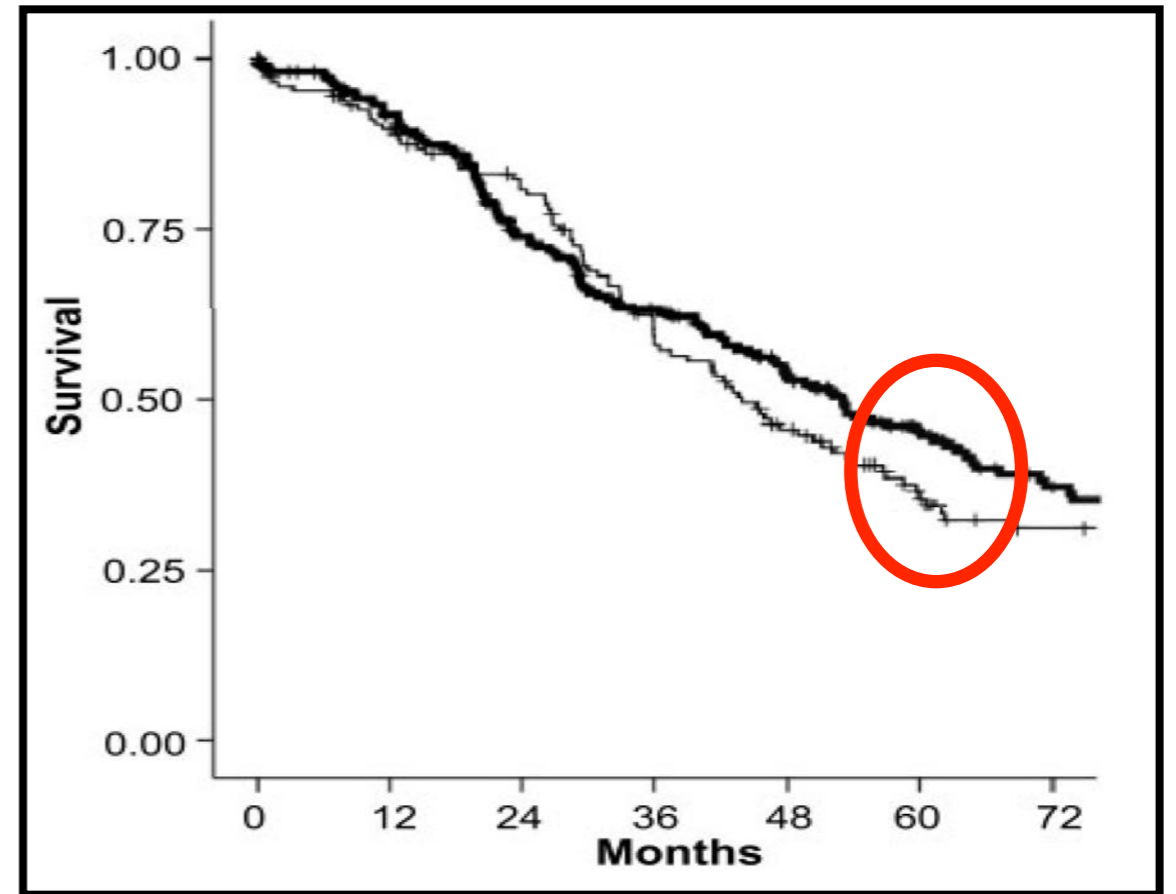
(Stereotactic **ablative** radiotherapy: **SABR**)



# Overview

- SBRT nel paziente metastatico: razionale
- Evidenza clinica 2012
- Prospettive future

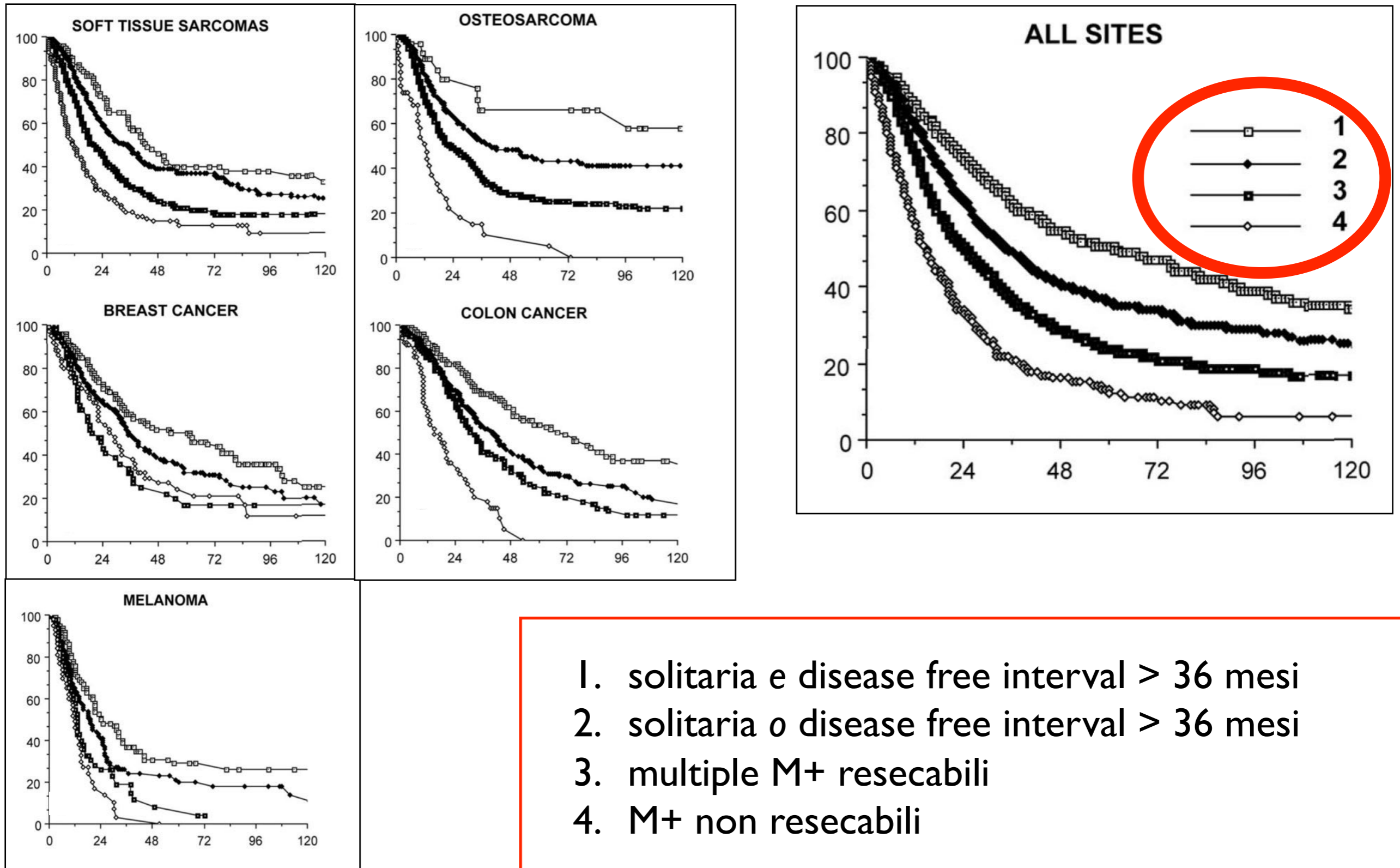
- Metastasi epatiche da ca colon-retto (MSKC 1990 - 1996)
  - n: 372
  - < 3 mets
  - diametro max 5 cm
  - no CT adiuvante



OS 5 aa:

- metastasi solitaria: 45%
- 2/3 metastasi: 36%

# International registry of lung metastases (n: 5290)

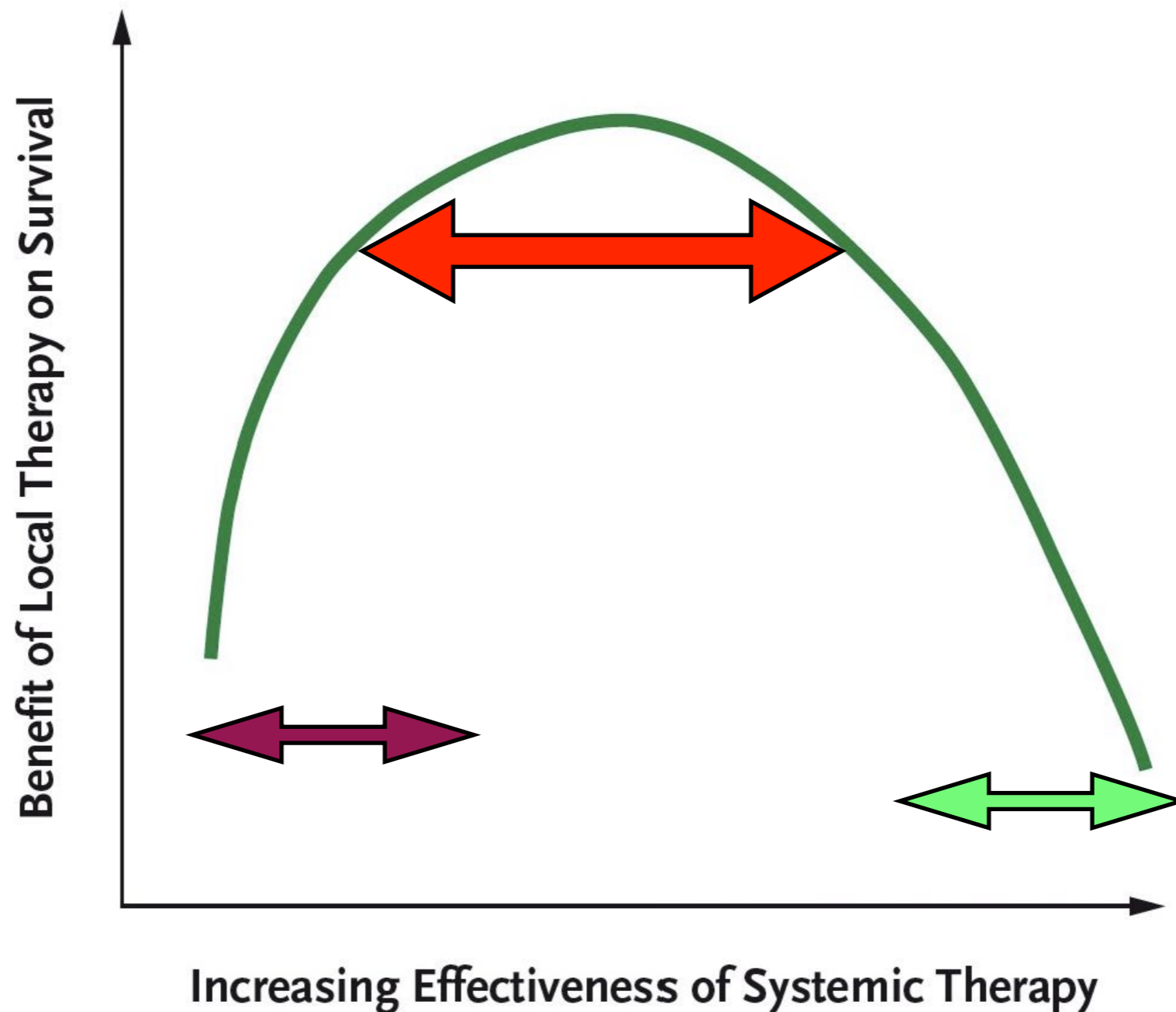




# Metastasectomia: evidenze

- gold standard tra le terapie locali nel paziente metastatico
- selection bias
- **Fattori prognostici favorevoli:**
  - **lungo DFI dopo il trattamento del t primitivo**
  - **n° di metastasi presenti/estensione di malattia**
  - **resezione completa della/e metastasi**
  - **istotipo**
  - **performance status**

# Terapia sistemica e terapia locale nel pz metastatico: razionale



# SBRT nel pz metastatico: razionale

Imaging - biomarkers	↑ capacità diagnostica
Terapia sistemica	controllo della malattia microscopica
Terapia locale	ampio indice terapeutico
Terapia multimodale	terapia sistemica + locale: effetto non detrimental

➡ intento *potenzialmente* curativo?

# SBRT nel pz metastatico: razionale

- **consolidamento**
  - prolungamento del progression-free interval dopo CT
- “**debulking**”
  - cellule tumorali residue più chemiosensibili (Norton-Simon hypothesis)
- “**oligometastasi**”
  - malattia con precoce/limitata capacità metastatica?

*Josef EB et al, J Clin Oncol 2009*

*Fisher B et al, J Clin Oncol 2010*

# Overview

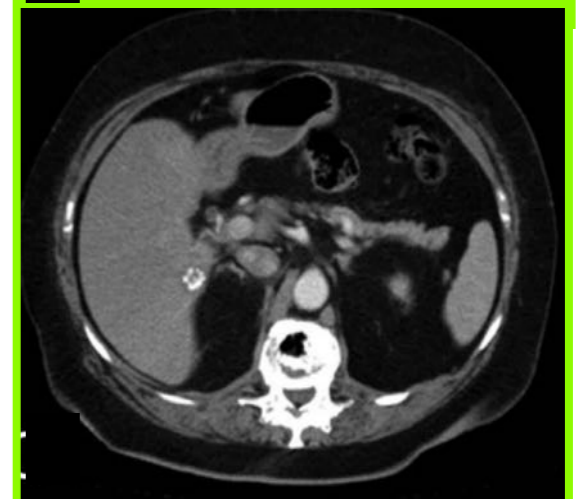
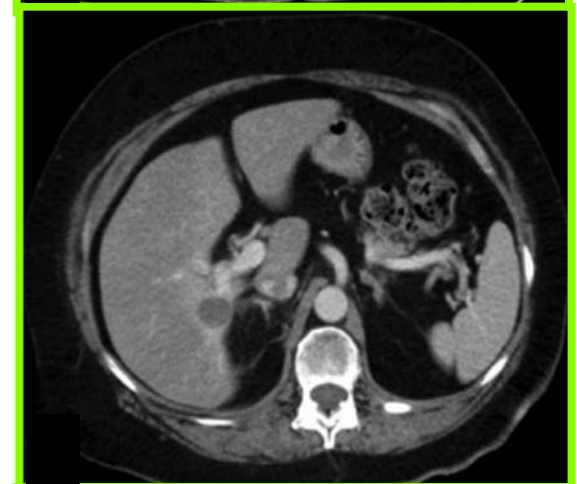
- SBRT nel paziente metastatico: razionale
- Evidenza clinica 2012
- Prospettive future

# SBRT: analisi dell'evidenza

- Numero limitato di trials prospettici
  - nessuno di fase III; limitati dati per singola patologia
- Eterogeneità significativa
  - selezione dei pazienti
  - dimensione/posizione del target
  - dose totale/frazione; parametri dosimetrici adottati
- Endpoints valutabili
  - safety
  - controllo locale (LC)
  - DFS? OS?

# SBRT: metastasi epatiche

- **Trattamento ad elevata complessità**
  - definizione del target/image guidance
  - gestione organ motion
- **Tossicità epatica RT-indotta: inevitabile?**
  - “critical volume model”: almeno 700 cc fegato sano devono ricevere  $< 15$  Gy



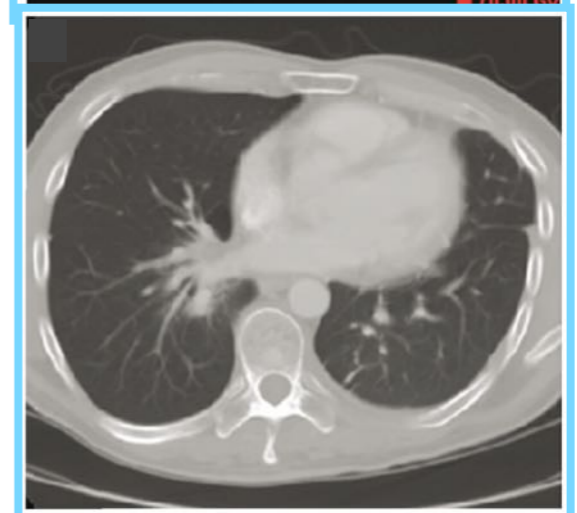
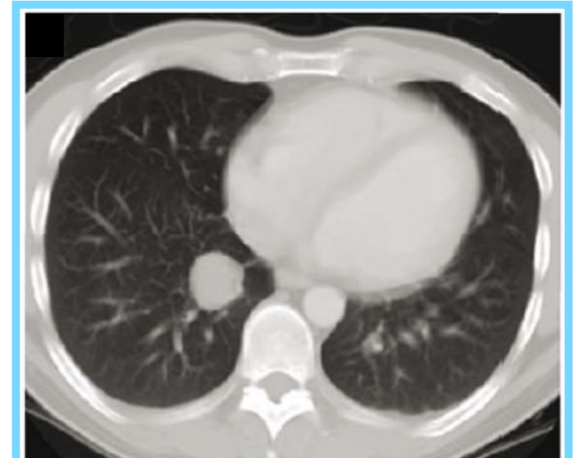
Studio	Dose SBRT	Tossicità $\geq$ G3	LC	OS
Lee 2009 <b>FASE I</b> (n: 68)	27-60 Gy (6 fx; dose individualizzata)	10%	12 mesi: 71%	/
Goodman 2010 <b>FASE I</b> (n: 26)	18-30 Gy (1 fx)	0%	12 mesi: 77%	/
Rule 2011 <b>FASE I</b> (n: 26)	30-60 Gy (5 fx)	0%	24 mesi (60 Gy): 100%	/
Herfarth 2004 <b>FASE I/II</b> (n: 35)	14-26 Gy (1 fx)	0%	18 mesi: 67%	12 mesi: 72%
M.Romero 2006 <b>FASE I/II</b> (n: 17)	30-37.5 Gy (3 fx)	11%	24 mesi: 82%	24 mesi: 62%
Hoyer 2006 <b>FASE II</b> (n: 44) <b>CRC</b>	45 Gy (3 fx)	7%	24 mesi: 79%	36 mesi: 22%
Rusthoven 2009 <b>FASE I/II</b> (n: 47)	36-60 Gy (3 fx)	2%	24 mesi: 92%	24 mesi: 30%

- Tossicità  $\geq$  G3: < 10% (no RILD)
- Controllo locale 1 anno: 70-100%  
2 anni: 60-90%



# SBRT: metastasi polmonari

- SBRT in early stage NSCLC: paradigma d'efficacia
  - RTOG 0236: primo studio cooperativo con SBRT in USA
  - 35 studi pubblicati 2002-2010
  - metastasi polmonari: dati eterogenei
- Planning e delivery SBRT
  - favorevoli caratteristiche morfologiche e radiobiologiche

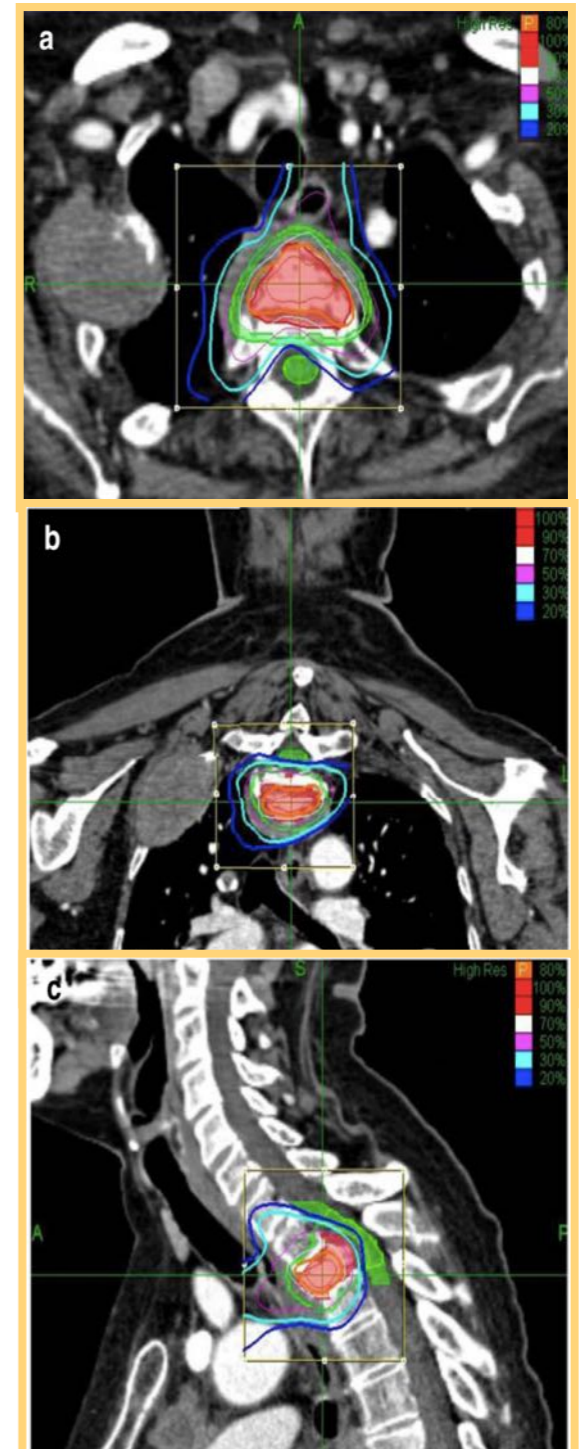


Studio	Dose SBRT	Tossicità ≥ G3	LC	OS
Okunieff 2006 Retrospettivo (n: 125)	50 Gy (10 fx)	2%	36 mesi: 91%	/
Onimaru 2003 <b>FASE I</b> (n: 26)	48-60 Gy (8 fx)	5% 1 pz G5 (necrosi esofago)	36 mesi: 70% - 100% (48-60 Gy)	/
Wulf 2004 <b>FASE I</b> (n: 41)	12-26 Gy (1 fx)	0%	12 mesi: 80%	/
Min Yoon 2006 <b>FASE I</b> (n: 53)	30-48 Gy (3-4 fx)	0%	12 mesi: 77%	/
Hof 2007 <b>FASE I</b> (n: 61)	12-26 Gy (1 fx)	5%	24 mesi: 73%	/
Rusthoven 2009 <b>FASE I/II</b> (n: 38)	36-60 Gy (3 fx)	8%	24 mesi: 96%	24 mesi: 39%

- Tossicità  $\geq$  G3:  $<$  10% (evitare  $\leq$  3 fx per lesioni centrali)
- Controllo locale 1 anno: 80-100%  
2 anni: 70-90%

# SBRT: metastasi ossee (vertebrali)

- Potenzialità SBRT
  - risparmio di dose al midollo spinale e dose biologicamente efficace al target
    - ➔ ritrattamento lesioni progredite dopo RT convenzionale
    - ➔ maggior controllo antalgico?
  - controllo locale a lungo termine
    - ➔ impatto “curativo” in pazienti con metastasi unica/malattia metastatica limitata?
    - ➔ possibile applicazione per tumori radioresistenti?



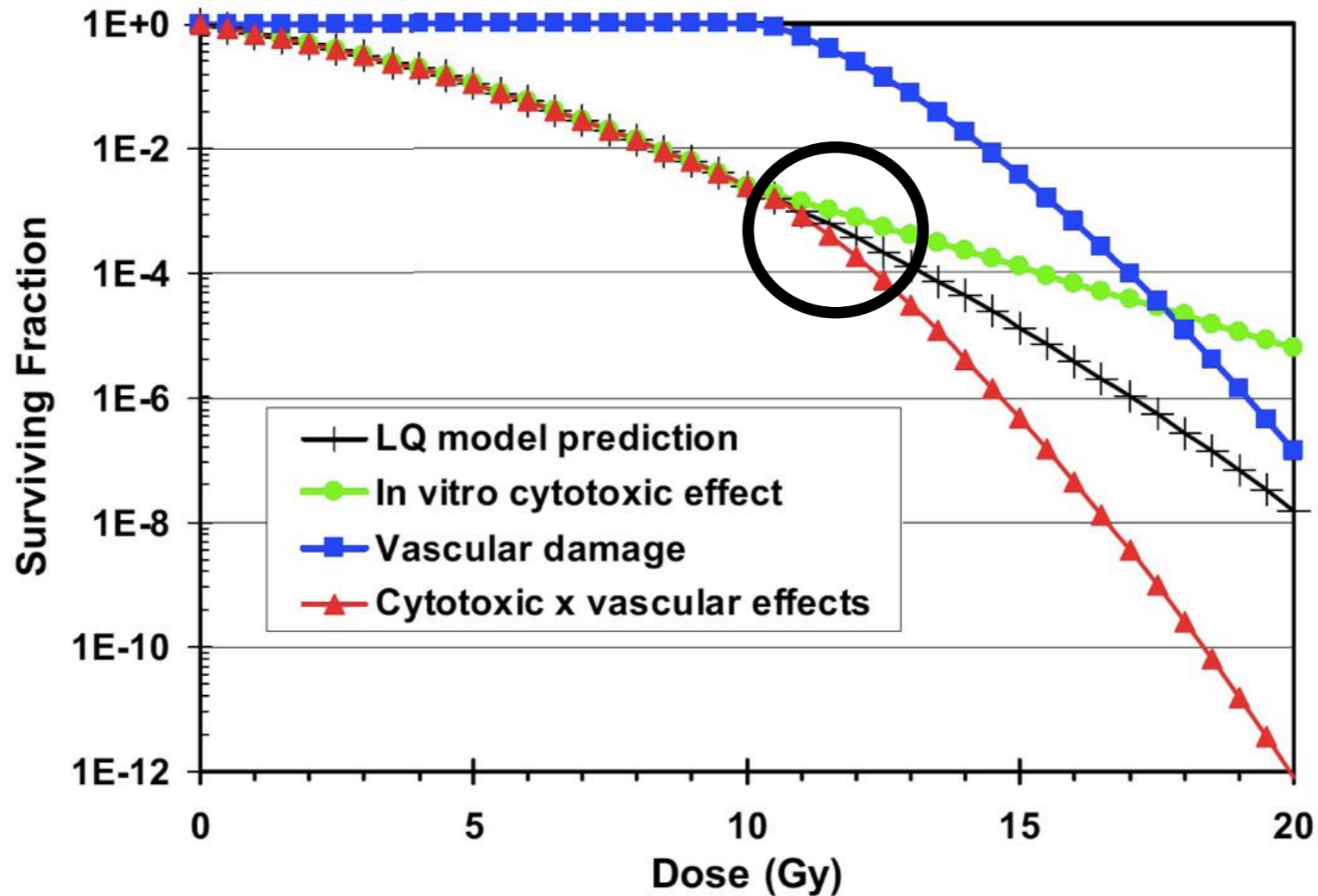
Studio	Dose SBRT	Tossicità $\geq$ G3	LC	OS
Chang 2004 <b>FASE I</b> (n: 26)	30 Gy (5 fx)	0%	/	/
Yamada 2008 Retrospettivo (n: 103)	18-24 Gy (1 fx)	0%	15 mesi: 90%	/
Mayo Clinic 2012 Retrospettivo (n: 66)	24 Gy (3 fx)	3%	12 mesi: 83%	/
Garg 2012 <b>FASE I/II</b> (n: 61)	16-24 Gy (1 fx)	3%	18 mesi: 88%	18 mesi: 64%
Wang 2012 <b>FASE I/II</b> (n: 149)	27-30 Gy (3 fx)	8% (no tox midollare)	24 mesi: 72%	12 mesi: 68%

- Tossicità  $\geq$  G3: < 10%
- Controllo locale 1 anno: > 80%
- effetto dose-risposta: > 22 Gy (fx singola)

# Overview

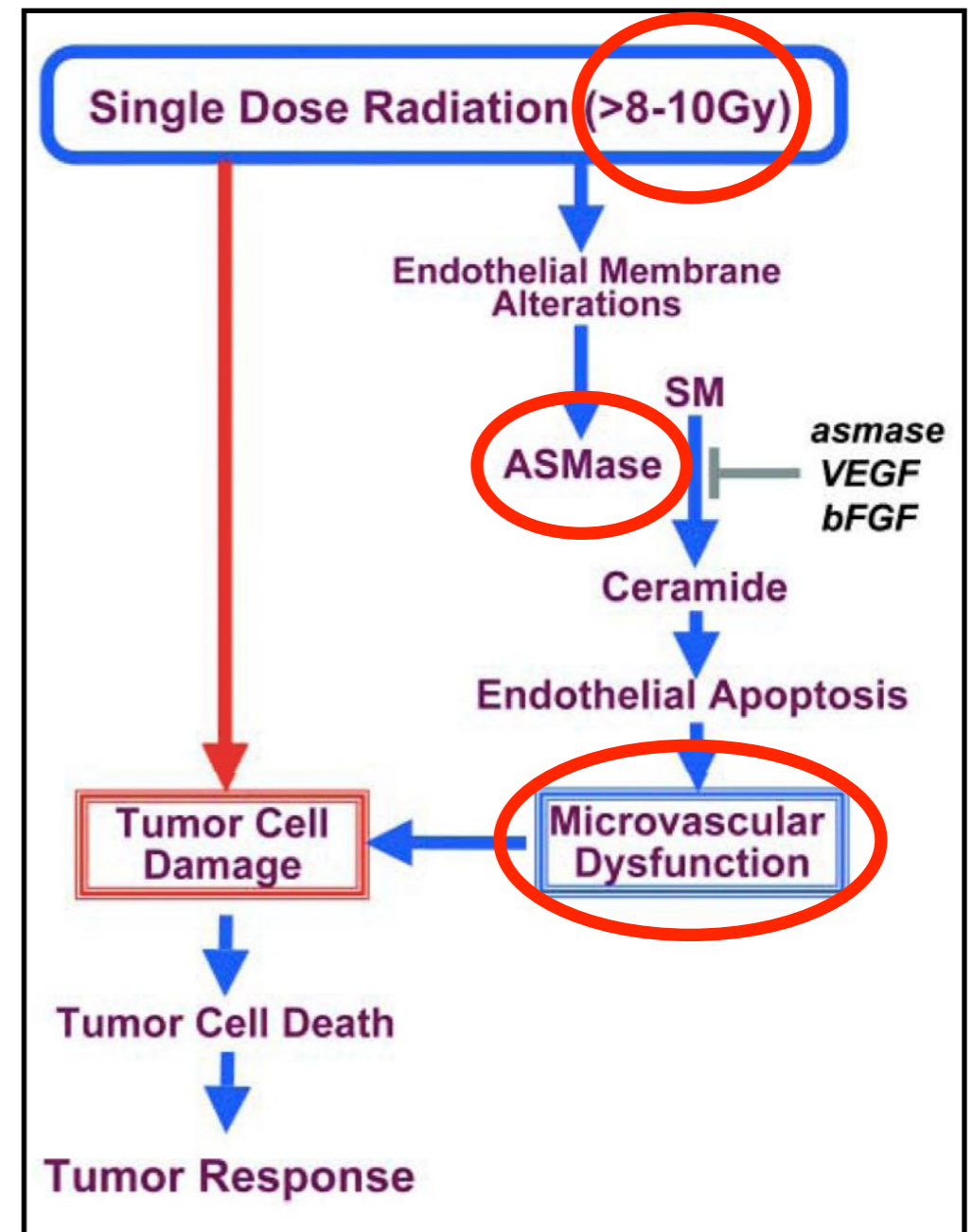
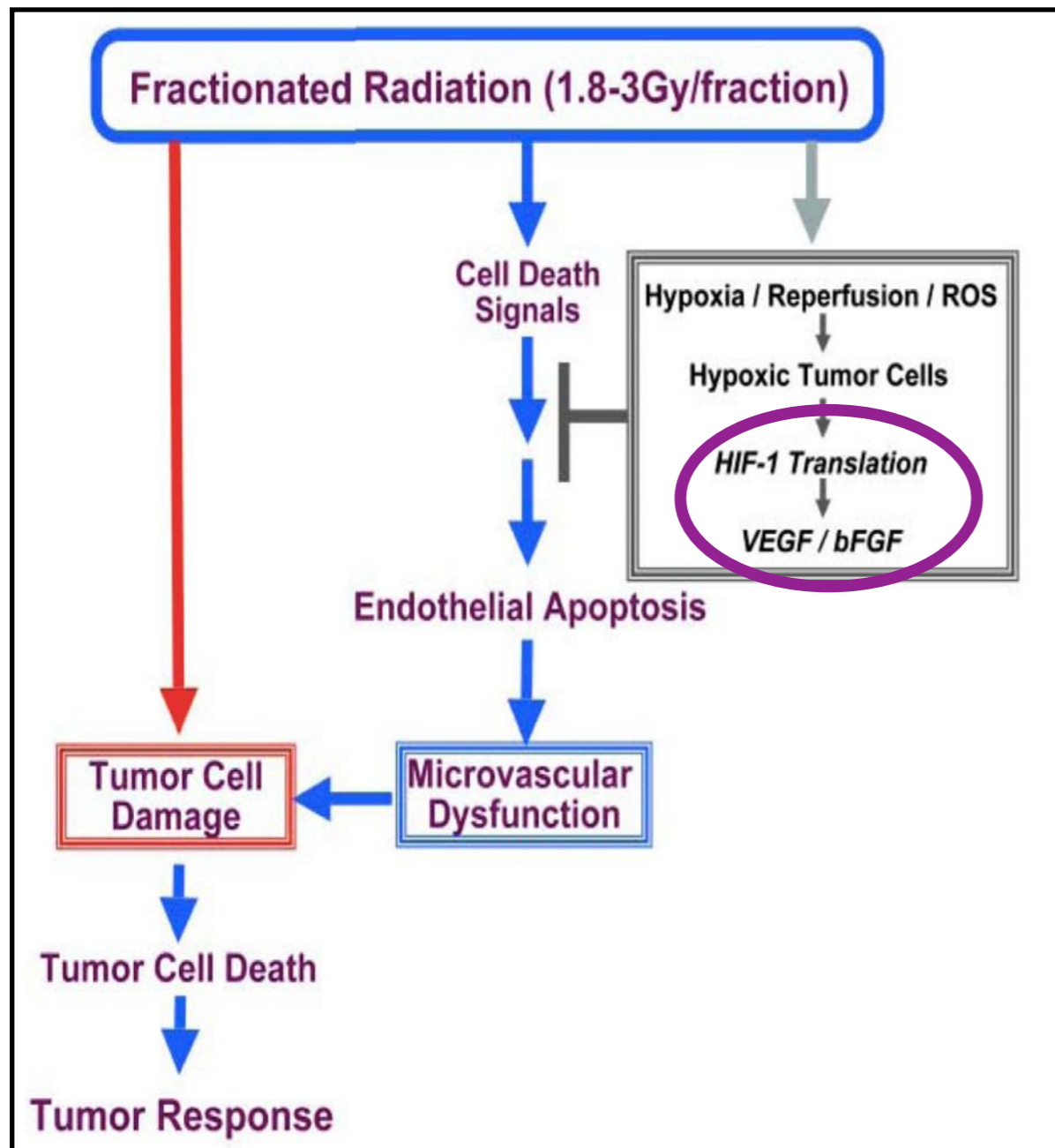
- SBRT nel paziente metastatico: razionale
- Evidenza clinica 2012
- Prospettive future

# SBRT: meccanismo d'azione

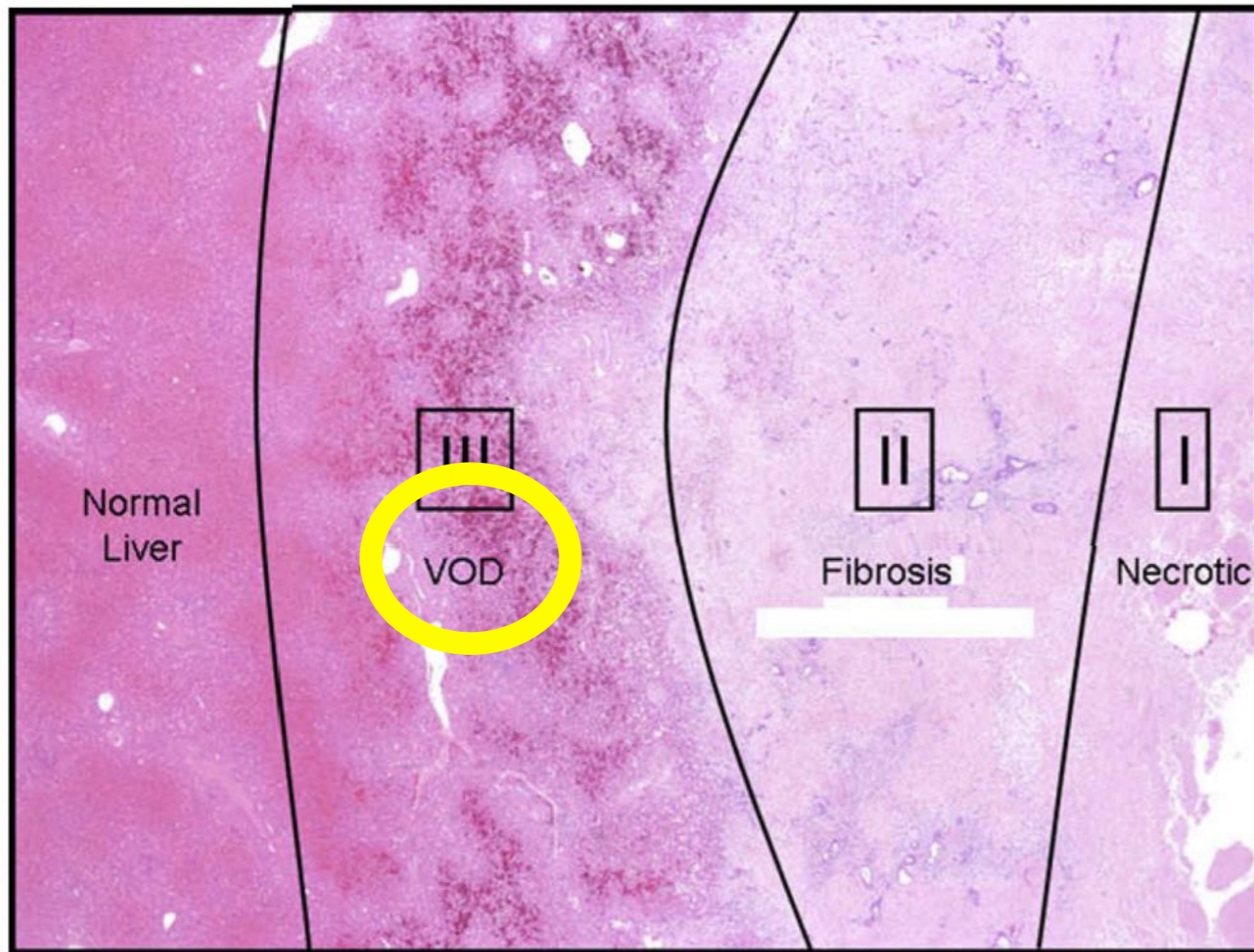


Modello lineare - quadratico (LQ):  
applicabile ad alte dosi per frazione (>8 Gy)?

# SBRT: danno vascolare/stromale

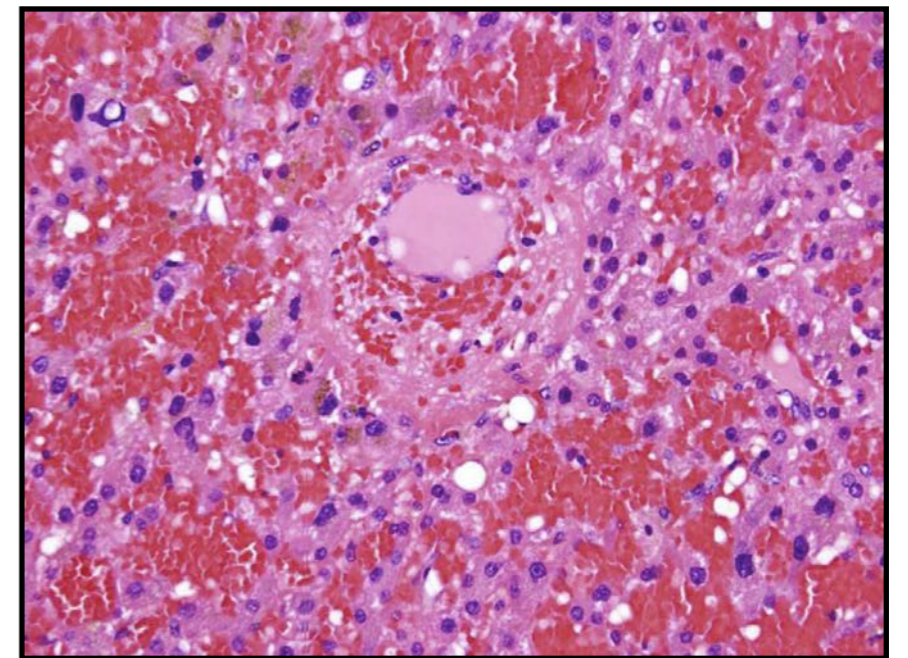


# SBRT: danno vascolare/stromale



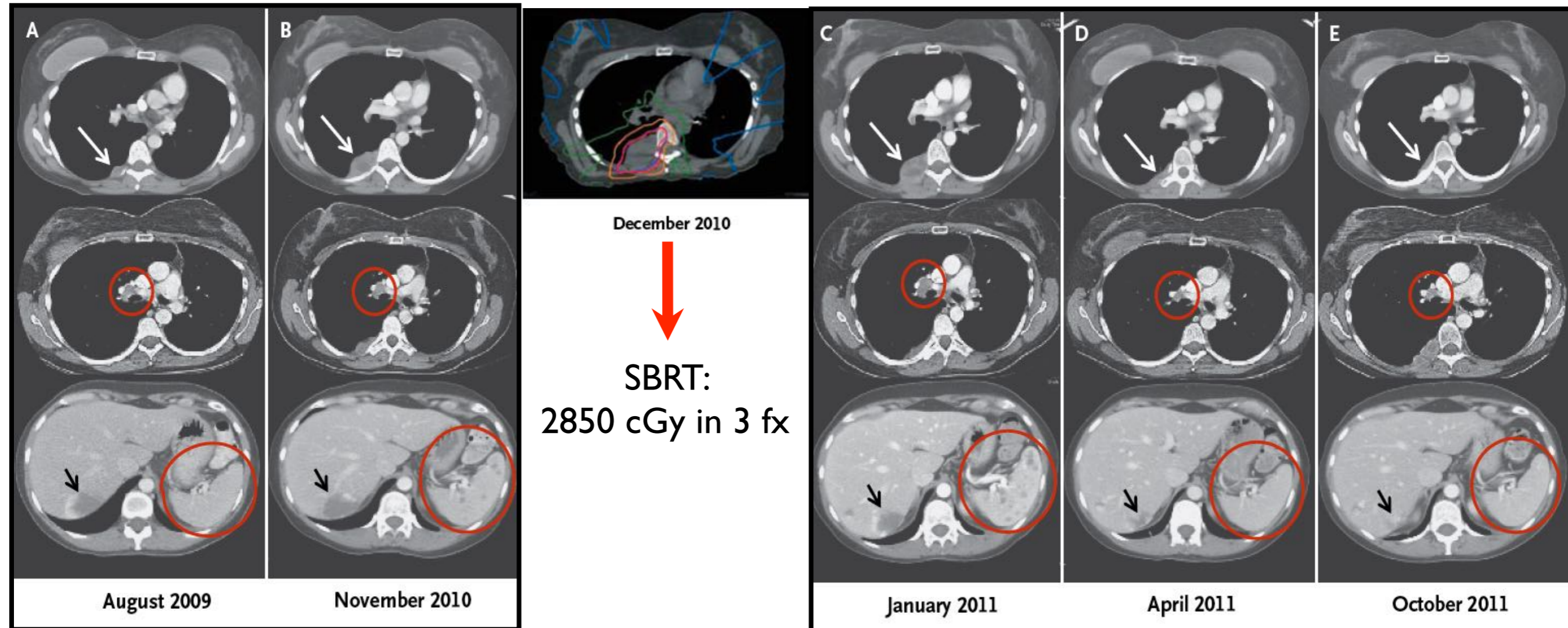
Zones of reaction after SBRT

Focal VOD =  
veno-occlusive disease





# SBRT: immuno-modulazione



- SBRT:
  - può favorire la presentazione antigenica nello stroma tumorale
  - può favorire la risposta linfocitaria T vs le cellule tumorali

# SBRT: ongoing trials

Patologia	Studio			Endpoint	Accrual
Metastasi epatiche (colon-retto)	RAS trial	Fase III	RFA vs SBRT	Local PFS (3 aa)	n: 300
Metastasi vertebrali	RTOG 0631	Fase II/III	SBRT vs CRT	Pain control	n: 283
Melanoma (oligometastasi)	NCT01565837	Fase II	Iplimumab + SBRT	OS 1 aa Safety	n: 50
Metastasi epatiche	SLIM trial	Fase I/II	Sorafenib + SBRT	MTD Tossicità acuta	n: 44
Melanoma (oligometastasi)	Radvax	Fase I/II	SBRT (dose esc) + Iplimumab	MTD Tossicità acuta	n: 40
Metastasi epatiche (colon-retto)	SBRT-Avastin	Fase II	SBRT + Bevacizumab	Tumor perfusion	n: 10

# Targeted radiotherapy: conclusioni #1

- Pazienti selezionati: possibile sinergia terapie sistemiche e terapie locali
- Targeted radiotherapy: efficacia ablativa
- Targeted radiotherapy: ampio indice terapeutico

# Targeted radiotherapy: conclusioni #2

- ↓ eterogeneità tecniche SBRT e dosi
- ↓ eterogeneità selezione pazienti
- Translational research
- Integrazione con terapie sistemiche

