



AIRO



Assessorato alle
Politiche della Salute
Regione Puglia



Provincia
di Taranto



Comune
di Taranto



Ordine dei Medici
di Taranto

10 anni di Radioterapia a Taranto

Presidente: Giovanni Silvano



*Taranto, 15 dicembre 2012
Hotel Mercure Delfino*

L'INTEGRAZIONE DI RADIOCHEMIOTERAPIA *ESPERIENZA DI DIECI ANNI*

Grazia Lazzari

**Radioterapia Oncologica
P.O. S. G. Moscati**

Taranto

DANNO TUMORALE



Condizionato da 3 fattori :

- 💣 **Radiosensibilità intrinseca** del tumore
- 💣 **Frazionamento della dose** adeguato
- 💣 **Impiego di farmaci** in grado di amplificare il danno radioindotto (*radiosensibilizzanti*)

RADIOSENSIBILITA' intrinseca

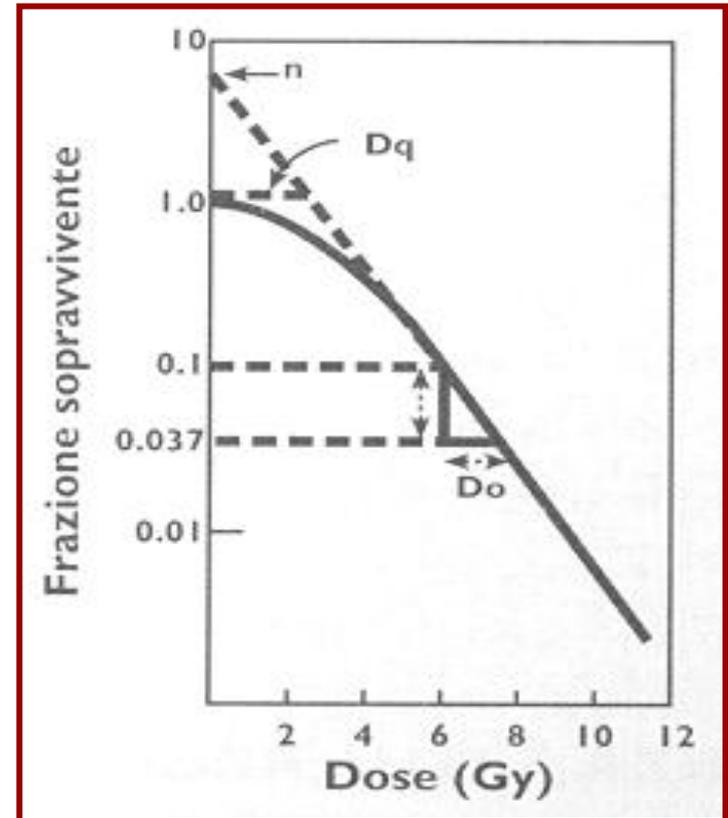


risposta cellulare al *danno indotto* dalla esposizione alla radiazione e dipende:

- 💣 PERCENTUALE di cellule capaci di riprodursi (*n. di cellule staminali*)
- 💣 DIFFERENZIAZIONE morfologica e funzionale delle stesse (*ciclo cellulare, angiogenesi*)

RADIOSENSIBILITA'

- ☛ è espressa dalla curva dose-risposta (l'effetto letale in funzione della dose)
- ☛ indica la percentuale di cellule sopravvivenenti a diverse dosi di radiazioni ionizzanti





CICLO CELLULARE e RT

Le fasi del ciclo mitotico hanno una diversa radiosensibilità



Le fasi G1 e M sono le fasi di maggiore radiosensibilità

RADIOSENSIBILIZZANTI



Sono **prodotti chimici o farmaci** in grado di aumentare la sensibilità delle cellule tumorali alla radioterapia interagendo con i meccanismi del danno radioindotto

I **chemioterapici** sono in grado di fissare il danno radioindotto con azione sinergica superadditiva (*radiosensibilizzanti*) o additiva (*radiopotenzianti*) alla RT

RADIOCHEMIOTERAPIA

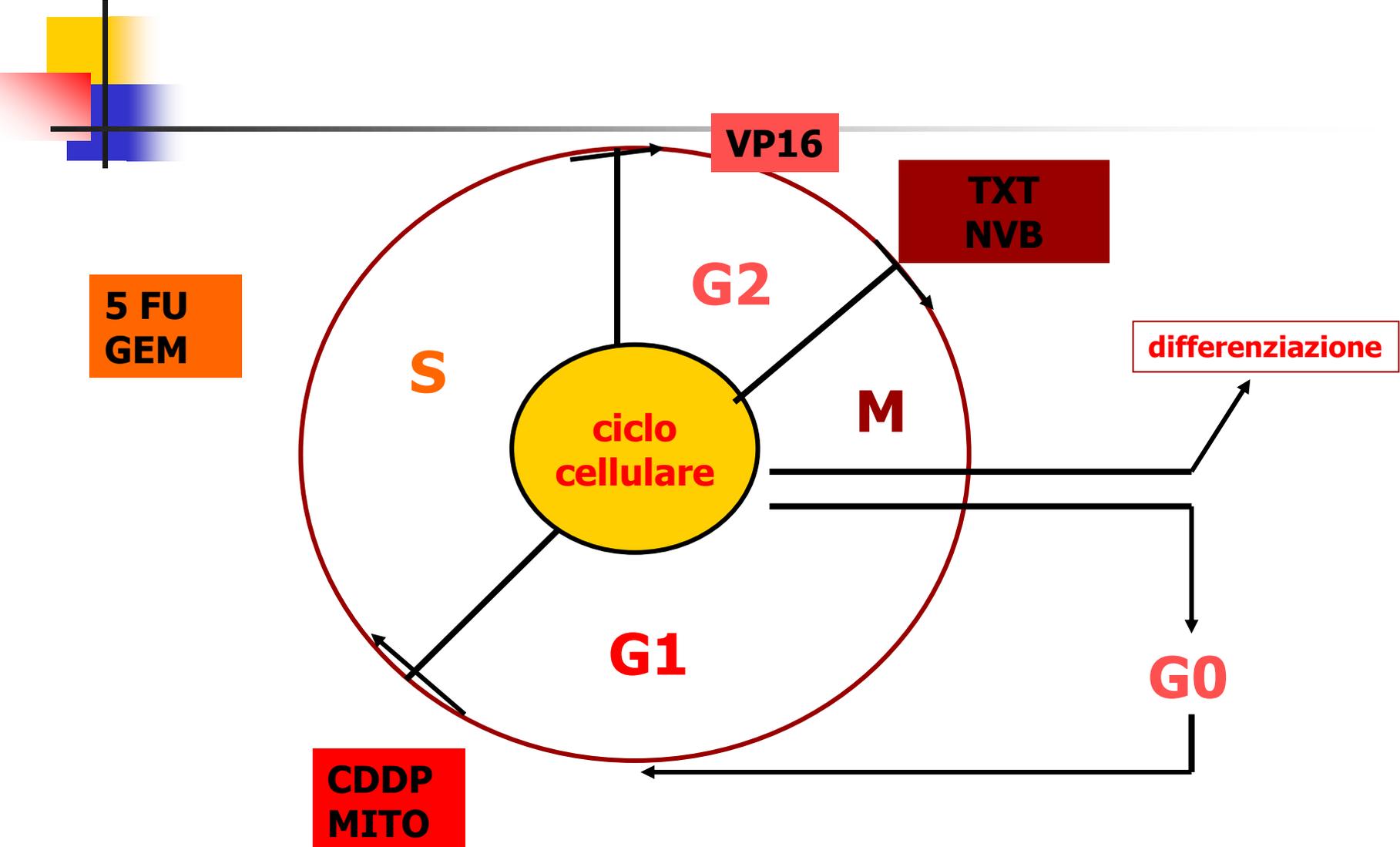
interazioni dirette biochimiche e molecolari

- 💣 inibizione del recupero del danno subletale
- 💣 inibizione del ripopolamento
- 💣 aumento sensibilità delle cellule ipossiche
- 💣 sincronizzazione delle cellule in fasi del ciclo cellulare più sensibili alle RI



modificazione della pendenza nelle curve
dose-risposta

CICLO CELLULARE E CHEMIOTERAPICI



CLASSI E CICLO



- 💣 **Farmaci ciclo non specifici** (classe I)

agiscono indipendentemente dalla presenza di cellule in ciclo con un effetto letale anche su cellule G0

- 💣 **Farmaci ciclo specifici**

agiscono su cellule in proliferazione

fase specifici (classe II)

fase non specifici (classe III)

CLASSIFICAZIONE





Fase Non Specifici

alchilanti (temozolomide), platino e derivati (oxaliplatino)

antibiotici (antracicline, mitomicina)



Fase Specifici

antimetaboliti (5-Fu, gemcitabina)

epipodofillotossine (etoposide), alcaloidi

vinca (vinorelbina), taxani (docetaxel, paclitaxel)

Platino e derivati: fase non specifici

- 🧨 inibizione del recupero del danno subletale e potenzialmente letale
- 🧨 incremento di radicali liberi intracellulari
- 🧨 iperfrazionamento e somministrazione settimanale a basse dosi, periodica a dosi più elevate
- 🧨 attività antitumorale maggiore in infusione continua, efficacia in fase G1

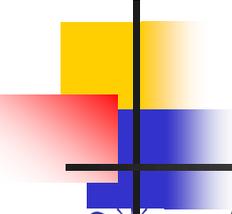
Mitomicina: fase non specifico

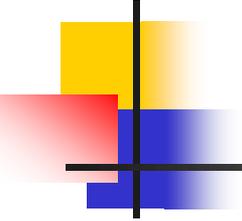
- 💣 agisce in prevalenza su cellule ipossiche in fase G1-S
- 💣 azione supra-additiva se somministrata da 15 min a 24 ore prima della RT
- 💣 azione additiva se somministrata dopo RT
- 💣 indice terapeutico ottimale per $>$ la sensibilità delle cellule tumorali ipossiche alla RT

5-Fluorouracile: fase S specifico

- 💣 effetto radiosensibilizzante noto da > 30 aa
- 💣 in combinazione con RT riduce il riparo delle rotture del DNA
- 💣 massima efficacia se RT precede da 5 min a 8 ore il 5Fu
- 💣 efficacia su cellule esposte in modo continuo > 8 ore dopo esposizione a RT

Inibitori del fuso fase M specifico

- 
- 💣 Alcaloidi Vinca (**vinorelbina**) : blocca la polimerizzazione dei microtubuli del fuso mitotico inibendo la duplicazione cellulare in fase G2-M
 - 💣 Taxani (**taxolo-taxotere**) : inibiscono la depolimerizzazione e la stabilizzazione dei microtubuli bloccando e sincronizzando le cellule in fase G2/M



Gemcitabina

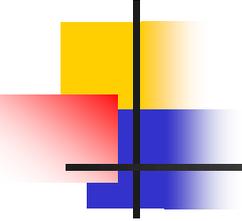
fase S specifico

- Più efficace del 5FU nel ca. pancreas avanzato in 2 studi fase II *(JCO 1997, 15: 2403 / Ann. Oncol.1996,7:347)*
 - clinical benefit 24% vs 5%
 - risposte obiettive 5% vs 0%
 - sopravvivenza 1 anno 18% vs 2%
- Attività di radiosensibilizzatore
 - inibizione riparazione DNA
 - enhancement ratio 1.7
 - persistenza effetto per 24-48 hr

Epipodofillotossine: fase S-G2 specifici

-  inibitori delle topoisomerasi II (etoposide): fissano il danno della doppia elica con un effetto letale con **formazione di double-strand-breaks**

Morte per apoptosi



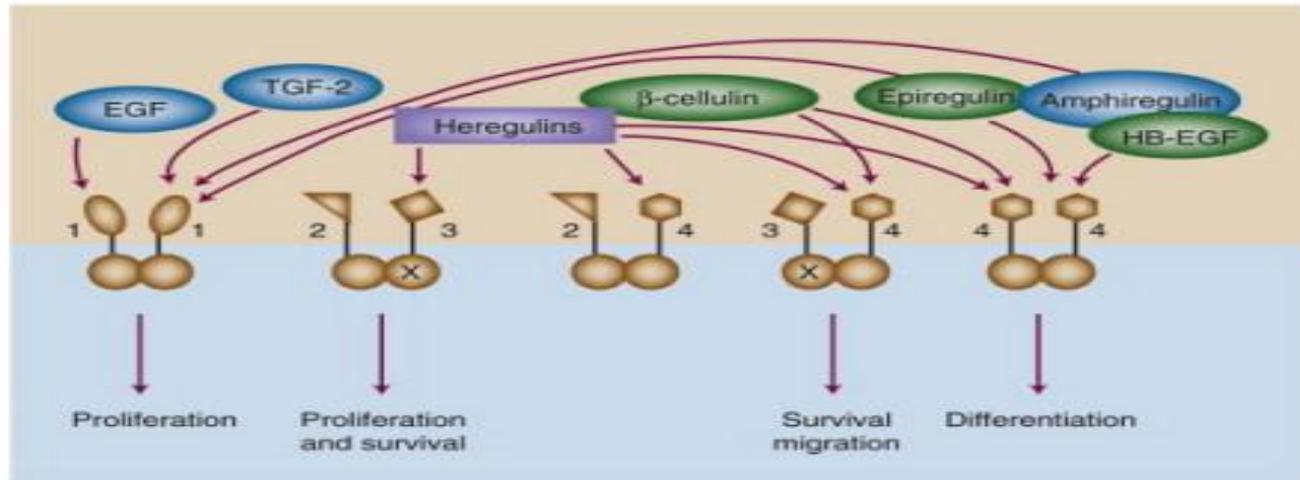
APOPTOSI = morte programmata della cellula che è legata a meccanismi intrinseci

Nuovi farmaci + RT fungono come **induttori della apoptosi cellulare** per blocco di meccanismi recettoriali ed enzimatici

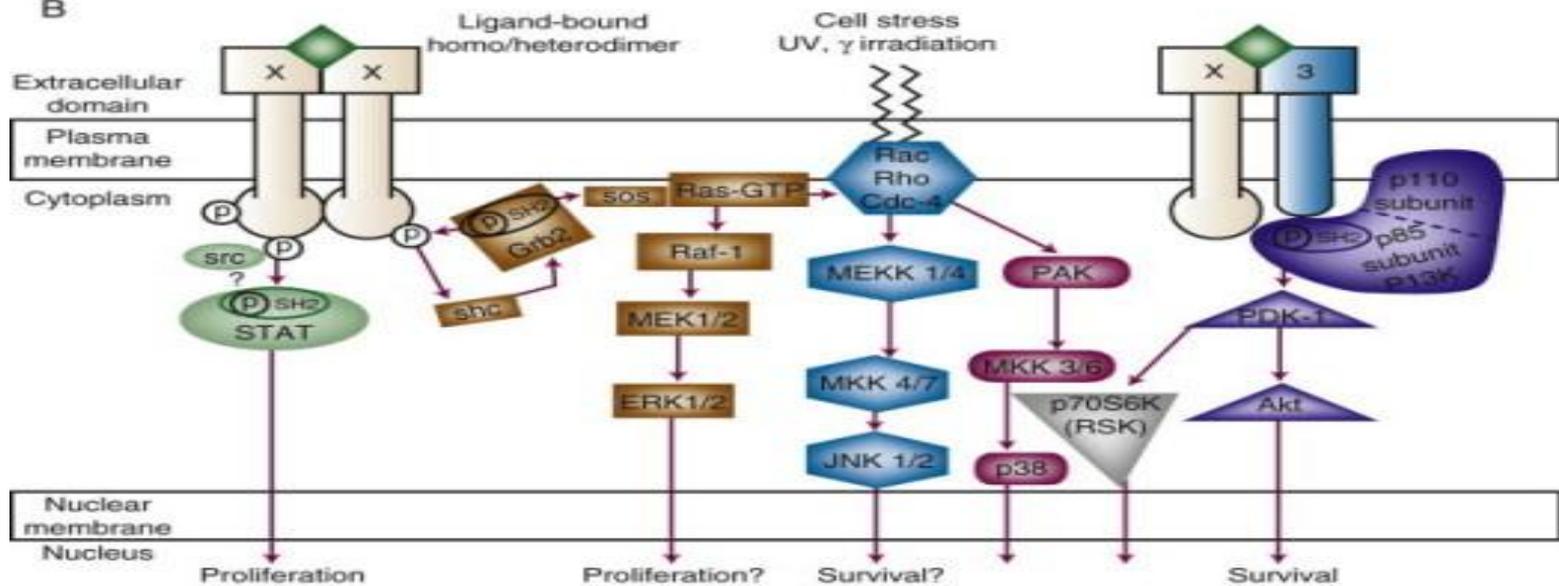
inibitori EGFR, sostanze antiormonali (LHRH analoghi)

RECETTORI E KINASI

A



B



Cetuximab: (C225)



anticorpo monoclonale anti-EGFR



compete con EGF e TGF α per il legame con EGFR inducendo:

- inibizione crescita tumorale
- induzione dell'apoptosi
- inibizione di VEGF (angiogenesi)
- attivazione citotossicità cellulo-mediata

RT da sola e con radiosensibilizzanti



Tipo di neoplasia

OS a 5 aa%
RT da sola

OS LC
RT + RS

| | | | |
|--|--------------|----------|----------|
| ■ ORL (T3 –T4, N+) | 20-60 | + | + |
| ■ Utero: collo (stadio II-III) | 60-70 | + | + |
| ■ Polmone l.avanzato/esofago | 10-15 | + | + |
| ■ Ano (stadio II-III) | 50-60 | + | + |
| ■ SNC (glioblastoma) | 0-8 | + | + |
| ■ Vescica (stadio II-III) | 20-30 | = | + |
| ■ Stomaco/pancreas | 10-30 | + | + |
| ■ Retto (pre e post-operatoria) | 60-70 | = | + |



LA NOSTRA ESPERIENZA

☹ 2002-2005

Pochi casi (30 pz) cogestiti con i colleghi della OM (eccetto i glioblastomi)

Problemi di ottimizzazione del timing di integrazione RT-CT

Gestione non univoca della tossicità, terapie di supporto, controlli ematochimici e strumentali, impianto del CVC



DH INTEGRATO

- ☺ Gestione unica dell'oncologo radioterapista in struttura del DH integrato e CARTELLA UNICA
- ☺ Visita , valutazione esami e prescrizione dei dosaggi di chemioterapia
- ☺ Programmazione impianto CVC e vari esami strumentali (RX, eco, TAC etc)
- ☺ Somministrazione del chemioterapico con timing appropriato (prima e/o dopo la RT)
- ☺ Terapia di supporto e gestione tossicità acuta



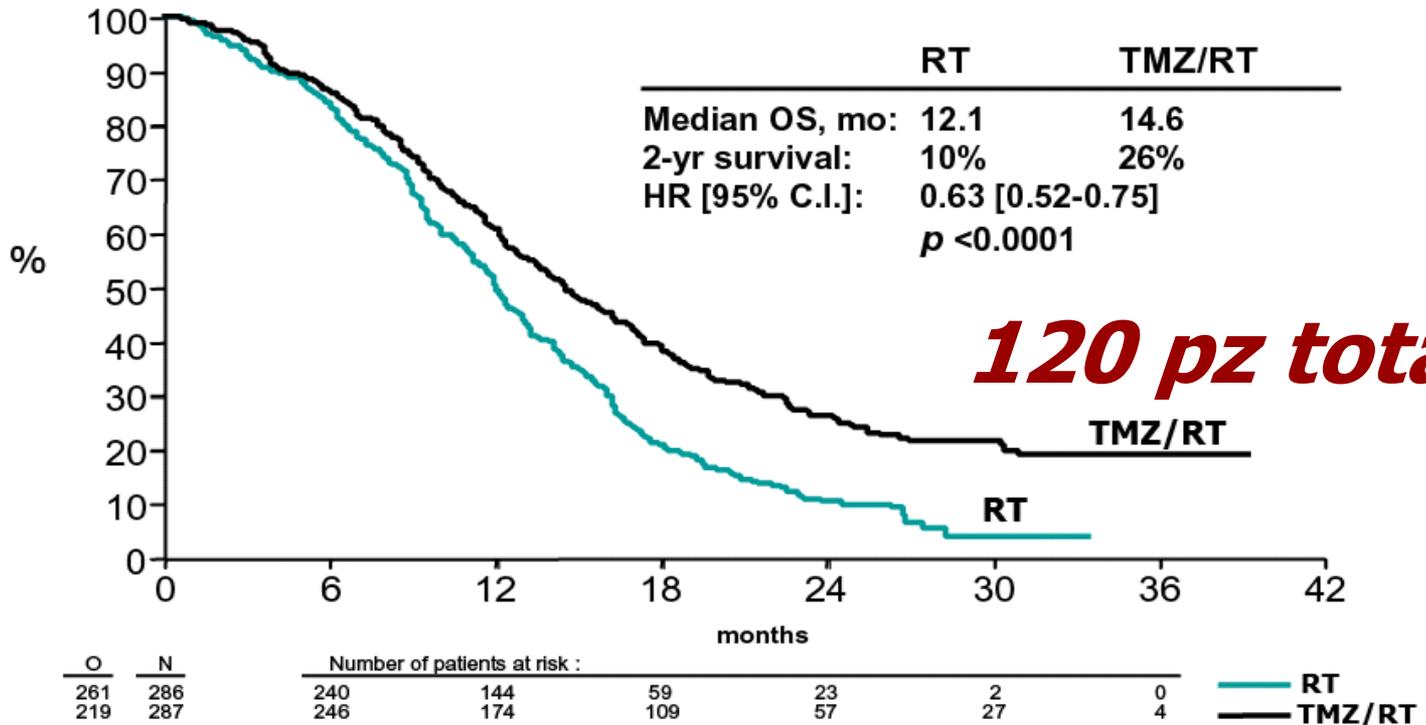
I CASI

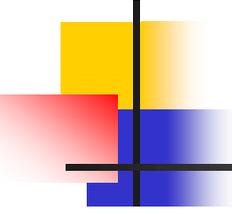
- ☹ 520 pazienti trattati dall'aprile 2005 x CT ev
- ☹ Media di 65 pz /anno
- ☹ Riduzione nel 2011-12 (30 pz) per l'introduzione della capecitabina nella patologia del retto
- ☹ I pz con glioblastoma sono stati 120 in totale (15 pz/anno in media)

Glioblastoma: RT *vs* RT+TMZ

Stupp, ASCO 2004

EORTC Phase III Trial Overall Survival





Encefalo

Induzione 200 mg/m² d 1-5 2 cicli ogni 28 gg

Conc RT 75 mg/m² d 1-42

Mantenimento 200 mg/m²/d 1-5 ogni 28 gg
fino a progressione

- Progressione : **Muphoran 15 pz**
- Induzione 100 mg/m²/sett x 3 settimane
- Split 5 settimane
- Mantenimento 100 mg/m² /21 gg

RADIO-CHEMIOTERAPIA nel NSCLC

stadio III *sequenziale* vs *concomitante*

| Studio | n° pts | anno | schedula | sopravvivenza | |
|---------|--------|-------------|--------------------|---------------|----------|
| | | | | mediana mesi | (anni) % |
| Furuse | 320 | 1999 | seq CT- RT 28+28Gy | 13 | 9 (5) |
| | | | conc CRT 28+28Gy | 17 | 16 |
| RTOG | 610 | 2003 | seq CT- RT | 14,6 | 18 (3) |
| | | | conc CRT | 17,1 | 26 |
| Fournel | 212 | 2005 | seq RT 66Gy - CT | 14,5 | 24 (2) |
| | | | conc CRT 66Gy - CT | 16,3 | 35 ns |

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

STUDIO RANDOMIZZATO di FASE II

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

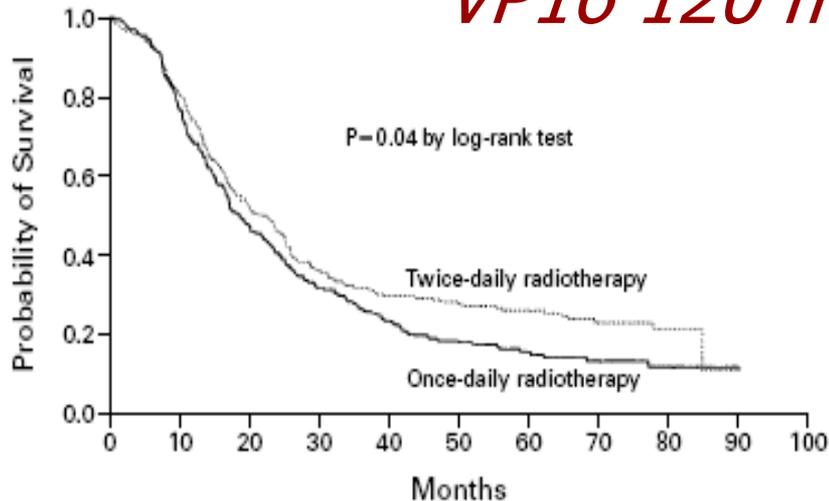
SCLC Limited Disease

INTERGROUP 0096 RCT 45 Gy

random A) 1,8 Gy/fr x 25 gg vs B) 1,5 Gy/fr x 2/die x 15 gg

CDDP 80mg/m² d 1-21

VP16 120 mg/m² d 1-2-3 ogni 21 gg



Turrisi, NEJM, 1999



POLMONE a Taranto

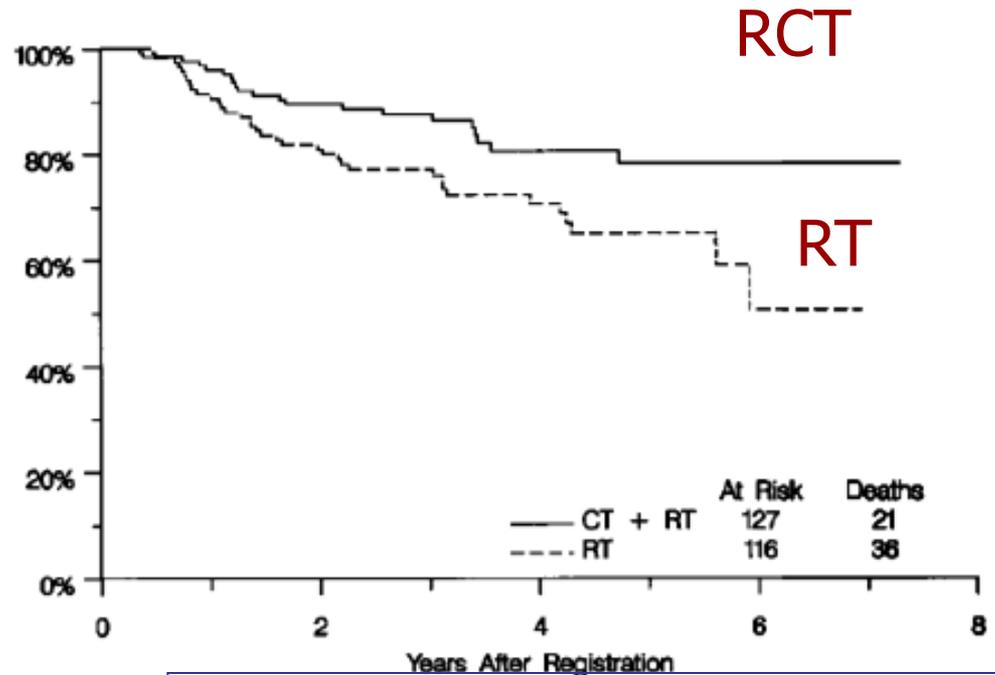
NSCLC 28 pz con schema concomitante

- Schema CDDP/NVB
- Schema vinorelbina os 40 mg/m²/sett (5 pz)
- Schema Taxolo sett (3 pz)
- Schema RTOG (CDDP +VP16) 2 pz

SCLC 18 pz schema Turrisi

2 pz con VP16 in monoterapia

Cervice Uterina RT vs RCT



- postoperative RCT

(CDDP wkly)

- IA2, IB, IIA with

- N+
- positive margin
- parametrial involvement

■ RT vs RTC → OS: 71% vs 81%

Peters JCO, 2000,

Intergroup phase III

CDDP 40 mg/m²/sett = 40 pz

Carbo _AUC 3 - 4 /sett = 1 pz

TXL 30 mg/m²/sett = 1 pz

RETTO: RT *vs* RCT preoperatoria

161 pz (pre/post) 5 Fu 225 mg/m²/die ev ic

| | | RECIDIVE LOCALI % | | RISPOSTA PATOLOGICA % COMPLETA | | % |
|----------------------|--------|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-------------|
| STUDIO | n° paz | RT 45-50 Gy | RT idem + CT 5FU bolo I,V | RT 45-50 Gy | RT idem + CT 5FU bolo I,V | TOX G3 |
| EORTC 22921 * | 1011 | 17,1 | 8,7 | 5,3 | 14 | 2,2 |
| FFCO 9203 ° | 733 | 16,5 | 8,1 | 3,9 | 12,1 | 12,1 |

* Bosset JF et al, NEJM 355: 1114-23, 2006

° Gerard JP et al, JCO 24:4620-25, 2006

STAR

Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial

Carlo Aschele and Maurizio Gallo, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italy; Luca Cionini, Centro Oncologico Europeo, Milan, Italy; Carlo Aschele, Maurizio Gallo, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italy; Luca Cionini, Centro Oncologico Europeo, Milan, Italy

Carlo Aschele, Luca Cionini, Sara Lonardi, Carmine Pinto, Stefano Cordio, Gerardo Rosati, Salvatore Artale, Angiolo Tagliagambe, Giovanni Ambrosini, Paola Rosetti, Andrea Bonetti, Maria Emanuela Negru, Maria Chiara Tronconi, Gabriele Luppi, Giovanni Silvano, Domenico Cristiano Corsi, Anna Maria Bochicchio, Germana Chiauloni, Maurizio Gallo, and Luca Boni

OXA 60 mg/m² /sett

5 Fu 225 mg/m²/die ic ev/sett

15 pz

Capecitabina

Cancer August 15, 2011

Original Article

Randomized Phase 3 Trial Comparing Preoperative and Postoperative Chemoradiotherapy With Capecitabine for Locally Advanced Rectal Cancer

Jin-hong Park, MD¹; Sang Min Yoon, MD, PhD¹; Chang Sik Yu, MD, PhD²; Jong Hoon Kim, MD, PhD¹; Tae Won Kim, MD, PhD²; and Jin Cheon Kim, MD, PhD²

Capecitabina (pre/postoperatoria):

50 pz

825 mg/m²/bi-die/settimanali

Carcinoma anale

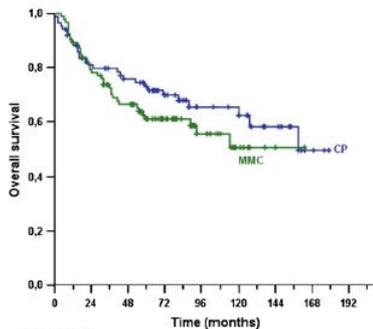


CLINICAL INVESTIGATION

Anal Canal

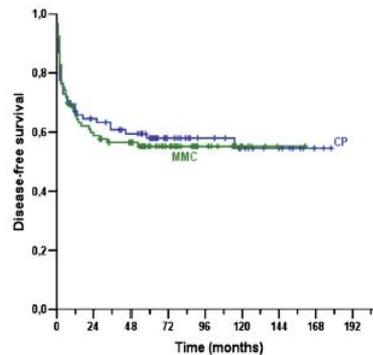
MITOMYCIN-C- OR CISPLATIN-BASED CHEMORADIO THERAPY FOR ANAL CANAL CARCINOMA: LONG-TERM RESULTS

LUIS O. OLIVATTO, M.Sc.,* VÂNIA CABRAL, M.D.,* ARTHUR ROSA, M.D.,† MARCOS BEZERRA, M.D.,†
 ERICK SANTAREM, M.D.,† ANA FASSIZOLI, M.D.,† LEONALDSON CASTRO, Ph.D.,†
 JOSÉ HUMBERTO SIMÕES, M.S.,‡ ISABELE A. SMALL, M.S.,§ AND CARLOS GIL FERREIRA, Ph.D.¶



| Patient at risk | 0 | 24 | 48 | 72 | 96 | 120 | 144 | 168 | 192 |
|-----------------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|
| MMC | 93 | 69 | 51 | 29 | 15 | 5 | 2 | 0 | 0 |
| CP | 86 | 64 | 55 | 37 | 23 | 18 | 9 | 2 | 2 |

Fig. 1. Kaplan-Meier analysis of overall survival. MMC = mitomycin-C; CP = cisplatin.



| Patient at risk | 0 | 24 | 48 | 72 | 96 | 120 | 144 | 168 | 192 |
|-----------------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|
| MMC | 93 | 52 | 40 | 23 | 13 | 5 | 1 | 0 | 0 |
| CP | 86 | 52 | 43 | 26 | 19 | 12 | 7 | 1 | 1 |

Fig. 2. Kaplan-Meier analysis of disease-free survival. MMC = mitomycin-C; CP = cisplatin.

- *MMC + 5FU* 18 pz
- *MMC + 5FU split course* 2 pz
- *CP + 5FU* 4 pz

*MMC 10 mg/m² d 1 + 5Fu 1000 mg/m² ic 1-4
 prima ed ultima settimana*

*CDDP 80 mg/m² d1 + 5 Fu 1000 mg/m² ic 1-4
 prima ed ultima settimana*

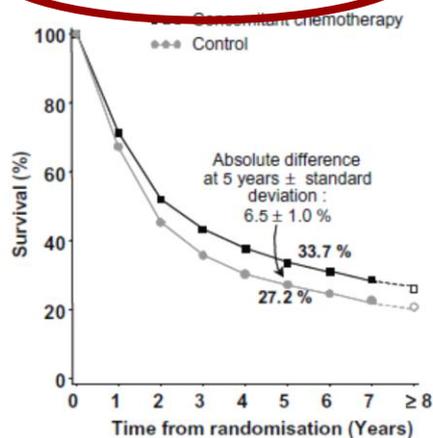
Meta analysis

Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients

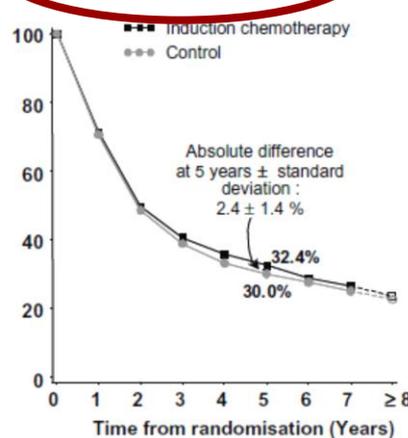
Jean-Pierre Pignon ^{a,*}, Aurélie le Maître ^a, Emilie Maillard ^a, Jean Bourhis ^b, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group ¹

J.P. Pignon et al. / Radiotherapy and Oncology 92 (2009) 1-11

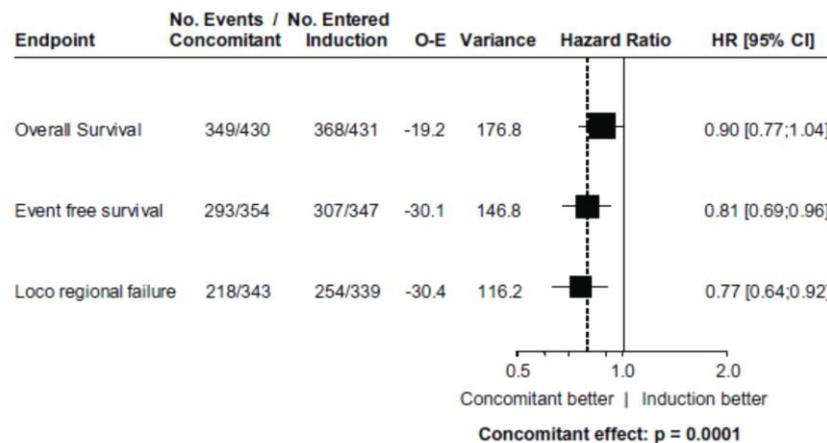
(a) Concomitant chemotherapy.



(b) Induction chemotherapy



(a) Hazard ratio of different endpoints



Death/person-years by period

| | Years 0-2 | Years 3-5 | Years ≥ 6 |
|--------------|-----------|-----------|-----------|
| Control | 2500/6298 | 672/3658 | 217/2487 |
| Chemotherapy | 2187/6647 | 706/4576 | 278/3194 |

Death/person-years by period

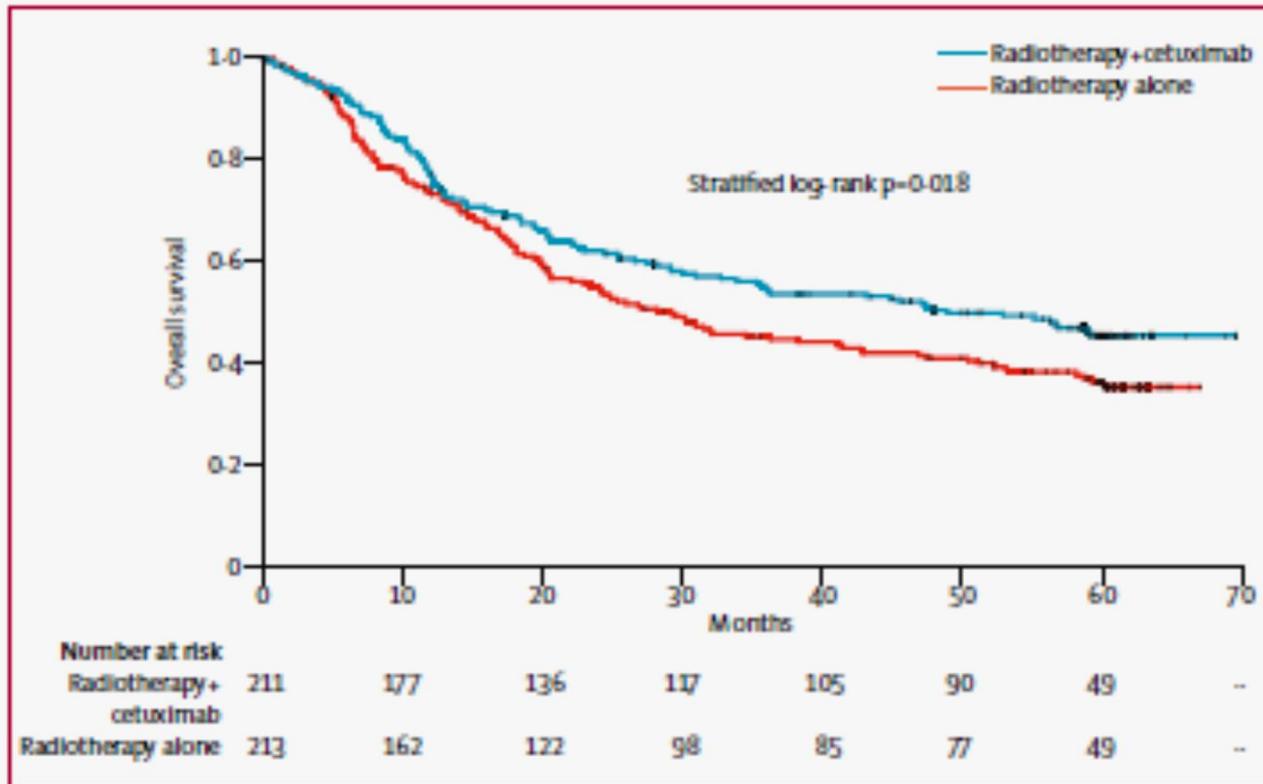
| | Years 0-2 | Years 3-5 | Years ≥ 6 |
|--------------|-----------|-----------|-----------|
| Control | 1283/3535 | 393/2276 | 137/1417 |
| Chemotherapy | 1318/3820 | 392/2608 | 167/1530 |

CDDP 100 mg/m²/d 1.22,43 = 70 pz
CDDP 30 mg/m²/sett ??? = 40 pz

H&N

Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival

James A Bonner, Paul M Harari, Jordi Giralt, Roger B Cohen, Christopher U Jones, Ranjan K Sur, David Raben, Jose Baselga, Sharon A Spencer, Junming Zhu, Hagop Youssoufian, Eric K Rowinsky, K Kian Ang



7 pz

Lancet .Oncol,2010

Figure 2: Overall survival by treatment: 5-year update (median follow-up 60 months)

Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study

A. Paccaqnella^{1*}, M. G. Ghi¹, L. Loreqqian², A. Buffoli³, H. Koussis⁴, C. A. Mione⁵, A. Bonetti⁶,

TPF

2 pz

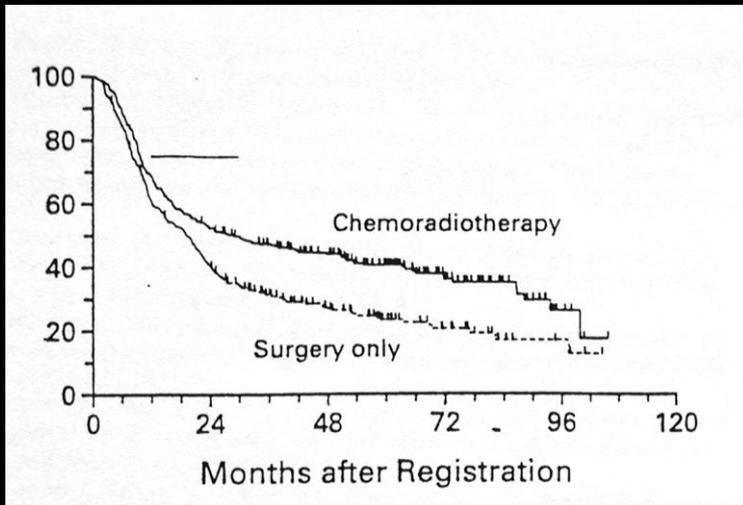
A) CDDP 20 mg/m² ev d 1-4

5FU 800 mg/m²/d 96 h ic in 1a -6a settimana

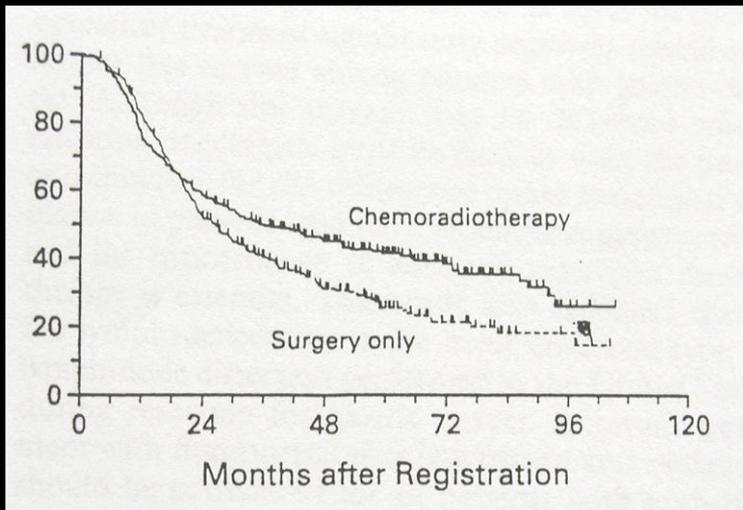
B) Docetaxel 75 mg/m² d 1 + CDDP 80 mg/m² d 1

5FU 800 mg/m² ic 96 h x 3 cicli ogni 3 settimane

RELAPSE-FREE SURVIVAL



SURVIVAL



STOMACO: *INT -116 TRIAL* *32 PZ*

AF 20 mg/m² + 5 Fu 425 mg/m² ev bolo d 1-4

induzione - concomitante - consolidamento

| Pts | LOCAL FAILURE* | SURVIVAL |
|-----|----------------|----------|
| | 3-year % | 3-year % |

| | | |
|-------------|---------|---------|
| 275 S-alone | 29 | 41 |
| 281 S+RCT | 19 | 50 |
| | p<0.001 | p=0.005 |

* initial failure

ESOFAGO

Original article

Annals of Oncology 16: 1133–1139, 2005
doi:10.1093/annonc/mdh207
Published online 9 June 2005

High pathological response rate in locally advanced esophageal cancer after neoadjuvant combined modality therapy: dose finding of a weekly chemotherapy schedule with protracted venous infusion of 5-fluorouracil and dose escalation of cisplatin, docetaxel and concurrent radiotherapy

F. Pasini^{1*}, G. de Manzoni², C. Pedrazzani², A. Grandinetti³, E. Durante¹, M. Gabbani³,
A. Tomezzoli⁴, C. Griso¹, A. Guglielmi², G. Pelosi⁵, S. Maluta³, G. L. Cetto¹ & C. Cordinano²

RCT preoperatoria

TPF 2 PZ

Cddp 75 mg/m²/ d 1-22

TXT 75 mg/m²/d 1-22

5 –FU 200 mg/m² /14 gg

2 cicli ogni 21 gg

Original article

Annals of Oncology 15: 947–954, 2004
DOI: 10.1093/annonc/mdh219

A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma

J.-L. Lee^{1,6}, S. I. Park², S.-B. Kim^{1*}, H.-Y. Jung¹, G. H. Lee¹, J.-H. Kim³, H.-Y. Song⁴, K.-J. Cho⁵,
W.-K. Kim¹, J.-S. Lee¹, S.-H. Kim¹ & Y.-I. Min¹

Departments of ¹Medicine, ²Thoracic and Cardiovascular Surgery, ³Radiation Oncology, ⁴Diagnostic Radiology, and ⁵Pathology, ECSG (Esophageal Cancer Study Group), Asan Medical Center University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ⁶Department of Medicine Yeonnam University College of Medicine, Daegu, Korea

CDDP + FU

5 PZ

PANCREAS E VIE BILIARI

Gem /sett + RT

Hoffmann (ASCO 98) Mc Ginn (ASCO 98)

Caratteristiche dello studio: **fase I**

- tumore non resecabile
- RT 50.4 Gy (**GTV+3cm fino a 39.6 Gy;+ 2cm fino a 50.4Gy**)
- Gem. concom. a RT: da 300 a 500 mg/m² / sett. (inf. 30')
- Gem. post. RT: 1000 mg/m² x 6 cicli

35 PZ

Dose Gem consigliata 300 mg/m²

PHASE I STUDY OF GEMCITABINE AND RADIOTHERAPY PLUS
CISPLATIN AFTER TRANSURETHRAL RESECTION AS CONSERVATIVE
TREATMENT FOR INFILTRATING BLADDER CANCER

ORAZIO CAFFO, M.D.,* GIANNI FELLIN, M.D.,† UMBERTO GRAFFER, M.D.,‡
FRANCESCO VALDUGA, M.D.,* ANDREA BOLNER, M.D.,† LUCIO LUCIANI, PH.D.,‡ LUIGI TOMIO, M.D.,†
AND ENZO GALLIGIONI, M.D.*

IJROBP 2003;57:1310-16

- *Forme muscolo-invasive pretrattate con TURBT*

CDDP 100 mg/m² d 1-22 +
Gem MTD 400mg/m²
settimanale concomitante a RT

RT 36 Gy su piccola pelvi
+ boost su vescica
vuota 14.4 Gy

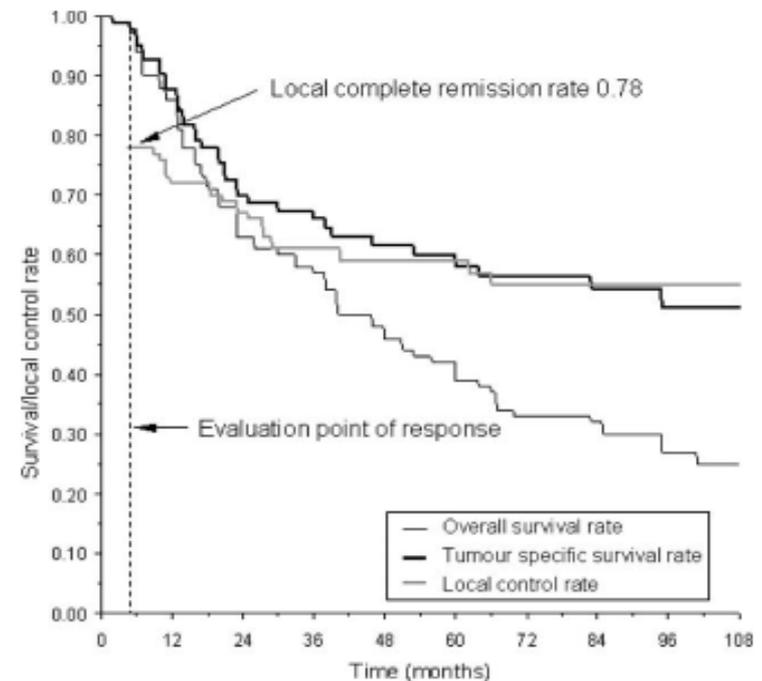
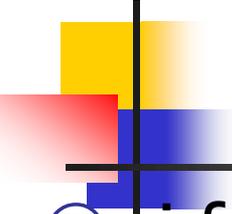


Fig. 1. Estimates of overall and tumour-specific survival rates, and local control rate in 84 patients with invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder.

Gem 400 mg/m²/sett da sola

10 pz

Conclusioni

- 
- ☺ i farmaci e le sostanze chimiche con effetto radiosensibilizzante sono impiegati nel trattamento di gran parte delle neoplasie solide e amplificano il guadagno terapeutico della RT
 - ☺ L'esistenza di una struttura integrata di oncologia (DH-ambulatorio) gestita da uno specialista unico interlocutore (oncologo radioterapista) ha permesso l'impiego anche di schemi complessi con gestione di tutte le problematiche connesse (tossicità, supporto, costi)



grazie