

Radioterapia Stereotassica Epatica



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
CATANZARO "MAGNA GRÆCIA"

EPIDEMIOLOGIA

Prognosi a 5 anni dei pazienti non trattati < 0-1%.

Le metastasi epatiche sono un importante problema clinico



MANAGEMENT TERAPEUTICO

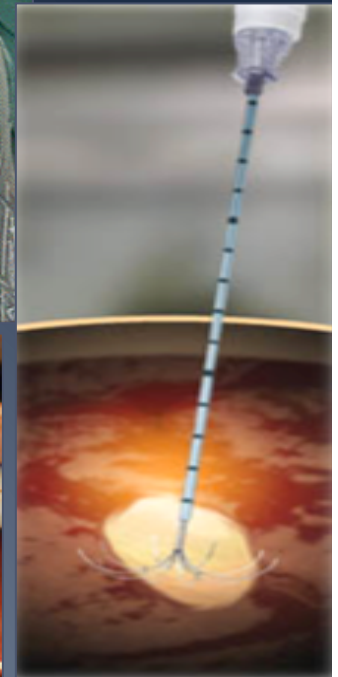
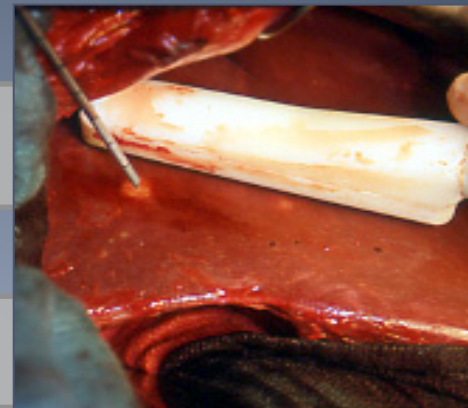
Un trattamento locale aggressivo è associato a un miglioramento dell'outcome

Chirurgia

Radiofrequenza

Chemioimmunoterapia

Combinato



CHIRURGIA

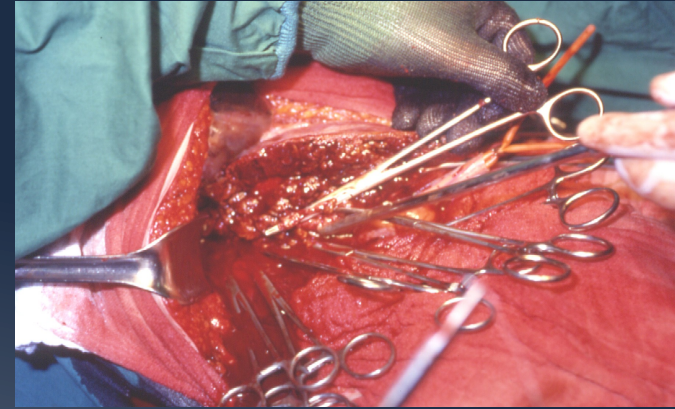
Criteria di elegibilità chirurgica

Condizioni mediche

Malattia limitata

Adeguate riserva epatica

Tecnica di resezione eseguibile



VANTAGGI

Controllo locale di malattia >12 mesi
Sopravvivenza a 5-10 anni
rispettivamente del 37% e 22 %

SVANTAGGI

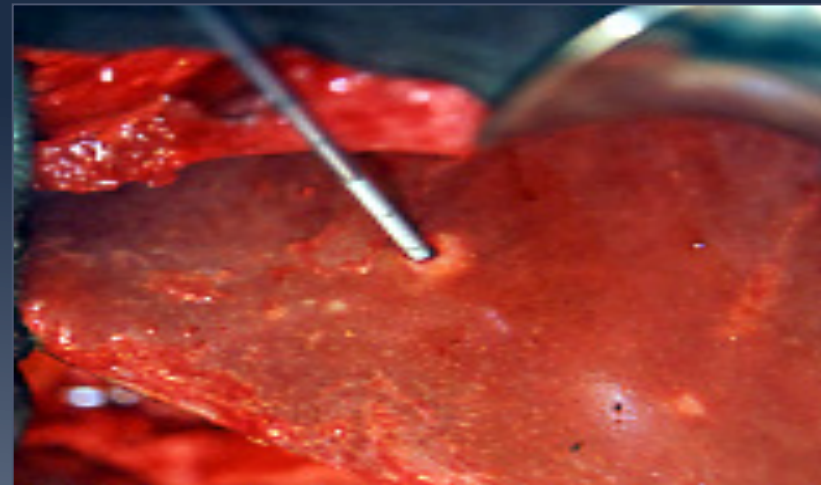
Solo il 10-20% dei pazienti è candidabile
Mortalità e morbidità 11%

TERMOABLAZIONE A RADIOFREQUENZA

Procedura moderatamente invasiva

Pazienti selezionati

Mediana di sopravvivenza da 12 a 32 mesi



- Isolatamente o in associazione alla resezione chirurgica nel trattamento di lesioni sincrone o metacrone
- Limitata capacità di successo per le caratteristiche del tessuto metastatico

Complicanze

- › Versamento pleurico destro
- › Febbre / dolore
- › Ascessualizzazione
- › Emotorace
- › Emobilia
- › Emorragia
- › Colecistite
- › Sepsi

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA

RTOG 1980 limite di dose 30 Gy su tutto l'organo in regime iperfrazionato

- per dosi > 30-35 Gy 83% dei pz sviluppa grado 3-4 RILD
- a livello autoptico rilevata forma di VOD

Studio di fase I 1996-98 Università del Michigan confronto tra irradiazione totale e parziale del fegato

- scarso controllo della malattia



SBRT

TECNICA NON INVASIVA CON ALTE DOSI DI RADIAZIONI AD UN TARGET BEN DELIMITATO

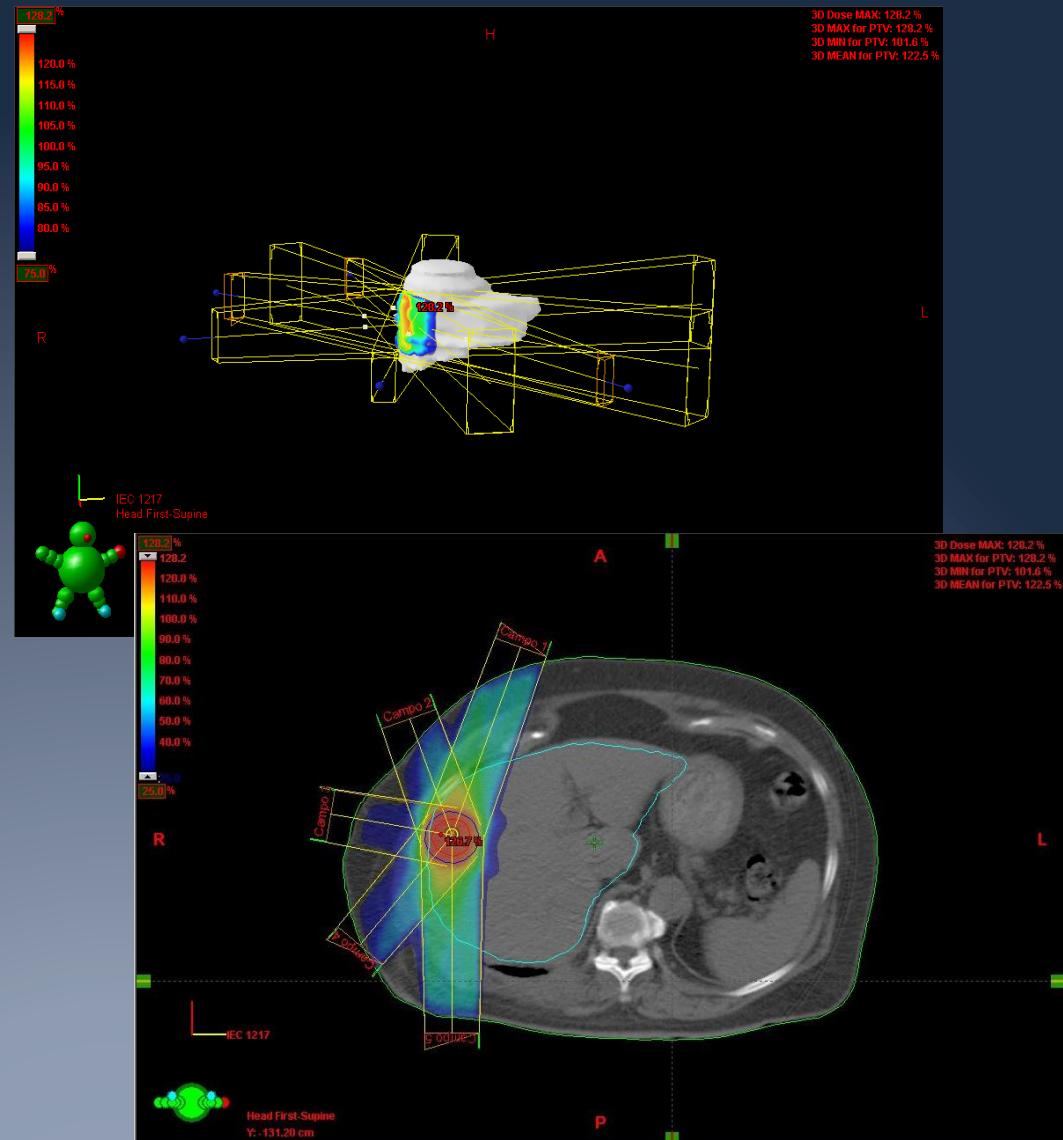
- PROBABILITA' 95% COPERTURA GTV

IPOFRAZIONATA AD ALTA DOSE

- 1-5 Fx

BED > 75-100 Gy

- ALTO GRADIENTE DI DOSE AL CTV



STEREOTASSI EPATICA

Il fegato è costituito da subunità architettonicamente organizzate in parallelo secondo un modello radiobiologico

SBRT permette di risparmiare il tessuto sano aumentando la dose
Esiste una relazione dose-control

Author (reference)	Fraction x dose/ fx	Overall survival m=months y= years	Local control	Toxicity \geq grade 3
Herfath et al 2001	1 x 14 – 1 x 26		18 m 81%	No G3 toxicity
Katz et al 2007	Total of 30-55 Gy in 2-6 fr	Median 14.5 m	10 m 76% 20 m 57%	No G3 toxicity
Rusthoven et al 2009 Phase I-II	3 x 12 – 3 x 20	Median 20.5 m 2 y 30%	1 y 95% 2 y 92%	Late 1 soft tissue breakdown
Lee et al 2009 Phase I	6 x 7 (median) 6 x 4.6-10	17.6 m	1 y 71%	Acute 2 G3 enzyme ↑ 3 G3 thrombopenia 2 G3 gastritis/oesophagitis
Van der Pool et al 2010 Phase I/II	3 x 12.5 – 15	74%	83%	Acute 2 G3 enzyme ↑ 3 G3 physical weakness

CRITERI D'ELEGIBILITÀ SBRT

N. LESIONI 1-3

TUTTI I PRIMITIVI ECCEPTE LEUCEMIE, TUMORI A CELLULE GERMINALI, LINFOMI

DIAMETRO NON > 6cm

KARNOFSKY PS <70

BILIRUBINA < 3mg/dl, ALBUMINA > 2,5 mg/dl, PTT, APTT NELLA NORMA, AST ALT NON > 3 VOLTE I LIMITI, PLT > 80.000 mg/dl, HGB > 9 mg/dl

ESCLUSI PZ: ASCITE, ENCEFALOPATIA, EPATITE, DONNE INCINTE

ESCLUSI PZ SOTTOPOSTI A CT 2 SETTIMANE PRIME E DOPO SBRT

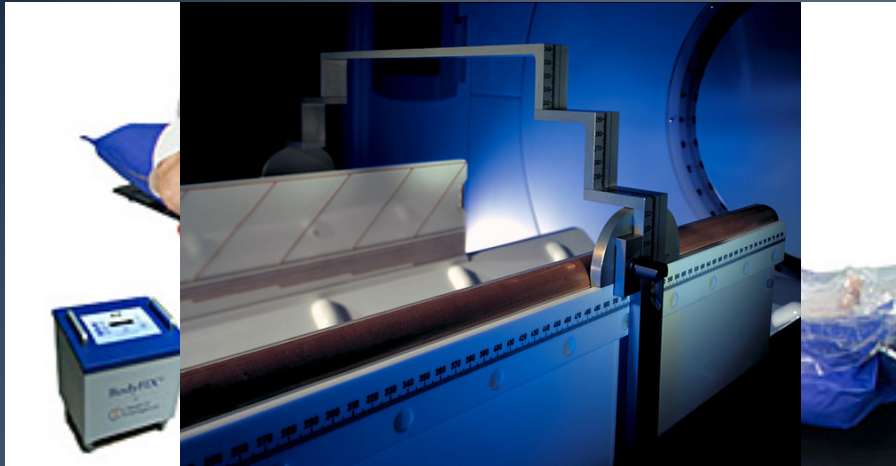
INCLUSI PZ CON MALATTIA EXTRA-EPATICA

SISTEMI D'IMMOBILIZZAZIONE



BODY PRO-LOK

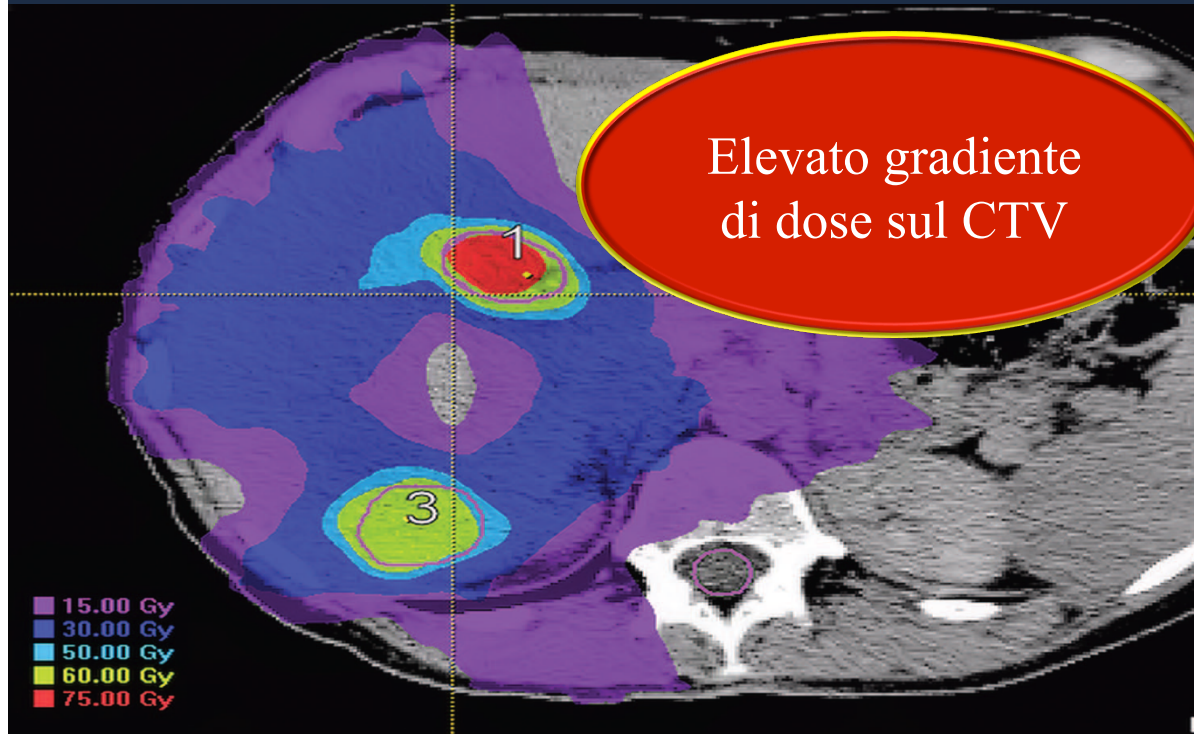
- permette di immobilizzare il paziente per il trasporto dalla TAC al trattamento
- è compatibile con la maggior parte delle TAC
- supporta pazienti fino a 158 Kg



BODY FRAME

- primo sistema di immobilizzazione per SBRT
- massimo aiuto personalizzato al posizionamento e stabilizzazione addominale
- arco graduato per il riposizionamento
- fornisce accurate, precise e riproducibile set-up
- compatibile con la TAC, RMN, PET / TC, SPECT e modalità di imaging ad ultrasuoni

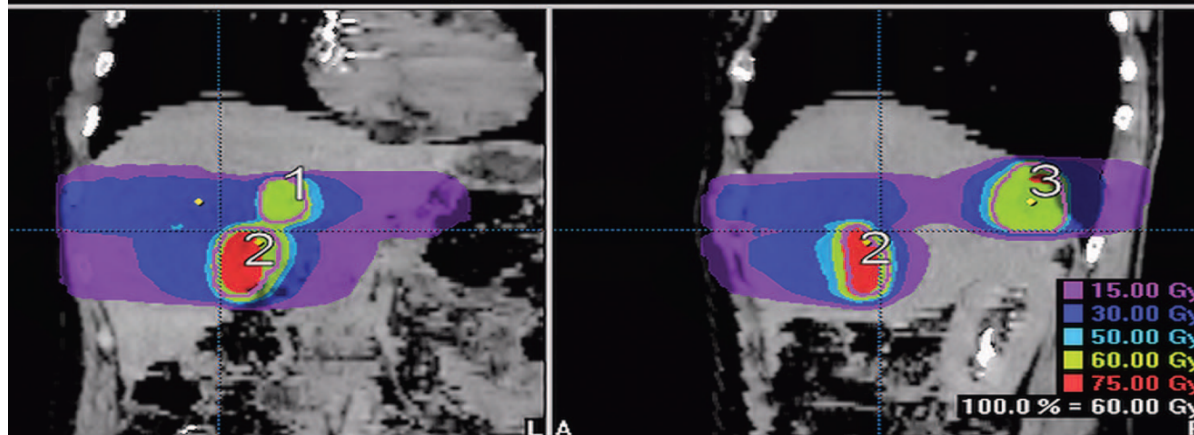
PIANIFICAZIONE



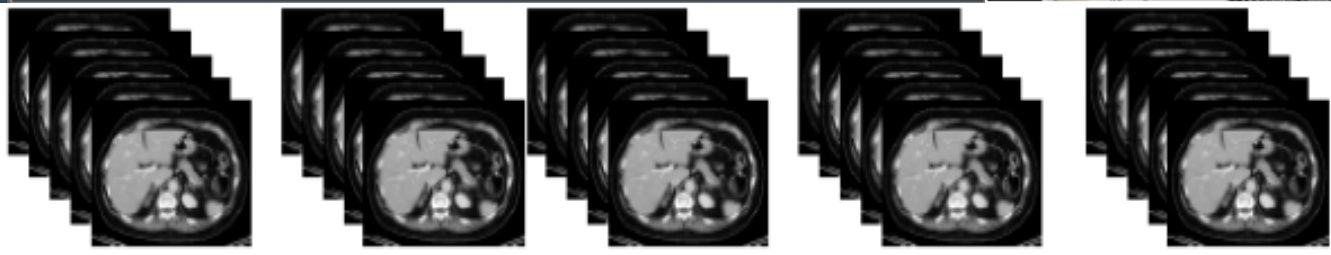
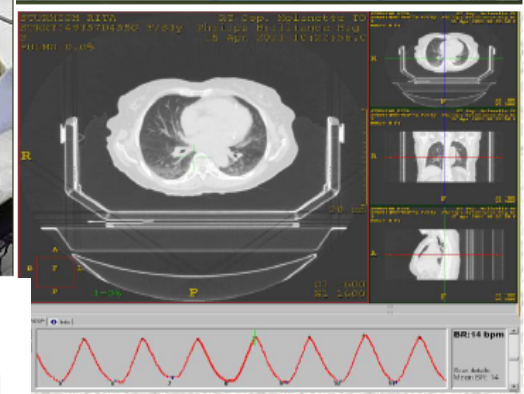
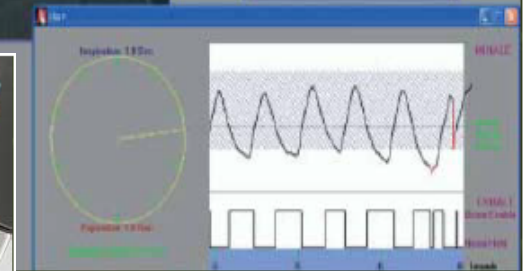
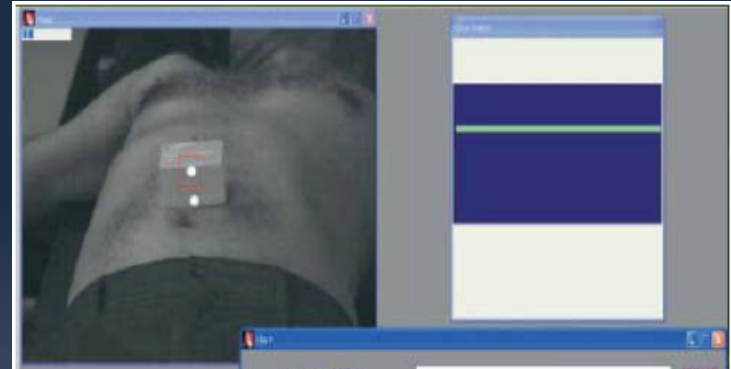
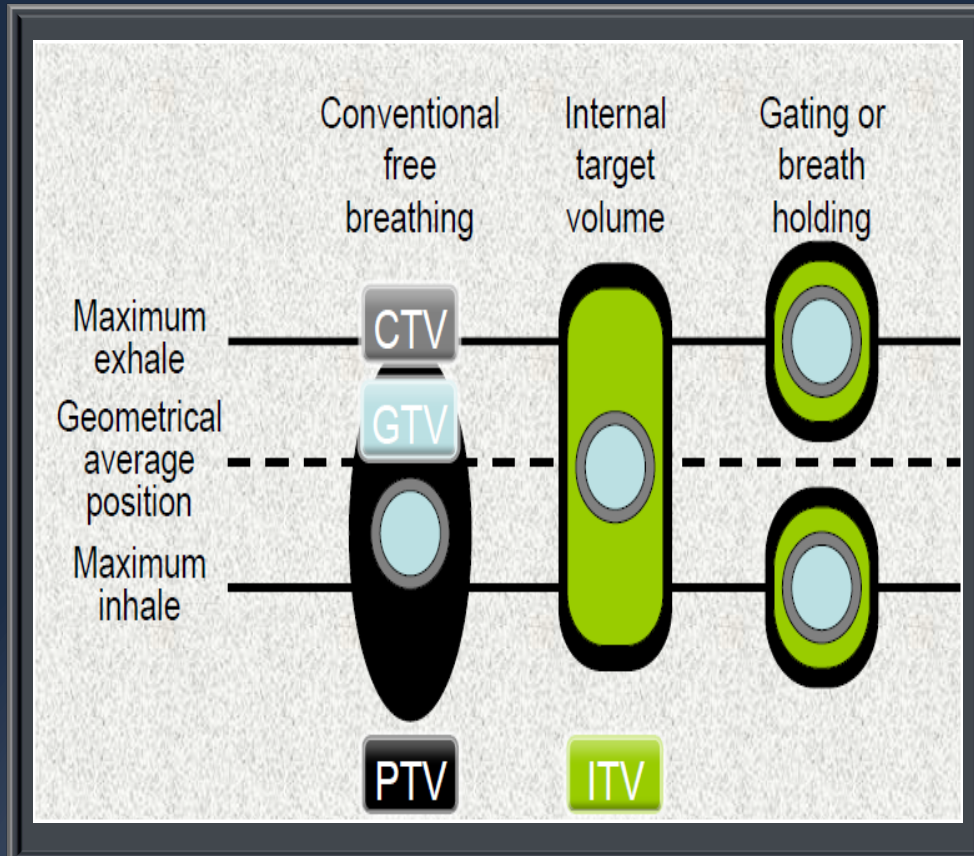
- ◆ PTV = GTV ampliato di 5-7 mm in assiale e con un margine craniocaudale di 10-15 mm

- ◆ Tecniche di irradiazione SBRT :
 - Campi statici anche non coplanari
 - Archi dinamici

Lesioni vicine trattate con unico isocentro



GESTIONE DEL MOVIMENTO RESPIRATORIO



CONSTRAINTS DI DOSE

Table 3. Constraints proposed for 3-fraction SBRT schedule

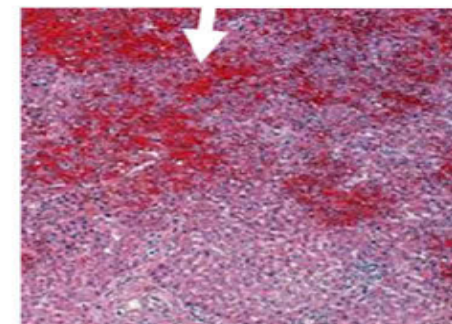
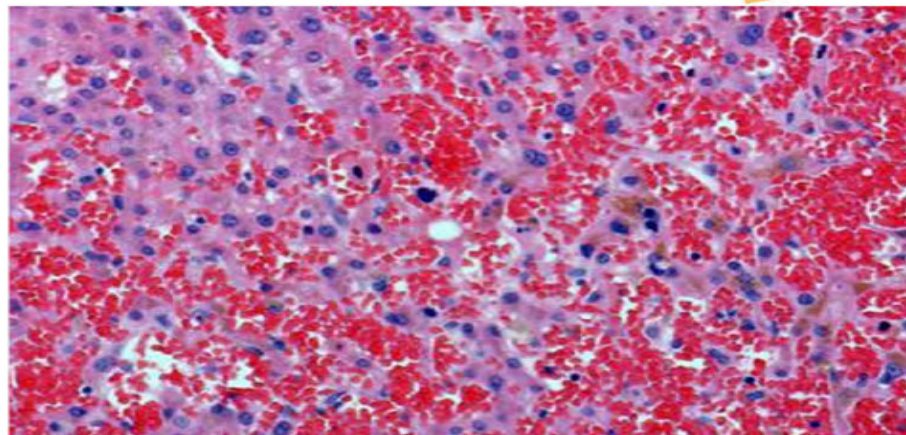
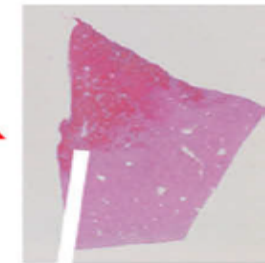
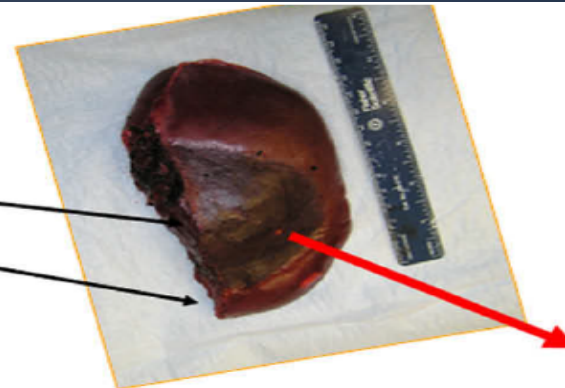
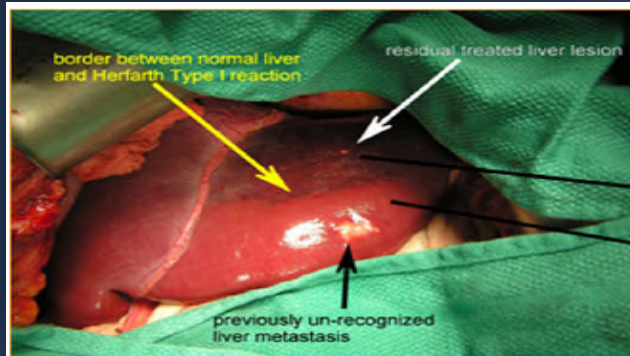
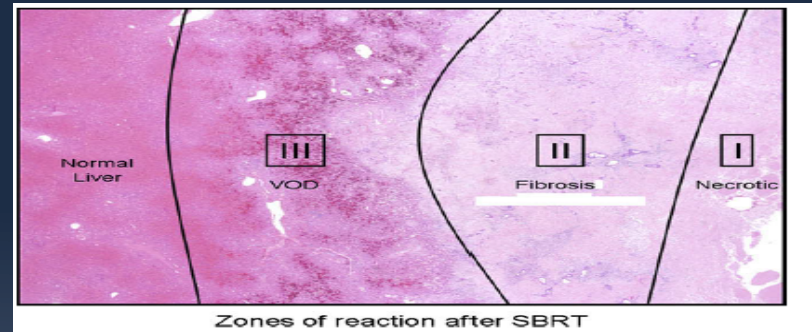
Organ at risk	Wulf <i>et al.</i> (36)	Rusthoven <i>et al.</i> (37)	Hoyer RAS-Trial (www.cirro.dk)	RTOG 0236 SBRT lung (www.rtog.org)	QUANTEC (48)
Liver (CTV excluded)	30% <21 Gy* 50% <15 Gy*	700 mL < 15 Gy	700 mL < 15 Gy	NA	700 mL ≤15 Gy D _{mean} < 15 Gy
Stomach	D _{5 mL} <21 Gy	D _{max} ≤30 Gy	D _{1 mL} <21 Gy	NA	D _{max} <30 Gy (D _{5 mL} <22.5 Gy)
Bowel	D _{5 mL} <21 Gy	D _{max} ≤30 Gy	D _{1 mL} <21 Gy	NA	D _{max} <30 Gy
Esophagus	D _{5 mL} <21 Gy	NA	D _{1 mL} <21 Gy	D _{max} ≤27 Gy	NA
Kidney	NA	Total kidney D _{35%} <15 Gy	Total kidney D _{35%} <15 Gy	NA	NA
Spinal cord	NA	D _{max} ≤18 Gy	D _{max} <18 Gy	D _{max} ≤18 Gy	D _{max} ≤20 Gy
Heart	D _{5 mL} <21 Gy	NA	D _{1 mL} <30 Gy	D _{max} ≤30 Gy	NA

TOSSICITA' ACUTE

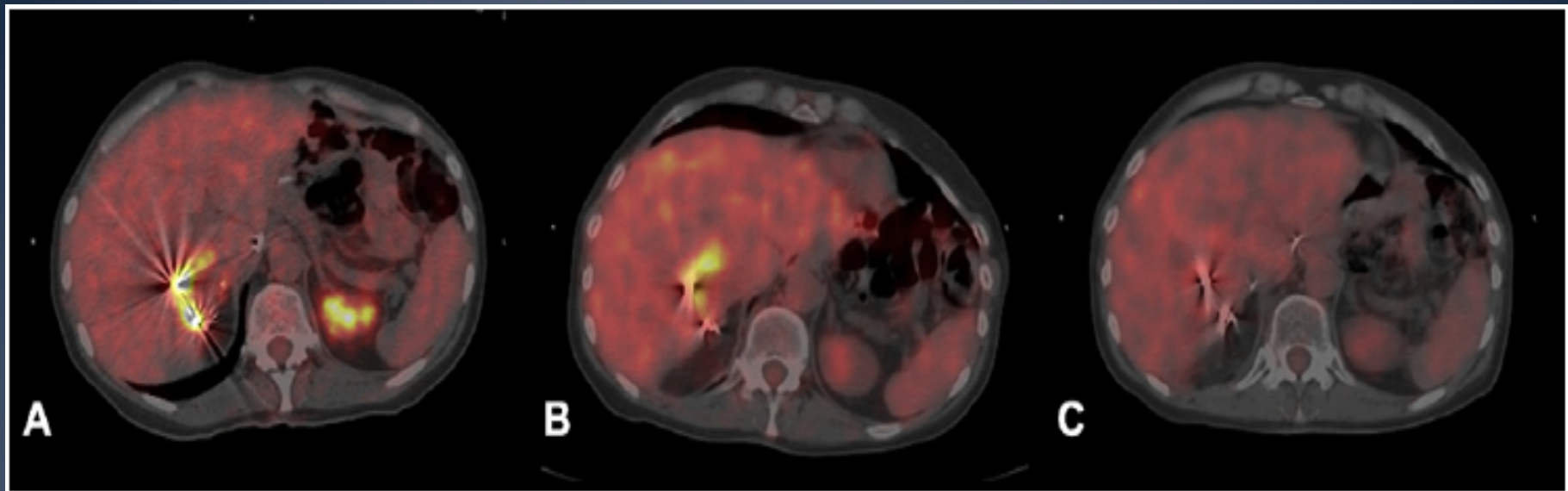
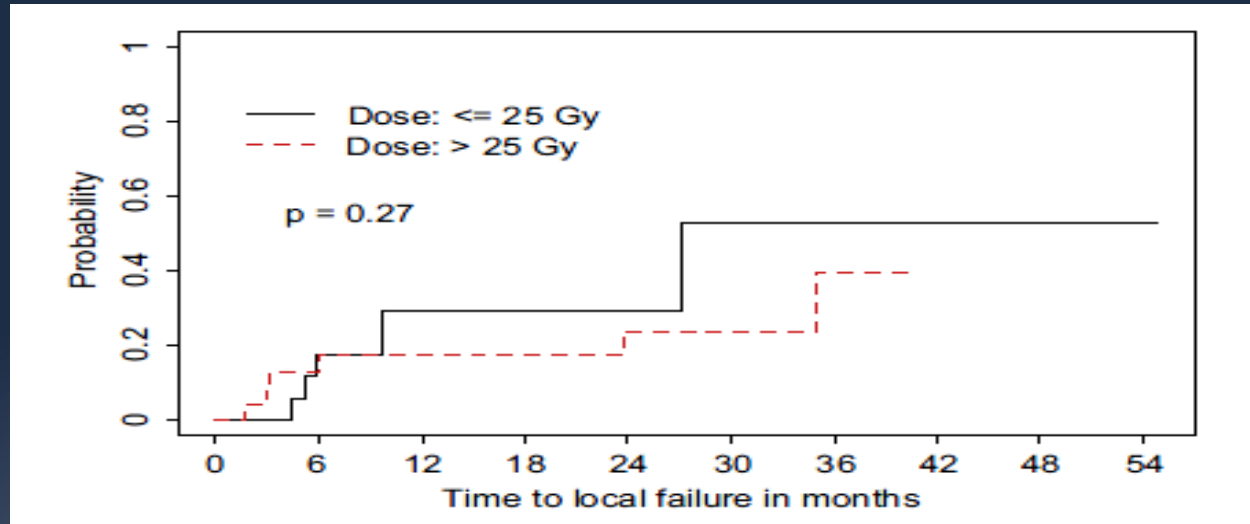
Table 2. Biochemical Changes and Acute Toxicity Within 3 Months of Liver SBRT

CTC Toxicity	Grade							
	1		2		3		4-5	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Biochemical changes								
Liver enzymes								
Baseline	27	40	2	3	0	0	0	0
Worst grade	33	49	12	18	2†	3	0	0
Bilirubin								
Baseline	2	3	1	1	0	0	0	0
Worst grade	3	4	3	4	1†	1	0	0
Albumin								
Baseline	6	9	0	0	0	0	0	0
Worst grade	24	37	0	0	0	0	0	0
Platelets								
Baseline	9	13	0	0	0	0	0	0
Worst grade	25	37	1‡	1	1	1	1‡	1
Acute toxicity								
RILD	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver pain	3	4	3	4	0	0	0	0
Chest wall pain	2	3	0	0	0	0	0	0
Skin	0	0	1	1	0	0	0	0
Gastritis/esophagitis	5	7	5	7	2	3	0	0
Colitis	0	0	1	1	0	0	0	0
Lethargy	15	22	12	18	1	1	0	0
Nausea	8	12	4	6	2	3	0	0

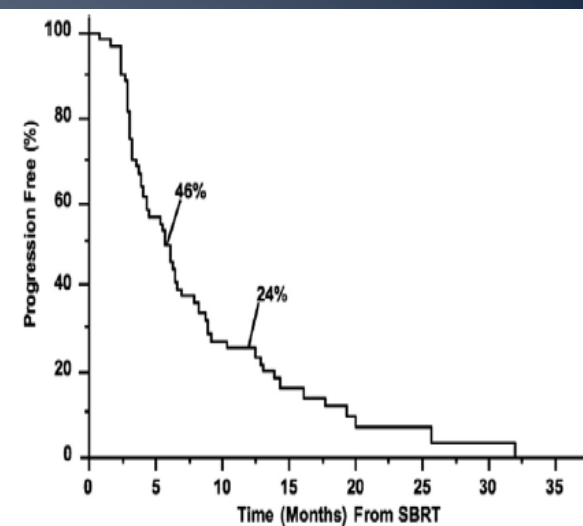
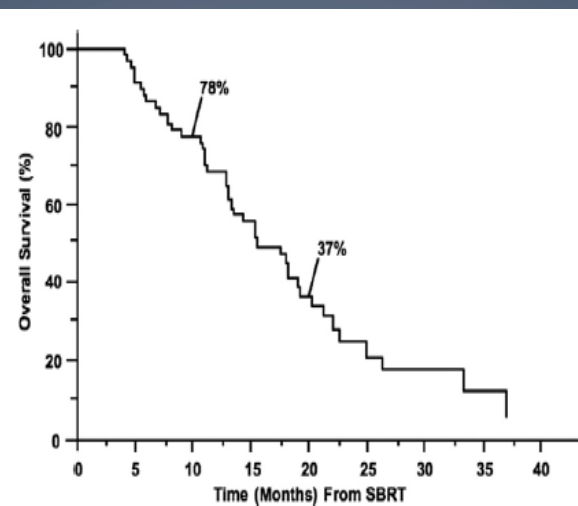
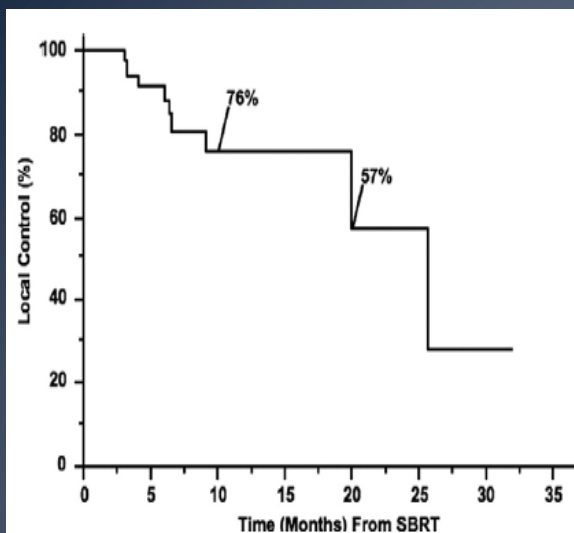
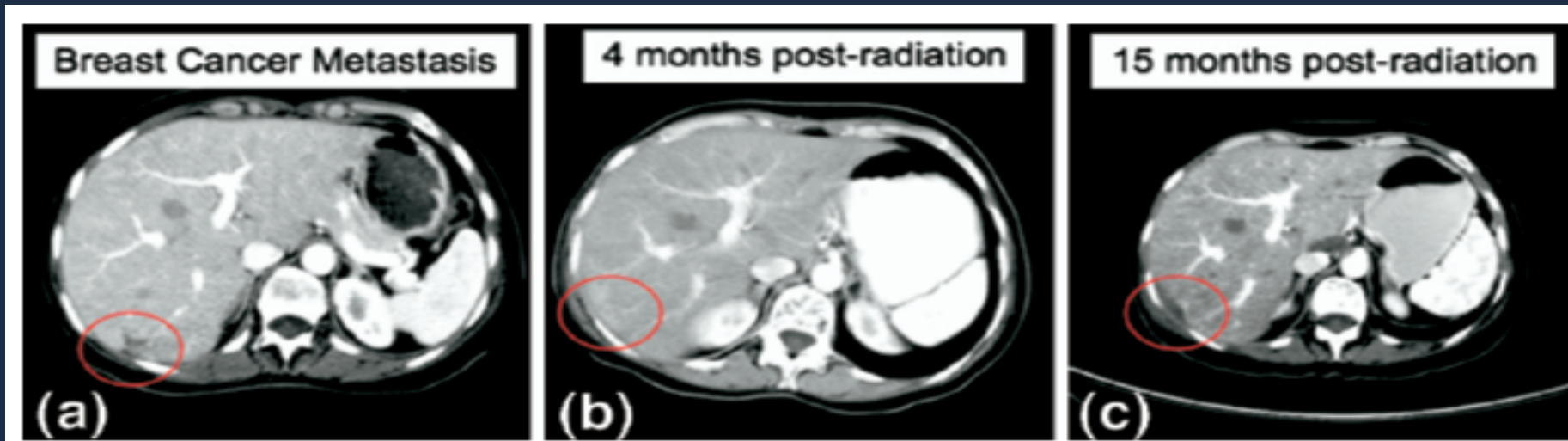
TOSSICITA' TARDIVA



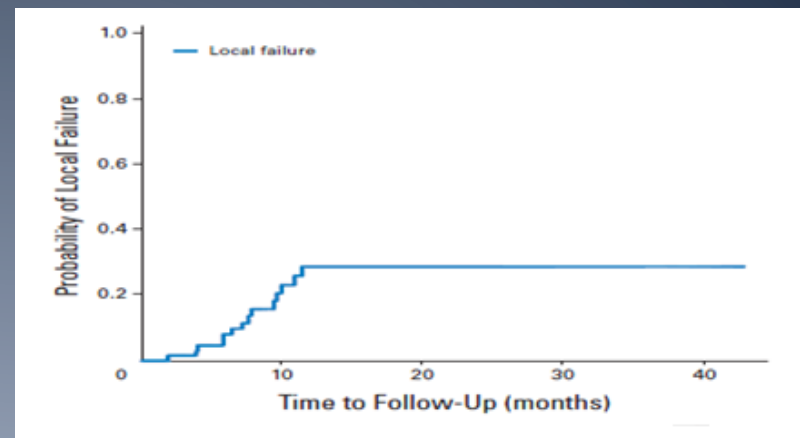
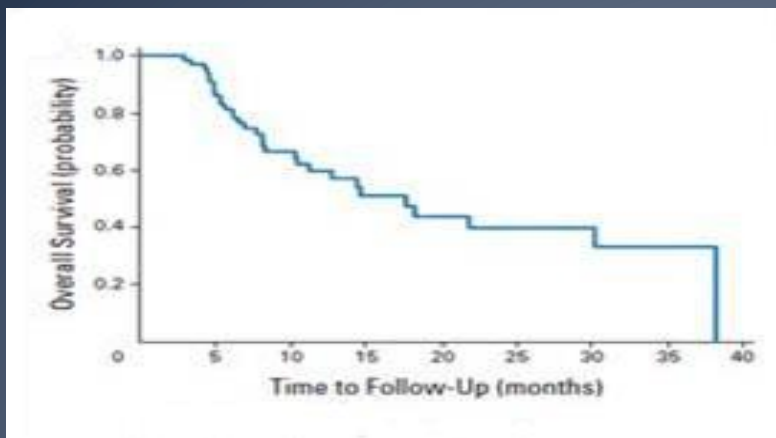
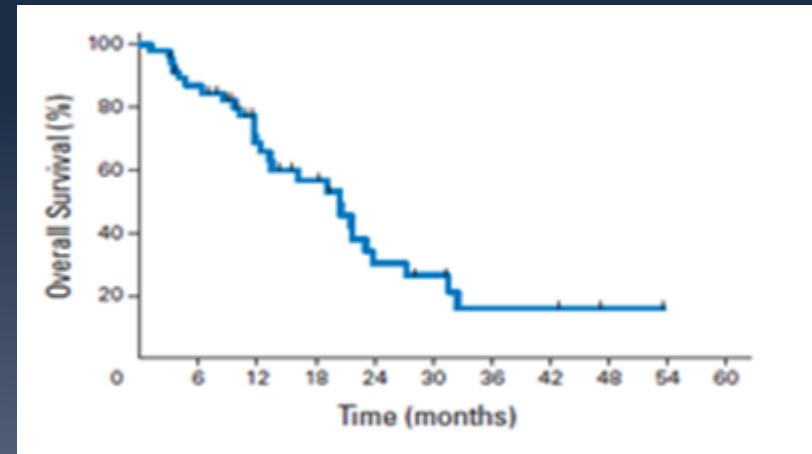
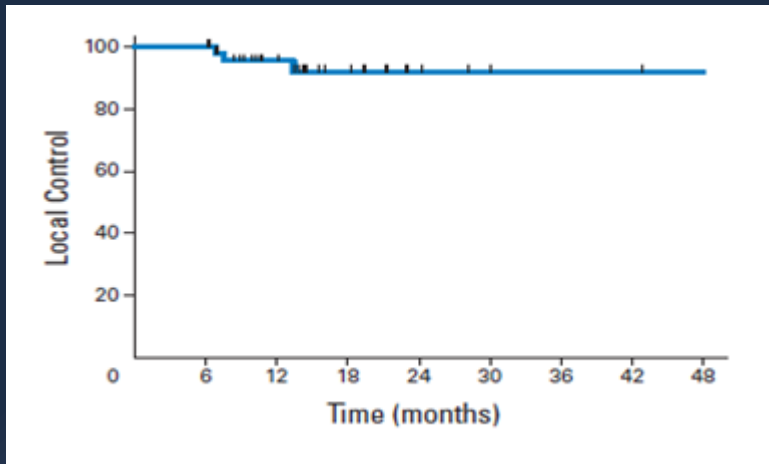
CONTROLLO LOCALE



CONTROLLO LOCALE E SOPRAVVIVENZA



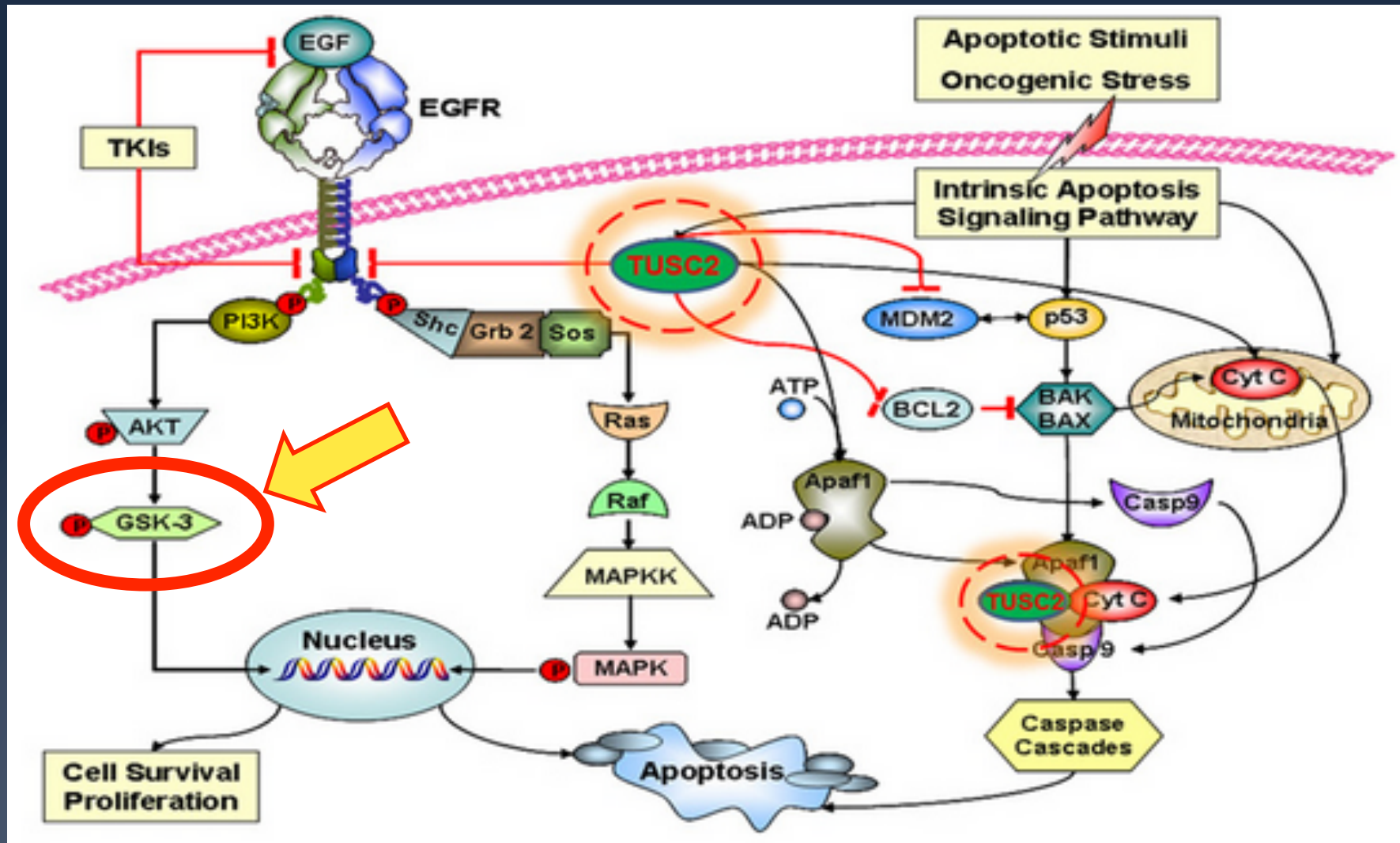
CONTROLLO LOCALE E SOPRAVVIVENZA



Rusthoven et al: Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases JCO 2009

Lee et al: Phase I Study of Individualized Stereotactic Body Radiotherapy of Liver Metastases JCO 2009

LA NOSTRA ESPERIENZA *in vitro*



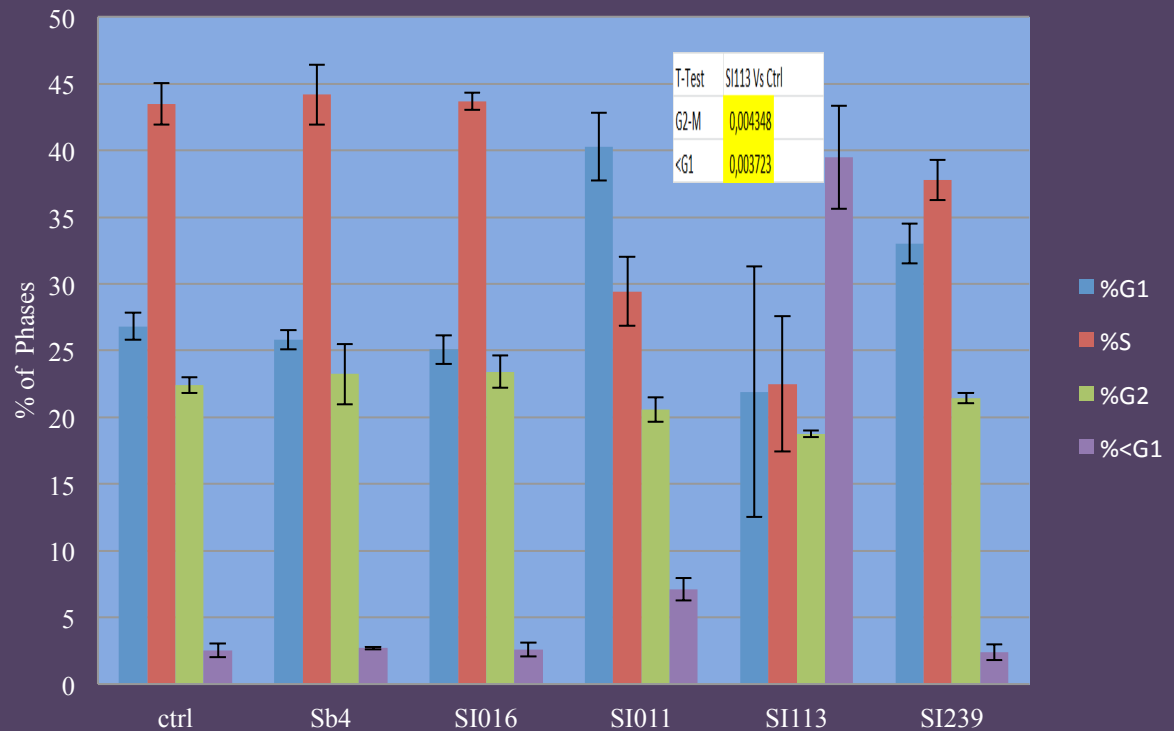
LA NOSTRA ESPERIENZA *in vitro*

Diverse *small molecules* disegnate sul cristallo di Sgk1

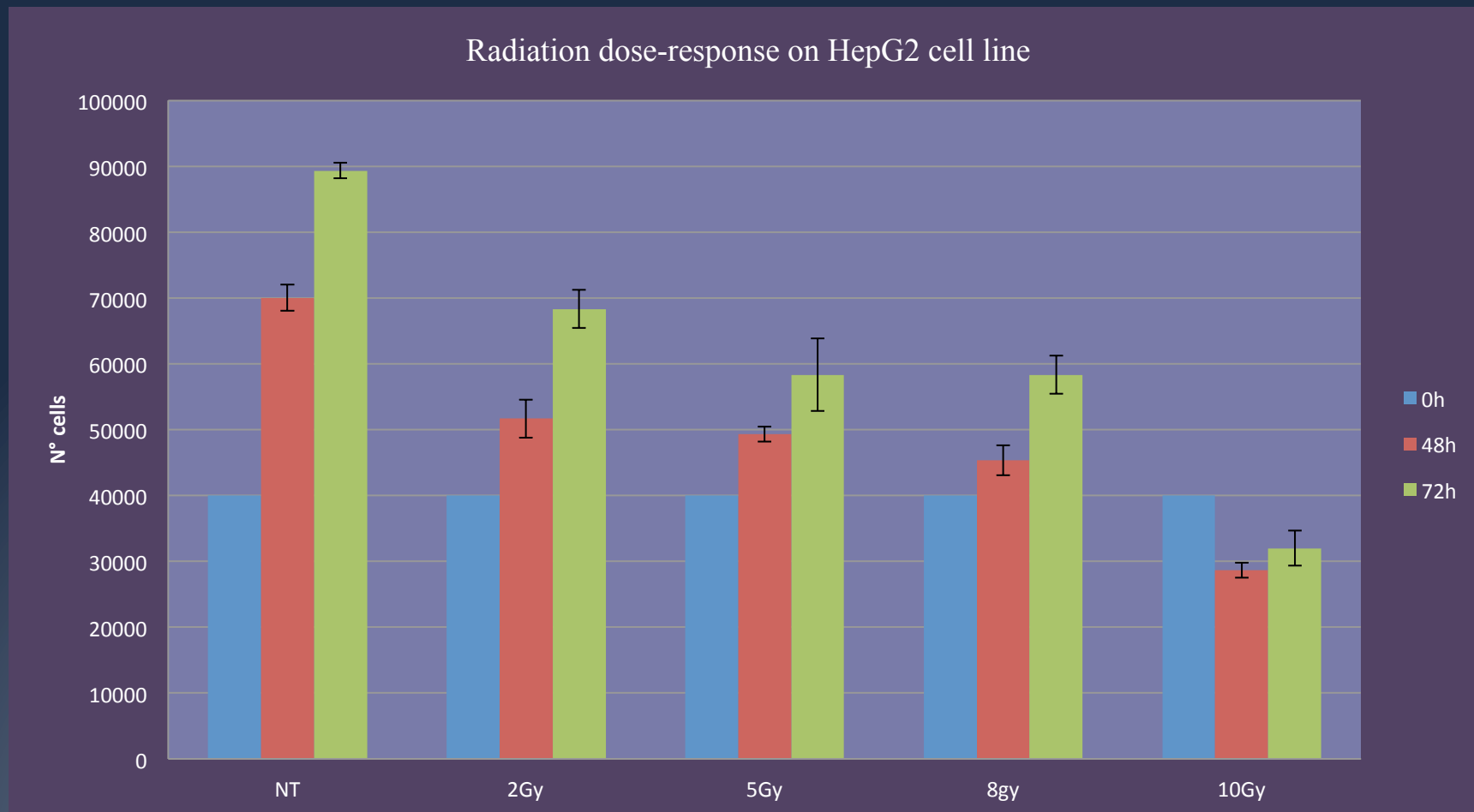
SI113 di alterare sopravvivenza e progressione di fase

SGK1 è un gene chiave nella risposta al danno ossidativo e radiogeno

Small Molecules cell cycle analysis

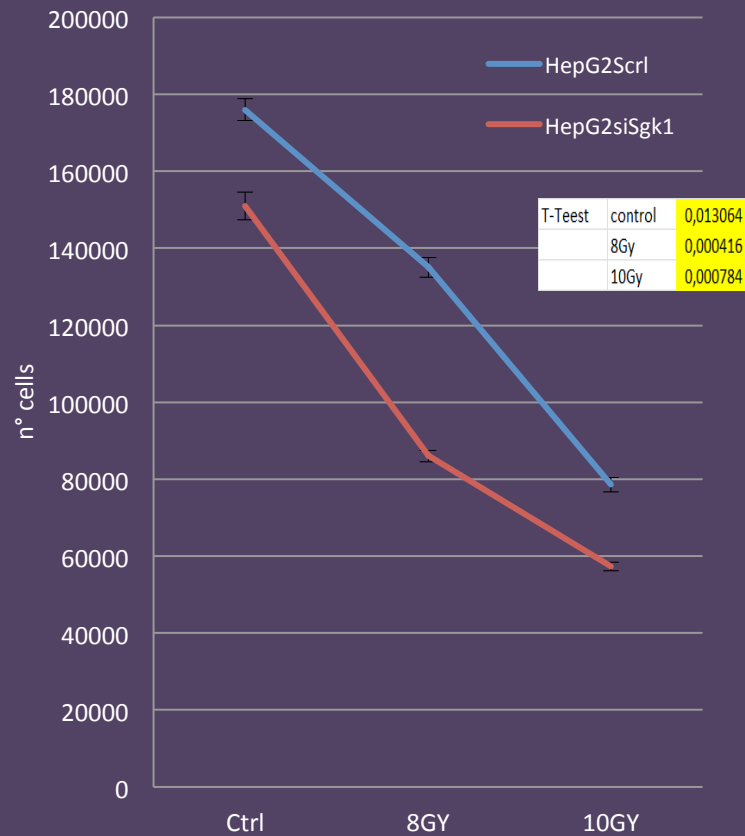


LA NOSTRA ESPERIENZA *in vitro*

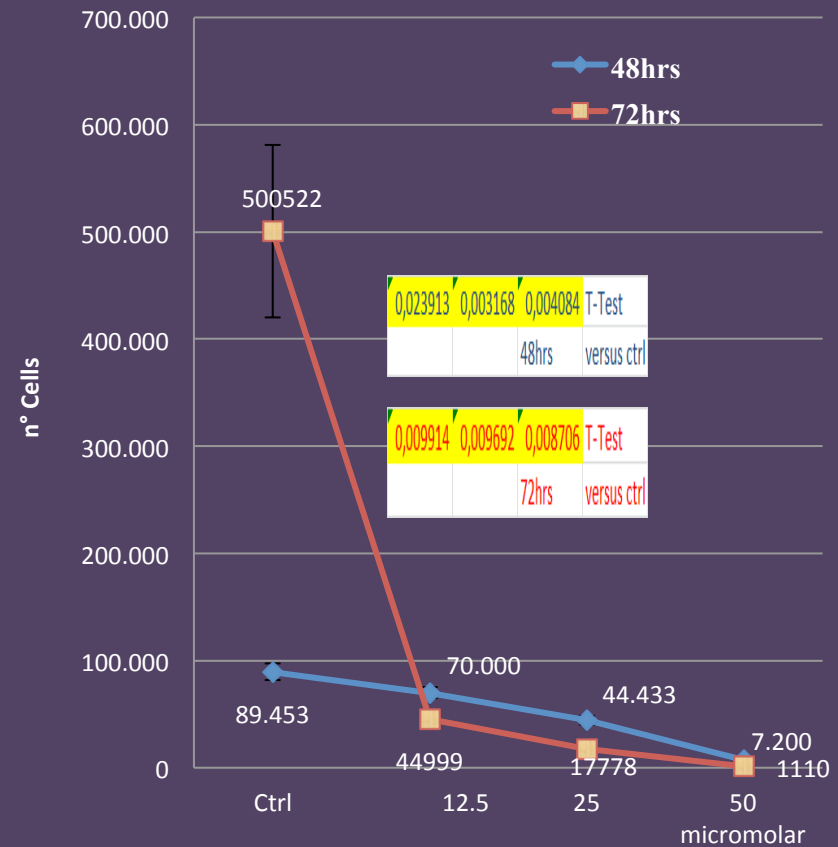


LA NOSTRA ESPERIENZA *in vitro*

HepG2 ShSgk1 cell line susceptibility to radiations

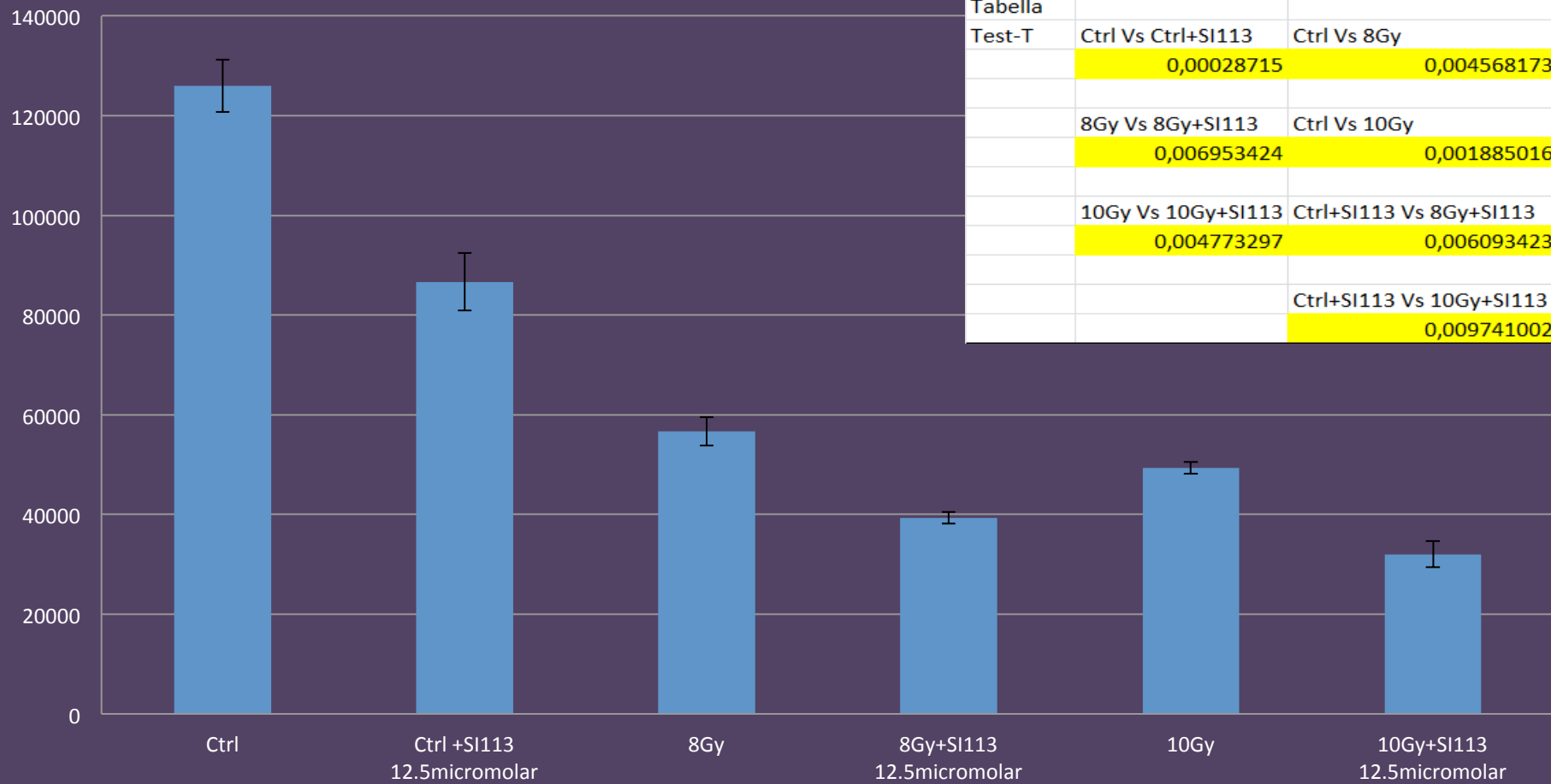


SI113 availability and death assay on HepG2



LA NOSTRA ESPERIENZA *in vitro*

RT+SI113 cell availability and death



CONCLUSIONI

- ❖ SBRT tecnica sicura, ottima opzione per pazienti con metastasi epatiche
- ❖ Permette la somministrazione di dosi ablativi risparmiando tessuto sano
- ❖ Alto tasso di controllo locale e sopravvivenza sovrapponibile alle altre tecniche non chirurgiche
- ❖ Bassa incidenza di tossicità di grado 3
- ❖ Necessari trials clinici per corretto scheduling
- ❖ Da studi *in vitro* si evince la prospettiva futura di superare il problema della radioresistenza e migliorare l'outcome dei pazienti metastatici



GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!!