



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore

La radioterapia a piccole dosi può avere un ruolo nel ritrattamento del glioblastoma multiforme in recidiva o progressione dopo trattamento standard?

B Diletto, S Chiesa, AR Alitto, A Mangiola, M Ferro,
GR D'Agostino, L De Filippo, G Mantini, S Gaudino,
C Anile, V Valentini, M Balducci



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Review

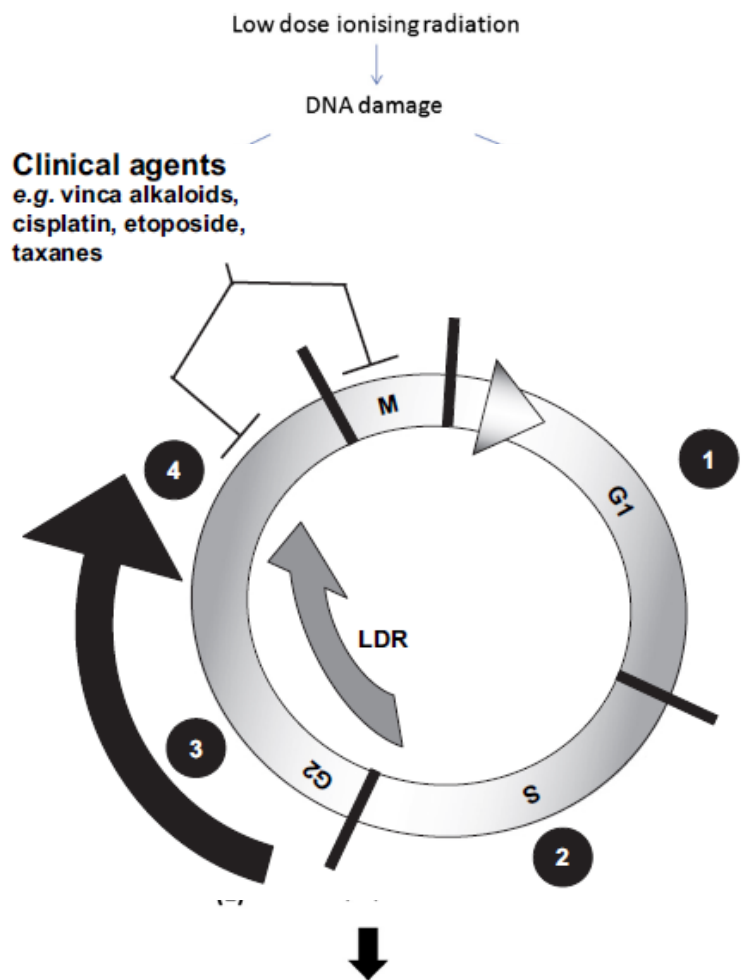
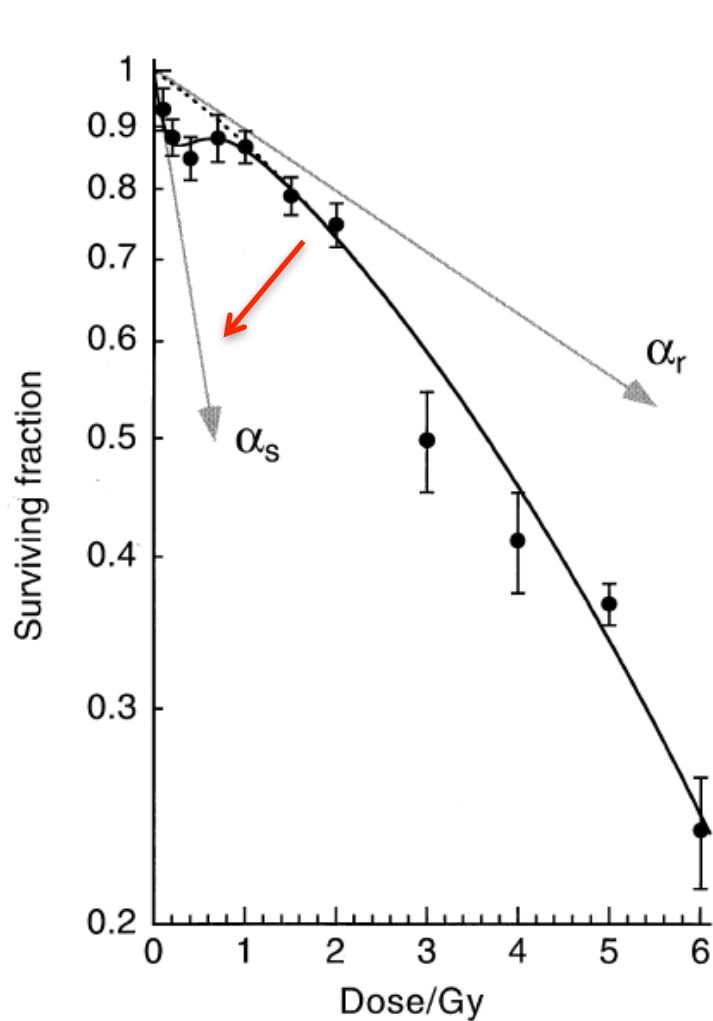
Therapeutic options for recurrent malignant glioma

Maximilian Niyazi^a, Axel Siefert^a, Silke Birgit Schwarz^a, Ute Ganswindt^a, Friedrich-Wilhelm Kreth^b, Jörg-Christian Tonn^b, Claus Belka^{a,*}

^a Department of Radiation Oncology; and ^b Department of Neurosurgery, Ludwig-Maximilians-University Munich, München, Germany

- Recidiva nella quasi totalità dei pazienti
- Loco-regionale
- Diverse opzioni terapeutiche (re-intervento, re-irradiazione, tp sistemiche)
- Scelta orientata da KPS, sede ed estensione delle recidiva, trattamenti precedenti
- tossicità

Radioterapia con frazionamento a piccole dosi: meccanismi d'azione



Studi preclinici

Int. J. Cancer: 105, 33–40 (2003)
© 2003 Wiley-Liss, Inc.



Publication of the International Union Against Cancer

HUMAN MALIGNANT GLIOMA CELL LINES ARE SENSITIVE TO LOW RADIATION DOSES

Patrick D. BEAUCHESNE^{1,2}, Suzanne BERTRAND², Robert BRANCHE², Steven P. LINKE³, Roland REVEL², Jean-François DORE², and Rémy M. PEDEUX^{2*}

¹*Service de Neurochirurgie, Centre Hospitalo-Universitaire de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France*

²*Unité INSERM U453, Centre L. Berard, Lyon, France*

³*Laboratory of Human Carcinogenesis, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA*

- Linee cellulari di glioma maligno umano, considerate radioresistenti, appaiono sensibili alle basse dosi (<1Gy)
- La radiosensibilità alle piccole dosi appare maggiore quando l'irradiazione delle linee cellulari è combinata al trattamento farmacologico

Studi Clinici

- 31 pz with histologically proven, newly diagnosed, and unresectable supratentorial GMB
- 3 daily doses of 0.75 Gy, for 5 days a week, over 6-7 consecutive weeks (90 fractions for a total dose of 67.5 Gy)

Prolonged survival for patients with newly diagnosed, inoperable glioblastoma with 3-times daily ultrafractionated radiation therapy

- The ultrafractionation radiation regimen was safe and well tolerated;
- No acute grade III and/or IV CNS toxicity was observed;

Median PFS	5.1 mo
Median OS	9.5 mo

Median OS	
RPA V	8.9 mo
RPA VI	4.6 mo
EORTC/NCIC 2009 (Classe RPA V)	RT 9.1 mo RTCT 10.7 mo

Studi Clinici

- Valutare la fattibilità di un trattamento RTCT con PDRT in pz affetti da GBM alla diagnosi o alla recidiva con scarsa prognosi (classi RPA V/VI)

		Tossicità ematologica G3-4	mFUP	mPFS	mOS
Retreatment Group		5.9 %	20 m	4 m	8 m
Naive Group		11.1 %	17 m	9 m	12 m

totale PDRT 8 Gy)

Obiettivo dello studio

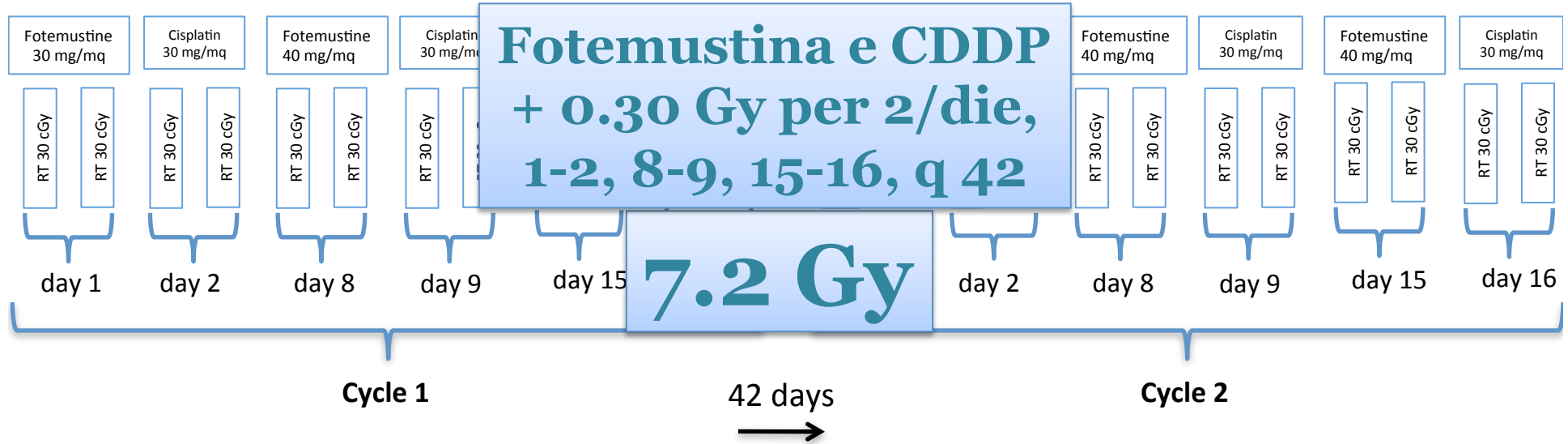
Valutare la fattibilità e l'efficacia di un **ritrattamento con PDRT**, associate a **chemioterapia concomitante**, in pazienti affetti da glioblastoma multiforme (GBM) in recidiva o progressione di malattia, dopo terapia standard (chirurgia completa o parziale, RT 60 Gy, TMZ concomitante, e successiva TMZ adiuvante)

Materiali e Metodi

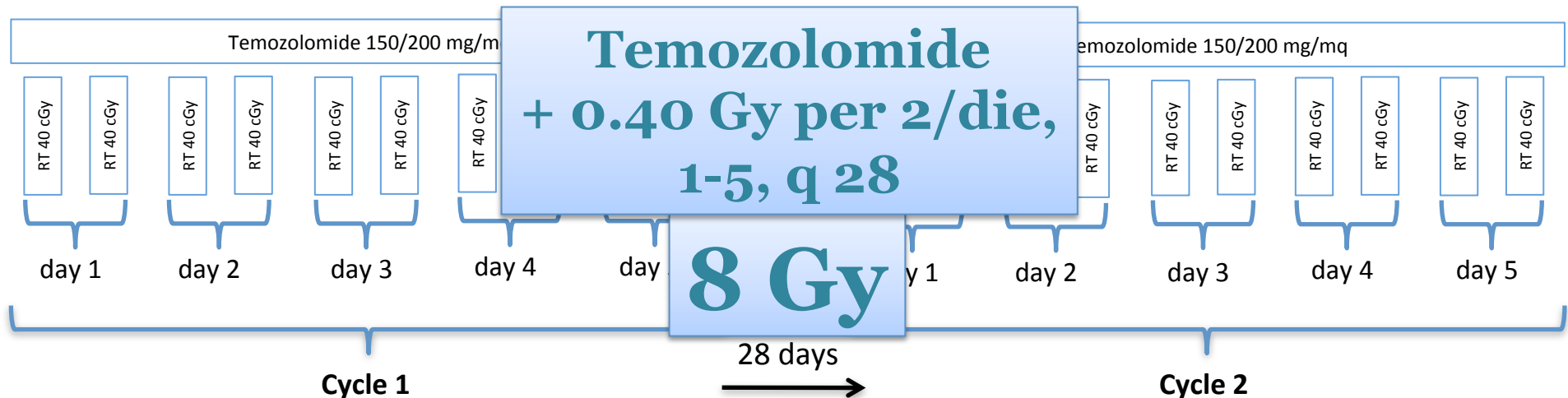
- diagnosi radiologica di GBM in progressione o recidiva dopo almeno 3 mesi dal termine del trattamento RT
- KPS \geq 70

Disegno dello studio

Recidiva o progressione durante la TMZ adiuvante

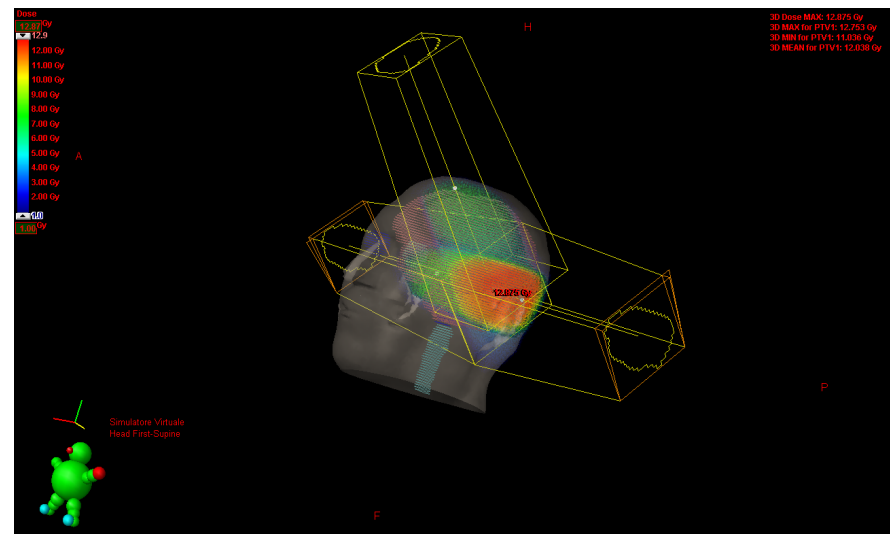
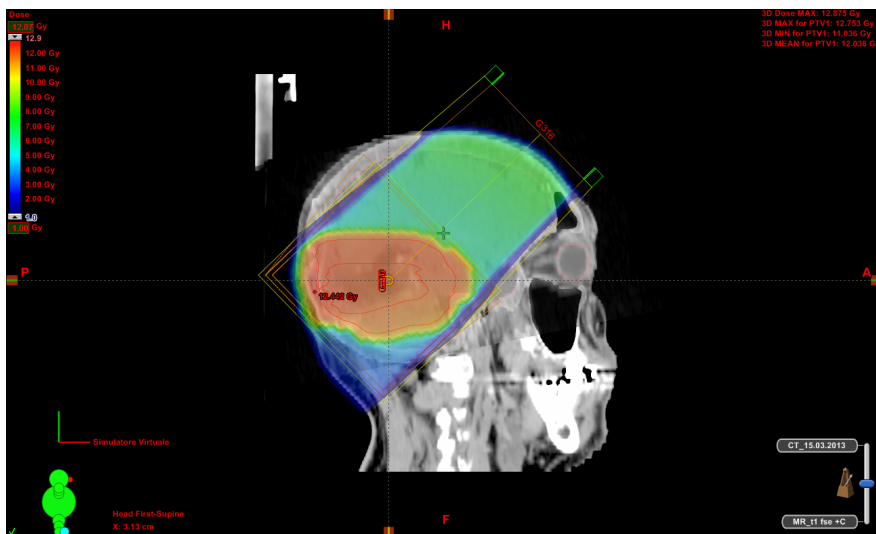
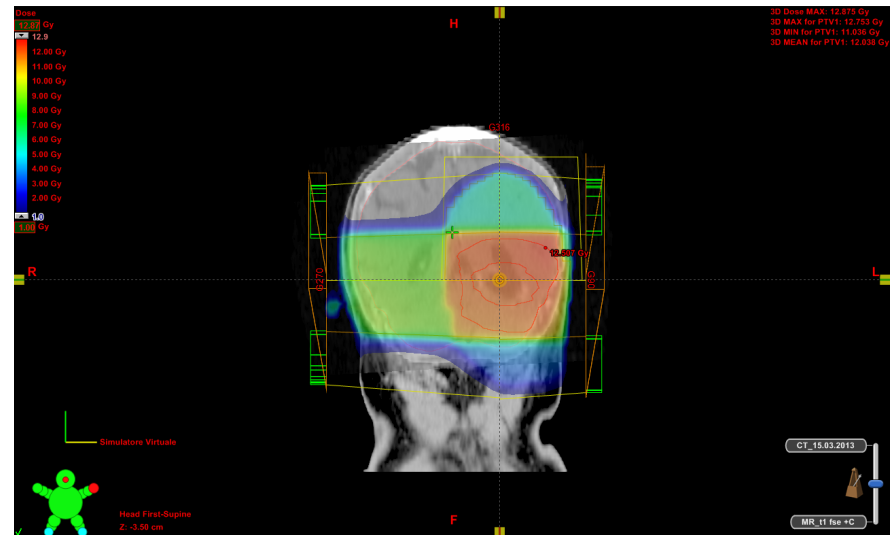


Recidiva o progressione dopo > 4 mesi dal termine della TMZ adiuvante



CTV

c.e. cavo chirurgico + sede di recidiva/progressione
+ margine 30 mm



32 pazienti

da Febbraio 2008 ad Agosto 2011

Età mediana	61 (21 – 78)
M/F	22/10
Karnofsky Performance Status (PFS)	
100 %	1
90 %	9
80 %	13
70 %	9
CTV (cc)	49 (7.24-143.5)
0.4 Gy + TMZ, n (%)	21 (65.6)
0.3 Gy + CDDP e fotemustina, n (%)	11 (34.4)
Numero di cicli mediano	2 (1 – 6)
Dose totale mediana Gy	8 (2.4 – 21.6)

Risultati

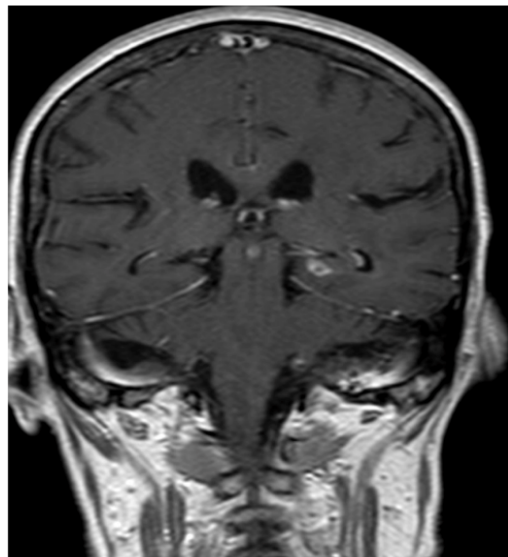
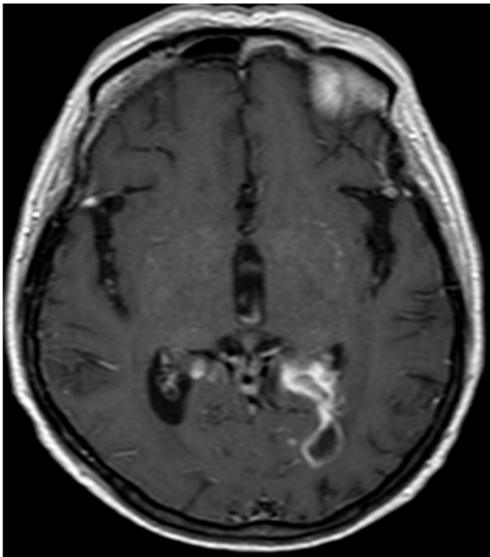
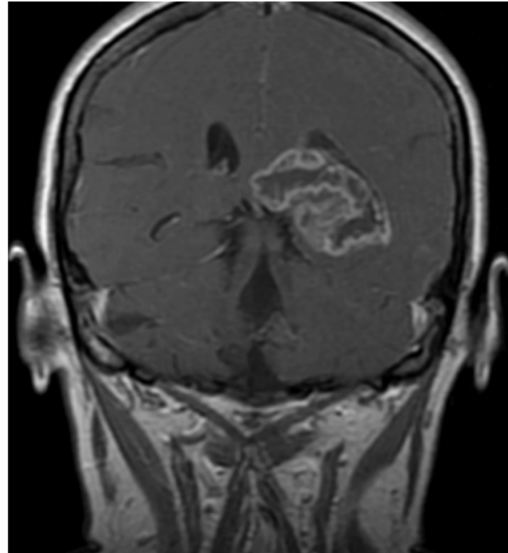
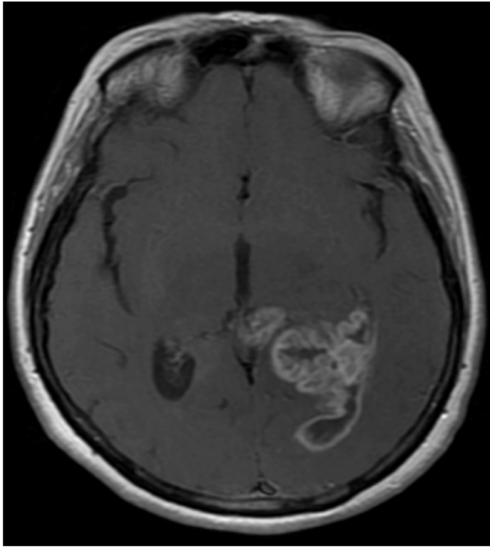
Tossicità

Leucopenia G1-2 G3-4	 3 (9.3%) 1 (3.1%)
Piastrinopenia G1-2 G3-4	 2 (6.25%) 2 (6.25%)
Fatigue G2	12 (37.5%)
Alopecia G2	16 (50%)
Cute G1	3 (15.6%)
Cefalea G1	1 (3.1%)
Neurologica Acuta/ cronica	0

Compliance 93.7 %

2/32 pz non hanno completato
il trattamento per un
peggioramento del PS

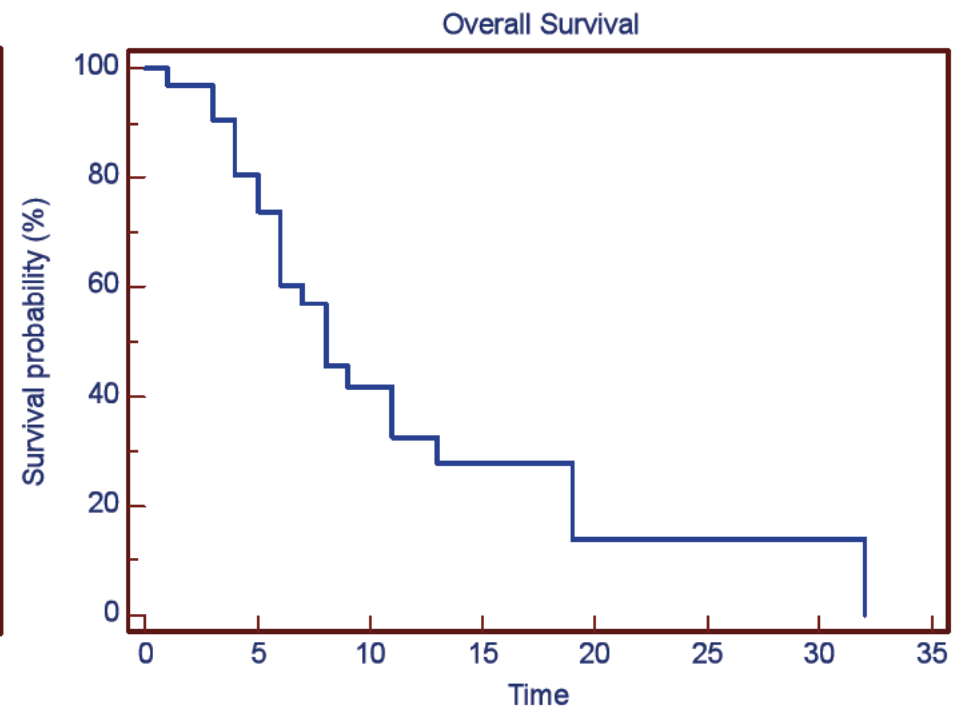
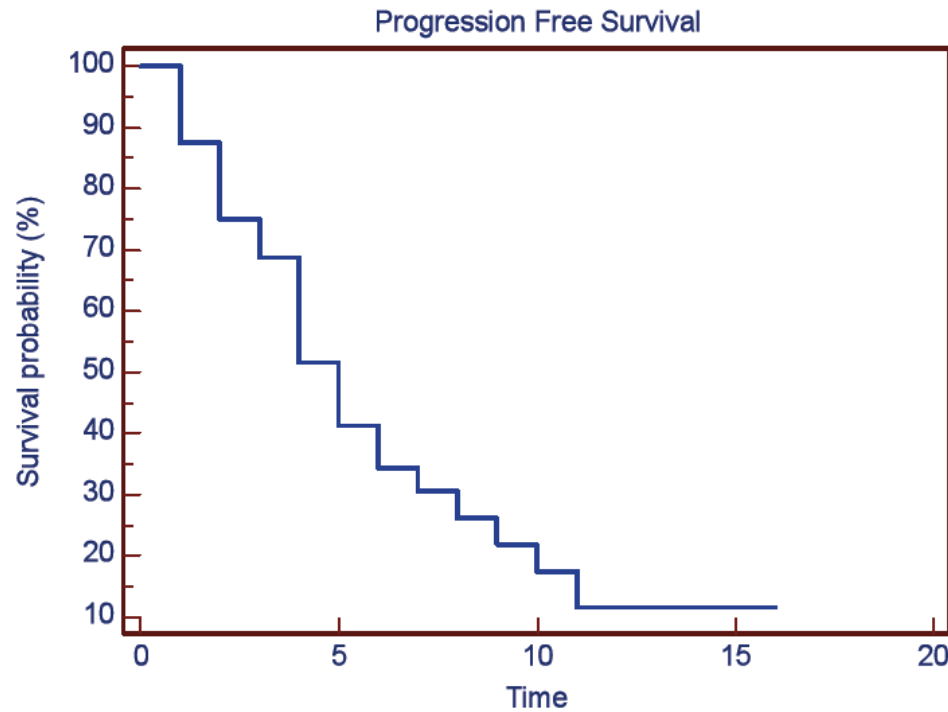
Risposta



RC	1 (3.1%)
RP	3 (9.4%)
SD	8 (25%)
PD	20 (62.5%)

Clinical Benefit 37.5 %

Risultati



FUP mediano	22.5 mesi (3 – 48)
PFS mediana	5 mesi
PFS-6	34.4 %
PFS-12	11.6 %
OS mediana	8 mesi
OS-6	60.4 %
OS-12	27.8 %

Chirurgia

Authors	Year	N	Grading	mOS	Toxicity
Barker et al	1998	46/130	IV	36 wk vs 23 wk	-
					Mortality
<p>mOS: 3.2 – 9 mesi</p> <p>Morbilità e mortalità perioperatorie elevate</p>					
Mandl et al	2008	20	IV	13 wk	Morbidity 15%, mortality 5%
Pinsker et al	2001	38	IV	23 wk	No perioperative mortality

Terapie sistemiche

Regimi CT con o senza TMZ

mOS 7 mesi, tossicità ematologica G3-4 4.1-42%

TMZ rechallenge

PFS-6 rate of 18% - 30%, mOS 8 mesi
tossicità ematologica G 3-4 1.1%-24.4%

Bevacizumab

PFS-6 36% - 42%, mOS 9.2 mesi
Rischio emorragico

Author(s)	Year	N	Grading	Median dose (Gy)	Median tumor size (ml)	Endpoints	Toxicity
Biswas et al.	2009	18	IV	15	8.4	mOS 5.3 mo	No acute > grade 2, 1 pt grade 4 late toxicity
Chamberlain et al.	1994	5/10/5	IV/III/ other	13.4	17	mOS 8 mo	-
Cho et al.	1999	27/19	IV/III	17	10	mOS 11 mo	22%
Combs et al.	2005	32	IV	15	10	mOS 10 mo	No late toxicity
Hall et al.	1995	26/9	IV/III	20	28	mOS 8 mo	31% re-operation rate
Kondziolka et al.	1997	19/23	IV/III	15/15.6	6.5/6	mOS 30/31 mo	19%/23% Re-operation
Kong et al.	2008	49/65	IV/III	-	-	mPFS 4.6 mo/ 8.6 mo	
Masciopinto et al.	1995	31	IV	19.72	16.4	mOS 9.5 mo	-
Patel et al.	2009	26	IV	18	10.4	mOS 8.4 mo	Necrosis in 2 pts
Shrieve et al.	1995	86	IV	13	10.1	mOS 10.2 mo	22% necrosis
van Kampen et al.	1998	27	IV	17	20.9	mOS 9 mo	Alopecia. no necrosis

Author(s)	Year	N	Grading	Median dose (Gy)	Median tumor size (ml)	Median fraction size (Gy)	Endpoint	Toxicity	
Cho et al.	1999	27/19	IV/III	17	10		mOS 11 mo	22% severe	
Combs et al.	2005	32	IV	15	10		mOS 10 mo	re-operation	
Ernst-Steen								≥ grade 2	
Fokas et al.								necroses	
Henke et al.									
Hudes et al.								necrosis	
Kim et al.									
Laing et al.									
Selch et al.									
Shepherd									
Vorderma									
Author(s)								toxicity	
Arcicasa et al.								pt grade 4	
Combs et al.								thrombopenia	
								severe	
Glass et al.	1997	HFSRT	Cisplatin	13/7	IV/III	-	3.5-6	mOS 13.7 mo	4 pts late SAE
Gutin et al.	2009	HFSRT	Bevacizumab	20/5	IV/III	30.0	6.0	mOS 12.5 mo	Grade 3 (3 pts)
Lederman et al.	2000	HFSRT	Paclitaxel	88	IV	-	4-9	mOS 7 mo	11
Wurm et al.	2006	HFSRT	Topotecan	25/5	IV/III	-	5	mOS 7.9/ 21.3 mo	-

RT mOS: 8-9 mesi
RTCT mOS: 9-10 mesi
Radionecrosi: 22-36%

Conclusioni

- Il ritrattamento del GBM alla recidiva con le piccole dosi di RT in associazione alla chemioterapia è **ben tollerato** con un quadro di tossicità più contenuto
- **Meno limitato** da sede ed estensione di malattia o trattamenti precedenti
- **Outcomes clinici** in linea con le altre opzioni terapeutiche
- Necessari ulteriori studi clinici per individuare il **valore ottimale di *piccola dose*** per frazione