

Radioterapia e dei Taxani nel carcinoma mammario a scopo adiuvante: la nostra esperienza

Dott.ssa TERREVAZZI Sara

C. Gumina, O. Ceccarini , S. Brenna, S. Naimo, R.
Petrucci, R.M. Niespolo, S. Meregalli, G. Gardani.

Introduzione

La Radioterapia adiuvante costituisce uno dei capisaldi nel trattamento delle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa

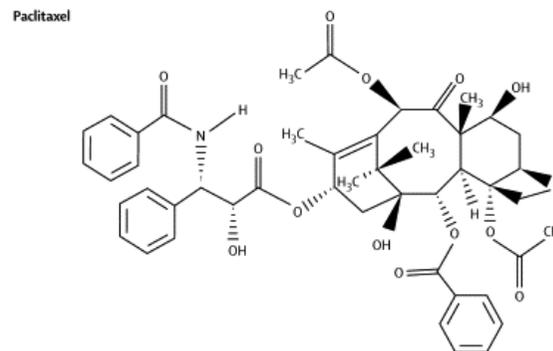
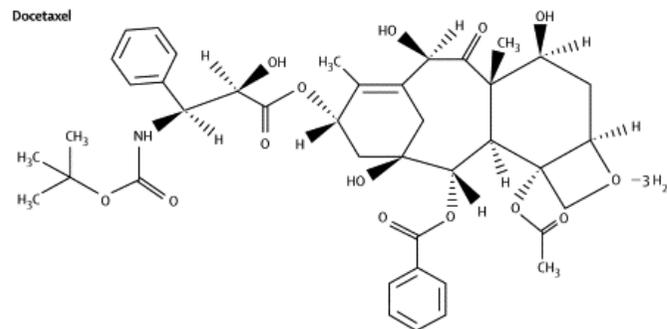
Livi et al Survival and breast relapse in 3834 patients with T1-T2 breast cancer after conserving surgery and adjuvant treatment. **Radiother Oncol 2007**

I Taxani rappresentano una classe di chemioterapici di grande efficacia nel trattamento delle pazienti “*high-risk*”

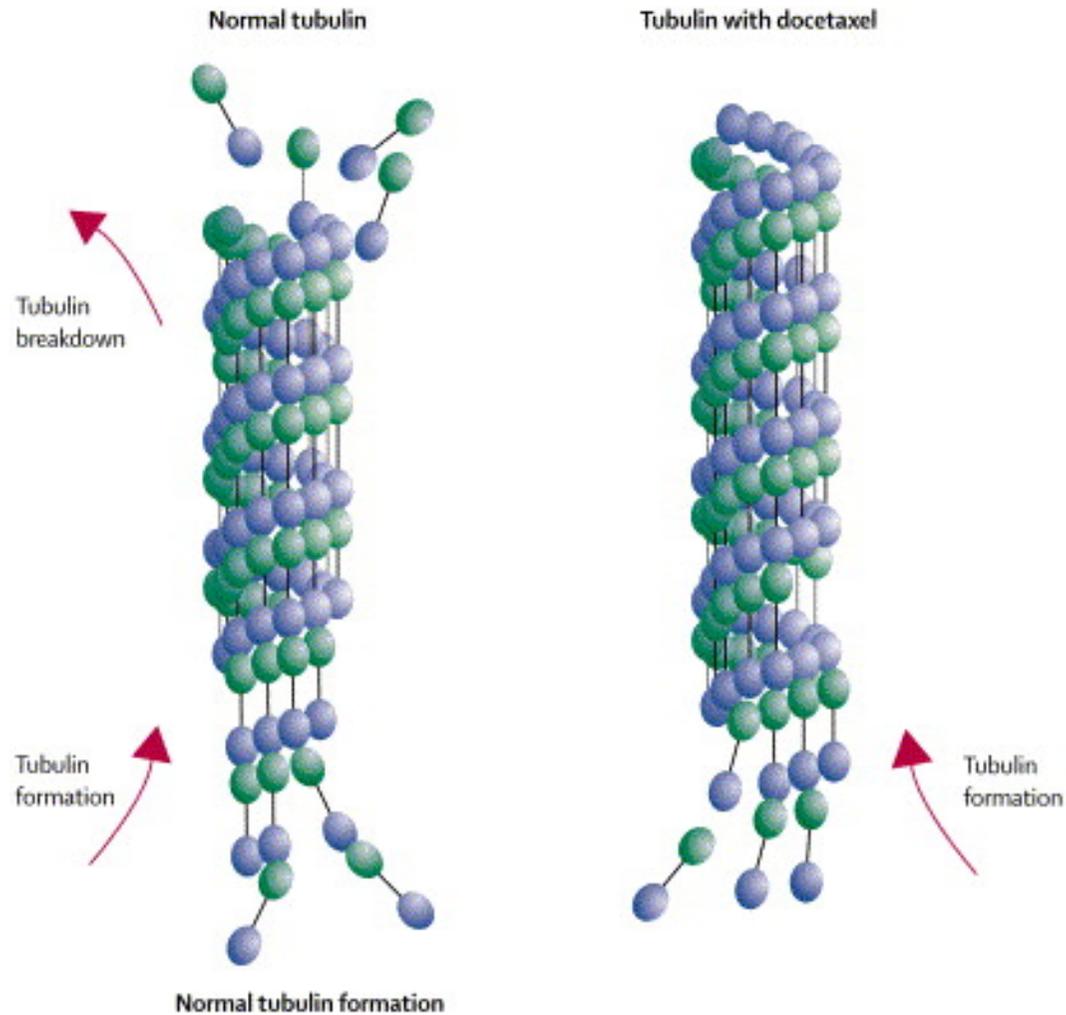
Ferguson T et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews 2007**

I Taxani

- Molecole semisintetiche, in uso dalla metà degli anni '90



Esplicano la loro azione legandosi alla tubulina e inducendo l'arresto del ciclo cellulare con la successiva apoptosi



Paclitaxel

Effetti collaterali più comuni

- Astenia, ipotensione, diarrea, nausea, vomito, aftosi, disgeusia...
- Mielodepressione
- Neutropenia, 28%, neutropenia grave ($<500/\text{mm}^3$) 1%
- Trombocitopenia, 11%,
- Anemia di grado lieve, 64%, grave ($\text{HB}<5$) 1%
- Neurotossicità

Docetaxel

Presenta effetti collaterali simili...

- Anemia, neutropenia
- Nausea, vomito, diarrea
- Caduta dei capelli
- Neuropatia periferica

Paclitaxel

Effetti collaterali sistemici

Patologie cardiache

Comune: bradicardia

Non comune: cardiomiopatia, tachicardia ventricolare asintomatica, tachicardia con bigeminismo, blocco AV e sincope, infarto miocardico

Molto raro: fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare

Molto comune: ipotensione

=====

Patologie vascolari

Non comune: ipertensione, trombosi, tromboflebite

Molto raro: shock

=====

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: dispnea, versamento pleurico, polmonite interstiziale, fibrosi polmonare, embolia polmonare, insufficienza respiratoria

Trattamenti concomitanti con Taxani

STAGE II or III BREAST CANCER

Completion of:

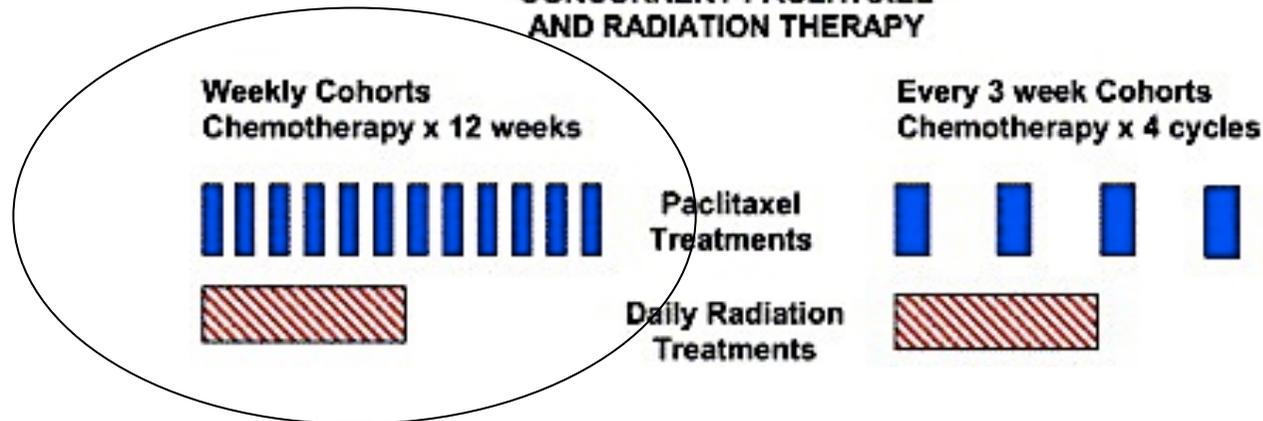
Definitive Breast Surgery (BCS or MRM)

&

AC Chemotherapy x 4 CYCLES

REGISTER

CONCURRENT PACLITAXEL
AND RADIATION THERAPY



Burstein et al. Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiation therapy after adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for stage ii or iii breast cancer. **IJROBP 2006**

Sebbene le tossicità più frequenti descritte siano di tipo ematologico **non sono infrequenti** casi di tossicità polmonare.

Meccanismo di azione del danno polmonare

La polmonite interstiziale è una rara complicanza della somministrazione di paclitaxel (stimata intorno al 3%)

ma la sua incidenza aumenta

nei casi di pazienti trattati con radioterapia concomitante.

Il meccanismo imputato sembra essere una reazione immunologica cellulo-mediata scatenata dalla somministrazione del farmaco, alle volte non responsiva alla sospensione del farmaco e al cortisone.

Suzaki N, Severe interstitial pneumonia induced by paclitaxel in a patient with adenocarcinoma of the lung. Acta Med Okayama 2006; 60: 295-298

Kouroussis C High incidence of pulmonary toxicity of weekly docetaxel and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: results of a dose-finding study. Lung Cancer 2004; 44: 363-368

Scopo

Analizzare la tossicità
in pazienti affette da carcinoma mammario,
allo stadio iniziale
trattate con
CHEMIOTERAPIA a base di TAXANI
e
RADIOTERAPIA, a scopo adiuvante

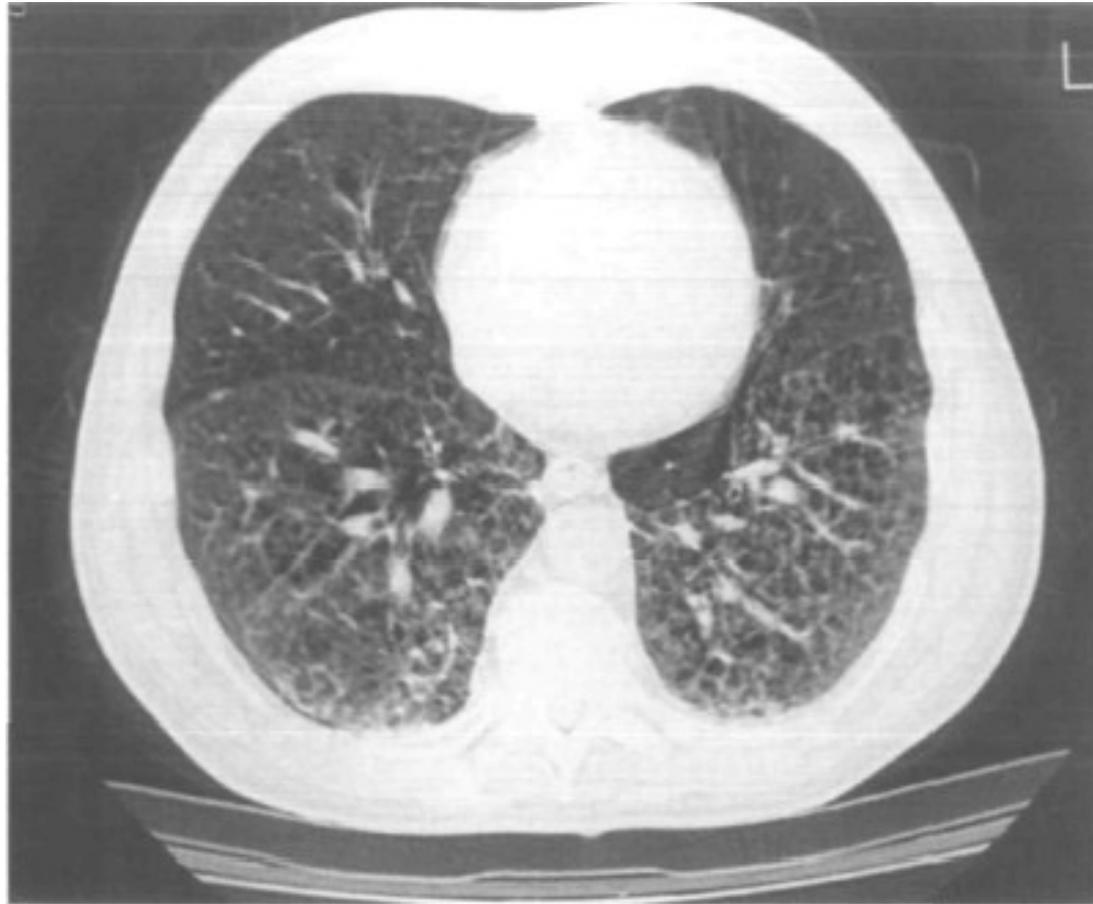
Materiali e Metodi

- Tra l'Aprile 2012 e l'Aprile 2013, 20 pazienti affette da carcinoma mammario, sono state sottoposte a trattamento adiuvante chemioterapico con taxani e radioterapico, 12 in modo sequenziale, 8 concomitante.
- Di queste ultime, 6 hanno ricevuto trattamento radiochemioterapico concomitante per due settimane, poi sola radioterapia e 2 l'intero trattamento.
- La dose prescritta di 60-60.4 Gy in 30-33 frazioni (trattamento standard 3D conformazionale).

Risultati

- Le pazienti che hanno ricevuto trattamento radio-chemio concomitante hanno manifestato un'elevata tossicità cutanea - da non correlarsi al volume mammario - che in un caso ha portato all'interruzione del trattamento
- Si sono registrati due casi di polmonite che hanno richiesto l'ospedalizzazione

Caso di Polmonite interstiziale



Paziente di 70 anni che a distanza di due mesi dal termine della radioterapia ha mostrato dispnea ingravescente, tosse produttiva e febbre

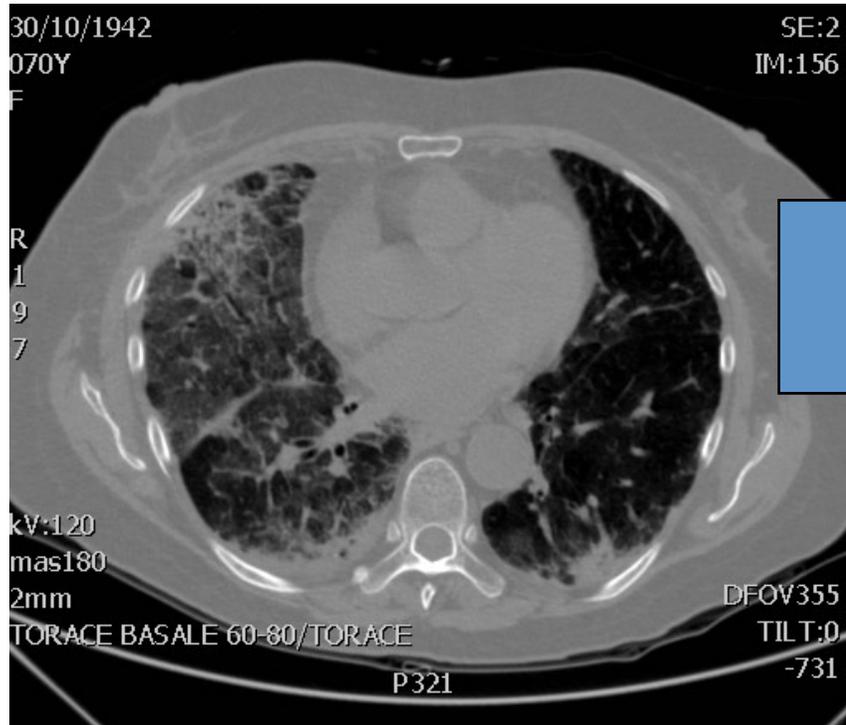
Tossicità polmonare dopo trattamento chemioterapico e radiante su mammella



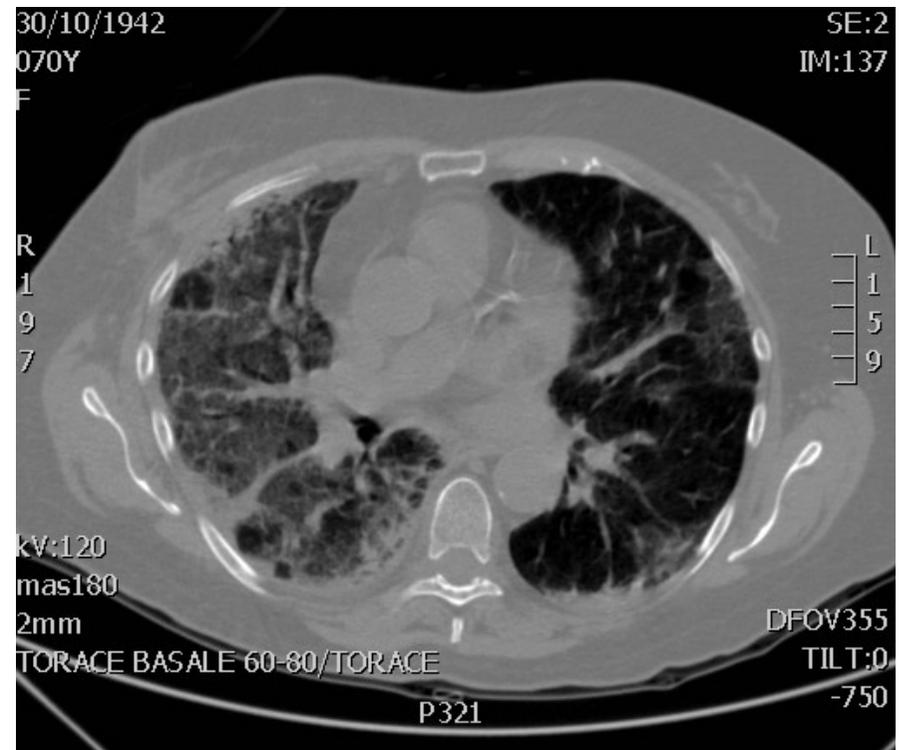
La paziente è stata sottoposta ad accertamenti che hanno escluso interessamento cardiaco o infezioni polmonari in atto

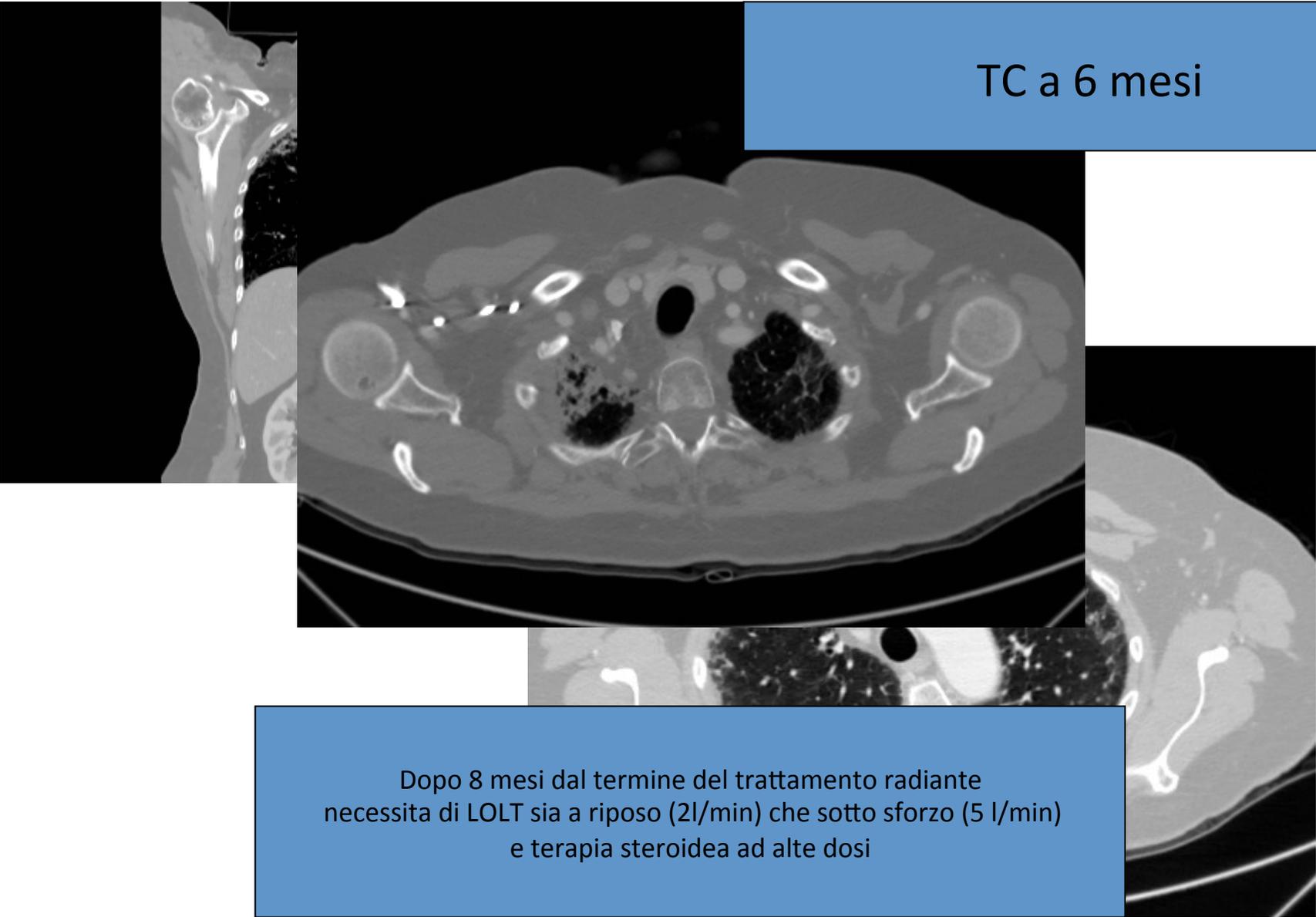


TC torace con mdc : diagnosi di polmonite interstiziale
Sospetto pulmone da Taxolo



Terapia steroidea → parziale beneficio





TC a 6 mesi

Dopo 8 mesi dal termine del trattamento radiante
necessita di LOLT sia a riposo (2l/min) che sotto sforzo (5 l/min)
e terapia steroidea ad alte dosi

Trattamenti concomitanti

Table 3. Toxicity related to concurrent therapy

	Cohort				Total
	1	2	3	4	
Paclitaxel schedule		Weekly	Every 3 weeks		
Paclitaxel dose	60 × 12	60 (mod)* × 12	135 × 2, 175 × 2	175 × 4	
No. of patients	8	8	8	16	40
Dose-limiting toxicity	2	2	0	0	4
Dose-limiting toxicity description	Grade 3 radiation pneumonitis (<i>n</i> = 2)	Grade 2 radiation pneumonitis requiring steroids (<i>n</i> = 1); liver function test abnormal with 3-week delay (<i>n</i> = 1)			
Radiation pneumonitis					
Grade 1	0	0	0	2	2
Grade 2	0	1 [†]	1	1	3
Grade 3	2 [†]	0	0	0	2
Radiation dermatitis					
Grade 1	4	3	6	13	26
Grade 2	2	5	0	1	8
Grade 3/4	0	0	0	0	0

* (mod) denotes modifications to treatment schedule (See text).

[†] Denotes patients treated with steroids for pneumonitis.

L'associazione di una chemioterapia con taxani al trattamento radioterapico porta a tossicità polmonari, non osservate nel trattamento sequenziale.

Risk of Pneumonitis in breast Cancer Patients Treated With radiation therapy and combination therapy with Paclitaxel

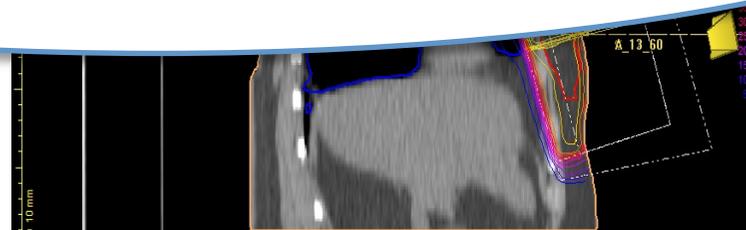
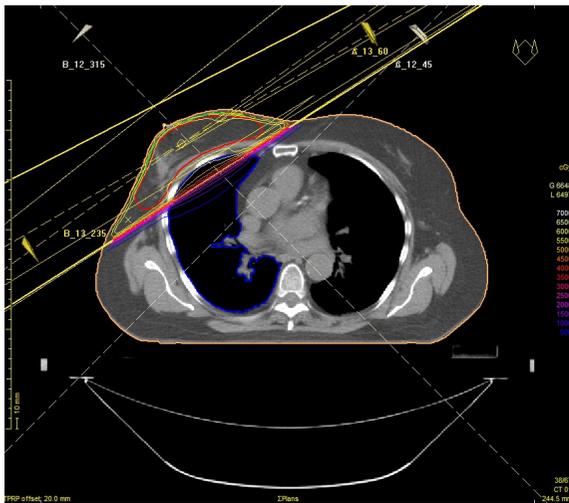
Taghian A G et al. JNCI J Natl Cancer Inst 2001;93:1806-1811

- Studio retrospettivo per valutare l'incidenza di polmoniti attiniche in pazienti affette da carcinoma della mammella trattate con RT +/- Paclitaxel
- Aumenta il rischio di polmoniti e la loro insorgenza del 16%

- L'uso di Paclitaxel è **INDIPENDENTE DA V20** e deve essere valutato con cautela

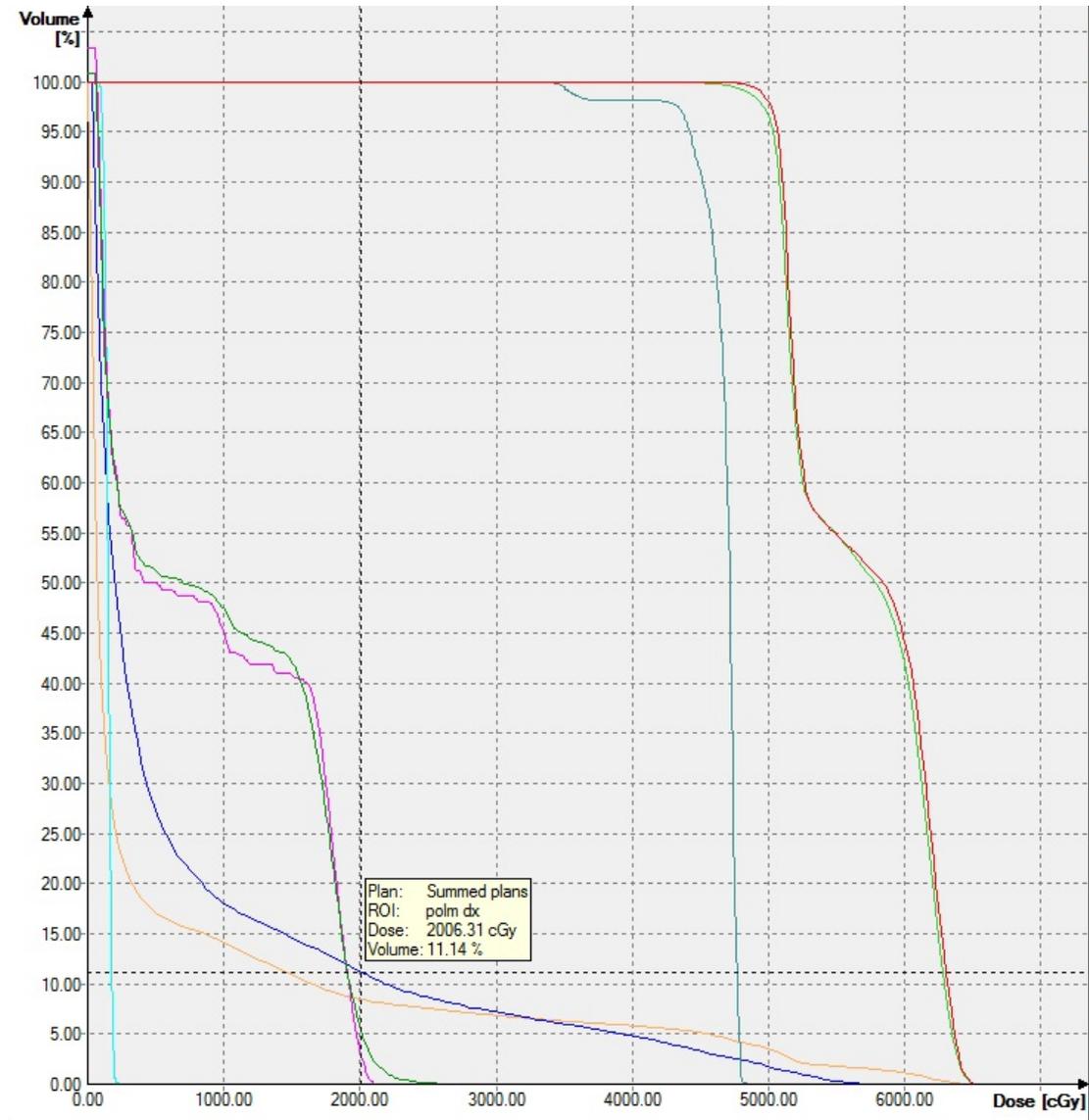
3DCRT

Il planning di un trattamento 3D è un prerequisito fondamentale per assicurare la copertura ottimale del target e il risparmio dei tessuti sani



Buona copertura del bersaglio

Minore dose agli organi a rischio



DVH V20 = 11 %)

Conclusioni 1

- la tossicità polmonare da RT correlata a trattamenti a base di Taxani deve essere presa in considerazione in pazienti che verranno poi sottoposte a radioterapia
- L'associazione di radioterapia e taxani è controindicata per l'eccessiva incidenza di polmoniti soprattutto in persone anziane.

Conclusioni 2

Nel nostro centro:

- Tutti i trattamenti vengono eseguiti in modo sequenziale
- RX torace e spirometria prima dell'avvio di terapia radiante per identificare eventuali fattori di rischio predisponenti

Conclusioni 3

Forse la diminuzione di tossicità o l'associazione potrebbe essere sempre permessa con l'utilizzo di tecniche di trattamento speciali (IMRT...)

????



***GRAZIE PER
L'ATTENZIONE***