INTEGRAZIONE RADIOTERAPIA, CHEMIOTERAPIA E FARMACI BIOLOGICI

A.Testolin - Belluno

Oligometastases

Weichselbaum RR, Hellman S.

1995 - 2011

The term oligometastases describes an intermediate state of cancer spread between localized disease and widespread metastase. The implication of the concept of an oligometastatic state is that metastatic disease may be cured with metastasis directed therapy.

Intuizione clinica.

Clinical Epidemiology

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

REVIEW

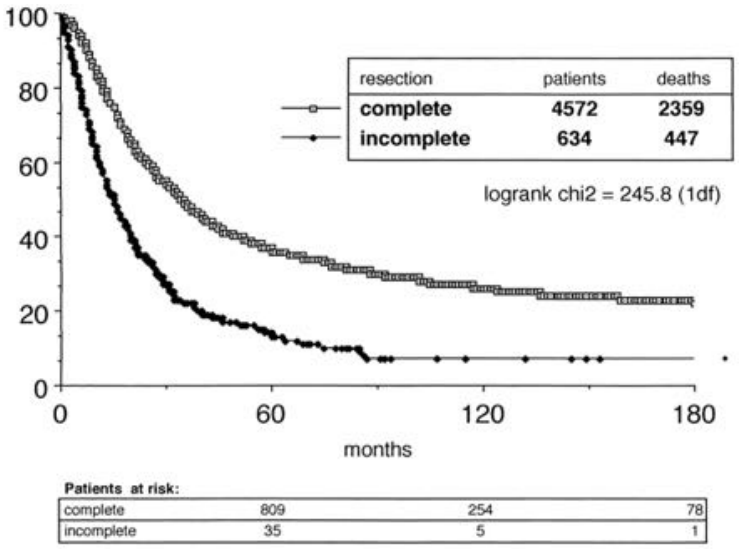
Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors

Kanas G et al.
2012

Sopravvivenza mediana 3.6 anni
Sopravvivenza a 5 anni 38%
Sopravvivenza a 10 anni 26%

Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases.

J. Thorac Cardiovasc Surg. 1997



Biologia specifica per il fenotipo oligometastatico?

La manifestazione clinica rappresenta solo una piccola parte della "vita" di un tumore.

Brown PO et al. Plos One 2009

La capacità di metastatizzare sembra essere acquisita solo tardivamente nella evoluzione delle modificazioni genetiche.

Yachida S. et al. Nature. 2010

Eterogeneità clonale all'interno del tumore. Linee cellulari con diversa capacità di metastatizzazione e che evolvono nel tempo tramite un accumulo di modificazioni genetiche.

Li Yet al. World J Gastronterol. 2001

Shindo-Okada N et al. Jap J Cancer Resech. 2001

Terapia volta a eradicare foci di malattia prima che queste acquisiscano modificazioni genetiche di maggiore malignità può prevenire ulteriore metastatizzazione.

MicroRNA Expression Characterizes Oligometastasis(es)

Yves A. Lussier[1,2,3,4*], H. Rosie Xing[1,2,5,6☯], Joseph K. Salama[8☯], Nikolai N. Khodarev[1,5☯], Yong Huang[1,3☯], Qingbei Zhang[3,6☯], Sajid A. Khan[7☯], Xinan Yang[3☯], Michael D. Hasselle[5☯], Thomas E. Darga[5], Renuka Malik[5], Hanli Fan[6], Samantha Perakis[5], Matthew Filippo[5], Kimberly Corbin[5], Younghee Lee[3], Mitchell C. Posner[7], Steven J. Chmura[5], Samuel Hellman[2,5], Ralph R. Weichselbaum[1,2,5*]

2012

PLoS one

Oligo- and Polymetastatic Progression in Lung Metastasis(es) Patients Is Associated with Specific MicroRNAs

Yves A. Lussier[1,2,3,4,5,6,7¶*], Nikolai N. Khodarev[3,8☯], Kelly Regan[4☯], Kimberly Corbin[8☯], Haiquan Li[4☯], Sabha Ganai[9], Sajid A. Khan[9], Jennifer Gnerlich[9], Thomas E. Darga[9], Hanli Fan[4], Oleksiy Karpenko[6], Philip B. Paty[10], Mitchell C. Posner[9], Steven J. Chmura[8], Samuel Hellman[3,8], Mark K. Ferguson[9], Ralph R. Weichselbaum[1,3,8*]

2011

Le caratteristiche di espressione dei mRNAs (micro RNA 200 family) possono individuare tumori a basso o alta probabilità di metastatizzazione.

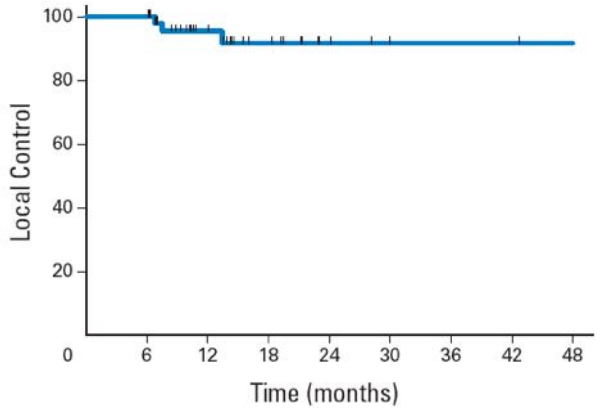
Possibile ruolo come markers per selezionare terapia.

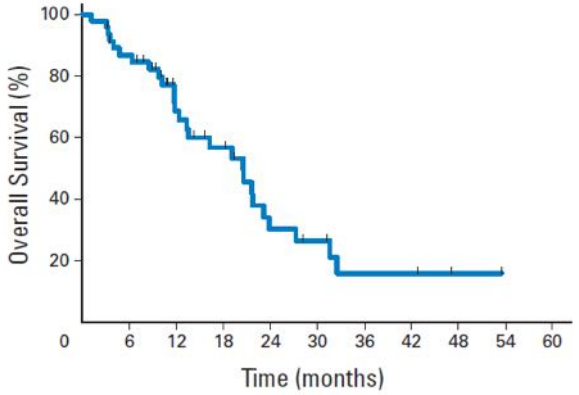
Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases

Kyle E. Rusthoven, Brian D. Kavanagh, Higinia Cardenes, Volker W. Stieber, Stuart H. Burri, Steven J. Feigenberg, Mark A. Chidel, Thomas J. Pugh, Wilbur Franklin, Madeleine Kane, Laurie E. Gaspar, and Tracey E. Schefter

VOLUME 27 · NUMBER 10 · APRIL 1 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY



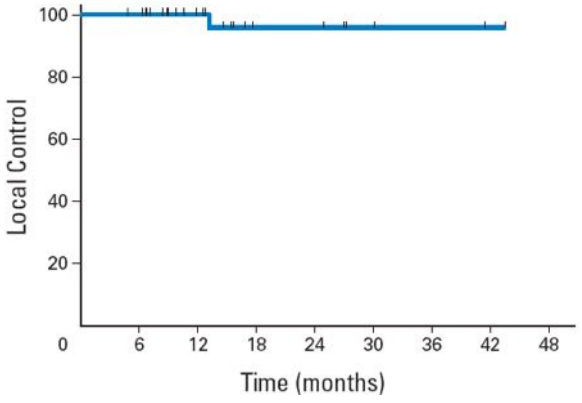


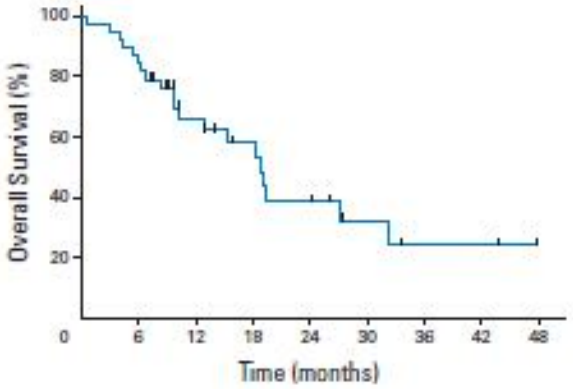
Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Metastases

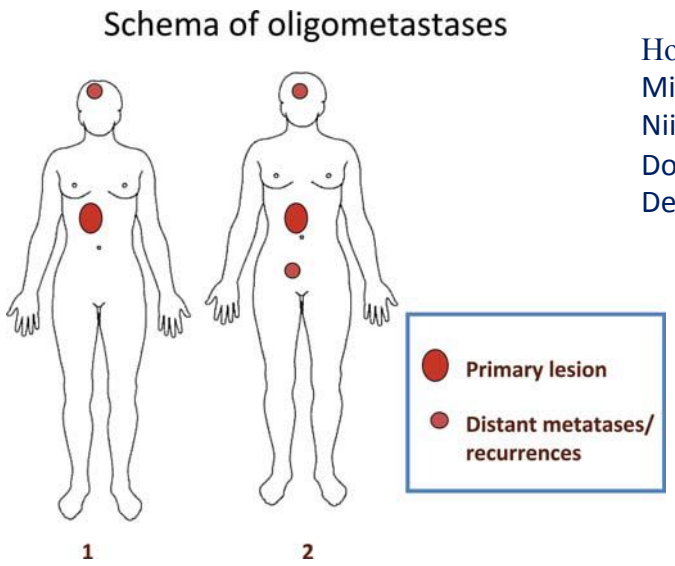
Kyle E. Rusthoven, Brian D. Kavanagh, Stuart H. Burri, Changhu Chen, Higinia Cardenes, Mark A. Chidel, Thomas J. Pugh, Madeleine Kane, Laurie E. Gaspar, and Tracey E. Schefter

VOLUME 27 · NUMBER 10 · APRIL 1 2009

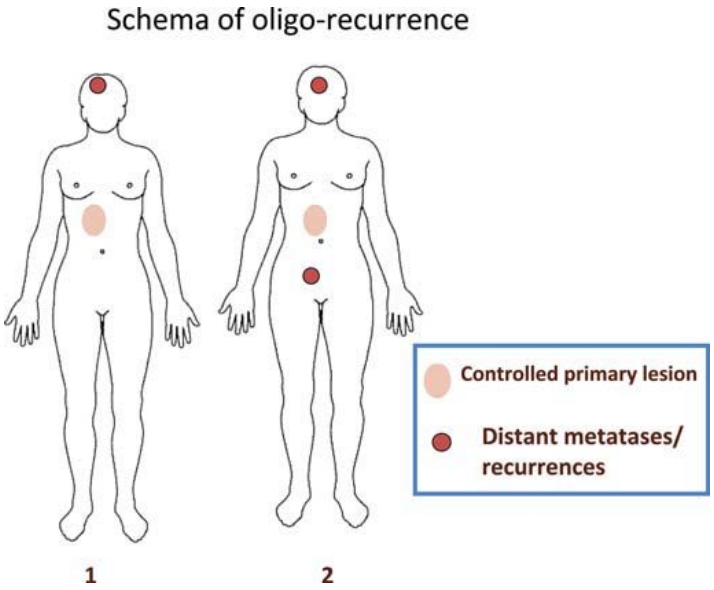
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY







Hoyer M, et al. Acta Oncol 2006
Milano M.T. Int. J. Radiat Oncol, Biol. Physic, 2008
Niibe Y et al. Int. J. Radiat Oncol, Biol. Physic, 2010
Downey RJ et al. Lung Cancer. 2002.
De Ruysscher D. et al. J Thor Oncol. 2012



"A STATE OF INDUCED OLIGOMETASTASES" (DOPO CHEMIOTERAPIA)

CHEMIOTERAPIA E RT STEREOTASSICA

Ben poco ci dicono i lavori pubblicati

Relativa eseguità delle casistiche e la eterogeneità dei tumori trattati pone incertezze non solo sul timing della CT ma anche sul tipo e sulla durata della CT.

La maggior parte dei pazienti delle serie SBRT sono stati pesantemente pretrattati con CT (71-91% Rusthoven 2009, Lee 2009, Fumagalli 2012, Testolin 2010) ed in elevata percentuale di casi con più linee chemioterapiche.

In molti lavori era espressamente escluso il trattamento concomitante.

Forse possono esserci di aiuto i dati estratti dalle serie chirurgiche

Systemic treatment of liver metastases from colorectal cancer

Alexander Stein and Hans-Joachim Schmoll

Ther Adv Med Oncol
(2013) 5(3) 193–203
DOI: 10.1177/1758834012473347

Review

The Timing of Chemotherapy and Surgery for the Treatment of Colorectal Liver Metastases

Bernard Nordlinger,[1] Jean-Nicolas Vauthey,[2] Graeme Poston,[3] Stephane Benoist,[1] Philippe Rougier,[1] Eric Van Cutsem[4]

Clinical Colorectal Cancer, Vol. 9, No. 4, 212-218, 2010;

Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases.

European colorectal metastases treatment group

Eur J Cancer, 2006.

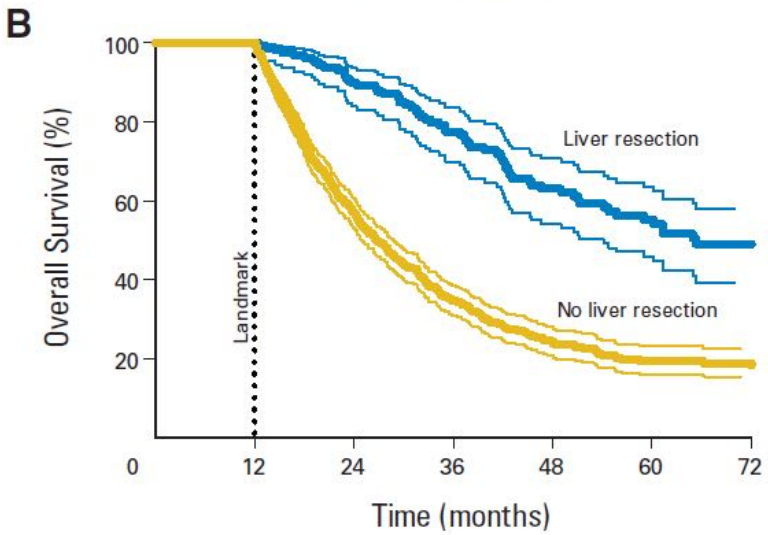
For patients with colorectal liver metastases, liver resection offers the only potential for cure

Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy

Scott Kopetz, George J. Chang, Michael J. Overman, Cathy Eng, Daniel J. Sargent, David W. Larson, Axel Grothey, Jean-Nicolas Vauthey, David M. Nagorney, and Robert R. McWilliams

VOLUME 27 · NUMBER 22 · AUGUST 1 2009

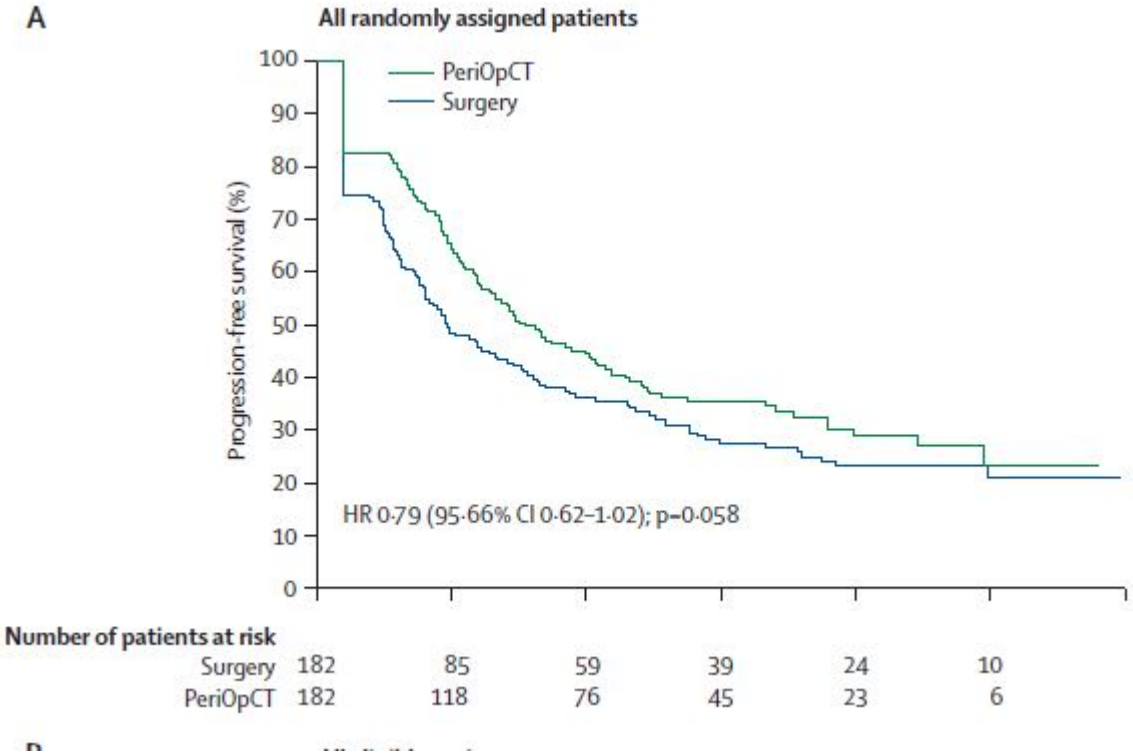
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY



Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial

Lancet 2008; 371: 1007–16

Bernard Nordlinger

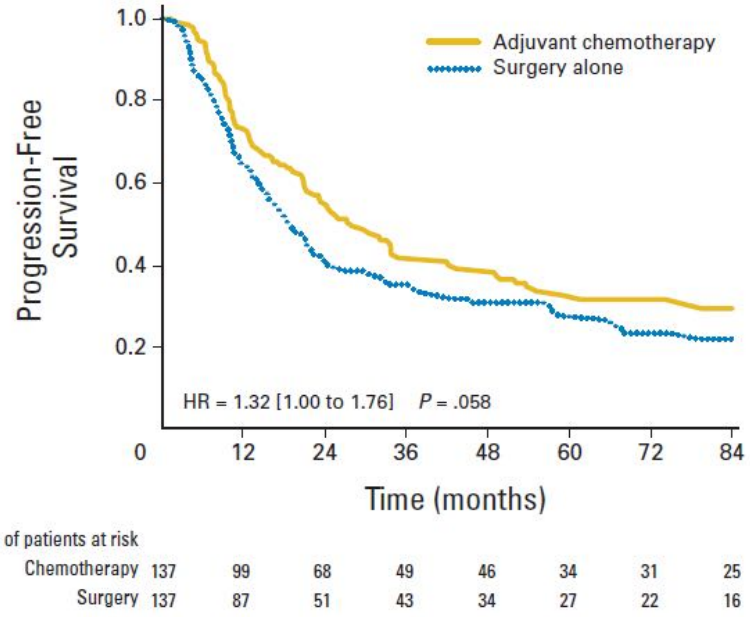


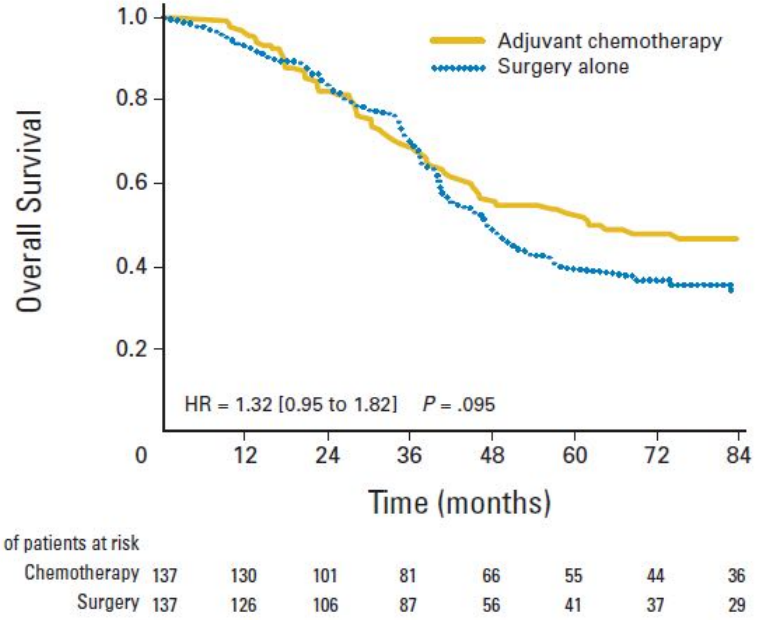
Adjuvant Chemotherapy After Potentially Curative Resection of Metastases From Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of Two Randomized Trials

Emmanuel Mitry

VOLUME 26 · NUMBER 30 · OCTOBER 20 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY



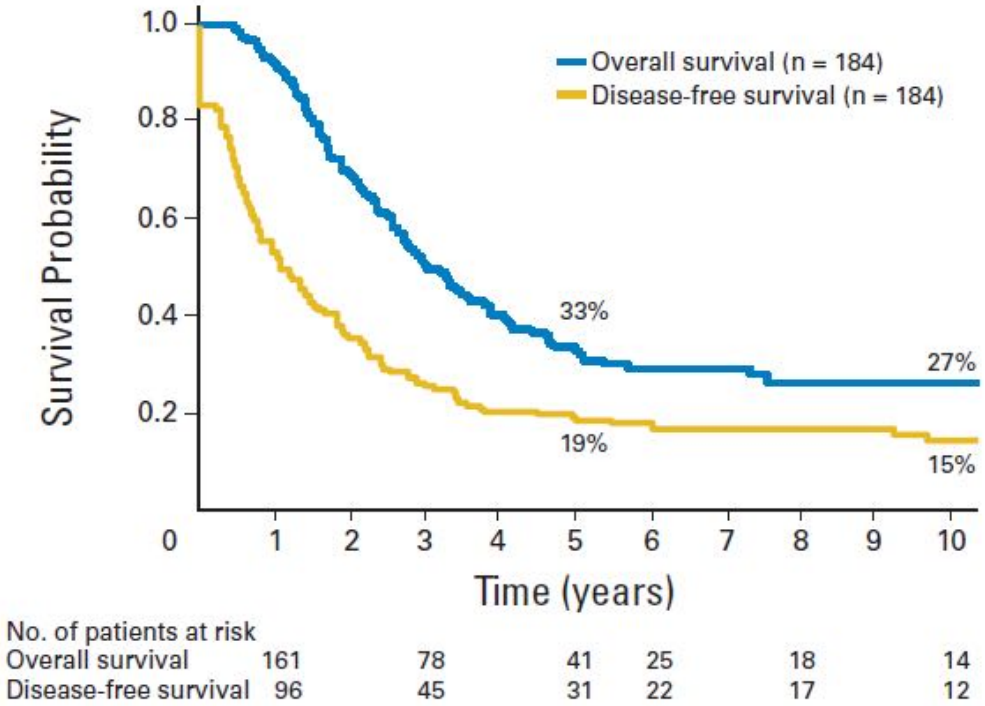


Patients With Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Is There a Possibility of Cure?

René Adam, Dennis A. Wicherts, Robbert J. de Haas, Oriana Ciacio, Francis Lévi, Bernard Paule, Michel Ducreux, Daniel Azoulay, Henri Bismuth, and Denis Castaing

VOLUME 27 · NUMBER 11 · APRIL 10 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY



IMPACT OF THE TYPE AND MODALITIES OF PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY ON THE OUTCOME OF LIVER RESECTION FOR COLORECTAL METASTASES. LIVER MET SURVEY. *Adam R et al.* *Journal of Clinical Oncology.* *2011*

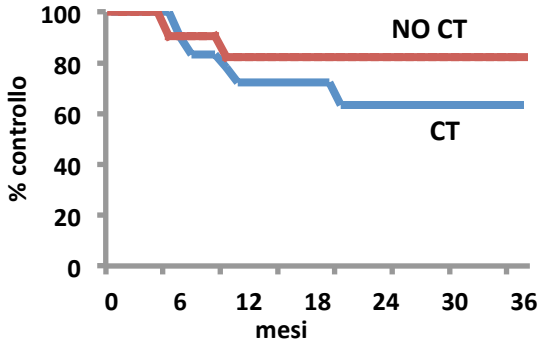
analisi su 4444 che hanno effettuato CT preoperatoria

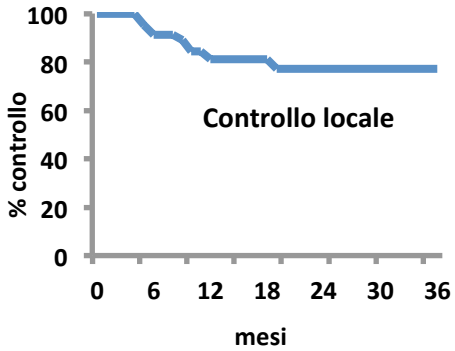
Prognosi peggiore per pazienti che hanno eseguito
pù di 6 cicli di CT preoperatori
più di una linea di CT

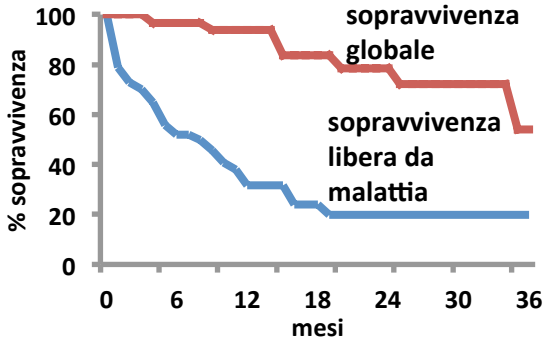
Evidenze simili con SBRT

Controllo locale e prognosi peggiore per i pz. che anno eseguito CT prima della SBRT

Milano MT et al: Int J Radiat Onc Biol Phis. 2008
Rusthoven KE et al: J Clin Oncol. 2009.
Fumagalli I et al: Radiat Oncol.2012
Testoli et al: Tumori 2010







FARMACI BIOLOGICI E RADIOTERAPIA STEREOTASSICA

Pochi dati, se non assenti, negli studi pubblicati

Hypofractionated radiotherapy for primary or secondary oligometastatic lung cancer using Tomotherapy. Chang HJ, Taiwan. Radiat Oncol. 2012

Casistica di 33 pazienti di cui 13 pazienti trattati concomitantemente con inibitori tirosin chinasi

Prospective study of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors concurrent with individualized radiotherapy for patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Wang J, China. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011

26 pazienti. OS 3 anni 30%.

The role of biological agents in the resection of colorectal liver metastases (an overview).

Nordlinger B. et al. Clin Oncol 2012

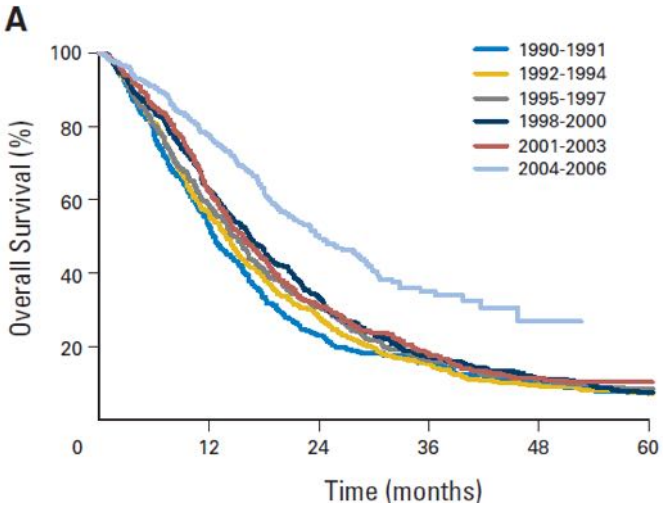
Possibile beneficio nell'aggiunta dei farmaci biologici, ma……"more data from phase III trials are expected to confirm the utility of the different biological agents".

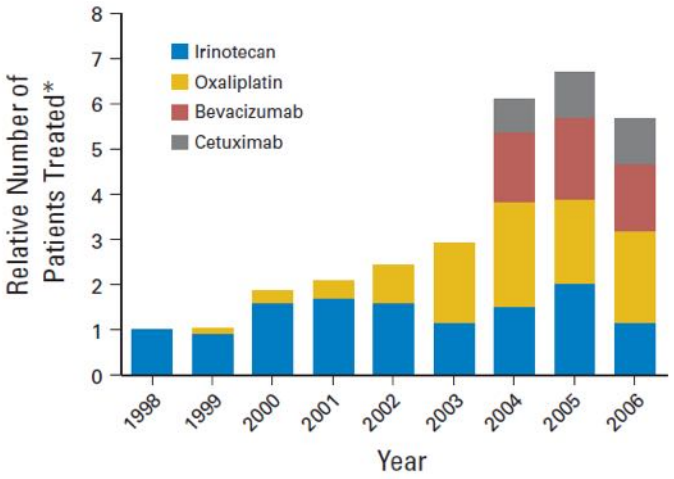
Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy

Scott Kopetz, George J. Chang, Michael J. Overman, Cathy Eng, Daniel J. Sargent, David W. Larson, Axel Grothey, Jean-Nicolas Vauthey, David M. Nagorney, and Robert R. McWilliams

VOLUME 27 · NUMBER 22 · AUGUST 1 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY





Due studi più interessanti:

Phase ii trial of concurrent sunitinib and image-guided radiotherapy for oligometastases.

Tong CC et al.

PLoS One. 2012

A 18 mesi (26 pz.):
LC 75%
DFS 56%
OS 71%
TOXICITY ≥ 3 28%
↑CD4+ T cell, ↓. MDSC cells

Concurrent sunitinib and stereotactic body radiotherapy for patients with oligometastases : Final report of a prospective clinical trial.

Kao J, et al.

Target Oncol. 2013

A 4 anni (46 pz.)
LC 75%
DFS34%
OS 29%
TOXICITY: 4% grade 5

Research Article

The Novel Role of Tyrosine Kinase Inhibitor in the Reversal of Immune Suppression and Modulation of Tumor Microenvironment for Immune-Based Cancer Therapies

Junko Ozao-Choy,[1,2] Ge Ma,[1] Johnny Kao,[3] George X. Wang,[1] Marcia Meseck,[1] Max Sung,[4] Myron Schwartz,[2] Celia M. Divino,[2] Ping-Ying Pan,[1] and Shu-Hsia Chen[1,2]

Cancer Reserch 2009

Cancer Therapy: Clinical

Sunitinib Mediates Reversal of Myeloid-Derived Suppressor Cell Accumulation in Renal Cell Carcinoma Patients

Jennifer S. Ko,[1,2,3] Arnold H. Zea,[6] Brian I. Rini,[3,4] Joanna L. Ireland,[1] Paul Elson,[5] Peter Cohen,[1,3] Ali Golshayan,[3] Patricia A. Rayman,[1] Laura Wood,[3] Jorge Garcia,[3] Robert Dreicer,[3,4] Ronald Bukowski,[3,4] and James H. Finke[1,2,3,4]

Clinical Cancer Reserch 2009

Le cellule mieloidi presenti nel microambiente tumorale promuovono la crescita tumorale deprimendo la funzionalità delle cellule T. Il sunitib riduce la presenza di cellule mieloidi.

Effetto biologico delle alte dosi per frazione:

Danno cellulare diretto

Danno vascolare stromale conseguente alla apoptosi cellule endoteliali con alterazione microvascolare e conseguente effetto antiangiogento

Attivazione della risposta immunitaria (innata e adattativa).

Local Radiation Therapy of B16 Melanoma Tumors Increases the Generation of Tumor Antigen-Specific Effector Cells That Traffic to the Tumor[1]

Amit A. Lugade,[2] James P. Moran,[2] Scott A. Gerber, Robert C. Rose, John G. Frelinger, and Edith M. Lord[3]

THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY

2005

IMMUNOBIOLOGY

Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require $CD8^+$ T cells: changing strategies for cancer treatment

*Youjin Lee,[1] *Sogyong L. Auh,[1] Yugang Wang,[1] Byron Burnette,[1] Yang Wang,[1] Yuru Meng,[2] Michael Beckett,[2] Rohit Sharma,[3] Robert Chin,[1] Tony Tu,[1] Ralph R. Weichselbaum,[2] and Yang-Xin Fu[1]

Blood 2009

COMMENTARY

Combining Radiotherapy and Cancer Immunotherapy: A Paradigm Shift

Silvia C. Formenti, Sandra Demaria

Jornal National Cancer institute 2013

I dati preclinici evidenziano che l'irradiazione ad alte dosi (ablative) determinano:

attivazione ed amplificazione dei linfociti T citotossici responsabili dell'effetto antitumorale;

attivazione delle cellule dendritiche intra e peritumorali promuovendone la maturazione, il trasferimento al loro interno degli antigeni tumorali e la migrazione ai linfonodi regionali ove tramite la "presentazione antigenica" sono in grado di attivare le cellule T ;

rilascio di grandi quantità di antigeni tumorali e alterazione del microambiente tumorale che permette un aumento della infiltrazione e ritenzione delle cellule immunitarie; le alterazioni vascolari indotte dalla radiazioni sembrano giocare un ruolo importante nell'indurre le cellule T attivate ad infiltrare il tumore, prerequisito fondamentale per una distruzione immunomediata delle cellule.

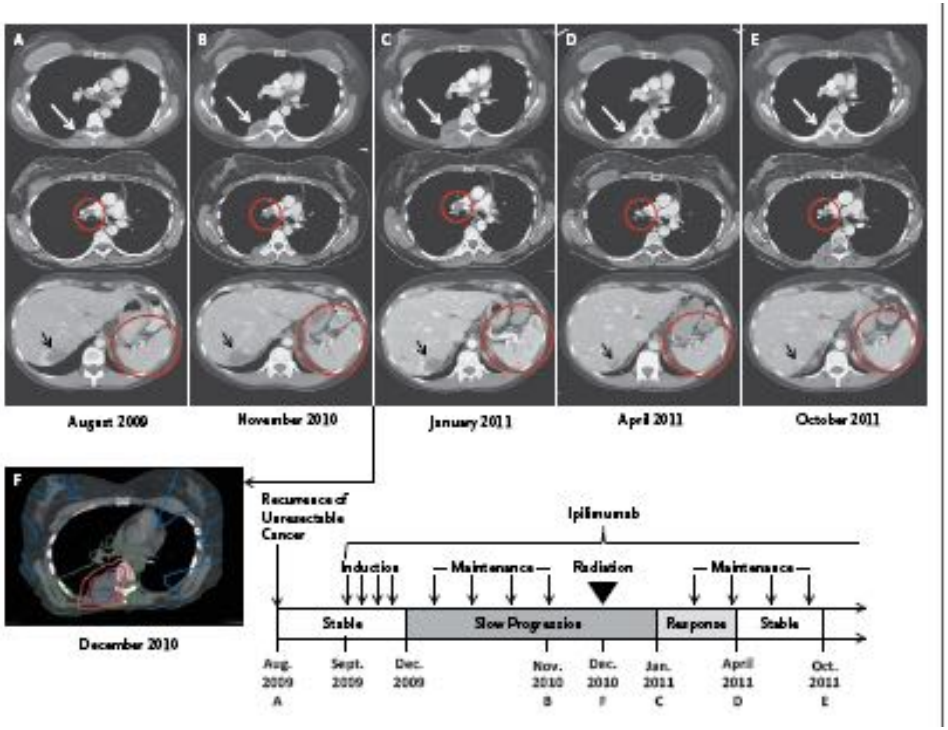
La chemioterapia prolungata e/o la RT frazionata possono eliminare/ sopprimere lo stimolo immunitario "radio indotto";

Un trattamento locale immunoterapico amplifica lo stimolo immunitario "radio indotto";

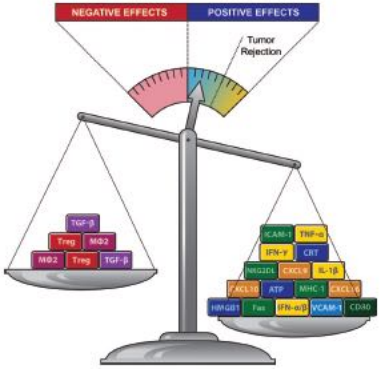
Queste modificazioni sono verosimilmente responsabili dell'abscopal effect

Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma

NEJM 2012 Postow MA et al.



Ma perché l'abscopal effect è così raro?



Perché l'irradiazione non ha solo effetti pro-immunogenetici ma anche effetti immunosoppressivi (rilascio citochine immunosoppressive come TGF-β, attivazione cellule mieloidi, che deprimono la funzionalità cellule T, nel microambiente tumorale come M2 macrofagi e mieloyd-derived suppressor cells).

I dati a disposizione suggeriscono che l'effetto positivo dell'irradiazione prevale sull'effetto negativo ma non è in gado di spostare sufficientemente per ottenere un effetto antitumorale clinicamente apprezzabile.

In questo risiede il razionale per una combinazione radioterapia ed immunoterapia: “spostare la bilancia”.

Due le strade percorribili:

i. Favorire il reclutamento cellule T antitumorali (tramite il potenziamento delle cellule dendritiche)
ii. Favorire l’attivazione delle cellule T (es . utilizzandoAb anti CTLA-4 receptor)

Combination of conformal radiotherapy and intratumoral injection of adoptive dendritic cell immunotherapy in hepatoma.
Chi KH et al. *J Immunother. 2005;28(2):129–135.*

Combination of external beam radiotherapy (EBRT) with intratumoral injection of dendritic cells as neoadjuvant treatment of high-risk soft tissue sarcoma patients.
Finkelstein SE et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012.*

In situ vaccination with a TLR9 agonist induces systemic lymphoma regression: a phase I/II study.
Brody JD et al. *J Clin Oncol. 2010.*

Ipilimumab (IPI) in metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC): results from an open-label, multicenter phase I/II study.
Slovin SF et al. *J Clin Oncol. 2012.*

Phase 1 Study of Stereotactic Body Radiotherapy and Interleukin-2—Tumor and Immunological Responses.
Seung SK et al. *Sci Transl Med* 2012.

Pilot Ipilimumab in Stage IV Melanoma Receiving Palliative Radiation Therapy

A Pilot Study of Ipilimumab in Subjects With Stage IV Melanoma Receiving Palliative Radiation Therapy

Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer

A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial Comparing Ipilimumab vs. Placebo Following Radiotherapy in Subjects With Castration Resistant Prostate Cancer That Have Received Prior Treatment With Docetaxel

VOLUME 31 · NUMBER 11 · APRIL 10 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Extracranial Oligometastases: A Subset of Metastases Curable With Stereotactic Radiotherapy

Kimberly S. Corbin, Samuel Hellman, and Ralph R. Weichselbaum, *University of Chicago Medical Center, Chicago, IL*

SHIFT IN PARADIGM

Sia sulla RT: ⇨ da volumi grandi a volumi piccoli

Sia sulla terapia sistemica: ⇨ attenzione a non compromettere la risposta immunitaria.

CONCLUSIONI

Difficili se non inopportune

SBRT è verosimilmente terapia efficace nel controllo foci metastatici clinicamente evidenti.

Ma appropriato il suo utilizzo in mancanza di una chiara evidenza in termini di sopravvivenza? (questo vale anche per la chirurgia)

Come selezionare i pazienti che possono trarre beneficio da un trattamento aggressivo (metastasi unica? Un solo organo coinvolto? Intervallo libero? Stato oligometastatico indotto? Dati biologici?).

In considerazione dell'elevata probabilità di progressione a distanza quale terapia farmacologica associare? E per quanto tempo? E con quale "timing"? Quali nuovi farmaci o approcci terapeutici sperimentare?.

FORSE QUALCHE RISPOSTA DA ALCUNI STUDI IN CORSO:

Stereotactic Ablative Radiotherapy For Comprehensive Treatment Of Oligometastatic Tumors (SABR-COMET) (NTC01446744).

Radiofrequency Ablation Versus Sterotactic Radioterpy In Colorectal Liver Metastatses (NTC01233544).

Sorafenib-RT Treatment For Liver Metastatse (NTC00892424).

Sperando di…….

Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004).

Ruers T et Ann Oncol 2012

PFS migliore, OS uguale

"More than a century after the discovery of radium, ionizing radiation continues to surprise by revealing additional clinical effects and consequences".

Silvia Formenti, Sandra De Maria 2013

Grazie per l'attenzione

Review and Uses of Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastases

FILIPPO ALONGI,[a] STEFANO ARCANGELI,[a] ANDREA RICCARDO FILIPPI,[b] UMBERTO RICARDI,[b] MARTA SCORSETTI[a]

The Oncologist®

STATE OF THE ART: CONCISE REVIEW

Stereotactic Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases

A Systematic Review

Shankar Siva, MBBS, Michael MacManus, MD, MRCP, FRCR, FRANZCR, and David Ball, MD, MBBS, FRANZCR

Journal of Thoracic Oncology • Volume 5, Number 7, July 2010

Probabilità controllo a 2 anni ≈ 80%;
Probabilità OS a 2 anni ≈ 50%