

RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA (IMRT) CON BOOST SIMULTANEO INTEGRATO (SIB) IN PAZIENTI CON OLIGOMETASTASI (< 5) CEREBRALI: RISULTATI DEFINITIVI DI UNO STUDIO DI FASE I (ISIDE-BM-1)

M. Ferro, S. Cilla, M. Balducci , M. Buwenge, L. Caravatta ,
G. Macchia, **F. Deodato**, F. Carrozza , S. Chiesa , G. Giglio,
G. Mariano, S. Mignogna, M. Musacchio , M. Ricciardi , M.
Romanella , T. Salah, G. Sallustio, G. Torre, V. Valentini,
A. G. Morganti

Fondazione di Ricerca e Cura 'Giovanni Paolo II'
Dipartimento di Oncologia, U.O.C. Radioterapia
Campobasso



Razionale dell'IMRT SIB nelle oligometastasi cerebrali

La **Radioterapia panencefalica (Whole brain radiotherapy –WBRT–)** è il trattamento standard per le metastasi cerebrali

Rispetto alla sola WBRT, la **WBRT** più **radiochirurgia (RSR)** consente

- **maggior controllo locale** in pazienti con 1-3 (o 4) metastasi Andrews D.W. et al. *Lancet* 2004
Kondziolka D. et al. *IJROBP* 1999
- **maggiore sopravvivenza** (incremento di sopravvivenza mediana di 1-2 mesi) in pazienti con **single metastasi o RPA class 1** Andrews D.W. et al. *Lancet* 2004

Rispetto a WBRT + radiochirurgia, **SIB IMRT in corso di WBRT** consente di ottenere *sovrapponibili copertura del target e risparmio di OAR*

senza prolungare il trattamento standard

e

senza ricorrere ad ulteriori piani di trattamento

Bauman G et al, *Am J Clin Oncol* 2007
Rodrigues G et al. *IJROBP* 2010

Edwards AA et al, *Br J Radiol* 2010

Scopo dello studio

Definire la Dose Massima Tollerata (**MTD**) di un trattamento ipofrazionato-accelerato mediante **IMRT-SIB** in pazienti con oligometastasi cerebrali

La MTD è definita come il massimo livello di dose con incidenza di Dose Limiting Toxicity (**DLT**) < **33%**

DLT → ogni tossicità non ematologica di grado ≥ 3 o ogni tossicità ematologica di grado ≥ 4 in base alla scala CTCAE (versione 4.0)

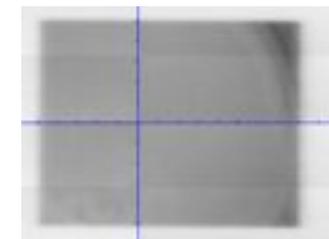
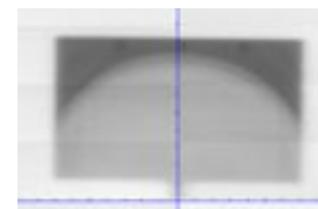
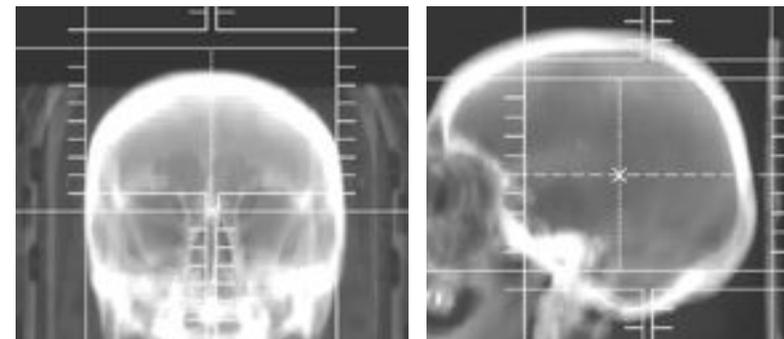
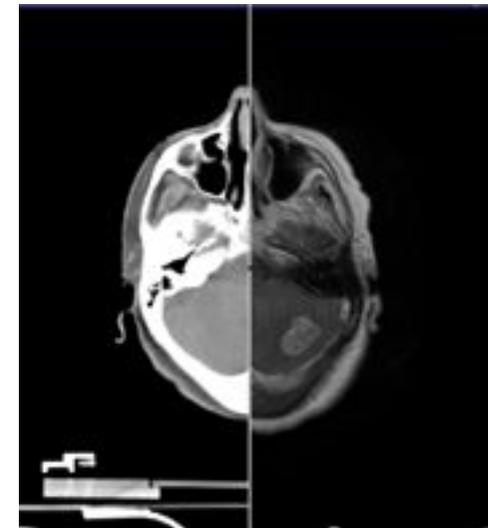
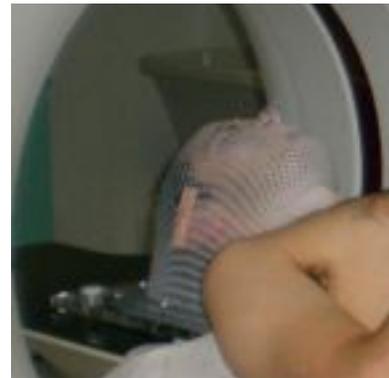
Materiali e Metodi

Criteria di inclusione

- Diagnosi di metastasi cerebrali
- Numero di metastasi cerebrali ≤ 5
- Tumore primitivo controllato, in assenza di metastasi extracerebrali ad eccezione delle metastasi ossee
- ECOG < 3 (KPS ≥ 70)
- Età < 85 anni
- Anamnesi negativa per precedente radioterapia encefalica

Materiali e Metodi

- Maschera termoplastica
- Image fusion TC simulazione/RM encefalo
- LINAC
- Step and shoot IMRT
- Verifica delle immagini portali prima di ogni applicazione

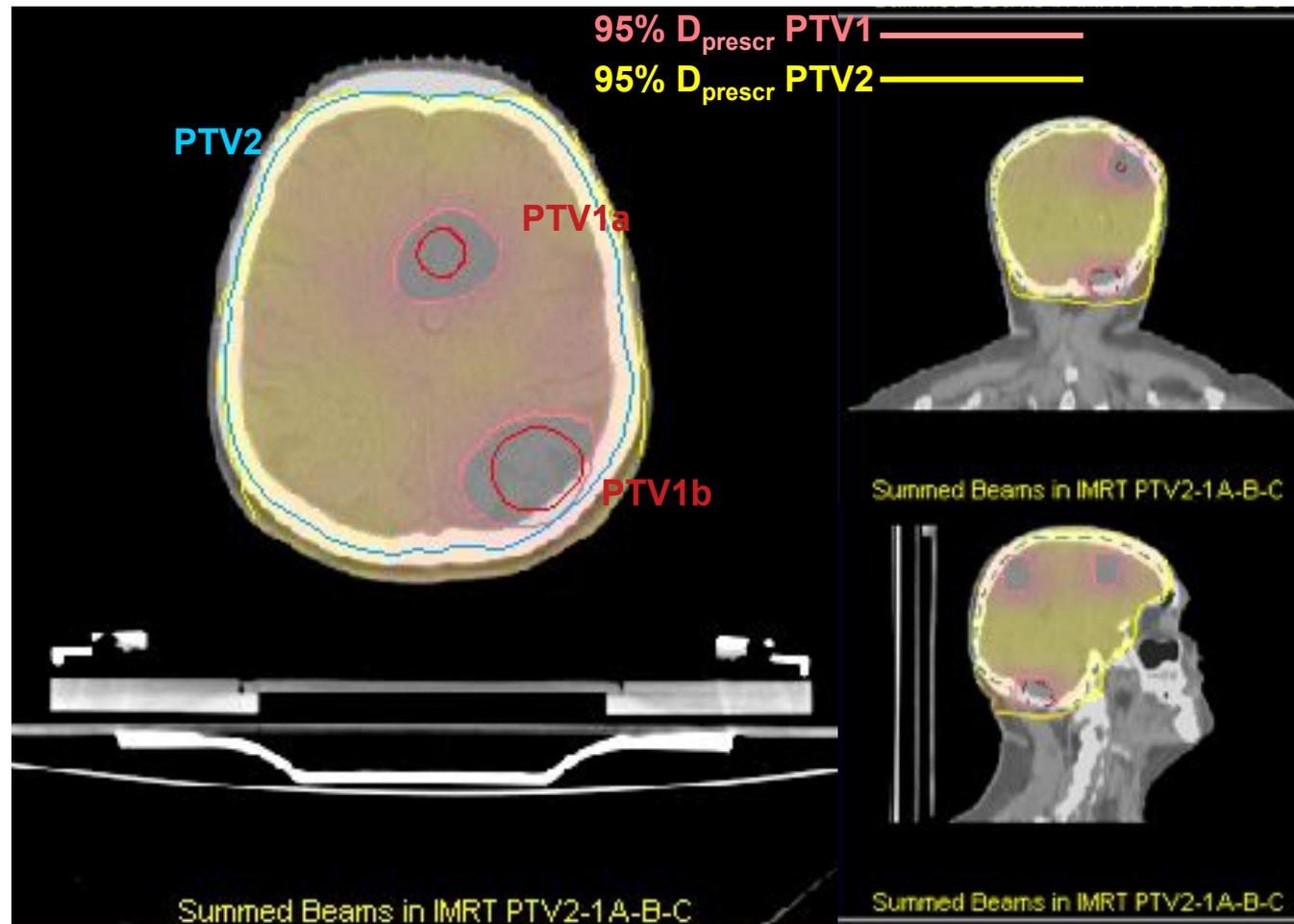


Materiali e Metodi

CTV1 = *GTV singole metastasi*

CTV2 = *encefalo*

PTV = CTV + 5 mm



Disegno dello studio

Arruolamento di pazienti a 4 livelli crescenti di dose

No. of planned patients	Level	PTV2	PTV1
6	1	30 Gy/3 Gy	35 Gy/3.5 Gy (45.5 Gy*)
6	2	30 Gy/3 Gy	40 Gy/4.0 Gy (56.0 Gy*)
6	3	30 Gy/3 Gy	45 Gy/4.5 Gy (67.5 Gy*)
6	4	30 Gy/3 Gy	50 Gy/5.0 Gy (80.0 Gy*)

* EQD2 (Equivalent Dose in 2 Gy fractions) for late effects (α/β ratio: 3)

Risultati

Arruolamento: 27 pazienti

Età (anni)	Mediana 61 Range 40-76
Sesso (n°)	Maschi 15 Femmine: 12
Tumore primitivo	Polmone: 16 Mammella: 8 Altro: 3
Class RPA (n°)	I: 12 II: 15
Numero di lesioni (n°)	1: 17 2: 4 3: 5 4: 1

Risultati

Livello	PTV1 Gy	PTV2 Gy	Pazienti	DLT
1	35/3.5	30/3.0	8	0
2	40/4.0	30/3.0	6	Skin G3
3	45/4.5	30/3.0	6	0
4	50/5.0	30/3.0	7	SNC G 4

Risultati

- 19 pazienti hanno presentato **tossicità acuta G1-2**, nella maggior parte dei casi a livello *cutaneo* (17) e/o *neurologico* (10)
- 16 pazienti sono valutabili per la **risposta**

N° pazienti	Risposta
1 (3.7%)	PD
2 (7.4%)	SD
10 (37.0%)	RP
3 (11.1%)	RC
11 (40.7%)	NV

- **Sopravvivenza mediana:** 13 mesi
- **Sopravvivenza ad 1 anno:** 51.9%
- Non sono stati registrati casi di **tossicità tardiva**

Conclusioni

In questo primo trial prospettico sull'impiego della IMRT-SIB in pazienti con oligometastasi cerebrali,
una dose fino a 50 Gy in 10 frazioni è risultata tollerabile
in base al disegno dello studio.

Un trial di fase II (ISIDE-BM-2) è in corso per valutare l'impatto sulla risposta ed il tempo alla progressione.