



**LA RADIOTERAPIA  
NEL TRATTAMENTO MULTIMODALE  
DELLE METASTASI OSSEE E CEREBRALI**

**RADIOTERAPIA E BIFOSFONATI**

**Taranto, 16–17 marzo 2007**

for breast cancer

Cochrane Database Syst Rev, 2005

**B  
I  
S  
F  
O  
S  
F  
O  
N  
A  
T  
I**

- ◆ Meta-analisi trattamento con bifosfonati metastasi ossee da cancro mammario (21 studi randomizzati)

### Obiettivo


Valutare l'efficacia dei bifosfonati in termini di riduzione degli eventi scheletrici avversi, controllo del dolore, qualità di vita, sopravvivenza

for breast cancer

Cochrane Database Syst Rev, 2005

**B  
I  
S  
P  
H  
O  
S  
P  
H  
O  
N  
A  
T  
I**

- ◆ Riducono il rischio di sviluppare l'evento scheletrico del 17%
- ◆ Acido zoledronico: riduzione evento scheletrico 41% [vs 33% pamidronato vs 18% ibandronato (ev) vs 16% clodronato (os) vs ibandronato (os)]
- ◆ Riduzione eventi scheletrici ~ 30% vs placebo
- ◆ Ritardo tempo recidiva evento scheletrico
- ◆ Miglioramento controllo dolore
- ◆ Miglioramento qualità di vita
- ◆ Acido zoledronico superiore pamidronato (insorgenza eventi scheletrici, tempo alla recidiva eventi scheletrici e n° eventi/anno)



I bisfosfonati hanno dimostrato un'indiscussa  
efficacia nel controllo e nella progressione delle  
aree metastatiche senza indurre  
importanti effetti collaterali

(Body, 2003; Green, 2003; Rosen, 2003; Coleman 2004; Saad  
2004; Rosen 2004; Diel 2004; Bone, 2004; Perry, 2004; Lipton  
2004; Wardley, 2005; Gordon 2005; Berenson 2005; )

**Algie scheletriche e febbre (“acute phase reaction”)**

**EFFETTO DI CLASSE**

**IPOCALCEMIA di grado  $\geq 2$  evento raro**

**FAVOREVOLE PROFILO SICUREZZA RENALE**


## CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

Multicentrico,  
randomizzato,  
in doppio cieco controllato

Zometa 4 mg  
[114 pazienti]

Placebo  
[113 pazienti]

Infusione ev 15'  
ogni 28 gg (1 anno)



EVENTI AVVERSI (*)	Zometa®		Placebo	
	N°	%	N°	%
Febbre	63	55,3	37	32,7
Nausea	57	50,9	60	53,1
<i>Fatigue</i>	51	44,7	36	31,9
Artralgie	24	21,1	18	15,9
<b>Ipocalcemia (grado 1)</b>	<b>44</b>	<b>39,4</b>	<b>8</b>	<b>7</b>

(\*) Nella maggior parte dei casi di entità lieve o moderata

**Ipocalcemia di grado  $\geq 2$  è stata riscontrata in 1 solo caso dei 114 pazienti trattati con acido zoledronico**

**Calcio carbonato + colecalciferolo**



## MODIFICAZIONI DELLA CREATININEMIA

	Zometa <sup>®</sup>	Placebo
Incremento a 2 mg/dL o più (% pazienti)	0,9%	6,2%
Variazione media termine studio (mg/dL)	+ 0,1%	+ 0,5
Innalzamento di grado 3 - 4 (% pazienti)	0	0,9%

**Il confronto con placebo non ha evidenziato effetti negativi sulla funzionalità renale sulla base dei livelli di creatinina serica**

### **RACCOMANDAZIONE**


**valutare la creatinina sierica  
prima di ogni somministrazione**

# OSTEONECROSI MANDIBOLARE

		Pazienti trattati <b>6.100.000</b>	<b>Gennaio 2006</b> <b>2227 pazienti</b>	
<b>Farmaci</b>	<b>Aredia</b>	<b>1.900.000</b>	<b>305</b>	<b>1335</b>
	<b>Zometa</b>	<b>1.150.000</b>	<b>587</b>	
	<b>Entrambi</b>	<b>3.050.000</b>		
<b>Paesi</b>	<b>USA</b>		<b>1021</b>	
	<b>non-USA</b>		<b>1206</b>	
<b>Reports spontanei</b>	<b>Mieloma</b>		<b>705</b>	<b>362</b>
	<b>Mammella</b>		<b>1038</b>	
	<b>Miscellanea</b>			

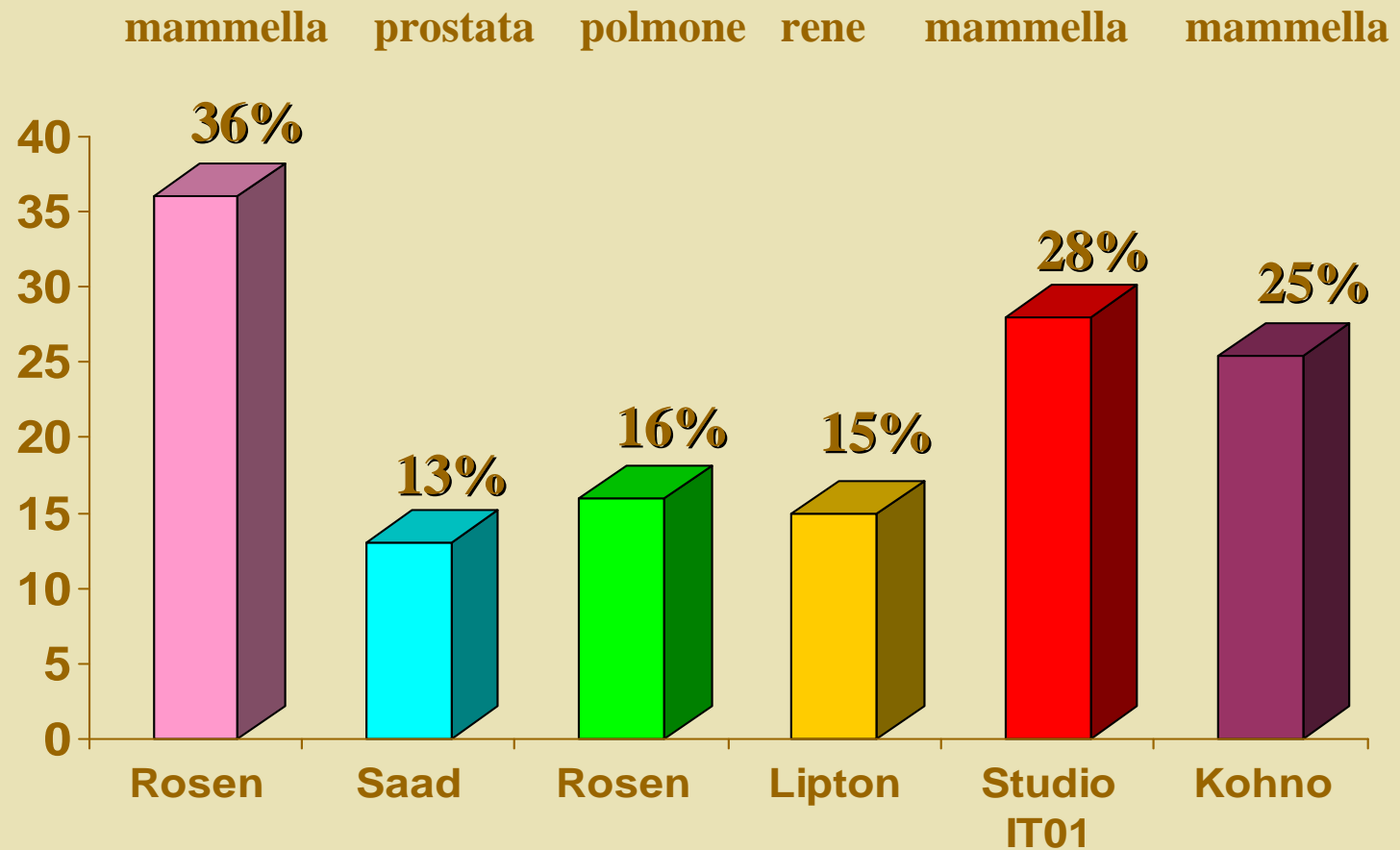
**INCIDENZA → 0,03%**



- 
- ◆ Revisione delle cartelle cliniche di 4000 pazienti trattati con acido zoledronico, pamidronato o entrambi
    - 34% ca mammario
    - 14% mieloma multiplo
    - 52% miscellanea
  
  - ◆ Identificati 33 casi di osteonecrosi → 0,83%
    - ca mammario 16/1340 (1,2%)
    - mieloma multiplo 15/550 (2,8%)
  
  - ◆ Localizzazione
    - 23 mandibola
    - 4 mascella
    - 4 mascella e mandibola
    - 2 palato duro

# Zometa<sup>®</sup> → Fratture patologiche

C  
R  
I  
T  
I  
C  
I  
T  
À



range 13 - 36%

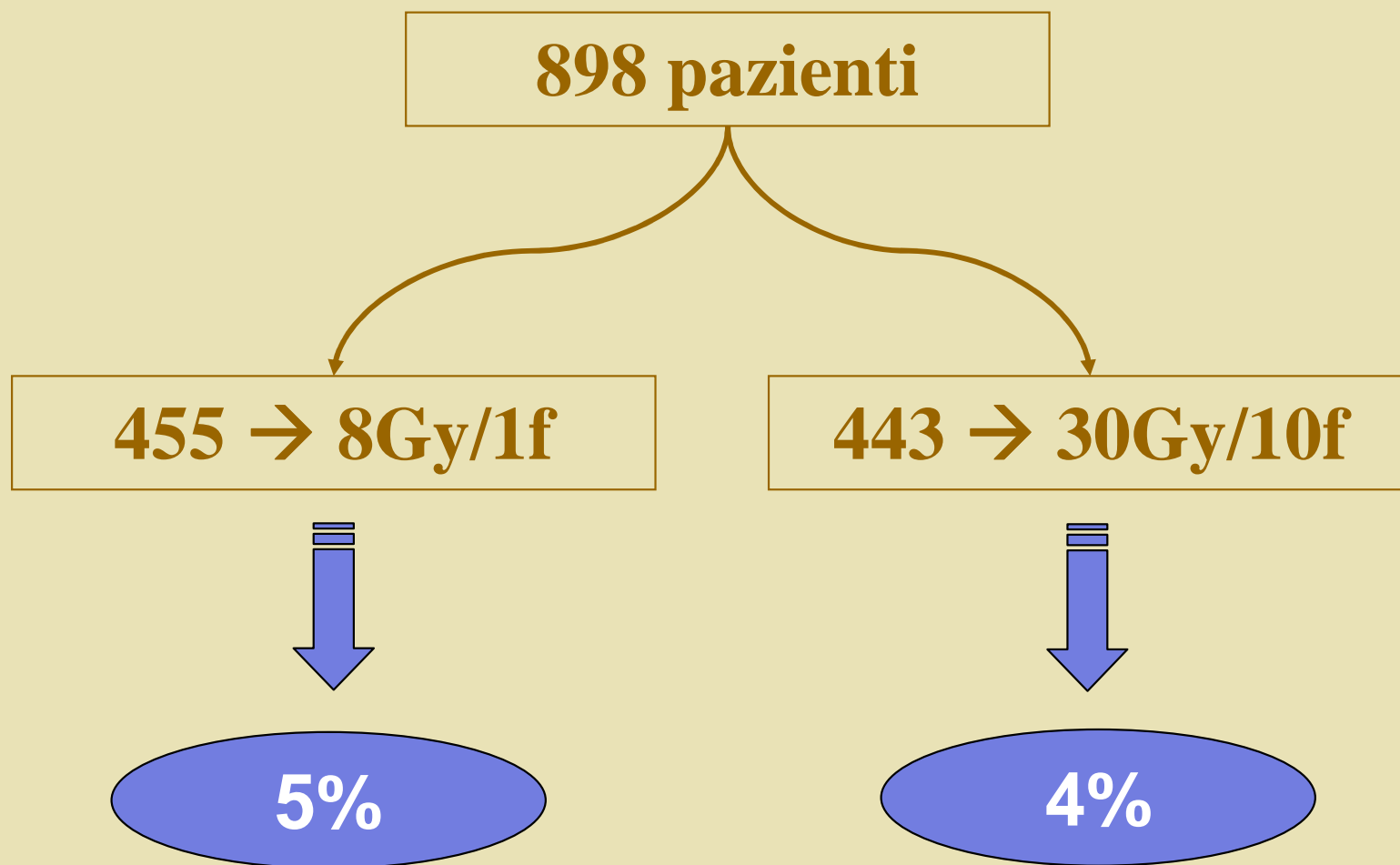
“Five studies reported data for pathological fracture and included a total of 2476 patients. There were more pathological fractures in the single fraction radiotherapy arm patients (37/1240=3%) than multifraction radiotherapy arm patients (20/1236=1.6%)”

WM Sze et al Clinical Oncology, 2003

	Frazione singola	Frazioni multiple
Price P et al <i>Radiother Oncol</i> 1986	0/140 (0%)	1/148 (0,7%)
Cole DJ <i>Clin Oncol</i> 1989	0/16 (0%)	1/13 (7,7%)
Nielsen OS et al <i>Radiother Oncol</i> 1998	6/122 (4,9%)	6/119 (5%)
Steenland E et al <i>Radiother Oncol</i> 1999	24/579 (4,1%)	10/578 (1,7%)
Bone Pain Trial Working Party <i>Radiother Oncol</i> 1999	7/383 (1,8%)	2/378 (1,7%)
<b>TOTALE</b>	<b>37/1240 (3%)</b>	<b>20/1236 (1,6%)</b>

Hartsell WF et al  
Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy  
for palliation of painful bone metastases.

Natl Cancer Inst. 2005 Jun 1;97(11):798-804.



# *INTERAZIONE*

## **RADIOTERAPIA ↔ BIFOSFONATI**

- ◆ **Effetto citocida sulle cellule neoplastiche con riduzione dei fenomeni meccanici e biologici coinvolti nel danno osseo**
- ◆ **Apoptosi delle cellule normali radiosensibili con inibizione dei mediatori chimici e riduzione della stimolazione degli osteoclasti**

**RT ↔ BIFOSFONATI**  
*potenziamento reciproco*



## Sequenziale? Concomitante?

### CONCOMITANTE

- ◆ Hoskin PJ, Cancer Treat Rev 2003  
(*review*)
- ◆ Rosen LS et al, J Clin Oncol 2003  
(studio fase III)



# TRATTAMENTO

**30Gy/10f**

**0**

**8Gy/1f**

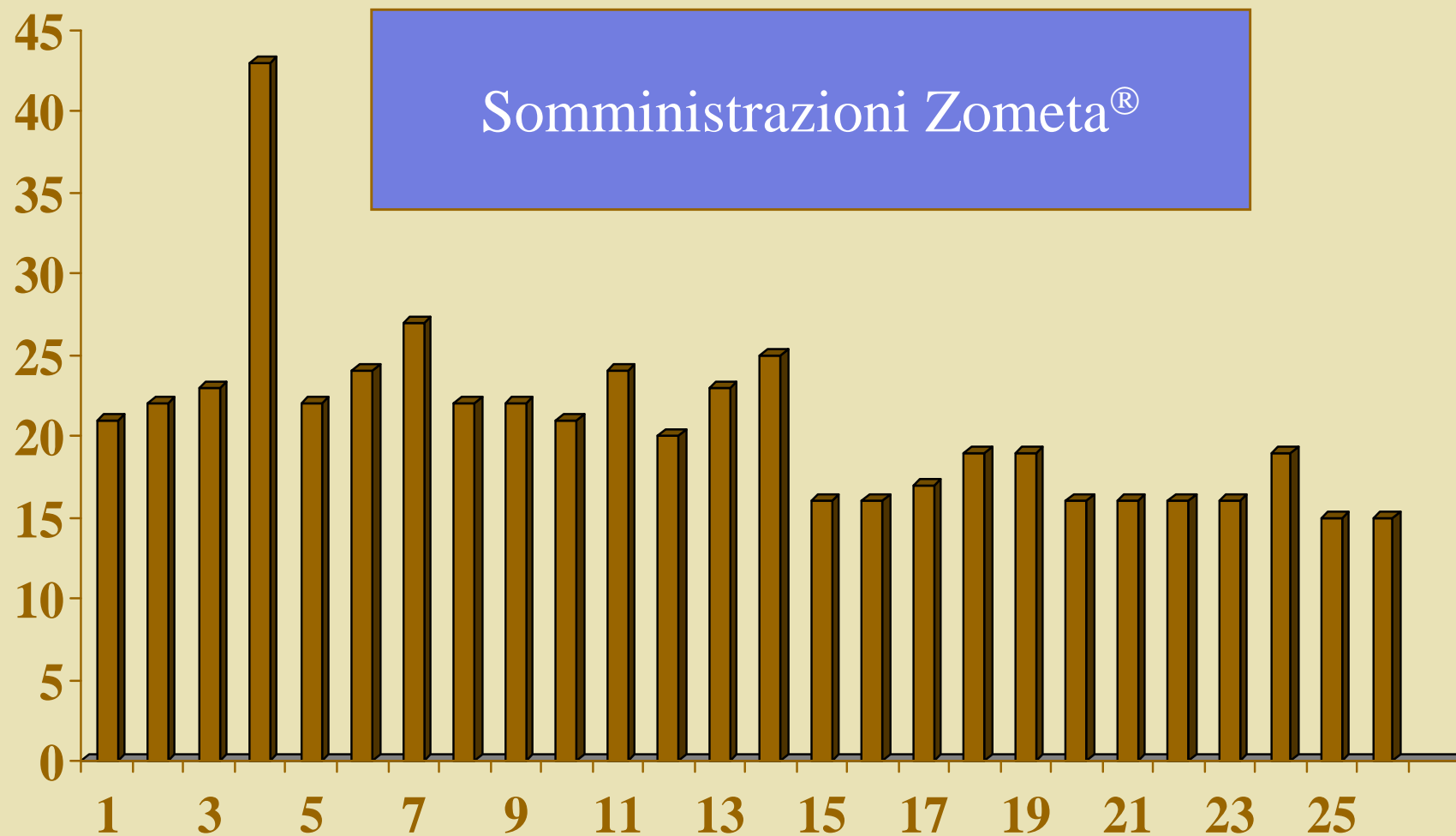
**Acido zoledronico**

4 mg in infusione di 15'  
diluiti in 100ml di soluzione fisiologica  
ogni 4 settimane

(500 mg/die calcio + 400 UI/die vit. D)

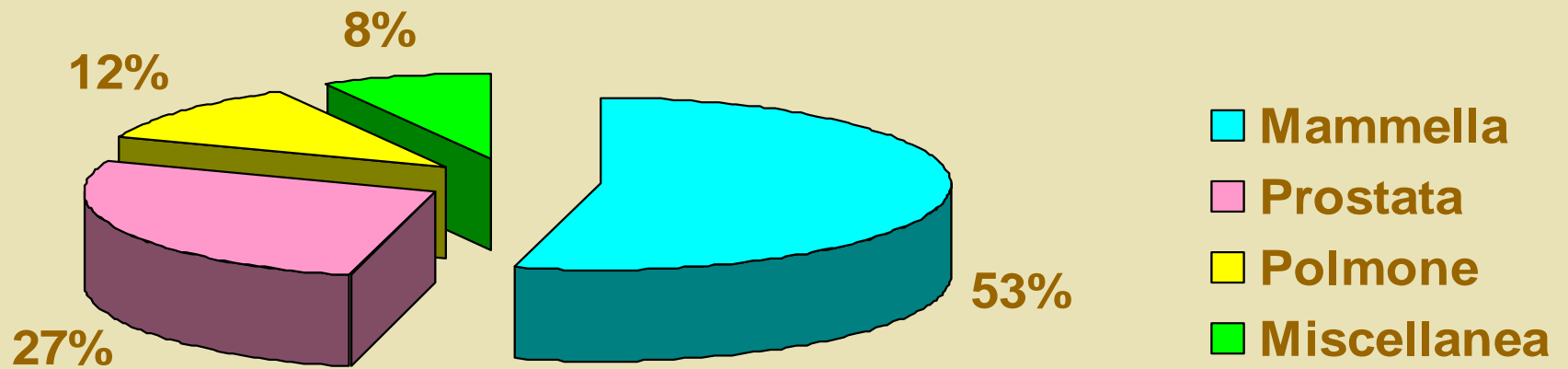
# CASISTICA RADIOTERAPIA ROVIGO

26 pazienti (follow-up > 12 mesi)





# SEDE TUMORE PRIMITIVO



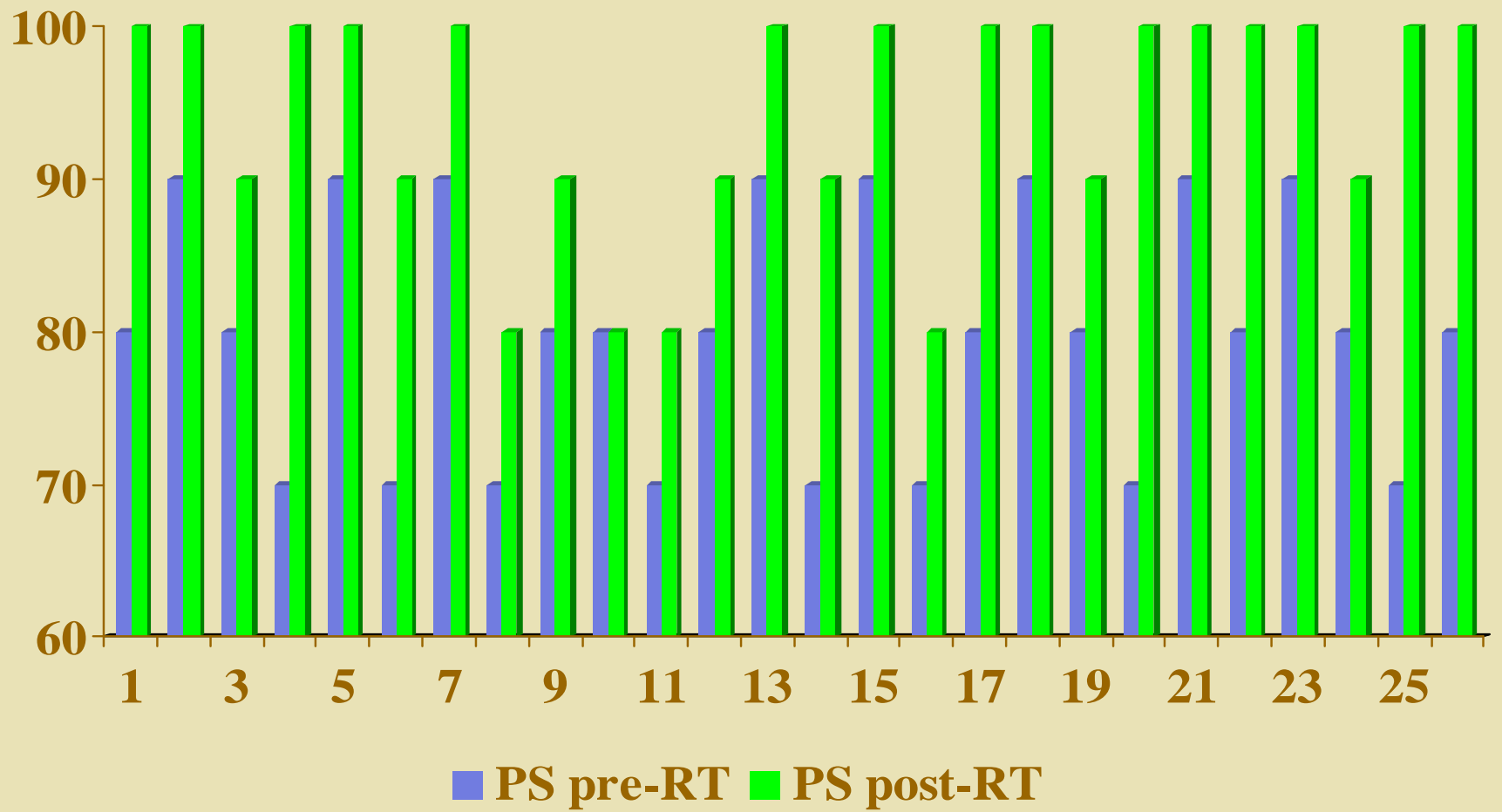
80%



Singole 31%  
Multiple 69%

~ 90% → 30Gy/10f

# Karnofsky PS

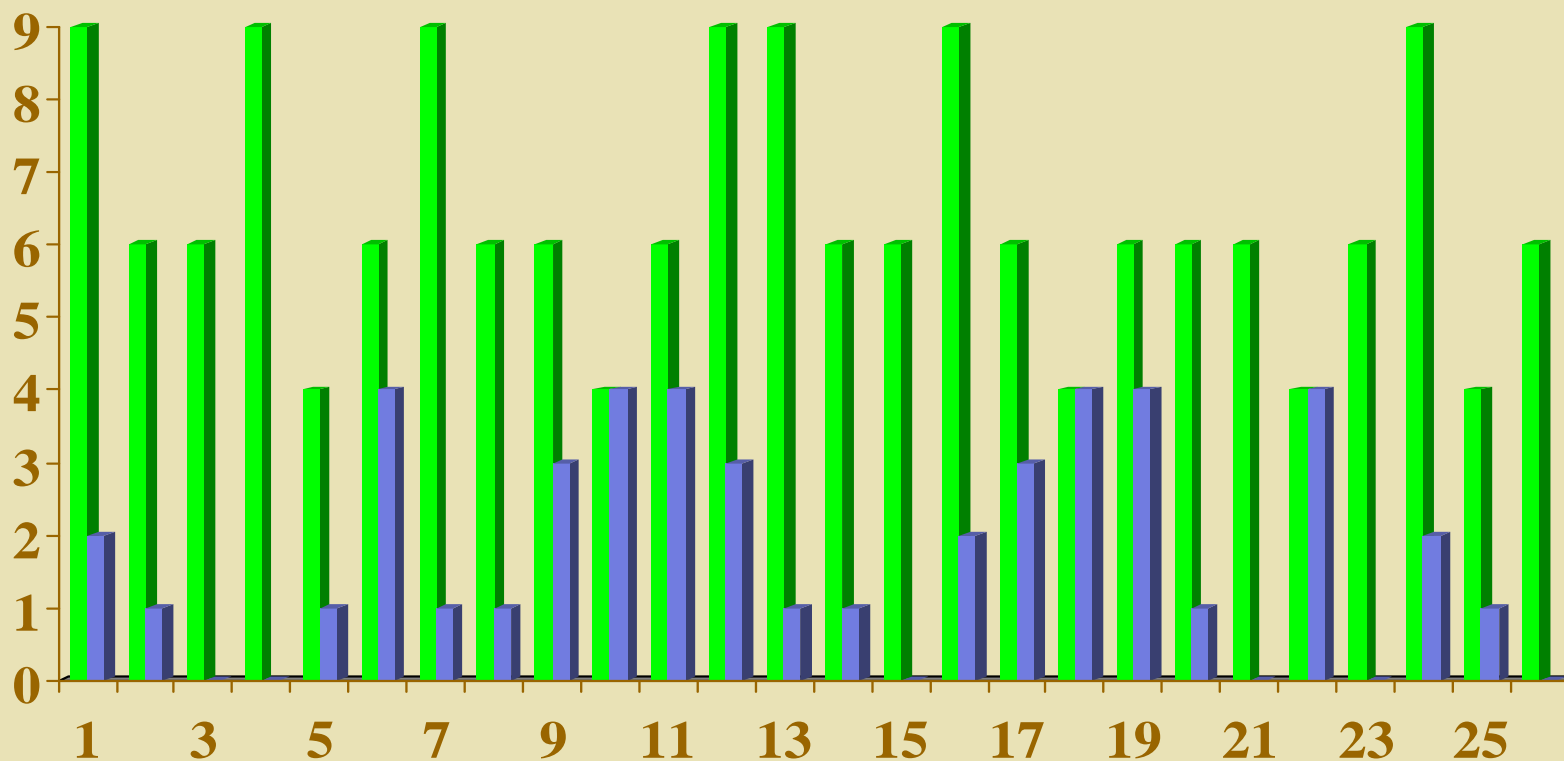


*pain measurement score*  
Salazar OM et al.  
IJROBP, 2001

# “Score dolore” [grado x frequenza]

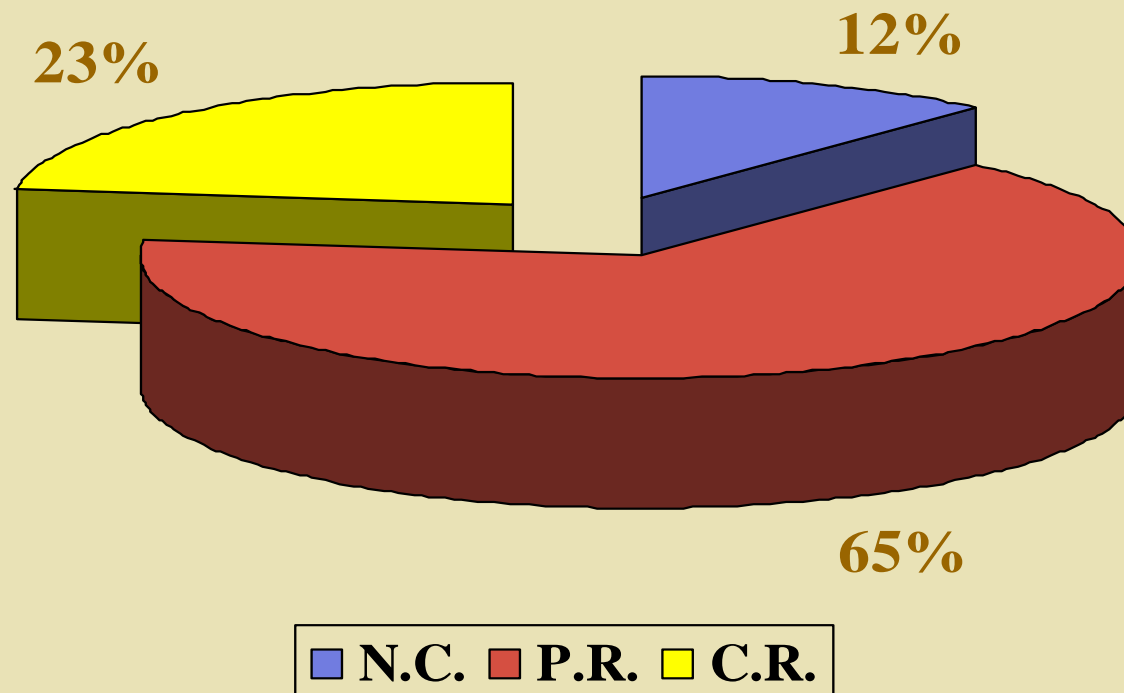
GRADO	
0 (assente)	→ VAS = 0
1 (lieve)	→ VAS = 1-2-3
2 (moderato)	→ VAS = 4-5-6
3 (severo)	→ VAS = 7-8-9-10

FREQUENZA	
0	→ mai
1	→ occasionale (< 1 volta/die)
2	→ intermittente (> 1 volta/die)
3	→ costante



■ Score dolore pre ■ Score dolore post

# RISULTATI



**88% → effetto antalgico**

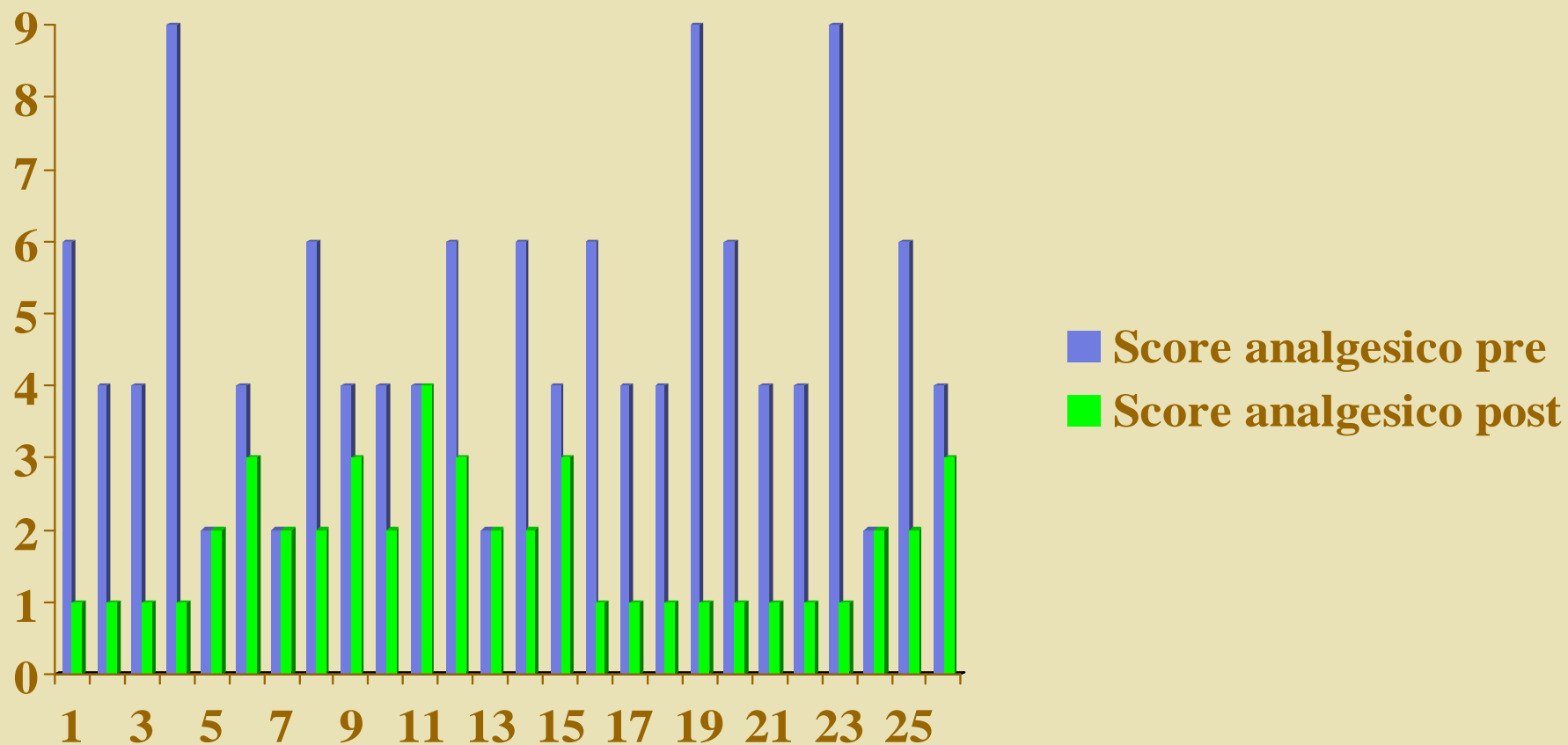
*pain measurement score*

Salazar OM et al.

IJROBP, 2001

# “Score analgesico” [tipo x frequenza]

TIPO FARMACO		FREQUENZA	
0	➔ nessuno	0	➔ mai
1	➔ fans	1	➔ saltuaria
2	➔ narcotici minori	2	➔ giornaliera
3	➔ narcotici maggiori	3	➔ più somministrazioni/die





EVENTI AVVERSI	Pazienti	
	N°	%
Febbre	5♦	19,2%
Dolore osseo	3	11,5%
Ipocalcemia	1*	3,8%
↑ Creatinina serica	1^	3,8%
Vomito	--	--
Nausea	2	7,6%
Astenia	--	--
Cefalea	2	7,6%
Mialgia	4	15%
Dolore generalizzato	--	--

**Nessun evento avverso ha richiesto  
l'interruzione del trattamento**