

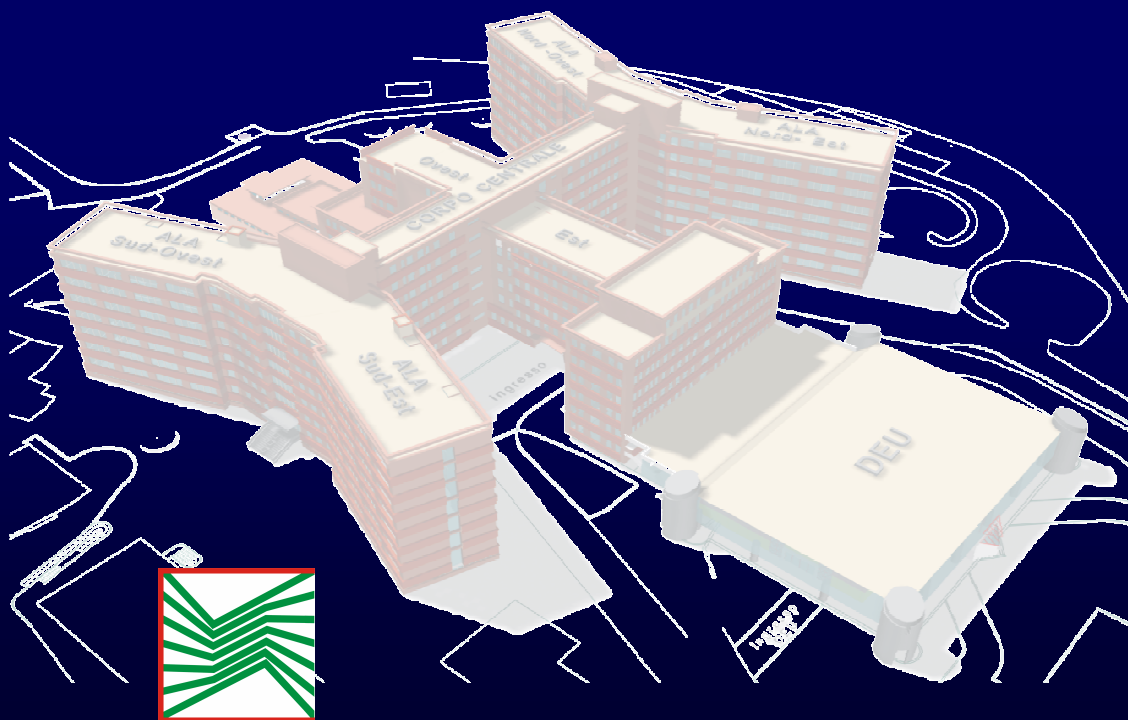
La radioterapia nel trattamento multimodale delle metastasi ossee e cerebrali

METASTASI OSSEE

La Radioterapia: il frazionamento

E. Maranzano

**S.C. Radioterapia Oncologica
Azienda Ospedaliera - Terni**



Taranto, 16-17 Marzo 2007

Classificazione clinica delle metastasi ossee

Metastasi dolenti non complicate

Metastasi complicate

Impending fracture

Impending vertebral collapse

Instabilità della colonna

Compressione midollare epidurale

Metastasi dolenti non complicate

8Gy in unica seduta sono equivalenti a frazionamenti più prolungati

Ciò è dimostrato da NOVE studi randomizzati e da DUE Metanalisi

Studi randomizzati

- 1. Price P. Radiother Oncol 1986; 6: 247-255**
- 2. Cole DJ. Clin Oncol 1989; 1: 59-62**
- 3. Kagei K. Gan No Rinsho 1990; 36: 2553-2558**
- 4. Gaze MN Radiother Oncol 1997; 45: 109-116**
- 5. Nielsen OS. Radiother Oncol 1998; 47: 233-240**
- 6. Koswig S. Strahlenther Onkol 1999; 175: 500-508**
- 7. Bone Pain Trial Working Party. Radiother Oncol 1999; 52: 111-121**
- 8. Steenland E. Radiother Oncol 1999; 52: 101-109**
- 9. Hartsell WF J Natl Cancer Inst 2005; 97: 798-804**

Meta-analisi

1. Wu JS Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 594-605
2. Sze WM Clin Oncol 2003; 15: 345-352

Research article

Open Access

Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases – an evidence-based practice guideline

Jackson Sai-Yiu Wu¹, Rebecca KS Wong², Nancy S Lloyd^{*3}, Mary Johnston³, Andrea Bezjak², Timothy Whelan⁴ and the Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario

BMC Cancer 2004, 4:71

<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/4/71>

Conclusion:

- **Where the treatment objective is pain relief, a single 8 Gy treatment, prescribed to the appropriate target volume, is recommended as the standard dose-fractionation schedule for the treatment of symptomatic and uncomplicated bone metastases.**

Several factors frequently considered in clinical practice when applying this evidence such as the effect of primary histology, anatomical site of treatment, risk of pathological fracture, soft tissue disease and cord compression, use of antiemetics, and the role of retreatment are discussed as qualifying statements.

8Gy/1fr. Rappresenta il frazionamento standard nelle metastasi ossee non complicate.

Ciò viene anche affermato in **due recenti autorevoli editoriali**

Kachnic L, Berk L

J Natl Cancer Inst 2005

Gospodarowicz M

Nature Clinical Practice 2005

EDITORIALS

Palliative Single-Fraction Radiation Therapy: How Much More Evidence Is Needed?

Lisa Kachnic, Lawrence Berk

Journal of the National Cancer Institute, Vol. 97, No. 11, June 1, 2005

In conclusion, three very large randomized trials—the Dutch Bone Metastases Study with 1171 patients, the BPTWG with 765 patients, and the RTOG trial reported in this issue with 898 patients—have all demonstrated that single-fraction radiation therapy is sufficient to achieve palliation of painful bone metastases. It remains to be seen if this approach will become standard of care in the United States. The outcome may distinguish whether radiation oncologists in the United States practice evidence-based or remuneration-based medicine.

RADIOTHERAPY OF BONE METASTASES

Choice of the dose/fractionation

Differences in palliative radiotherapy for bone metastases within Western European countries.

(Lievens et al. R&O, 2000)

...Beside **work-load** and **clinical evidence**, country-related factors such as **tradition** and **habits, past teaching**, the **national organization** of health care and **reimbursement** criteria may influence the local practice.

Ricadute nella pratica clinica dell'evidence-based-medicine

I radioterapisti oncologi sono ancora riluttanti nell'impiegare il frazionamento singolo.

Il trattamento preferito è quello frazionato (10x3Gy, 5x4Gy, 4x5Gy)

Ciò è stato dimostrato in studi **“case scenario”** condotti in:

Canada

Chow E, Radiother Oncol, 56: 305-314, 2000.

Stati Uniti

Coia LR, Clin Oncol (R Coll Radiol), 4: 6-10, 1992.

Ben-Josef E Int J Radiat Oncol Phys, 40: 915-921, 1998

Australia-Nuova Zelanda

Roos DE: Radiother Oncol, 56: 315-322, 2000.

Europa

Lievens Y: Radiother Oncol, 56: 289-295, 2000

Lievens Y. Radiother Oncol, 56: 297-303, 2000.

Risultati studi retrospettivi su pratica “reale”

Tumori, 90: 86-90, 2004 **2004**

EXTERNAL BEAM IRRADIATION IN THE PALLIATION OF BONE METASTASES: A PRACTICE ANALYSIS AMONG SICILIAN DEPARTMENTS OF RADIATION ONCOLOGY

Stefano Pergolizzi, Antonio Pontoriero, Pietro Delia, Anna Santacaterina

In Sicilia, la seduta
singola viene erogata
nel 12% dei casi

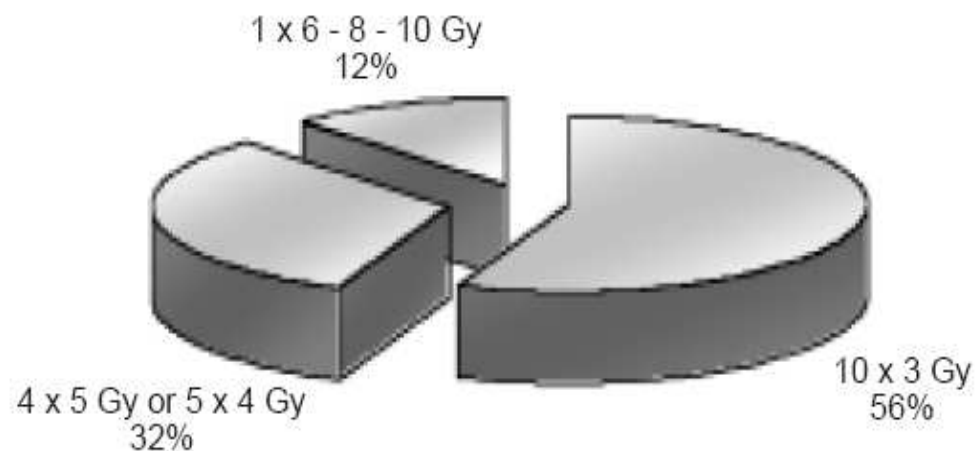


Figure 6 - Principal fractionations.

Frazionamento singolo: CRITICHE

| | 8Gy vs Multifr. |
|---|-----------------|
| 1. Aumento dei tassi di reirradiazione (3 studi) Bone Pain Trial Working Party. <i>Radiother Oncol</i> 1999; 52: 111-121 Steenland E. <i>Radiother Oncol</i> 1999; 52: 101-109 Hartsell WF. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2005; 97: 798-804 | 7.4 vs 21.5 |
| 2. Aumento delle fratture patologiche (1 studio) Steenland E. <i>Radiother Oncol</i> 1999; 52: 101-109 | 4% vs 2% |
| 3. Diminuita remineralizzazione (1 studio) Koswig S. <i>Strahlenther Onkol</i> 1999; 175: 500-508 | |

N.B.: **Scarsa qualità degli studi** (non doppio cieco, metodo di randomizzazione non adeguato, etc.)

Shakespeare TP. *Cancer* 103:1976–81, 2005

Frazionamento singolo: CRITICHE

Minor durata della risposta e potenziale tossicità nei lungosopravvivenenti

- Pazienti stratificati in prognosi favorevole (92 pz) e sfavorevole (1157 pz)
 - Prognosi favorevole :**
 1. tumore della mammella, non metastasi viscerali, tempo intercorso dalla diagnosi > 1 anno
 2. tumore della prostata non sottoposto a trattamento ormonale, KPS>60%
- 8 Gy/ 1 vs 24 Gy/ 6
- Valutazione dei risultati nei pazienti lungo sopravvivenenti (> 1 anno)

Risultati:

- 320/1249 pazienti SVV > 1 anno
- Solo 40/320 era nel gruppo a prognosi favorevole (92); gli altri erano nel gruppo a prognosi sfavorevole
- 51% sottoposto a RT SF e 49% a RT MF
- Risposta parziale o completa: sovrapponibile
- **Durata della risposta: sovrapponibile**
- **Recidiva del dolore: sovrapponibile**
- **Tempo della recidiva del dolore:sovrapponibile**
- Ritrattamento: 36% dopo RT SF
 11% dopo RT MF

Conclusioni

- **La risposta clinica nei pazienti con aspettativa di vita lunga è simile dopo RT SF e dopo RT MF**
- **Anche per i pazienti a buona prognosi (tra l'altro difficile da individuare) il trattamento standard deve essere 8 Gy x 1**
- **Un eventuale ritrattamento risulta efficace e poco tossico**

Studio Dutch Bone Metastasis Study (2006)

Metastasi ossea complicata

Impending fracture

Impending vertebral collapse

Instabilità colonna

Compressione midollare epidurale

Metastasi ossea complicata

- ❖ Impending fracture
- ❖ Impending vertebral collapse
- ❖ Instabilità colonna

Trattamento standard

Chirurgia + Radioterapia

o

Radioterapia sola (cattiva prognosi)

NON ESISTE UN FRAZIONAMENTO STANDARD!!!

Metastasi ossea complicata

Impending fracture

Lesione ossea > 2,5 cm

Keene JS, Clin Orthop 1986

Lesione ossea che distrugge più del 50% della corticale

Fidler (1981)

L'avulsione del *piccolo trocantere* è un indice di imminente
frattura dell'anca.

Metastatic Bone Disease: A Guide to Good Practice.

British Orthopaedic Association and the British Orthopaedic Oncology Society.

Tali criteri non sono sufficienti poiché si fratturano anche:

Lesioni *permeative* con margini difficilmente definibili.

Lesioni non misurabili

Lesioni con dimensioni che rientrano in quelle che non si dovrebbero fratturare.

- Combinando 4 fattori di rischio:
 - **sede** (superiore, inferiore, peritrocanterica);
 - **tipo di lesione** (blastica, mista, litica); e
 - **dimensioni geometriche**
 - (< 1/3; fra 1/3 e 2/3; > 2/3 del diametro dell'osso)
 - **dolore** (medio, moderato, funzionale);

in un singolo punteggio Mirels ha ricavato un sistema ponderato di valutazione.

MIRELS' SCORING SYSTEM FOR METASTATIC BONE DISEASE.

| VARIABLE | SCORE | | |
|---------------|------------|------------|------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| <i>SITE</i> | UPPER LIMB | LOWER LIMB | PERITROCHANTERIC |
| <i>PAIN</i> | MILD | MODERATE | FUNCTIONAL |
| <i>LESION</i> | BLASTIC | MIXED | LYTIC |
| <i>SIZE*</i> | <1/3 | 1/3 - 2/3 | >2/3 |

*As seen on plain X-Ray, maximum destruction of cortex in any view.

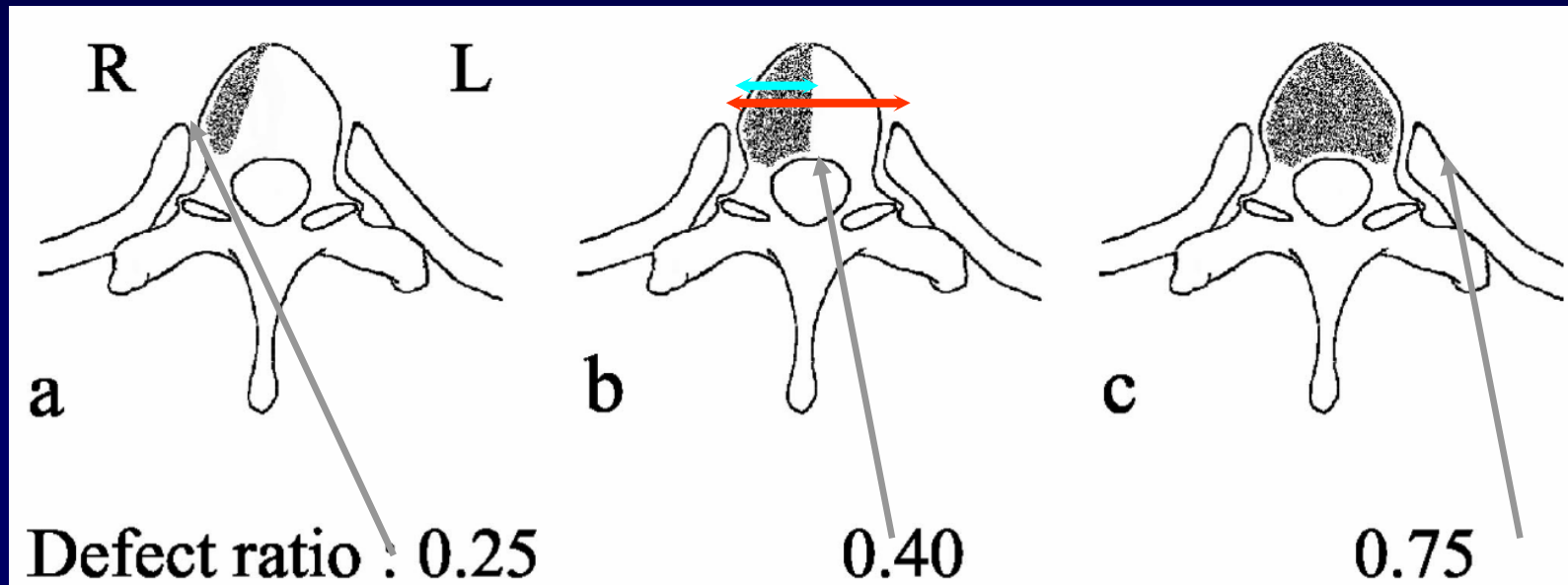
Maximum possible score is 12. If lesion scores 8 or above, then prophylactic fixation is recommended prior to radiotherapy.

Metastasi ossea complicata

“impending collapse” vertebrale

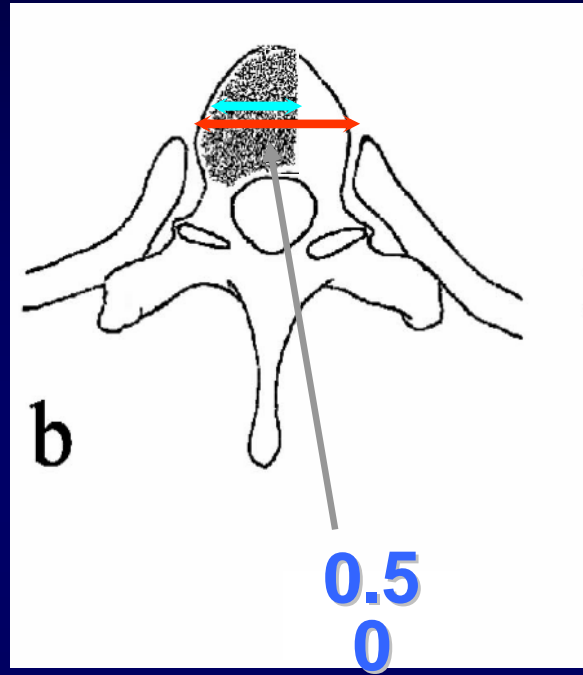
- 1) Coinvolgimento del 30% del corpo vertebrale con associata distruzione dell'articolazione costo-vertebrale
- 2) Coinvolgimento del 60% del corpo vertebrale senza compromissione di altri componenti vertebrali
- 3) Coinvolgimento del peduncolo +/- corpo +/- lamina

Calcolo del Defect Ratio -DR



- La percentuale di lisi corporea (*defect ratio* -DR) è calcolata dal *diametro della lisi* sulle CT immagini, ove questa era più estesa, e il *diametro della sezione del corpo vertebrale*.

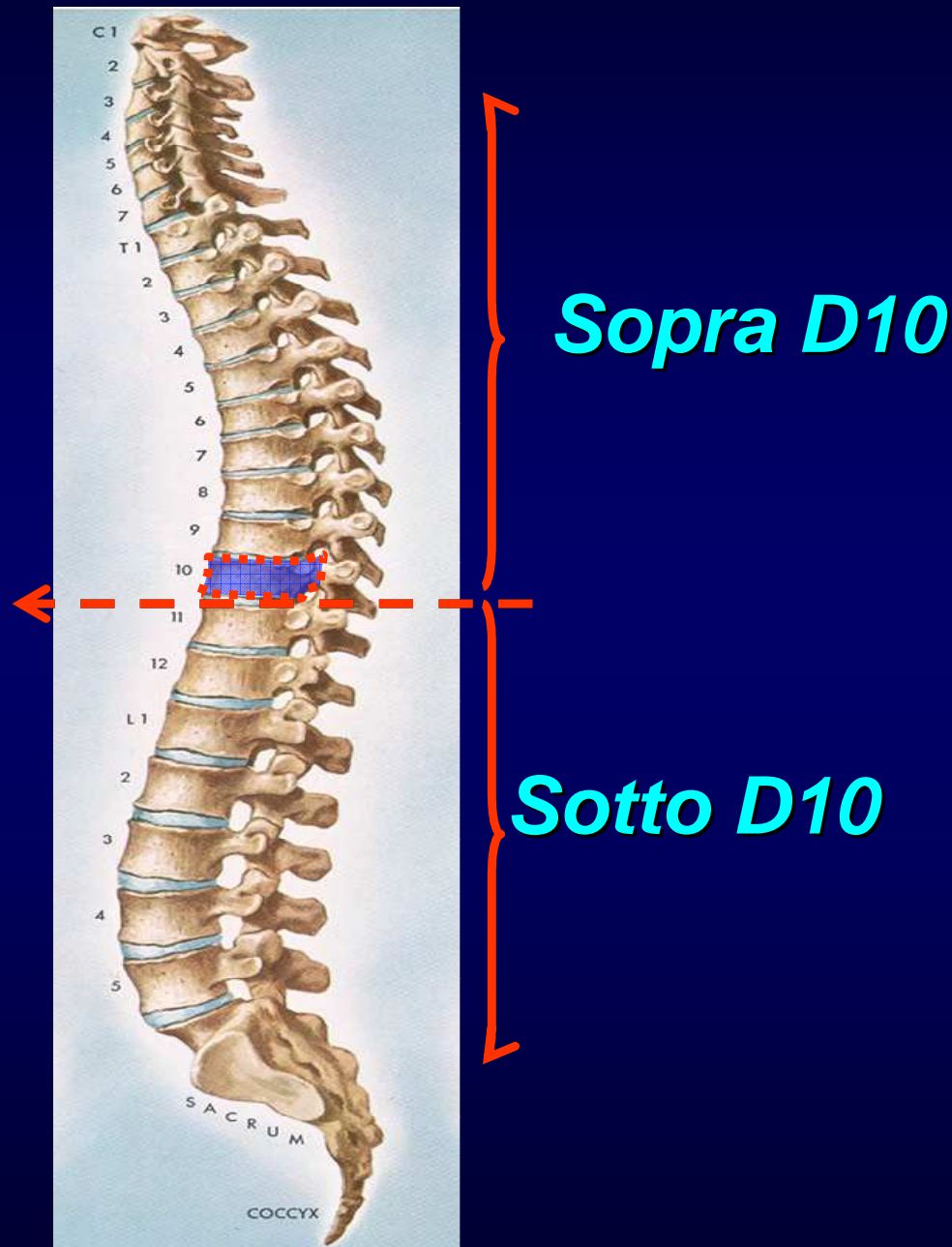
Defect Ratio -DR $\geq 50\%$



E' A RISCHIO DI COLLASSO

Fattori prognostici peggiorativi

***D10 livello di
separazione
rischi***



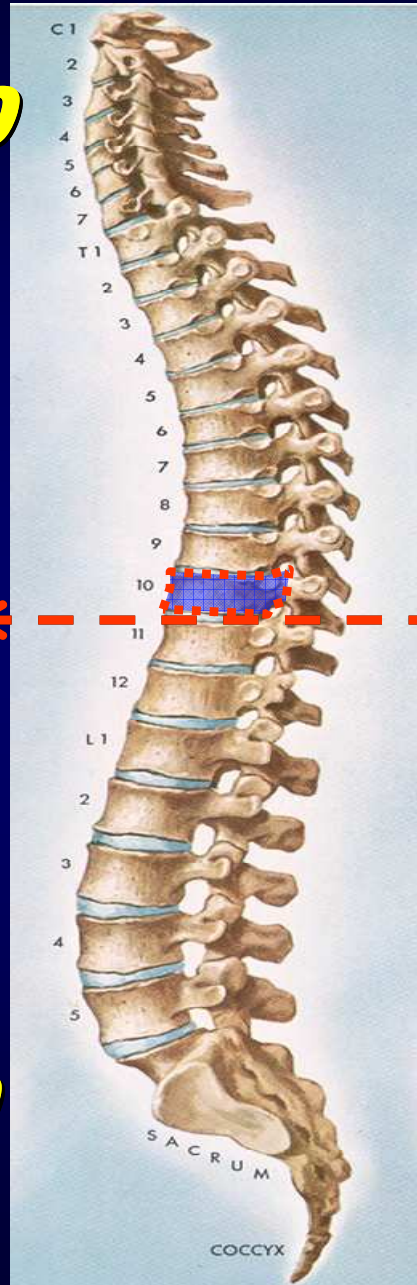
Taneichi H, Kaneda K, Takeda N, et al: Risk factors and probability of vertebral body collapse in metastases of the thoracic and lumbar spine. Spine 22:239-245, 1997

Fattori prognostici peggiorativi

Sopra D10

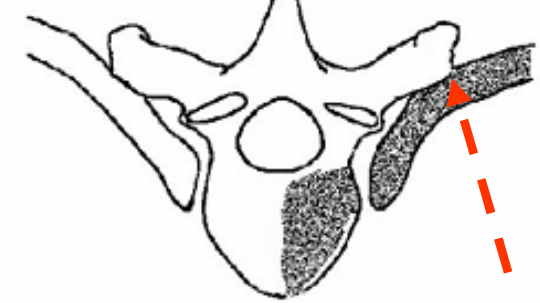
D10 livello di separazione rischi

Sotto D10



Sopra D10

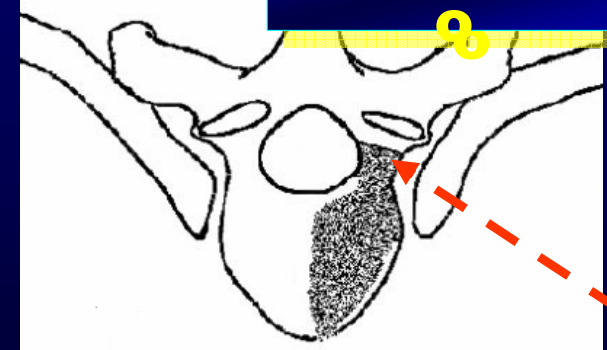
Art costo-vert.



40% DR

Sotto D10

peduncol



Metastasi ossea complicata

Instabilità della colonna

- Coinvolgimento neoplastico della spongiosa **con interruzione della corticale**.
- Il coinvolgimento della **colonna media** che non risparmia la corticale può esitare in una frattura patologica con *bony-compression*

Compressione midollare epidurale

- ✓ Opzioni terapeutiche:
 - Chirurgia vs. Radioterapia
- ✓ Frazionamento della dose in RT



TREATMENT SCHEDULES OF RADIOTHERAPY

Authors

RT regimen(s)

Daily dose(s)/no of fractions

| | |
|---------------|--|
| Greenberg '80 | 5 Gy 3 → 3 Gy x 5 (split-course) |
| Young '80 | 3 Gy x 10 , or 4 Gy x 3, rest, 2.5 x 7 |
| Amin '83 | ≥ 6 Gy x 2 , ± boost |
| Aabo '86 | 5 Gy x 5-6, or 2 Gy x 18-20 |
| Zevallos '87 | 4 Gy x 5, or 3 Gy x 10, or 2 Gy x 15 |
| Kim '90 | 4 Gy x 5, or 4 Gy x 3 rest, 3 Gy x 6, or 3 Gy x 10 |
| Jeremic '91 | 10 Gy |
| Herbert '91 | 2-8 Gy x 3-20 |
| Landmann '92 | 2 Gy x 15-20 |
| Leviov '93 | 4-5 Gy x 3, rest, 2-3 Gy x 6-16 |

Short-Course Versus Split-Course Radiotherapy in Metastatic Spinal Cord Compression: Results of a Phase III, Randomized, Multicenter Trial

E. Maranzano

Radiation Oncology Center, Terni, Italy

Un solo studio randomizzato pubblicato in Letteratura:

short course (**8 Gy x 2**) vs split-course (**5 Gy x 3; 3 Gy x 5**)

Nessuna differenza.

Radiation Dose in Spinal Cord Compression

Fergus Macbeth

Velindre Hospital, Cardiff, United Kingdom

Richard Stephens

Medical Research Council Clinical Trials Unit, London, United Kingdom

Peter Hoskin

Mount Vernon Cancer Centre, Northwood, United Kingdom

always
hypofractionation!!!

Radiation Therapy Alone for Spinal Cord Compression: Time to Improve Upon a Relatively Ineffective Status Quo

Young Kwok and William F. Regine, *Department of Radiation Oncology, University of Maryland Medical Center, Baltimore, MD*

Roy A. Patchell, *Division of Neurosurgery, University of Kentucky Medical Center, Lexington, KY*

Dpts of Radiotherapy and Neurosurgery,

Y.Kwok, W.F. Regine, R.A.Patchell

University of
Kentucky, Lexington, USA

Always surgery !!!

Radiotherapy Alone or Surgery in
Spinal Cord Compression? The
Choice Depends on Accurate
Patient Selection

Ernesto Maranzano

Radiation Oncology Center, Azienda Ospedaliera, Terni, Italy



Patient Selection!!!

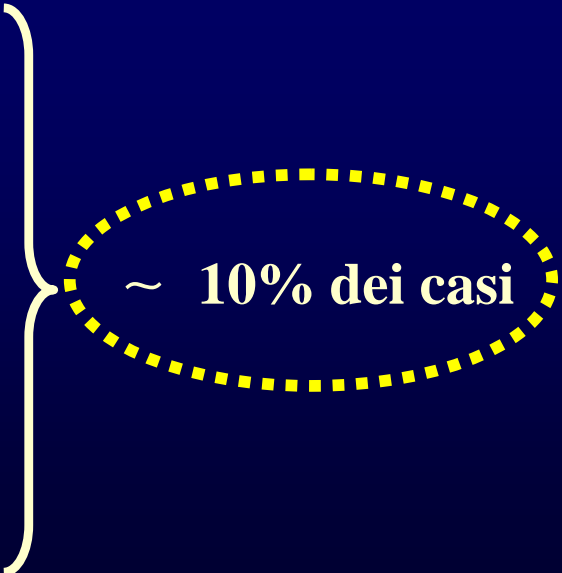
CHIRURGIA vs. RADIOTERAPIA

Studi randomizzati (Young 1980; Patchell 2005).

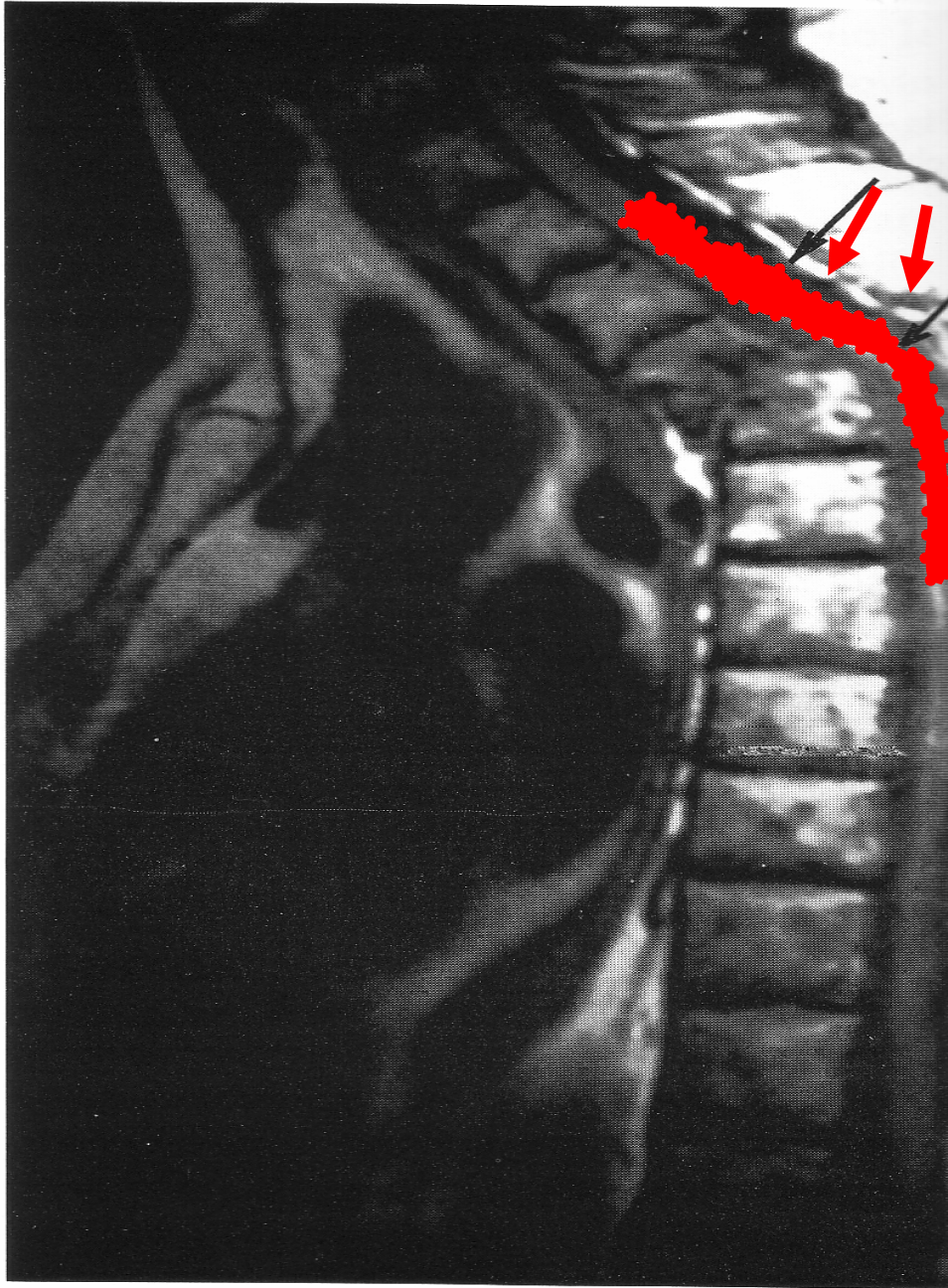
- ✓ Risultati non definitivi.
- ✓ La RT è sempre effettuata anche dopo chirurgia.
- ✓ Chirurgia da riservare a casi selezionati

(Harrington 1992; Patchell 2005):

- **Dubbio diagnostico**
- **Instabilità del rachide**
- **Compressione da frammenti ossei**
- **Pregressa RT o Progressione durante la RT**



~ 10% dei casi



Crollo di C7 con CMM da
Spondilolistesi C7-D1
(meccanismo 'a ghigliottina').

La **chirurgia** è il
trattamento di elezione

RM: crollo di C7 con compressione midollare metastatica dovuta a spondilolistesi C7-D1 (meccanismo 'a ghigliottina'). La chirurgia è in questo caso il trattamento di elezione.

Short-Course Versus Split-Course Radiotherapy in Metastatic Spinal Cord Compression: Results of a Phase III, Randomized, Multicenter Trial

E. Maranzano

Radiation Oncology Center, Terni, Italy

Selections criteria: *short life expectancy (≤ 6 months)*

• *unfavourable histologies (i.e., lung, kidney, gastrointestinal and head and neck carcinoma, melanoma, sarcoma),*

or

• *favourable ones (i.e., lymphoma, seminoma, myeloma, and breast or prostate carcinoma) provided that motor/sphincter dysfunction and/or low performance status were also manifest.*

Two Hypofractionated RT Schedules (8 Gy x 2 vs. 8 Gy) in Metastatic Spinal Cord Compression. Updating of an Ongoing Phase III Randomized Multicentre Trial.

¹F. Trippa, ¹E. Maranzano, ¹R. Rossi, ²R. Bellavita, ²M. Lupattelli, ³L. Marafioti, ⁴S. Pergolizzi, ⁵ M. Mignogna, ⁶ M.G. Monis, ⁷L. Lapadula, ⁸ V. Barone.

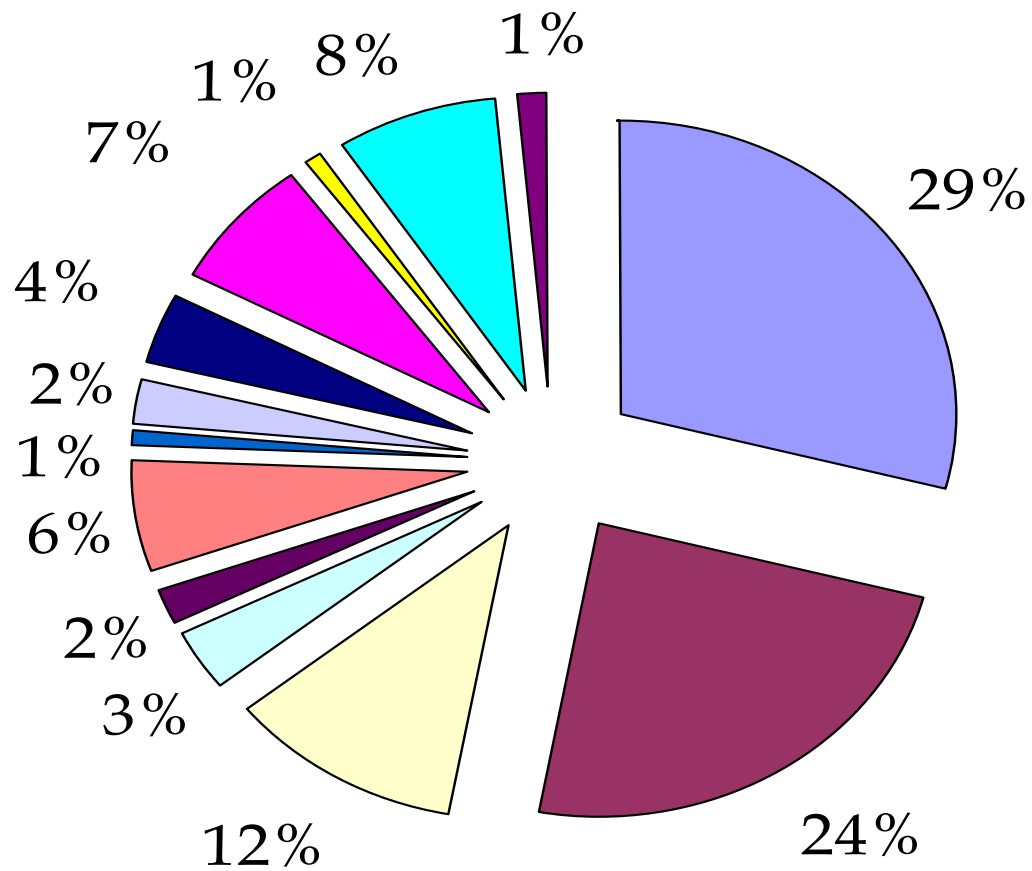
Radiation Oncology Centres of ¹Terni, ²Perugia, ³Cosenza, ⁴Taormina, ⁵Lucca, ⁶Taranto, ⁷Rionero in Vulture, ⁸Ragusa.

XVI A.I.R.O.

Lecce 21-24 Ottobre 2006

Accrual of the study

Total patients: 271



PATIENTS CHARACTERISTICS

| | |
|----------------------------|-------------------------------|
| Evaluable patients | 219* |
| Arm A (8 Gy x 2) | 104 |
| Arm B (8 Gy) | 115 |
| Male/female | 142/77 |
| Median age | 67 yrs (range, 33-88) |
| Median Karnofsky PS | 60 % (range, 20-100 %) |

***42 pts were not evaluated : (1) too early, or (2) not updated, or (3) early death**

PRELIMINARY RESULTS

Response

| | Short-course (8 Gy x 2) | Single dose (8 Gy) | P value |
|---|------------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| Back pain relief | 78% | 60% | < .01 |
| Ability to walk maintenance | 76% | 57% | < .01 |
| Median duration of response* | 4 months | 4 months | n.s. |

* *range 2-38 months*

PRELIMINARY RESULTS

Acute toxicity

| | Short-course (8 Gy x 2) | Single dose (8 Gy) | P value |
|--|------------------------------------|-------------------------------|----------------|
| Stomatitis/esophagitis grade II grade III | 5% 3% 2% | 2% 2% 0% | n.s. |
| Nausea grade II | 2% | 3% | n.s. |
| Vomiting > 2 and ≤ 10 episodes/d | 2% | 3% | n.s. |
| Vomiting > 10 episodes/d | 1% | - | n.s. |

PRELIMINARY RESULTS

Late Toxicity

Late toxicity (*evaluable in 159 patients with at least 12 months of follow-up*) was never recorded.

PRELIMINARY CONCLUSIONS

- ✓ *Short-course* (8Gy x 2) regimen seems to give better response rates than *single dose* (8Gy) RT in back pain control and ability to walk maintenance.
- ✓ Both hypofractionated regimens are feasible without severe toxicity.
- ✓ **Probably**, 8Gy-single fraction (the RT regimen of choice in the majority of patients with uncomplicated painful bone metastasis) is not the schedule of choice in metastatic spinal cord compression.
- ✓ The trial will continue until established patient sample size is reached.



Terni - La Cascata delle Marmore

GRAZIE



Obelisco di Pomodoro