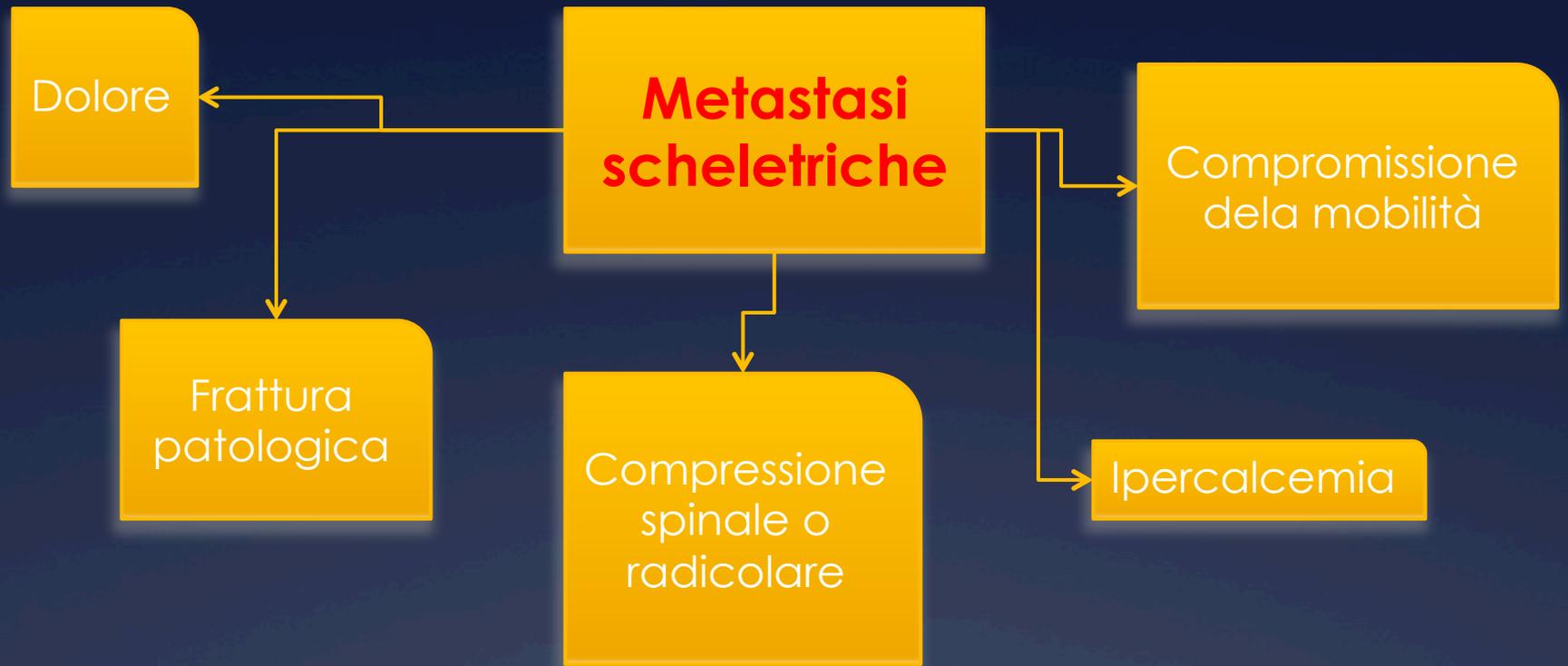


**SIMPOSIO**

# Approccio multidisciplinare nel trattamento delle metastasi vertebrali



Terapie sistemiche e radioterapia  
**Filippo Grillo Ruggieri, EO Ospedali Galliera, Genova**



↓  
QoL  
e condizioni  
cliniche

↓  
Sopravvivenza

**DENSITA'  
OSSEA**



Sofferenza  
del paziente



Performance  
Status



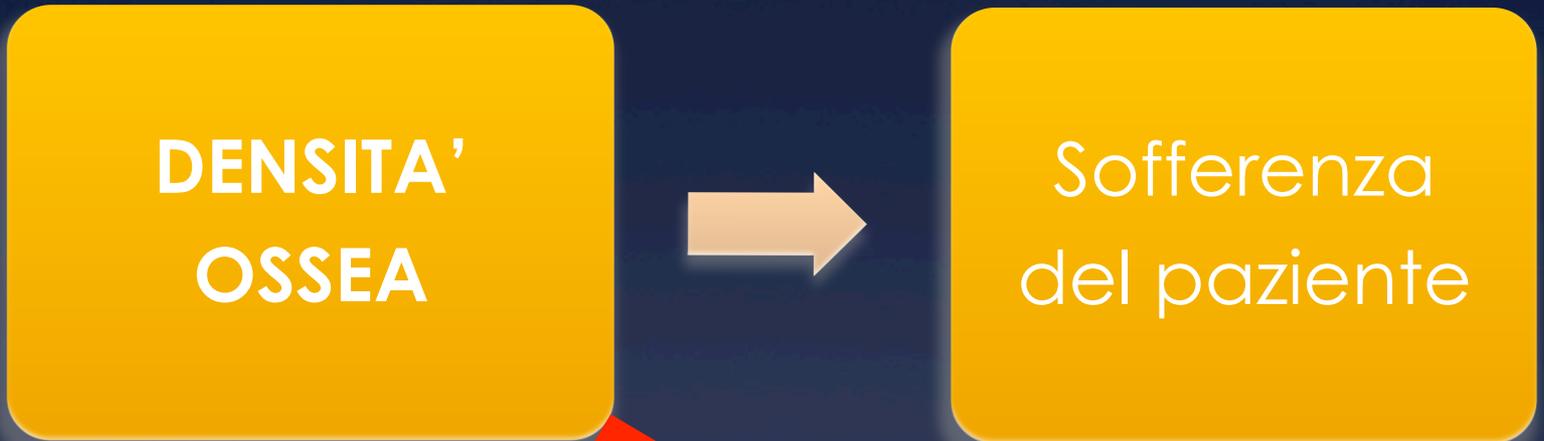
QoL



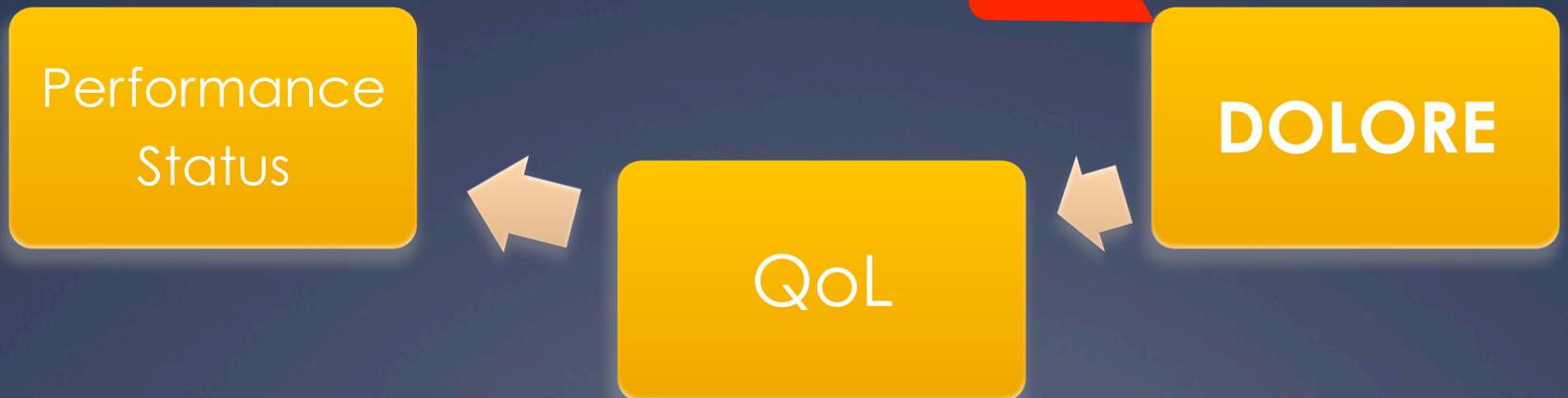
**DOLORE**







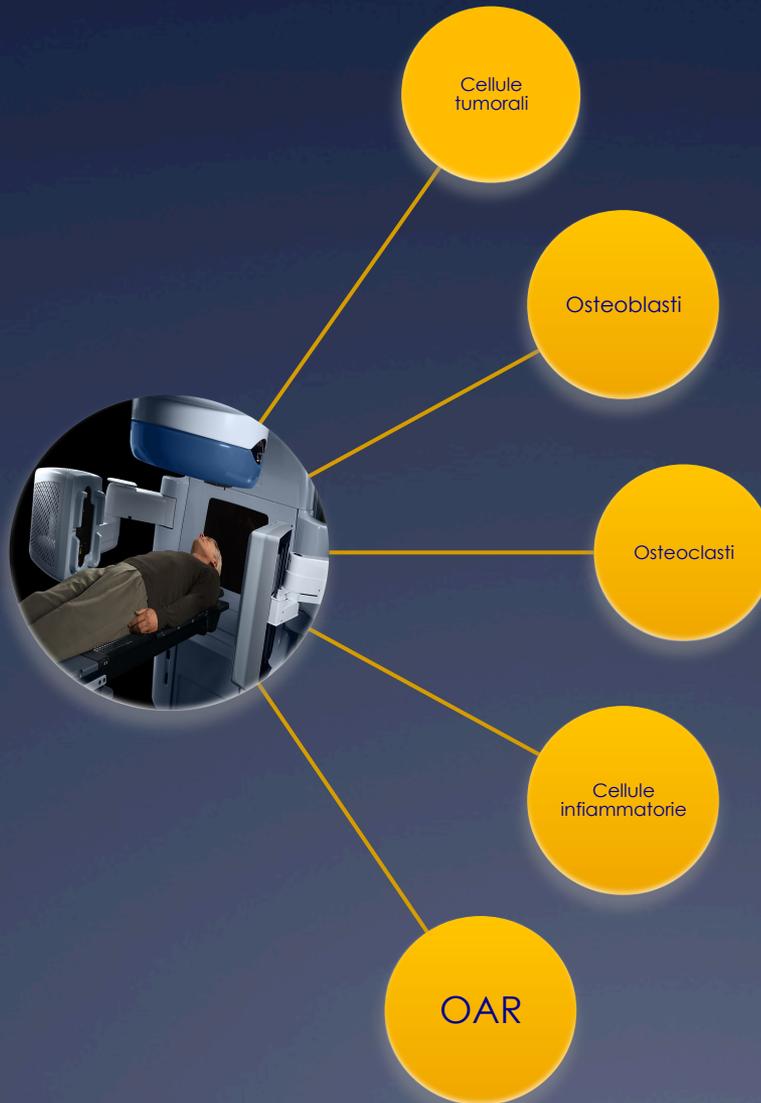
Alta correlazione negativa, statisticamente significativa



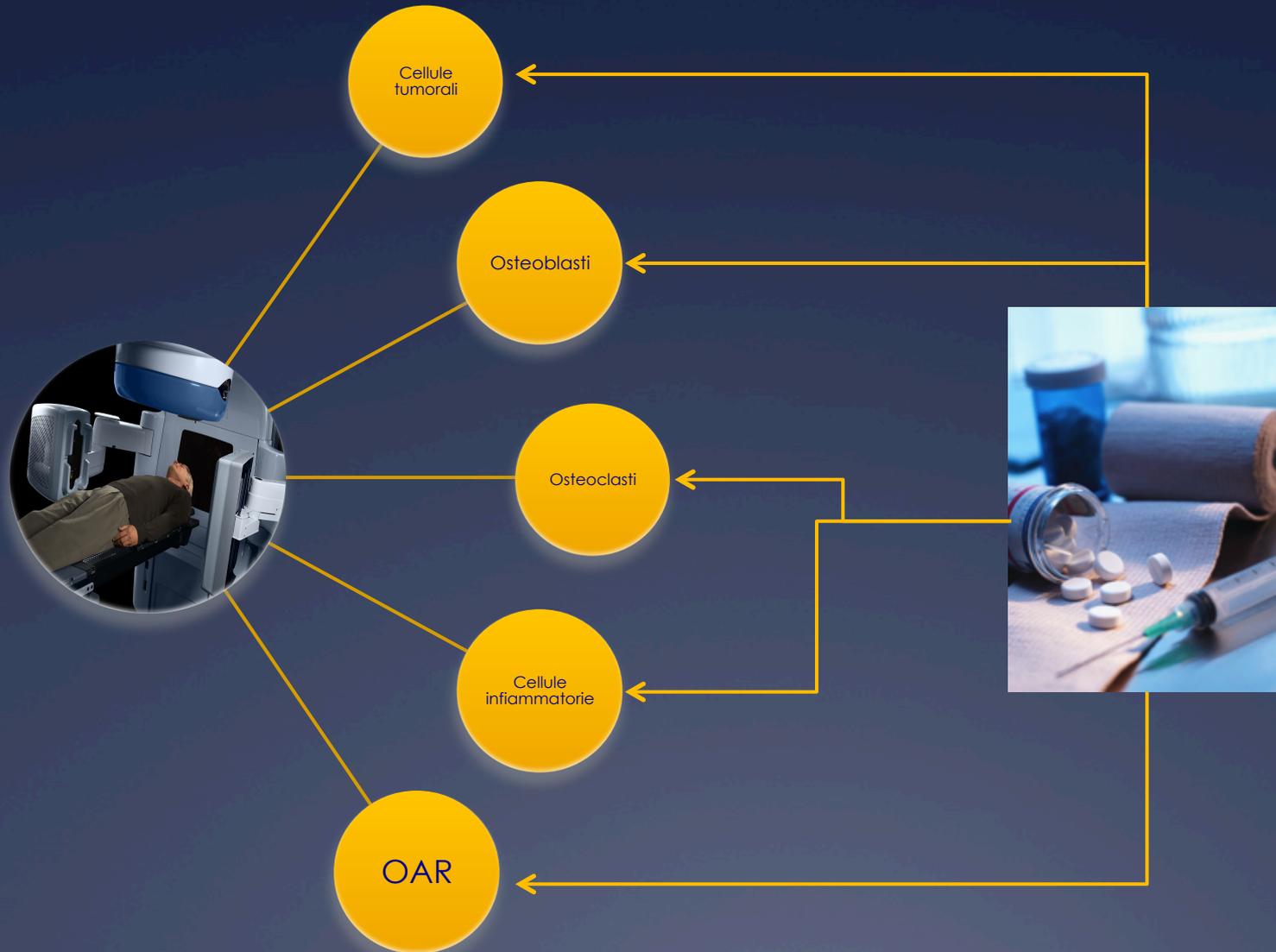
# Modalità di interazione

- \* Addictive and superaddictive (Synergistic)
- \* Spatial cooperation
- \* Normal tissue tolerance

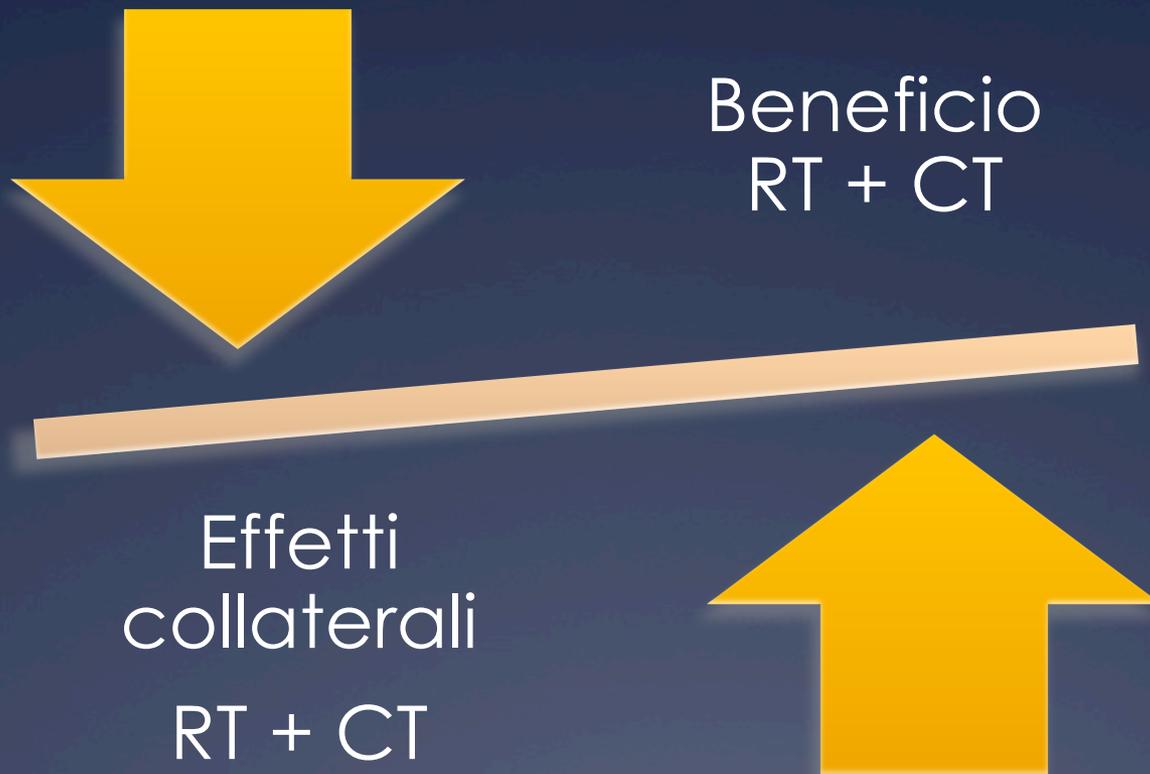
# Radiazioni



# Radiazioni + Chemioterapia



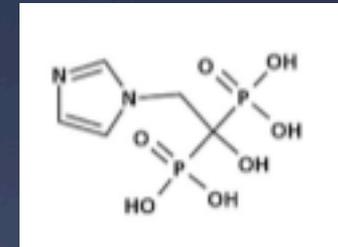
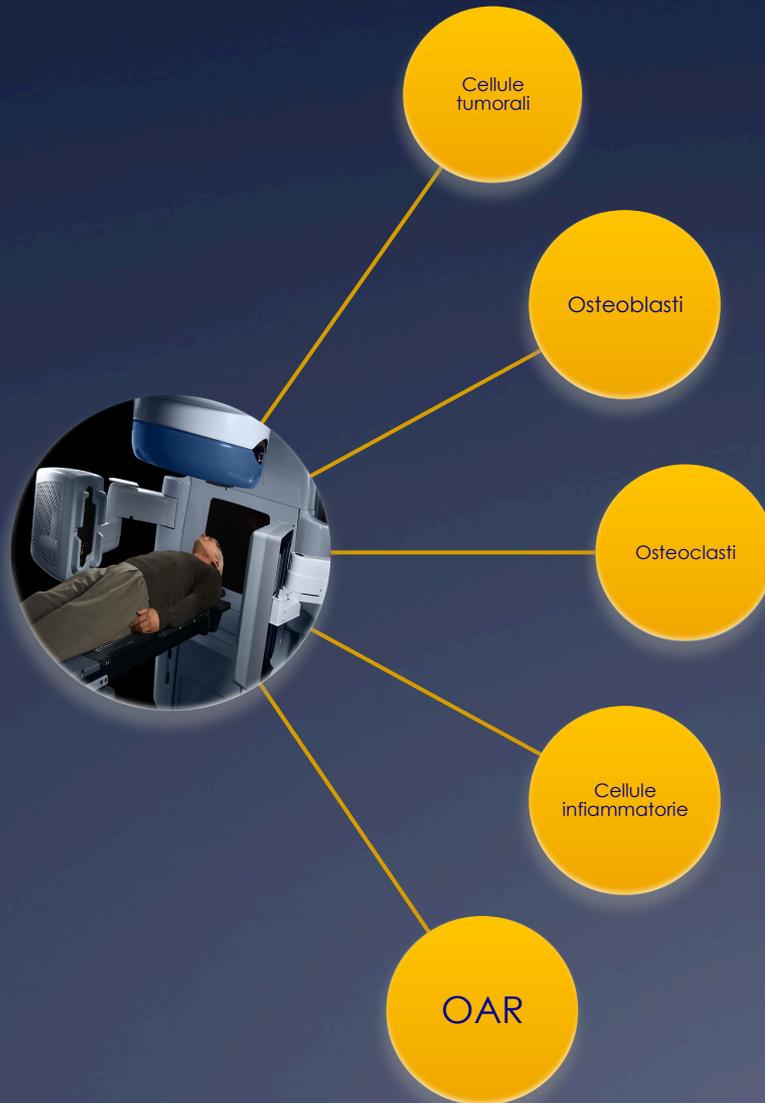
# Radioterapia + Chemioterapia



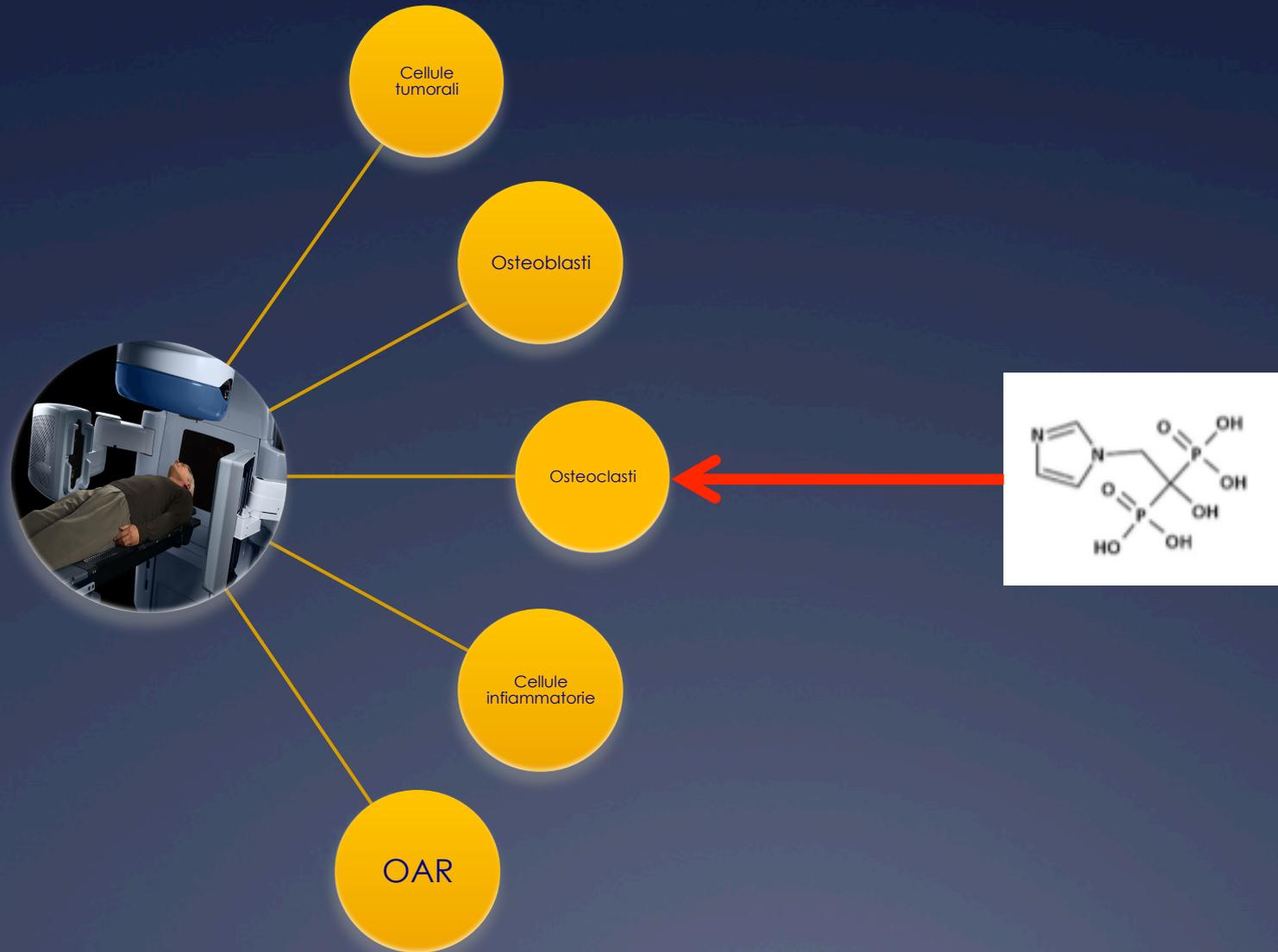
# Modalità di interazione RT + CT

- \* *Addictive and superaddictive (Synergistic):* Metastasi voluminose e aggressive).
- \* *Spatial cooperation:* soprattutto con tecniche selettive, ipofrazionate, su piccoli volumi.
- \* *Normal tissue tolerance:* attenzione ai grandi volumi di midollo osseo irradiati in pazienti pesantemente pretrattati con CT.

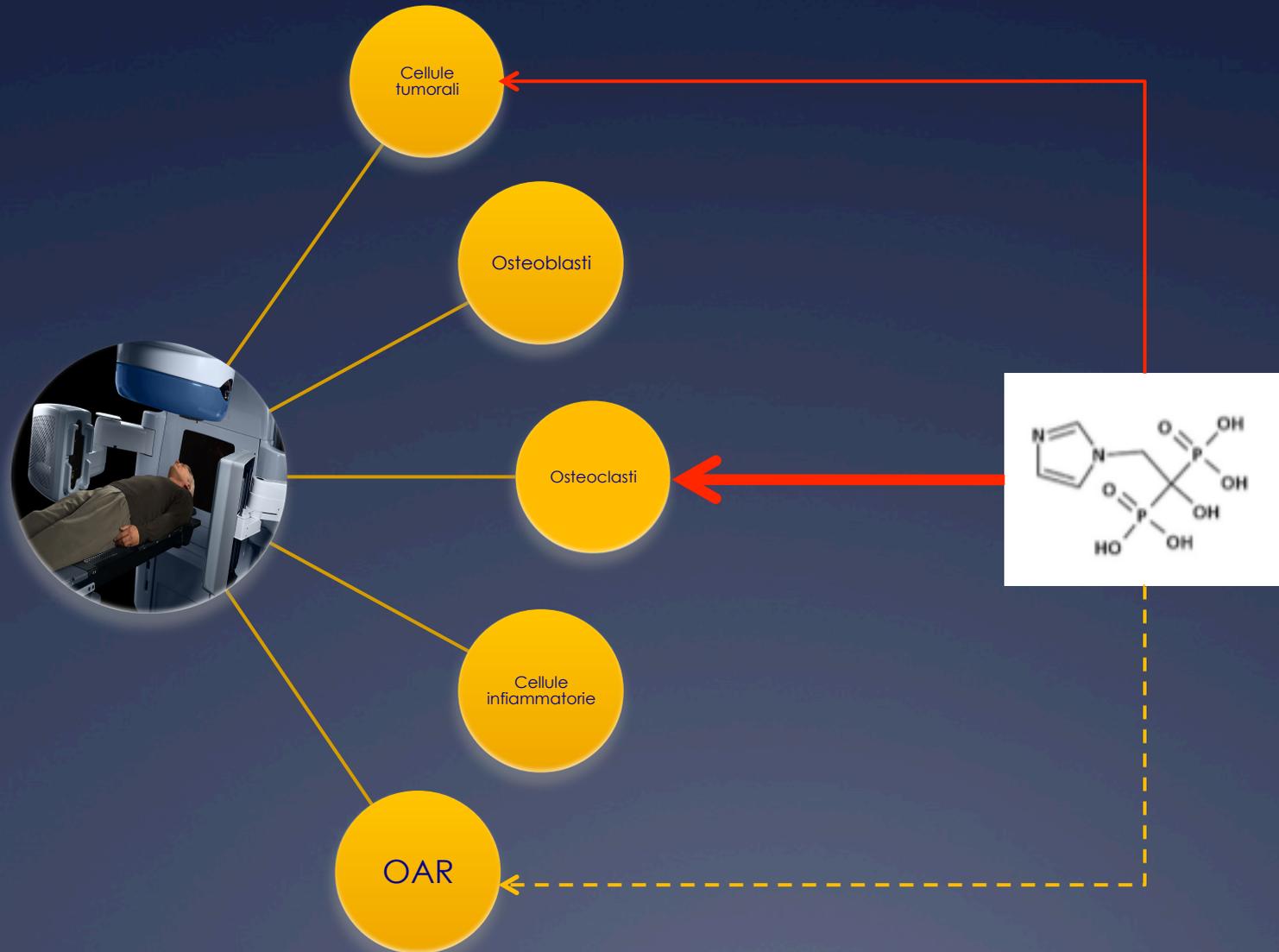
# Radiazioni + Bifosfonati



# Radiazioni + Bifosfonati



# Radiazioni + Bifosfonati

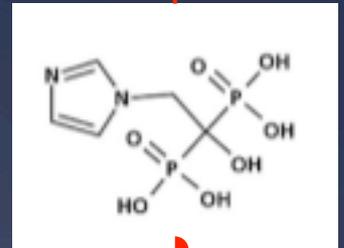


# Radiazioni + Bifosfonati



Cellule tumorali

Osteoclasti



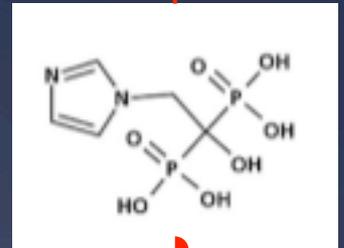
# Radiazioni + Bifosfonati

Riduzione della popolazione di cellule tumorali con possibilità per gli osteoblasti di riparare l'osteolisi



Cellule tumorali

Osteoclasti



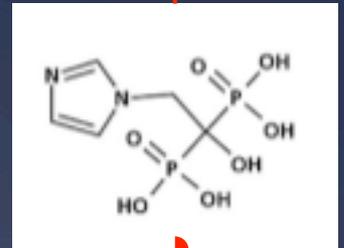
# Radiazioni + Bifosfonati

Riduzione della popolazione di cellule tumorali con possibilità per gli osteoblasti di riparare



Cellule tumorali

Osteoclasti



Precoce ed intensa diminuzione dei mediatori degli osteoclasti rilasciati dalle cellule tumorali

# Radiazioni + Bifosfonati

Vassiliou V et al J Surg Oncol 2008; 98:567-8.

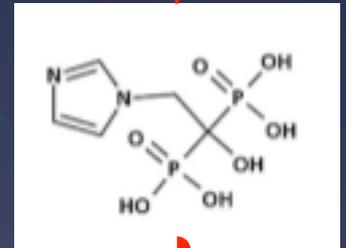
Riduzione della popolazione di cellule tumorali con possibilità per gli osteoblasti di riparare

Cellule tumorali



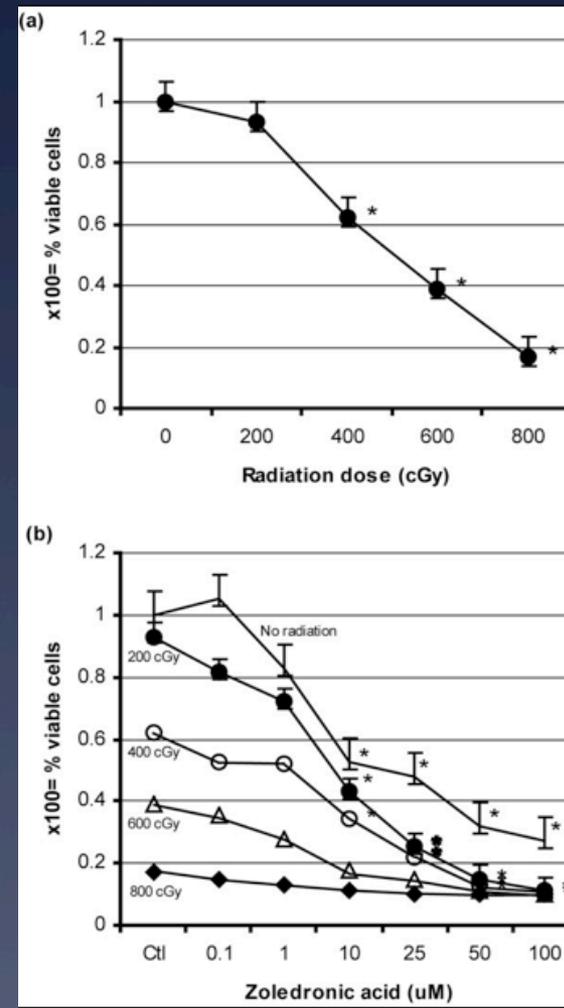
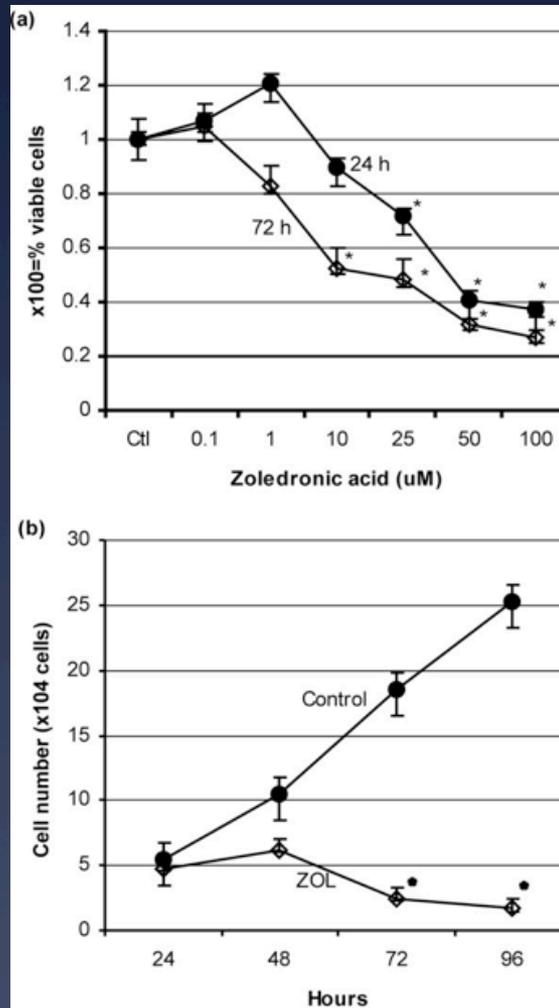
Osteoclasti

Precoce ed intensa diminuzione dei mediatori degli osteoclasti rilasciati dalle cellule tumorali

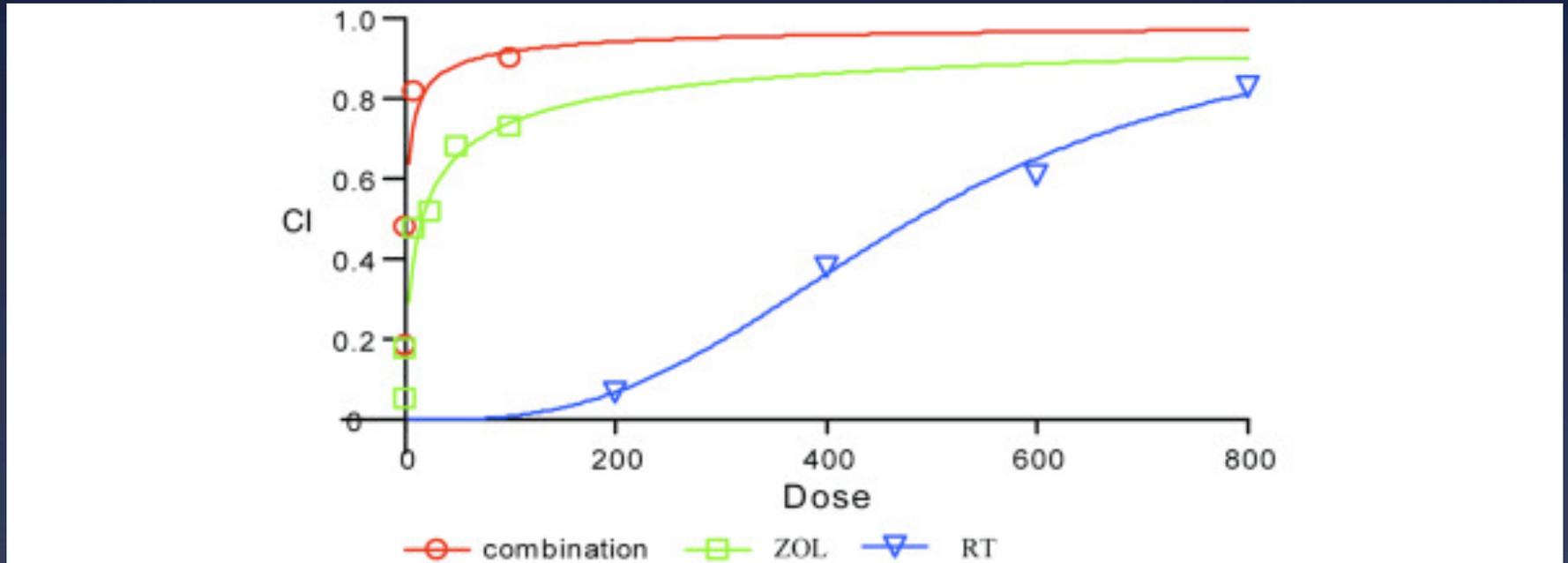


Apoptosi e soprattutto Intensa e precoce Inibizione degli osteoclasti

# Effetto sinergico RT + Ac. Zoledronico su linee cellulari di carcinoma mammario



## Combination Index\* < 1: Effetto sinergico RT + ac. Zoledronico 2

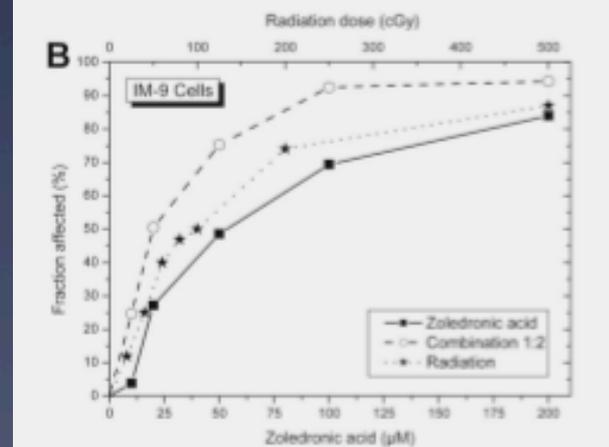
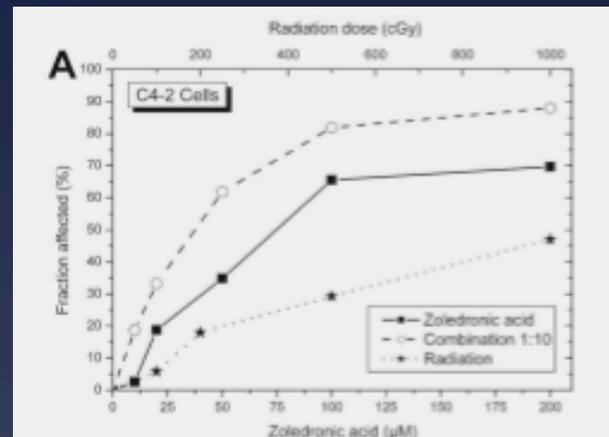
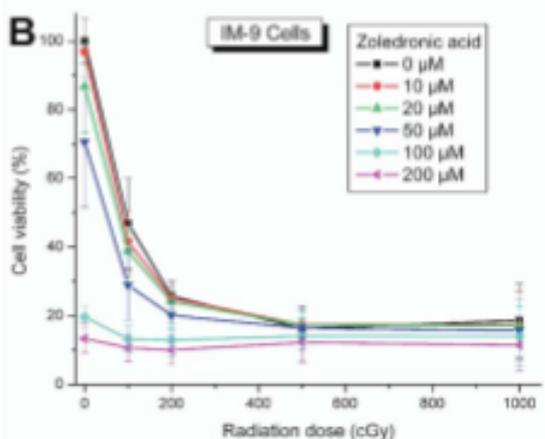
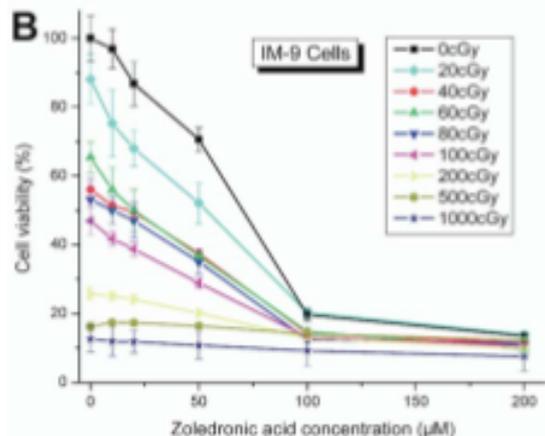
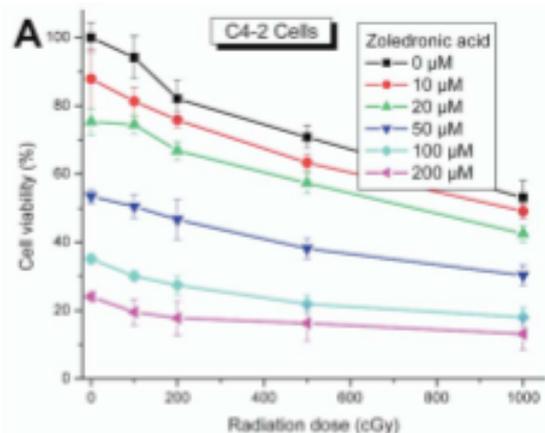
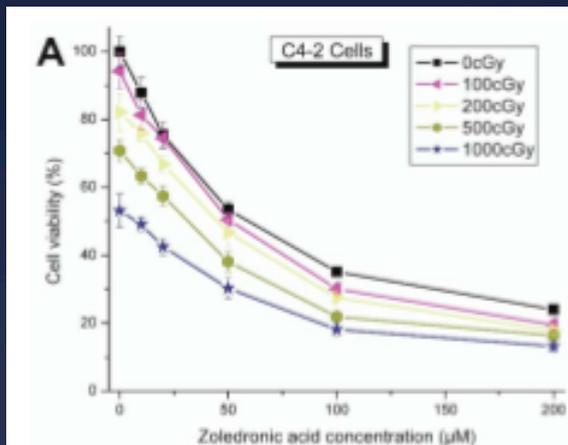


Ural AU et al Breast Cancer Res 2006; 8:R52

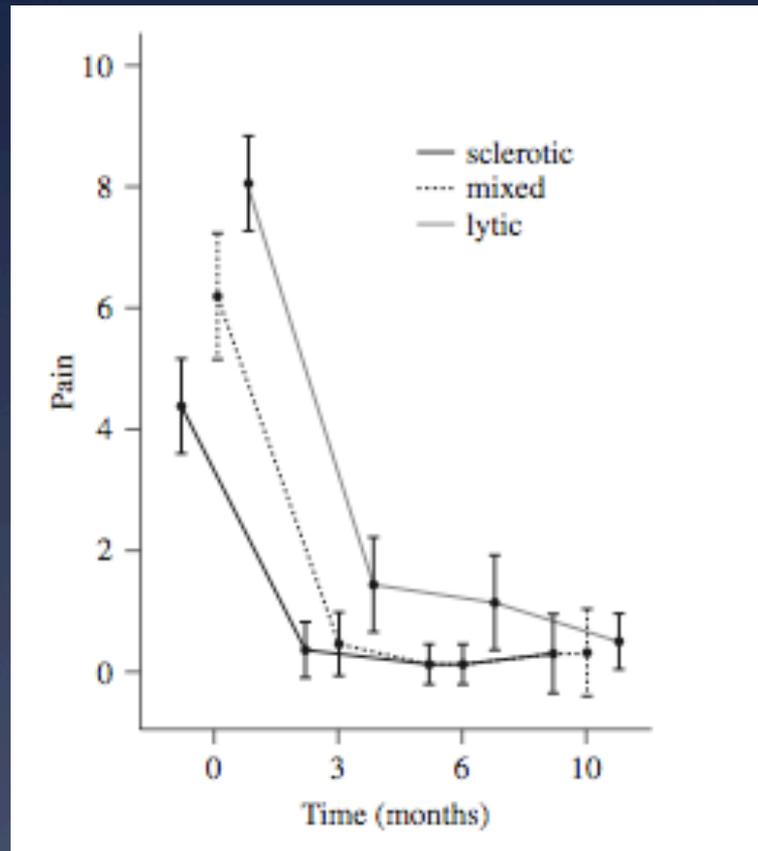
$$*CI = (d1/Dx1) + (d2/Dx2)$$

CI < 1: synergistic; CI = 1: additive; CI > 1: antagonism

# Effetto sinergico citotossico di RT + ac. Zoledronico in linee cellulari umane di ca prostatico e mieloma

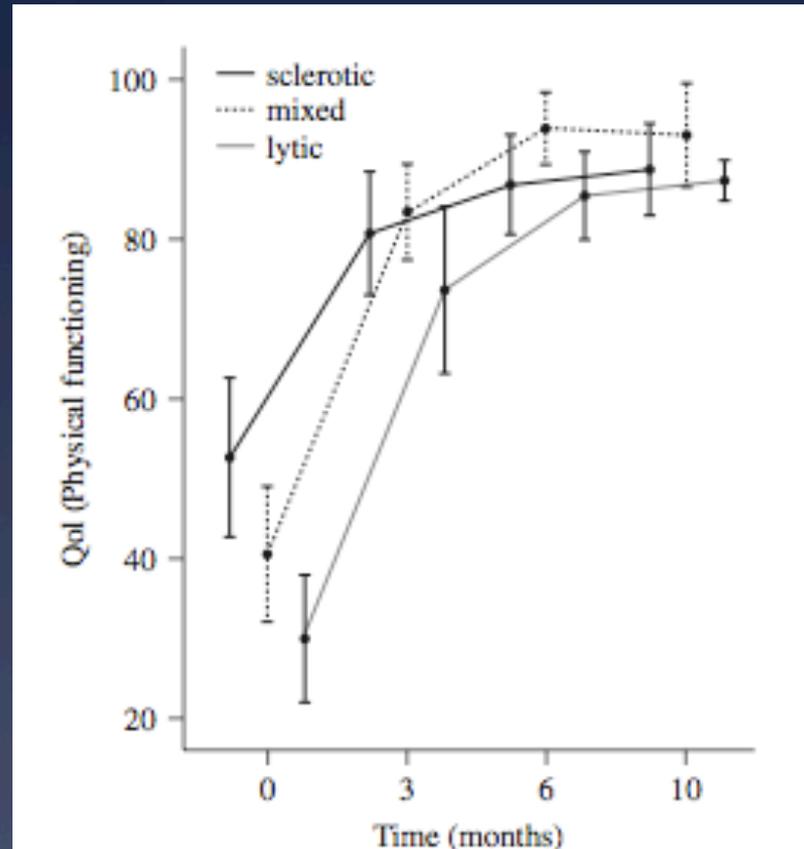


# RT + ibandronato: Pain



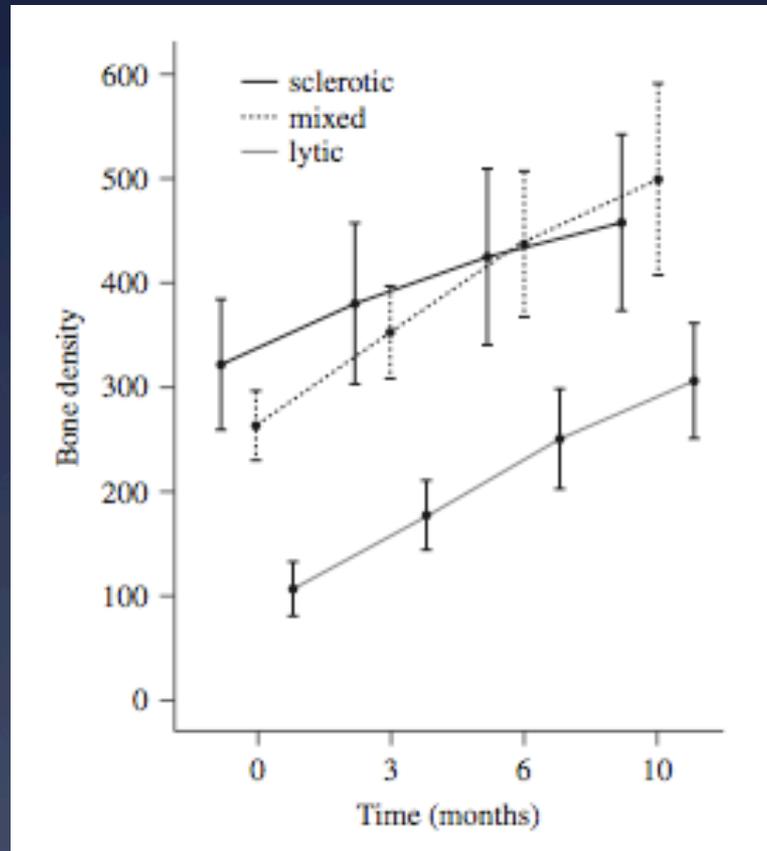
Vassiliou V, Kardamakis D Chap. 11 in: Bone Metastasis, Kardamakis D et al. (eds) Springer Science, 2009, 233 – 250.

# RT + ibandronato: QoL



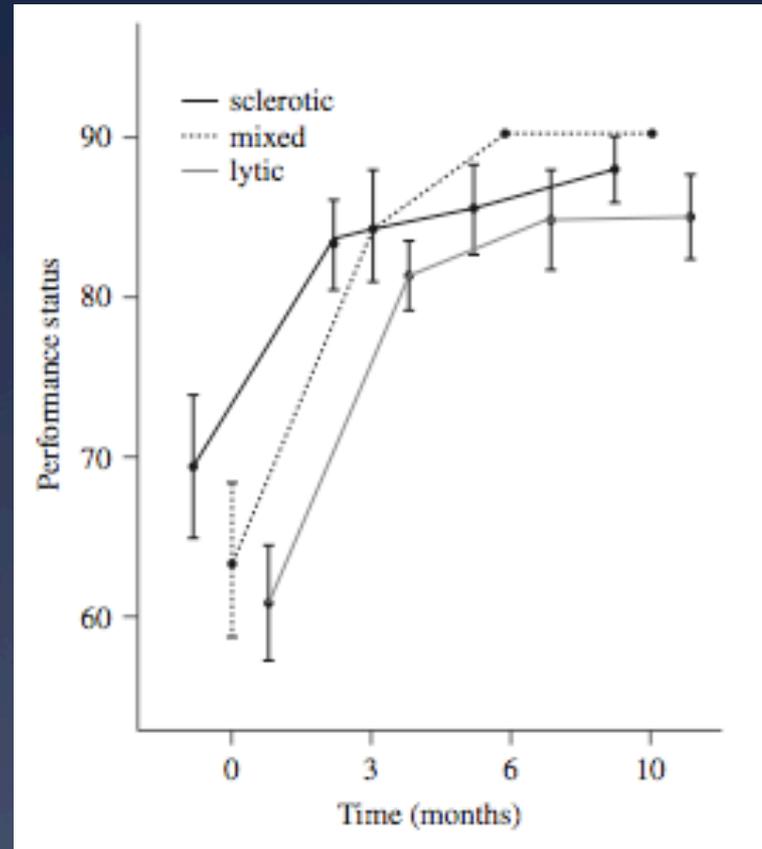
Vassiliou V, Kardamakis D Chap. 11 in: Bone Metastasis, Kardamakis D et al. (eds) Springer Science, 2009, 233 – 250.

# RT + ibandronato: Bone density



Vassiliou V, Kardamakis D Chap. 11 in: Bone Metastasis, Kardamakis D et al. (eds) Springer Science, 2009, 233 – 250.

# RT + ibandronato: Performance Status



Vassiliou V, Kardamakis D Chap. 11 in: Bone Metastasis, Kardamakis D et al. (eds) Springer Science, 2009, 233 – 250.

# Modalità di interazione RT + BFs

\* *Addictive and superaddictive (Synergistic)*: RT antalgica dopo BFS nel 15-20% dei mielomi e 40% dei carcinomi mammari (una delle basi razionali per la concomitanza)

Atahan L et al. Support Care Cancer 2010; 18:691-8.

Laggner U et al. Clin Immunol 2009; 13:367-73.

Enright K et al. Support Care Cancer 2004; 12:48-52.

Manas A et al. Clin Trans Oncol 2008; 10:281-7.

# Modalità di interazione RT + BFS

- \* *Spatial cooperation*: buona divisione di ruoli tra RT (controllo locale su volume M grande ) e BFS (precauzionale o su volumi M piccoli) favorita da scarsa tossicità dei BFS.
- \* *Normal tissue tolerance*: la tossicità dei BFS non si sovrappone a quella della RT. (Attenzione alla mandibola)

Hoskin PJ Cancer Treat Rev 2003; 29:321-7.  
Ural AU et al. Med Oncol 2008; 25:350-5.

# Partecipanti

Carlo Aschele  
Marco Benasso  
Claudia Bighin  
Francesco Boccardo  
Renzo Corvò  
Mauro D'Amico  
Roberta Gonella  
Filippo Grillo Ruggieri  
Marco Orsatti  
Franco Patrone  
Annamaria Pessino  
Tindaro Scolaro  
Caterina Siccardi

CRITERI DI TRATTAMENTO  
DELLE METASTASI  
SCHELETRICHE

ADVISORY BOARD

Genova, 9 giugno 2011

GRUPPO 1  
Prognosi sfavorevole  
Aspettativa di vita < 3 mesi - ECOG ≥ 3 - Lesioni multiple

NO

Dolore non controllato ?

SI

Prosegue terapia  
antalgica  
farmacologica  
e/o di supporto

Uso individualizzato  
di RT ipofrazionata

Gruppo 2  
Prognosi intermedia  
Aspettativa di vita > 3 mesi - ECOG < 3 - Lesioni multiple

Lesioni osteolitiche ?

NO

SI

Lesioni Addensanti

Terapia sistemica  
con Bifosfonati

A

B1 B2

B 1

Gruppo 2  
Terapia sistemica  
con bifosfonati

Dolore ?

SI

Radioterapia

Rischio di fratture  
(Criteri di Mirell) ?

NO

SI

Radioterapia  
ipofrazionata

Radioterapia  
(non ipofrazionata)  
40 Gy in 20 frazioni  
30 Gy in 10 frazioni

B 2

Gruppo 2  
Terapia sistemica  
con bifosfonati

Compressione  
midollare ?

SI

Neurochirurgia ?

NO

SI

B 1

Radioterapia

Se Istotipo radiosensibile  
Radioterapia postop.  
(non ipofrazionata)  
40 Gy in 20 frazioni  
30 Gy in 10 frazioni

Gruppo 3  
Prognosi favorevole  
Aspettativa di vita > 3 mesi - ECOG < 3 - Lesioni unica

NO

Dolore e/o  
Rischio  
di frattura ?

SI

Uso individualizzato  
della Radioterapia  
Stereotassica

Vedi Gruppo 2  
Prognosi intermedia



# Conclusioni

- \* Associazione RT + BPs sinergica in base a valutazioni in vitro e cliniche di fase II
- \* Necessari studi completi di fase III per ottimizzare, tra l'altro, anche il timing delle associazioni