



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

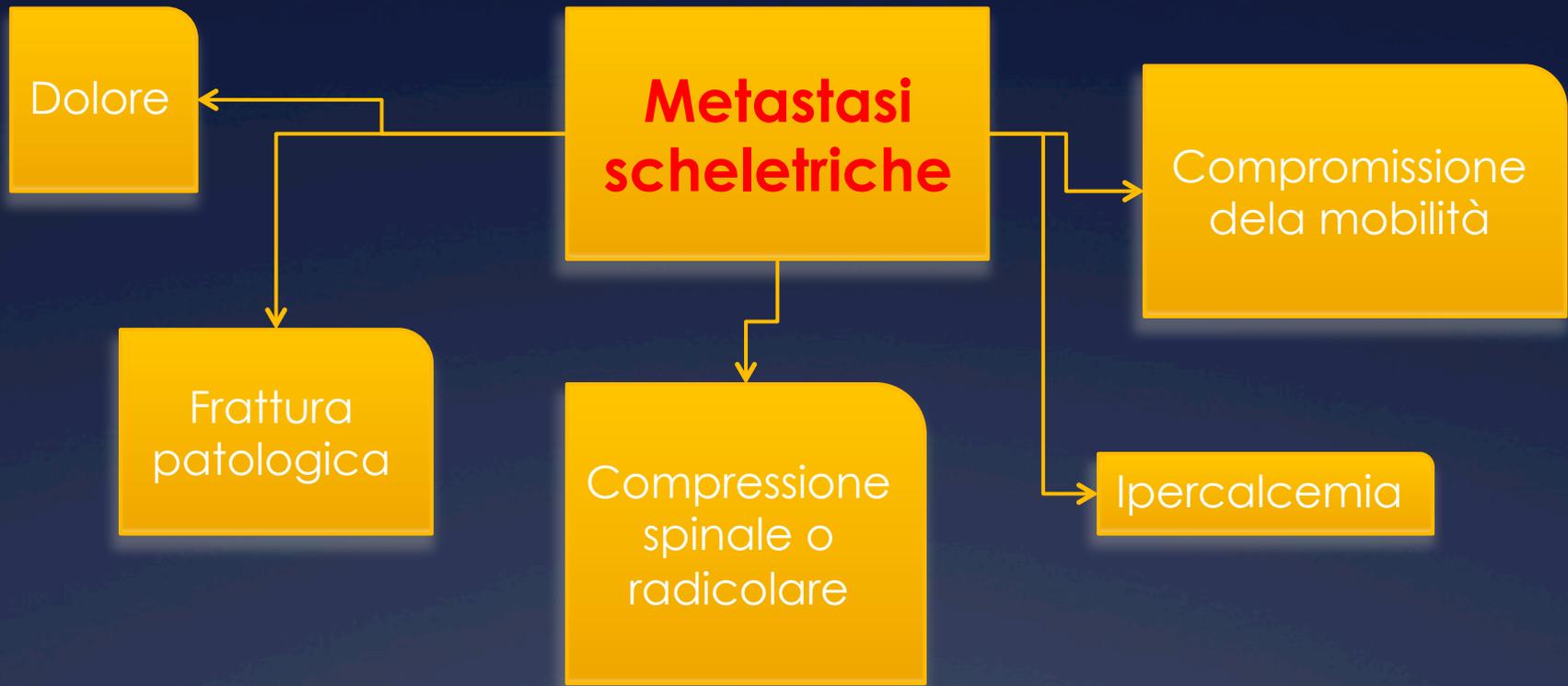
LA RADIOTERAPIA
PALLIATIVA CON
TECNICHE SPECIALI
DELLA MALATTIA
METASTATICA

GENOVA
13 settembre 2013



Integrazione RT e terapia con difosfonati

**Filippo Grillo Ruggieri,
EO Ospedali Galliera,
Genova**



↓
QoL e condizioni cliniche

↓
Sopravvivenza

**DENSITA'
OSSEA**



Sofferenza
del paziente



Performance
Status



QoL



DOLORE



**DENSITA'
OSSEA**



Sofferenza
del paziente

Alta correlazione negativa, statisticamente significativa



Performance
Status



QoL

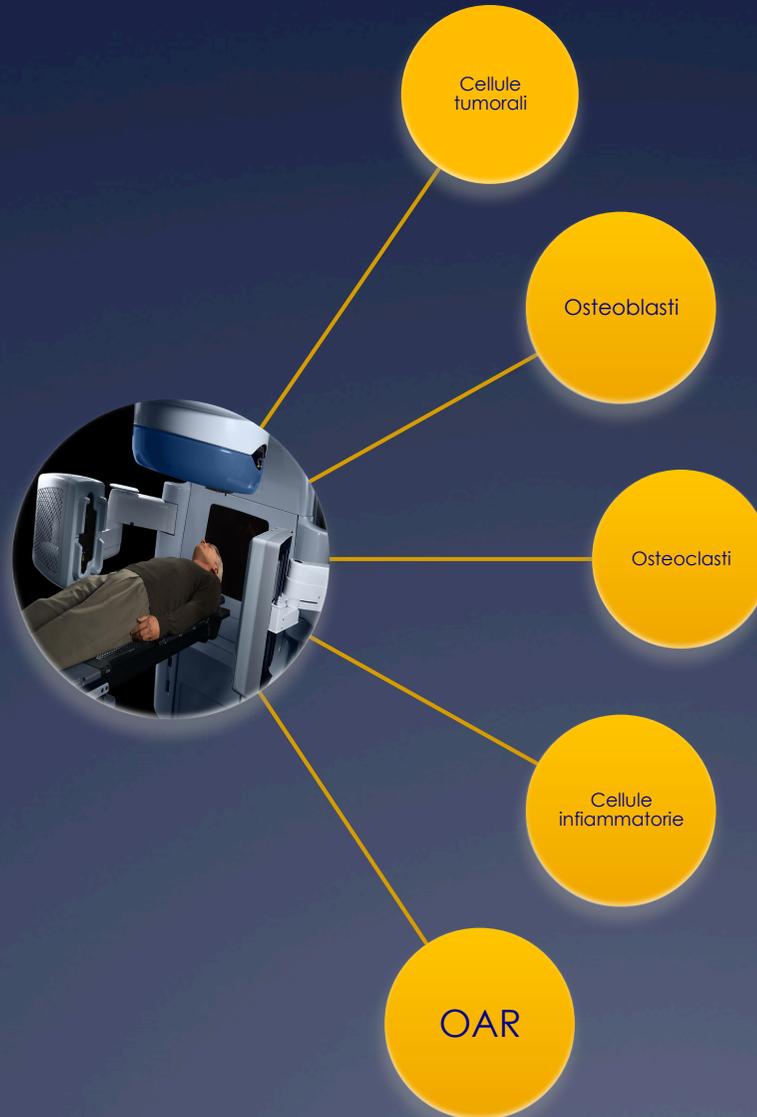


DOLORE

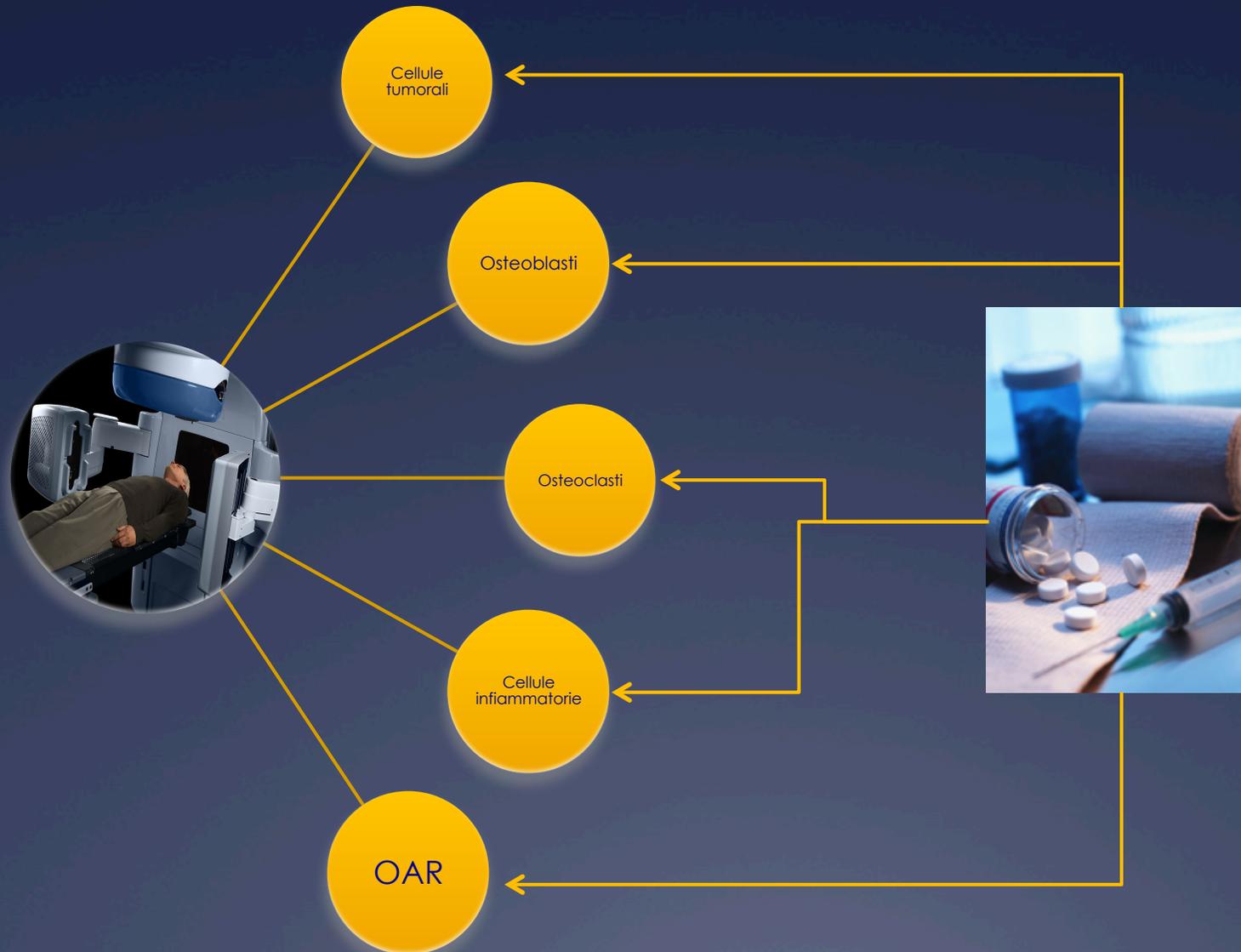
Modalità di interazione

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

Radiazioni



Radiazioni + Chemioterapia



Radioterapia + Chemioterapia



Beneficio
RT + CT

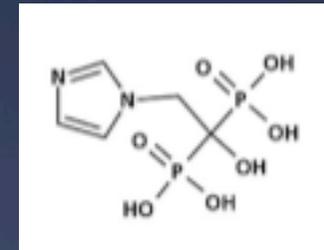
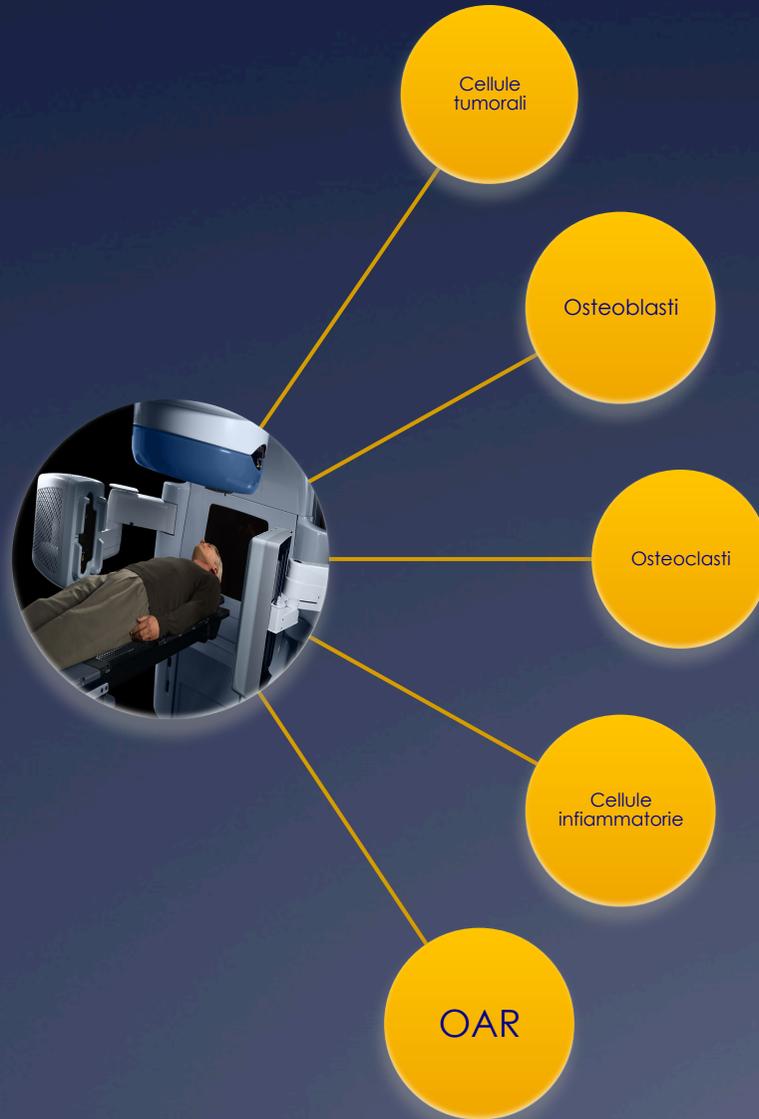
Effetti
collaterali
RT + CT

Modalità di interazione RT + CT

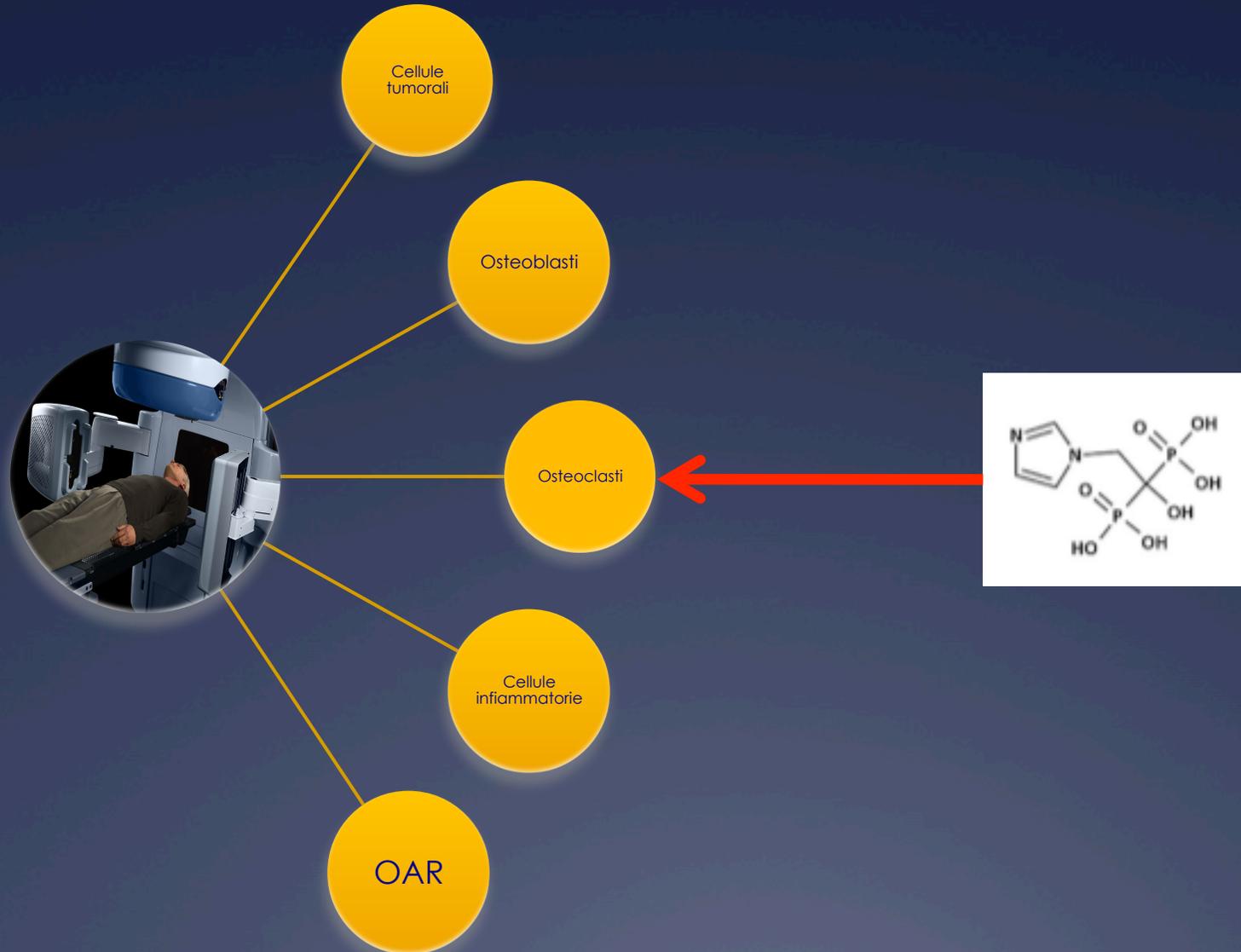
- * *Addictive and superaddictive (Synergistic):* Metastasi voluminose e aggressive).
- * *Spatial cooperation:* soprattutto con tecniche selettive, ipofrazionate, su piccoli volumi.
- * *Normal tissue tolerance:* attenzione ai grandi volumi di midollo osseo irradiati in pazienti pesantemente pretrattati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

Radiazioni + Bifosfonati

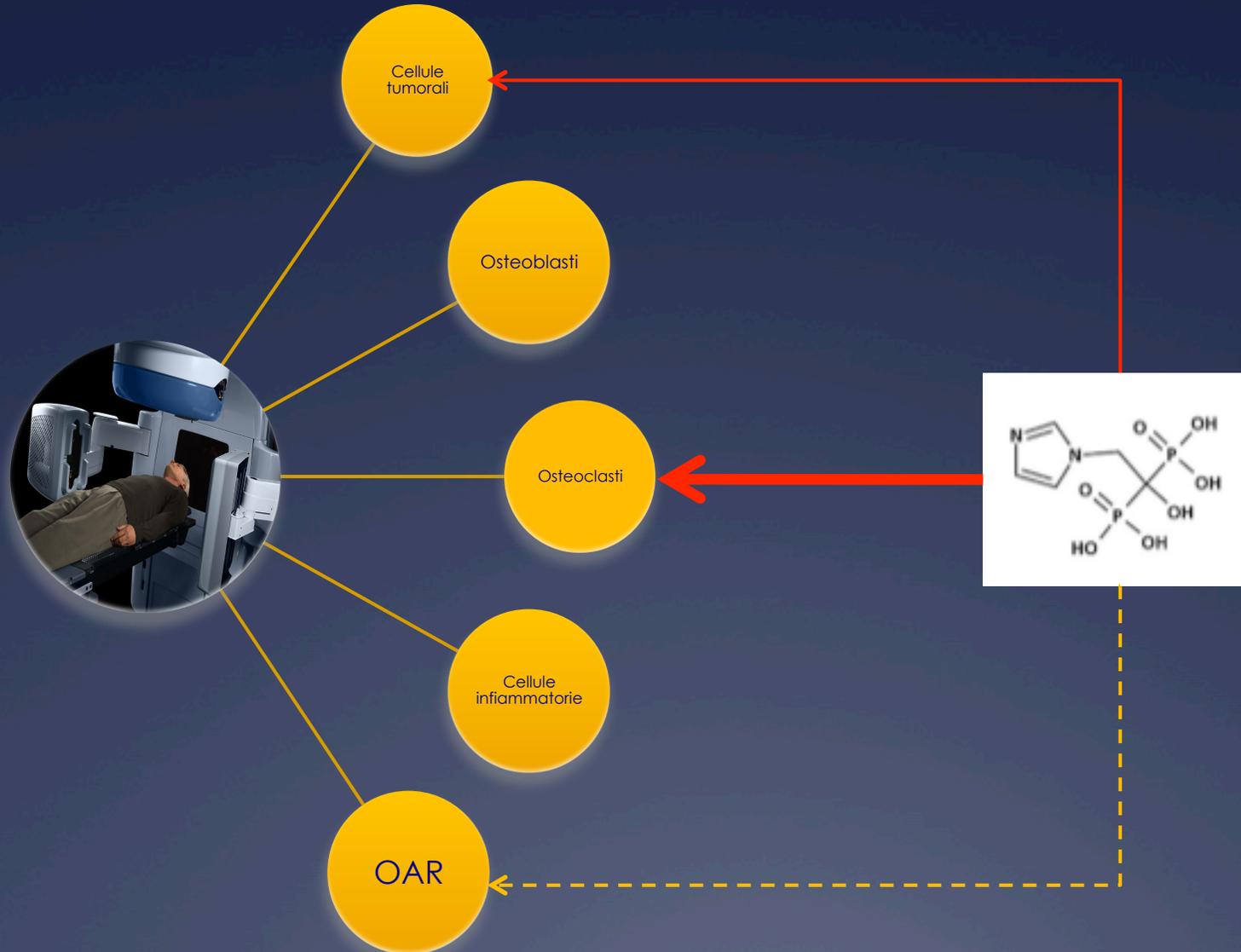
Clodronato, Pamidronato,
Alendronato, Ibandronato,
Risedronato, Acido Zoledronico



Radiazioni + Bifosfonati



Radiazioni + Bifosfonati

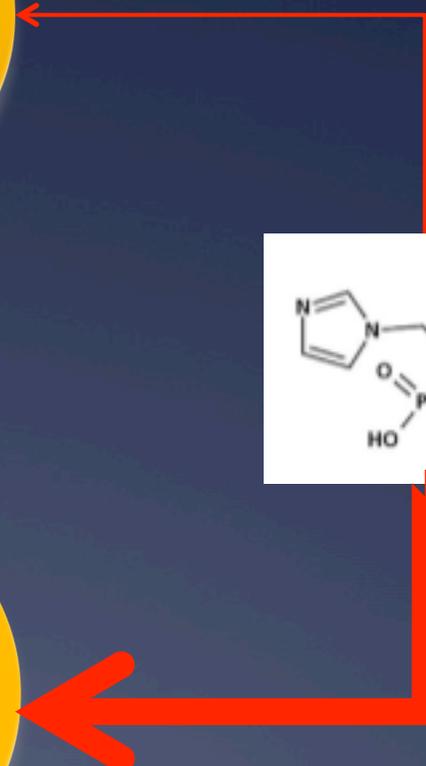
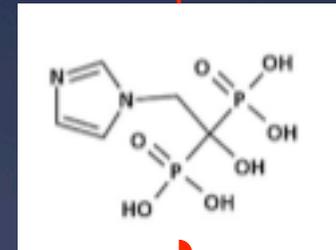


Radiazioni + Bifosfonati



Cellule tumorali

Osteoclasti



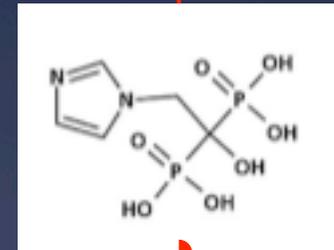
Radiazioni + Bifosfonati

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



Cellule tumorali

Osteoclasti



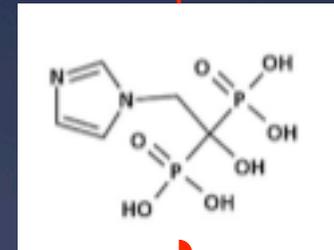
Radiazioni + Bifosfonati

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

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

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

Michaelson MD et al. J Clin Oncol 2005; 23:8219-24

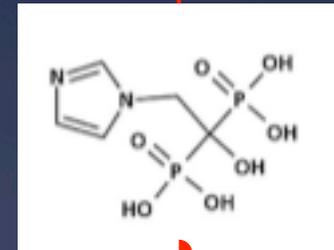


Cellule tumorali

Osteoclasti

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

Apoptosi e soprattutto Intensa e precoce Inibizione degli osteoclasti



Aredia Breast Cancer Study Group Protocols 18

- * 372 donne in ormonoterapia
- * Placebo cfr. pamidronato 90 mg ev (2 ore) ogni 4 settimane per 24 cicli
- * Endpoint primario: prevenzione di eventi avversi come fratture patologiche, compressione spinale, ipercalcemia, necessità di chirurgia o RT scheletrica
- * 648 eventi cfr. 475
- * Beneficio significativo a 18 – 24 mesi
- * Il doppio dei pazienti con placebo cfr. pamidronato hanno avuto necessità di RT
- * Nessun effetto sulla sopravvivenza

Theriault RI et al. J Clin Oncol 1999; 17: 8454-64.

Aredia Breast Cancer Study Group Protocols 19

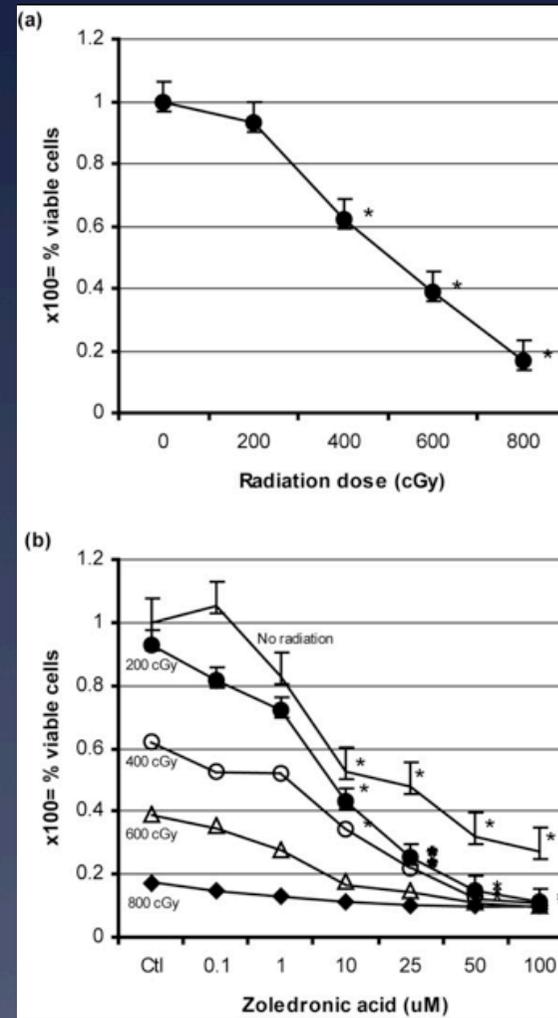
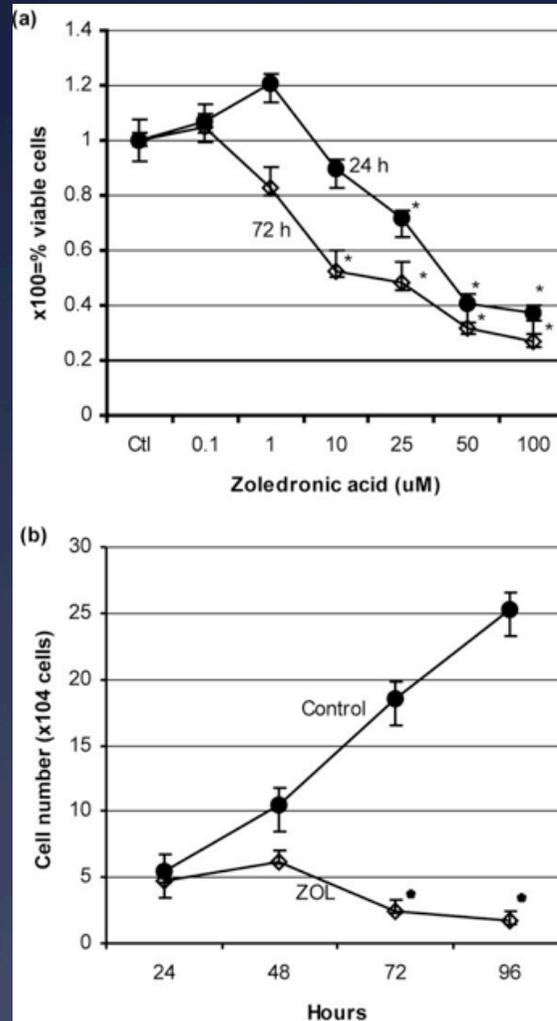
- * IV stadio ca mammario in CT
- * Placebo cfr. pamidronato 12 cicli mensili
- * Con pamidronato minor numero e maggior mediana di intervallo di comparsa di complicazioni scheletriche
- * Miglior performance status
- * Minor dolore da metastasi

Hortobagiy GN et al. N Engl J Med 1996; 335:1785-91.

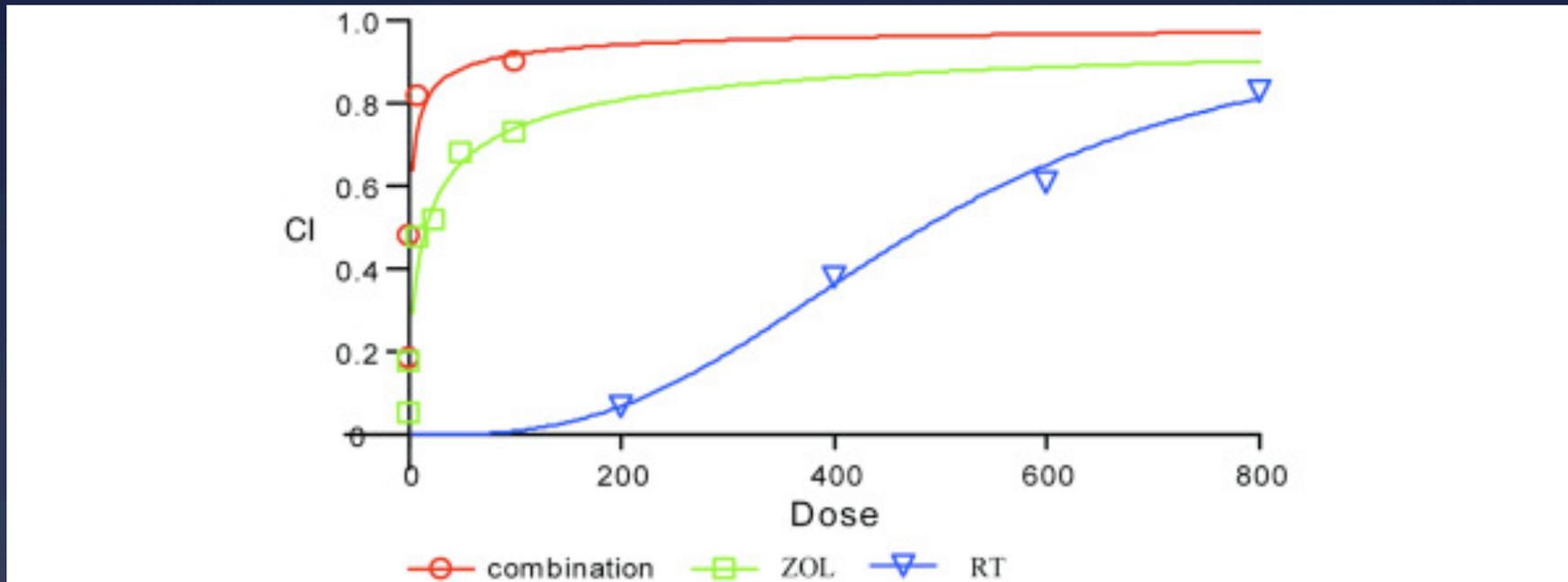
Ac. Zoledronico RCT

- * 773 pazienti con M da tumori solidi (esclusi mammella e prostata)
- * *Placebo cfr. ac. Zoledronico 4 mg, cfr. 8 mg
- * Endpoint primario: proporzione di SRE
- * 44%, 38%, 34% di SRE rispettivamente*
- * 163 gg cfr. 230 gg intervallo per SRE placebo cfr. ac. Zoledronico
- * Nessun miglioramento per la % di chirurgia scheletrica e per compressione midollare
- * La necessità di analgesici aumenta e le capacità funzionali diminuiscono nell'arco dei 9 mesi senza differenze tra i due gruppi

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



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

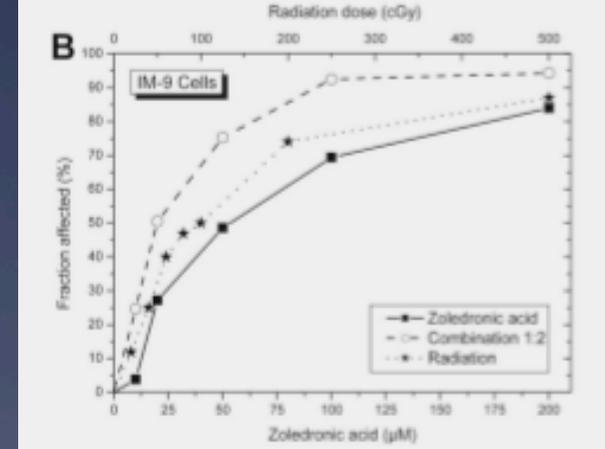
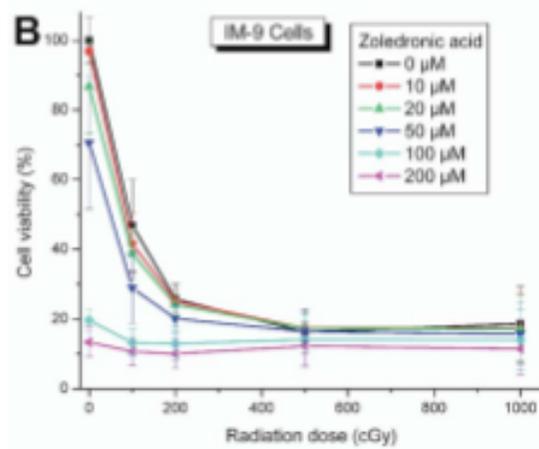
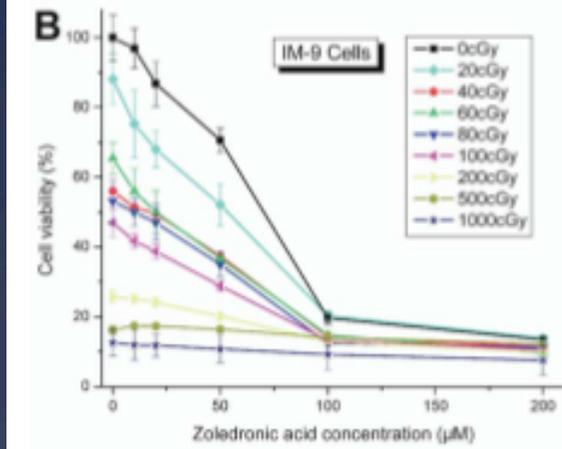
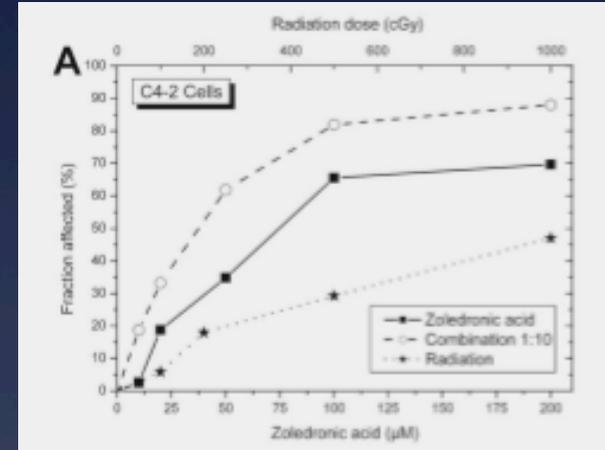
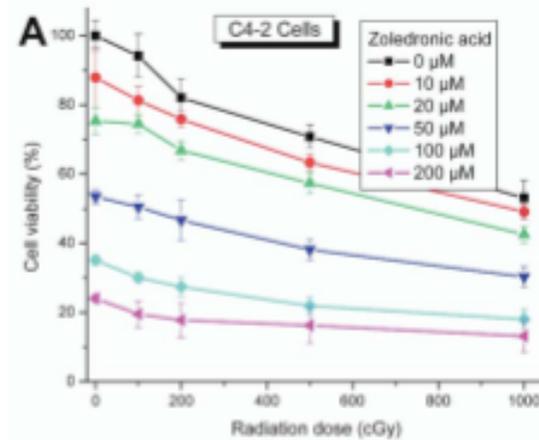
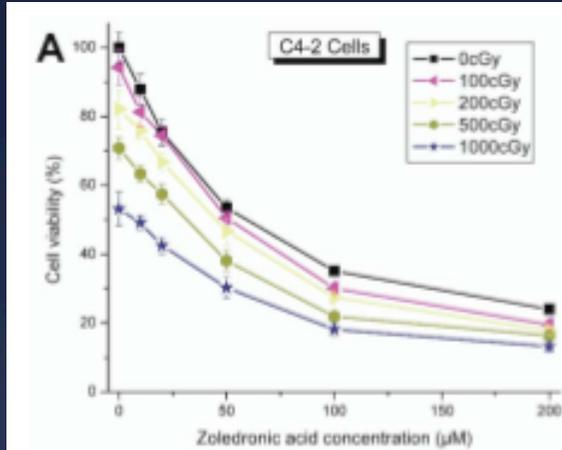


Ural AU et al Breast Cancer Res 2006; 8:R52

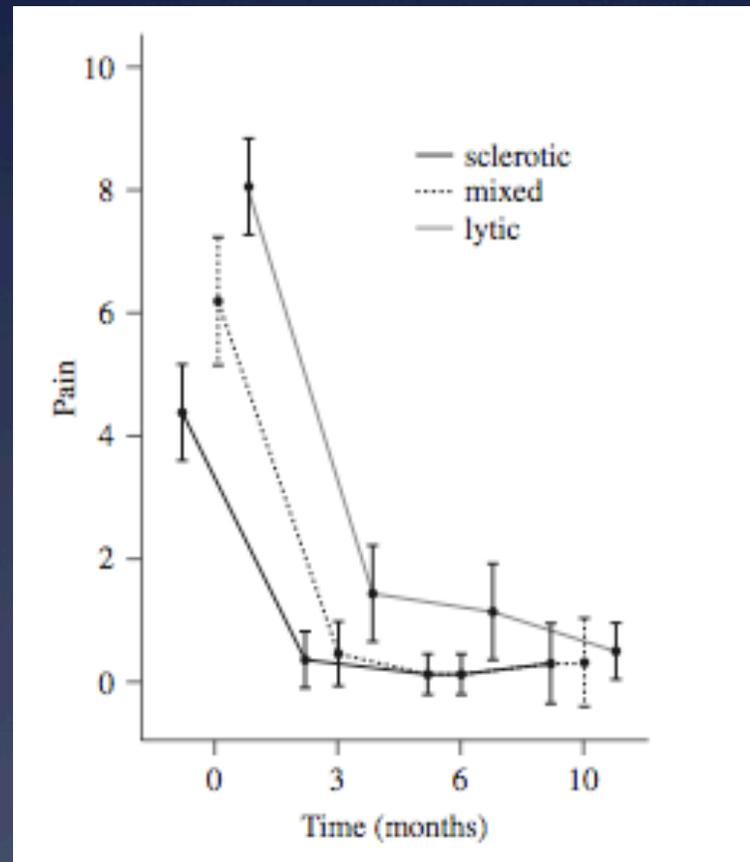
$$*CI = (d1/Dx1) + (d2/Dx2)$$

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

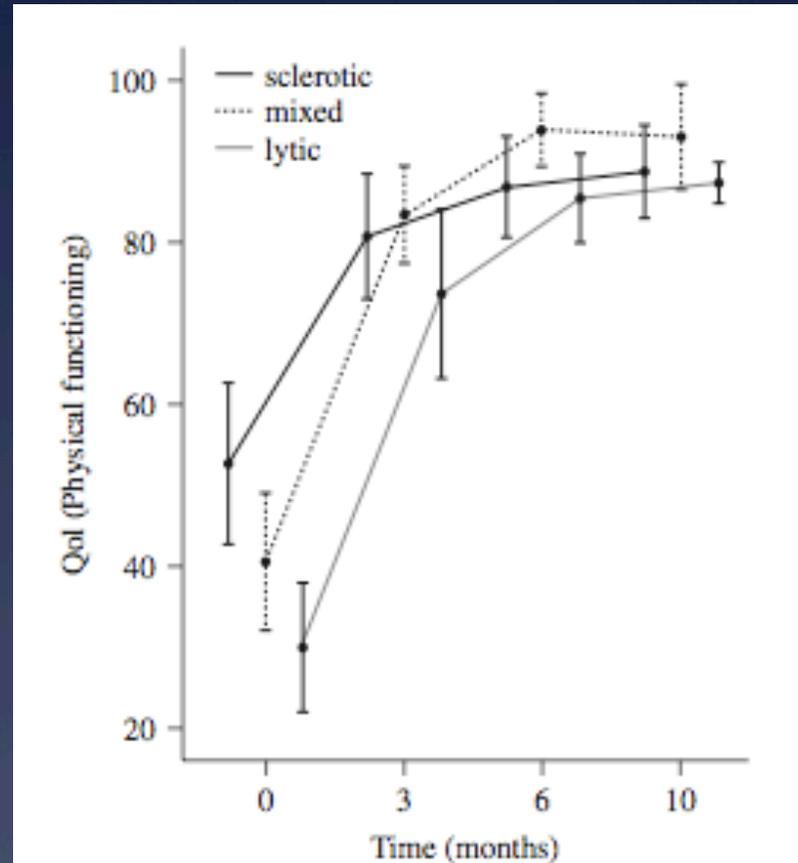


RT + ibandronato: Pain



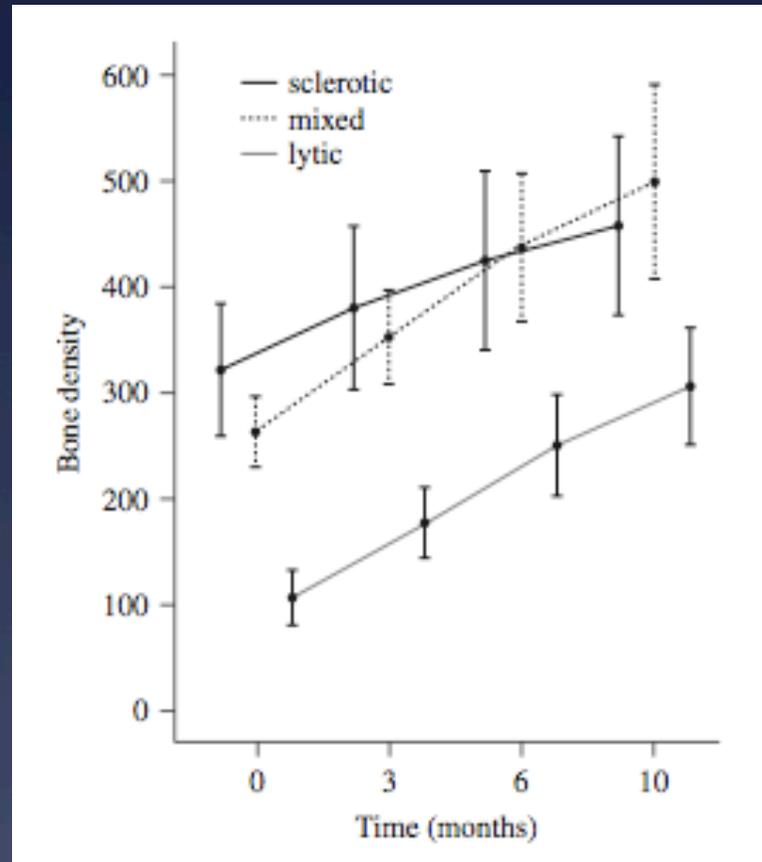
Vassiliou V, Kardamakis D Chap. 11 in: Bone Metastasis, Kardamakis D et al. (eds) Springer Science, 2009, 233 – 250.

RT + ibandronato: QoL



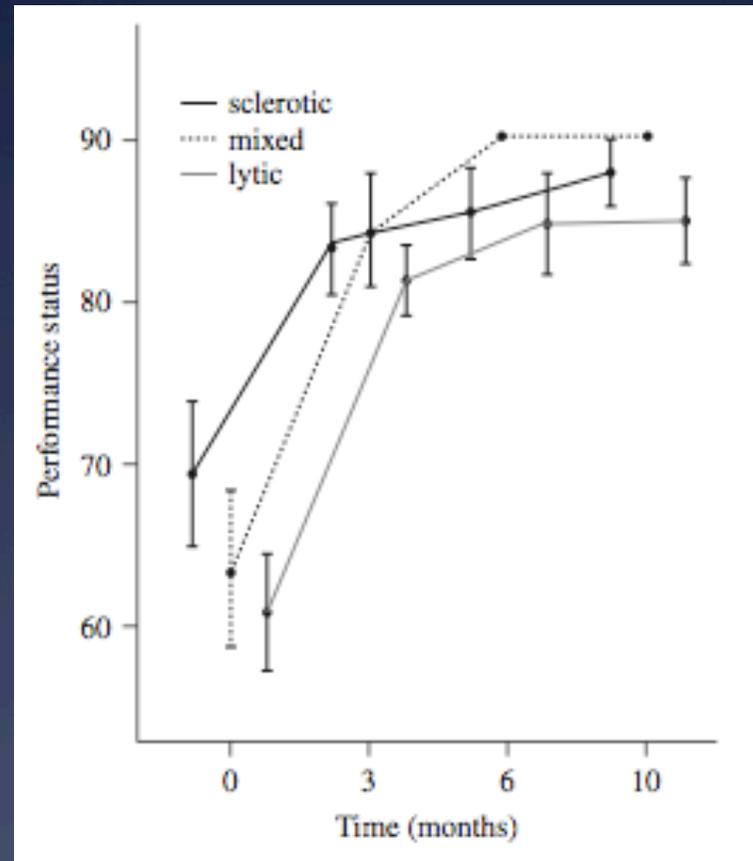
Vassiliou V, Kardamakis D Chap. 11 in: Bone Metastasis, Kardamakis D et al. (eds) Springer Science, 2009, 233 – 250.

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

Dolore non controllato ?

NO

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

NO

Lesioni osteolitiche ?

SI

Lesioni Addensanti

A

Terapia sistemica
con Bifosfonati

B1 B2

B 1

Gruppo 2
Terapia sistemica
con bifosfonati

Dolore ?

SI

Radioterapia

Rischio di fratture
(Criteri di Mirell) ?

SI

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

NO

Radioterapia
ipofrazionata

B 2

Gruppo 2
Terapia sistemica
con bifosfonati

Compressione
midollare ?

SI

NO

Neurochirurgia ?

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