



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

SCHEDA D'ISCRIZIONE
TREVISO, 7 giugno 2013

LA RADIOTERAPIA
PALLIATIVA CON
TECNICHE SPECIALI
DELLA MALATTIA
METASTATICA



Trattamento non chirurgico delle oligometastasi: colonna

Integrazione Radioterapia e
Terapia con Difosfonati

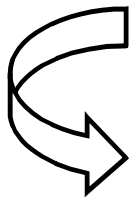
Giovanni Pavanato
SOC Radioterapia Oncologica
Rovigo

METASTASI OSSEE

- → 25% asintomatiche
- → 75% causa di complicanze definite eventi scheletrici correlati (dolore, fratture patologiche, compressione midollare)

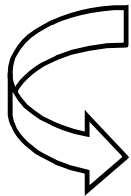
...alcune premesse

Ottimizzazione trattamenti oncologici



Aumento aspettativa di vita

Incremento tempi di sopravvivenza



Aumento incidenza metastasi

L'osso è una delle più frequenti sedi di
metastatizzazione

Dimensioni
del problema

I
N
C
I
D
E
N
Z
A

Sede	n° studi	Mediana (%)	Range (%)
Mammella	5	73	47 - 85
Prostata	6	68	33 - 85
Tiroide	4	42	28 - 60
Rene	3	35	33 - 40
Polmone	4	36	30 - 55
Esofago	3	6	5 - 7
Gastroenterico	4	5	3 - 11
Retto	3	11	8 - 13

LA PALLIAZIONE IN RADIOTERAPIA ONCOLOGICA

Q
U
A
L
I
T
À

D
I

V
I
T
A

- Dolore osseo severo
- Limitazione mobilità
- Fratture patologiche
- Compressione midollare
- Infiltrazione midollo osseo
- Ipercalcemia

R A D I O T E R A P I A

“...the goals of radiation therapy in patients with bone metastases are to palliate pain, decrease the use of narcotic analgesics, improve ambulation and restore function, and prevent complications of pathological fracture and spinal cord compression...”

Anderson PR, Coia LR - Semin Radiat Oncol - 2000

- Controllo dolore
- Riduzione assunzione analgesici
- Preservazione mobilità e funzione
- Prevenzione fratture patologiche
- Prevenzione compressione midollare
- Controllo progressione di malattia

QUALITÀ DI VITA



**D
O
S
E

↓↑
E
F
F
E
T
T
O**

EFFETTO ANTALGICO

- **Evento rapido**
→ dose singola elevata (8Gy)

EFFETTO RIPARATIVO

- **Evento tardivo**
→ dose 3Gy x 10

Schema di irradiazione ↔ obiettivo terapeutico

	Metastasi unica	Metastasi multiple
Prognosi favorevole	3 Gy x 10	8 Gy x 1
Prognosi sfavorevole	8 Gy x 1	8 Gy x 1
Sicuramente la dose singola è da preferire nei pazienti con basso <i>performance status</i>		
Rischio di frattura patologica 3 Gy x 10f		

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 ≥ 2 evento raro

FAVOREVOLE PROFILO SICUREZZA RENALE

Fattori potenzialmente predisponenti

- Traumi (protesi dentarie)
- Estrazioni dentarie
- Associazione con chemioterapici (taxani)
- Radioterapia distretto cervico-facciale
- Somministrazione di steroidi
- Potenziale effetto sommatorio di terapie con farmaci anti-angiogenetici
- Anemia, coagulopatie, diabete
- Suscettibilità individuale (?)

Bamias A, J Oral Maxillofac Surg, 2006
Van Poznak C, Oncology, 2006
Mavrokokki T, J Oral Maxillofac Surg, 2007
Wang EP, J Oral Maxillofac Surg, 2007

PREVENZIONE

L'evidenza clinica suggerisce che traumi chirurgici in cui si instaura una sovrainfezione batterica predispongano all'insorgenza della necrosi ossea

- Educazione del paziente ad una corretta igiene orale
- Ispezione frequente del cavo orale
- Visite di controllo periodiche ogni 6 mesi, con visita odontoiatrica, rx panoramica ed eventuale bonifica dentaria pre-trattamento
- Evitare interventi chirurgici invasivi

Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel.

Ann Oncol 2007 Sep 28

Pavlakis N. et al
Bisphosphonates 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

Pavlakis N. et al
Bisphosphonates 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)

INTERAZIONE

RADIOTERAPIA ↔ BISFOSFONATI

- **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**

POTENZIAMENTO RECIPROCO

APPROCCIO INTEGRATO

Acido zoledronico

- Inibisce la maturazione degli osteoclasti
- Induce l'apoptosi degli osteoclasti maturi
- Inibisce l'adesione all'osso delle cellule tumorali
- Inibisce la proliferazione delle cellule tumorali
- Mostra effetti inibitori sulle metastasi ossee

Radioterapia

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

POTENZIAMENTO RECIPROCO

- La radioterapia e i bisfosfonati possono essere impiegati in modo sequenziale o concomitante
- In letteratura vi sono esempi riguardanti entrambe le modalità

Terapia sequenziale

Paziente con dolore osseo localizzato quale prima manifestazione della malattia metastatica, che può ricever inizialmente un trattamento radiante e successivamente viene posto in trattamento con bisfosfonati per la prevenzione degli eventi scheletrici avversi

Terapia concomitante

Paziente in terapia con bisfosfonati che viene sottoposto a radioterapia per comparsa di dolore osseo su una delle sedi di metastatizzazione

APPROCCIO INTEGRATO

Modalità di somministrazione

Terapia sequenziale

Paziente con dolore osseo localizzato quale prima manifestazione della malattia metastatica, che può ricevere inizialmente un trattamento radiante e successivamente viene posto in trattamento con bisfosfonati (prevenzione eventi scheletrici avversi)

Terapia concomitante

Paziente in terapia con bisfosfonati che viene sottoposto a radioterapia per comparsa di dolore osseo su una delle sedi di metastatizzazione

Terapia concomitante
“ab inizio”

Terapia “precoce” con bisfosfonati e radioterapia al momento della diagnosi di metastasi ossee

SEQUENZIALE?

CONCOMITANTE?

Recenti dati disponibili in letteratura suggeriscono che il trattamento concomitante sia più efficace in termini di aumento della densità ossea con conseguente riduzione del rischio di fratture patologiche e controllo del dolore

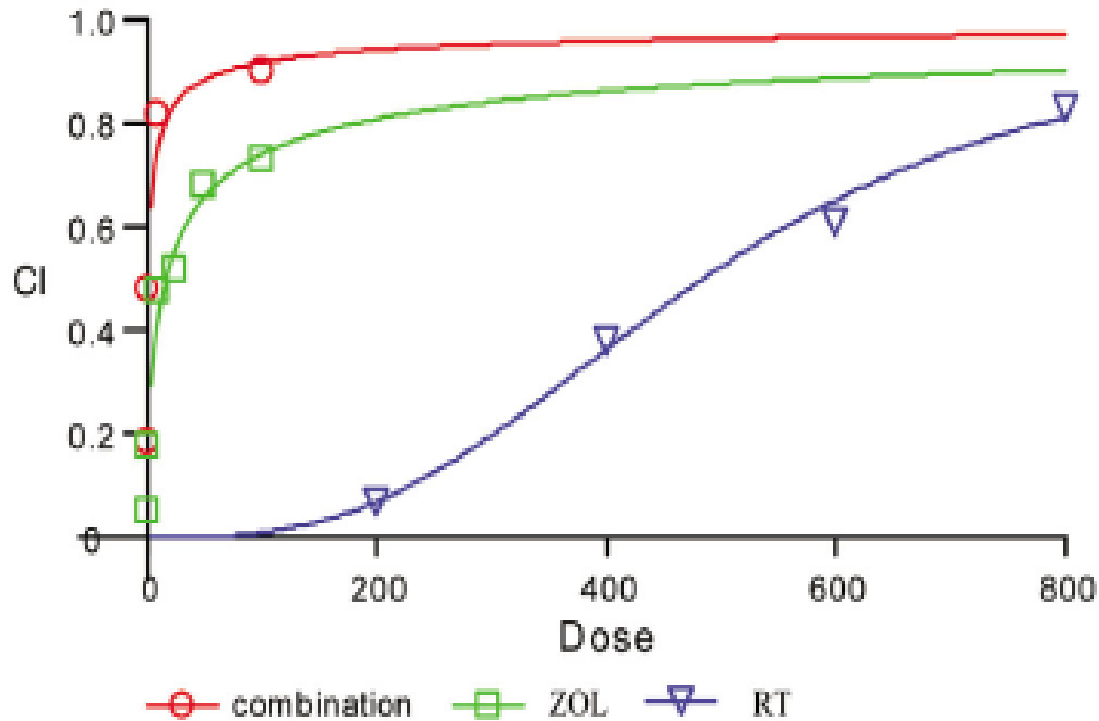
Hoskin PJ - *Cancer Treat Rev* - 2003

Rosen LS - *J Clin Oncol* - 2003

Vassiliou V - *Int J Radiat Oncol Biol Phys* - 2007

Ural AU - *Med Oncol* - 2008

Effetto sinergico e additivo



The combination index (CI) for the cell treatments with zoledronic acid (ZOL) and radiation (RT) for 24 and 72 hours. $CI < 1.0$ clearly points to a synergistic effect.

Ugur Ural A et al
In vitro synergist cytoreductive effects of zoledronic acid and radiation on breast cancer cells
Breast Cancer Research, 2006

TRATTAMENTO INTEGRATO

```
graph TD; A[TRATTAMENTO INTEGRATO] --> B[Radioterapia  
30Gy/10f  
8Gy/1f]; A --> C[Acido zoledronico  
4 mg in infusione di 15' diluiti  
con 100 ml sol. salina 0,9%  
ogni 4 settimane  
(500 mg/die calcio + 400 UI /die vit. D)];
```

Radioterapia
30Gy/10f
8Gy/1f

Acido zoledronico

4 mg in infusione di 15' diluiti
con 100 ml sol. salina 0,9%
ogni 4 settimane

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

“..il beneficio clinico-strumentale sulla ricalcificazione ossea della combinazione radioterapia-bisfosfonati è superiore a quello ottenuto con la sola radioterapia...”
(Kouloulias VE, *Curr Med Res Opin*, 2004)

Strahlenther Onkol 2012 · 188:910–916

DOI 10.1007/s00066-012-0158-4

Received: 16 May 2012

Accepted: 30 May 2012

Published online: 18. August 2012

© Springer-Verlag 2012

Impact of zoledronic acid on control of metastatic spinal cord compression

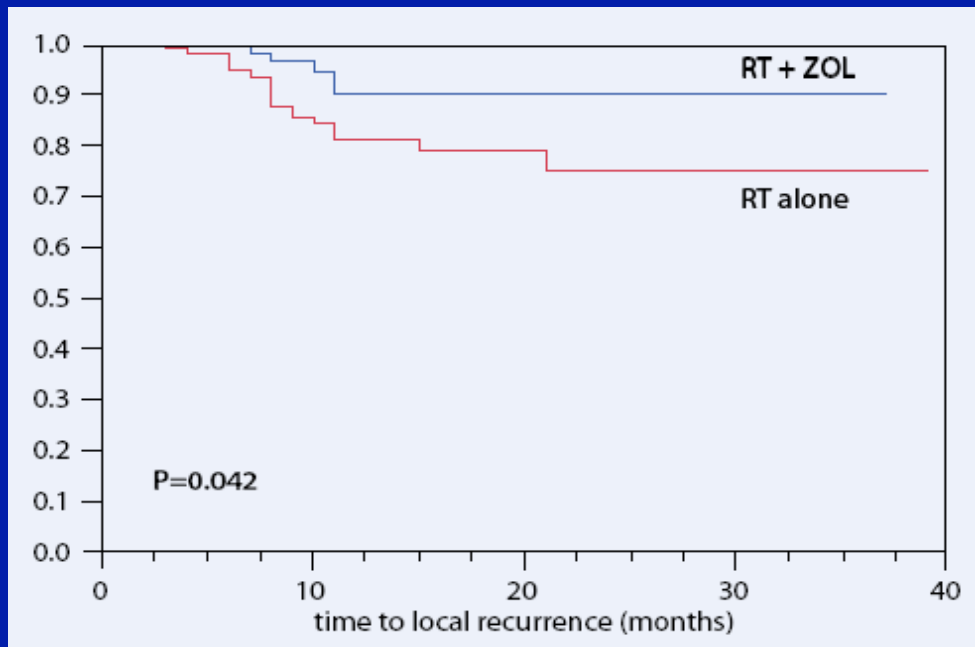
D. Rades¹ · S.G. Hakim² · A. Bajrovic³ · J.H. Karstens⁴ · T. Veninga⁵ · V. Rudat⁶ ·
S.E. Schild⁷

Caratteristiche dello studio

- MSCC nel 14% di tutti i pazienti
- Matched-pair analysis su effetto AZ/MSCC
- Analisi retrospettiva 98 paz. 2006-2011 trattati RT/AZ
- Ciascun paz confrontato con 2 paz (coorte 2212) con MSCC trattati con sola RT
- Confronto su 10 fattori prognostici potenziali (età, sesso, PS, T primitivo, numero vertebre coinvolte, altre sedi ossee, metastasi viscerali, mobilità, deficit motori, regime RT)

Trattamento

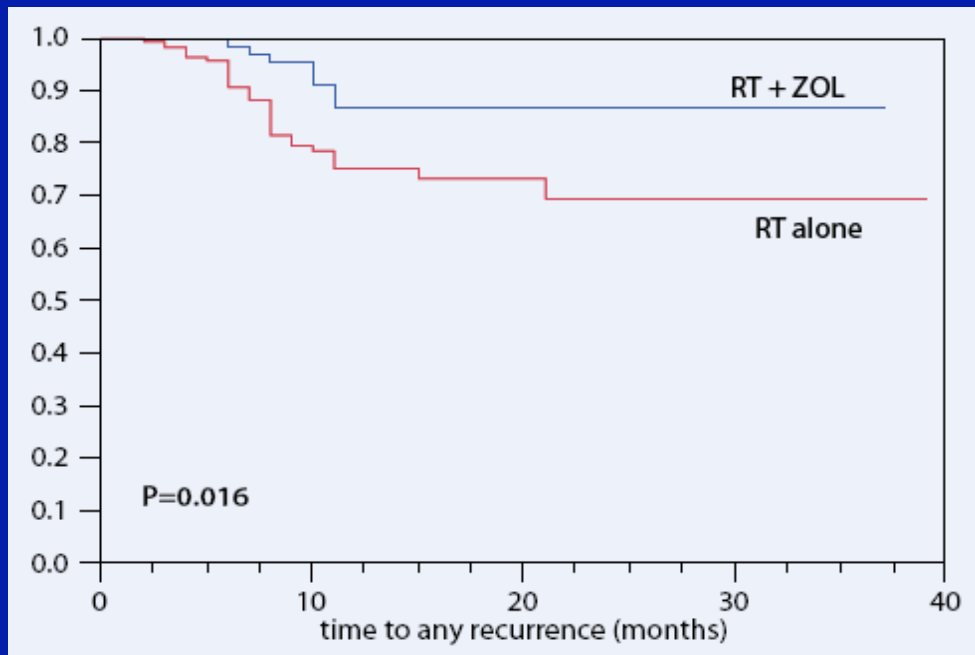
- Volume di trattamento
- AZ 4 mg EV/100 ml sol salina ogni 3-4 sett (controllo creatinina)
- 500 mg calcio + 400 IU vit D ogni giorno
- 15% 10 mesi AZ prima di RT
- 85% AZ durante RT



1. AZ efficace nel ridurre eventi scheletrici in paz con metastasi ossee

2. AZ aggiunto a RT aumenta il controllo su MSCC

3. Controllo maggiore associato a sesso femminile (P=0,017), tipo favorevole T (P=0,002) e RT long-course (P=0,006)



ASTRO GUIDELINE

PALLIATIVE RADIOTHERAPY FOR BONE METASTASES: AN ASTRO EVIDENCE-BASED GUIDELINE

STEPHEN LUTZ, M.D.,* LAWRENCE BERK, M.D., PH.D.,† ERIC CHANG, M.D.,‡
EDWARD CHOW, M.B.B.S.,§ CAROL HAHN, M.D.,¶
PETER HOSKIN, M.D.,|| DAVID HOWELL, M.D.,# ANDRE KONSKI, M.D.,** LISA KACHNIC, M.D.,††
SIMON LO, M.B., CH.B.,‡‡ ARJUN SAHGAL, M.D.,§§ LARRY SILVERMAN, M.D.,¶¶
CHARLES VON GUNTEN, M.D., PH.D., F.A.C.P.,||| EHUD MENDEL, M.D., F.A.C.S.,###
ANDREW VASSIL, M.D.,*** DEBORAH WATKINS BRUNER, R.N., PH.D.,††† AND WILLIAM HARTSELL, M.D.†††

Table 9. Studies investigating combined bisphosphonates and radiotherapy for bone metastases

Study	Patients (n), histologic type	Bisphosphonate	EBRT	Pain relief	Mild acute toxicity (%)	Repeat treatment rate	Investigator	Year	Reference
Prospective trials that compared treatment regimens									
Zoledronic acid with high- or reduced dose RT	100, breast cancer	Zoledronic acid, 4 mg monthly	30 Gy/10 Fx 15 Gy/5 Fx	95% 92%	ND	ND	Atahan	2009	105
Zoledronic acid plus single-dose 6- or 8-Gy RT	139, various histologic types	Zoledronic acid, 4 mg every 4–5 wk	8 Gy/1 Fx 6 Gy/1 Fx	ND (all patients improved)	22 14	NR	Manas	2008	107
Dose escalation of pamidronate with concurrent RT	42, various histologic types	Pamidronate, 90–180 mg monthly Pamidronate, 180 mg monthly None	30 Gy/10 Fx	100%	23 75 NR	None None NR	Kouloulis	2003	106
Prospective studies									
RT with concurrent zoledronic acid	18, renal cell cancer	Zoledronic acid, 4 mg monthly	NR	100% (44% CR, 56% PR)	NR	NR	Vassiliou	2009	121
Combination ibandronate and RT	45, various histologic types	Ibandronate, 6 mg monthly	30–40 Gy	100% at 3 mo; 85% at 6 mo	13	None	Vassiliou	2007	108
RT plus disodium pamidronate	33, breast cancer	Pamidronate, 180 mg monthly	30 Gy/10 Fx	100% (88% CR, 12% PR)	39	NR	Kouloulis	2002	109
Image assessment of combined RT and bisphosphonates	18, breast cancer	Pamidronate, 180 mg monthly	30 Gy/10 Fx	100% (77% CR, 23% PR)	39	NR	Kouloulis	2002	110

Abbreviations: EBRT = external beam radiotherapy; ND = no difference; other abbreviations as in Table 2.

The references listed in Table 9 correspond to those cited in the full manuscript published online and contained in the Supplemental Materials section.

Does the use of bisphosphonates obviate the need for EBRT for painful bone metastases?

The Task Force believes that the use of bisphosphonates does not obviate the need for EBRT for those patients with painful uncomplicated bone metastases. Several prospective studies have suggested that the concurrent delivery of EBRT and bisphosphonates successfully palliates bone pain and promotes re-ossification of the damaged bone, with an acceptable risk of toxicity. However, it has not been shown that the combination is better than EBRT alone when pain relief has been the measured variable. The Task Force strongly recommends that large prospective, randomized trials be undertaken to more fully delineate the optimum RT fractionation and mode of delivery, the dose and duration of bisphosphonate therapy, and the scheduling of this treatment combination.