
METASTASI OSSEE

L'OSSO È UNA DELLE PIÙ FREQUENTI SEDI DI METASTATIZZAZIONE

Sede	(%)
<i>Mammella</i>	65 - 75
<i>Prostata</i>	65 - 75
<i>Polmone</i>	30 - 40
<i>Vescica</i>	40
<i>Rene</i>	20 - 25
<i>Tiroide</i>	60
<i>Melanoma</i>	14 -45

Incidenza → 35.000 casi/anno

METASTASI OSSEE

- 25% asintomatiche
- 75% sintomatiche, causa di complicanze

Dolore osseo severo

Limitazione mobilità

Fratture patologiche

Infiltrazione midollo osseo

Ipercalcemia

Compressione midollare

QUALITÀ DI VITA

Souchon, Strahlenther Onkol 2009
Lutz , Cancer 2006

Radioterapia nel trattamento delle metastasi ossee

È la principale arma terapeutica impiegata con lo scopo di:

- Controllare dolore
- Ridurre assunzione analgesici
- Preservare mobilità e funzione
- Prevenire fratture patologiche
- Prevenire compressione midollare
- Controllare progressione malattia



Radioterapia nel trattamento delle metastasi ossee

Il beneficio clinico si osserva entro 4-6 settimane

Risposta parziale: 80-90%

Risposta completa: 30-50%.

**La durata mediana della risposta varia da 11 a 29
settimane**

McQuay JCO 1997

Ratanatharathorn IJROBP 1999

Saarto Eur J Pain 2002

METASTASI OSSEE

Risposta al trattamento dipende da:

PS

sede lesione/i

estensione delle lesioni

numero di sedi dolorose

intensità dolore

sede T primitivo

istologia

tipo lesioni (litiche vs blastiche)

Sesso

stato maritale

METASTASI OSSEE

Precoce inizio della terapia
Precoce trattamento della CMM



FATTORI PROGNOSTICI PIÙ IMPORTANTI
PER UN FAVOREVOLE RISULTATO
CLINICO

Radioterapia nel trattamento delle metastasi ossee

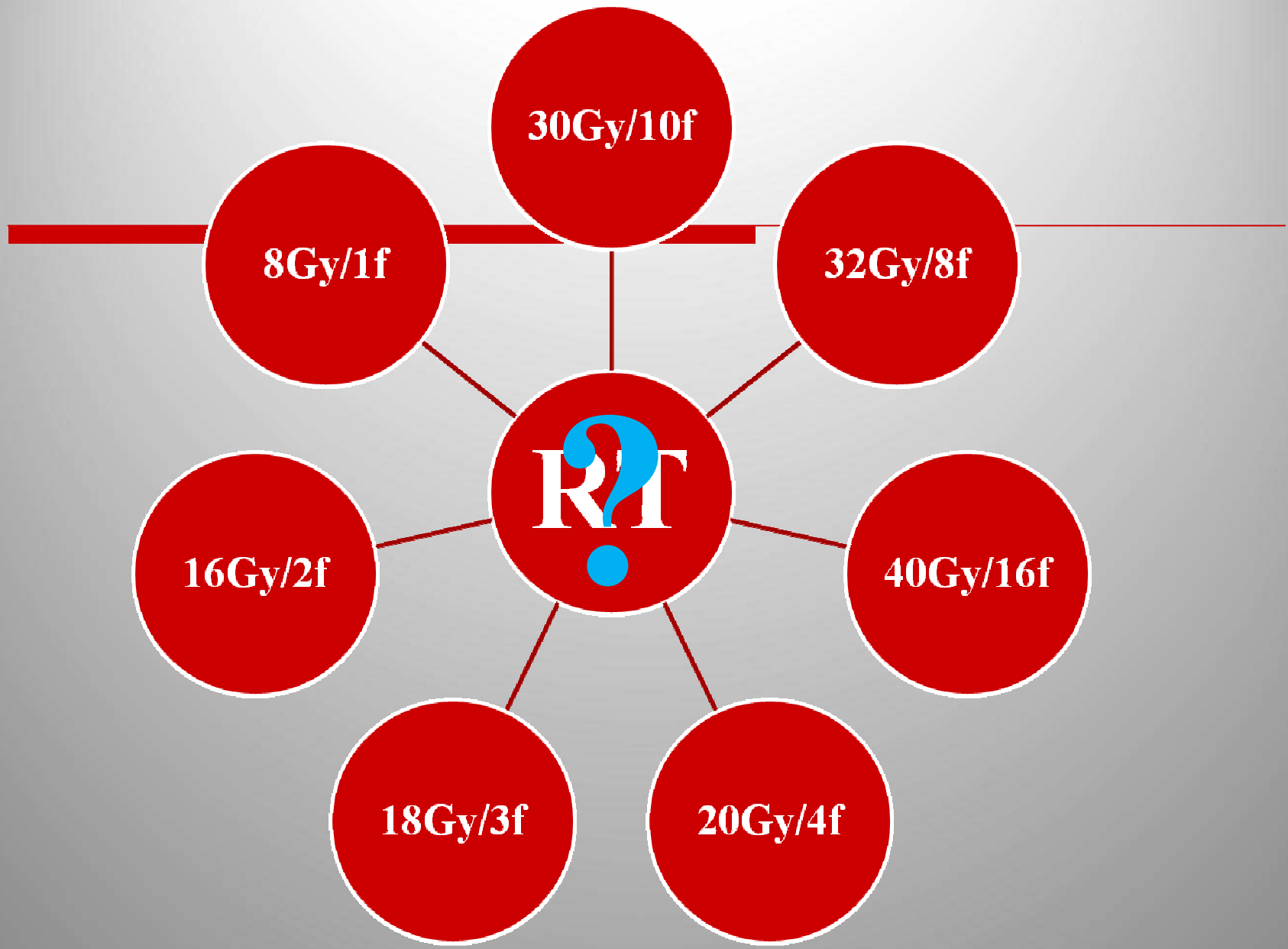
Trattamento adeguato al paziente

**Volumi di irradiazione definiti in base all'estensione
di malattia e alle condizioni del paziente**

Dosi < rispetto a terapia radicale



Quale frazionamento?



METASTASI OSSEE

Frazionamento

I risultati di studi randomizzati pubblicati fino a metà 1998 sono stati analizzati in 2 reviews

- **...il controllo del dolore è correlato alla dose totale erogata...** (Ratanatharathorn, *IJROBP* 1999)
 - **...il controllo del dolore non è correlato al frazionamento...** (McQuay, *Cochrane Review* 2002)
-

4 STUDI RANDOMIZZATI

- Steenland E *et al*, Radiother Oncol, 1999
- Koswig S *et al*, Strahlenter Onkol, 1999
- Bone Pain Trial Working Party, Radiother Oncol, 1999
- Kirkbride P *et al*, IJROBP 2000



- “...il beneficio clinico è indipendente dal regime di radioterapia impiegato (frazione singola vs frazioni multiple)...”
-

METASTASI OSSEE

Frazionamento

2 Metanalisi

- No differenza statisticamente significativa nel controllo della sintomatologia dolorosa con diversi frazionamenti della dose
- La percentuale di ritrattamenti è stata maggiore in pazienti trattati con frazioni singole
- L'incidenza di fratture patologiche è stata maggiore in pazienti trattati con dose singola

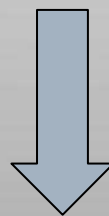
controllo dolore	60% vs 59%	OR 1.03	95% CI 0.90-1.19
RC	34% vs 32%		
ritrattamenti	21.5% vs 7.4%	OR 3.44	95% CI 2.67-4.43
fratture patologiche	3% vs 1.6%	OR 1.82	95% CI 1.06-3.11
CMM	1.9% vs 1.45%	OR 1.41	95% CI 0.72-2.75

METASTASI OSSEE

Frazionamento

Revisione di 16 studi randomizzati

“...non esistono differenze nella percentuale di risposta, nella durata del beneficio clinico e nella tossicità fra 8Gy/1f vs 40Gy/15f...”



8Gy/1f → frazionamento standard

METASTASI OSSEE

Frazionamento

Revisione di 11 studi randomizzati di confronto tra frazione singola e schemi multifrazionati

Nessuna differenza

beneficio clinico (60% vs 59%)

incidenza fratture patologiche (3% vs 1,6%)

Maggiore incidenza di ritrattamenti nel gruppo sottoposto a monofrazionamento
(21,5% vs 7,4%)

METASTASI OSSEE

Frazionamento

La qualità degli studi esaminati nelle metanalisi è criticabile

modalità di randomizzazione non riportata

popolazioni eterogenee

end-point differenti e aperti a bias

percentuali di risposta variabili in funzione della definizione degli end-point e dell'assunzione o meno di analgesici

Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, *et al*
Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for
palliation of painful bone metastases
J Natl Cancer Inst 2005; 97: 798-804

898 pazienti

Studio randomizzato fase III	8Gy/1f (455 pz)	30Gy/10f (443 pz)
Controllo dolore	65%	66%
Fratture patologiche	5%	4%
Tossicità acuta (grado 2-4)	10%	p = 0.002 17%
Ritrattamento	18%	p < 0.001 9%

van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen H et al

Patients with a favorable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study

Radiother Oncol 2006; 78: 245-253

- 320 pazienti sopravvivenuti dopo 1 anno

RISPOSTA

8Gy/1f → 87%
24Gy/6f → 85%

p = 0.54

- Fattori prognostici → Karnofsky PS
Assenza metastasi viscerali
Assunzione non-oppiodi
-

S. Kaasa, E. Brenne, J. Lund et al.

Prospective randomised multicenter trial on single-fraction radiotherapy (8Gy x 1) versus multiple fractions (3Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases

Radiotherapy and Oncology 79 (2006): 278-284

376 pazienti

(4 Centri norvegesi - 6 Centri svedesi)

Studio randomizzato fase III	8Gy/1f (186 pz)	30Gy/10f (190 pz)
Controllo dolore	Nessuna differenza statisticamente significativa	
Fratture patologiche	Nessuna differenza statisticamente significativa	
Tossicità acuta (grado 2-4)	Nessuna differenza statisticamente significativa	

METASTASI OSSEE

Frazionamento

- La non differente efficacia antalgica tra diversi frazionamenti della dose è stato confermato in una più recente reviews, che ha analizzato i risultati di ulteriori 7 studi pubblicati
- **Dose singola aumenta:**
 - probabilità di ritrattamento**
 - rischio di fratture patologiche**
 - rischio di compressione midollare**

Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC *et al*

Randomized clinical trial with to palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30Gy in 10 fractions compared with 8Gy in single fraction

Radiotherapy and Oncology - 2008

160 pazienti

8Gy/1f

30Gy/10f

RC → 15%

RC → 13%

**Nessuna differenza
statisticamente significativa**

RP → 60%

RP → 73%

METASTASI OSSEE

Frazionamento

EFFETTO ANTALGICO

EVENTO RAPIDO

Legato alla risposta intracellulare mediata dal rilascio di enzimi lisosomiali ad azione antiedemigena ed antinfiammatoria



dose singola elevata (8Gy)

METASTASI OSSEE

Frazionamento



EFFETTO RIPARATIVO

EVENTO TARDIVO

degenerazione e necrosi cellule tumorali

proliferazione collagene

formazione stroma ricco di capillari

attivazione osteoblastica

riparazione osso lamellare

formazione tessuto osseo sano

dose 30Gy/10f

METASTASI OSSEE

Frazionamento

Scelta guidata dalla prognosi

Dose singola e short-course

aspettativa di vita breve, basso PS,
rapida P di malattia

Trattamenti protratti

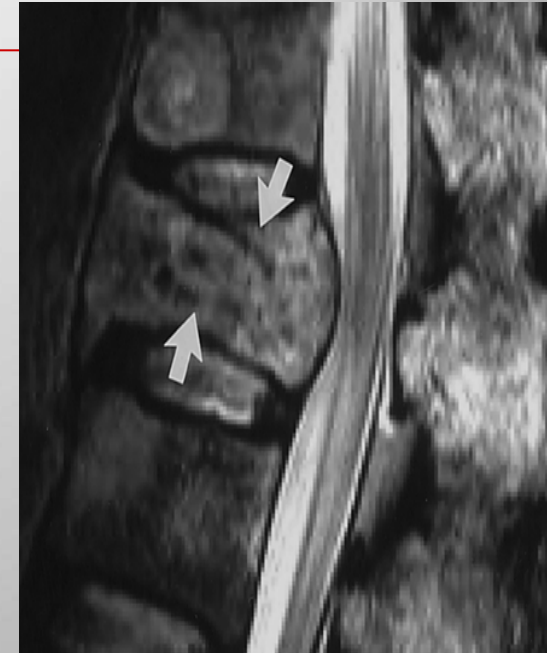
buon PS, lesioni solitarie, $DF > 2aa$

COMPRESSIONE MIDOLLARE

EMERGENZA



DIAGNOSI TEMPESTIVA



per evitare danni neurologici irreversibili:

- PARALISI
- PERDITA DI CONTROLLO DEGLI SFINTERI

COMPRESSIONE MIDOLLARE

APPROCCIO TERAPEUTICO MULTIDISCIPLINARE

TERAPIA STEROIDEA:

risposta entro 4-6 h predittiva per risposta a RT

+

RT TEMPESTIVA

entro 24-48 h per consentire recupero neurologico



COMPRESSIONE MIDOLLARE

non sono stati definiti dosi e frazioni standard



frazioni singole = schemi multifrazionati

COMPRESSIONE MIDOLLARE

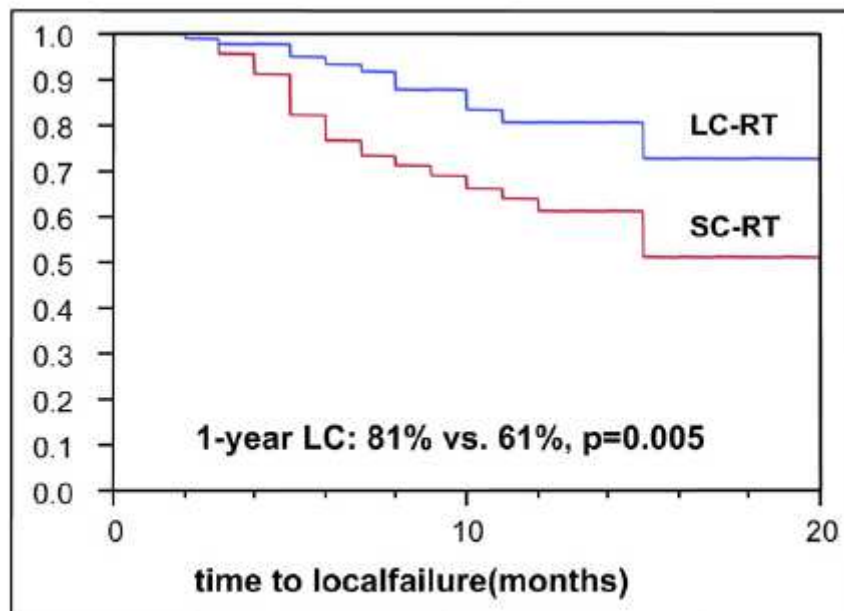


Fig. 1. Comparison of short-course radiotherapy (SC-RT) and long-course radiotherapy (LC-RT) with respect to local control of MSCC (LC) after radiotherapy.

**Pazienti a miglior
prognosi dovrebbero
essere trattati con RT
long-course**

Metastasi ossee: chirurgia + RT

Indicazione chirurgica dipende da

stabilità dell'osso

prognosi pz

Si RT postoperatoria

ad esiti stabilizzati per > controllo locale

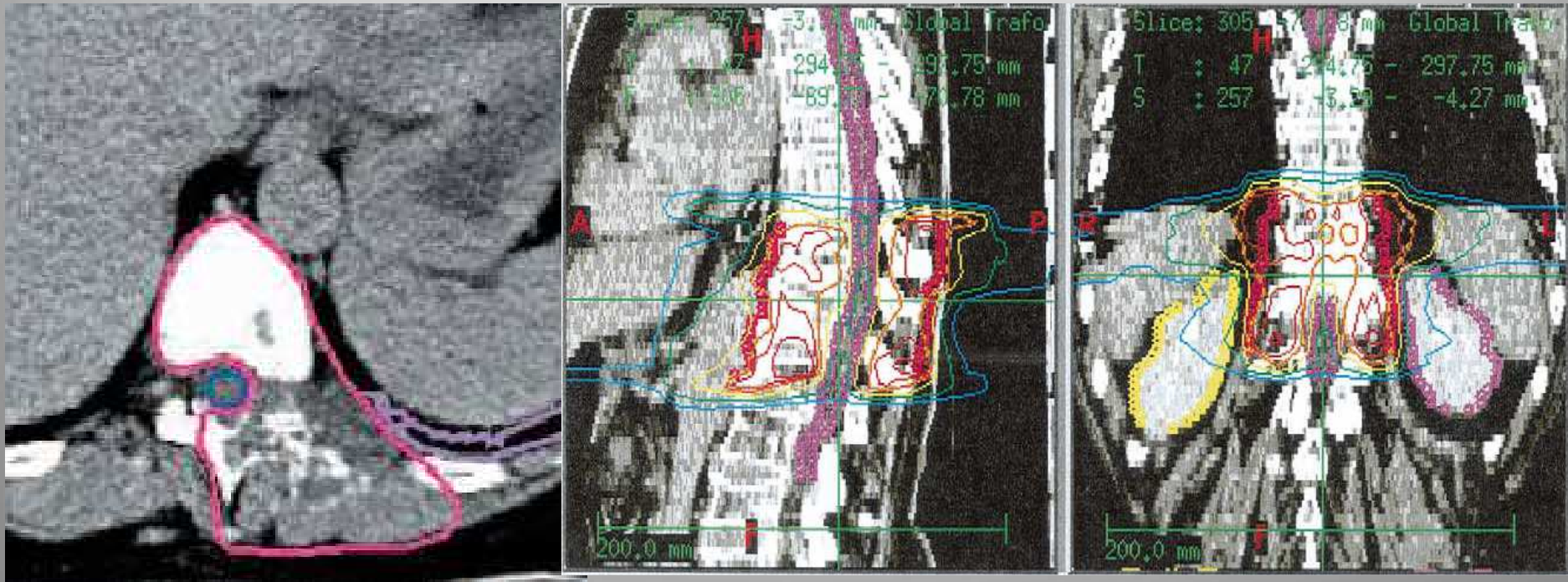
→ resezione chirurgica non è mai completa

Table 7. Suggested inclusion and exclusion criteria for patients considered for surgical intervention for spinal cord decompression

Characteristic	Factors favoring surgical decompression plus postoperative RT
Radiographic	<ol style="list-style-type: none"> 1) Solitary site of tumor progression 2) Absence of visceral or brain metastases 3) Spinal instability
Patient	<ol style="list-style-type: none"> 1) Age <65 y 2) KPS \geq70 3) Projected survival of >3 mo 4) Slow progression of neurologic symptoms 5) Maintained ambulation 6) Nonambulatory for <48 h
Tumor	<ol style="list-style-type: none"> 1) Relatively radioresistant tumor histologic type (<i>i.e.</i>, melanoma) 2) Site of origin suggesting relatively indolent course (<i>i.e.</i>, prostate, breast, kidney)
Treatment	<ol style="list-style-type: none"> 1) Previous EBRT failed

TECNICHE SPECIALI PER RITRATTAMENTI

IMRT – STEREOTASSI - TOMOTERAPIA





doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.026

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.†††

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

RADIOTERAPIA E BISFOSFONATI

APPROCCIO INTEGRATO

Razionale

Bisfosfonati

- 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
- Effetto inibitorio sull'attività osteoclastica e sul sistema regolatore RANK-RANKL

POTENZIAMENTO RECIPROCO

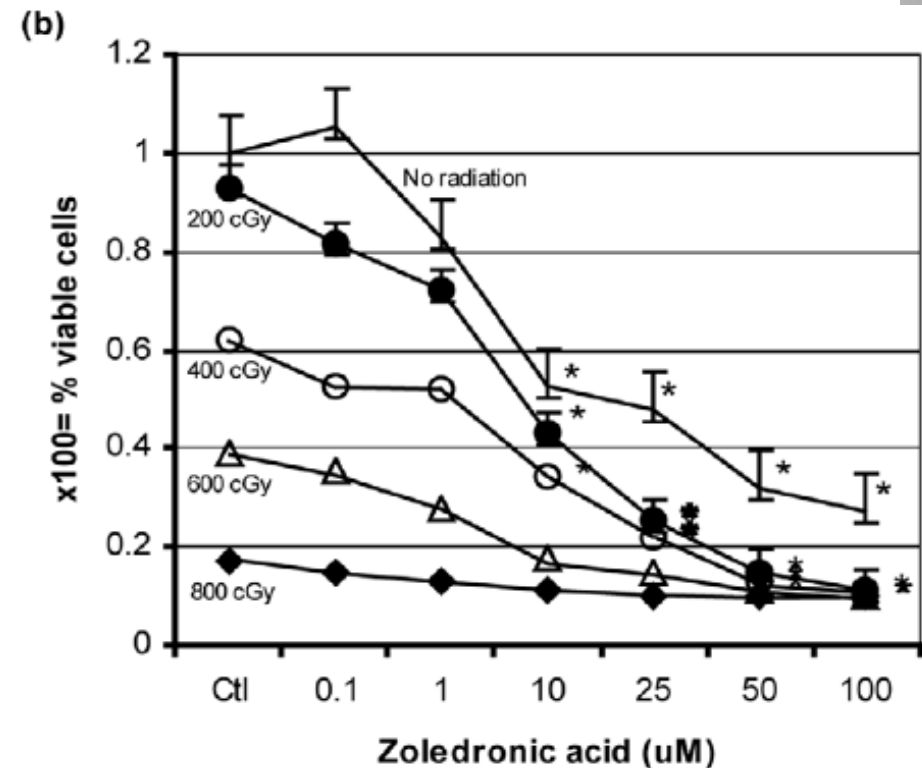
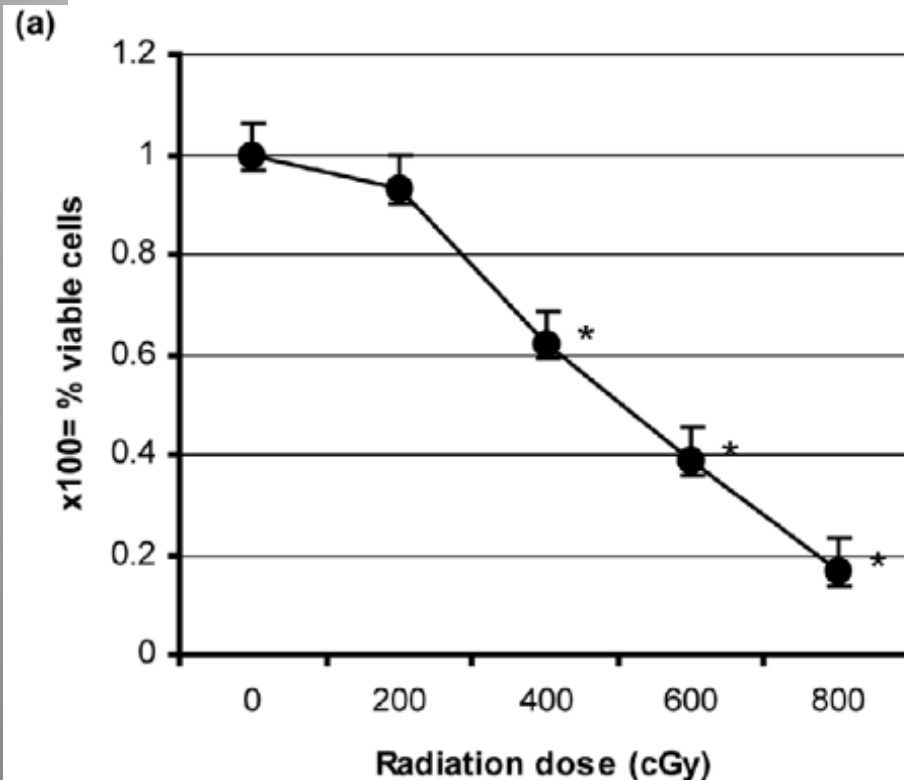
Research article

Open Access

***In vitro* synergistic cytoreductive effects of zoledronic acid and radiation on breast cancer cells**

A Ugur Ural^{1,2}, Ferit Avcu^{1,2}, Muhammed Candir³, Metin Guden⁴ and M Ali Ozcan⁵

2006



“Combination of radiation with zoledronic acid caused a greather reduction in cell viability than did either treatment on its own”

Concurrent Administration of Zoledronic Acid and Irradiation Leads to Improved Bone Density, Biomechanical Strength, and Microarchitecture in a Mouse Model of Tumor-Induced Osteolysis

SARAH A. ARRINGTON, BS, TIMOTHY A. DAMRON, MD, KENNETH A. MANN, PhD,
AND MATTHEW J. ALLEN, Vet MB, PhD*

Department of Orthopedic Surgery, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, New York

Journal of Surgical Oncology 2008;97:284–290

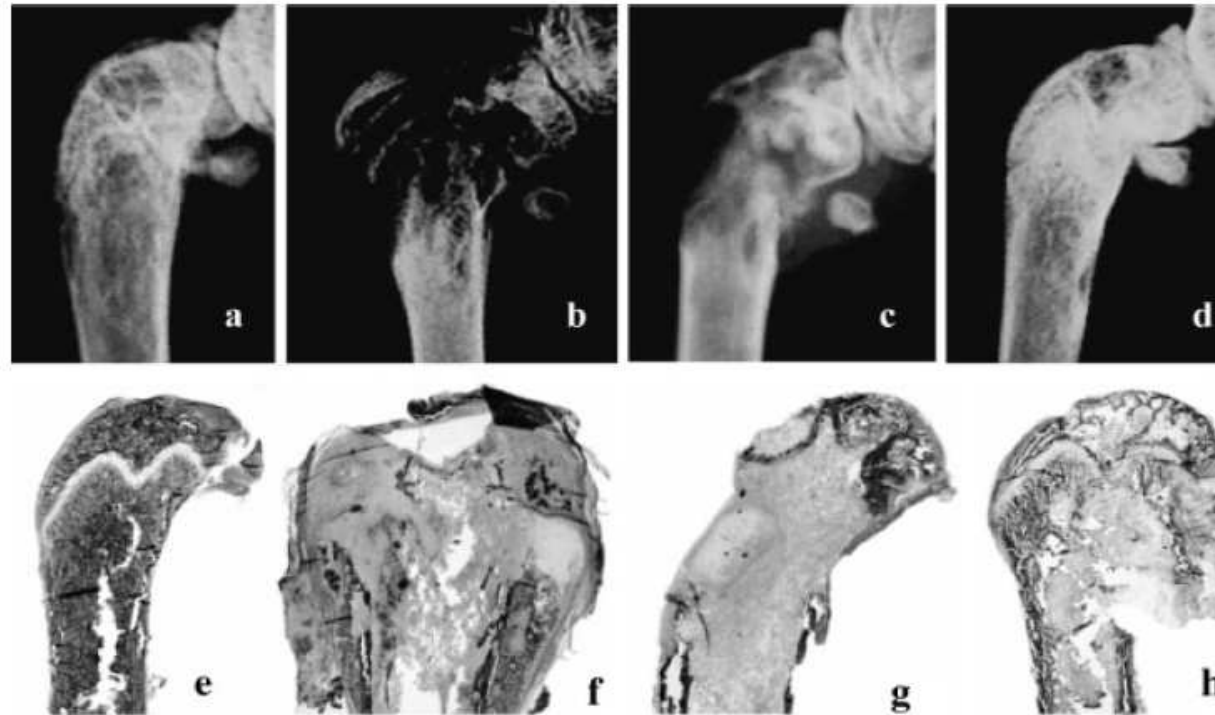


Fig. 1. Terminal radiographs of femora from: (a) normal and tumor-bearing femora treated with 0 Gy (b), 20 Gy (c), and 20 Gy/ZA (d). Note the presence of osteolysis in the 0 and 20 Gy treatment groups. Corresponding histological sections: (e) normal, (f) 0 Gy, (g) 20 Gy, and (h) 20 Gy/ZA. The presence of tumor was observed in all treatment groups (f–h). Note the improved microarchitecture in the 20 Gy/ZA femur (h).



CLINICAL INVESTIGATION

Breast

**RADIOTHERAPY IN CONJUNCTION WITH INTRAVENOUS INFUSION OF
180 mg OF DISODIUM PAMIDRONATE IN MANAGEMENT OF OSTEOLYTIC
METASTASES FROM BREAST CANCER: CLINICAL EVALUATION,
BIOCHEMICAL MARKERS, QUALITY OF LIFE, AND MONITORING OF
RECALCIFICATION USING ASSESSMENTS OF
GRAY-LEVEL HISTOGRAM IN PLAIN RADIOGRAPHS**

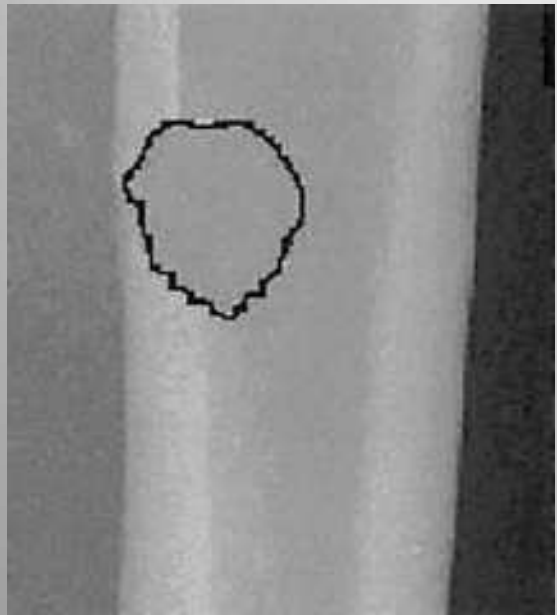
VASSILIS KOULOULIAS, M.S., M.D., PH.D.,*† GEORGE MATSOPOULOS, M.S., PH.D.,†
JOHN KOUVARIS, M.D.,* COSTAS DARDOUFAS, M.D.,* ANDREW BOTTOMLEY, PH.D., ‡
MARIA VARELA, M.D.,§ NIKOS UZUNOGLU, M.S., PH.D.,† CHRISTOS ANTYPAS, M.S.,*
ANNA METAFA, M.D.,* ANTZELA MOULOPOULOS, M.D.,* PANAGIOTIS SANDILOS, M.S., PH.D.,* AND
LAMBROS VLAHOS, M.D., PH.D.*

*Department of Radiology, Areteion University Hospital, Athens, Greece; †Department of Electrical and Computer Engineering,
Institute of Communication and Computer Systems, National Technical University of Athens, Athens, Greece; ‡Data Center,
Quality of Life Unit, European Organization for Research and Treatment of Cancer, Brussels, Belgium; §Radiology Department,
Alexandras General Hospital, Athens, Greece

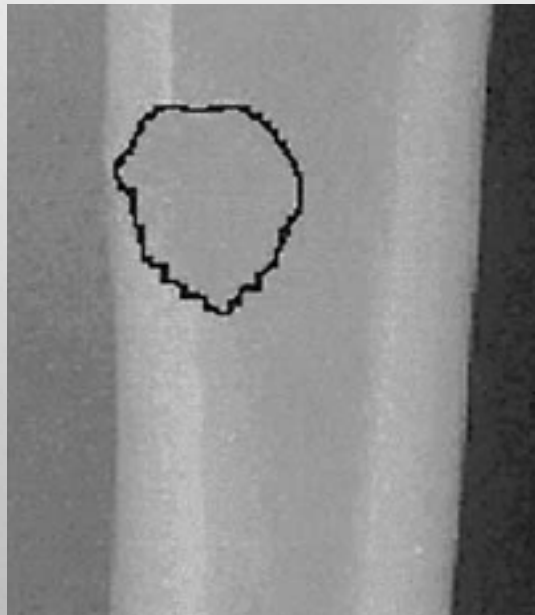
33 pazienti

Radioterapia
30Gy/10f
8Gy/1f

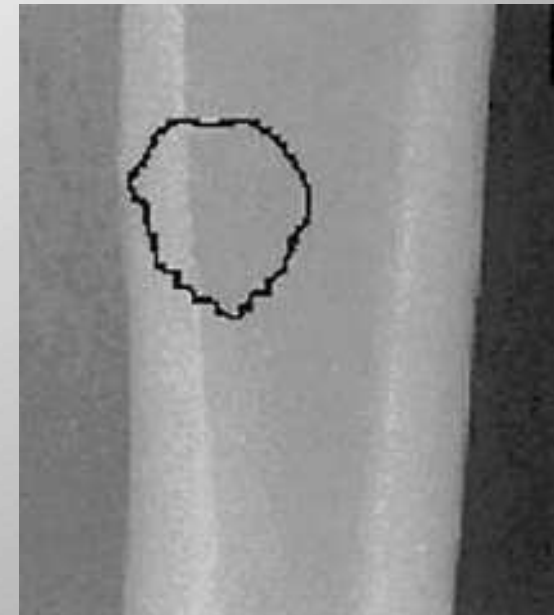
Acido zoledronico
4 mg in infusione di 15' diluiti
con 100 ml sol. salina 0,9%
ogni 4 settimane
(500 mg/die calcio + 400 UI/die vit. D)



Baseline



6 months post baseline



24 months post baseline

markers, improved significantly. The absence of stable or progressive disease in terms of the osteolytic lesions represents a better than average therapeutic response and should be related to the synergistic effect of high doses of DP with local RT. However, the lack of a control group and the concomitant administration of both treatments do not allow safe conclusions about the contribution of the separate effects of RT and bisphosphonates. Although randomized

SEQUENZIALE?

CONCOMITANTE?

Recenti dati sembrano suggerire che il trattamento concomitante è più efficace in termini di aumento della densità ossea con conseguente riduzione del rischio di fratture patologiche e controllo del dolore

Hoskin PJ
Ros
Vassi
Ural A
Manãs A
Ki

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	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	Kouloulias	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	Kouloulias	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	Kouloulias	2002	110



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.^{‡‡‡}

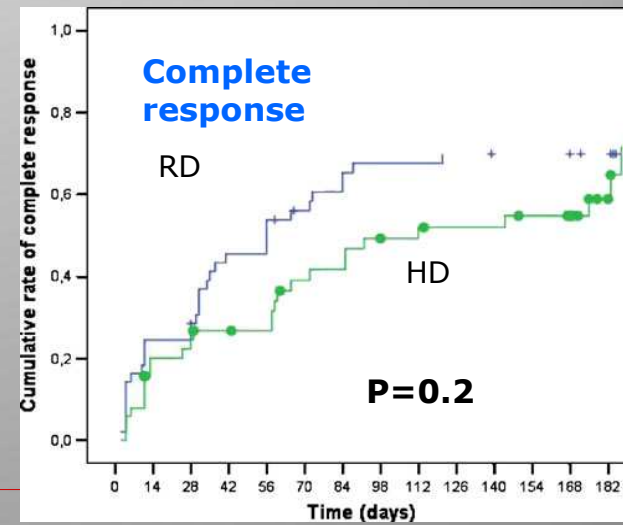
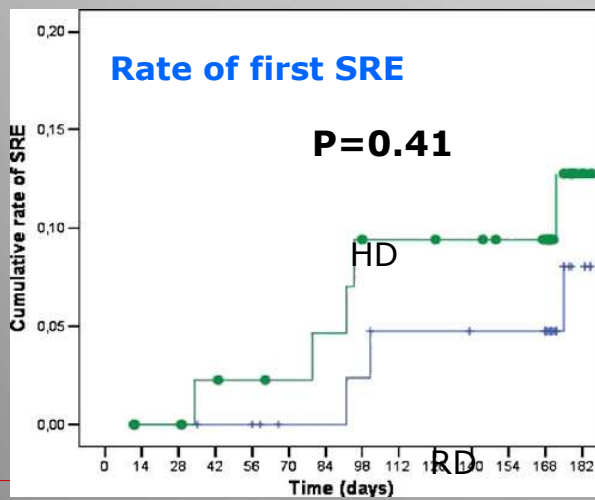
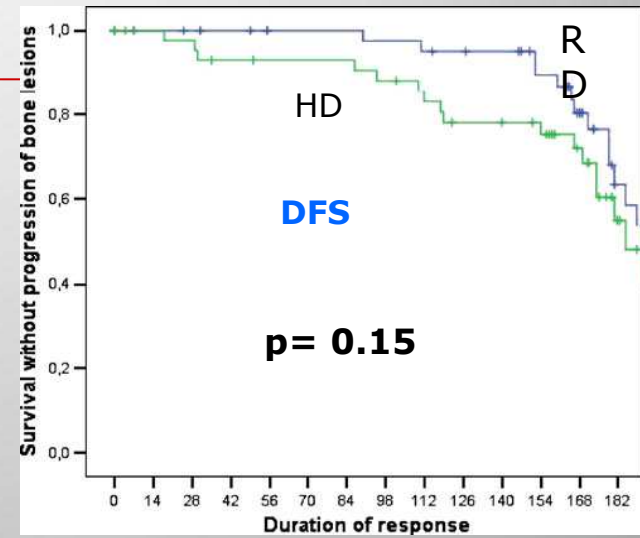
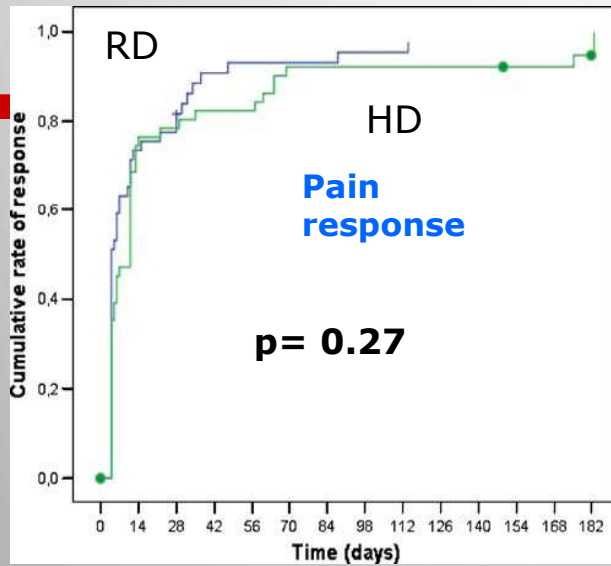
The Task Force believes that the use of bisphosphonates does not obviate the need for EBRT for those patients with painful, uncomplicated bone metastases. Several prospective studies have suggested that the concurrent delivery of EBRT and bisphosphonates successfully palliates bone pain and promotes re-ossification of the damaged bone, with an acceptable risk of toxicity (Table 9). 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 (EBRT vs. radiopharmaceuticals), the dose and duration of bisphosphonate therapy, and the scheduling of this treatment combination.

Zoledronic acid concurrent with either high- or reduced-dose palliative radiotherapy in the management of the breast cancer patients with bone metastases: a phase IV randomized clinical study

Lale Atahan • Ferah Yıldız • Mustafa Cengiz • Bunyamin Kaplan • Metin Özkan •
Gozde Yazici • Mete Gündoğ • Ayfer Haydaroğlu • Aylin F. Korcum • Meriç Şengöz •
Maktav Dinçer • Müge Akmansu • Kayıhan Engin • Mutlu Hayran



“reduced dose radiotherapy produces similar responses rates and response duration when used concomitantly with zoledronic acid”



CONCLUSIONI

La radioterapia è un'arma terapeutica fondamentale in pazienti con metastasi ossee

La scelta della modalità di somministrazione dipende dall'estensione di malattia e dallo scopo che si vuole raggiungere

CONCLUSIONI

Se la prognosi è favorevole, c'è rischio di frattura o di CMM si suggerisce un frazionamento protratto

Uno schema short course (8 Gy in un'unica frazione) è indicato in tutti gli altri casi

CONCLUSIONI

I prossimi studi dovranno meglio definire la modalità di somministrazione del trattamento radiante quando associato a bisfosfonati e la modalità di combinazione di vertebroplastica e RT

CONCLUSIONI

L'approccio al paziente con malattia metastatica a livello osseo è, comunque, come sempre in oncologia, un approccio multidisciplinare che vede coinvolti non solo il radioterapista oncologo e l'oncologo medico, ma anche il diagnosta, il chirurgo, l'internista, oltre al fisioterapista, lo psiconcologo.
