



Integrazione Radioterapia e terapia con bifosfonati

**Luigi Ziccarelli
U.O.C. Radioterapia Cosenza**

OTTIMIZZAZIONE TRATTAMENTI ONCOLOGICI



Aumento dell' aspettativa di vita

Incremento tempi di sopravvivenza



AUMENTO DELL' INCIDENZA DI METASTASI

L' OSSO È UNA DELLE PIÙ FREQUENTI SEDI DI METASTATIZZAZIONE

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

Coleman RE - *Oncologist* - 2004

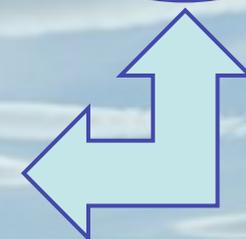
QUALITÀ DI VITA

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

“...the goals of radiation therapy in patients with bone metastases are to palliate pain, decrease the use of narcotic analgesic, 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 malattia**



QUALITÀ DI VITA

RADIOTERAPIA



- entro 4 - 6 settimane

BENEFICIO CLINICO

~ 80% pazienti trattati

EFFICACIA TERAPEUTICA



- Indipendente istotipo
- Non si modifica in caso di ritrattamento

Falkmer U et al, 2003

van der Linden YM et al, 2006

FRAZIONAMENTO

BENEFICIO ↔ dose totale? frazionamento? 2 META-ANALISI

- “...il controllo del dolore è correlato alla dose totale erogata...” (Ratanatharathorn V *et al* IJROBP, 1999)
- “...il controllo del dolore non è correlato al frazionamento e pertanto indipendente dall’impiego di frazioni singole o di un frazionamento più prolungato della dose...” (McQuay HJ *et al*. Cochrane Review, 2002)

Wai MS, Mike S, Ines H, Malcolm M.
*Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus
multifraction radiotherapy.*
A systematic review of the randomized trials
Cochrane Database Syst Rev 2004

- **Revisione di 11 studi randomizzati**

Nessuna differenza

- beneficio clinico (60% vs 59%)
- incidenza fratture patologiche (3% vs 1,6%)
- *gruppo di pazienti sottoposti monofrazionamento
ritrattato in percentuale maggiore
(21,5% vs 7,4%)*

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%

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	

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%

TERAPIA RADIANTE

DOSE \longleftrightarrow EFFETTO

EFFETTO ANTALGICO

evento rapido \rightarrow dose singola elevata (8Gy)

EFFETTO RIPARATIVO

evento tardivo \rightarrow dose 30Gy/10f

Schema di irradiazione \Leftrightarrow obiettivo terapeutico

RIDUZIONE DOLORE



EVENTO RAPIDO



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

EFFETTO RIPARATIVO



degenerazione e necrosi cellule tumorali

proliferazione collagene
formazione stroma ricco di capillari

attivazione osteoblastica
riparazione osso lamellare
formazione tessuto osseo sano



TERAPIA RADIANTE

Schema di irradiazione

	Metastasi unica	Metastasi multiple
Prognosi favorevole	30Gy/10f	8Gy/1f
Prognosi sfavorevole	8Gy/1f	8Gy/1f

Paziente basso PS → dose singola

Rischio di frattura patologica → 30Gy/10f

Pavlakis N et al
Biphosphonates for breast cancer
Cochrane Database Syst Rev, 2005

Meta-analisi trattamento con bifosfonati
metastasi ossee da cancro mammario
(21 studi randomizzati)

Obiettivo

Valutare l'efficacia dei bisfosfonati in termini di
riduzione degli eventi scheletrici avversi, controllo del
dolore, qualità di vita, sopravvivenza

BIFOSFONATI

- Riduzione rischio eventi scheletrici → 17%
- Riduzione eventi scheletrici ~ 30% vs placebo
- Ritardo tempo recidiva evento scheletrico
- Miglioramento controllo dolore
- Miglioramento la qualità di vita
- **Acido zoledronico superiore a pamidronato**
[insorgenza eventi scheletrici, tempo recidiva]
- **Acido zoledronico: riduzione rischio eventi scheletrici 41%**
[vs 33% pamidronato vs 18% ibandronato (ev)
vs 16% clodronato e ibandronato (os)]

I bifosfonati 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

Kohno N *et al*
J Clin Oncol, 2005

CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

Multicentrico
randomizzato
in doppio cieco controllato

Zometa 4 mg
[114 pazienti]

Placebo
[113 pazienti]

Infusione ev 15'
ogni 28 gg (1 anno)

EVENTI AVVERSI (*)	Zometa®		Placebo	
	n	%	n	%
Febbre	63	55,3	37	32,7
Nausea	57	50,9	60	53,1
<i>Fatigue</i>	51	44,7	36	31,9
Artralgie	24	21,1	18	15,9
Ipocalcemia (grado 1)	44	39,4	8	7

(*) Nella maggior parte dei casi di entità lieve/moderata

Ipocalcemia grado $\geq 2 \rightarrow 1/114$ pazienti

Calcio carbonato + colecalciferolo



MODIFICAZIONI DELLA CREATININEMIA

	Zometa®	Placebo
Incremento a 2 mg/dL o più (% pazienti)	0,9	6,2
Variazione media termine studio (mg/dL)	+ 0,1	+ 0,5
Innalzamento di grado 3 - 4 (% pazienti)	0	0,9

Il confronto con placebo non ha evidenziato effetti negativi sulla funzionalità renale sulla base dei livelli di creatinina serica

RACCOMANDAZIONE

**valutare la creatinina sierica
prima di ogni somministrazione**

OSTEONECROSI

MANDIBOLARE

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

FATTORI DI RISCHIO

- Radioterapia distretto cervico-facciale
- Chemioterapia
- Trattamento corticosteroideo
- Patologia di base
- Anemia ed altri disturbi ematologici
- Infezioni
- Scarsa igiene orale
- Malattie gengivali
- Interventi odontoiatrici
- Abuso di alcool
- Fumo di sigaretta
- Malnutrizione
- Problemi circolatori o dell'assetto emocoagulativo

**Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment
of osteonecrosis of the jaw in patient with cancer**

(Ruggiero S *et al*, 2006)

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

APPROCCIO INTEGRATO

Razionale

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

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

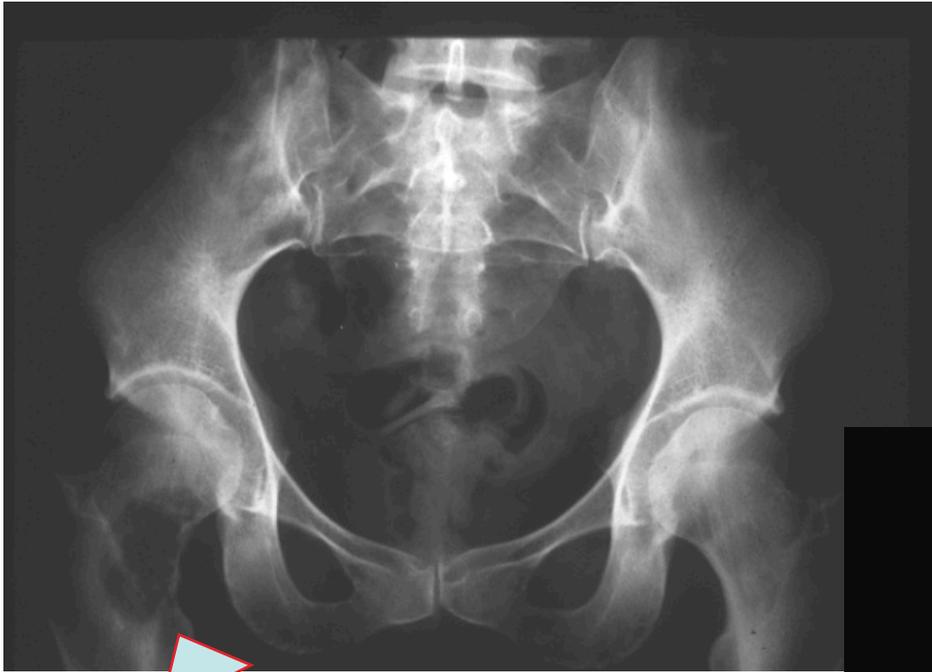
TRATTAMENTO INTEGRATO

```
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)



Pre-trattamento



90 gg

Kijima T et al

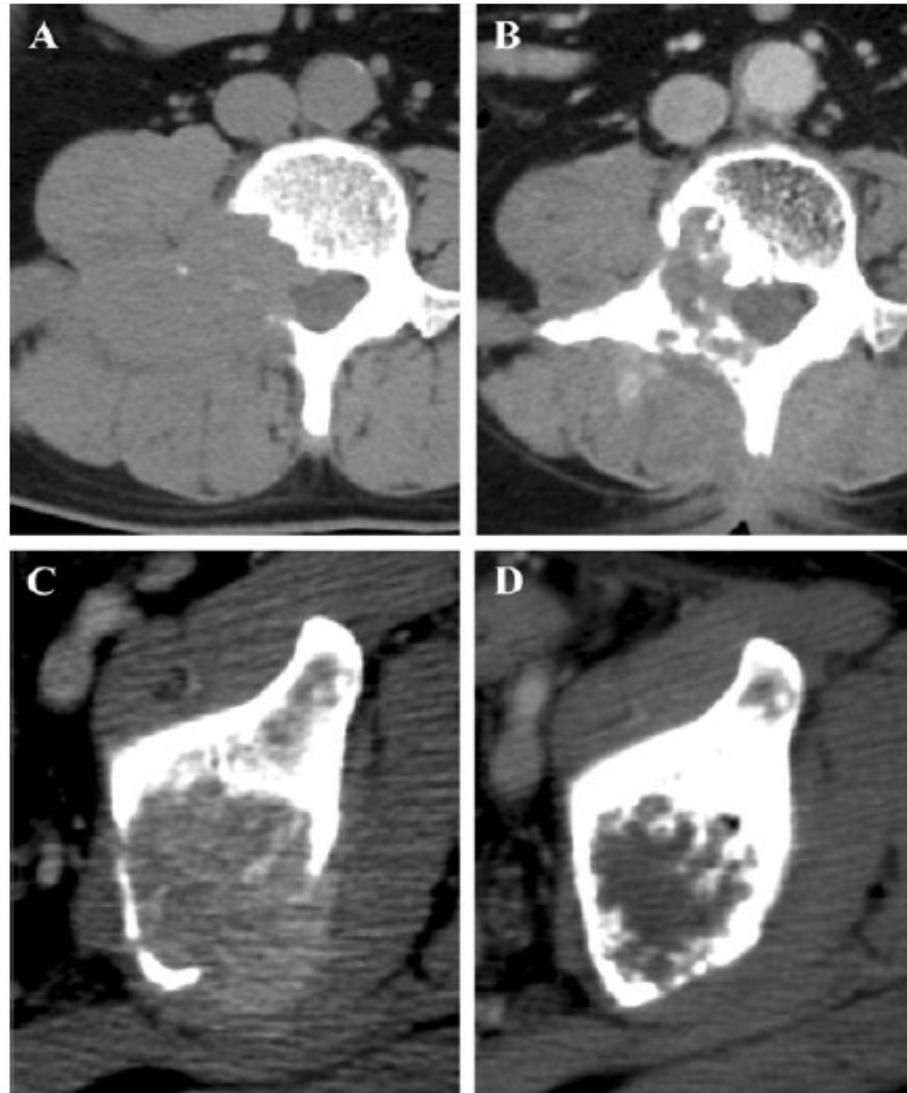
**Radiotherapy to bone
metastases from renal cell
carcinoma with or without
zoledronate**

BJUI, 2009

CONCLUSION

Combined therapy as RT + Z achieved a higher objective response rate (six of 10) and prolonged SRE-free survival than RT alone in patients with bone metastases from RCC.

FIG. 1. Objective effects achieved by RT + Z in two patients. CT showed the osteolytic metastases in the lumbar vertebra (A) and left iliac bone (C). Calcification and shrinkage of the osteolytic metastases were detected at 9 months (B) and 6 months (D) after combined therapy.



CONCLUSIONI

- Quando due modalità terapeutiche vengono utilizzate in concomitanza, è importante che la tossicità non venga amplificata
- La radioterapia delle metastasi ossee non determina tossicità gravi
- Gli eventi avversi dei bisfosfonati sono di lieve entità
- La gestione, nella pratica clinica, del trattamento combinato è semplice e risulta essere privo di tossicità





GRAZIE PER L'ATTENZIONE