



Il trattamento delle metastasi ossee da tumori solidi

Andrea Girlando
Resp.U.O. Radioterapia Humanitas
Catania

.....alcune premesse



Ottimizzazione percorsi diagnostico-terapeutici

Approccio clinico personalizzato e flessibile

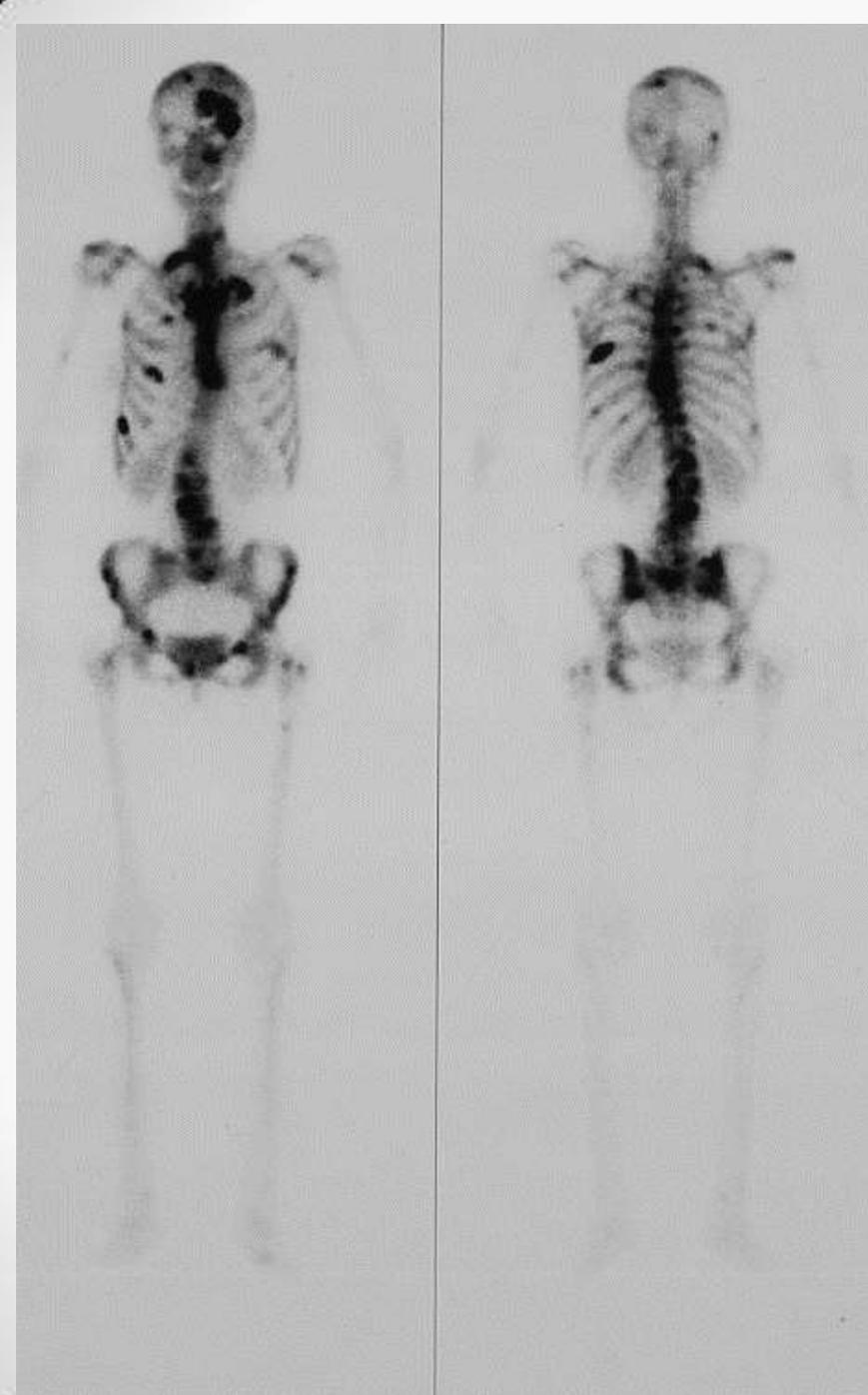
Nuovi farmaci

*consentono ad un numero crescente di malati
neoplastici di transitare nella fase di*

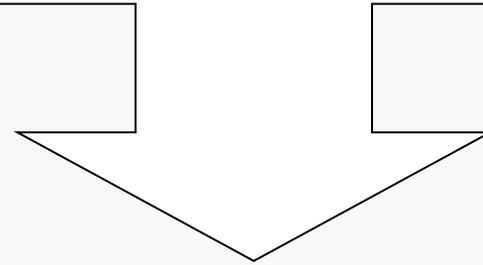
“stabilità controllata delle metastasi”

Ci troviamo pertanto di fronte a pazienti con metastasi non più indicative di fasi terminali ed intrattabili tali da indurre un **atteggiamento medico rinunciatario...**

...in una crescente percentuale di casi sono invece malati con una **lunga e valida spettanza di vita**



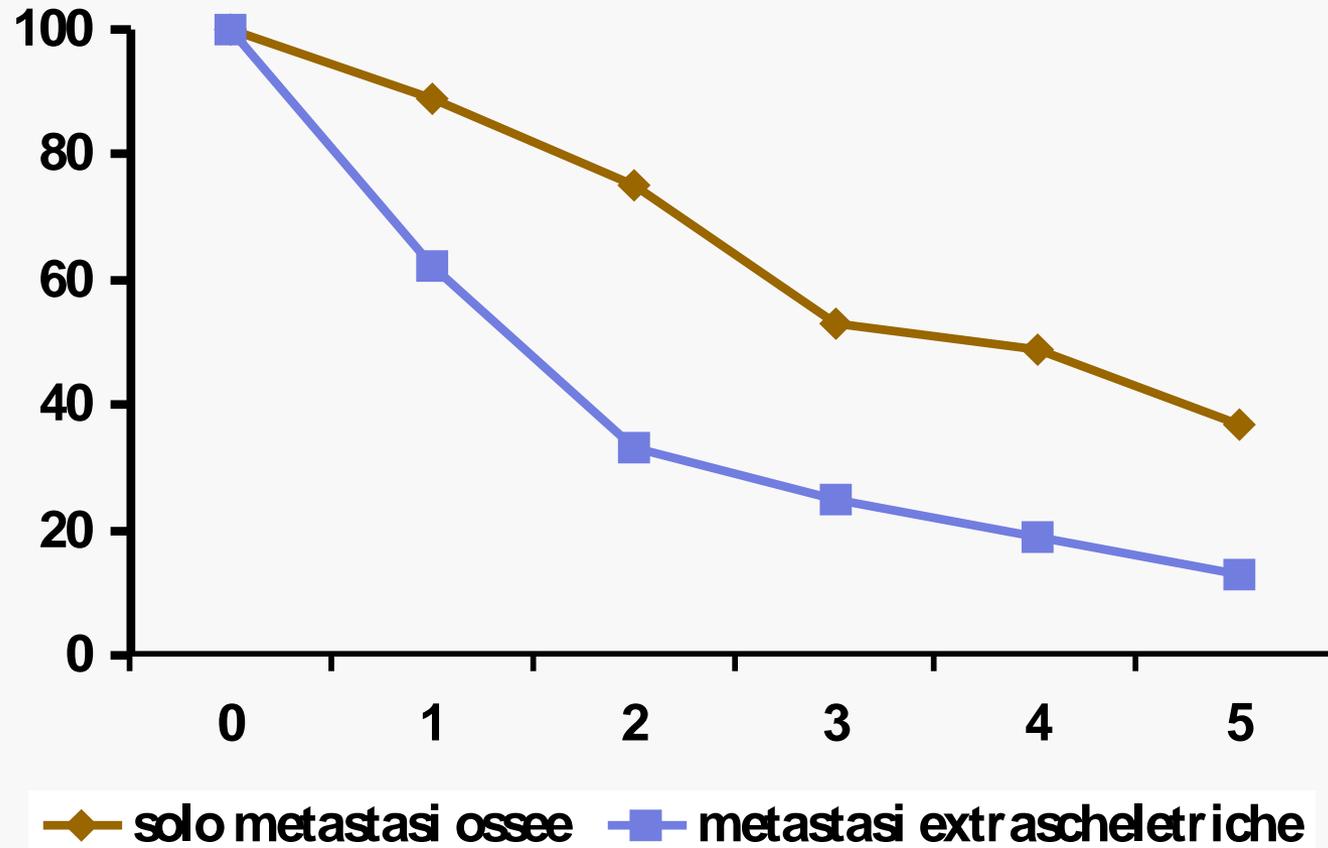
Netto miglioramento della
prognosi dei malati oncologici:
sopravvivenza a 5 anni dalla
diagnosi in Italia:
40% nel 1974 → 60% nel 2004



Aumento dell'incidenza
di localizzazioni
metastatiche

Carcinoma mammario

Sopravvivenza



Cascinu S. et al., 2002

CARCINOMA PROSTATICO METASTASI OSSEE

SOPRAVVIVENZA MEDIANA

Localizzazioni multiple → 30-35 mesi

Localizzazione unica → 50 mesi

Il controllo delle metastasi è la premessa necessaria per “**poter transitare**” i pazienti verso una stabilità delle condizioni cliniche con particolare attenzione alla **qualità di vita**

Palliazione



Cura

**GRUPPO DI LAVORO
AIRO
CURE PALLIATIVE E TERAPIE DI SUPPORTO**

**Radioterapia Palliativa
Incidenza**

Censimenti anni 1998 e 2000

30-50% del lavoro dei centri

GRUPPO DI LAVORO
AIRO
CURE PALLIATIVE E TERAPIE DI SUPPORTO

RT palliativa: Causa	%
Metastasi ossee	50
Metastasi cerebrali	23
Masse mediastiniche	15
Emorragia	5
Metastasi viscerali	7

In Italia sono attesi ogni anno 15-20.000
trattamenti per mts ossee

Conseguire il controllo del dolore metastatico scheletrico è pertanto uno dei principali obiettivi della terapia palliativa in oncologia.

Ciò appare di particolare rilievo alla luce della rinnovata sensibilità e delle recenti direttive ministeriali in materia di trattamenti palliativi.

Metastasi ossee

Scopi del trattamento palliativo:

1. Remissione del dolore
2. Preservazione della mobilità
3. Preservazione della funzionalità del segmento osseo
4. Riduzione assunzione analgesici

Trattamento multidisciplinare

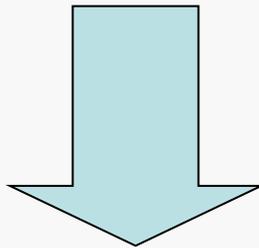
- Radioterapia
- Ormonoterapia
- Chemioterapia
- Chirurgia ortopedica: - osteosintesi
- protesi
- Vertebroplastica Percutanea
- Terapia medica: - bifosfonati
- analgesici
- Terapia con radionuclidi: - Stronzio (^{89}Sr)
- Samario (^{153}Sm)





MECCANISMO D' AZIONE DEI BIFOSFONATI

- SI LEGANO ALLA COMPONENTE MINERALE DELL' OSSO
(CRISTALLI DI IDROSSIAPATITE)
- VENGONO CATTURATI DAGLI OSTEOCLASTI E NE:
 - INIBISCONO L' ATTIVITA'
 - INIBISCONO LA MATURAZIONE
 - RIDUCONO LA SOPRAVVIVENZA.
- ALTERANO L' ADESIONE TRA LE CELLULE TUMORALI E LA MATRICE OSSEA
- INIBISCONO DIRETTAMENTE L' AZIONE DI ALCUNI ENZIMI IDROLITICI
(FOSFATASI – FOSFOIDROLASI)



Interferenza con la osteolisi neoplastica

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

- Revisione delle cartelle cliniche di 4000 pazienti trattati con acido zoledronico, pamidronato o entrambi
 - 34% ca mammario
 - 14% mieloma multiplo
 - 52% miscellanea
- Identificati 33 casi di osteonecrosi → **0,83%**
 - ca mammario 16/1340 (1,2%)
 - mieloma multiplo 15/550 (2,8%)
- Localizzazione
 - 23 mandibola
 - 4 mascella
 - 4 mascella e mandibola
 - 2 palato duro

ACIDO ZOLEDRONICO:

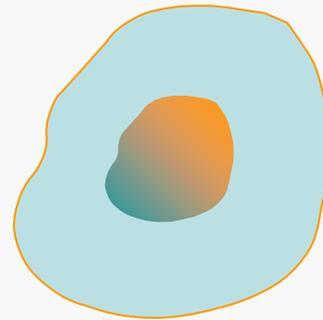
effetti sulla cellula tumorale

**Inibizione
adesività
osso**

**Inibizione
potenziale
invasività ossea**

**Inibizione release
citochine
e growth factors
microambiente
osseo**

**Azione
antiproliferativa**



**Induzione
apoptosi**

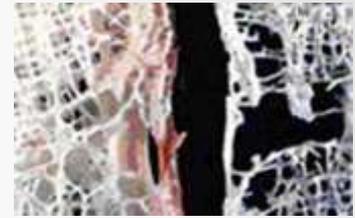
**Inibizione
angiogenesi**

**Sinergia apoptosi
trattamenti
antineoplastici**

Denosumab (AMG162)

Background and mechanism of action

fully human monoclonal antibody targeting the receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL), a key mediator of the resorptive phase of bone remodeling



© 2006|doi:10.1038/nature04524

nature

Nature. 2006; 440: 692-6

LETTERS

Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL

D. Holstead Jones^{1,2,3*†}, Tomoki Nakashima^{1*}, Otto H. Sanchez^{4†}, Ivona Kozieradzki^{1,2,3}, Svetlana V. Komarova⁵, Ildiko Sarosi⁶, Sean Morony⁶, Evelyn Rubin^{2,3}, Renu Sarao¹, Carlo V. Hojilla⁴, Vukoslav Komnenovic¹, Young-Yun Kong⁷, Martin Schreiber⁸, S. Jeffrey Dixon⁹, Stephen M. Sims⁹, Rama Khokha^{2,4}, Teiji Wada¹ & Josef M. Penninger^{1,2,3}

→ RANKL inhibitors prevents development of metastases

Denosumab vs Zoledronic Acid: Meta-analysis of Two Pivotal Trials

Key Inclusion

- Adults with confirmed bone metastases from advanced cancer (except prostate) and multiple myeloma

Key Exclusion

- Current or prior intravenous bisphosphonate administration

Denosumab 120 mg SC and
Placebo IV every 4 weeks (N=1912)

Supplemental Calcium and Vitamin D

Zoledronic acid 4 mg IV and
Placebo SC every 4 weeks (N=1910)

Primary Endpoint

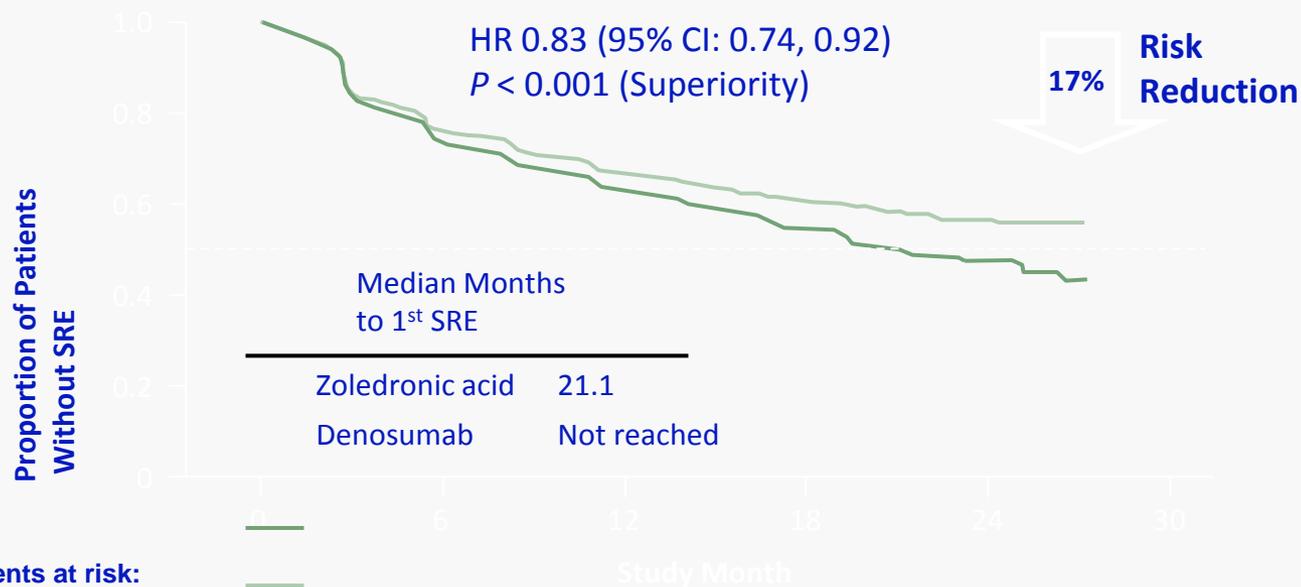
- **Time to first on-study SRE (non-inferiority)**

Secondary Endpoints

- Time to first on-study SRE (superiority)
- Time to first and subsequent on-study SRE (superiority)

Denosumab vs Zoledronic Acid: Time to First On-Study SRE

- Significantly longer for denosumab vs zoledronic acid
- Separation between treatments begins around 3 months



Patients at risk:

Zoledronic acid:	1910	1052	692	382	114	4
Denosumab:	1912	1084	716	402	127	4

Denosumab Superior to Zoledronic Acid in Delaying or Preventing SREs

- Denosumab reduced mean skeletal morbidity rate (SREs/year) (0.64 vs 0.80 for zoledronic acid, $P=0.0006$)
- Similar rates in both groups for overall rates of
 - Disease progression (HR 1.00; 95% CI: 0.92, 1.08; $P=0.90$)
 - Survival (HR 0.95; 95% CI: 0.86, 1.05; $P=0.35$)
 - AEs (AEs; 96% denosumab, 97% ZA)
 - Serious AEs (53% denosumab, 56% ZA)
- Increased rates with zoledronic acid
 - AEs potentially associated with renal toxicity (9.6% vs 6.5% with denosumab)
 - Acute phase reactions at 3 days (21.4% vs 8.8% with denosumab)

Le premesse fisiopatologiche

La formazione e lo sviluppo di metastasi ossee sono il prodotto dell'interazione tra cellula tumorale ed ambiente osseo.

I meccanismi coinvolti sono numerosi.

Le premesse fisiopatologiche

- Proliferaazione
- Angiogenesi
- Modifiche della aggregazione, adesione e motilità cellulare
- Degradazione della matrice
- Distacco di cellule tumorali (mts di mts)
- Sopravvivenza in circolo
- Arresto nel letto capillare
- “Extravasation”
- Proliferaazione
- Resistenza alle difese immunitarie
- Neoangiogenesi

Le premesse fisiopatologiche

La cellula neoplastica metastatizzante allo scheletro produce infatti proteine “bone like” che le consentono di aderire e proliferare condividendo con l'osso alcune funzioni fondamentali; tra queste il riassorbimento mediato da fattori tumorali paratormone-correlati; l'osso, da parte sua, attraverso una risposta proliferativa e la sintesi di fattori di crescita ne favorisce l'attecchimento e lo sviluppo.

Le premesse fisiopatologiche



Le Associazioni Terapeutiche

Teoria di Paget

Quando una pianta dà un seme, il seme è trasportato in tutte le direzioni ma può crescere solo se cade in un terreno fertile

La crescita delle metastasi scheletriche è legata alla inter-relazioni

cellula tumorale

Seed

fenotipo osteoblastico

bone-like



microambiente osseo

Soil

"terreno fertile"

per la crescita tumorale



Le premesse fisiopatologiche

Ne consegue una sorta di circolo vizioso in cui per effetto di fattori di origine sia neoplastica che ossea la metastatizzazione scheletrica assume caratteristiche sue proprie che la rendono, di fatto, una malattia a sé stante.

A seconda dell'equilibrio instauratosi tra i due meccanismi avremo metastasi in cui prevale la formazione di nuovo osso (osteoaddensanti), metastasi in cui prevalgono i fenomeni di riassorbimento (osteolitiche) e situazioni intermedie.

Il dolore associato a lesioni ossee comprende due componenti:

Biologico

Rilascio di citochine e mediatori chimici dalle cellule tumorali



Irritazione periostale, stimolazione nervi intraossei,

Meccanico

Perdita della “forza” e “durezza” ossea legata alla diminuzione della matrice ossea

- Effetto massa della neoplasia

RADIOTERAPIA MECCANISMO D' AZIONE

- 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

Quesiti preliminari

- La presenza della lesione metastatica è chiaramente identificata con una tecnica di imaging?
- L' imaging disponibile definisce tutta l' estensione della lesione?
- Quale meccanismo determina il dolore?

Quesiti preliminari

- La lesione localizzata è congrua con la sintomatologia?
- L' estensione e la sede della lesione consentono di ottenere l' effetto palliativo senza determinare effetti collaterali rilevanti per la qualità di vita?
- E' opportuna una stabilizzazione preliminare?

Scoring System by Mirels

Variable	Points		
	1	2	3
Site	Upper extremity	Lower extremity	Peritrochanteric
Pain	Mild	Moderate	Mechanical
Radiograph	Blastic	Mixed	Lytic
Size (% of shaft)	0-33	34-67	68-100

From Mirels H: Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system. Clin Orthop 249:256, 1989.

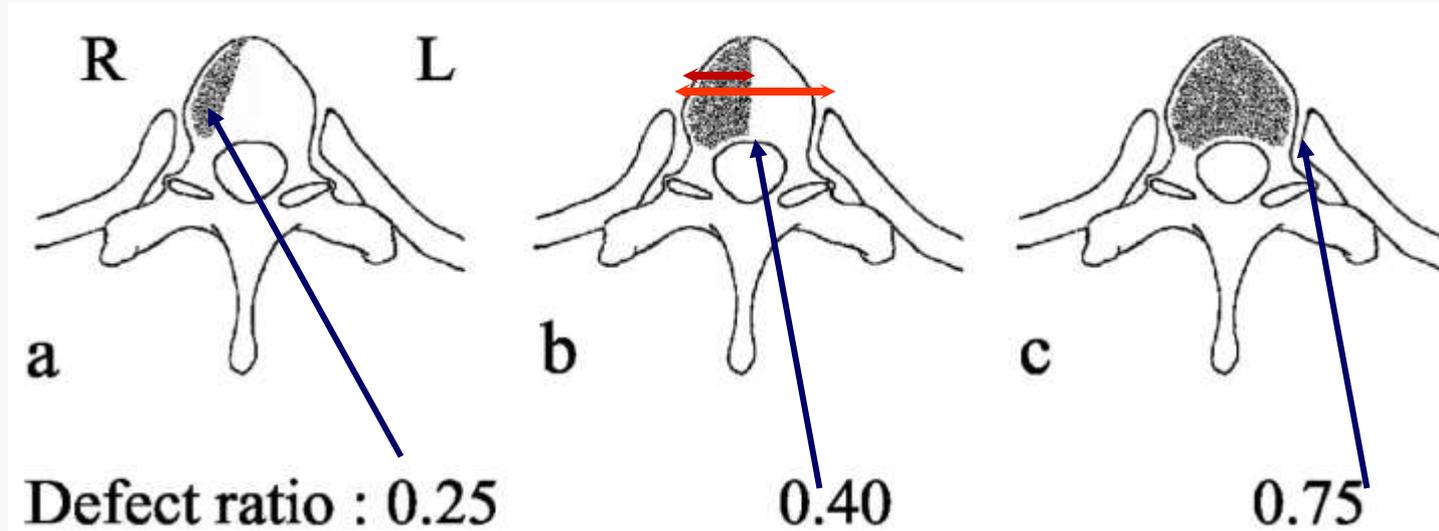
Score	No. Pts	Fracture (%)
3 - 7	30	5
8	12	33
9	7	57
10 - 12	18	100

**La frattura
patologica:
una
complicanza
da evitare**

Impending collapse vertebrale

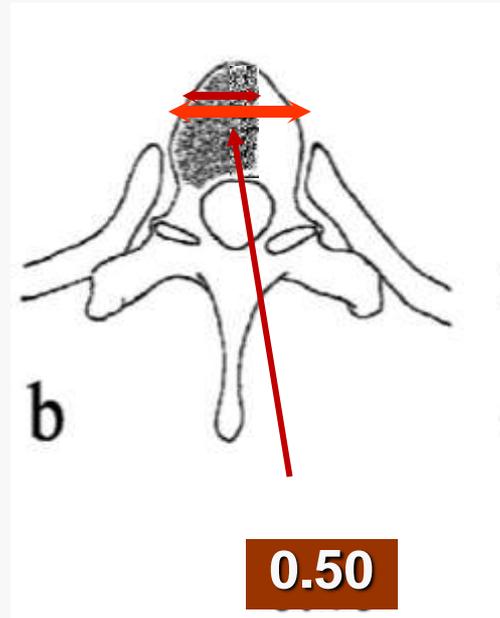
- Coinvolgimento del 30% del corpo vertebrale con associata distruzione dell'articolazione costo-vertebrale
- Coinvolgimento del 60% del corpo vertebrale senza compromissione di altri componenti vertebrali
- Coinvolgimento del peduncolo +/- corpo +/- lamina

Calcolo del Defect Ratio -DR



- La percentuale di lisi corporea (**defect ratio -DR**) è calcolata dal **diametro della lisi** sulle immagini CT, ove questa era più estesa, e il **diametro della sezione del corpo vertebrale** più estesa.

Defect Ratio -DR $\geq 50\%$



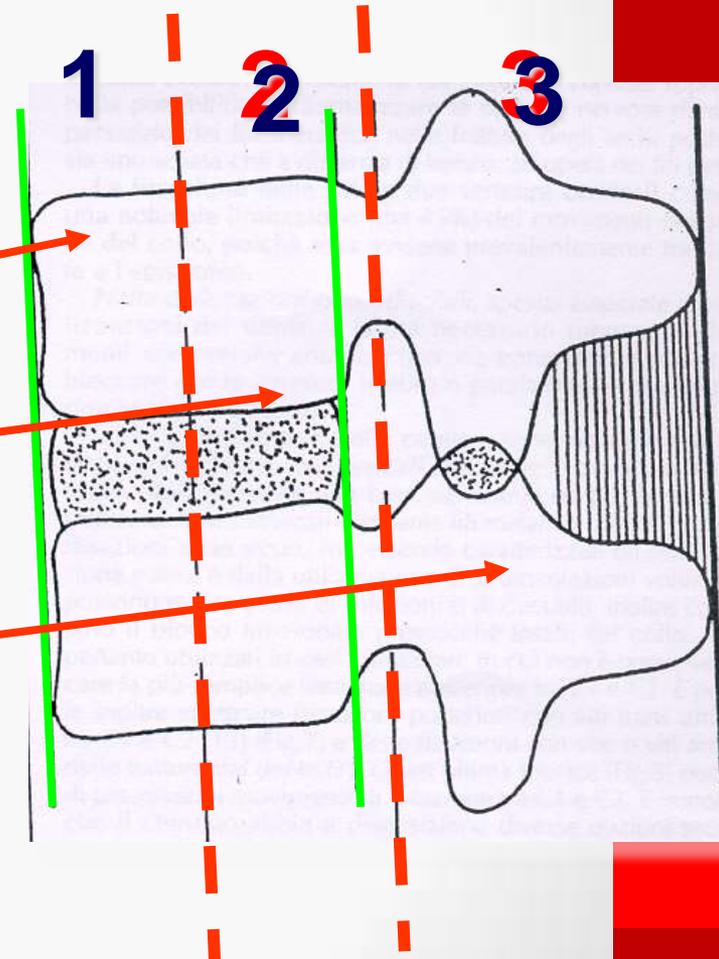
E' A RISCHIO DI COLLASSO

Valutazione d'instabilità

Sec. Denis F: Clin Orthop Relat Res. 1984 Oct;(189):65-76

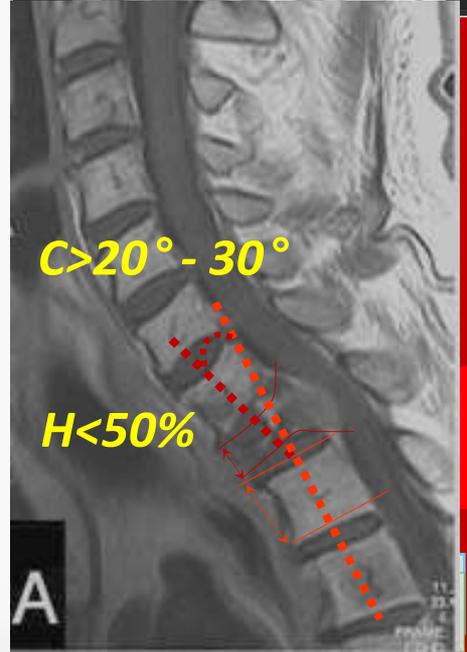
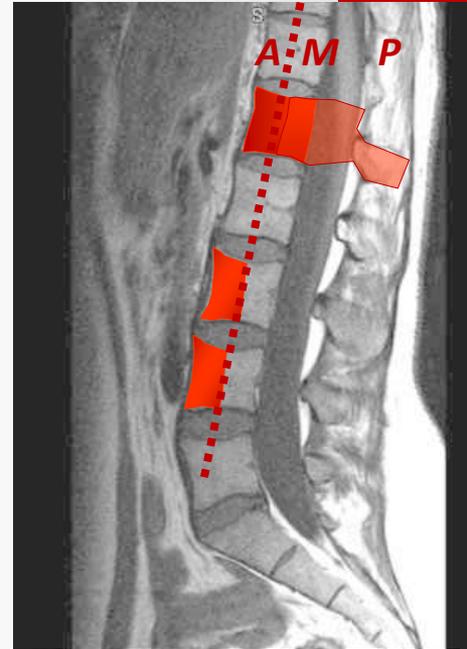
Tre colonne:

1. Colonna anteriore
2. Colonna media
3. Colonna posteriore



Criteri di instabilità meccanica

- 1) Danno ad almeno **2 colonne**
- 2) Coinvolgimento della stessa colonna **in 2 o più livelli adiacenti**.
- 3) **Collasso** della vertebra **>50%** della sua altezza;
- 4) Angolo **cifotico > 20° - 30°**.
- 5) **Dolore meccanico o assiale** cioè dolore che si aggrava con i movimenti e si riduce con il riposo a letto.



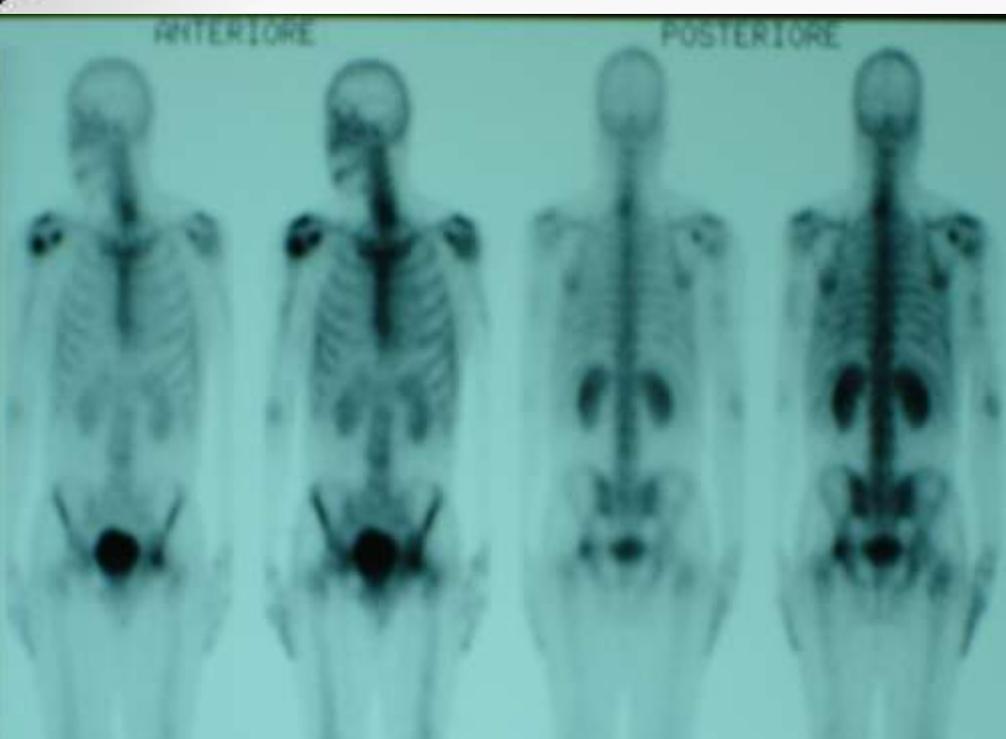
Compressione da frammento dislocato nello speco



**Quelle situazioni, dove
l'effetto compressivo è dato**

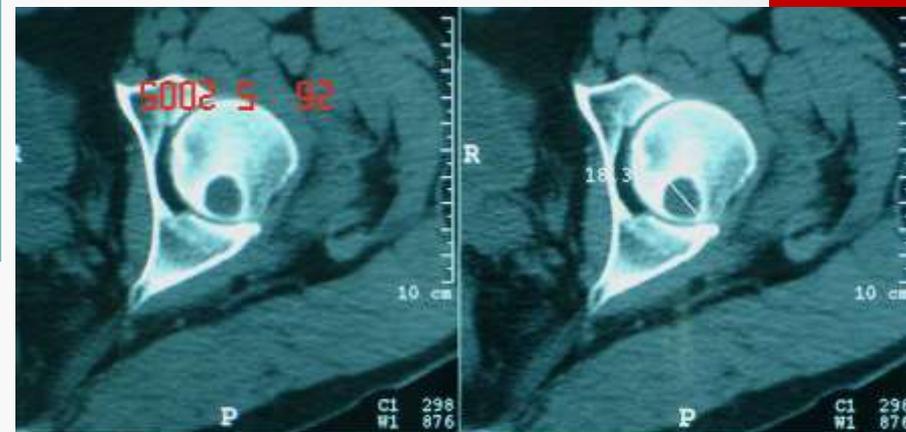
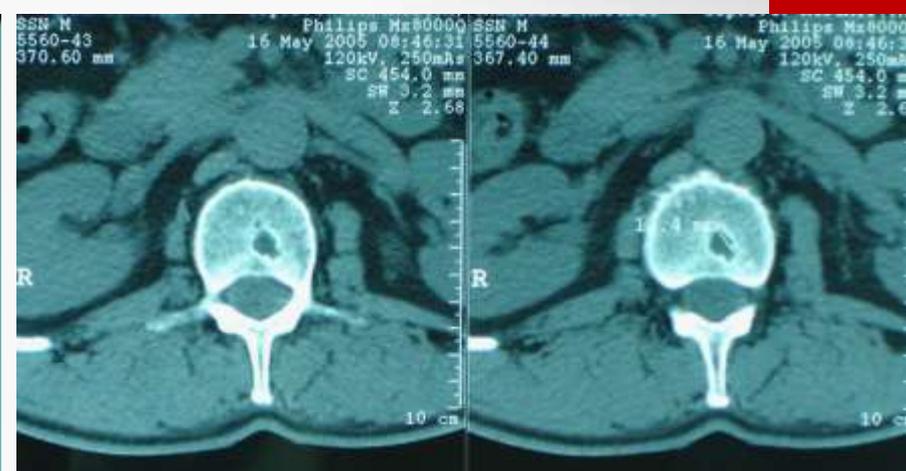
**da un frammento osseo
dislocato,**

**anche in conseguenza di un
crollo neoplastico,
difficilmente possono
avvantaggiarsi della
radioterapia**



Attenzione !

non tutte le captazioni scintigrafiche sono dovute a metastasi ossee

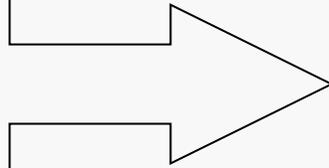


La presenza di una lesione ossea metastatica è chiaramente identificata con una tecnica di imaging?

- Il dolore osseo in un paziente metastatico può non derivare da una metastasi ossea

Paget osseo

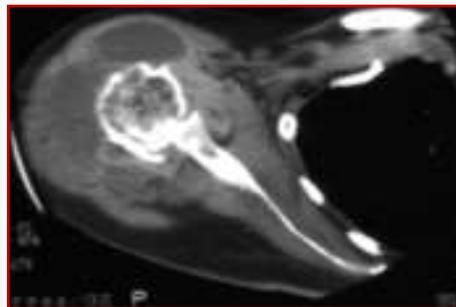
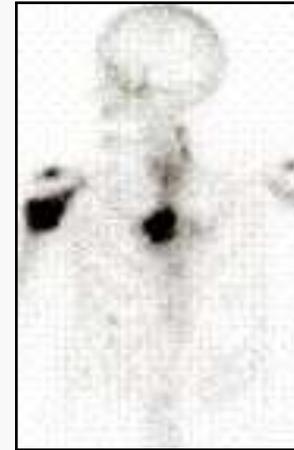
TBC ossea



possono mimare
una metastasi ossea

Lesioni ossee sincrone

- **OMERO:** osteomielite
- **D4:** metastasi da ca mammella



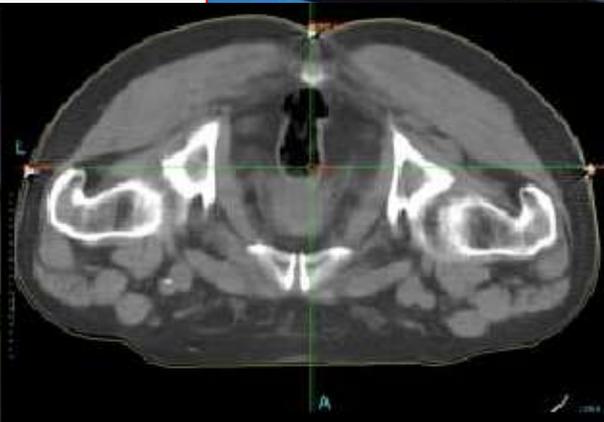
La lesione localizzata è congrua con la sintomatologia?

In un paziente con metastasi multiple può non essere sempre facile identificare la lesione causa del dolore

- ◆ studio diagnostico completo
- ◆ 2° parere radiologico in caso di discrepanza
- ◆ valutazione comparativa con indagini precedenti
- ◆ valutazione precoce in caso di mancata risposta

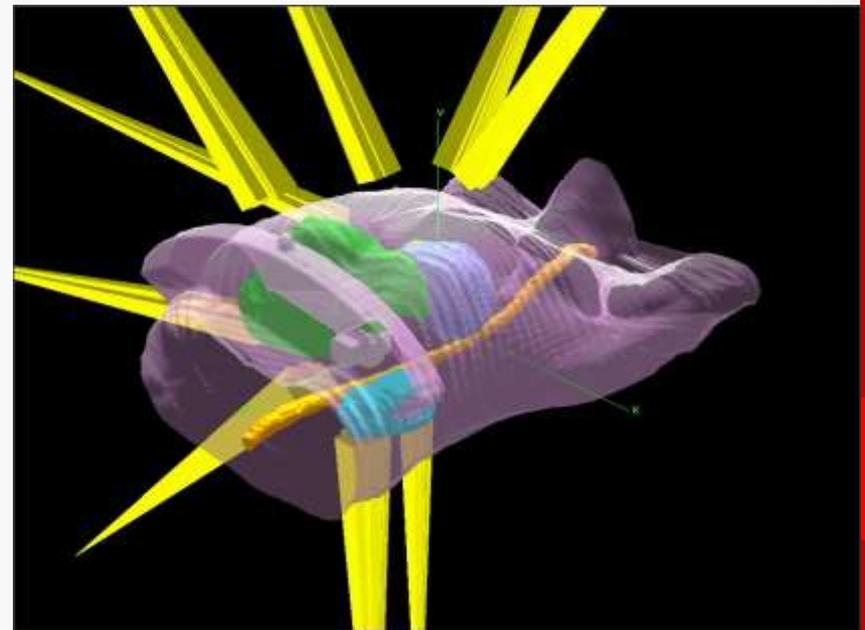
Condizioni indispensabili per la buona riuscita del trattamento radiante sono:

- La riproducibilità della posizione di trattamento
- Il rispetto del fattore tempo tra una frazione e la successiva



Le nuove tecniche radioterapiche

*.....dalla Roentgenterapia (1908) alla
Radioterapia Stereotassica Extracranica
(2000)*



The Conformality Continuum...

1970s

1980s

Late 1990s

2000s

Future

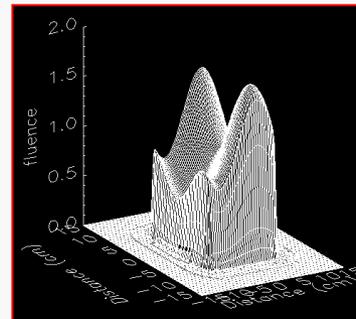
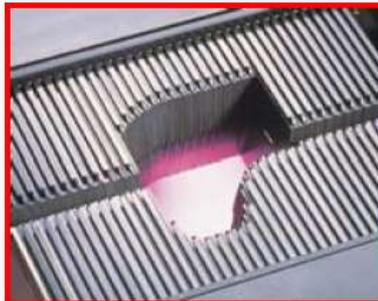
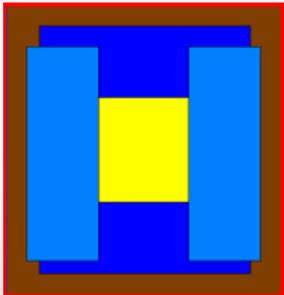
TREND – Improving Precision

2D

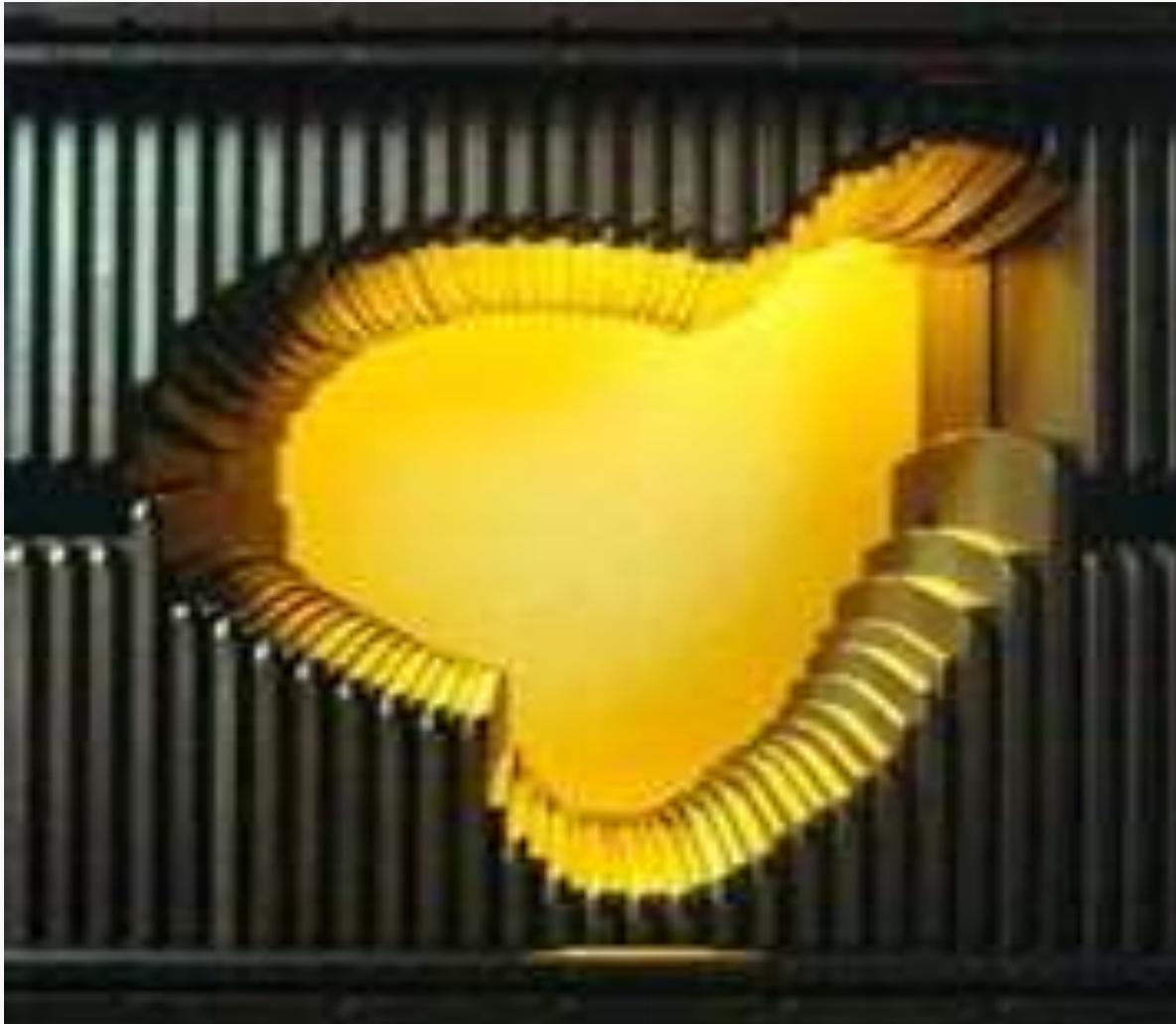
3D-CRT

IMRT

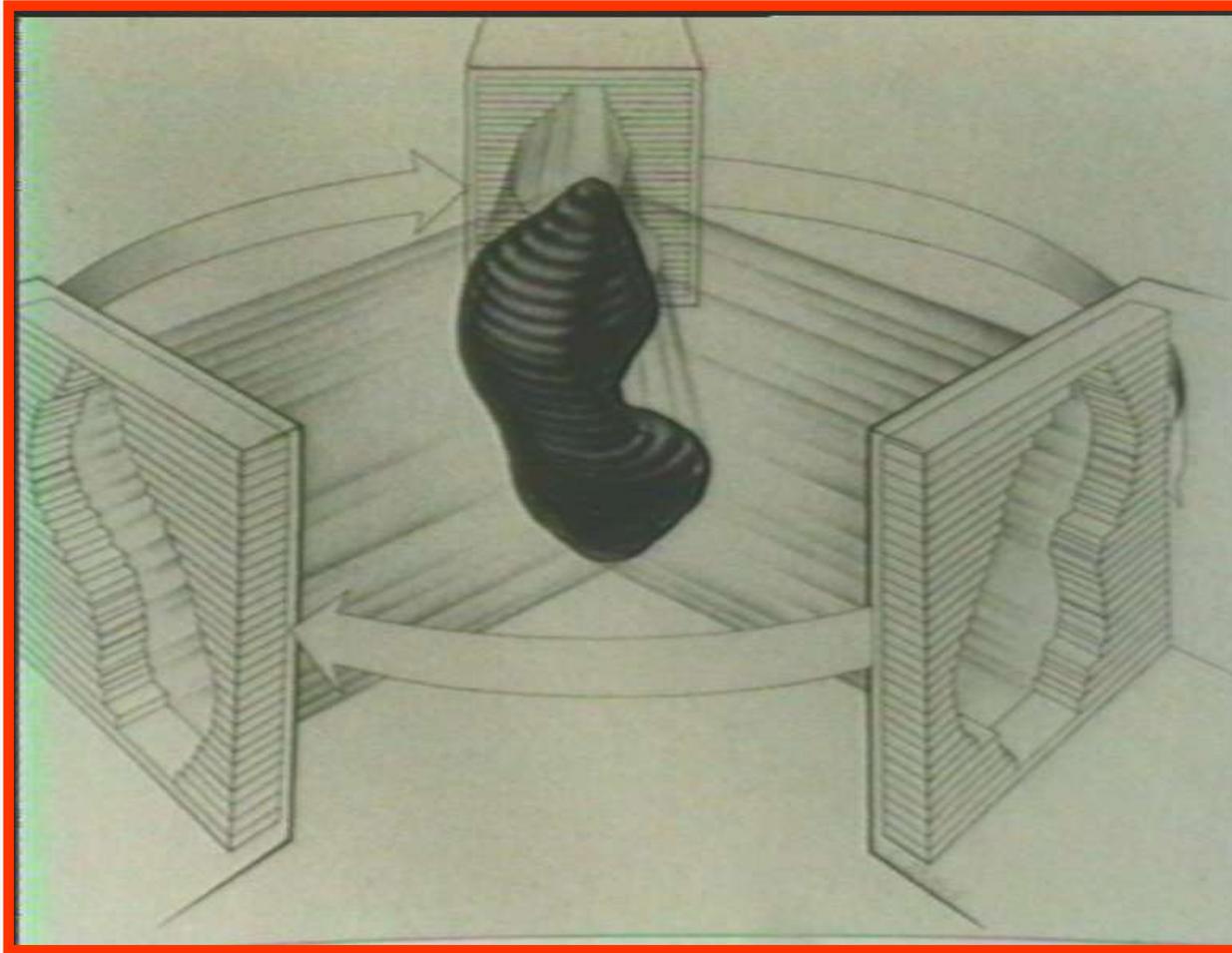
IGRT



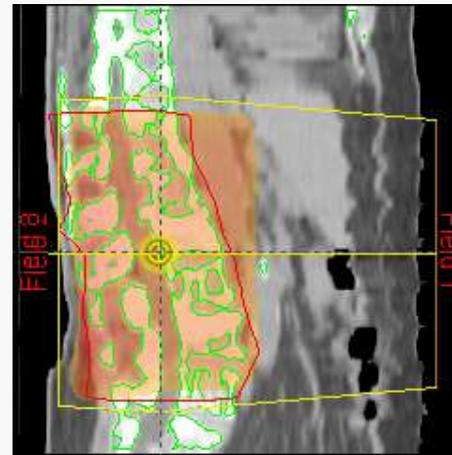
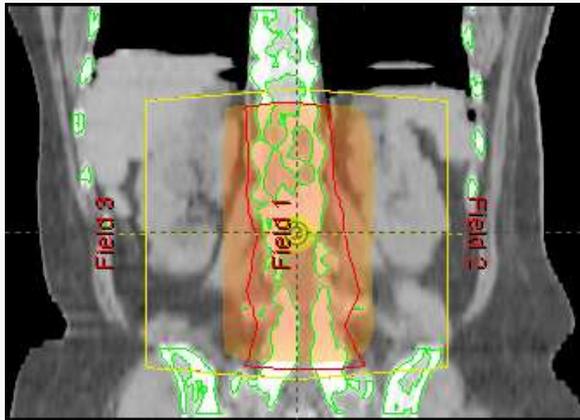
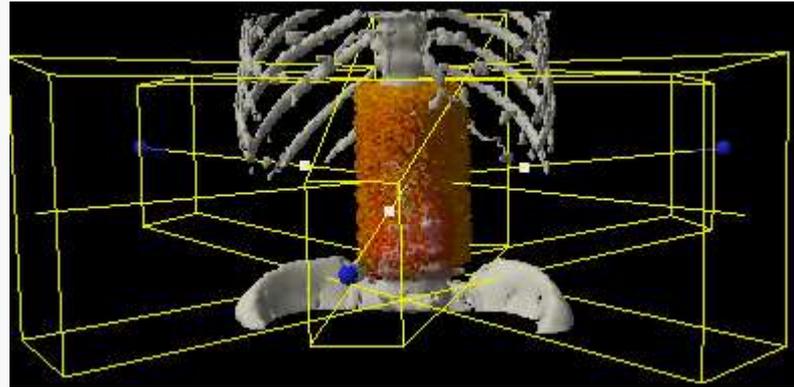
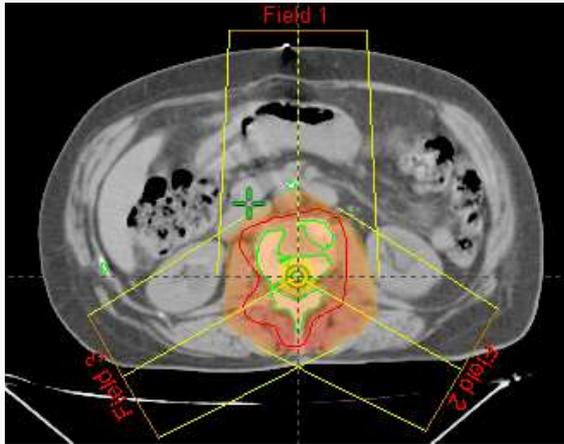
MLC COLLIMATOR

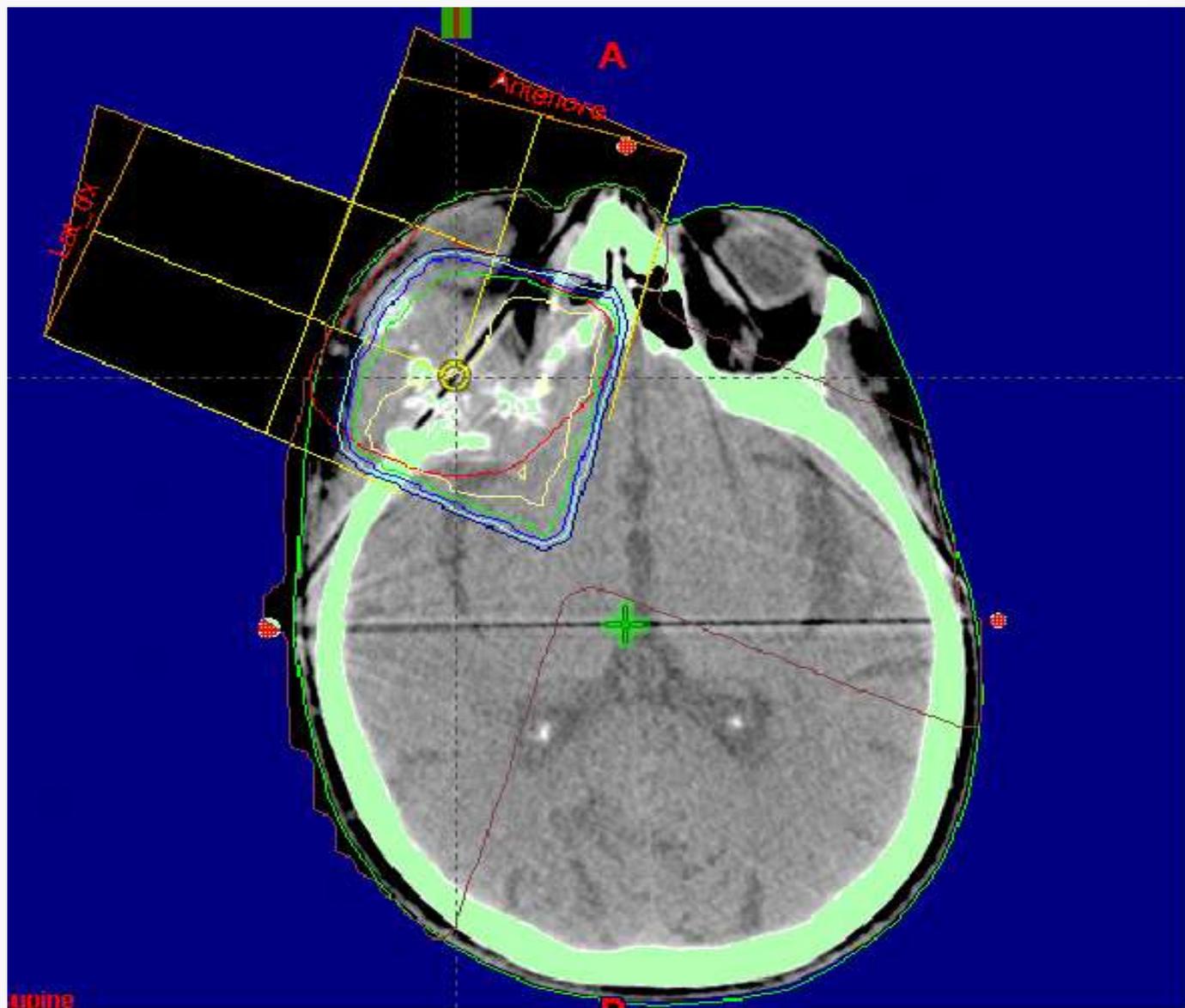


3D conformal radiotherapy with MLC



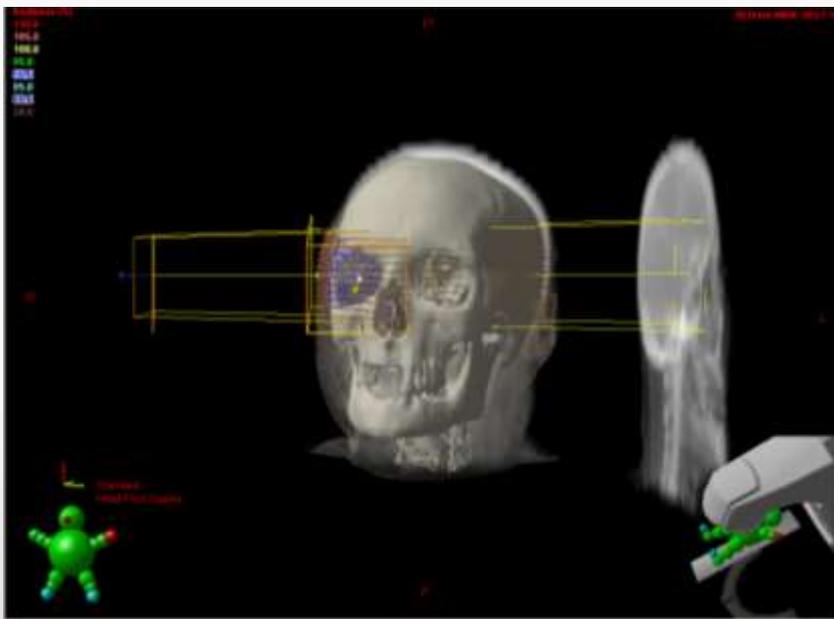
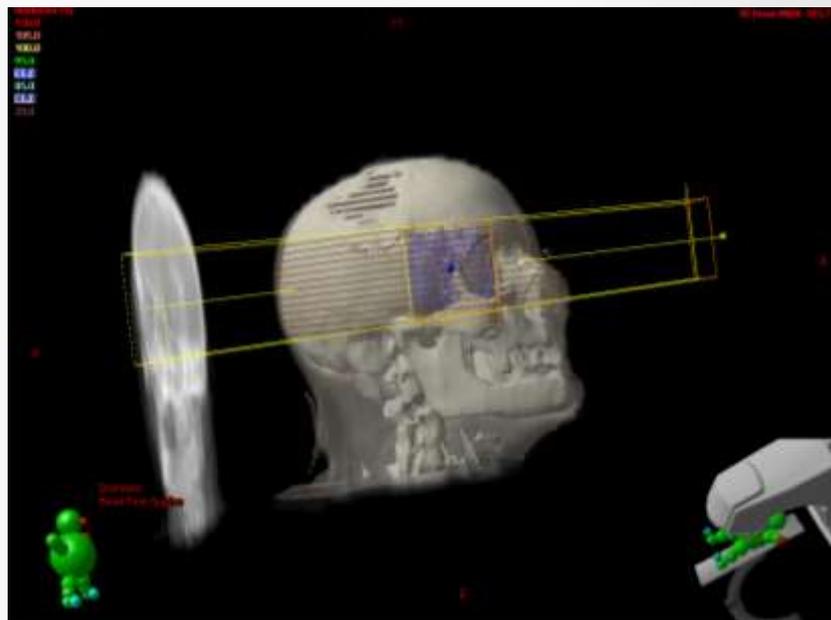
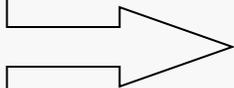
Es. di irradiazione colonna lombare



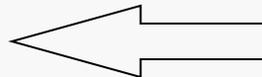


upine

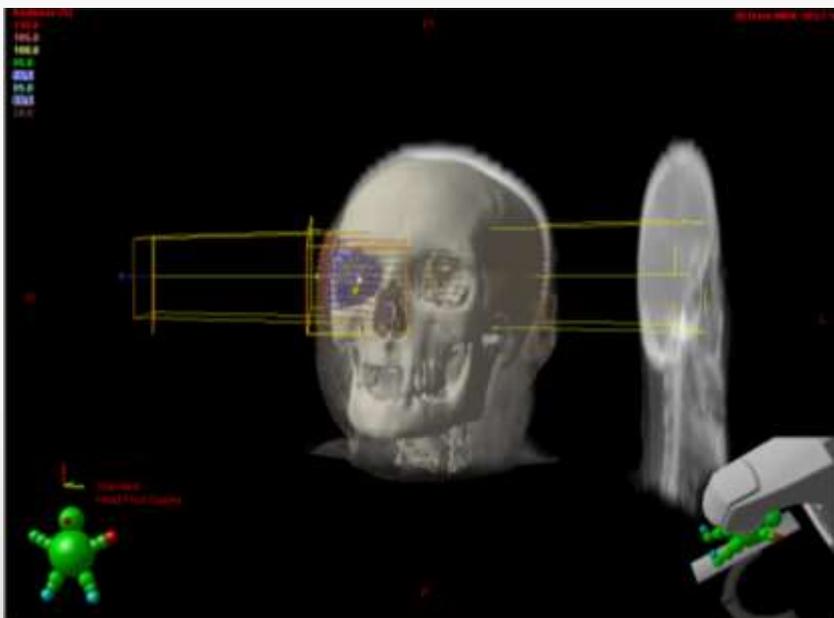
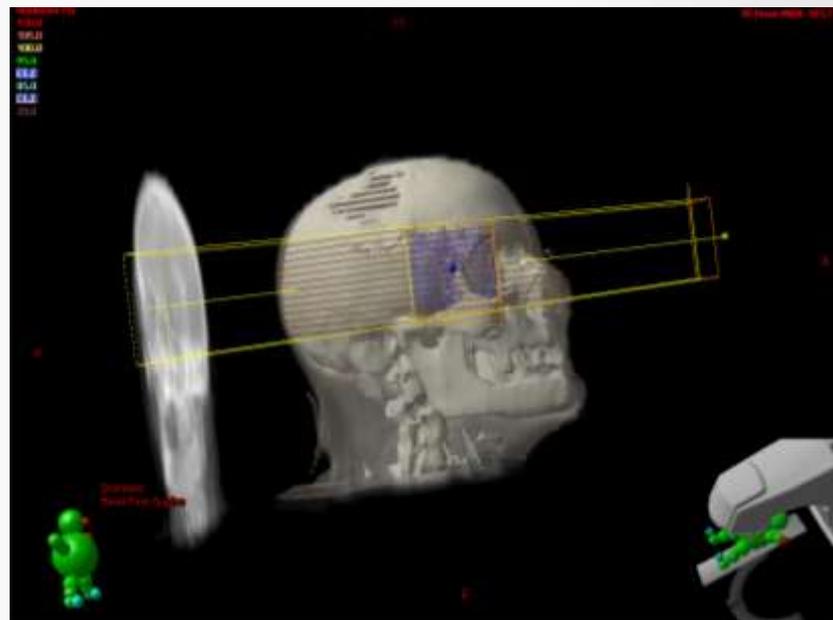
Field 2 : Gantry 294°



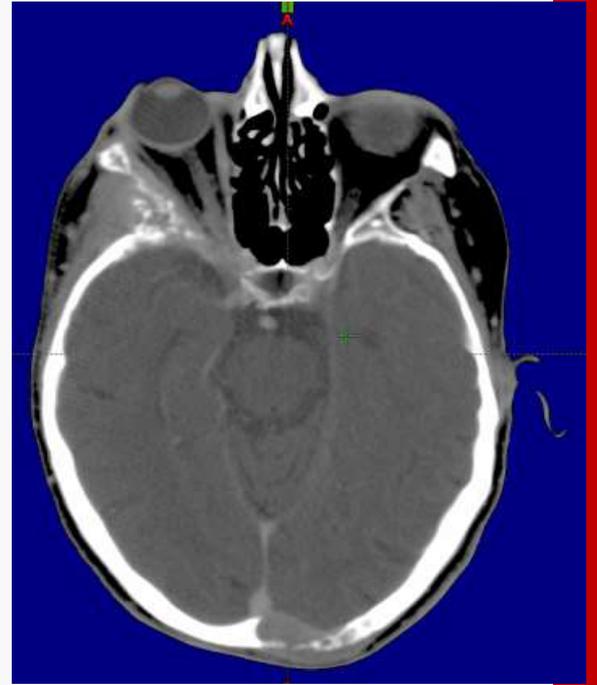
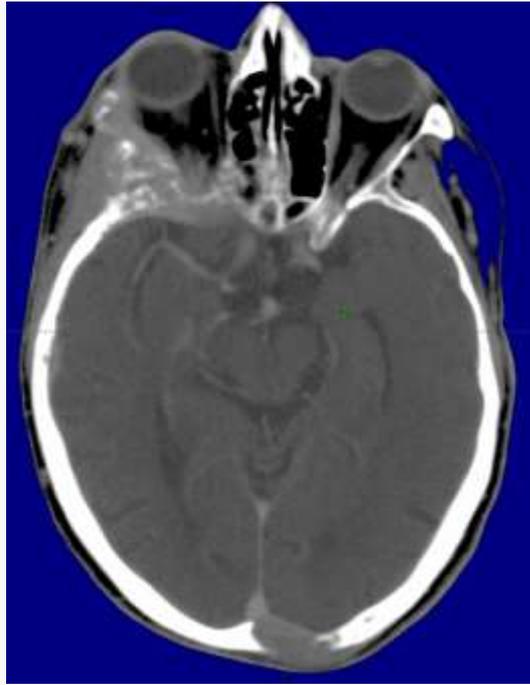
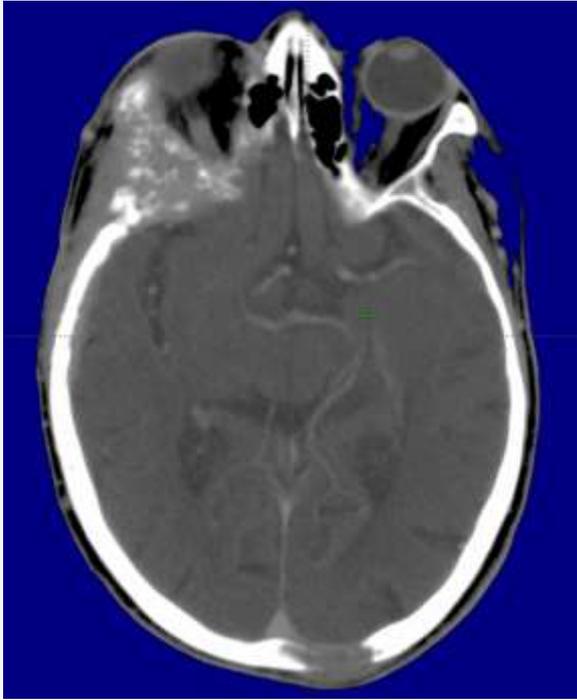
Field 1 : Gantry 17°

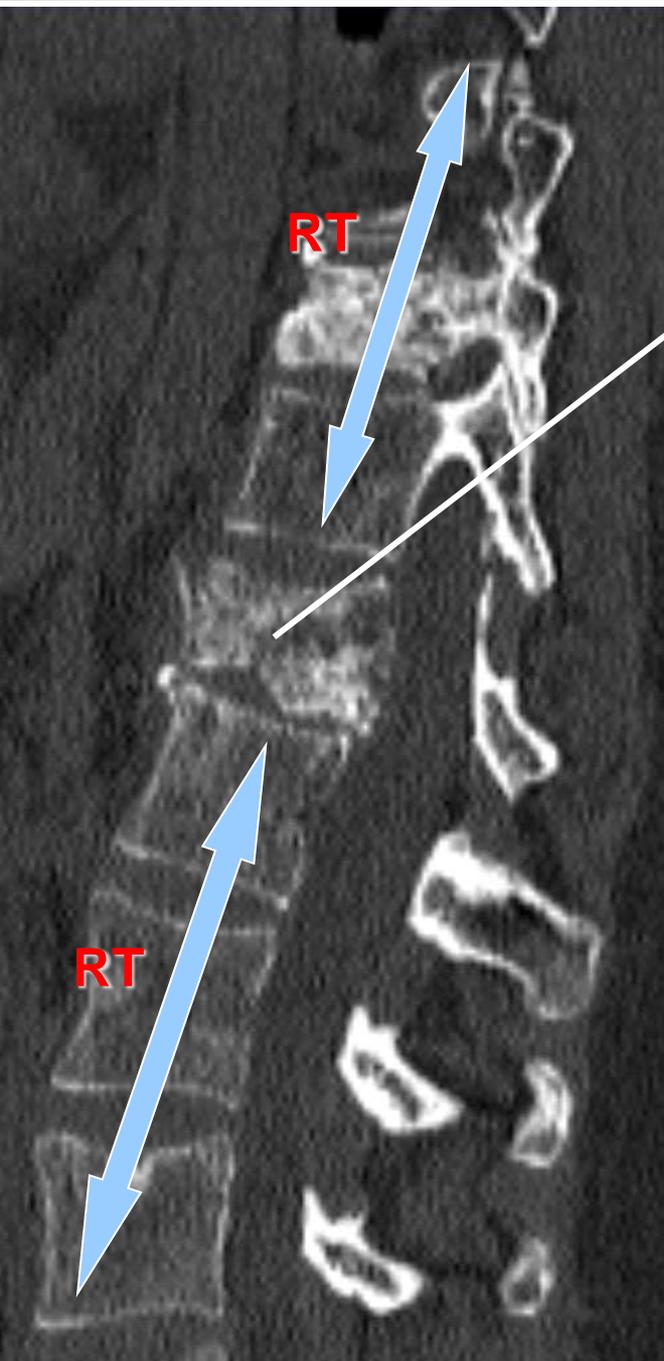


Field 2 : Gantry 294°

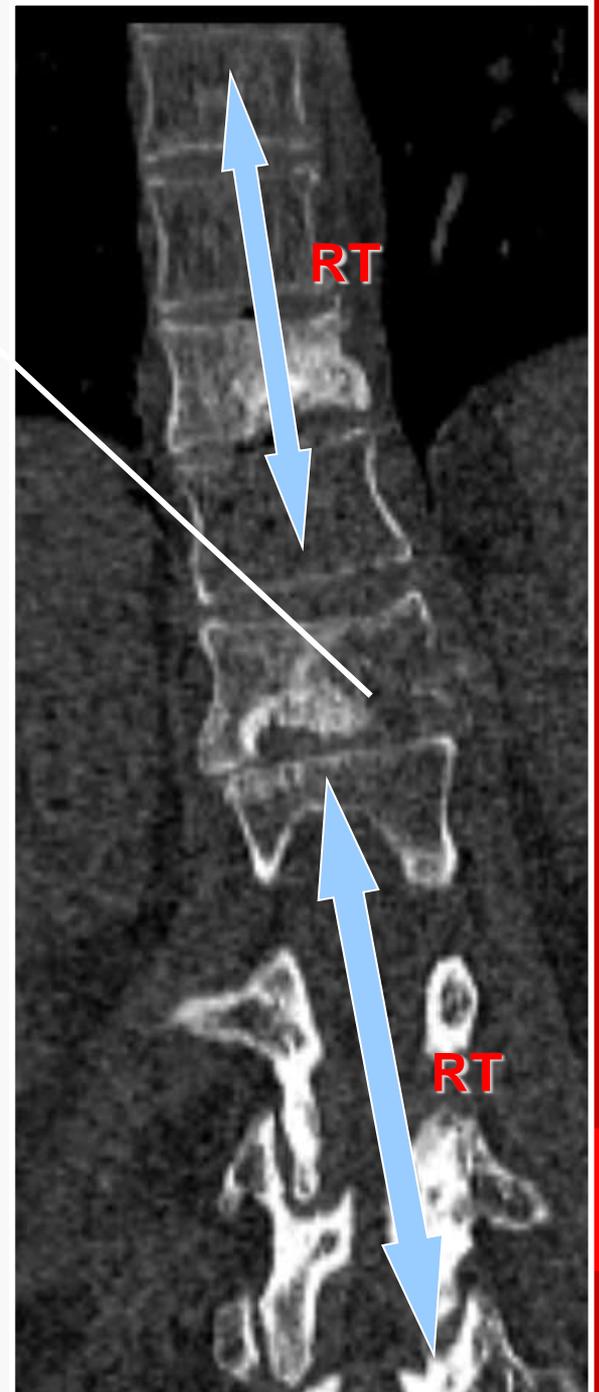


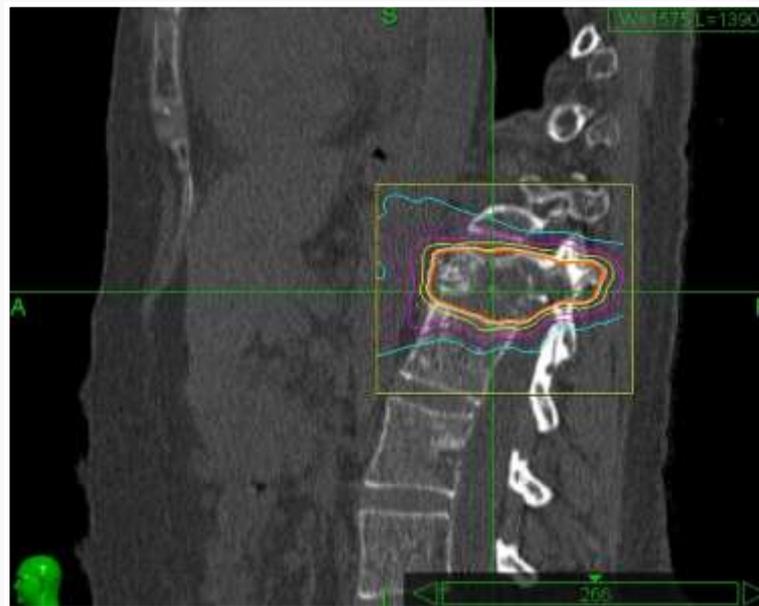
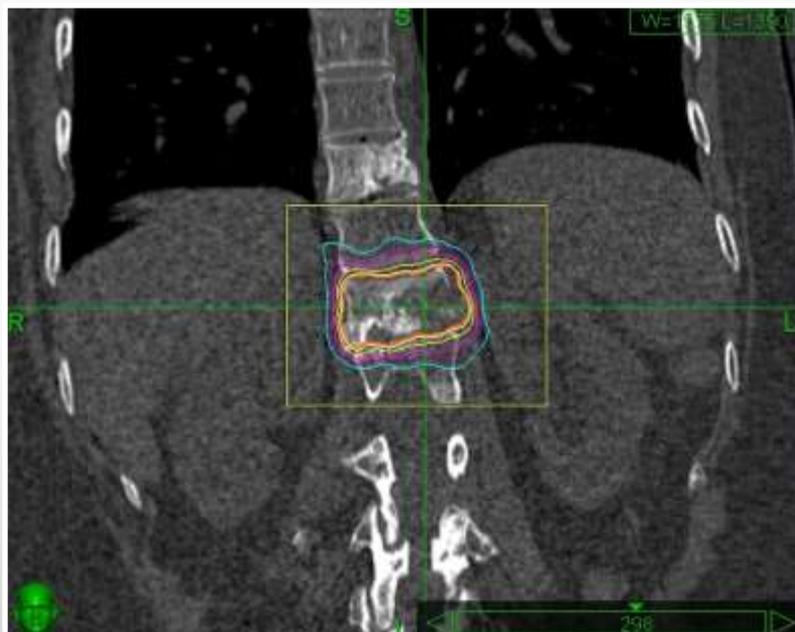
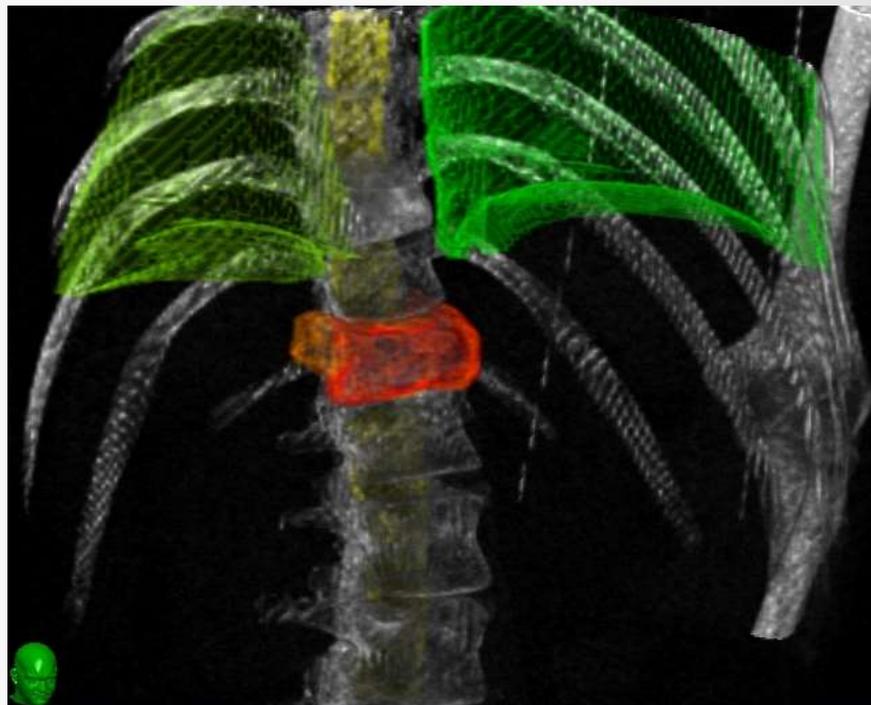
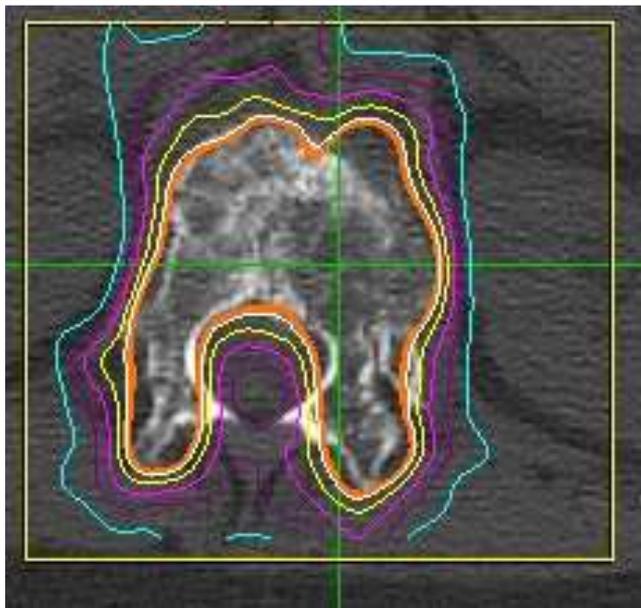
Field 1 : Gantry 17°





*Metastasi vertebrale
da Ca Mammario.*





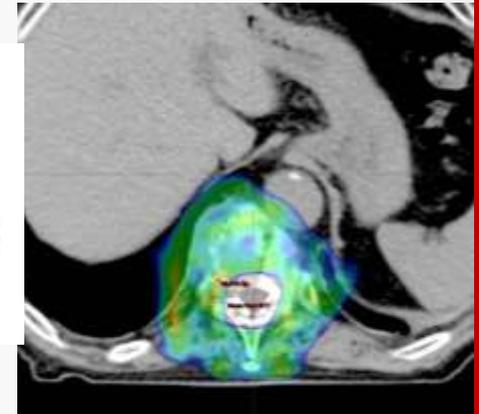


Rapid Arc

Mts ossee vertebrali

MULTIMODAL APPROACH TO THE MANAGEMENT OF METASTATIC EPIDURAL SPINAL CORD COMPRESSION (MESCC) DUE TO SOLID TUMORS

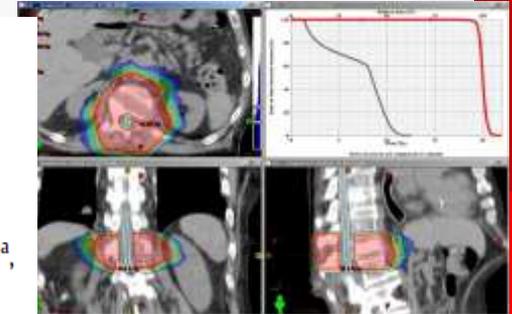
FLAVIO TANCIONI, M.D.,* PIERINA NAVARRIA, M.D.,[†] MARTIN A. LORENZETTI, M.D.,*
PAOLO PEDRAZZOLI, M.D.,[‡] GIOVANNA MASCI, M.D.,[‡] PIETRO MANCOSU, M.D.,[†] MARCO ALLORSIO, M.D.,[§]
EMANUELA MORENGHI, M.D.,^{||} ARMANDO SANTORO, M.D.,[†] RICCARDO RODRIGUEZ Y BAENA, M.D.,*
AND MARTA SCORSETTI, M.D.[†]



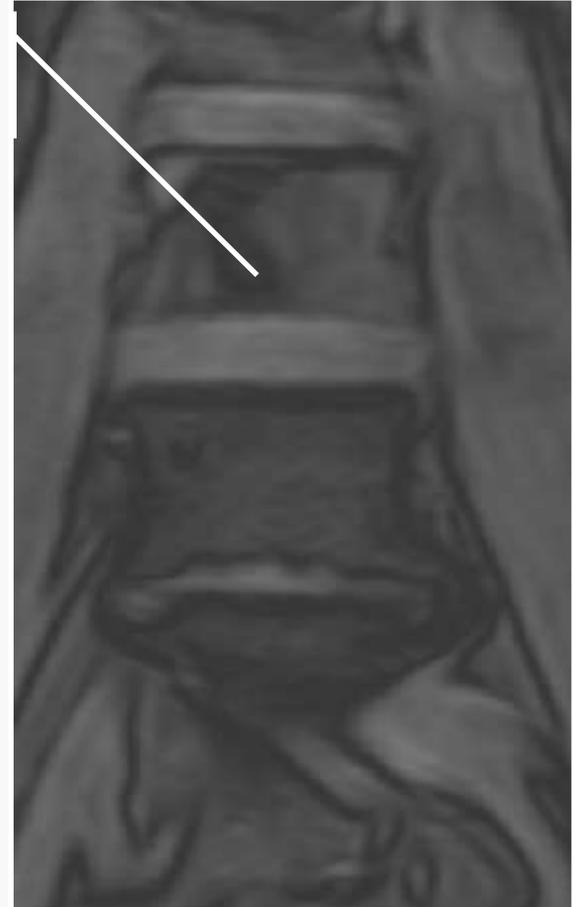
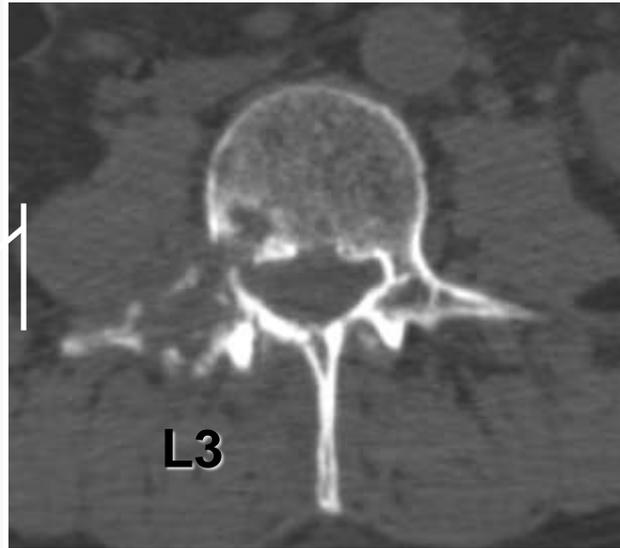
Re-irradiation

Re-irradiation of metastatic spinal cord compression: A feasibility study by volumetric-modulated arc radiotherapy for in-field recurrence creating a dosimetric hole on the central canal

Pietro Mancosu^{a,*}, Piera Navarria^a, Mario Bignardi^a, Luca Cozzi^b, Antonella Fogliata^b, Paola Lattuada^a, Armando Santoro^c, Gaetano Urso^a, Sabrina Vigorito^a, Marta Scorsetti^a





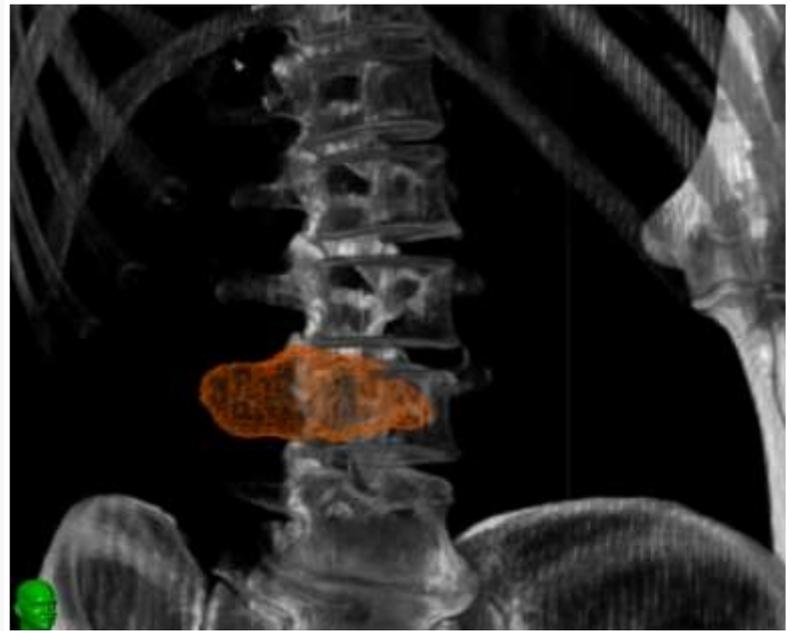
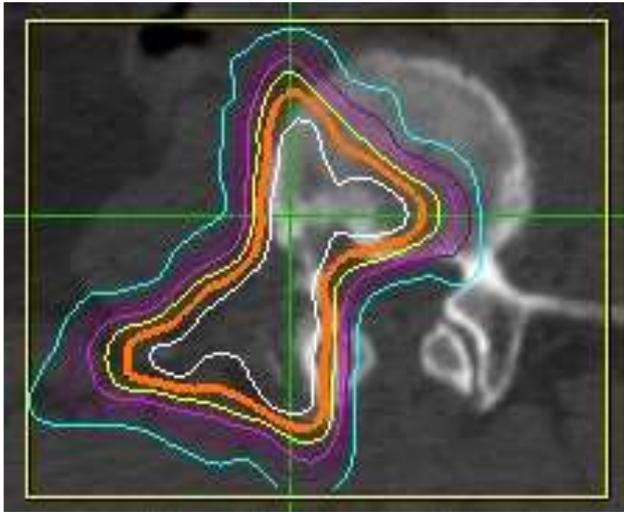


Ritrattamento

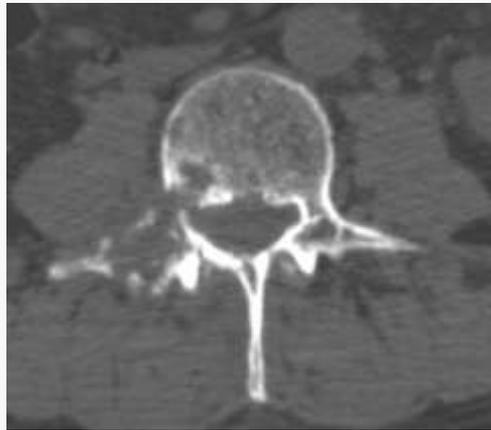
MTS da Colangiocarcinoma

18 Gy alla isodose del 70%

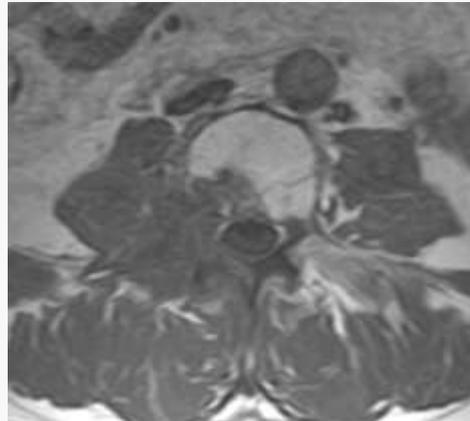
Frazioni 3



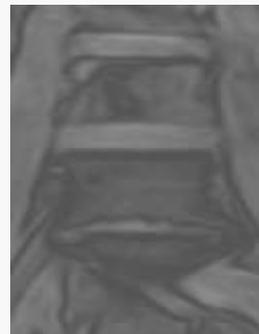
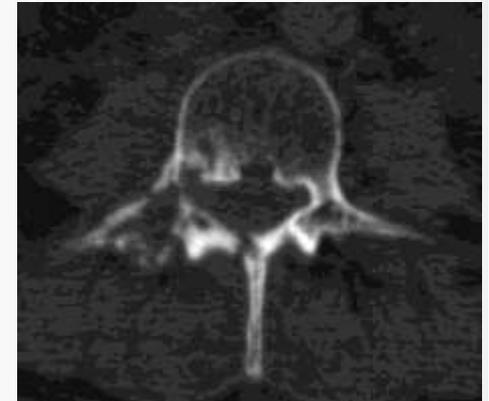
Ottobre 2007

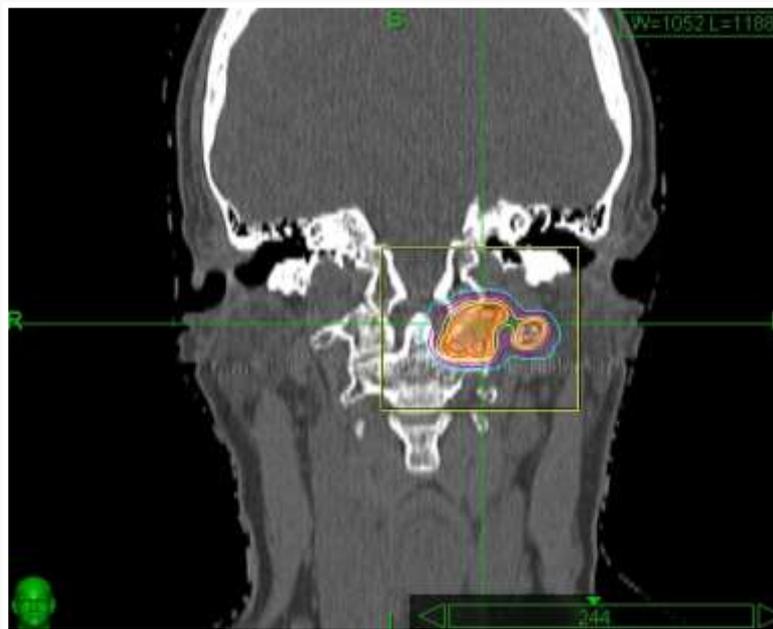


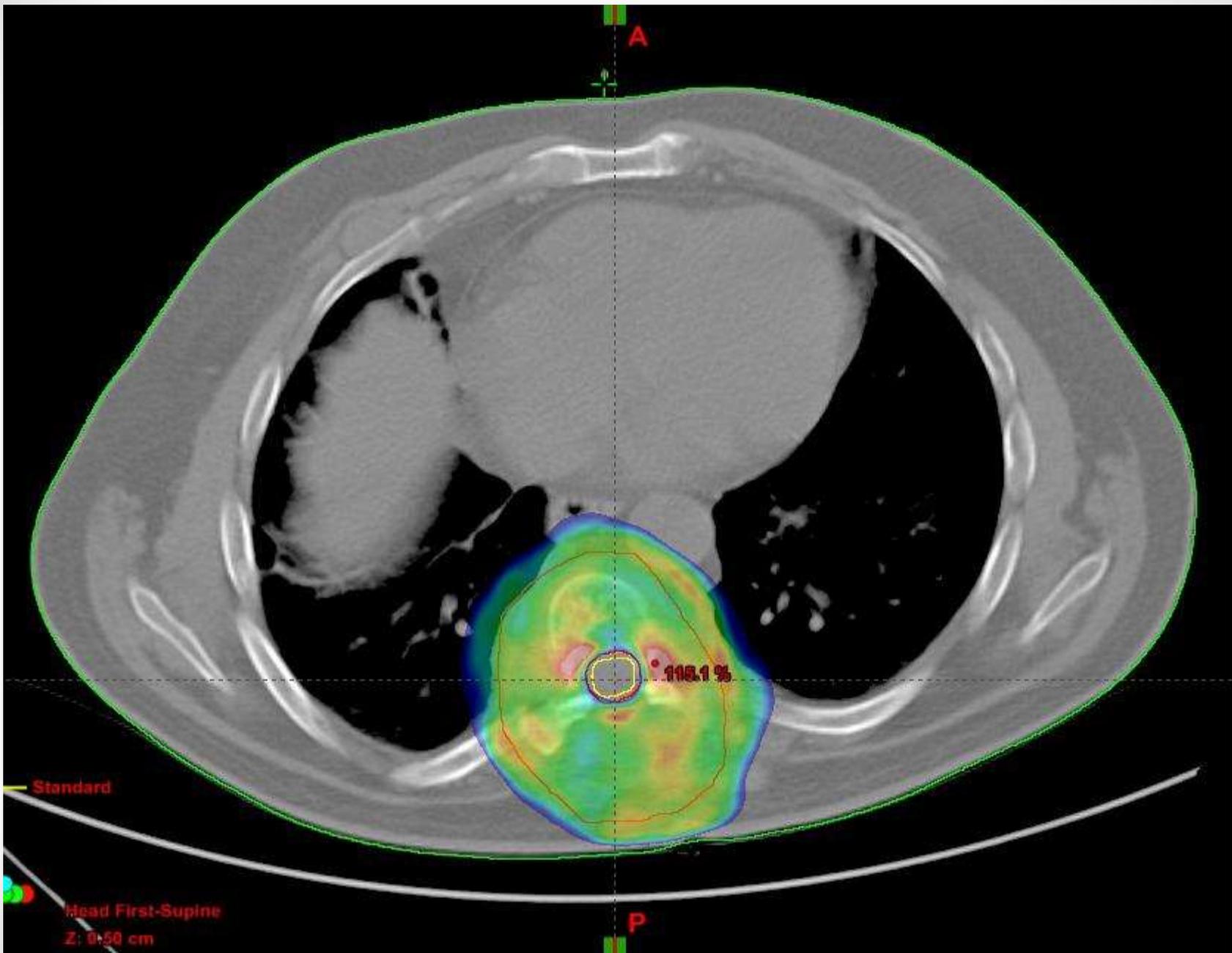
Dicembre 2007



Marzo 2008







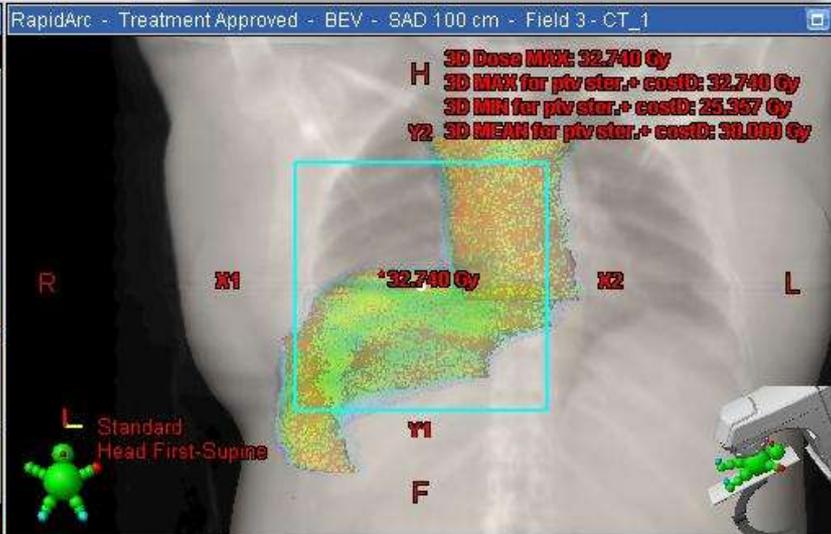


Standard

Head First-Supine
X: -0.02 cm

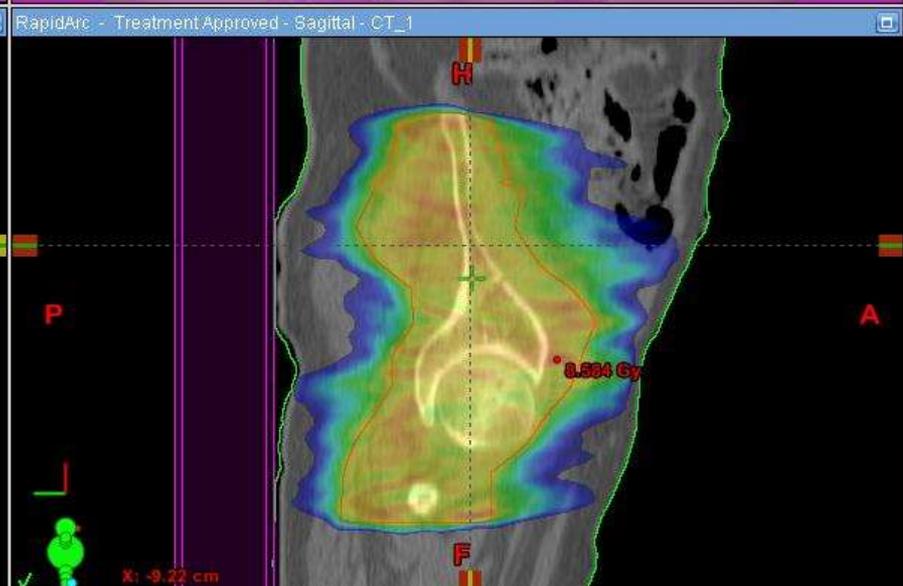
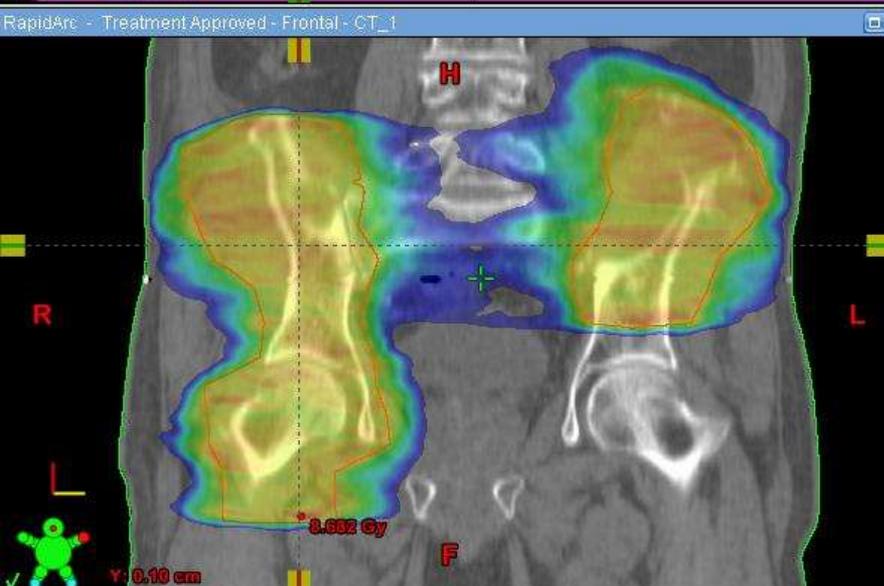
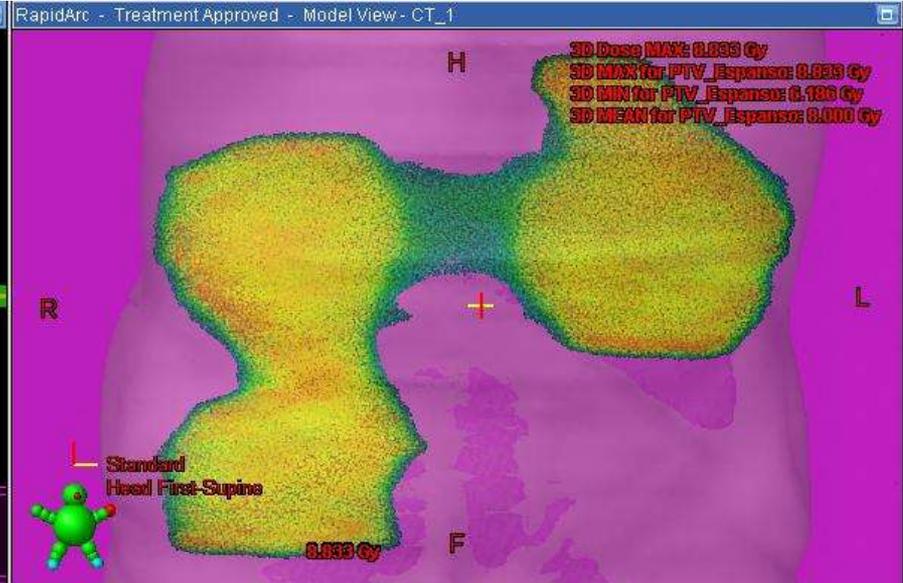
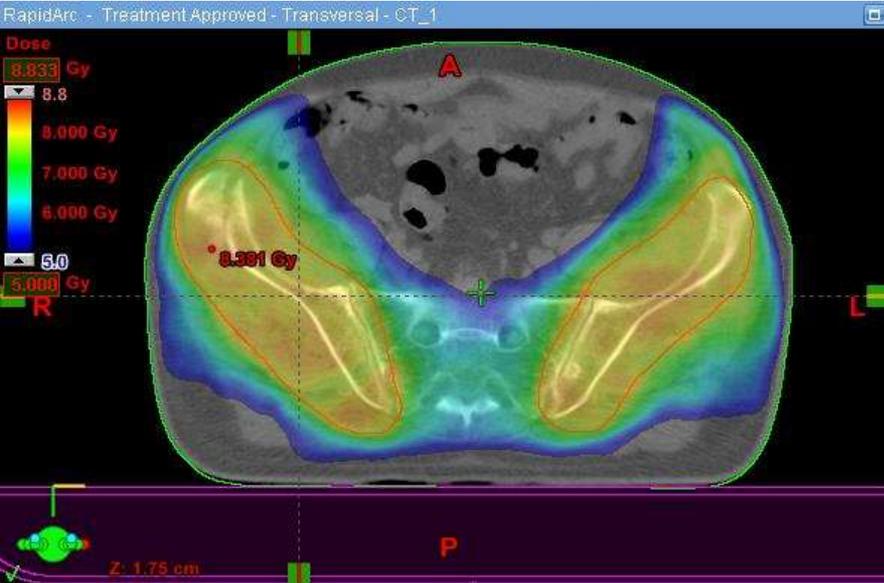
Bone mets

30 Gy in 10 fr.



Pelvis

SBRT 8 Gy in 1 fr.



Dose e frazionamenti: criteri

- Ottenere l'effetto antalgico senza produrre effetti collaterali di rilievo
- Interferire il meno possibile con la qualità di vita del paziente

Schemi più frequenti di RT frazionata

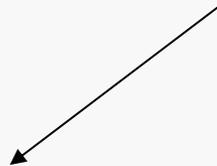
- 30 Gy in 10 frazioni in 2 settimane (3 Gy/fr)
- 36 Gy in 12 frazioni in 4 settimane (3 Gy/fr)
- 20 Gy in 5 frazioni in 1 settimana (4 Gy/fr)
- 18 Gy in 3 frazioni in 1e½ settimane (6 Gy/fr)
- 16 Gy in 2 frazioni in 2 settimane (8 Gy/fr)
- 8 Gy in 1 frazione ripetibile

RADIOTERAPIA PALLIATIVA

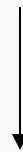
“Schemi di trattamento”

IPOFRAZIONAMENTO

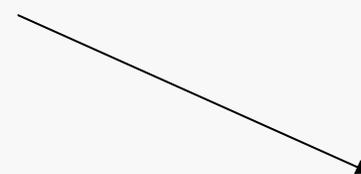
(↑ dose singola e ↓ n° complessivo delle frazioni totali)



*Migliore effetto citotossico
sulle cellule tumorali*



*Minore impegno
per il paziente*



*Riduzione dei tempi
di attesa per il trattamento*

RADIOTERAPIA PALLIATIVA

“Schemi di trattamento”

8Gy in unica seduta sono equivalenti a frazionamenti più prolungati

Ciò è dimostrato da **NOVE** studi randomizzati e da **DUE** Metanalisi

Frazionamento singolo: CRITICHE

8Gy vs Multifr.

1. Aumento dei tassi di reirradiazione (3 studi) 7.4 vs 21.5
Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol* 1999; 52: 111-121
Steenland E. *Radiother Oncol* 1999; 52: 101-109
Hartsell WF *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 798-804
2. Aumento delle fratture patologiche (1 studio) 4 vs 2
Steenland E. *Radiother Oncol* 1999; 52: 101-109
3. Diminuita remineralizzazione (1 studio)
Koswig S. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 500-508
4. Scarsa qualità degli studi (non doppio cieco, metodo di randomizzazione non adeguato, etc.)
Shakespeare TP. *Cancer* 103:1976–81, 2005

Short-Course Versus Split-Course Radiotherapy in Metastatic Spinal Cord Compression: Results of a Phase III, Randomized, Multicenter Trial

E. Maranzano

Radiation Oncology Centre, Terni, Italy

276 evaluable pts (2/'98 - 7/'02)

Short-course: **8 Gy x 2 (16 Gy in 2 fractions)**

VS.

Split-course: **5 Gy x 3; 3 Gy x 5 (30 Gy in 8 fractions)**

RADIOTERAPIA DELLA COMPRESSIONE MIDOLLARE
RISULTATI DELLO STUDIO 16 Gy vs. 30 Gy

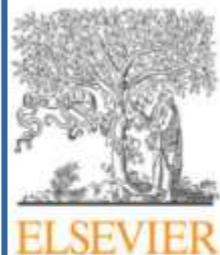
Nessuna differenza fra i 2 frazionamenti

Risposte:

- dolore 62-63%;
- capacità motoria 71-74%

✓ **Durata** mediana della risposta: 4 mesi

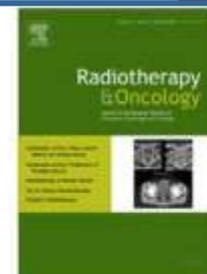
✓ **Sopravvivenza** mediana: 4.5 mesi



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Phase III randomised trial

8 Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: Results of a phase III randomized multicentre Italian trial

Ernesto Maranzano^{a,*}, Fabio Trippa^a, Michelina Casale^a, Sara Costantini^a, Marco Lupattelli^b, Rita Bellavita^b, Luigi Marafioti^c, Stefano Pergolizzi^d, Anna Santacaterina^d, Marcello Mignogna^e, Giovanni Silvano^f, Vincenzo Fusco^g

2009

Scelta del frazionamento in base alla **sopravvivenza attesa**

- < 3 mesi:

8 Gy x 1-2

- 3-6 mesi:

8 Gy x 1-2 ovvero 4 Gy x 5

- 6-12 mesi:

4 Gy x 5 ovvero 3 Gy x 10

Risultati

■ Difficile comparabilità dei risultati della letteratura

◆ Probabilità di risposta

- complessiva 75-80 %
- completa 30-50 %
 - totale abbandono degli analgesici
 - recupero della funzionalità

◆ Durata della risposta

- mediana 11-29 settimane
- 50-70% assenza di ricaduta sintomatica fino al decesso

Tempo di latenza

- Intervallo fra l'irradiazione e l'effetto
 - ◆ Effetto quasi immediato: occasionalmente
 - più frequente per dose / frazione elevata
 - ◆ 3 settimane: gran parte dei casi
 - ◆ > 4 settimane: tumori più radioresistenti

- Iniziale aumento del dolore
 - ◆ Dopo la 1-2 seduta
 - ◆ > per lesioni estese
 - ◆ > per dose/frazione elevata

Fattori condizionanti la risposta

Tumore primario: rilevante

- correlato alla radiosensibilità

Più responsivi

mammella>prostata>polmone

Meno responsivi

Rene, vescica

Le metastasi da tumore primario meno responsivo richiedono una dose più elevata e l'effetto ha una latenza più lunga

Fattori condizionanti la risposta

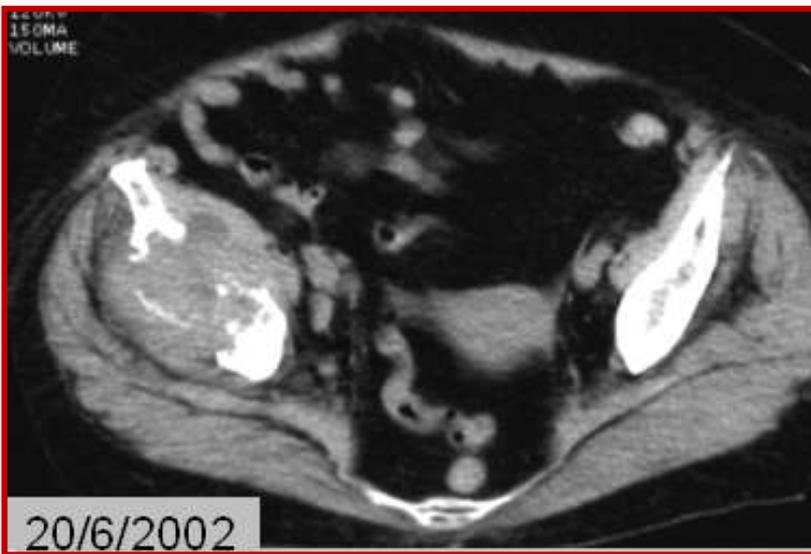
Aspetto radiologico: irrilevante

- Efficacia equivalente si ha sia sulle lesioni osteolitiche sia su quelle osteoaddensanti

Sede delle metastasi ossee:
moderatamente rilevante

- le metastasi pelviche hanno risposta più lenta

Progressiva ricalcificazione di mts osteolitica ala iliaca dx da Ca mammella



Radioterapia Metabolica: candidati al trattamento

- Pazienti con multiple metastasi scheletriche dolorose, ipercaptanti ad una recente (<1 mese) scintigrafia con bifosfonati, in trattamento con farmaci analgesici.**
- La comparsa di resistenza alla terapia analgesica “minore” è di per sé motivo valido per valutare l’indicazione alla TRM.**
- Il paziente in terapia con oppioidi, specie se a dosi crescenti, dovrebbe sempre essere valutato ai fini di una TRM.**

I candidati al trattamento

- **In linea teorica tutte le metastasi da tumori osteotropi possono avvalersi della TRM, specie se a prevalente attività osteoblastica (“addensanti”). Nella pratica i dati di maggior consistenza riguardano le neoplasie prostatiche in fase di ormono-resistenza e le neoplasie mammarie.**
- **Dati più aneddotici, generalmente favorevoli, si hanno per mts da NSCLC, ca renale a cellule chiare, ca del tratto gastroenterico, ca tiroideo non responsive al ^{131}I .**

Le controindicazioni relative

- Breve aspettativa di vita (<1 mese) per il tempo di latenza dell' effetto terapeutico
- Depressione midollare (plt <100.000/ml, neutrofili <2.500/ μ l)
- Insufficienza renale progressiva
- Frattura patologica (TRM solo in associazione a protesizzazione e/o RT esterna e solo in presenza di altri siti metastatici)
- CID, salvo possibile ruolo curativo del $^{153}\text{SmEDTMP}$ (Ruffion A et al, J Urol 2000)

Le controindicazioni relative

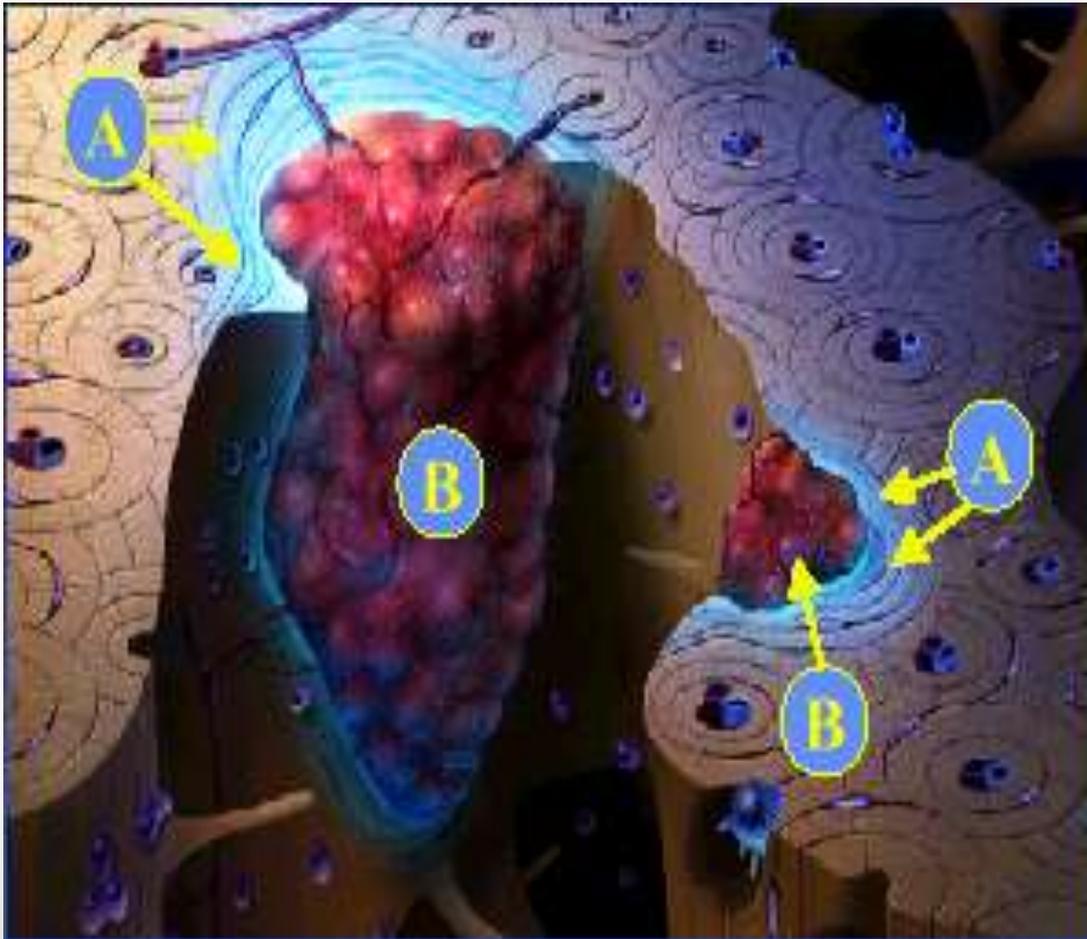
- **Compressione del midollo spinale (in atto o temuta) per il rischio di aggravamento o crollo vertebrale; TRM possibile solo in caso di intervento chirurgico di consolidamento e/o RT esterna, purché in presenza di altri focolai metastatici dolenti**
- **Previsione di dover instaurare intervento terapeutico potenzialmente mielotossico (chemioterapia, RT esterna a largo campo) nei successivi tre mesi, per la sommazione degli effetti mielotossici**

Le modalità di trattamento

Sulla base di queste premesse si determinano le attività comunemente impiegate.

Radiofarmaco	Dose/kg	Dose/70 kg	Dose massima ambulator.
^{89}Sr cloruro	1.5 MBq	105 MBq	150 MBq
^{153}Sm-EDTMP	37 MBq	2590 MBq	3000 MBq
^{186}Re-HEDP	18.5 MBq	1295 MBq	1300 MBq

Le premesse fisiopatologiche



Rappresentazione in forma schematica della captazione di Samario¹⁵³-EDTMP) in una nuova lamella ossea (A) formatasi nella immediata prossimità di un focolaio metastatico (B).

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 18, 2013

VOL. 369 NO. 3

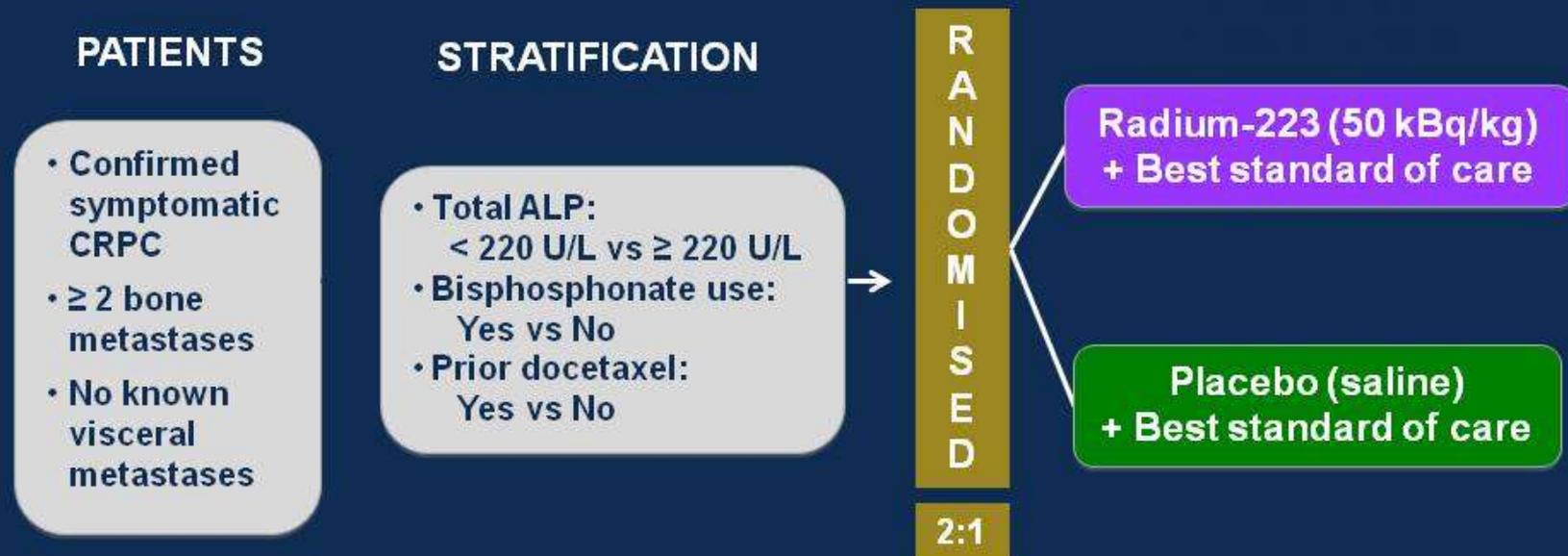
Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer

C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fossá, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzén, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, Ø.S. Bruland, and O. Sartor, for the ALSYMPCA Investigators*

CONCLUSIONS

In this study, which was terminated for efficacy at the prespecified interim analysis, radium-223 improved overall survival. (Funded by Algeta and Bayer HealthCare Pharmaceuticals; ALSYMPCA ClinicalTrials.gov number, NCT00699751.)

ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer) Phase III Study Design



Clinicaltrials.gov identifier: NCT00699751.

Parker et al. NEJM (2013)

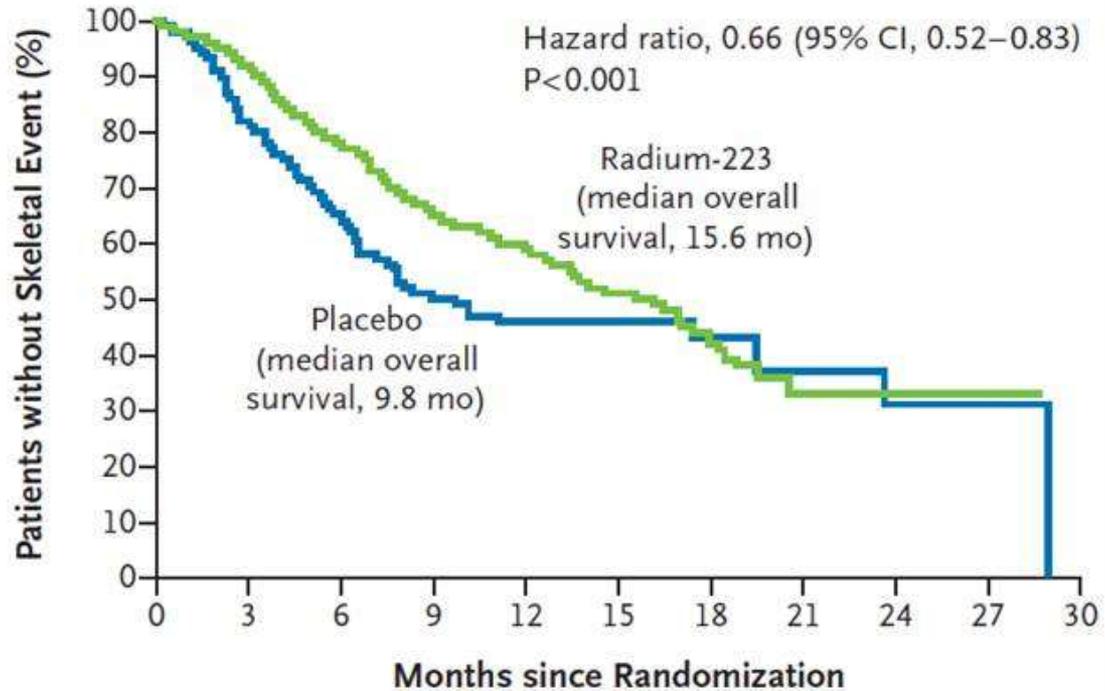
NB: anche + EBRT

PRESENTED AT:



ALSYMPCA Time to First Skeletal-Related Event

B Time to First Skeletal Event



No. at Risk

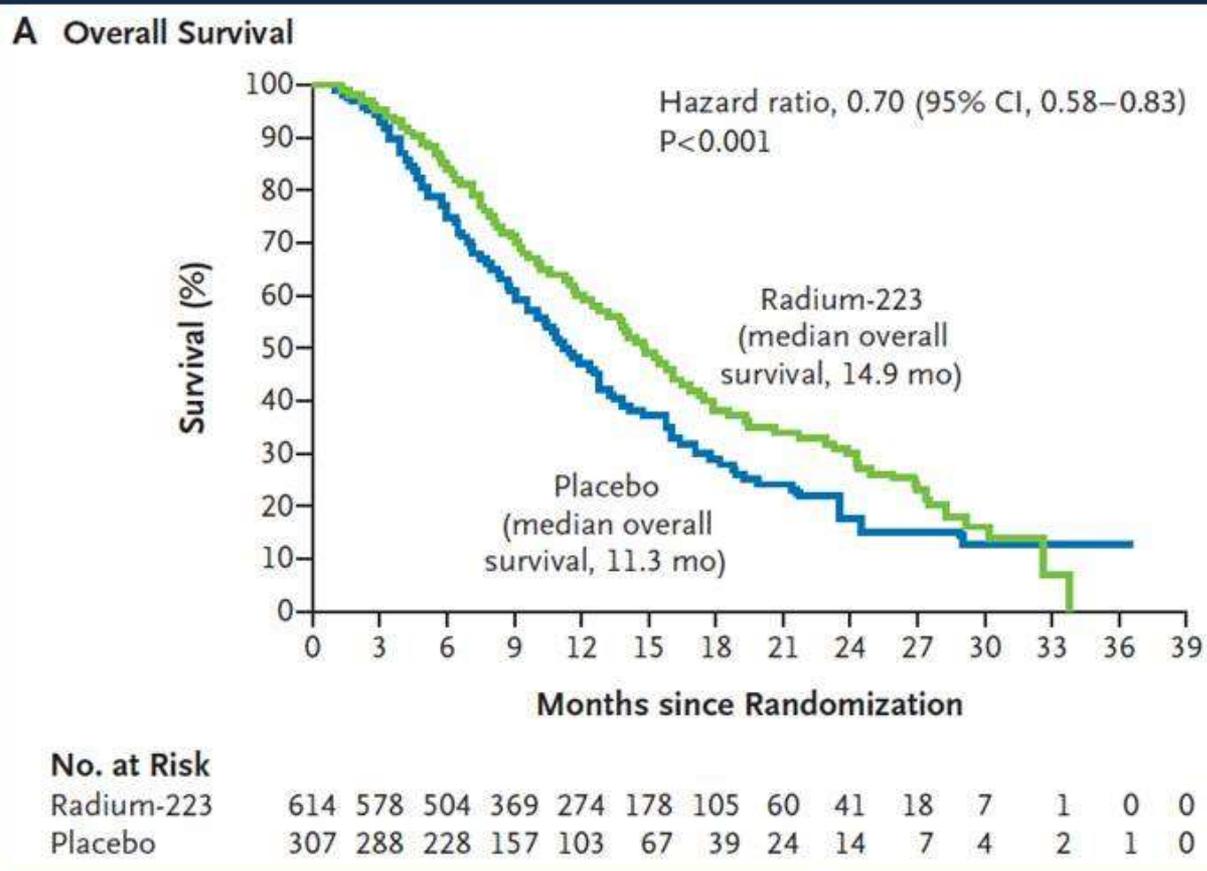
Radium-223	614	496	342	199	129	63	31	8	8	1	0
Placebo	307	211	117	56	36	20	9	7	4	1	0

Parker et al. NEJM (2013)

PRESENTED AT:

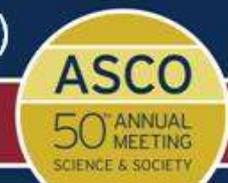


ALSYMPCA Overall Survival



Parker et al. NEJM (2013)

PRESENTED AT:



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

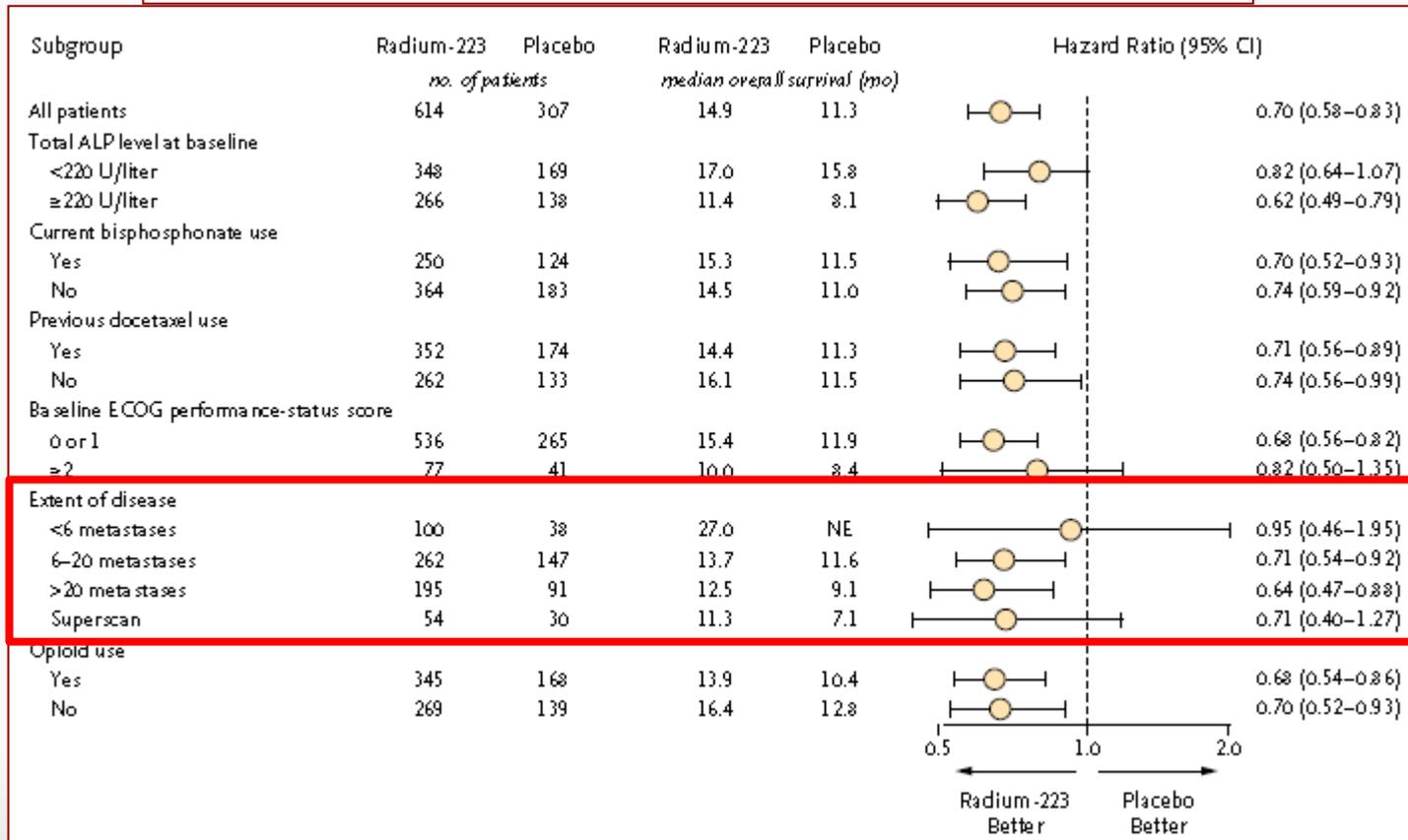
ESTABLISHED IN 1812

JULY 18, 2013

VOL. 360 NO. 3

Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer

C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.J. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fosså, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzén, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, Ø.S. Bruland, and O. Sartor, for the ALSYMPCA Investigators*



LA RADIOTERAPIA PALLIATIVA:

Conclusioni

Premettendo che, la medicina palliativa, deve essere una componente essenziale in un moderno dipartimento di cura delle neoplasie

Perché si realizzi una buona radioterapia palliativa sono indispensabili:

1. Competenza

2. Raccordo multidisciplinare (**fra oncologi clinici, Imaging, palliativisti e medici di base**)

3. Consenso informato (**coinvolgimento del malato e del care giver nella scelta dell' iter terapeutico**)

4. Alta tecnologia (**per metterla in atto quando serve**)

MULTIDISCIPLINARY



ONCOLOGIST



RADIOLOGIST



NURSES



PATIENT



SURGEON



RADIATION ONCOLOGIST

PATIENT BASED APPROACH

