TERAPIA DEL DOLORE: RUOLO DELLA RADIOTERAPIA

FILIPPO ALONGI

Direttore Unità Operativa Complessa Radioterapia Oncologica





DEFINIZIONE TERAPIA PALLIATIVA

- La <u>terapia palliativa</u> è stata definita dall'OMS come "la cura globale del paziente la cui malattia non risponde ai trattamenti a scopo curativo...questo include il controllo totale del dolore e degli altri sintomi....
- Lo scopo della cura palliativa è il "raggiungimento della migliore qualità di vita possibile per i pazienti e per i loro familiari"



DEFINIZIONE TERAPIA PALLIATIVA

- Gli effetti collaterali della terapia non devono essere peggiori dei disturbi provocati dalla malattia stessa.
- Scopo della terapia palliativa è di migliorare i sintomi senza attendersi un impatto sulla aspettativa di vita.

QUINDI...

Il trattamento ideale dovrebbe essere <u>il più</u>

<u>breve possibile, il più efficace possibile, con</u>

<u>effetti collaterali minimi</u>





OPZIONI TERAPEUTICHE DISPONIBILI

- La medicina palliativa si avvale di numerose modalità terapeutiche:
- 1. Radioterapia
- 2. Chemioterapia
- 3. Terapie farmacologiche
- 4. Terapie antalgiche invasive (blocco neurologico)



TERAPIA PALLIATIVA

Causale

"Applicazione di terapie oncologiche su pazienti in cui si ricerca la cura del sintomo"

Sintomatica

"Terapie antalgiche non causali volte a ridurre o abolire la percezione del sintomo"



DEFINIZIONE TERAPIA PALLIATIVA

• USA: 50% dei trattamenti RT è erogato con intento palliativo

J. Palliative Care 1995

• UE: 2/3 dei pz con cancro riceve RT, 1/3 con intento curativo, 2/3 con intento palliativo

Christer Lindholm et al Acta Oncologica Vol. 42, 2003

• ITALIA: "La radioterapia palliativa viene impiegata in un'alta percentuale di malati oncologici: dal 30 al 50% a seconda delle varie Istituzioni"

AIRO, GRUPPO TERAPIA PALLIATIVA, 2007



INDICAZIONI RT

Palliative Radiotherapy—New Approaches

Birgitt van Oorschot,^a Dirk Rades,^b Wolfgang Schulze,^c Gabriele Beckmann,^d and Petra Feyer^e

PRINCIPALI:

- Metastasi ossee
- Metastasi cerebrali
- Sindromi da ostruzione/compressione
- Compressione midollare



INDICAZIONI RT

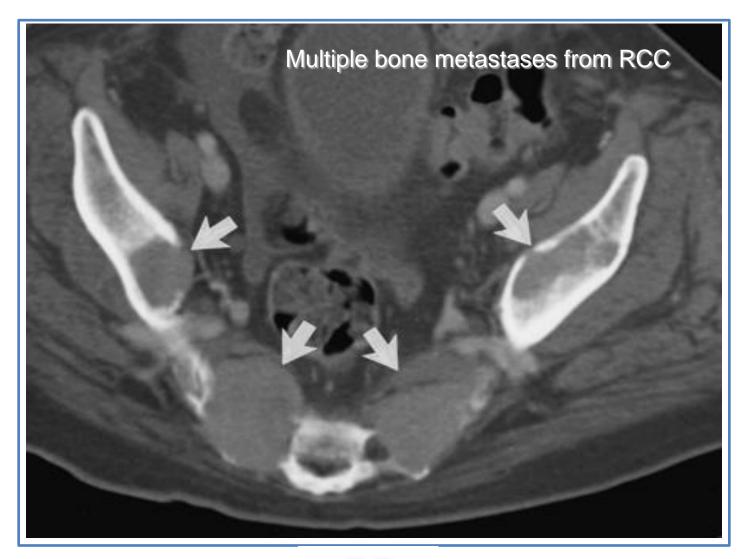
Palliative Radiotherapy—New Approaches

Birgitt van Oorschot,^a Dirk Rades,^b Wolfgang Schulze,^c Gabriele Beckmann,^d and Petra Feyer^e

PRINCIPALI:

- Metastasi ossee
- Metastasi cerebrali
- Sindromi da ostruzione/compressione
- Compressione midollare

BONE METASTASES







METASTASI OSSEE: RAZIONALE RT

- Il dolore da metastasi ossee è responsabile di circa il 50% dei casi di dolore neoplastico.
- I meccanismi che mediano l'effetto antalgico della radioterapia non sono del tutto noti.
- Probabile effetto citocida → < compressione/infiltrazione → < citochine sui recettori del dolore
- Verosimile effetto bersaglio su metabolismo osteoclasti aggiuntivo: nel 25% risposta in 24-48h dopo l'inizio della RT, anche senza riduzione della massa(effetto delle radiazioni su osteoclasti e sistema RANK-RANKL)



METASTASI OSSEE & RT

Palliative Radiotherapy—New Approaches

Birgitt van Oorschot,^a Dirk Rades,^b Wolfgang Schulze,^c Gabriele Beckmann,^d and Petra Feyer^e

- ".. In up to 70% to 80% of patients, significant pain relief can be achieved. This pain relief results in both an improved quality of life and a significant reduction of pain medication.."
- Complete Response in 30-50% of cases (oppioids interruption)



METASTASI OSSEE: EFFETTO ANTALGICO

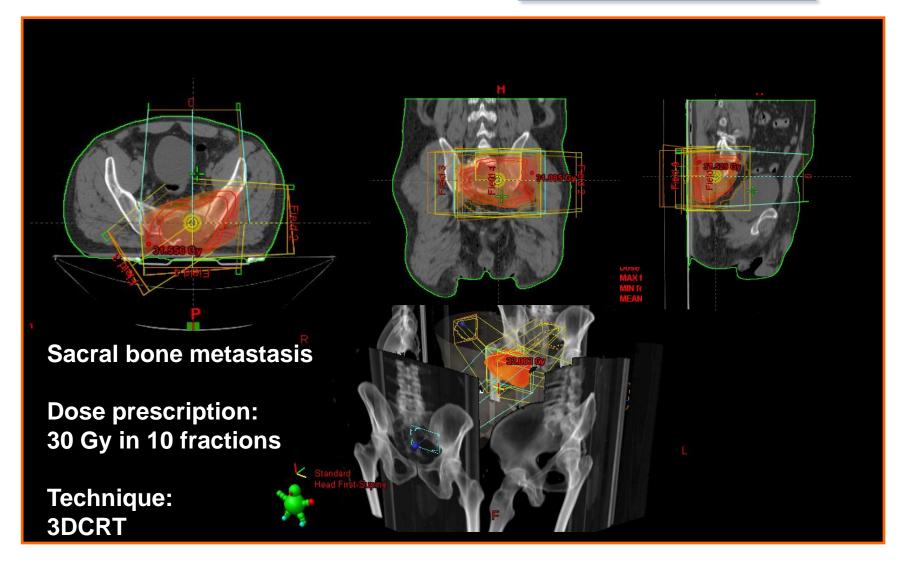
- Riposta antalgica fino all'85%, completa nel 30%.
- Talora "Pain Flair" durante RT da edema radioindotto, di solito remissione del fenomeno in quasi tutti casi.
- Effetto Antalgico garantito storicamente con dosi relativamente basse di RX empiricamente/utilitaristicamente scelte tra:
- √ 30 Gy in 10 sedute
- ✓ 20 Gy in 5
- √ 8Gy seduta unica.

METASTASI OSSEE: QUALE SCHEMA?

Tab.1 Randomized Trials comparing multiple fraction treatments for palliation of bone metastases

	N° of Pz	Dose	Complete Response	Overall	Dath Evactures (0/1)	
Study	(Nº Eval.)	(Gy/fractons)	(%)	Response	Path Fractures(%)	
Tong et al,1982, USA	266 (146)	20/5	53	82	4	
(solitary treatment site)		40/15	61	85	18	
(multiple site)	750 (613)	15/5	49	87	5	
		20/5	56	85	7	
		25/5	49	83	9	
		30/10	57	78	8	
Hirokawa et al., 1988,	128	25/5	NA	75	NA	
Japan		30/10		75		
Rasmusson et al.,	217 (127)	15/3	NA	69	NA	
1995, Danmark		30/10		66		
Niewald et al,. 1996,	100	20/5	33	77	8	
Germany		30/10	31	86	13	

PALLIATIVE/SYMPHTOMATIC BONE RADIOTHERAPY







METASTASI OSSEE: QUALE SCHEMA?

TABLE 1 Prospective Randomized Trials That Included Single-fraction Radiation for Painful Bony Metastasis

Reference	no. of patients	Primary tumor site	Dose, Gy	Fractions	Response, %	Significance	Retreatment rate,%
Price et al, 1986 ⁷	288	Any	8	1	45	NS	11
		•	30	10	28		3
Cole, 1989 ⁸	29	Any	8	1	90	NS	25
		•	24	6	86		0
Hoskin et al, 19929	270	Any	4	1	44	P < .001	20
			8	1	69		9
Gaze et al, 1997 ¹⁰	265	Any	10	1	81	NS	
			22.5	5	89		
Nielsen et al, 1998 ¹¹	241	Any	8	1	62	NS	21
			20	4	71		12
Jeremic et al, 1998 ¹²	327	Any	4	1	59		
			6	1	73	P = .025	
			8	1	78	P = .0019	
Steenland et al, 1999 ¹³	1171	Any	8	1	72	NS	25
			24	6	69		7
Yarnold, 1999 ¹⁴	765	Any	8	1	72	NS	23
			20	5	68		10
Kirkbride et al, 2000 ¹⁵	398	Any	8	1	51	NS	
			20	5	48		
Hartsell et al, 2005 ¹⁶	949	Breast or prostate	8	1	65	NS	18
			30	10	66	l	9
Roos et al, 200517	272	Any (neuropathic)	8	1	53	NS	24
			20	5	61		29

Gy indicates grays; NS, not significant.



METASTASI OSSEE: SINGOLA FRAZIONE?

Tabella.2 Randomized Trials of Single versus Multiple Fractions: Results

Study	N° of Pz (N° Eval.)	Dose (Gy/fractons)	Median Survival (mo)	Complete Response	Overall Response	Retreat Rate (%)	Path Fractures(%)	Toxicity
Gaze et al., 1997 UK (9)	265	10/1 vs 22.5/5	NA	37 47	81 76	NA	NA	21% p=NS 26% emesis
Nielsen et al., 1998, Denmark (10)	241 (239)	8/1 vs 20/5	NA	15 15	73 76	21 12	NA	No difference
Steenland et al., 1999, Netherlands (11)	1171 (1073)	8/1 vs 20/5	7	37 33	72 69	25 7	4 2	No difference
Bone Pain Working Party, 1999, UK/New Zeland (12)	765(681)	8/1 vs 20/5	NA	57 58	78 78	23 10	2 <1	No difference
Koswing & Budach, 1999, Germany (18)	107	8/1 vs 30/10	NA	33 31	81 78	NA	NA	NA
Kirkbride et al, 2000, Canada (19)	398 (287)	8/1 vs 20/5	NA	22 29	51 48	NA	NA	NA
Hartsell et al.,2005 USA/Canada (13)	949 (898)	8/1 vs 30/10	9.1 9.3	15 18	65 66	18 9	5 4	10% G 2- 4 17% p=.002
Kaasa et al.,2006 Norway/Sweden (14)	376	8/1 vs 30/10	9.6 7.9	NA	No difference	16 4	4 11	NA
Arnalot et al., 2008 Spain (68)	160	8/1 vs 30/10	NA	13 11	75 86	28 2	NA	No difference
Kaasa et al., 2009 Norway/Sweden (69)	(198)180	8/1 vs 30/10	NA	NA	NA	27 9	4 5	NA

NA, not available

NS, not statistically significant.



METASTASI OSSEE: SINGOLA FRAZIONE?

Da una recente metanalisi che ha valutato ulteriori 5 studi randomizzati rispetto a quelli precedenti citati si evince che non c'è differenza statisticamente significativa nella risposta antalgica tra le due modalità di frazionamento. (Livello di Evidenza SIGN 1++).

E. Chow, L. Zeng, N. Salvo Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases Clinical Oncology 24 (2012) 112e124

Comunque...

nella pratica clinica molti Radioterapisti Oncologi Italiani, Europei e Americani continuano ad adottare l'ipofrazionamento (3-30 Gy, 4 – 20 Gy) piuttosto che la dose unica di 8 Gy.

Questo atteggiamento può trovare una spiegazione nel fatto che in genere gli studi randomizzati di fase III a favore del frazionamento unico non sono considerati definitivi perché non "doppio-cieco" e perché privi di una valutazione della qualità di vita.



METASASI OSSEE:

DECISIONE IN BASE A PROGNOSI E INTENTO

Dosage	Prognosis and Indications	Duration of Therapy	Response Rate
1 x 8 Gy	Prognosis: life expectancy <3 mo —painful uncomplicated bone metastases	1 d	60%–90%
2 x 7.5 Gy	Prognosis: life expectancy only a few weeks —bronchogenic carcinoma with bronchial occlusion/compression	T WK	30%-90%
4-6 x 0.5-1 Gy	Inhibition of inflammation	1 wk	70%–90%
5 x 3–4 Gy	Prognosis: life expectancy <3–6 mo —bone metastases affecting soft tissue —metastatic bronchogenic carcinoma with imminent	1 wk	60%–90%
	bronchial occlusion / bleeding, —ulcerated or painful metastases in soft tissue —multiple brain metastases, poor general condition and uncontrolled extracranial tumor		
10 x 3 Gy	Prognosis: life expectancy <1 year —bone metastases with the aim of recalcification	2 wks	60%–90%
13–15 x 3 Gy	 —advanced bronchogenic carcinoma —multiple brain metastases, Karnofsky index >70 % Prognosis: life expectancy not very much longer than 1 year —bone metastases without any further tumor manifestations 	3 wks	60%–90%
20–30 x 2 Gy	 —advanced bronchogenic carcinoma, reasonable general condition, comorbidities Prognosis: life expectancy >1 year —advanced bronchogenic carcinoma stage III and good general condition (possibly also in the form of palliative radiochemotherpy) 	4–6 wks	60%–90%
20-30 x 2-3 Gy IMRT	Patients in sufficient general condition with advanced tumors, re-irradiation, Patients in good general condition with, eg, isolated paraspinal metastases, isolated vertebral metastases affecting intraspinal areas	5–6 wks	65%–90%
1–3 x 12–26 Gy stereotaxy	Patients in good general condition with individual/ few solitary or singular brain metastases Individual/few solitary lung or liver metastases	max. 1 wk	70%–90%



METASTASI OSSEE: IN PALLIAZIONE PURA?

"....**Shorter courses** exemplify common sense end-of-life care, especially because most patients who are treated for symptom palliation will not survive to face the increased risk of long-term side effects associated with hypofractionated regimens."

"....for patients with a limited lifespan or poor performance status, the **single fraction** treatment should provide palliation as effectively as a longer course, higher dose, less convenient, multiple-fraction regimen."

Calabria METASTASI OSSEE: QUALE FRAZIONAMENTO?

LINEE GUIDA TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE



- Se invece:
- ✓ Istologia favorevole,
- ✓ primitivo controllato,
- ✓ prognosi > 6 mesi,

rimane preferibile il trattamento frazionato più protratto in 5/10 sedute

Velleità non solo sintomatiche palliative ma anche di controllo locale?..Dosi ablative e tecniche focali



METASTASI OSSEE: SOLO PALLIAZIONE?

OLIGOMETASTASI (Metastasi precoce)

CONTROLLO LOCALE

Dosi elevate ablative ALTA conformazione DOSE

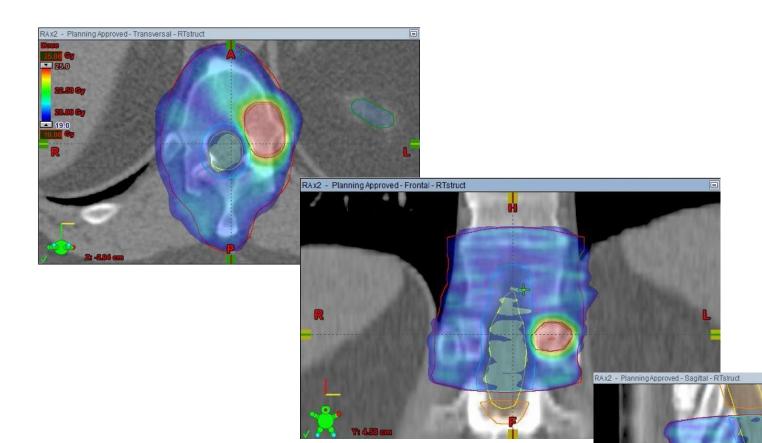
CONTROLLO SINTOMO (Qualità di vita)

PLURIMETASTATICO

IPOFRAZIONATO

RT su D11-D12



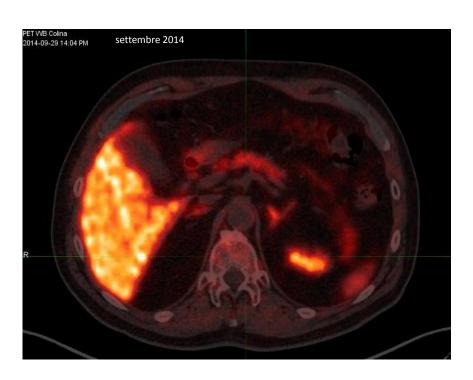


Dosi: 25 Gy su D11-D12 in 5 frazioni30 Gy sulla lesione con Boost Simultaneo



PET-colina pre-RT

PET-colina post-RT



PSA: 2.52 ng/ml Dolore VAS 5

PSA: 1.49 ng/ml Dolore VAS 1



METASTASI OSSEE: COMBINAZIONE CON FARMACI?

- Solo pochi studi hanno valutato il beneficio antalgico di una combinazione tra RT e Bifosfonati (Livello di Evidenza SIGN 3)
- 1) RT 36-40 Gy + bifosfonati: pazienti con mts osteolitiche da diversi primitivi: *riduzione del dolore scala VAS da 8 a 1 dopo 8 settimane. Anche ri-calcificazione ossea nel 70%*

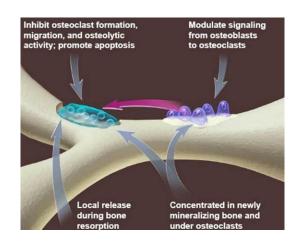
Micke O. Combination of Ibandronate and radiotherapy in metastatic bone disease-result of a randomized study. J Clin Oncol 2003, 22 (Suppl) 759.

2) RT 30 Gy + bifosfonati: dopo 3 mesi VAS da 6.3 A 0.8



METASTASI OSSEE: RAZIONALE DELLA COMBINAZIONE

- L'interazione tra radioterapia e bifosfonati, si esplicherebbe attraverso un effetto additivo/ super-additivo e di cooperazione spaziale
- ✓ L'effetto additivo/superadditivo è dovuto all'azione non selettiva RT con danno sulle cellule tumorali e osteoclastiche a livello loco-regionale, a cui si aggiunge l'azione "selettiva" sull'attività degli osteoclasti espletata dai bifosfonati, con conseguente inibizione del riassorbimento osseo, stimolazione del processo di ricalcificazione e controllo del dolore.
- ✓ Cooperazione spaziale: RT Locale, bifosfonati sistemici
- ✓ Studi in vitro hanno inoltre dimostrato un'azione antitumorale (non chiara) di tipo sinergico e non semplicemente additiva della radioterapia e dell'acido zoledronico su cellule di carcinoma mammario, prostatico e su cellule di mieloma(radiosensibilizzazione tramite disattivazione di RAS?)





METASTASI OSSEE:

COMBINAZIONE CON FARMACI?

LINEE GUIDA TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE



In generale la radioterapia non determina tossicità severe e, inoltre, gli effetti collaterali dei bifosfonati, rappresentati da astenia, mialgie, febbre e disturbi gastroenterici, sono in genere di lieve entità, che non si sovrappongono a quelli della radioterapia stessa.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Allo stato attuale delle conoscenze, la combinazione di radioterapia e bisfosfonati in pazienti con metastasi ossee sembra prolungare la sopravvivenza libera da eventi scheletrici e la durata della risposta al dolore rispetto alla sola radioterapia.	Positiva debole



INDICAZIONI RT

Palliative Radiotherapy—New Approaches

Birgitt van Oorschot,^a Dirk Rades,^b Wolfgang Schulze,^c Gabriele Beckmann,^d and Petra Feyer^e

PRINCIPALI:

- Metastasi ossee
- Metastasi cerebrali
- Sindromi da ostruzione/compressione
- Compressione midollare



COMPRESSIONE MIDOLLARE

Palliative Radiotherapy—New Approaches

Birgitt van Oorschot,^a Dirk Rades,^b Wolfgang Schulze,^c Gabriele Beckmann,^d and Petra Feyer^e

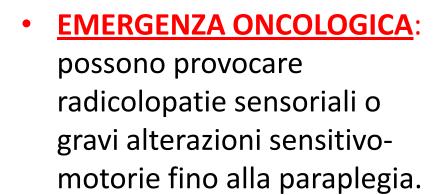
PRINCIPALI:

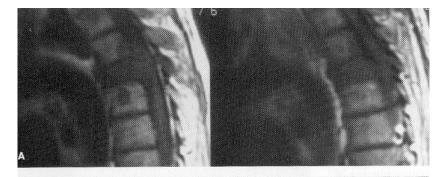
- Metastasi ossee
- Metastasi cerebrali
- Sindromi da ostruzione/compressione
- Compressione midollare

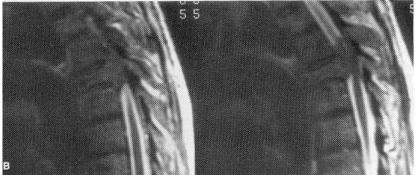


COMPRESSIONE MIDOLLARE

 Incidenza in aumento per il prolungamento della sopravvivenza dovuto all' utilizzo di terapie sistemiche.









COMPRESSIONE MIDOLLARE

SINTOMATOLOGIA:

- Dolore che può precedere gli altri sintomi (back pain)
- Ipostenia
- Deficit Sensoriale

TERAPIA: terapia Cortisonica, Radioterapia, chirurgia decompressiva

RADIOTERAPIA

- Trattamenti RT più brevi ("short-course") con la somministrazione di dosi singole più elevate sono fortemente consigliati
- Le analisi dei dati della letteratura hanno mostrato la pari efficacia terapeutica nel controllo del dolore degli ipofrazionamenti rispetto a quelli convenzionali.

[.] Rades D, Kukas JA, Veniga T, et al: Evaluation of five schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. J Clin Oncol 2005; 23: 3366-3375.

Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, et al: Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression. Results of a phase III, randomized, multicenter trial. J Clin Oncol 2005; 23: 3358-3365.

Maranzano E., Trippa F., Casale M., et al: Single-dose (8 Gy) versus short-course (8 Gy x 2) radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicentre trial. Radiother Oncol 2009; 93:174-179.

Maranzano E, Latini P, Perrucci E, et al. Short-course radiotherapy (8 Gy x 2) in metastatic spinal cord compression: an effective and feasible treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 1037-1044.



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology





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

a Radiotherapy Centre, "S. Maria" Hospital, Temi, Italy

b Radiotherapy Centre, University Hospital, Perugia, Italy

c Radiotherapy Centre, "Mariano Santo" Hospital, Cosenza, Italy

^d Radiotherapy Centre, "S. Vincenzo" Hospital, Taormina (ME), Italy

e Radiotherapy Centre, "Campo di Marte" Hospital, Lucca, Italy

f Radiotherapy Centre, "S.G. Moscati" Hospital, Taranto, Italy

⁸ Radiotherapy Centre, C.R.O.R. - I.R.C.C.S., Rionero in Vulture (PZ), Italy



COSTI DELLA RADIOTERAPIA PALLIATIVA

Original Article



Cost variations in ambulatory and home-based palliative care

Palliative Medicine
24(5) 523–532
© The Author(s) 2010
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269216310364877
pmj.sagepub.com



Denise N Guerriere Department of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada Brandon Zagorski BMZ Analytics, Toronto, Ontario, Canada

Konrad Fassbender Alberta Cancer Board Palliative Care Research Initiative, Edmonton, Alberta, Canada; Division of Palliative Care Medicine, Department of Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

Lisa Masucci Department of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Lawrence Librach Temmy Latner Centre for Palliative Care, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada

Peter C Coyte Department of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Publicly financed	Total number of visits	Duration of visit (hours)	Total summative cost
Ambulatory			
Hospital admission	24		\$146,808
Radiation	102		\$30,768
Oncology clinic visit	116		\$26,634
Emergency room visit	39		\$15,749
Oncologist	129		\$11,718
CAT/CT scan	32		\$6,760
Physician specialist	87		\$6,204
Other	39		\$5,579
MRI	13		\$5,170
Blood work	191		\$3,950
Blood transfusion	53		\$3,597
Family physician visit	87		\$3,404
Ultrasound	27		\$1,899
Dentist	10		\$1,784
X-ray	34		\$1,466
Bone scintigraphy	11		\$1,515
Pre-operation clinic	2		\$449
EKG/echocardiogram	6		\$409
Nurse	4		\$321
Physiotherapist	1		\$62

Publicly financed	Total number of visits	Duration of visit (hours)	Total summative cost
Home-based			_
Personal support worker	N/A*	42,103	\$1,425,462
Nurse	4312	2736	\$293,289
Palliative care physician	662		\$60,592
Physiotherapist	83	57	\$11,711
Family physician	57	39	\$6,315
Dietitian	60	29	\$5,497
Occupational therapist	29	15	\$3,703
Social worker	19	16	\$2,617
Lab technician	83	_	\$2,535
Case coordinator	43	45	\$1,605
Respiratory therapist	4	3	\$105



RADIOTERAPIA E HOSPICE

VOLUME 22 · NUMBER 17 · SEPTEMBER 1 2004

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Survey on Use of Palliative Radiotherapy in Hospice Care

Stephen Lutz, Carol Spence, Edward Chow, Nora Janjan, and Stephen Connor

- •Dei trattamenti palliativi erogati in hospice volti a ridurre il disagio della malattia e al miglioramento della qualità della vita, la radioterapia è sicuramente il meno utilizzato per i pazienti terminali (aspettativa di vita < 6 mesi).
- •Solo il 3% dei pazienti dell'hospice ha ricevuto RT nel 2002



RADIOTERAPIA E HOSPICE



- American Society for therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) e National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO)
- Questionario di 19 punti per investigare conoscenze e convinzioni del personale dell'hospice su uso di RT nei pazienti oncologici
- •Effettivo **bisogno** di RT in hospice
- •Fattori che ne possono limitare l'uso
- •Aree di collaborazione futura tra radioterapisti ed équipe dell'hospice (educazione, ricerca, cura)



AIRO: gruppo di studio Cure Palliative e Terapie di Supporto

 Verbale 2011: .. indagare circa la conoscenza dei radioterapisti italiani del nuovo decreto legislativo del Marzo 2010 in materia di "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore" (legge nazionale n°38 del 15/3/2010) e di come i differenti centri italiani si stiano adeguando alla nuova normativa.



FUTURO ALL'ORIZZONTE

Team Multidisciplinare e Multiprofessionale

 "Percorso Palliativo" Individuale (che includa la Radioterapia!)

 Medicina Palliativa come parte integrante del Core Curriculum specialistico

Seminars in Oncology, Vol 38, No 3, pp 443-449, June 2011

Kaasa et al. Lancet Oncol Vol 12: 925-927, 2011



GRAZIE!