

---

# ***TERAPIA DELLE METASTASI OSSEE: RUOLO DELLA RADIOTERAPIA***

---

**SERGIO FERSINO**

Radioterapia Oncologica



Ospedale  
Sacro Cuore - Don Calabria  
Negrar (Verona)



# DEFINIZIONE TERAPIA PALLIATIVA

---

- La terapia palliativa 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 ”**



## OPZIONI TERAPEUTICHE DISPONIBILI

---

- La medicina palliativa si avvale di numerose modalità terapeutiche:
  - **Radioterapia**
  - Chirurgia
  - Chemioterapia
  - Terapie farmacologiche
  - Terapie antalgiche invasive (blocco neurologico)



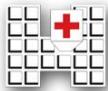
# DEFINIZIONE TERAPIA PALLIATIVA

- 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 **il più breve possibile, il più efficace possibile, con effetti collaterali minimi**





## 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,<sup>a</sup> Dirk Rades,<sup>b</sup> Wolfgang Schulze,<sup>c</sup> Gabriele Beckmann,<sup>d</sup> and Petra Feyer<sup>e</sup>*

### PRINCIPALI :

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



# INDICAZIONI RT

## Palliative Radiotherapy—New Approaches

*Birgitt van Oorschot,<sup>a</sup> Dirk Rades,<sup>b</sup> Wolfgang Schulze,<sup>c</sup> Gabriele Beckmann,<sup>d</sup> and Petra Feyer<sup>e</sup>*

### PRINCIPALI :

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



Ospedale  
Sacro Cuore - Don Calabria  
Negrar (Verona)

# RADIOTERAPIA DELLE METASTASI OSSEE: OBIETTIVI

---

- Azione antalgica

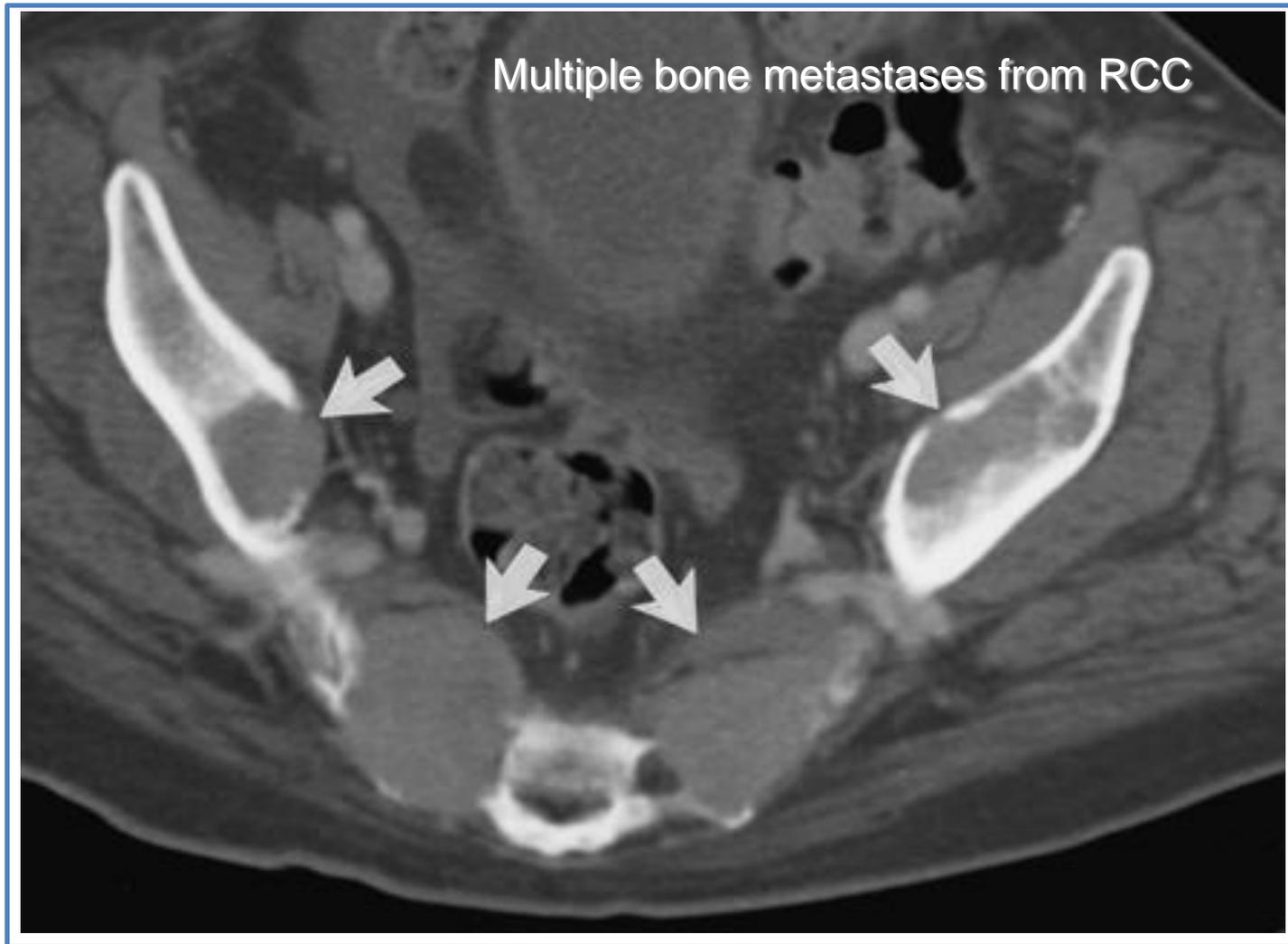
- Azione ri-mineralizzante



- Dare sollievo dal dolore
- Migliorare la qualità di vita
- Prevenire gli eventi scheletrici
- Ridurre al minimo l'invalidità
- Migliorare la funzionalità



## BONE METASTASES

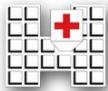




# METASTASI OSSEE: RAZIONALE RT

---

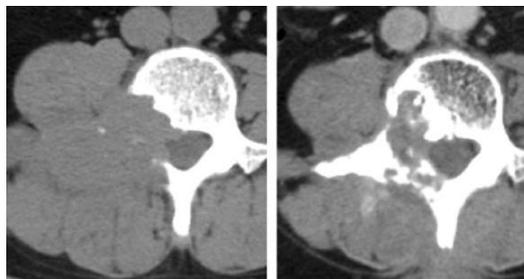
- Il dolore da metastasi ossee è responsabile di circa il 50% dei casi di dolore neoplastico.
- I meccanismi che mediano l'effetto antalgico della radioterapia non sono del tutto noti.
- **Probabile effetto citocida** → < compressione/infiltrazione → < citochine sui recettori del dolore



Ospedale  
Sacro Cuore - Don Calabria  
Negrar (Verona)

# RADIOTERAPIA NELLE METASTASI OSSEE: MECCANISMO D'AZIONE

---



## SHRINKAGE OF TUMOR BULK:

La rimozione delle cellule tumorali dall'osso consente la riparazione osteoblastica e il ripristino dell'integrità dell'osso danneggiato....



# RADIOTERAPIA NELLE METASTASI OSSEE: MECCANISMO D'AZIONE

Alcuni fattori suggeriscono che lo shrinkage tumorale non è in grado di spiegare da solo la risposta antalgica, perchè:

- Risposta precoce (25% in 24-48h)
- Assenza di una relazione dose-risposta (frazionamento singolo vs multiplo)
- Assenza di una chiara correlazione con il tumore primitivo





# METASTASI OSSEE & RT

## Palliative Radiotherapy—New Approaches

*Birgitt van Oorschot,<sup>a</sup> Dirk Rades,<sup>b</sup> Wolfgang Schulze,<sup>c</sup> Gabriele Beckmann,<sup>d</sup> and Petra Feyer<sup>e</sup>*

- “.. 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 (opioids interruption)



## METASTASI OSSEE: EFFETTO ANTALGICO

---

- Risposta 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 sedute
  - ✓ 8Gy seduta unica.

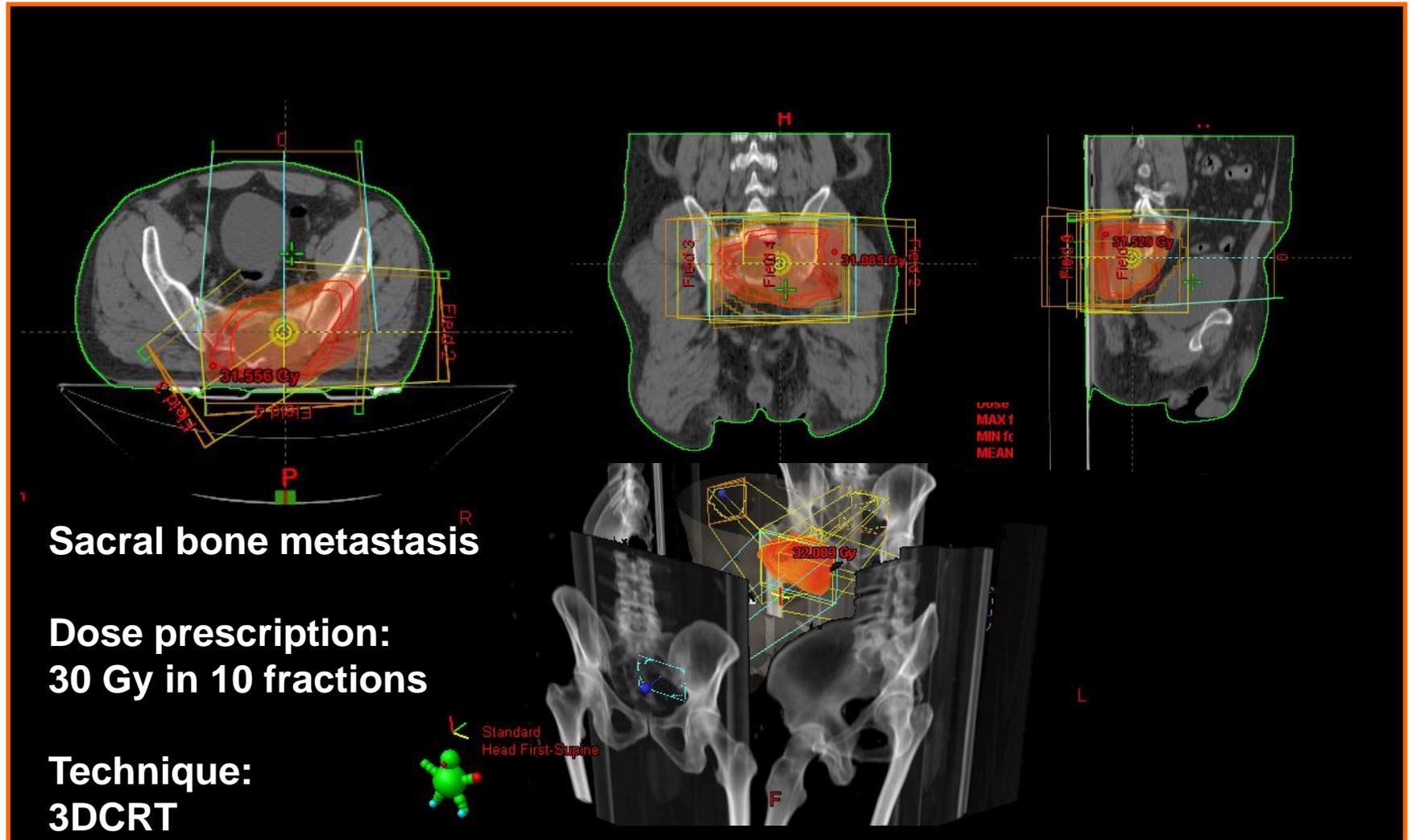


# METASTASI OSSEE: QUALE SCHEMA?

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

Study	N° of Pz (N° Eval.)	Dose (Gy/fractions)	Complete Response (%)	Overall Response	Path Fractures(%)
<b>Tong et al,1982, USA</b> (solitary treatment site)	266 (146)	20/5	53	82	4
		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
<b>Hirokawa et al., 1988,</b> <b>Japan</b>	128	25/5	NA	75	NA
		30/10		75	
<b>Rasmusson et al.,</b> <b>1995, Danmark</b>	217 (127)	15/3	NA	69	NA
		30/10		66	
<b>Niewald et al., 1996,</b> <b>Germany</b>	100	20/5	33	77	8
		30/10	31	86	13

# PALLIATIVE/SYMPHTOMATIC BONE RADIOTHERAPY



The image displays a 3DCRT treatment plan for a sacral bone metastasis. It includes axial, coronal, and sagittal CT scans with overlaid target volumes (red) and treatment fields (yellow/green). The target volume is labeled with a dose of 31.558 Gy. The treatment fields are labeled Field 1, Field 2, Field 3, and Field 4. A legend indicates the color coding for dose distribution: MAX 1 (red), MIN 1c (green), and MEAN (yellow). A 3D reconstruction of the pelvis shows the target volume and treatment fields in a different view, with a dose of 32.089 Gy. A small 3D figure of a person is labeled 'Standard Head First-Supine'.

**Sacral bone metastasis**

**Dose prescription:  
30 Gy in 10 fractions**

**Technique:  
3DCRT**

Standard Head First-Supine

MAX 1  
MIN 1c  
MEAN





# 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 <sup>7</sup>	288	Any	8	1	45	NS	11
			30	10	28		3
Cole, 1989 <sup>8</sup>	29	Any	8	1	90	NS	25
			24	6	86		0
Hoskin et al, 1992 <sup>9</sup>	270	Any	4	1	44	$P < .001$	20
			8	1	69		9
Gaze et al, 1997 <sup>10</sup>	265	Any	10	1	81	NS	
			22.5	5	89		
Nielsen et al, 1998 <sup>11</sup>	241	Any	8	1	62	NS	21
			20	4	71		12
Jeremic et al, 1998 <sup>12</sup>	327	Any	4	1	59	$P = .025$	
			6	1	73		
Steenland et al, 1999 <sup>13</sup>	1171	Any	8	1	78	$P = .0019$	
			8	1	72		NS
Yarnold, 1999 <sup>14</sup>	765	Any	24	6	69	NS	7
			8	1	72		NS
Kirkbride et al, 2000 <sup>15</sup>	398	Any	20	5	68	NS	10
			8	1	51		NS
Hartsell et al, 2005 <sup>16</sup>	949	Breast or prostate	20	5	48	NS	
			8	1	65		NS
Roos et al, 2005 <sup>17</sup>	272	Any (neuropathic)	30	10	66	NS	9
			8	1	53		NS
			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 Zealand (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.



Ospedale  
Sacro Cuore - Don Calabria  
Negrar (Verona)

## 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

## QUINDI QUALE SCHEDULA SCEGLIERE?



## 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	1 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 bronchial occlusion / bleeding, —ulcerated or painful metastases in soft tissue —multiple brain metastases, poor general condition and uncontrolled extracranial tumor manifestations	1 wk	60%–90%
10 x 3 Gy	Prognosis: life expectancy <1 year —bone metastases with the aim of recalcification —advanced bronchogenic carcinoma —multiple brain metastases, Karnofsky index >70 %	2 wks	60%–90%
13–15 x 3 Gy	Prognosis: life expectancy not very much longer than 1 year —bone metastases without any further tumor manifestations —advanced bronchogenic carcinoma, reasonable general condition, comorbidities	3 wks	60%–90%
20–30 x 2 Gy	Prognosis: life expectancy >1 year —advanced bronchogenic carcinoma stage III and good general condition (possibly also in the form of palliative radiochemotherapy)	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%



Ospedale  
Sacro Cuore - Don Calabria  
Negrar (Verona)

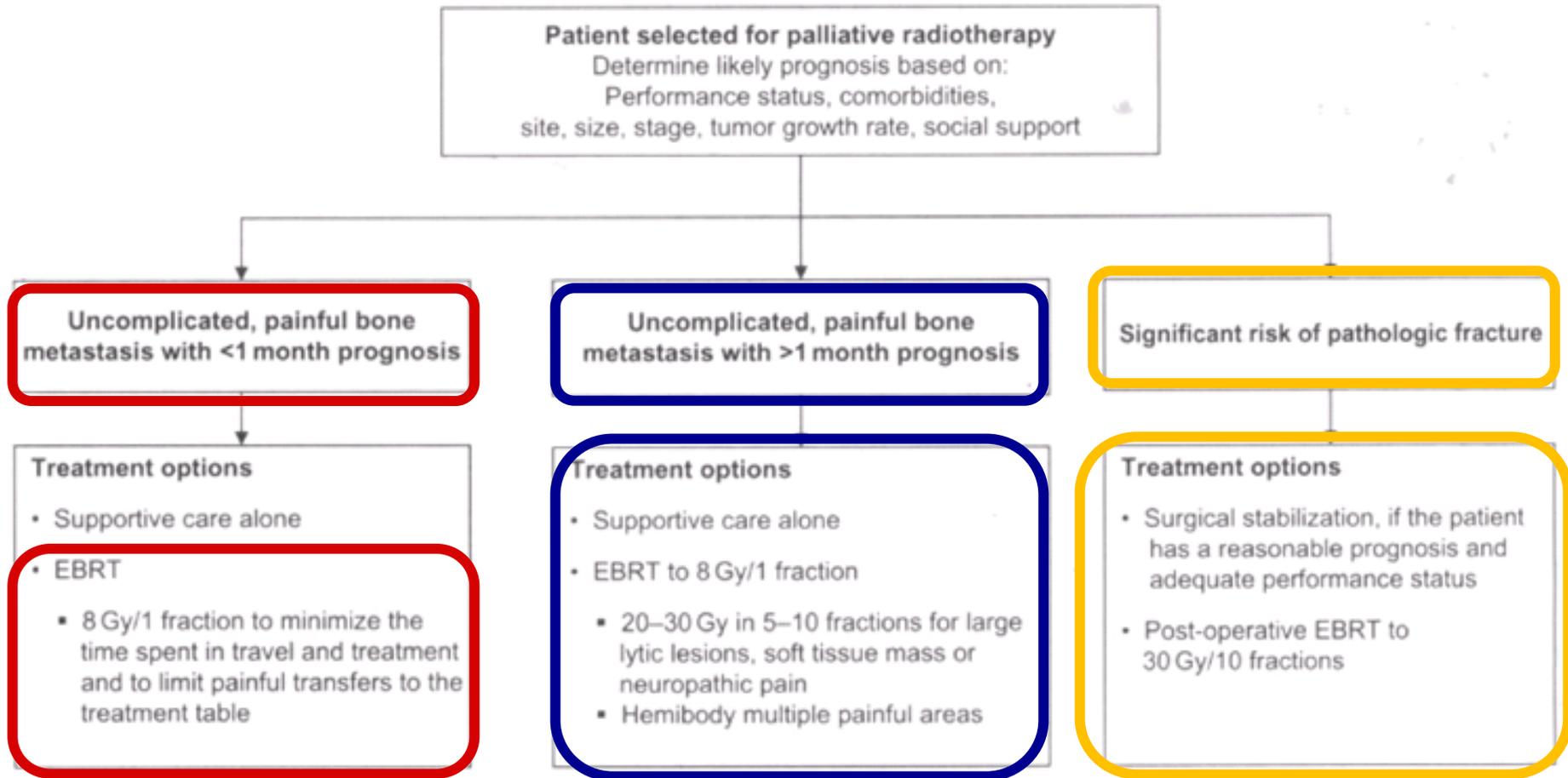
# METASTASI OSSEE: QUALE FRAZIONAMENTO?

LINEE GUIDA TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE



- ....
- ✓ Istologia favorevole,
  - ✓ primitivo controllato,
  - ✓ prognosi > 6 mesi,
- rimane preferibile il trattamento frazionato più protratto in 5/10 sedute

# Algorithm for use of palliative radiotherapy for patients with bone metastases



*van der Linden Y. and Rades K. Bone metastases, pagg. 241-256.  
In Lutz S., Chow E., Hoskin P., Radiation oncology in palliative cancer,  
Ed. Wiley-Blackwell, 2013.*



## Special Article

### Choosing Wisely: The American Society for Radiation Oncology's Top 5 list



Carol Hahn MD <sup>a,\*</sup>, <sup>1</sup>, Brian Kavanagh MD, MPH <sup>b</sup>, <sup>1</sup>, Ajay Bhatnagar MD, MBA <sup>c</sup>,  
Geraldine Jacobson MD, MBA <sup>d</sup>, Stephen Lutz MD <sup>e</sup>, Caroline Patton MA <sup>f</sup>,  
Louis Potters MD <sup>g</sup>, Michael Steinberg MD <sup>h</sup>

3. Don't routinely use extended fractionation schemes (>10 fractions) for palliation of bone metastases.

- Studies suggest equivalent pain relief following 30 Gy in 10 fractions, 20 Gy in 5 fractions, or a single 8 Gy fraction.
- A single treatment is more convenient but may be associated with a slightly higher rate of retreatment to the same site.
- Strong consideration should be given to a single 8 Gy fraction for patients with a limited prognosis or with transportation difficulties. <sup>16,39,40</sup>



# INDICAZIONI RT

## Palliative Radiotherapy—New Approaches

*Birgitt van Oorschot,<sup>a</sup> Dirk Rades,<sup>b</sup> Wolfgang Schulze,<sup>c</sup> Gabriele Beckmann,<sup>d</sup> and Petra Feyer<sup>e</sup>*

### PRINCIPALI :

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



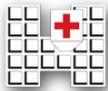
# INDICAZIONI RT

## Palliative Radiotherapy—New Approaches

*Birgitt van Oorschot,<sup>a</sup> Dirk Rades,<sup>b</sup> Wolfgang Schulze,<sup>c</sup> Gabriele Beckmann,<sup>d</sup> and Petra Feyer<sup>e</sup>*

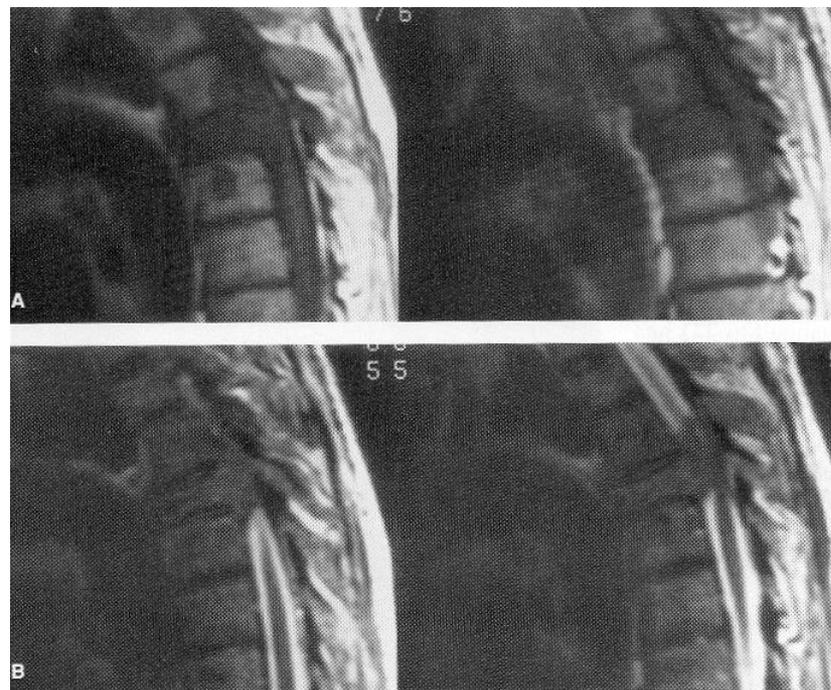
### PRINCIPALI :

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



# COMPRESSIONE MIDOLLARE

- Incidenza in aumento per il prolungamento della sopravvivenza dovuto all' utilizzo di terapie sistemiche.
- **EMERGENZA ONCOLOGICA:** possono provocare radicolopatie sensoriali o gravi alterazioni sensitivo-motorie fino alla paraplegia.





# 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.

.Radés 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.



## Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial



Roy A Patchell, Phillip A Tibbs, William F Regine, Richard Payne, Stephen Saris, Richard J Kryscio, Mohammed Mohiuddin, Byron Young

### Summary

**Background** The standard treatment for spinal cord compression caused by metastatic cancer is corticosteroids and radiotherapy. The role of surgery has not been established. We assessed the efficacy of direct decompressive surgery.

**Methods** In this randomised, multi-institutional, non-blinded trial, we randomly assigned patients with spinal cord compression caused by metastatic cancer to either surgery followed by radiotherapy (n=50) or radiotherapy alone (n=51). Radiotherapy for both treatment groups was given in ten 3 Gy fractions. The primary endpoint was the ability to walk. Secondary endpoints were urinary continence, muscle strength and functional status, the need for corticosteroids and opioid analgesics, and survival time. All analyses were by intention to treat.

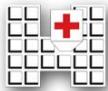
**Findings** After an interim analysis the study was stopped because the criterion of a predetermined early stopping rule was met. Thus, 123 patients were assessed for eligibility before the study closed and 101 were randomised. Significantly more patients in the surgery group (42/50, 84%) than in the radiotherapy group (29/51, 57%) were able to walk after treatment (odds ratio 6.2 [95% CI 2.0–19.8] p=0.001). Patients treated with surgery also retained the ability to walk significantly longer than did those with radiotherapy alone (median 122 days vs 13 days, p=0.003). 32 patients entered the study unable to walk; significantly more patients in the surgery group regained the ability to walk than patients in the radiation group (10/16 [62%] vs 3/16 [19%], p=0.01). The need for corticosteroids and opioid analgesics was significantly reduced in the surgical group.

**Interpretation** Direct decompressive surgery plus postoperative radiotherapy is superior to treatment with radiotherapy alone for patients with spinal cord compression caused by metastatic cancer.

*Lancet* 2005; 366: 643–48  
Published online July 21, 2005  
DOI:10.1016/S0140-6736(05)66954-1

See Comment page 609

Department of Surgery (Neurosurgery) (R A Patchell MD, P A Tibbs MD, B Young MD), Department of Neurology (R A Patchell), Department of Statistics (R J Kryscio PhD), and Department of Radiation Medicine (M Mohiuddin MD), University of Kentucky Medical Center, Lexington, KY, USA; Department of Radiation Oncology, University of Maryland Medical School, Baltimore, MD, USA (W F Regine MD); Duke Institute on Care at the End of Life, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA (R Payne MD);



# COMPRESSIONE MIDOLLARE

**TABLE 2: Outcomes following treatment with XRT alone versus surgery with XRT\***

Treatment	Posttreatment Ambulatory Rate (%)	Ambulation			Mean Survival (days)
		Retained (days)	Maintained (%)†	Re- gained (%)‡	
op & XRT	84	122	94	62	126
XRT alone	57	13	74	19	100

\* Based on data from Patchell et al.

† Patients who were ambulatory before treatment and who maintained ambulation.

‡ Patients who were nonambulatory before treatment and who re-gained ambulation.



Contents lists available at ScienceDirect

## Radiotherapy and Oncology

journal homepage: [www.thegreenjournal.com](http://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 <sup>a,\*</sup>, Fabio Trippa <sup>a</sup>, Michelina Casale <sup>a</sup>, Sara Costantini <sup>a</sup>, Marco Lupattelli <sup>b</sup>, Rita Bellavita <sup>b</sup>, Luigi Marafioti <sup>c</sup>, Stefano Pergolizzi <sup>d</sup>, Anna Santacaterina <sup>d</sup>, Marcello Mignogna <sup>e</sup>, Giovanni Silvano <sup>f</sup>, Vincenzo Fusco <sup>g</sup>

<sup>a</sup> Radiotherapy Centre, "S. Maria" Hospital, Terni, Italy

<sup>b</sup> Radiotherapy Centre, University Hospital, Perugia, Italy

<sup>c</sup> Radiotherapy Centre, "Mariano Santo" Hospital, Cosenza, Italy

<sup>d</sup> Radiotherapy Centre, "S. Vincenzo" Hospital, Taormina (ME), Italy

<sup>e</sup> Radiotherapy Centre, "Campo di Marte" Hospital, Lucca, Italy

<sup>f</sup> Radiotherapy Centre, "S.G. Moscati" Hospital, Taranto, Italy

<sup>g</sup> Radiotherapy Centre, C.R.O.R. – I.R.C.C.S., Rionero in Vulture (PZ), Italy



# METASTASI OSSEE: SOLO PALLIAZIONE?

---

**OLIGOMETASTASI  
(Metastasi precoce)**

*CONTROLLO LOCALE*

*Dosi elevate ablativo  
ALTA conformazione DOSE*

**PLURIMETASTATICO**

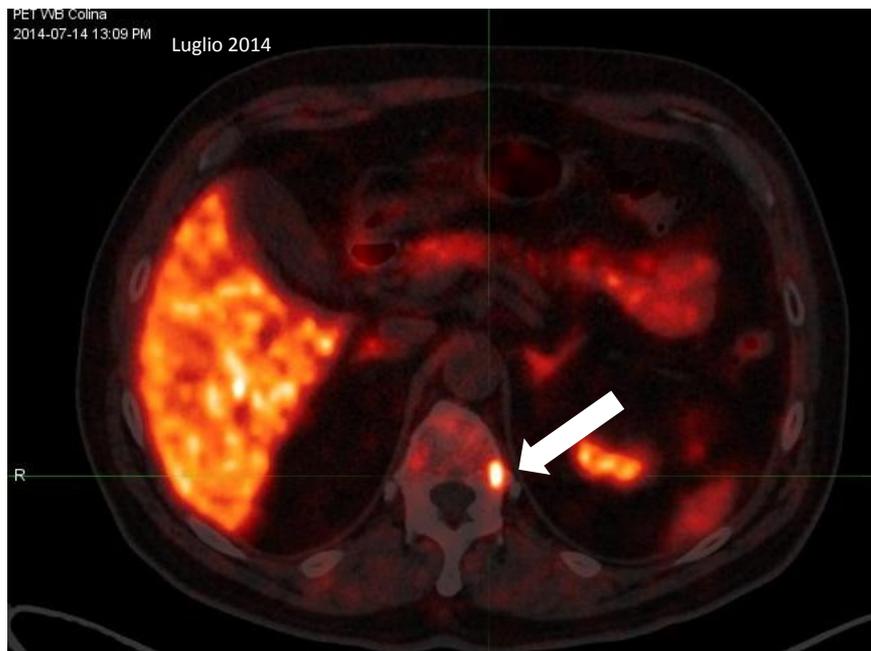
*CONTROLLO SINTOMO (Qualità di vita)*

*IPOFRAZIONATO*



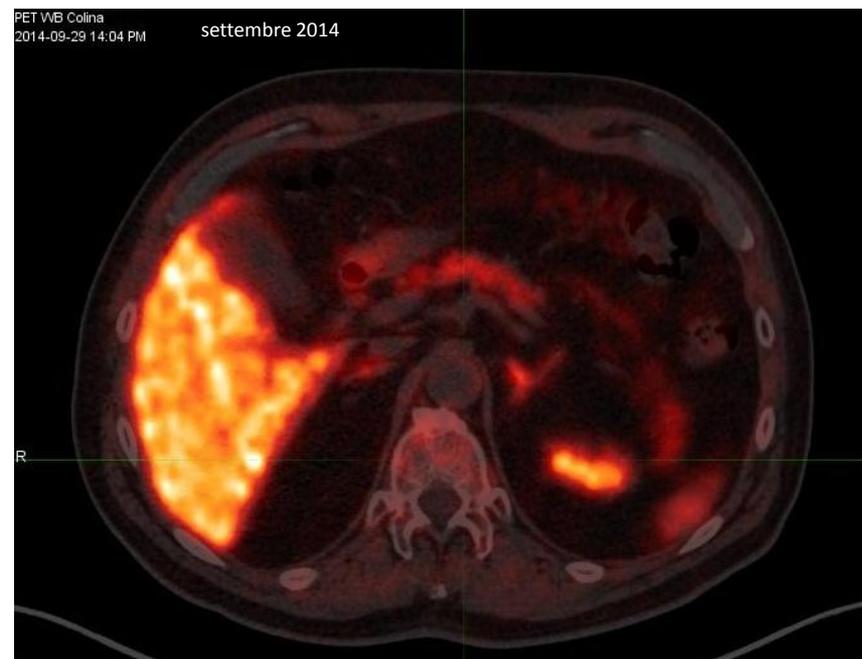


## *PET-colina pre-RT*



**PSA: 2.52 ng/ml**  
**Dolore VAS 5**

## *PET-colina post-RT*



**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.

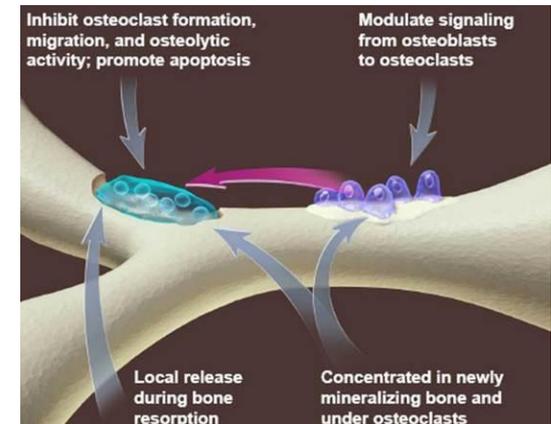
2) *RT 30 Gy + bifosfonati: dopo 3 mesi VAS da 6.3 A 0.8*

Vassiliou, V.; Kardamakis, D.; Kalogeropoulou, C. Clinical and radiologic response in patients with bone metastases managed with combined radiotherapy and bisphosphonates. J. Surg. Oncol., 2008, 98(7), 567-568



# 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.

<b>Qualità dell'evidenza SIGN</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione clinica</b>
<b>D</b>	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.	<b>Positiva debole</b>



## CONCLUSIONI

---

- RT: controllo del dolore nel 70-80 % dei casi
- Metastasi ossea (complicata o non):
  - 8 Gy in frazione singola
  - 30 Gy in 10 frazione (se lunga aspettativa di vita)
- Nuove tecnologie: trattamenti su pazienti oligometastatici
- RT e bifosfonati: trattamento fattibile



Ospedale  
Sacro Cuore - Don Calabria  
Negrar (Verona)

---

**GRAZIE!**