



UPMC San Pietro FBF

ADVANCED RADIOTHERAPY CENTER

CENTRO DI RADIOTERAPIA AD ALTA SPECIALIZZAZIONE

La Radioterapia nel trattamento delle metastasi ossee: sempre la frazione unica?

PierCarlo Gentile



Radioterapia: sempre la frazione unica?

90% dei pazienti affetti da neoplasie riferisce la comparsa di una sintomatologia algica associata.

EBRT

efficace nel controllo di questa tipologia di dolore.

Radioterapia: sempre la frazione unica?



Uguali o diversi?

UPMC LIFE
CHANGING
MEDICINE

Radioterapia: sempre la frazione unica?

Prime osservazioni

Meta-analisi

Frazione unica vs frazioni multiple

MC Master University 2003

"Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases."
(Wu JS, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Mar 1;55(3):594-605.)

Cochrane Review 2004:

"Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials."
(Wai MS, Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD004721.)

University of Toronto 2007:

"Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases: A Systematic Review." Chow E et al. J Clin Oncol. 2007 Apr 10;25(11):1423-1436.

CONCLUSIONI:

1. Non differenze di risposta globale e risposta completa per i diversi tipi di frazionamento.
2. Maggior frequenza di ri-trattamenti con la frazione unica.
3. Maggior frequenza di fratture patologiche con la frazione unica 3% vs 1,5%

Radioterapia: sempre la frazione unica?



Necessaria un'osservazione più approfondita

UPMC LIFE
CHANGING
MEDICINE

Radioterapia: sempre la frazione unica?

Dati da studi randomizzati

1986 UK:

Short RT vs long RT (8Gy /1 vs 30Gy/10)

Randomizzato, 288 pz.

RISULTATI

1. Non ci sono differenze per quanto riguarda: la velocità di comparsa dell'effetto antalgico e la durata della remissione del dolore.
2. Maggior frequenza di ri-trattamenti con la frazione unica

"Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases."
(Price P, Radiother Oncol. 1986Aug;6(4):247-55.)

Radioterapia: sempre la frazione unica?

1999 UK/NZ:

Short RT vs long RT (8Gy /1 vs 30Gy/10 - 20Gy/5)

Randomizzato, 761 pz.

RISULTATI:

1. Non ci sono differenze per quanto riguarda: la velocità di comparsa dell'effetto antalgico, il tempo necessario ad ottenere una risposta completa, il livello di analgesia.
2. Risposta completa 58%
3. Ri-trattamenti 23% vs 10%

TOSSICITÀ:

Non ci sono differenze per quanto riguarda:

1. Nausea (56% vs 65%)
2. Vomito (30% vs 32%)
3. Comparsa di compressioni midollari
4. Comparsa di fratture patologiche

CONCLUSIONI:

Nessuna differenza di sicurezza ed efficacia, remissione del dolore duratura (oltre 12 mesi)

"8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party.", (Radiother Oncol., 1999 Aug; 52(2): 111-21.)

Radioterapia: sempre la frazione unica?

1999 Dutch Bone Metastasis Study:
Short RT vs long RT (8Gy /1 vs 24Gy/6)
Randomizzato, 1171 pz.

RISULTATI:

1. Risposta 71%
2. Risposta completa 35%
3. Non ci sono differenze per quanto riguarda: remissione del dolore a 3 e 12 mesi, tempo di ricomparsa del dolore.
4. Ritrattamenti 25% vs 7%

TOSSICITÀ:

1. Non ci sono differenze per quanto riguarda la tossicità acuta
2. Tasso di comparsa di fratture patologiche doppio per la frazione unica.

CONCLUSIONI:

Nessuna differenza di efficacia, in modo particolare nei lungo sopravvivenenti.

"The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study." (Steenland E, Radiother Oncol. 1999 Aug;52(2):101-9.)

Radioterapia: sempre la frazione unica?

2010 Dutch Bone Metastasis Study:

Short RT vs long RT (8Gy /1 vs 24Gy/6)

Confronto tra pz con svv < 12 settimane di vita vs pz con svv > 12 settimane

Randomizzato, 1171 pz.

RISULTATI:

1. Risposta al frazionamento 53% (8/1) vs 56% (24/6)
2. Il tempo medio di insorgenza dell'effetto antalgico è di 2 settimane per entrambi i frazionamenti.
3. Risposta in pz che sopravvivono <12 settimane 45% vs 78% in pz >12 settimane

CONCLUSIONI:

Indipendentemente dal tipo di frazionamento i pz. con una sopravvivenza inferiore alle 12 settimane rispondono meno al trattamento radioterapico (~ 50%).

"Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life: results from the Dutch Bone Metastasis Study."
(Meeuse JJ, Cancer. 2010 Mar 11.)

Radioterapia: sempre la frazione unica?

2005 RTOG 97-14:

Short RT vs long RT (8Gy /1 vs 30Gy/10)

Randomizzato, 898 pz.

RISULTATI:

1. Risposta completa a 3 mesi: 15% vs 18%
2. Risposta parziale a 3 mesi: 50% vs 48%
3. Ritrattamenti 18% vs 9%

TOSSICITÀ:

1. Tossicità acuta: 10% vs 17%
2. Rara tossicità tardiva.

CONCLUSIONI:

Nessuna differenza di efficacia a 3 mesi.

"Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases."
(Hartsell WF, J Natl Cancer Inst. 2005 Jun 1;97(11):798-804.)

Radioterapia: sempre la frazione unica?

Analisi Economica

2009 RTOG 97-14:
Short RT vs long RT (8Gy /1 vs 30Gy/10)
Randomizzato, 898 pz.

RISULTATI:

Costo medio trattamento in frazione unica \$998 vs \$2316 per la multipla.

CONCLUSIONI:

La frazione unica è il trattamento con miglior rapporto qualità-prezzo.

"Economic analysis of radiation therapy oncology group 97-14: multiple versus single fraction radiation treatment of patients with bone metastases." (Konski A, Am J Clin Oncol. 2009 Aug;32(4):423-8.)

Radioterapia: sempre la frazione unica?

Ritrattamenti

International Journal of
Radiation Oncology
biology • physics

www.redjournal.org

Critical Review

Effectiveness of Reirradiation for Painful Bone Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis

Merel Huisman, M.D.,* Maurice A.A.J. van den Bosch, M.D., Ph.D.,*
Joost W. Wijlemans, M.D.,* Marco van Vulpen, M.D., Ph.D.,†
Yvette M. van der Linden, M.D., Ph.D.,‡ and Helena M. Verkooijen, M.D., Ph.D.*

**Department of Radiology and †Department of Radiotherapy, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands; and ‡Department of Clinical Oncology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands*

Received Jul 22, 2011, and in revised form Oct 14, 2011. Accepted for publication Oct 28, 2011

Radioterapia: sempre la frazione unica?

2694 pz

- Ricomparsa del dolore in un anno in circa il 50% dei pz
- Tasso di re-irradiazione che oscilla tra l' 8-42%
- (più alto per la frazione unica)
- La re-irradiazione (prevalentemente monofrazione) è efficace nel 60% circa dei casi
- Tempo di risposta circa 3 settimane
- Durata della risposta 15-22 settimane
- Non significativa tossicità

Radioterapia: sempre la frazione unica?

Il più alto tasso di ritrattamenti
che fa seguito all'uso di una monofrazione iniziale,

non essendoci differenze significative
nel tempo di progressione tra i diversi frazionamenti,

potrebbe essere attribuito
ad una maggiore disponibilità degli specialisti
a ritrattare
quelli che inizialmente hanno ricevuto una dose minore.

Radioterapia: sempre la frazione unica?



Questi studi hanno dissolto i nostri dubbi?

Radioterapia: sempre la frazione unica?

2011 LINEE GUIDA ASTRO:



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 79, No. 4, pp. 965–976, 2011
Copyright © 2011 American Society for Radiation Oncology and American College of Radiology
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/\$ - see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.026

ASTRO GUIDELINE

PALLIATIVE RADIOTHERAPY FOR BONE METASTASES: AN ASTRO EVIDENCE-BASED GUIDELINE

STEPHEN LUTZ, M.D.,* LAWRENCE BERK, M.D., PH.D.,[†] ERIC CHANG, M.D.,[‡]
EDWARD CHOW, M.B.B.S.,[§] CAROL HAHN, M.D.,[¶]
PETER HOSKIN, M.D.,^{||} DAVID HOWELL, M.D.,[#] ANDRE KONSKI, M.D.,^{**} LISA KACHNIC, M.D.,^{††}
SIMON LO, M.B., CH.B.,^{‡‡} ARJUN SAHGAL, M.D.,^{§§} LARRY SILVERMAN, M.D.,^{¶¶}
CHARLES VON GUNTEN, M.D., PH.D., F.A.C.P.,^{|||} EHUD MENDEL, M.D., F.A.C.S.,^{###}
ANDREW VASSIL, M.D.,^{***} DEBORAH WATKINS BRUNER, R.N., PH.D.,^{†††} AND WILLIAM HARTSELL, M.D.^{†††}

*Department of Radiation Oncology, Blanchard Valley Regional Cancer Center, Findlay, OH; [†]Department of Radiation Oncology, Moffitt Cancer Center, Tampa, FL; [‡]Department of Radiation Oncology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; [§]Department of Radiation Oncology, Sunnybrook Odette Cancer Center, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; [¶]Department of Radiation Oncology, Duke University, Durham, NC; ^{||}Mount Vernon Centre for Cancer Treatment, Middlesex, United Kingdom; [#]Department of Radiation Oncology, University of Michigan, Mt. Pleasant, MI; ^{**}Department of Radiation Oncology, Wayne State University, Detroit, MI; ^{††}Department of Radiation Oncology, Boston Medical Center, Boston, MA; ^{‡‡}Department of Radiation Oncology, Ohio State University, Columbus, OH; ^{§§}Department of Radiation Oncology, Sunnybrook Odette Cancer Center and the Princess Margaret Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ^{¶¶}21st Century Oncology, Sarasota, FL; ^{|||}The Institute for Palliative Medicine, San Diego Hospice, San Diego, CA; ^{###}Neurological Surgery, Ohio State University, Columbus, OH; ^{***}Department of Radiation Oncology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH; ^{†††}University of Pennsylvania School of Nursing, Philadelphia, PA; ^{†††}Department of Radiation Oncology, Good Samaritan Cancer Center, Downers Grove, IL

Radioterapia: sempre la frazione unica?

2011 LINEE GUIDA ASTRO (1998 al 2009 4.287 pz) :

Study	Patients (n), tumor histologic type	Fractionation	Overall pain relief (%)	Complete response (%)	Acute toxicity (%)	Late toxicity (%)	Repeat treatment rate (%)	Investigator	Year	Reference
Prospective randomized Phase III trials										
8-Gy single fraction RT for metastatic skeletal pain: randomized comparison with multifraction schedule	775, various histologic types	8 Gy/1 Fx 20 Gy/5 Fx or 30 Gy/10 Fx	78 78	57 58	30 32	2 1	23 10	Bone Pain Trial Working Party	1999	9
Randomized clinical trial with 2 palliative RT regimens in Spain	160, various histologic types	8 Gy/1 Fx 30 Gy/10 Fx	75 86	15 13	13 18	NR NR	28 2	Foro	2008	13
Radiation Therapy and Oncology Group 97-14	898, breast or prostate cancer	8 Gy/1 Fx 30 Gy/10 Fx	66 66	15 18	10 17	4 4	18 9	Hartsell	2005	11
Randomized trial of 3 single-dose RT regimens for metastatic bone pain	327, various histologic types	4 Gy/1 Fx 6 Gy/1 Fx 8 Gy/1 Fx	59 73 78	21 27 32	32 29 37	6 7 7	42 44 38	Jeremic	1998	7
Prospective randomised multicenter trial of single-fraction RT (8 Gy × 1) vs. multiple fractions (3 Gy × 10)	376, various histologic types	8 Gy/1 Fx 30 Gy/10 Fx	Equivalent Equivalent	NR NR	NR NR	4 11	15 4	Kaasa	2006	12
Randomized trial of single-dose vs. fractionated palliative RT for bone metastases	241, various histologic types	8 Gy/1 Fx 20 Gy/4 Fx	62 71	15 15	35 35	5 5	21 12	Nielsen	1998	15
Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96-05 (neuropathic pain)	272, various histologic types	8 Gy/1 Fx 20 Gy/5 Fx	53 61	26 27	5 11	5 4	29 24	Roos	2005	10
Long-term follow-up of cancer patients receiving RT for bone metastases: results from randomized multicenter trial—Norway	188, various histologic types	8 Gy/1 Fx 30 Gy/10 Fx	PR PR	PR PR	PR PR	5 5	27 5	Sande	2009	14
Global analysis of Dutch Bone Metastasis Study	1,171, various histologic types	8 Gy/1 Fx 24 Gy/6 Fx	72 69	37 33	Equivalent Equivalent	4 2	25 7	Steenland	1999	16

Radioterapia: sempre la frazione unica?

Conclusioni

1. Quale frazionamento si è rivelato più efficace nel trattamento del dolore e/o nella prevenzione di morbidità da metastasi ossee?

Numerosi studi randomizzati hanno dimostrato l'equivalenza tra frazione unica e frazionamenti multipli (30Gy/10; 24Gy/6; 20Gy/5).

La frazione unica permette di ottenere in una sola seduta gli stessi risultati dei frazionamenti multipli, con un chiaro vantaggio per i pazienti e per i centri di Radioterapia.

La frazione unica è associata ad un maggior tasso di ritrattamenti, in parte attribuibili alla sua praticità e ripetibilità.

Radioterapia: sempre la frazione unica?

Conclusioni

2. La frazione unica di 8Gy è appropriata per il trattamento del dolore e/o per la prevenzione di morbidità da metastasi ossee che coinvolgono il midollo spinale o altre strutture critiche?

Le evidenze dimostrano che la frazione unica ha la stessa efficacia dei frazionamenti multipli.

In caso di eventuale ritrattamento potrebbe essere indicato il ricorso ad una tecnica stereotassica

Radioterapia: sempre la frazione unica?

Conclusioni

3. Ci sono rischi di effetti collaterali a lungo termine che potrebbero limitare l'uso della frazione unica?

Gli effetti collaterali sono simili a quelli prodotti dai frazionamenti multipli.

Radioterapia: sempre la frazione unica?

Grazie per l'attenzione...

