

## La gestione del sintomo con la radioterapia

### *Radiotherapy in symptom management*

CARLO GRECO, LUCIO TRODELLA

**Radioterapia Oncologica, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma**

La radioterapia è un trattamento molto efficace nel controllare i sintomi e nel migliorare la qualità di vita dei pazienti con neoplasia in fase avanzata.

Circa il 60%-80% dei pazienti sottoposti a radioterapia palliativa, presenta un rapido miglioramento clinico, sebbene questo beneficio possa manifestarsi qualche settimana dopo l'inizio della terapia.

Rispetto alla radioterapia radicale, il trattamento palliativo di solito viene effettuato in un tempo più breve, come per esempio cinque giorni di trattamento a settimana o in alcuni casi anche in una singola seduta. Questa modalità aumenta la *compliance* del paziente verso il trattamento e presenta minori effetti collaterali anche se l'impegno della struttura rimane elevato.

Questa specialità clinica, sta assumendo un ruolo di primo piano per la cura dei pazienti oncologici anche in fase avanzata, grazie alla sua efficacia nell'alleviare il dolore ed altri sintomi legati a diverse condizioni cliniche.

**Parole chiave:** Radioterapia palliativa

*Radiation therapy is a very effective treatment in controlling symptoms and improving the quality of life of patients with advanced cancer.*

*About 60% -80% of patients receiving palliative radiotherapy, has a rapid clinical improvement in symptoms, although this benefit may occur a few weeks after the start of the therapy.*

*Compared to radical radiotherapy, palliative treatment is usually carried out in a shorter time, such as five days of treatment per week or in some cases even in a single fraction. This kind of treatment, increases patient's compliance, and has fewer side effects even if the effort of the structure remains high.*

*Radiotherapy is taking a leading role in the care of cancer patients at an advanced stage, due to its effectiveness in reducing pain and other symptoms related to different clinical conditions.*

**Key words:** Palliative radiotherapy

Indirizzo per la corrispondenza  
*Address for correspondence*

Dott. Carlo Greco

Radioterapia Oncologica Policlinico Universitario Campus Bio-Medico Roma  
Via Álvaro del Portillo, 200 - 00128 Roma  
e-mail: c.greco@unicampus.it

## Premessa

La radioterapia rappresenta una specialità clinica indispensabile per la cura del paziente oncologico, sia come trattamento radicale esclusivo con finalità curative sia nella palliazione dei sintomi, quando la malattia raggiunge uno stadio incompatibile con la possibilità di guarigione.

Lo scopo di un trattamento palliativo è quello di migliorare la qualità di vita mediante il controllo dei sintomi causati dalla malattia.

Il miglioramento delle terapie oncologiche ha provocato un progressivo aumento del numero di pazienti lungo-sopravvissuti con conseguente incremento del rischio di sviluppare metastasi a distanza e quindi di potenziali candidati alla radioterapia.

Il Gruppo di lavoro A.I.R.O. "Cure palliative e terapie di supporto" ha condotto due censimenti dedicati all'argomento (nel 1998 e nel 2000) rilevando che Circa il 30-50% dei trattamenti radioterapici in Italia viene effettuato con finalità palliative.

L'impiego della radioterapia è rivolto nel 50% dei casi al trattamento di metastasi ossee.

Nel 23% dei casi viene impiegata per il trattamento di metastasi cerebrali, nel 15% di masse mediastiniche, nel 7% di metastasi viscerali e nel 5% di emorragia.

La radioterapia è una delle armi oncologiche maggiormente efficaci per combattere il dolore neoplastico, sia esso legato alla malattia primitiva che infiltra tessuti sani circostanti (come ad esempio nel caso di neoplasia pancreatico con infiltrazione del plesso celiaco), sia per la comparsa negli stadi più avanzati di localizzazioni ossee metastatiche.

Il trattamento radiante, grazie a meccanismi di soppressione della liberazione dei mediatori dell'infiammazione, che giocano un ruolo preminente nella genesi del dolore, consente di risolvere completamente la sintomatologia algica o, nei casi più avanzati, di integrarsi con la terapia farmacologica in modo tale da ridurre l'impiego di farmaci analgesici maggiori che inducono dipendenza.

Per quanto riguarda la dose totale ed i frazionamenti necessari per la finalità antalgica, in letteratura è ormai condivisa l'osservazione che il dolore risponde in modo significativo agli ipofrazionamenti, ovvero a dosi giornaliere maggiori dei 2 Gy convenzionali; in questo modo il trattamento può essere eseguito in poche sedute di terapia e risultare comunque ugualmente efficace rispetto a trattamenti più lunghi che potrebbero ritardare il beneficio e comportare un disagio per il paziente che deve accedere alla struttura per lunghi periodi.

Dati i numerosi vantaggi che il trattamento radioterapico comporta nella gestione e nella palliazione dei sintomi, non risulta accettabile che tale strategia terapeutica sia ancora poco nota e la gran parte dei pazienti metastatici non viene inviata ai nostri Centri.

## La radioterapia nel trattamento delle metastasi ossee

Il dolore da metastasi ossee è responsabile di circa il 50% dei casi di dolore neoplastico (Foley, 1996: 191-215).

Clinicamente si manifesta nell'area interessata dalla lesione, aumenta con la digitopressione e può essere aggravato dal carico. Può essere nocicettivo quando le terminazioni nervose sensitive del dolore (nocicettori) sono direttamente stimulate dal tessuto tumorale in espansione, e neuropatico quando deriva dalla compressione di una radice nervosa (nel caso di un crollo vertebrale) o da spasmi della muscolatura in prossimità della lesione. A ciò si aggiunge la stimolazione di pressocettori e meccanicocettori indotta dalla distensione dei tessuti, e dall'aumento della pressione vascolare intraossea dovuta anche alla produzione di citochine e mediatori edemigeni da parte del tessuto infiammatorio peri-tumorale e del tumore stesso. L'endotelina I, per esempio, è in grado di interagire con i recettori localizzati sulle terminazioni nervose del tessuto osseo (Hoskin, 2000).

I meccanismi che mediano l'effetto antalgico della radioterapia non sono del tutto noti. L'effetto citocida sulle cellule neoplastiche presenti nel focolaio metastatico rappresenta un fattore sicuramente importante; la morte delle cellule neoplastiche riduce infatti gli effetti meccanici di compressione ed infiltrazione del tessuto osseo, e la relativa produzione di citochine che agiscono sui recettori responsabili del dolore.

Tuttavia l'assenza di una correlazione tra radiosensibilità del tumore ed effetto antalgico, e la precocità della palliazione che si osserva clinicamente (24-48 ore dopo l'inizio del trattamento radiante) in circa il 25% dei pazienti (risposta precoce) rispetto all'effettiva riduzione della massa tumorale, implicano necessariamente l'esistenza di altri meccanismi, quale l'azione bersaglio delle radiazioni ionizzanti sugli osteoclasti e sul sistema regolatore RANK-RANKL.

Per comprendere il ruolo di quest'ultimo, di recente acquisizione, è necessario innanzitutto ricordare la fisiologia del tessuto osseo. L'osso è formato da due tipi di cellule: gli osteoblasti, di origine stromale che hanno la funzione di sintetizzare la nuova matrice ossea, e gli osteoclasti, di origine emopoietica come i macrofagi, deputati al riassorbimento dell'osso. Il turnover normale e patologico dell'osso avviene attraverso la comunicazione tra queste due cellule, che può essere schematizzata in tre fasi sequenziali: iniziazione, transizione e terminazione. Nella fase di iniziazione gli osteoblasti rilasciano delle citochine come il fattore M-CSF, che richiama i precursori degli osteoclasti nella sede dell'osso da rimodellare; qui gli osteoclasti si differenziano, si attivano e quindi riassorbono in quel punto l'osso attraverso la fagocitosi (circa tre settimane). L'aumento sierico del calcio induce la morte per apoptosi degli osteoclasti con inizio della fase di transizione, durante la quale vengono richiamati in sede nuovi osteoblasti che si differenziano. Essi si pongono sulla superficie dell'osso riassorbita dagli osteoclasti (ora in stato di quiescenza), e su di essa nella

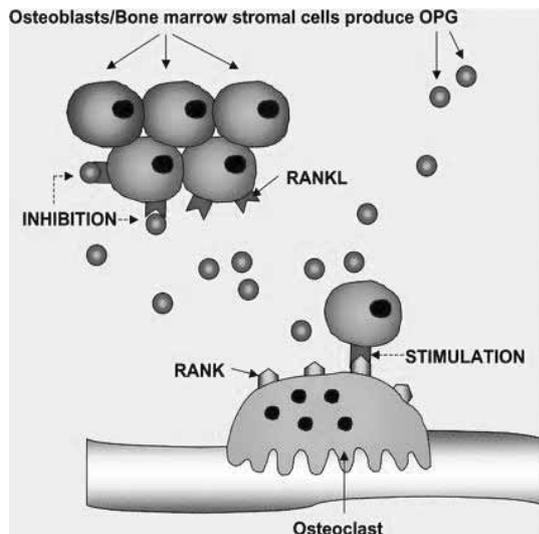


Figura 1.

fase ‘terminale del rimodellamento’ sintetizzano nuovo osso. Al termine di questa fase (circa tre mesi) gli osteoblasti diventano quiescenti, e la nuova matrice ossea, osteoide, viene mineralizzata.

Le interazioni tra queste cellule sono mediate da una serie di molecole. In particolare gli osteoclasti esprimono sulla membrana di superficie una glicoproteina, fattore di crescita, detto RANK (Fig. 1).

Quando il ligando osteoclastogenico RANKL (una glicoproteina transmembrana degli osteoblasti), si lega alla molecola RANK, gli osteoclasti si attivano e riassorbono l’osso. Nella stessa fase di iniziazione gli osteoblasti secernono l’osteoprotegerina (OPG) che compete con la molecola RANKL; i livelli sierici dell’osteoprotegerina aumentano progressivamente fino a bloccare l’attività degli osteoclasti, che vanno di conseguenza in apoptosi. L’equilibrio del rapporto RANKL/OPG è essenziale per un fisiologico turnover osseo.

In presenza di cellule tumorali questo equilibrio viene alterato. Le cellule tumorali producono il peptide PTHrP (*parathyroid*

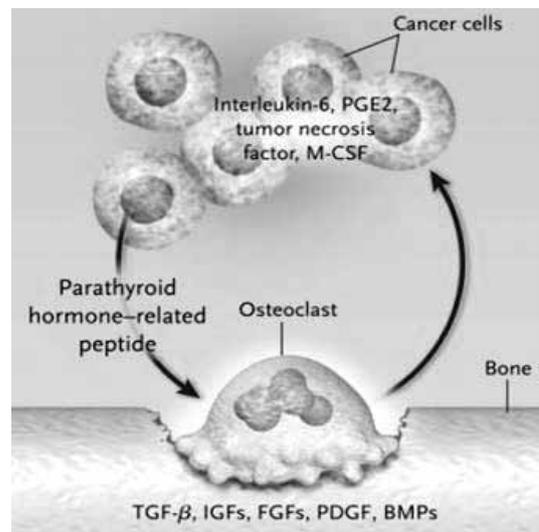


Figura 2.

*ormon-related peptide*), che attiva la molecola RANKL e blocca la sintesi dell’OPG da parte degli osteoblasti. Questo determina uno squilibrio del rapporto RANKL/OPG a favore dell’attività osteoclastica, con conseguente osteolisi.

Oltre al sistema RANKL/OPG, sono coinvolte nella stimolazione dell’attività osteoclastica e nell’inibizione di quella osteoblastica anche alcune citochine, quali l’IL 8, IL 11, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  e M-CSF, prodotte sempre dalle cellule tumorali.

Si innesca di conseguenza un circolo vizioso che favorisce la crescita tumorale e promuove la progressiva alterazione della struttura ossea (Fig. 2).

L’effetto inibitorio da parte delle radiazioni ionizzanti sull’attività osteoclastica è di primaria importanza, ed è stato dimostrato da uno studio condotto da Hoskin (Hoskin, 2000) dove i pazienti che ottenevano maggior beneficio dopo la radioterapia presentavano una concentrazione urinaria di *markers* di riassorbimento osseo più bassa rispetto ai *non responders* (Fig. 3).

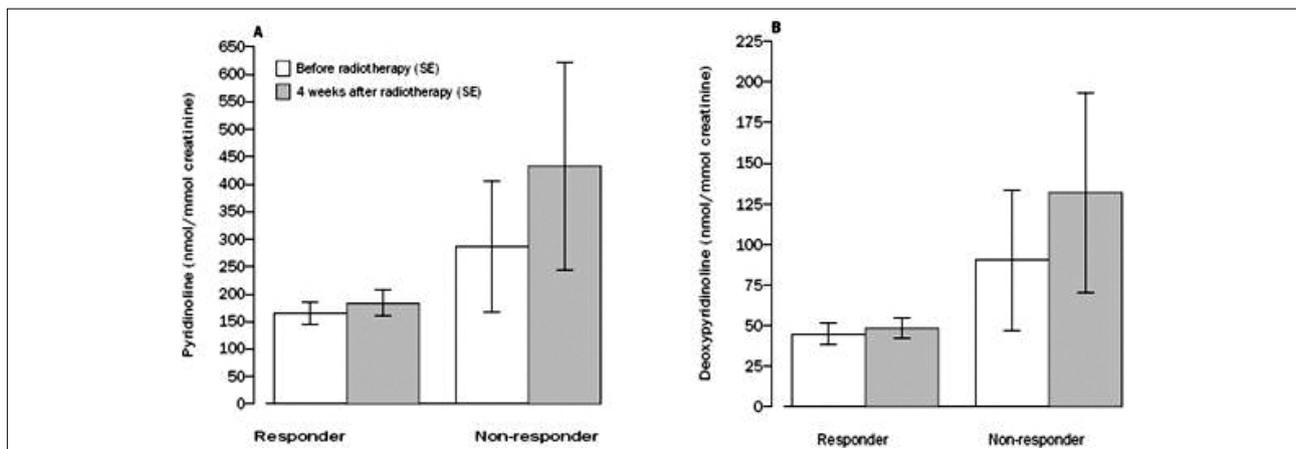


Figura 3.

## Radioterapia a fasci esterni e metastasi ossee: esperienze cliniche

La radioterapia induce un effetto antalgico nel 75-85% dei casi, con una risposta completa, totale abbandono degli analgesici e recupero della funzionalità, del 30-50%. In alcuni casi all'inizio del trattamento può comparire un iniziale aumento del dolore, causato dall'edema radioindotto e dalla conseguente compressione dei tessuti sani vicini. Questo evento è più frequente per lesioni estese e/o per dosi per frazione più elevate. Il tempo di risposta del dolore alla radioterapia è variabile: nel 25% dei casi entro 2 giorni dall'inizio della radioterapia (risposta precoce), nel 50% entro le 4 settimane dal termine del trattamento, e nella restante percentuale dei pazienti più tardivamente. La durata mediana della risposta varia da 11 a 29 settimane (Tong et al., 1982).

La radioterapia nella maggior parte dei casi è stata erogata in più frazioni pensando che la tollerabilità fosse maggiore. Il frazionamento convenzionale prevede frazioni giornaliere di 1.8-2 Gy, dal lunedì al venerdì, e la dose totale è determinata dalla radiosensibilità del tumore e dalla tolleranza dei tessuti sani coinvolti nel fascio radiante. Si parla di iperfrazionamento quando la dose per singola frazione è inferiore a 1.8-2 Gy, e di norma prevede due applicazioni al giorno; si parla invece di ipofrazionamento quando viene erogata una dose elevata per ogni frazione in poche sedute radioterapiche (Chao et al., 1992).

### Esperienze storiche

Storicamente, per il trattamento delle metastasi ossee sono stati utilizzati schemi di ipofrazionamento, sulla base di due tipi di considerazioni:

1. empirica: dosi relativamente basse di radiazioni sono sufficienti per controllare il dolore nell'80% dei pazienti (Fletcher, 1980);

2. utilitaristica: un numero esiguo di sedute è vantaggioso per i pazienti in scadute condizioni generali, e per il Centro di Radioterapia, in quanto permette di ridurre le liste di attesa.

Molteplici sono stati gli schemi di ipofrazionamento utilizzati: 30 Gy in 10 sedute di trattamento, 20 Gy in 5 sedute o 8 Gy in una o due sedute (in caso di breve aspettativa di vita del paziente) (Fletcher, 1980).

### Ipfrazionamento

Dagli anni '80 agli anni '90 sono stati condotti 4 studi randomizzati che hanno valutato diversi regimi di trattamento ipofrazionati. (vedi Tab. I) Alla base di questi studi vi è un razionale biologico in base al quale si può ottenere lo stesso effetto terapeutico utilizzando frazionamenti e dosi totali diverse.

Il primo grande studio randomizzato è stato l'RTOG 7402 del 1982, con una casistica di più di 1000 pazienti (266 con singola metastasi ossea, 750 con metastasi ossee multiple). Questo studio ha dimostrato che lo schema di radioterapia palliativa con durata più breve (4 Gy/die per 5 giorni) è efficace quanto quello di durata maggiore (3 Gy in 10 giorni, e 2.6 Gy in 15 giorni) nell'ottenere la remissione del dolore; il risultato è stato uguale sia nei pazienti con lesione ossea unica che in quelli plurimetastatici. Inoltre, nei pazienti che presentavano alla diagnosi una sintomatologia dolorosa di grado moderato, la percentuale di risposta completa al dolore è stata maggiore (Tong et al., 1982).

Risultati analoghi sono stati ottenuti da Hirokawa (Hirokawa et al., 1988), in uno studio randomizzato su 128 pazienti: lo schema che prevedeva 10 frazioni non offriva alcun vantaggio in termini di risposta al dolore rispetto a quello con sole 5 frazioni.

Nel 1995 Rasmusson (Rasmusson et al., 1995) ha pubblicato i risultati di uno studio su 217 pazienti dove veniva confrontato lo schema di trattamento che prevedeva la

**Tabella I.** Studi Randomizzati (confronto di vari frazionamenti per la palliazione delle metastasi ossee)

Trials	N° of Pz (valutabili)	Dose (Gy/fractioni)	Risposte complete (%)	Risposte globali	Fratture patologiche(%)
Tong et al., 1982, USA (unica metastasi)	266 (146)	20/5 40/15	53 61	82 82	4 18
(metastasi multiple)	750 (613)	15/5 20/5 25/5 30/10	49 56 49 57	87 85 83 78	5 7 9 8
Hirokawa et al., 1988, Japan	128	25/5 30/10	NA	75 75	NA
Rasmusson et al., 1995, Danmark	217 (127)	15/3 30/10	NA	69 66	NA
Niewald et al., 1996, Germany	100	20/5 30/10	33 31	77 86	8 13

somministrazione di 30 Gy in 10 sedute con un trattamento meno prolungato di 15 Gy in 3 frazioni. Anche in questo studio non vi è stata differenza di risposta.

Niewald (Niewald et al., 1995) un anno dopo, in uno studio su 100 pazienti, di cui il 43% affetti da neoplasia mammaria, ha confrontato lo schema di trattamento di 2 settimane di durata versus quello di una settimana. Anche lui non ha notato differenze significative in termini di frequenza, e durata della palliazione, recupero funzionale ed incidenza di fratture patologiche. (Tab. I)

### Monofrazionamento

Negli ultimi 15 anni, specialmente nelle scuole del Nord Europa, si è cercato di effettuare radioterapia antalgica utilizzando una singola seduta ad alte dosi. In tal senso sono stati eseguiti molti studi randomizzati di confronto tra un trattamento multifrazionato e quello in singola.

Gaze (Gaze et al., 1997) nel 1997 ha confrontato un trattamento di 4.5 Gy/die per 5 sedute, con quello in seduta unica di 10 Gy; non ha trovato differenze significative in termini di risposta nei 2 bracci, con tossicità sovrapponibile.

Lo stesso ha osservato Nielsen (Nielsen et al., 1998) nel 1998, che metteva a confronto il trattamento di 20 Gy in 5 sedute con quello in unica seduta di 8 Gy, su una popolazione di 241 pazienti.

Un contributo fondamentale in questo senso è stato apportato nel 1999 dal *Dutch Bone Metastasis Study* (Steinland, 1999) che su una popolazione di 1171 pazienti ha valutato i risultati ottenuti con l'impiego di una singola frazione di 8 Gy versus 6 frazioni da 4 Gy (dose totale 24 Gy). La novità di questo lavoro consiste nella distinzione all'interno della popolazione in esame di sottogruppi prognostici individuati attraverso: a) la valutazione del numero e della localizzazione delle metastasi; b) le caratteristiche del tumore primitivo; c) il *Performance Status*; d) la somministrazione di questionari sulla qualità della vita validati dalla EORTC quali il *Rotterdam Symptom Checklist* (RSCL).

Tutti questi elementi hanno consentito di identificare dei gruppi di pazienti con aspettative di vita diverse, per i quali sono stati valutati i diversi schemi di frazionamento. I risultati di questo studio hanno dimostrato che non c'è una differenza tra il monofrazionamento ed il trattamento in più frazioni nella palliazione del dolore, nella qualità di vita e negli effetti collaterali. Anche prendendo in considerazione il gruppo di 92 pazienti a prognosi più favorevole, si è osservata una uguale efficacia dei due trattamenti.

Sempre nel 1999 è stato pubblicato il *Bone Pain Trial Working Party* (1999) condotto su 765 pazienti per confrontare la singola frazione di 8 Gy con 20 Gy in 5 frazioni e 30 Gy in 10 frazioni. Non ci sono state differenze in termini di risposta al dolore e rischio di frattura patologica; tuttavia la necessità di ritrattare lo stesso segmento osseo per ripresa del dolore, *retreatment*, è stato 2 volte più frequente nel gruppo trattato con singola frazione di 8 Gy.

Recentemente Hartsell (Hartsell et al., 2005) ha riportato i risultati emersi dal RTOG trial 9714, che comparava l'efficacia della singola frazione di 8 Gy rispetto a 30 Gy in 10 frazioni nel trattamento del dolore da metastasi ossee. Nello studio erano inclusi solo i pazienti con metastasi ossee da neoplasie della mammella e della prostata e con un'aspettativa di vita superiore ai tre mesi, per mantenere una uniformità della popolazione in esame e per consentire una valutazione della remissione del dolore relativamente a lungo termine. I risultati ottenuti non hanno mostrato differenze statisticamente significative nella remissione completa del dolore (17% nel gruppo dei 30 Gy vs 15% nel gruppo degli 8 Gy) e nella remissione parziale (49% e 50% rispettivamente). La tossicità acuta di grado 2-4 è stata significativamente più bassa nel gruppo sottoposto ad una singola frazione di 8 Gy rispetto ai regimi ipofrazionati (7% versus 17%, rispettivamente;  $p = 0.002$ ). La tossicità tardiva (es. incidenza di fratture patologiche) è stata equivalente nei due gruppi (5% in gruppo degli 8 Gy e 4% nel gruppo dei 30 Gy). Così come nel Dutch trial, la percentuale di ritrattamento è stata significativamente più alta nei pazienti sottoposti a trattamento monofrazionato (18% versus 9%).

Questi risultati sono stati confermati anche da uno studio di fase III pubblicato da Kaasa (Kaasa et al., 2006) e da Arnalot PF (Foro Arnalot et al., 2008).

Più recentemente Kaasa ha pubblicato i risultati di uno studio che confronta le due modalità di trattamento in termini di controllo del dolore, tasso di fratture patologiche e compressione midollare. I pazienti sono stati osservati dall'inizio del trattamento al decesso. La percentuale di ritrattamento per il controllo del dolore è stata maggiore nei pazienti che avevano ricevuto un'unica seduta di radioterapia rispetto al gruppo di controllo (27% vs 9%  $p = 0.02$ ); tuttavia non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due schemi di radioterapia né in termini di efficacia né in termini di fratture patologiche o compressioni midollari, anche a lungo termine (Foro Arnalot et al., 2008).

Jackson Sai-Yiu Wu ha pubblicato nel 2003 una meta-analisi (Wu et al., 2003) in cui 16 trials presi in esame sono stati suddivisi in 3 categorie: 1) studi di confronto tra frazioni singole di dose differente, 2) studi di confronto tra frazionamenti singoli vs. multipli, 3) confronto tra frazionamenti multipli di diversa durata.

1) I due Trial di confronto tra frazione singola di 4 Gy vs 8 Gy hanno dimostrato che la risposta palliativa globale è significativamente più bassa con 4 Gy per frazione, sebbene non ci siano differenze in termini di risposta completa.

2) Dall'analisi dei trials di confronto tra singola frazione e regimi multifrazionati non è emersa nessuna differenza in termini di risposta completa (39.2 vs 40%) e globale (62.1% vs. 58,7).

3) Nessuna differenza significativa è risultata in termini di tossicità acuta tra i diversi schemi di radioterapia (Tab. II).

**Tabella II. Studi Randomizzati: Frazionamento singolo vs Trattamenti Multifrazionati**

<i>Trials</i>	<i>N° of Pz (valutabili)</i>	<i>Dose (Gy/frazioni)</i>	<i>Sopravvivenza mediana (mesi)</i>	<i>Risposte complete (%)</i>	<i>Risposte globali (%)</i>	<i>Rittrattamenti (%)</i>	<i>Fratture patologiche (%)</i>	<i>Tossicità</i>
Gaze et al., 1997, UK (9)	265	10/1 vs 22.5/5	NA	37 47	81 76	NA	NA	21% p=Ns 26% emesi
Nielsen et al., 1998, Denmark (10)	241 (239)	8/1 vs 20/5	NA	15 15	73 76	21 12	NA	Nessuna differenza
Steenland et al., 1999 Netherlands (11)	1171 (1073)	8/1 vs 20/5	7	37 33	72 69	25 7	4 2	Nessuna differenza
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	Nessuna differenza
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 (15)	160	8/1 vs 30/10	NA	13 11	75 86	28 2	NA	Nessuna differenza
Kaasa et al., 2009 Norway/Sweden (16)	(198) 180	8/1 vs 30/10	NA	NA	NA	27 9	4 5	NA

## Radioterapia e prevenzione delle fratture

La radioterapia erogata ad alte dosi esercita un'azione tumoricida sulla lesione ossea bersaglio; ciò determina la formazione di un tessuto fibroso riparatorio che può andare anche incontro a mineralizzazione. Tuttavia il neo-tessuto cicatriziale a differenza del fisiologico tessuto osseo manca della tipica microarchitettura trabecolare responsabile della stabilità e della resistenza alle fratture patologiche. Da un punto di vista fisiopatologico, si potrebbe quindi affermare che la radioterapia non garantisce una sicura prevenzione delle fratture.

Tuttavia nella pratica clinica, il rischio di frattura dopo radioterapia è stato stimato essere dell'8%; solo le dosi più alte sono in grado di attivare la ricalcificazione ossea (Tong et al., 1982; Pandit-Taskar et al., 2004). La remineralizzazione ossea dopo radioterapia è stata studiata da Koswing e Budach (Koswig e Budach, 1999) misurando la densità dell'osso mediante TC. A sei mesi di follow-up la densità dell'osso era incrementata del 173% dopo 30 Gy in 10 frazioni confrontato con il 120% dopo 8 Gy in singola frazione ( $p < 0.001$ ). In questo studio non è stato tuttavia riportato il rischio di frattura pretrattamento o il tasso di fratture patologiche dopo radioterapia.

Uno studio non randomizzato pubblicato nel 2004 da Pandit-Taskar (Pandit-Taskar et al., 2004) ha evidenziato

che in pazienti affetti da mieloma con metastasi vertebrali, il tasso di fratture patologiche era molto più alto in pazienti non sottoposti a radioterapia rispetto a coloro che avevano effettuato il trattamento radiante.

Una metanalisi del 2003 (Sze et al., 2003) ha valutato 11 trials per un totale di 3435 pazienti:

- i pazienti sottoposti a RT in singola frazione hanno presentato una più alta percentuale di rittrattamenti con il 21,5% vs il 7,4% dei pazienti nel braccio di radioterapia multifrazionata.

- la metanalisi ha analizzato 5 studi (Price et al., 1986; Cole, 1989; Nielson et al., 1998; Steenland et al., 1999; Bone Pain Trial Working Party, 1999) che riportano i risultati relativi alle fratture patologiche su un totale di 2476 pazienti. L'incidenza di fratture patologiche è stata più alta nei pazienti sottoposti a radioterapia con frazione singola di 8 Gy (3%) versus quelli trattati con trattamento multifrazionato, 20 Gy in 5 frazioni o 30 Gy in 10 frazioni, (1.6%). La differenza tuttavia non è risultata statisticamente significativa ( $p = 0.3$ ).

Va tuttavia notato che nella pratica clinica alcuni 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.

### Radioterapia della compressione midollare metastatica (CMM).

La compressione midollare metastatica (CMM) è una delle più temibili complicanze dei tumori e se non tempestivamente trattata è la causa di un inesorabile e drammatico peggioramento della qualità di vita del paziente.

La CMM rappresenta una compressione del sacco durale (midollo e/o cauda equina) e del suo contenuto da parte di una massa tumorale (Fig. 4) che causa deficit motori e/o sensoriali e a incontinenza sfinterica (Laperriere, 1996).

Richiede un approccio multidisciplinare al fine di effettuare una diagnosi precoce ed una terapia immediata che possa preservare le funzioni del paziente prima che si instauri un danno neurologico irreversibile.

Il rachide dorsale è la sede più frequentemente interessata (60-80%), seguita da quella lombosacrale (15-30%) e quindi del tratto cervicale (< 10%). Circa il 10-30% dei pazienti presenta alla diagnosi un interessamento di più metameri (Prasad e Schiff, 2005).

Il dolore è il sintomo più precoce e comune della CMM e può precedere di settimane o mesi la diagnosi strumentale. L'ipostenia compare più tardivamente e in genere rappresenta l'evoluzione clinica della sintomatologia dolorosa e rappresenta il preludio della plegia.

Il deficit sensoriale, può essere sottostimato al momento della diagnosi. Più tardivamente compaiono i disturbi sfinterici, in genere associati ai deficit motori (Laperriere, 1996; Prasad e Schiff, 2005).

La diagnosi e la terapia precoci della CMM rappresentano i principali fattori predittivi per la risposta al trattamento. Infatti i pazienti che alla diagnosi sono in grado di deambulare e non presentano disturbi sfinterici, hanno una più alta probabilità di controllo dei sintomi e una più lunga sopravvivenza dopo terapia.

I tumori a prognosi più favorevole (carcinoma della mammella e della prostata, mielomi, seminomi e linfomi) presentano una maggiore percentuale di risposte dopo il trattamento. Ciò sembrerebbe correlato sia alla minore aggressi-

ività biologica di queste neoplasie, sia alla loro maggiore sensibilità alle terapie oncologiche (Helweg-Larsen et al, 2000; Maranzano et al, 1992; Maranzano et al. 1995). I pazienti che presentano la comparsa del danno motorio in un tempo lungo (> 14 giorni) hanno una prognosi migliore rispetto a coloro in cui il danno neurologico insorge più velocemente (Rades et al., 2005).

La chirurgia o la radioterapia da sole o in associazione consentono di ottenere pari risultati in termini di sopravvivenza e di miglioramento della qualità di vita del paziente.

Per i pazienti che presentano una risposta alla terapia, il decesso avviene a causa della progressione sistemica e non per le complicanze neurologiche.

Gli studi condotti con l'una o l'altra modalità terapeutica dimostrano come quei pazienti che abbiano conseguito una risposta neurologica alla terapia, muoiano per la progressione sistemica di malattia piuttosto che per le complicanze neurologiche della CMM.

Da un'attenta analisi della letteratura si evince che gli ipofrazionamenti hanno la stessa efficacia di quelli convenzionali.

I regimi radioterapici con frazionamenti convenzionali (2 Gy per frazione fino alla dose totale di 30-40 Gy) oggi sono per lo più abbandonati in favore di trattamenti più brevi (*short-course*) con la somministrazione di dosi singole più elevate. Nei pazienti a prognosi sfavorevole che rappresentano la maggioranza dei casi (aspettativa di vita  $\leq$  6 mesi), uno studio italiano multicentrico ha evidenziato come il bifrazionamento della dose (8 Gy x 2 in una settimana) sia parimenti efficace e scevro da danno midollare iatrogeno quanto frazionamenti più prolungati. Sulla base di questi dati è stato condotto un secondo studio multicentrico randomizzato che ha confrontato il bifrazionamento (8 Gy x 2) con una singola dose di RT (8 Gy). I risultati pubblicati recentemente hanno dimostrato l'equivalenza dei due regimi sia in termini di efficacia che di tossicità (Maranzano et al., 2009). In conclusione quindi la somministrazione unica di RT (8 Gy) può essere considerata il trattamento di riferimento nella maggioranza dei pazienti con CMM e aspettativa di vita  $\leq$  6 mesi.



Figura 4.

### Radioterapia nelle metastasi cerebrali

Le metastasi cerebrali rappresentano un evento frequente nella storia naturale di molti tumori.

Si sviluppano nel 30% dei pazienti affetti da cancro e rappresentano il 15% di tutte le manifestazioni riscontrate nel Sistema Nervoso Centrale (Wen et al., 2001).

Cefalea, convulsioni e deficit neurologici focali costituiscono le principali manifestazioni e derivano dall'effetto massa sull'encefalo, con fenomeni soprattutto di tipo compressivo più che infiltrativo in parte dovuti all'edema peritumorale.

Circa il 50% dei pazienti presenta multiple lesioni cerebrali mentre la restante parte ha lesioni singole.

In questi casi il trattamento standard è rappresentato dal trattamento panencefalico (*Whole Brain*) in 10 sedute da 3 Gy per una dose totale di 30 Gy.

Trattamenti ipofrazionati di 4 Gy a frazione per una dose totale di 20 Gy sono in genere adottati in pazienti a prognosi sfavorevole anche perché i danni tardivi che potrebbero verificarsi, vista la sopravvivenza esigua, non fanno in tempo ad instaurarsi (Scoccianti e Ricardi, 2012).

L'approccio al trattamento delle lesioni dipende da una serie di fattori, quali il numero delle metastasi, la prognosi del paziente e il controllo della neoplasia primitiva.

In caso di malattia primitiva controllata e se il numero di lesioni cerebrali è inferiore o uguale a quattro, la radioterapia stereotassica aumenta la possibilità di controllo locale sia nel caso in cui sia effettuata da sola sia dopo radioterapia panencefalica.

Kondziolka (Kondziolka et al., 1999) ha dimostrato un netto vantaggio dell'aggiunta della stereotassica al trattamento panencefalico.

Il tasso di recidiva locale a un anno era del 100% dopo Whole brain RT e dell'8% dopo radioterapia stereotassica e trattamento pan-encefalico sebbene non vi sia stata alcuna differenza significativa in termini di sopravvivenza ( $p = 0.22$ ).

Uno studio di fase III dell'RTOG (Andrews et al., 2004), ha confermato che il controllo locale aumenta con l'aggiunta di un *boost* di radiochirurgia.

Da un'analisi completa dei dati della letteratura condotta dalla società americana di radioterapia oncologica (ASTRO), emerge come il controllo locale dei pazienti sottoposti a sovradosaggio con radioterapia stereotassica dopo *whole brain* aumenta significativamente rispetto al solo trattamento panencefalico (82%-92% vs 0-71%).

La radioterapia stereotassica (Fig. 5) è inoltre sempre più adottata anche come alternativa alla radioterapia *whole brain* nel trattamento esclusivo dei pazienti con metastasi cerebrali, con l'obiettivo di incrementare il controllo locale e ridurre i potenziali effetti collaterali neuro-cognitivi.

### Radioterapia nel controllo del sanguinamento

Il sanguinamento è una complicanza che si verifica in circa il 10% dei pazienti in stadio di malattia avanzata.

La radioterapia riveste un ruolo importante nel controllo della sintomatologia emorragica e consente un controllo dura-

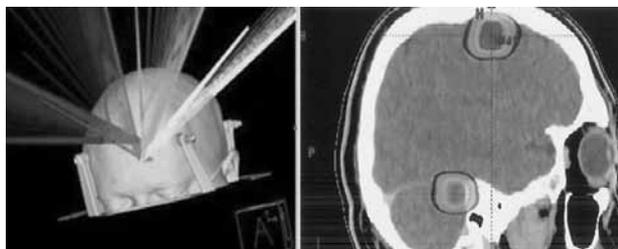


Figura 5.

turo del sanguinamento in percentuali variabili dal 65 al 90%.

L'emorragia può essere controllata da un trattamento radiante preoperatorio con finalità neoadiuvante (es. neoplasie rettili) o con finalità radicali di cura (es. neoplasie polmonari, dell'esofago) e in caso di trattamento con pure finalità palliative.

La radioterapia agisce attraverso due diversi meccanismi:

- il primo è diretto sui processi fisiopatologici della neoplasia, ed è responsabile dell'effetto emostatico che si verifica entro 7-10 giorni.
- il secondo è dovuto all'azione della radioterapia a livello dei processi fisiopatologici dei tessuti sani peritumorali, che induce un effetto emostatico entro 30-60 giorni.

La radioterapia agisce prevalentemente inducendo l'apoptosi sulle cellule endoteliali con conseguente attivazione piastrinica e trombizzazione dei vasi sanguigni.

Dosi singole monosettimanali (6-8 Gy per 2-3 settimane) o concentrate in poche sedute consecutive (4Gy x 5 frazioni), consentono un controllo duraturo dell'emofoe nell'80% dei pazienti con neoplasia polmonare.

Schemi ipofrazionati hanno infatti dimostrato pari efficacia rispetto a frazionamenti più protratti a parità di tossicità e sono pertanto da preferire nei pazienti a prognosi infausta (Sundström et al., 2004).

Risultati paragonabili si ottengono nel sanguinamento causato da neoplasie vescicali o rettili o in casi di tumori ginecologici (Srinivasan et al., 1994).

### Radioterapia nella sindrome mediastinica

La sindrome mediastinica è causata dall'ostruzione del deflusso venoso della vena cava superiore (Fig. 6).

Nell'80% dei casi è causata da carcinoma polmonare, soprattutto microcitomi, il 10-18% da linfoma e il 2-3% da cause benigne come il gozzo (Walji et al., 2008).

Si caratterizza per la comparsa di dispnea, tosse, dolore toracico e disfagia con congestione dei vasi del collo e degli arti superiori.

Tale sindrome rappresenta una vera emergenza oncologica e può essere fatale.

Anche in questo caso, la radioterapia, rappresenta un valido strumento per il trattamento di pazienti affetti da tale sindrome.

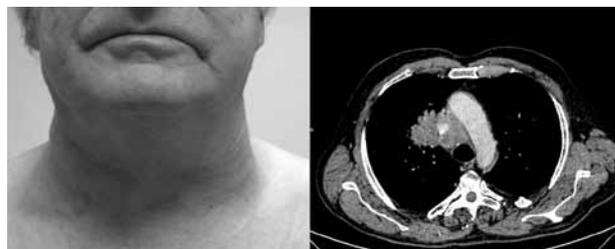


Figura 6.

Siccome la maggior parte dei pazienti presenta una patologia avanzata o metastatica è indicato un trattamento radioterapico breve almeno nelle fasi iniziali per poi proseguire con un frazionamento standard fino ad una dose totale di 50 Gy.

In questi casi, l'associazione con la chemioterapia aumenta ulteriormente le possibilità di controllo prolungato di malattia.

Il trattamento radioterapico, nel caso di un carcinoma del polmone, dovrebbe iniziare a dosi frazioni elevate almeno 3-4 Gy e proseguire in convenzionale fino a 60-70 Gy.

Nel 20% dei casi di NSCLC vi è remissione completa dei sintomi, con scomparsa della dispnea, dell'edema del volto e del turgore delle vene del collo, mentre nel 50% vi è una risposta parziale (Wudel e Nesbitt, 2001).

I pazienti trattati prima con alte dosi e poi dosi convenzionali hanno riportato una più rapida nonché duratura remissione dei sintomi rispetto a quelli trattati convenzionalmente (70% versus 56%); e la risposta sintomatica è altresì fattore prognostico significativo per la sopravvivenza ( $p = 0.002$ ).

## Conclusioni

La radioterapia è sempre stata sostenuta dall'evoluzione tecnologica: le apparecchiature per la produzione di radiazioni, i software per la simulazione e l'elaborazione dei piani di trattamento, la gestione dell'*imaging* radiologico e l'archiviazione dati sono diventati sempre più complessi nel corso degli anni.

Attualmente le moderne tecnologie disponibili, consentono di somministrare la dose terapeutica di radiazioni sul bersaglio voluto, riducendo al minimo la dose sui tessuti sani circostanti.

Gli attuali Acceleratori Lineari, dotati di collimatori multi-lamellari (= elevato numero di lamelle schermanti dello spessore da 3 a 10 mm) (Fig. 7), consentono di eseguire Terapia conformazionale.

È possibile erogare una dose "conforme" al volume da irradiare, ricostruito tridimensionalmente su immagini di tomografia computerizzata.

In alcuni casi è possibile ricorrere all'ausilio di immagini radiologiche più idonee alla definizione del volume da trattare quali la risonanza magnetica (RMN) o la tomografia a emissione di positroni (PET). Grazie all'impiego delle lamelle schermanti, ciascuna dotata di motore proprio, e pertanto mosse indipendentemente fra di loro in maniera automatica e sotto controllo informatico, è possibile modificare il profilo del fascio di radiazioni al fine di proteggere in maniera ottimale i tessuti sani circostanti e di ridurre conseguentemente gli effetti collaterali. La terapia conformazionale costituisce oggi lo standard dei trattamenti.

Terapia ad intensità modulata (IMRT) costituisce una evoluzione delle tecniche conformazionali ed è basata sempre sull'utilizzo dei collimatori multilamellari con lo scopo di erogare dosi variabili su volumi irregolari. Durante ogni singola seduta i campi diversamente conformati vengono accesi e spenti in modo da modulare l'intensità della dose che viene erogata nel contesto del volume da trattare. Tale terapia offre vantaggi in situazioni cliniche che richiedono l'esposizione di volumi irregolari e complessi in stretta contiguità con organi critici.

L'accresciuta precisione dei trattamenti tridimensionali radioterapici ha sviluppato la necessità di controllo più accurato della ripetibilità del trattamento in ogni singola seduta mediante l'identificazione dell'esattezza del posizionamento della sede da trattare. Sistemi di *imaging* tridimensionali integrati con gli acceleratori sono oggi disponibili nelle sale di terapia con lo scopo di garantire con sempre maggiore precisione il controllo dei trattamenti.

Occorre tuttavia sottolineare che una medicina esclusivamente ipertecnologica e iperspecialistica diventa inadeguata all'assistenza di un malato che necessita di cure palliative. La gestione è necessariamente e sempre più multidisciplinare, e solo tramite uno scambio e un confronto consapevole e aggiornato tra i diversi specialisti si ottengono risultati positivi. Tecnologia e competenze devono essere poste al servizio del malato con l'attenzione focalizzata sulla sofferenza piuttosto che sulla malattia.

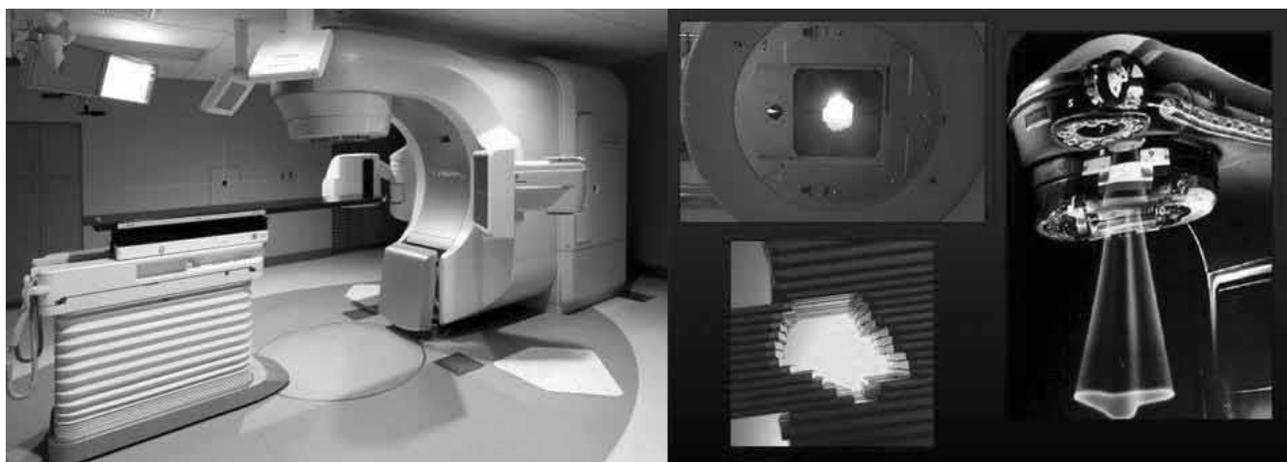


Figura 7.

## Bibliografia

- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. *Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial*. *Lancet* 2004;363:1665-72.
- Bone Pain Trial Working Party. *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*. *Radiother Oncol* 1999;52:111-21.
- Chao KSC, Perez CA, Brady LW, (Eds.) *Radiation oncology: management decisions*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002.
- Cole DJ. *A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases*. *Clin Oncol* 1989;1:56-62
- Fletcher GH. *Textbook of radiotherapy*. Lea & Febiger, Philadelphia 1980, pp. 943-946.
- Foley KM *Pain syndromes with cancer patients*. In: Portenoy RK, Kauner R. *Pain management: theory and practice*. Davis, Philadelphia 1996, pp. 191-215.
- Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC et al. *Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8Gy in single fraction*. *Radiother Oncol* 2008;89:150-5.
- Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR et al. *Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of two fractionation schedules*. *Radiother Oncol* 1997;45:109-16.
- Han SH, de Klerk JM, Tan S et al. *The PLACORHEN study: adouble-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186)Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo Controlled Rhenium Study*. *J Nucl Med* 2002;43:1150-6.
- Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW et al. *Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases*. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798-804.
- Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S. *Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variable influencing survival and gait function in 153 patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1163-9.
- Hirokawa Y, Wadasaki K, Kashiwado KA et al. *A multi-institutional prospective randomized study of radiation therapy of bone metastases*. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1988;48:1425-31.
- Hoskin PJ, Stratford MR, Folkes LK, et al. *Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity*. *Lancet* 2000;355:1428-9.
- Kaasa S, Brenne E, Lund J et al. *Prospective randomized multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy X 1) versus multiple fractions (3 Gy X10) in the treatment of painful bone metastases: Phase III randomized trial*. *Radiother Oncol* 2006;79:278-84.
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD et al. *Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:427-34.
- Koswig S, Budach V. *Remineralization and pain relief in bone metastases after after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy)*. *A prospective study*. *Strahlenther Onkol* 1999;175:500-8.
- Laperriere N. *The management of spinal cord compression*. Princess Margaret Hospital, Toronto (Canada) 1996.
- Maranzano E, Latini P. *Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:959-67.
- Maranzano E, Latini P, Checaglini F et al. *Radiation therapy of spinal cord compression caused by breast cancer: report of a prospective trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:301-6.
- 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;93:174-9.
- Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, et al. *Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases*. *Radiother Oncol* 1998;47:233-40
- Niewald M, Tkocz HJ, Abel U et al. *Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1085-9.
- Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. *Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases*. *J Nucl Med* 2004;45:1358-65.
- Prasad D, Schiff D. *Malignant spinal-cord compression*. *Lancet Oncol* 2005;6:15-24.
- Price P, Hoskin PJ, Easton D et al. *Prospective randomised trial of a single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases*. *Radiother Oncol* 1986;6:247-55.
- Rades D, Stalpers LJ, Veninga T et al. *Evaluation of five schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression*. *J Clin Oncol* 2005;23:3366-75.
- Rasmusson B, Vejborg I, Jensen AB, et al. *Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow-up*. *Radiother Oncol* 1995;34:179-84.
- Scoccianti S, Ricardi U. *Treatment of brain metastases: review of phase III randomized controlled trials*. *Radiother Oncol* 2012;102:168-79.
- Srinivasan V, Brown CH, Turner AG. *A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1994;6:11-3.
- Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H et al. *The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastases Study*. *Radiother Oncol* 1999;52:101-9.
- Sundström S, Bremnes R, Aasebø U et al. *Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial*. *J Clin Oncol* 2004;22:801-10.
- Sze WM, Shelley MD, Held I et al. *Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy-a systematic review of randomised trials*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:345-52.
- Tong D, Gillik L, Hendrickson Fr. *The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the RTOG*. *Cancer* 1982;50:893-899
- Walji N, Chan AK, Peake DR. *Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management*. *Postgrad Med J* 2008;84:418-27.
- Wen PY, Black PM, Loeffler JS. *Metastatic brain cancer*. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg SA. (Eds.) *Cancer: principles and practice of oncology*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, pp. 2655-2670.
- Wu JS, Wong R, Johnston M et al. *Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:594-605.
- Wudel LJ Jr, Nesbitt JC. *Superior vena cava syndrome*. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2:77-91.