



*Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria*



dai farmaci osteotropi alla **radioterapia molecolare**



**cosa può fare la medicina nucleare
per il trattamento delle mts scheletriche**



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



Metastasi Ossee

Quasi tutte le neoplasie primitive possono dare luogo a metastasi ossee (comuni in pazienti con carcinoma prostata, mammella e polmone)

Circa 55 nuovi pazienti con K prostata e 114 con K mammella su 100000 soggetti sono individuati nel mondo per anno

Nell'80% vengono rinvenute metastasi ossee all'autopsia

L'osso può essere l'unica sede di metastasi, abitualmente multiple e diffuse, più del 50% sono rinvenute nel rachide.

Il più importante sintomo è il **dolore**



Effetti locali delle metastasi ossee

- ✓ Aumentata **distruzione ossea** (*Osteolitica*)
- ✓ Aumentata **formazione ossea** (*Osteosclerotica*)

Cause di dolore osseo

- ❖ **Infiltrazione tumorale**
- ❖ **Espansione del periostio** (riccamente innervate con nocicettori)
- ❖ **Stimolo delle terminazioni nervose** (prostaglandine, Tumor Necrotizing Factors (TNF), bradichine rilasciate dal processo osteolitico)
- ❖ **Instabilità meccanica** (rimaneggiamento osseo)
- ❖ **Invasione** del tumore dall'osso nelle strutture neurologiche



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



Management del dolore osseo

Cure Palliative

- CHIRURGIA
- CHEMIOTERAPIA
- ANALGESICI
- RADIOTERAPIA ESTERNA
- TERAPIA SISTEMICA CON RADIONUCLIDI

“Tutte queste modalità sono rivolte a...”

- Riduzione della massa tumorale
- Rimozione del “carico” tumorale
- Sollievo del dolore
- Migliore qualità della vita
- Migliore performance status

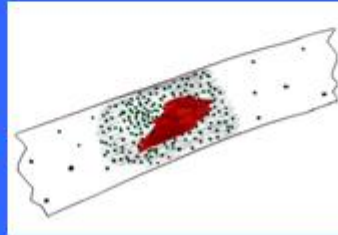
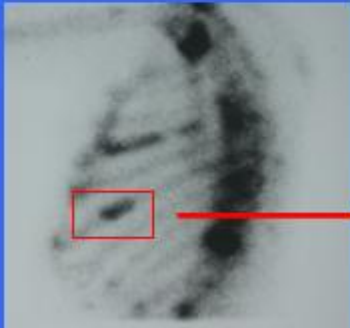
.....molteplici strategie....

- Terapia antitumorale
- Analgesici narcotici e non-narcotici
- Farmaci infiammatori non steroidei
- Terapia ormonale
- Bifosfonati
- Radioterapia esterna
- Uso sistemico di radiofarmaci “osteotropi”

Semplice ed Efficace

meccanismo d'azione

- fissazione specifica nell'osso
- fissazione proporzionale all'attività osteoblastica
- effetto radiobiologico per ionizzazione



$\frac{\text{lesione}}{\text{osso normale}} = 5$

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



Gli effetti radianti si traducono in:

riduzione dell'edema
riduzione delle reazioni infiammatorie
decremento della pressione interstiziale
riduzione nella produzione di sostanze algogene

Indicazioni alla Terapia

- dolore polistazionale o dolore monostazionale - sc. ossea pluripositiva -
- in terapia con analgesici maggiori
- aspettativa di vita di almeno 6 mesi
- condizioni ematologiche e renali permissive
- terapie pregresse potenzialmente mielotossiche non costituiscono fattore di esclusione, purché sufficientemente distanziate e con crasi ematica reintegrata



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



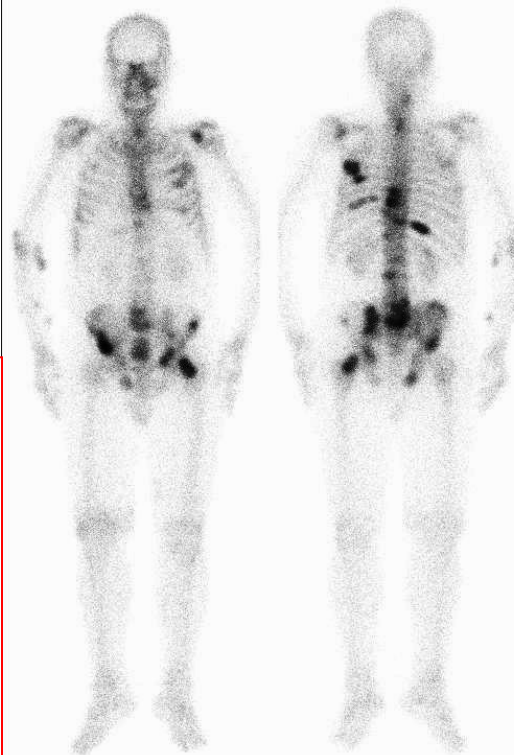
DOVE agisce ?

i focolai captanti nella tappa
diagnostica capteranno anche il
radiofarmaco terapeutico

QUANDO farla?

- era considerata l'ultima spiaggia
- ora si consiglia di praticarla in stadi meno avanzati,
 - per ridurre la dose degli analgesici
 - preservare l'autonomia del paziente
 - prevenire l'insorgenza di nuovi dolori

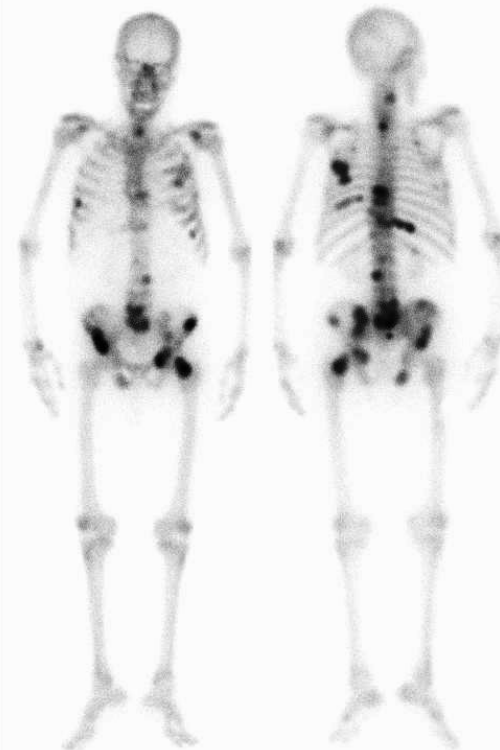
M D P



ANT

POST

QUADRAMET



ANT

POST



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



CON COSA farla?



⁸⁹Sr Cl

¹⁵³Sm - lexidronam

QUANDO
non farla?



CRITERI DI ESCLUSIONE

- ✓ piastrine < 100.000 / ml (escl. relativa);
- ✓ < 60.000 / ml (escl. assoluta)
- ✓ leucociti < 2.500 / ml
- ✓ crasi ematica in rapido deterioramento
- ✓ funzionalità renale compromessa
- ✓ rischio di frattura patologica o di compressione midollare
- ✓ aspettativa di vita < 3 mesi
- ✓ indice di Karnofsky < 50 (esc.relativa)



Effetti collaterali precoci

"Pain-flair phenomenon": nel 10% dei casi aumento transitorio del dolore 24-48 ore dopo l'iniezione

Effetti tardivi – Mielotossicità

Modesta mielotossicità transitoria, (PLTs, leucociti)

La depressione midollare ha inizio dopo 2 settimane, nadir a 4-6 settimane, con lento recupero a 3-6 mesi

La soppressione midollare è dose-dipendente e cumulativa per ripetute somministrazioni o combinazioni con altri trattamenti mielotossici

La depressione midollare radioindotta può essere aggravata dalla "sostituzione midollare", per progressione della malattia



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

 **Non c'è cura
senza cuore**
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



Effetti sul Dolore

Radiofarmaco	% rid. + scomp. dolore	% scomp. dolore	durata (mesi)	inizio	mielo- tossicità
89-Sr cloruro	70 - 75 %	20 -25 %	3- 6	< 2 s	m
186-Re-HEDP	65 - 75 %	18 -20 %	2- 3	1- 2 s	l
153-Sm-EDTMP	65 - 75 %	30 %	2- 3	1- 2 s	l
117m-Sn-DTPA	75 %	12 %	?	> 1 s	min

S=settimane m= moderata, l= lieve, min=minima



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



IL TRATTAMENTO CON RADIONUCLIDI DELLE METASTASI OSSEE:

Analisi Costo - Efficacia del trattamento con ^{89}Sr

Costo di una Dose: 2000 €

Risparmio (vs Placebo): 5000 €



*Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria*



IL TRATTAMENTO CON RADIONUCLIDI DELLE METASTASI OSSEE

FUTURE DIREZIONI

- Dose Escalation
- Diffusione Metastatica
- Enhancement della captazione
- Chemosensibilizzazione
- Metastasi subcliniche
- Somministrazioni Ripetute
- Altri Radionuclidi



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



IL TRATTAMENTO CON RADIONUCLIDI DELLE METASTASI OSSEE

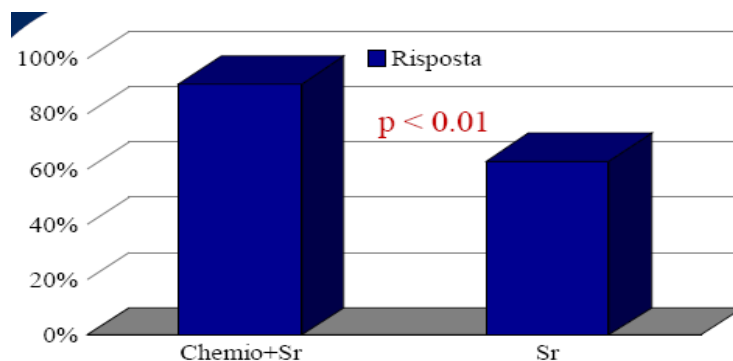
FUTURE DIREZIONI

***l'Associazione Zometa – radiofarmaco osteotropo è
promettente, pare avere maggior efficacia antalgica***

Concurrent bisphosphonate with radionuclide for treatment of osseous metastases - K. Gerszten¹, D.E. Heron¹, A.M. Brufsky¹. ¹ Magee-Womens Hospital, - Radiation Oncology Department, Pittsburgh; ¹ Magee-Womens Hospital, - Division of Medical Oncology, Pittsburgh



ASSOCIAZIONE RADIOFARMACO OSTEOTROPO + CHEMIO

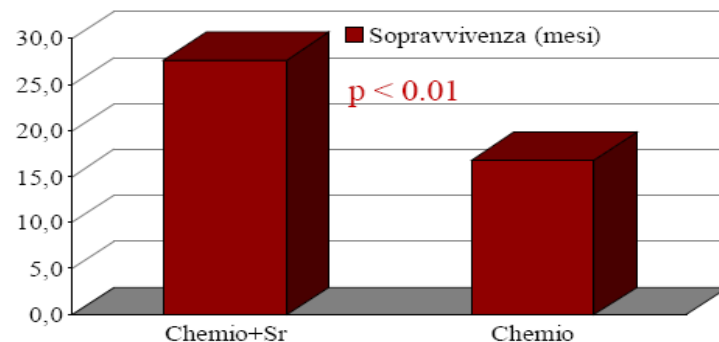


Sciuto et al J Nucl Med 43: 79, 2002

Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial.

Bone-targeted consolidation therapy consisting of one dose of ^{89}Sr +doxorubicin once a week for 6 weeks, when given to patients with stable or responding advanced androgen-independent carcinoma of the prostate after induction chemotherapy, **improved overall survival.**

Tu et al Lancet 357: 336, 2001





Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



PAIN RELIEF & PROLONGED SURVIVAL

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2007) 34:1023–1030
DOI 10.1007/s00259-006-0343-8

ORIGINAL ARTICLE

Clinical benefit of bone-targeted radiometabolic therapy with ^{153}Sm -EDTMP combined with chemotherapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer

Sergio Ricci • Giuseppe Boni • Ilaria Pastina •
Dario Genovesi • Claudia Cianci • Serena Chiacchio •
Cinzia Orlandini • Mariano Grosso •
Abedallatif AlSharif • Aldo Chioni •
Samantha Di Donato • Francesco Francesca •
Cesare Selli • Domenico Rubello • Giuliano Mariani

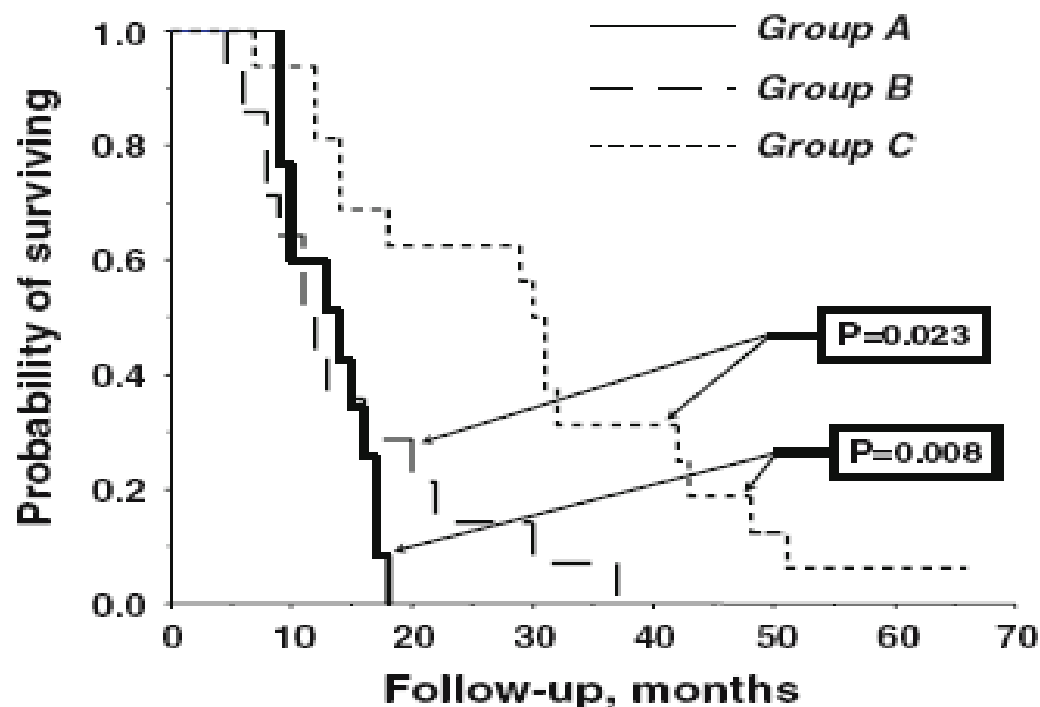


Fig. 1 Kaplan-Meier plot showing overall survival in patients of group A (treated with ^{153}Sm -EDTMP alone), group B (^{153}Sm -EDTMP followed by chemotherapy, but according to a non-combination regimen) and group C (combined ^{153}Sm -EDTMP and chemotherapy regimen)



CONCLUSIONI

- i radiofarmaci osteotropi sono sicuramente attivi nella palliazione del dolore,
- sono efficaci nel prolungamento della sopravvivenza
- talora è ipotizzabile un'azione tumoricida sono specifici e selettivi
- hanno scarsi effetti collaterali indesiderati
- sono meno costosi del Placebo :

Analisi Costo - Efficacia del trattamento con ^{89}Sr

Costo di una Dose: 2000 €

Risparmio (vs Placebo): 5000 €