



UMC Utrecht

Radiotherapie bij botmetastasen

Joanne van der Velden

PhD-kandidaat en arts in opleiding tot radiotherapeut-oncoloog

BONE-symposium 19 december 2016



No conflicts of interest

Botmetastasen

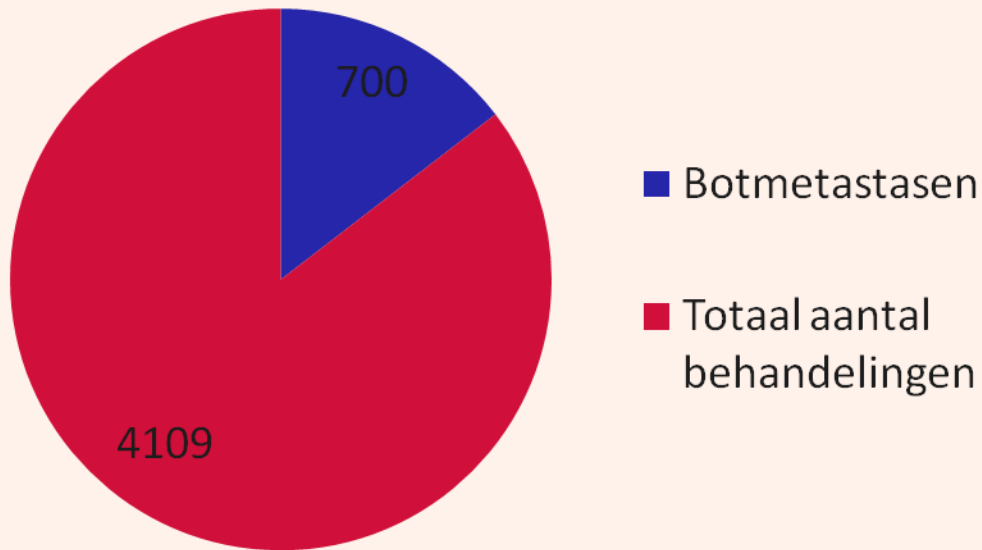
- Jaarlijks sterven 16.000-22.000 patiënten in NL t.g.v. botmetastasen
- 50% van de patiënten overlijdt <6 maanden na diagnose
- Levensverwachting na diagnose botmetastasen is wisselend
 - Afhankelijk van soort tumor
 - Afhankelijk van biologisch gedrag

Dutch bone metastasis study: een jaar na diagnose is 35% van de patienten nog in leven



Botmetastasen op de afdeling radiotherapie UMCU

2009



- **17% van het totaal aantal behandelingen op de afdeling radiotherapie**
- **Grootste groep botmetastasen van**
 - Mammaca (25%)
 - Prostaatca (22%)
 - Longca (26%)



Complicaties

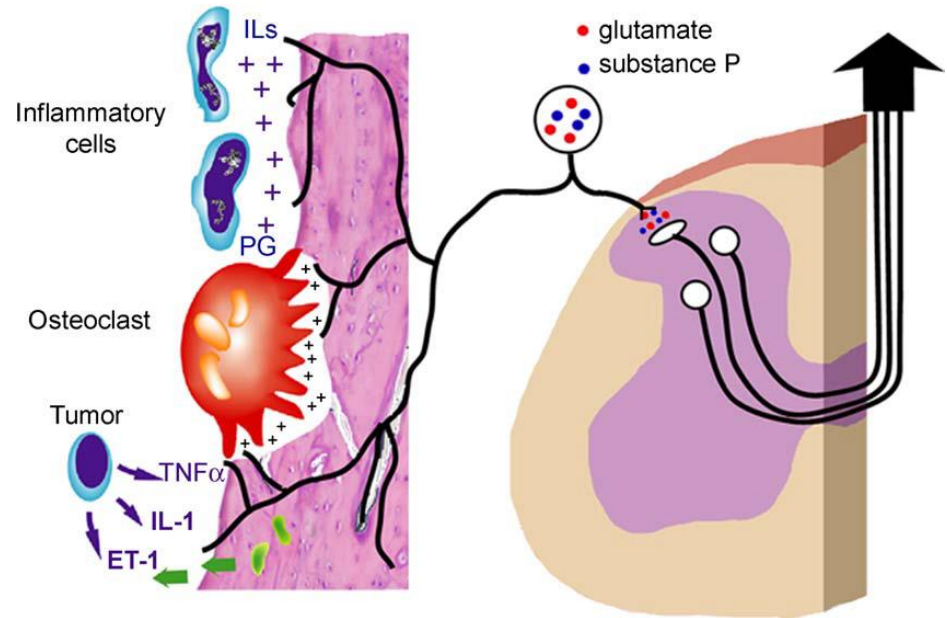
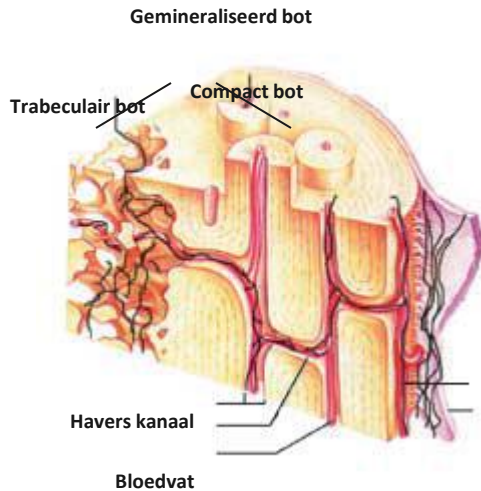
- **Pijn**
- Pathologische #
- Myelum/wortel compressie
- Instabiele wervelkolom
- Hypercalciëmie
- Beenmergdepletie

Radiotherapeut betrokken

Botmetastasen niet levensbedreigend echter wel groot effect op kwaliteit van leven!



Waarom doen botmetastasen pijn?



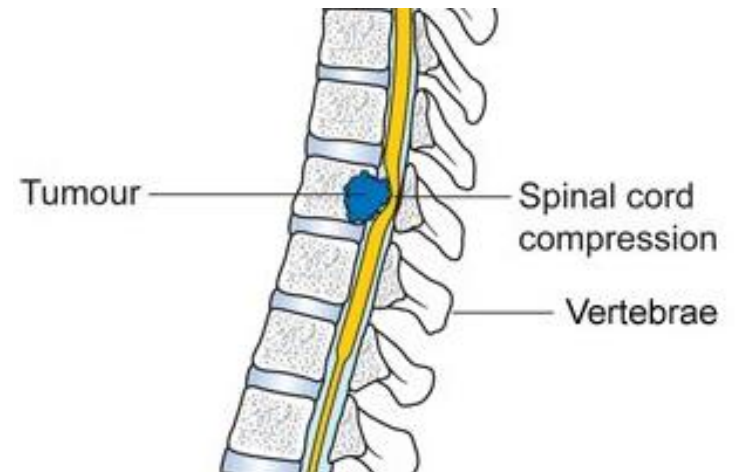
Direct effect: botmetastasen → prikkeling botvlies en/of zenuwen
→ (zenuw)pijn

Indirect effect: botmetastasen zorgen via chemische mediators
voor prikkeling botvlies → structurele afwijkingen in dorsale
hoorn van het myelum



Radiotherapeutische indicaties

- **Zo snel mogelijk**
 - Milde pijn
 - Oligometastasen
- **Relatieve spoed**
 - Ernstige pijn
 - Dreigende myelumcompressie
 - Dreigende # bij inoperabele patient
- **Spoed**
 - Myelumcompressie
 - Start RTH 12-24 uur na MRI



Hoe werkt radiotherapie tegen pijn?

Dierexperimenteel 1

- RTH vermindert tumor massa
- RTH vermindert osteoclasten activiteit

Goblirsch et al Clin Cancer Res. 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6231s-6235s.

Dierexperiment 2

- Lage dosis radiotherapie (6 Gy) vermindert de door tumor geïnduceerde ontstekingsreactie in het myelum

J-P Vit et al Pain 120 (2006) 188–201

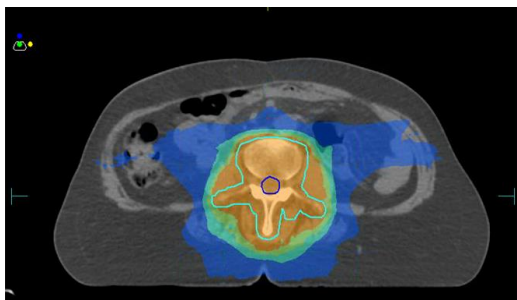
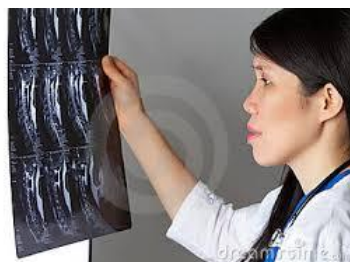
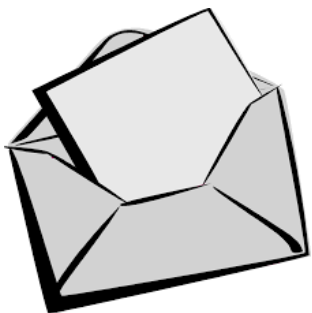


Radiotherapie

- Hoog energetische röntgenstraling opgewekt in een lineaire versneller (NB GEEN radioactieve straling!)
- Eenheid = Gray (Gy)
 - Een gray is gelijk aan de absorptie van een joule stralingsenergie door een kilogram materie



Hoe gaat bestralen in zijn werk?



One Stop Palliation poli

- In UMCU gestart in juli 2014
- Patiënten met een ongecompliceerde botmetastase worden 's ochtends gezien door de arts en dezelfde dag gescand en bestraald (1 x 8 Gy)
- Gemiddelde duur van patiënt op de afdeling 2,5 uur
- Voorwaarden om hiervoor in aanmerking te komen
 - Max twee lokaties per patiënt per keer
 - Beeldvorming en brief moeten binnen zijn → binnen 24-48u kan patiënt dan terecht

Gemiddeld is patient in 4 dagen bestraald na 1e telefonisch overleg of fax die binnen komt

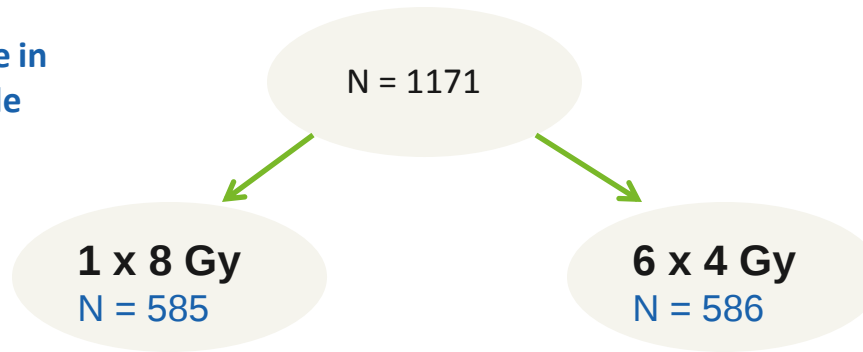


Pijn: hoeveel bestralingen zijn nodig?

Dutch Bone Metastasis Study

- Mamma 39 %
- Prostaat 23 %
- Long 25 %
- Overig 13 %

Definitie respons: afname in
pijnscore ≥ 2 punten op de
Brief Pain Inventory



Respons na 1e serie

71 %

73 %

Conclusie: 1 fractie is niet slechter dan 5!



ongecompliceerde botmetastasen

Dus geen weke delen uitbreiding, # risico, et cetera

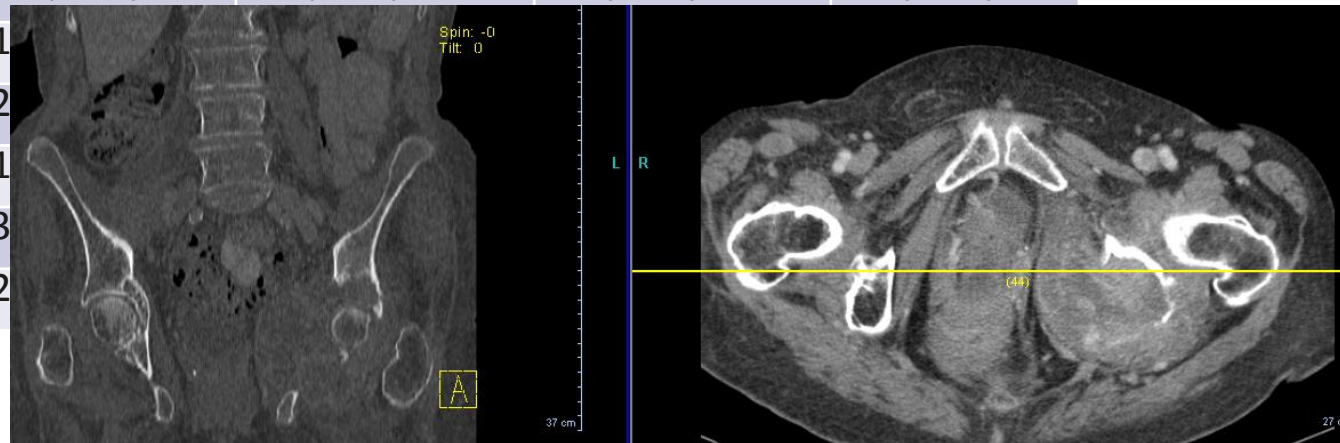


Pain response in PRESENT cohort

- 238 patienten geïncludeerd van juni 2013 – september 2014
- Post-operatieve patienten (n=25) geëxcludeerd
- Beste response na 4-8 weken

Best response outcomes in 4-8 weeks after radiotherapy acc to consensus criteria

Response type	All patients	All surviving patients	Complete case analysis	Worst case scenario
Responders	118 (57%)	118 (62%)	118 (68%)	118 (57%)
Complete response	31 (15%)	31 (16%)	31 (18%)	31 (15%)
Partial response	87 (42%)	87 (46%)	87 (50%)	87 (42%)
Non-responders	55 (27%)	55 (29%)	55 (32%)	91 (43%)
Pain progression	1			
Stable pain	2			
Undetermined	1			
Unknown	3			
Patients evaluated	2			



Pain response in PRESENT cohort

- 238 patienten geïncludeerd van juni 2013 – september 2014
- Post-operatieve patienten (n=25) geëxcludeerd
- Beste response na 4-8 weken

Best response outcomes in 4-8 weeks after radiotherapy acc to consensus criteria				
Response type	All patients	All surviving patients	Complete case analysis	Worst case scenario
Responders	118 (57%)	118 (62%)	118 (68%)	118 (57%)
Complete response	31 (15%)	31 (16%)	31 (18%)	31 (15%)
Partial response	87 (42%)	87 (46%)	87 (50%)	87 (42%)
Non-responders	55 (27%)	55 (29%)	55 (32%)	91 (43%)
Pain progression	18 (9%)	18 (10%)	18 (10%)	-
Stable pain	24 (12%)	24 (13%)	24 (14%)	-
Undetermined	13 (6%)	13 (7%)	13 (8%)	-
Unknown	34 (16%)	17 (9%)	-	-
Patients evaluated	207 (100%)	190 (92%)	173 (84%)	207 (100%)



Pain response in PRESENT cohort

- 238 patienten geïncludeerd van juni 2013 – september 2014
- Post-operatieve patienten (n=25) geëxcludeerd
- Beste response na 4-8 weken

Best response outcomes in 4-8 weeks after radiotherapy acc to consensus criteria				
Response type	All patients	All surviving patients	Complete case analysis	Worst case scenario
Responders	118 (57%)	118 (62%)	118 (68%)	118 (57%)
Complete response	31 (15%)	31 (16%)	31 (18%)	31 (15%)
Partial response	87 (42%)	87 (46%)	87 (50%)	87 (42%)
Non-responders	55 (27%)	55 (29%)	55 (32%)	91 (43%)
Pain progression	18 (9%)	18 (10%)	18 (10%)	-
Stable pain	24 (12%)	24 (13%)	24 (14%)	-
Undetermined	13 (6%)	13 (7%)	13 (8%)	-
Unknown	34 (16%)	17 (9%)	-	-
Patients evaluated	207 (100%)	190 (92%)	173 (84%)	207 (100%)



Bij onvoldoende respons is herhaling mogelijk

	1 x 8 Gy	6 x 4 Gy
Respons incl reïrradiatie het eerste jaar na randomisatie	75 %	73 %

De kans op herbestraling is wel groter na 1 x 8 Gy in vergelijking met langere serie (20% versus 8%)

Bot kan niet onbeperkt herbestraald worden vanwege het risico op osteoradionecrose en myelopathie indien het de wervelkolom betreft...



Dus wanneer geven we een eenmalige bestraling van 8 Gy bij pijn?

- Bijna altijd bij een ongecompliceerde uitzaaiing (dus geen weke delen uitbreiding of fractuurdreiging)
- Bij patiënten die **niet** voldoen aan alle volgende criteria
 - lang interval tussen tumor en uitzaaiingen
 - gunstige histologie
 - goede conditie WHO 0-1)

Deze groep krijgt namelijk 10 x 3 Gy of stereotaxie in studieverband



Wat zijn de bijwerkingen van bestralen?

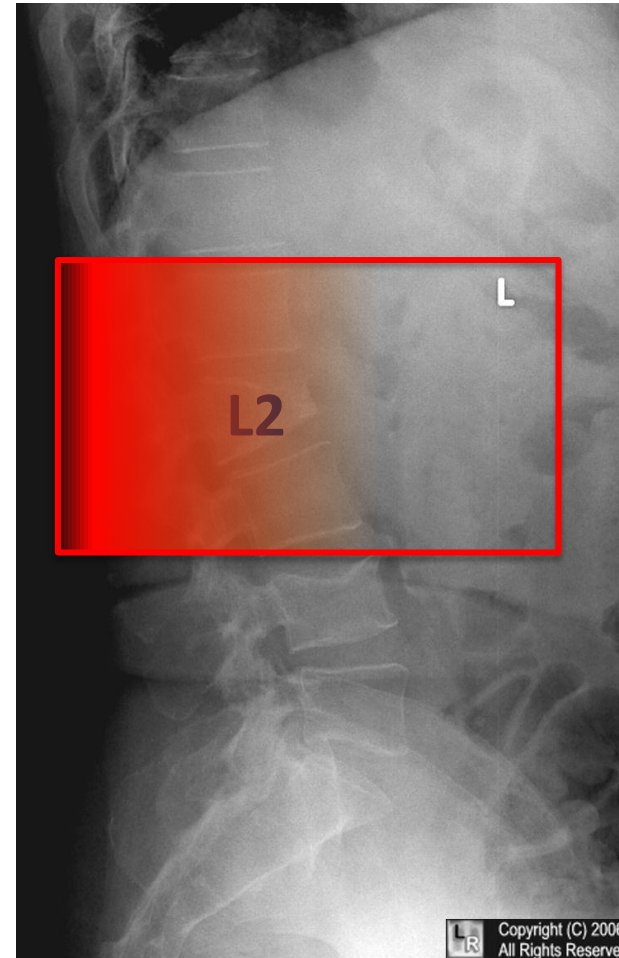
- Pijn flare
- Diarree
- Cystitis
- Misselijkheid
- Vermoeidheid

Bijwerkingen van bestralen alleen van weefsels die in het bestralingsveld gelegen hebben!

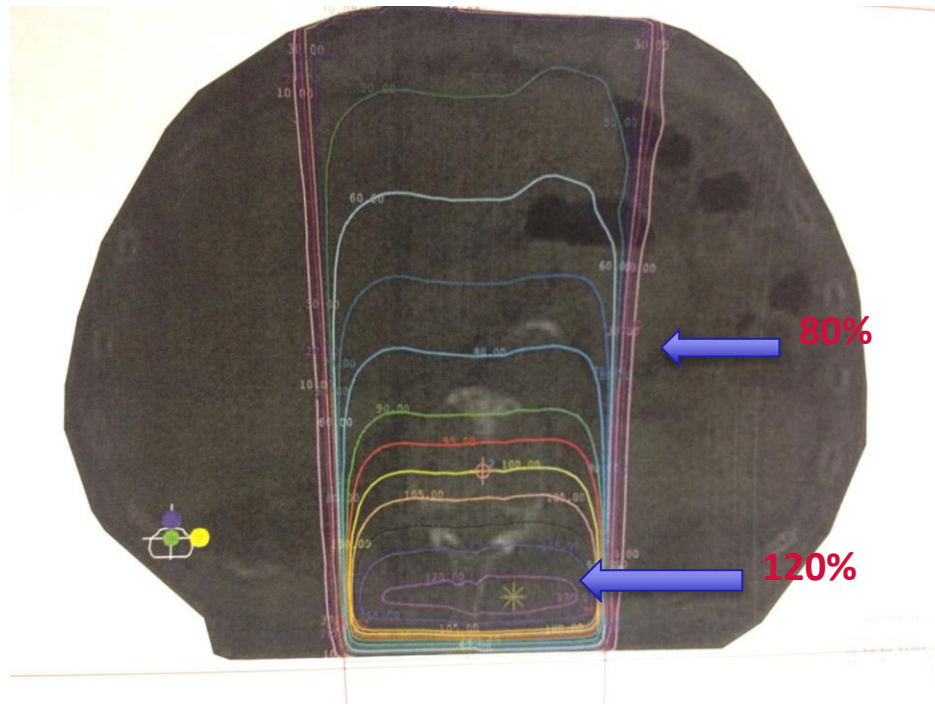
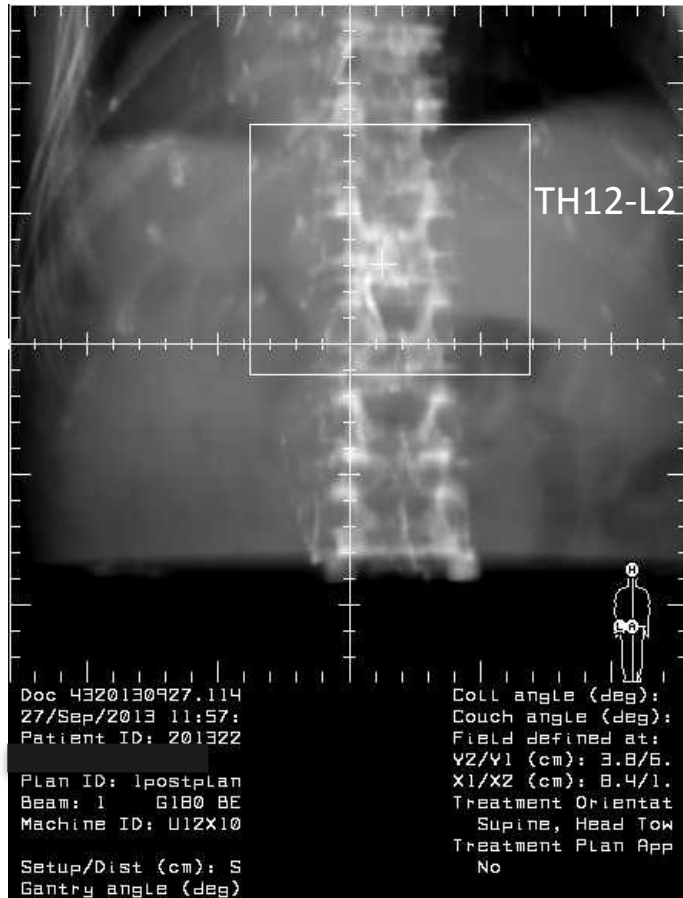


Radiotherapie tot ongeveer 2000

- Bestralingsafdelingen meestal geen eigen CT scan
- Obv diagnostische CT tellen welke wervels waren aangetast
- Onder rontgendoorlichting wervels zien en voor de marge altijd 1 extra wervel er boven en er onder meebestralen



Huidige techniek: CT gepland



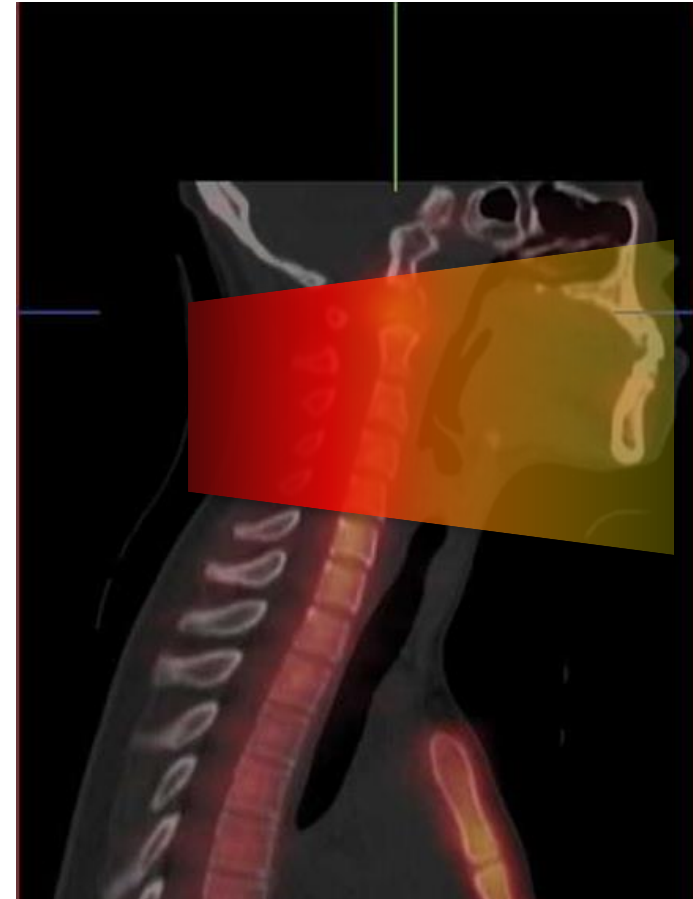
1 x 8 Gy (100%) op
TH12 t/m L2 gegeven
door een PA bundel



We proberen gezond weefsel te sparen



2 zijvelden



PA-veld → door de mond



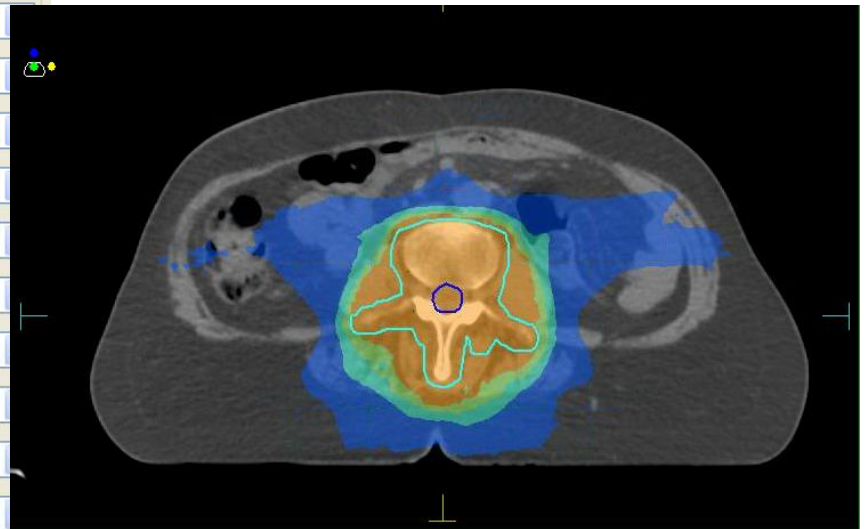
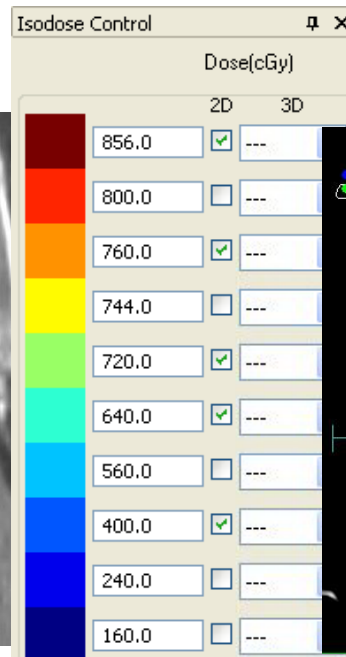
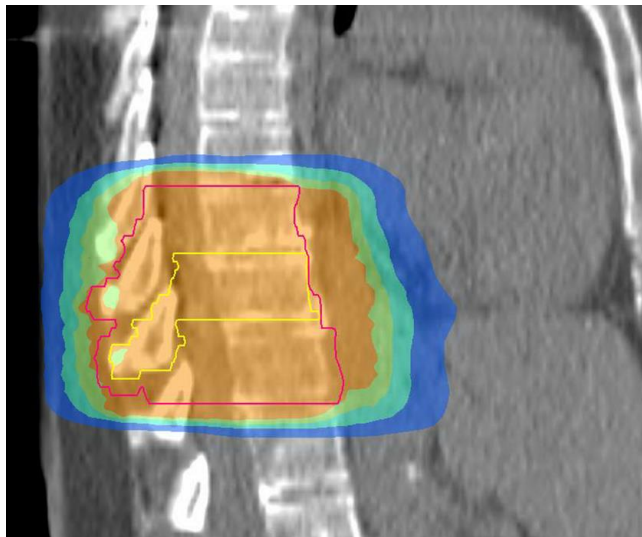
Nabije toekomst UMCU

IMRT voor botmetastasen

Intensity Modulated Radiation Therapy

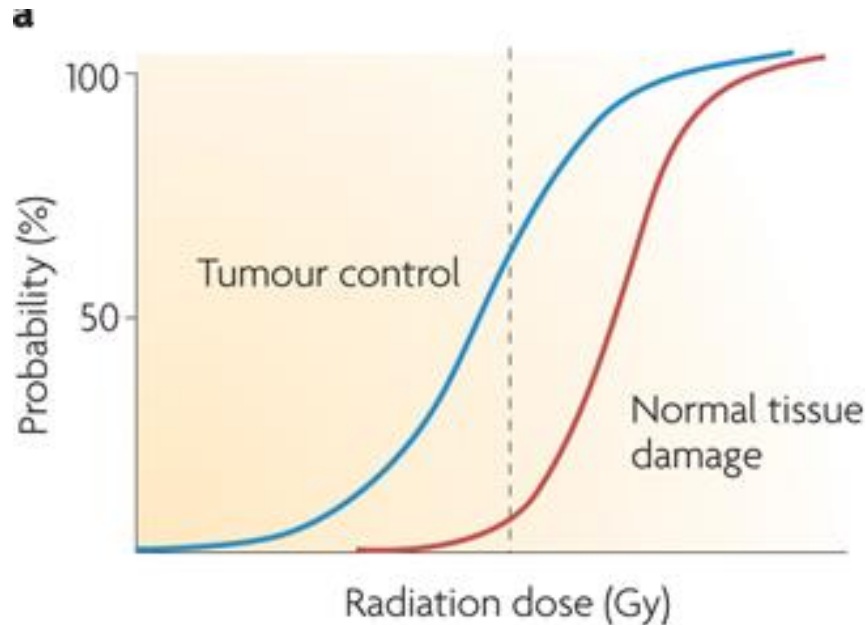
Voordeel: Hogere dosis in metastase en minder dosis in gezond weefsel

Nadeel: Meer velden nodig (3-5)



Nieuwe ontwikkelingen Radiotherapie

- Uitwendige radiotherapie voor botmetastasen
 - 55-70% effectief
 - Slechts 23% complete respons
 - Wellicht is de dosis die we nu geven te laag

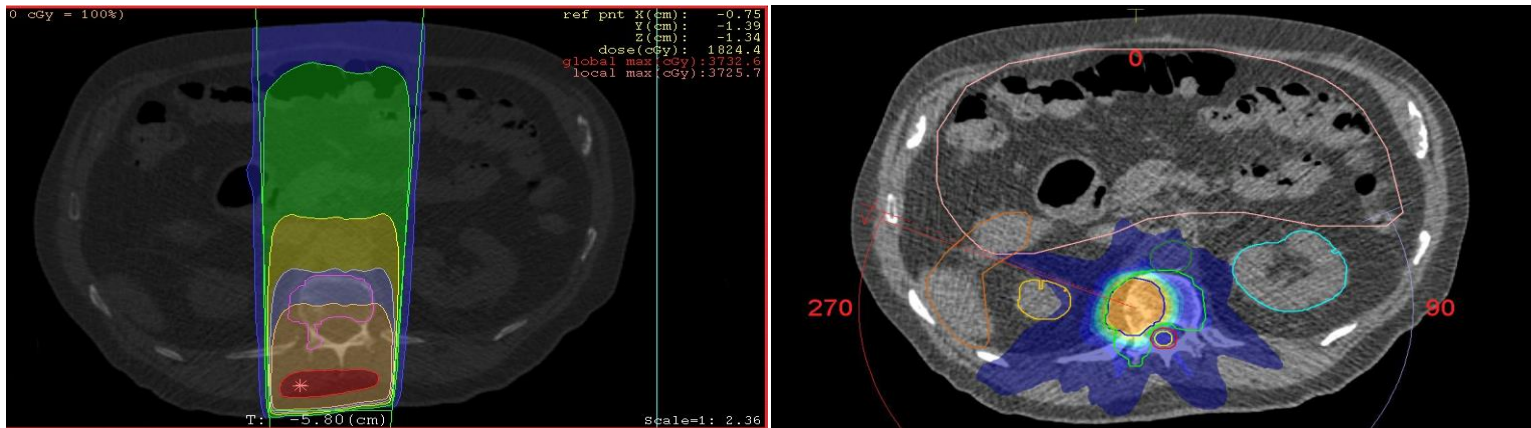


Hoe hoger de bestralingsdosis, hoe hoger de kans op tumorcontrole (en bijwerkingen...)

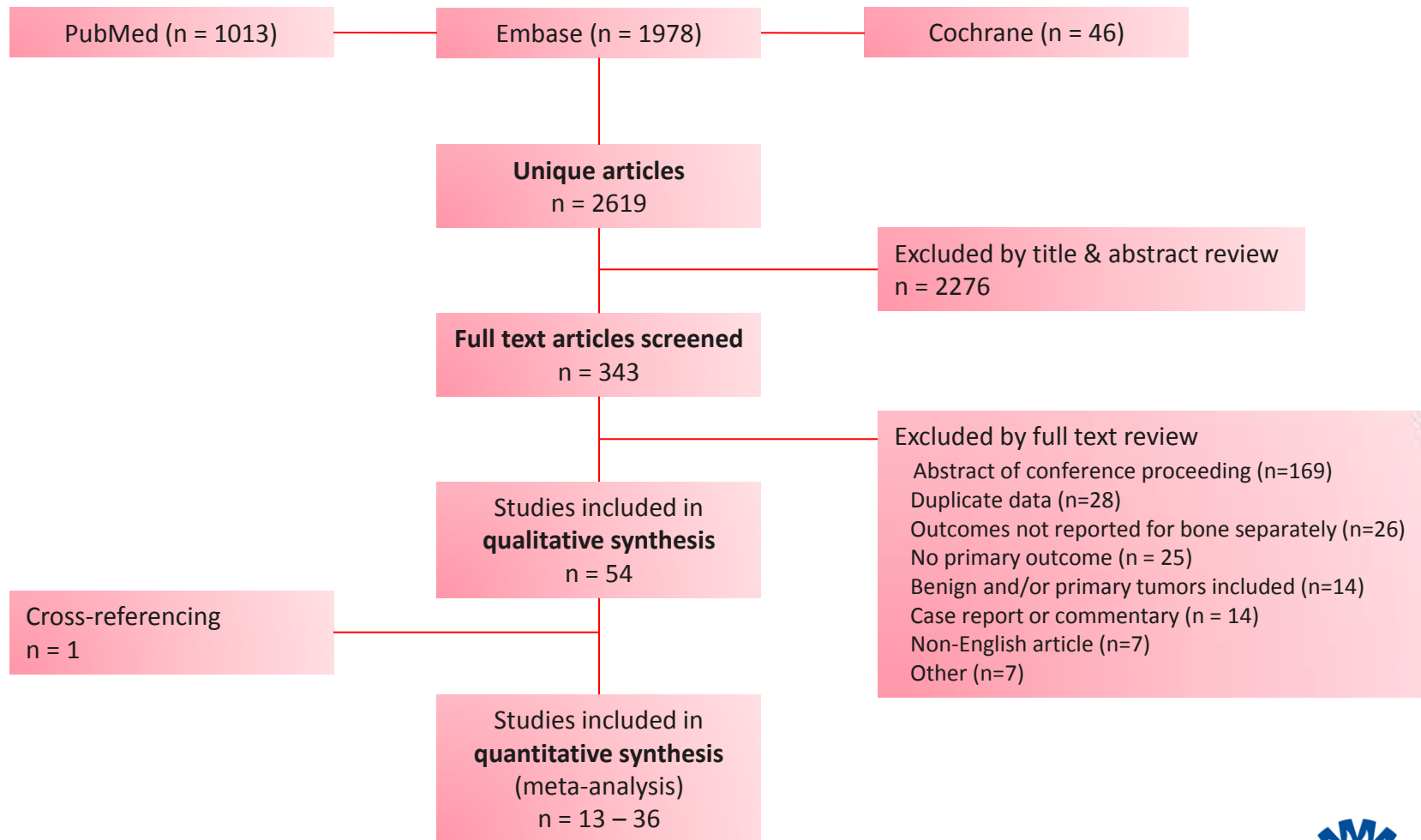


Nieuwe ontwikkelingen Radiotherapie: stereotactische radiotherapie

- Nauwkeurige afgifte van hoge dosis straling met sterke dosisafval → tumoricide dosis
- Ruggemerg kan gespaard worden als tumor ver genoeg ligt

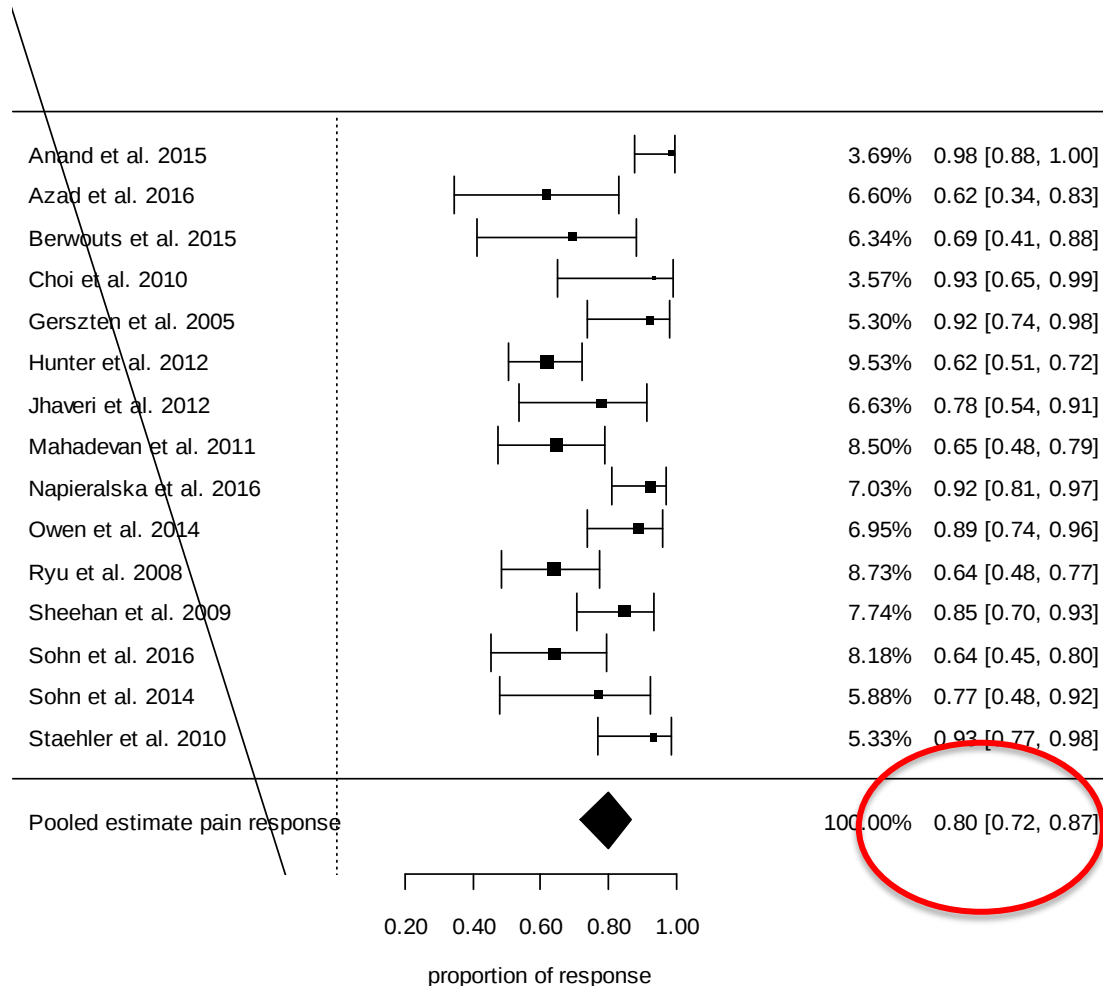


Meta-analyse SBRT



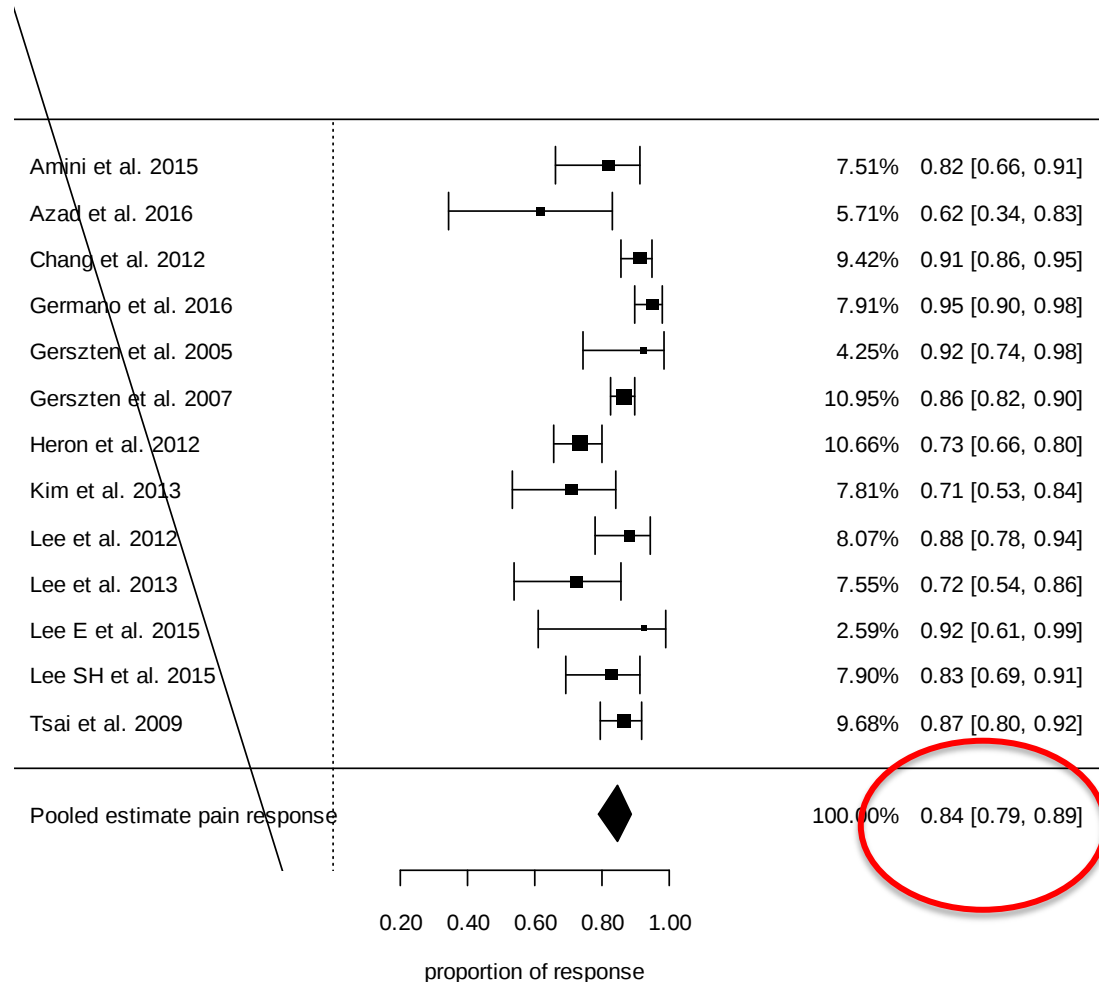
Stereotactic body radiotherapy: meta-analysis

Pain response of assessable patients



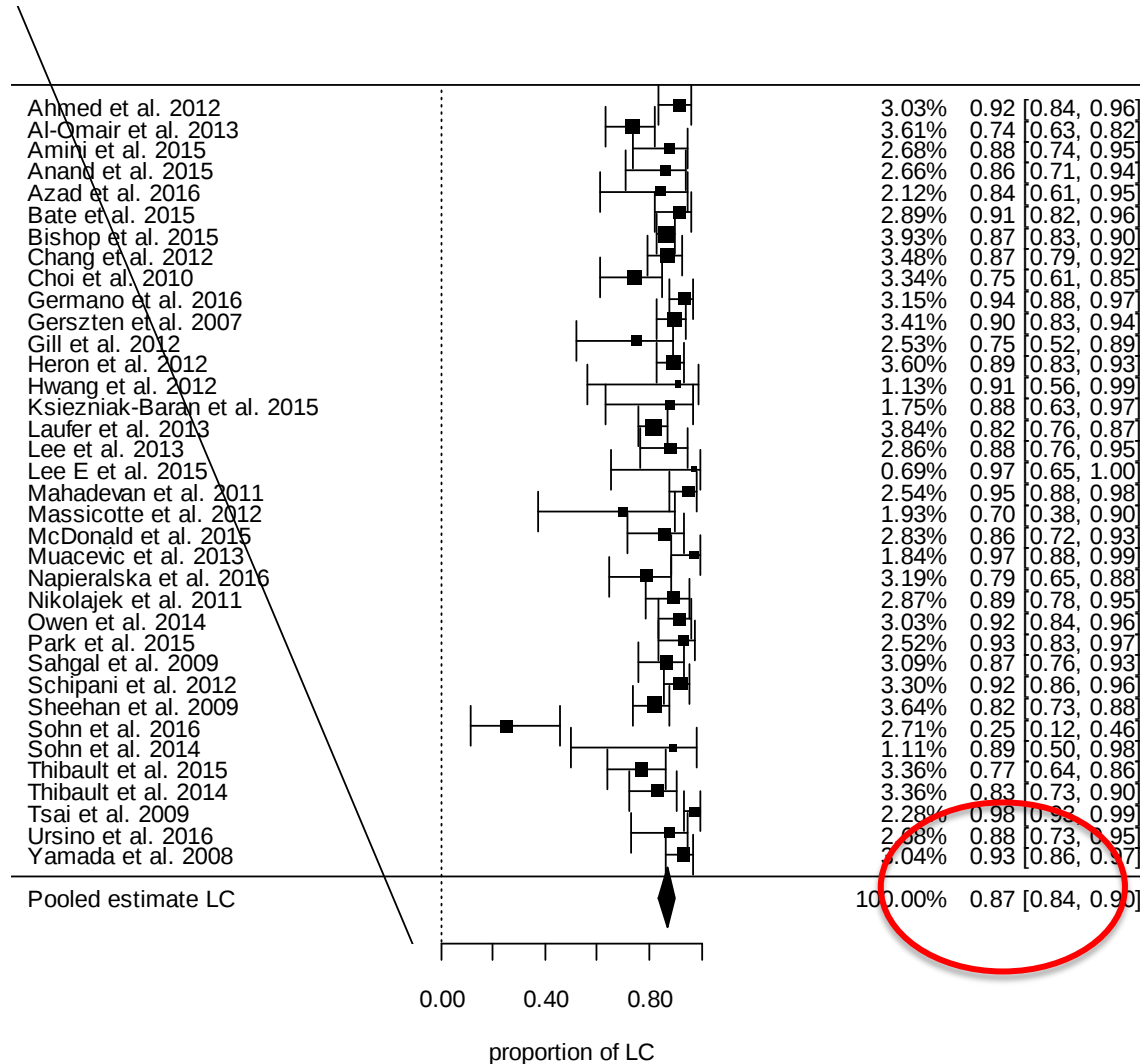
Stereotactic body radiotherapy: meta-analysis

Pain response of assessable lesions

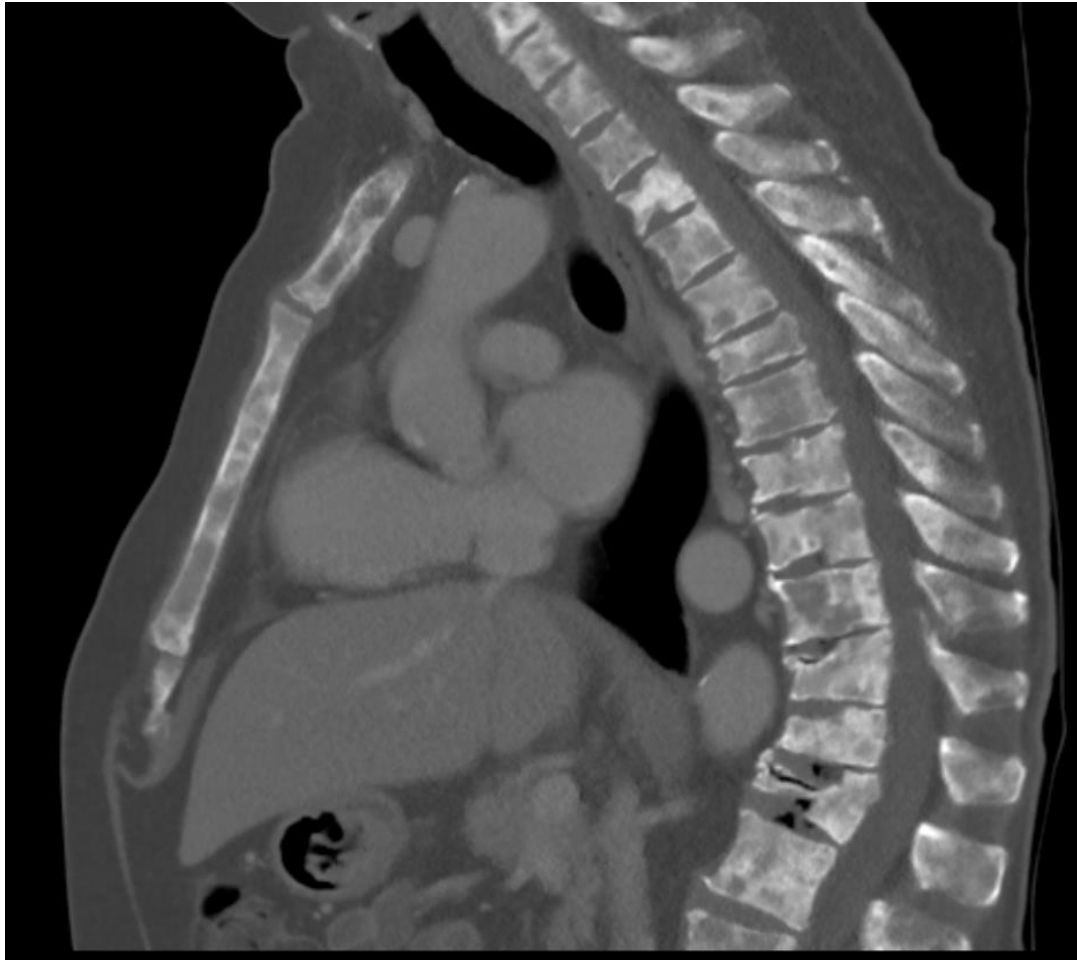


Stereotactic body radiotherapy: meta-analysis

Local control of assessable lesions



Radionuclidentherapie



Radionuclidentherapie

- Radiopharmaceuticals met alfa of beta radionucliden
- Hoog energetische deeltjes
- Energie wordt afgegeven op korte afstand
- Onderbenutte behandelmodaliteit
 - Effectief in pijnbestrijding
 - Overlevingswinst
 - Milde en tijdelijke hematologische bijwerkingen
- Indicatie: diffuse, osteoblastische metastasen



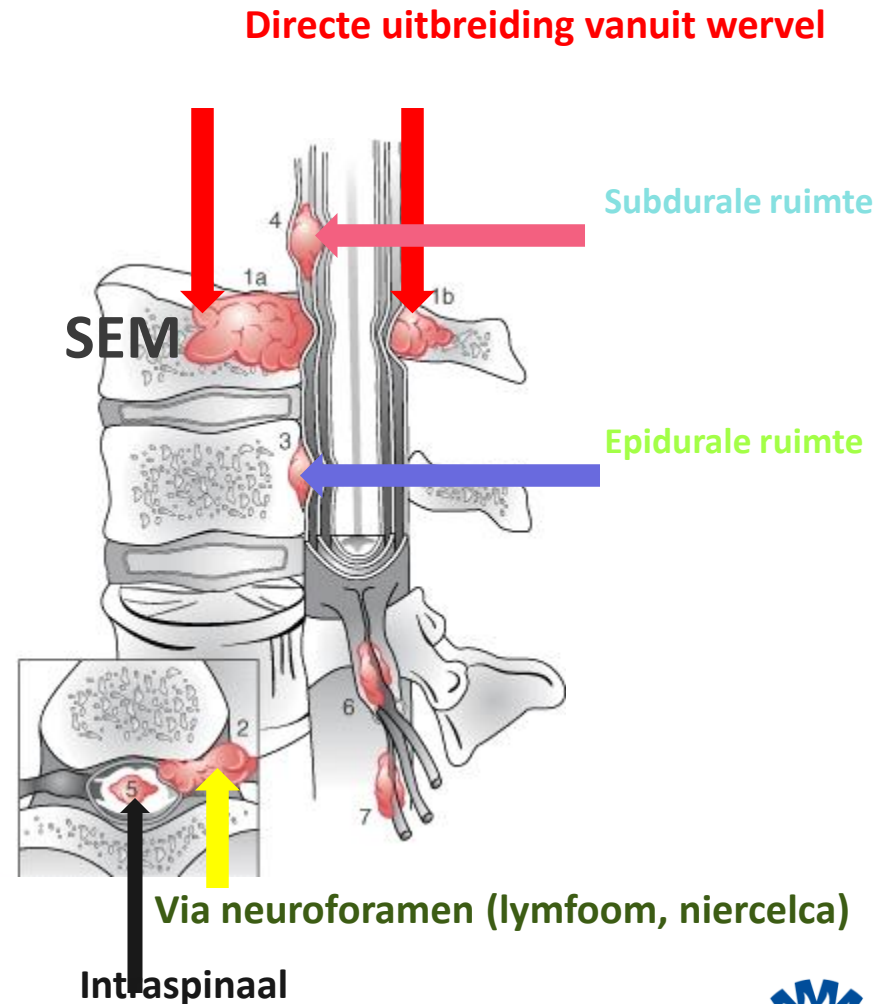
Radionuclidentherapie

- Rhenium-188-HEDP veelbelovend
 - Korte $T_{1/2}$ dus hogere dose rate en te combineren met andere (chemo)therapie
 - Te bereiden op gemiddelde radiofarmacie-afdeling
 - Seriele toediening (pijn response neemt af na 8 weken)



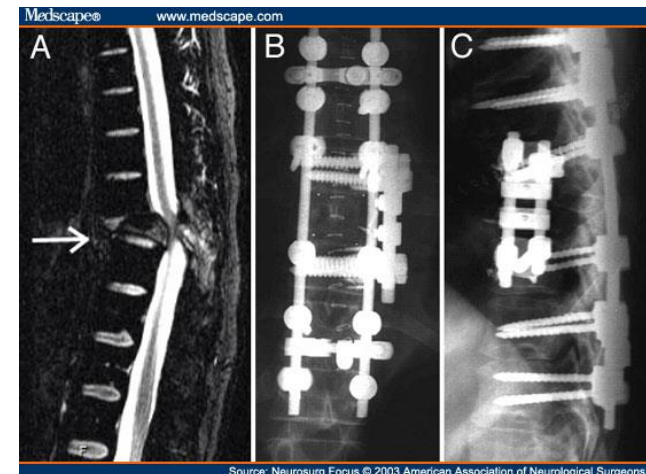
Myelumcompressie

- Spinale epidurale metastase (SEM)  meest voorkomend mechanisme
- SEM bij ong 5-10 % vd patiënten met kanker



Wanneer chirurgie overwegen?

- $SINS \geq 7$
- < 48 u ontstane gelokaliseerde compressie van het myelum
- Levensverwachting > 3 maanden
- Instabiliteit van de wervelkolom
- Compressie ruggemerg door botfragment
- Weinig radiotherapiegevoelige tumor
- Neurologische verslechtering tijdens dexamethason en/of RTH
- Recidief na eerdere RTH



Spinal Instability Neoplastic Score

Element of SINS	Score
Location	
Junctional (occiput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Mobile spine (C3-C6, L2-L4)	2
Semi-rigid (T3-T10)	1
Rigid (S2-S5)	0
Pain relief with recumbency and/or pain with movement/loading of the spine	
Yes	3
No (occasional pain but not mechanical)	1
Pain free lesion	0
Bone lesion	
Lytic	2
Mixed (lytic/blastic)	1
Blastic	0
Radiographic spinal alignment	
Subluxation/translation present	4
De novo deformity (kyphosis/scoliosis)	2
Normal alignment	0
Vertebral body collapse	
>50% collapse	3
<50% collapse	2
No collapse with >50% body involved	1
None of the above	0
Posterolateral involvement of the spinal elements (facet, pedicle or CV joint fracture or replacement with tumor)	
Bilateral	3
Unilateral	1
None of the above	0



BLEND studie voor patiënten met instabiele wervelkolom

- Chirurgie → mechanische instabiliteit
- Radiotherapie → tumor
- Huidige praktijk is eerst opereren, na 2 weken bestralen



BLEND studie voor patiënten met instabiele wervelkolom

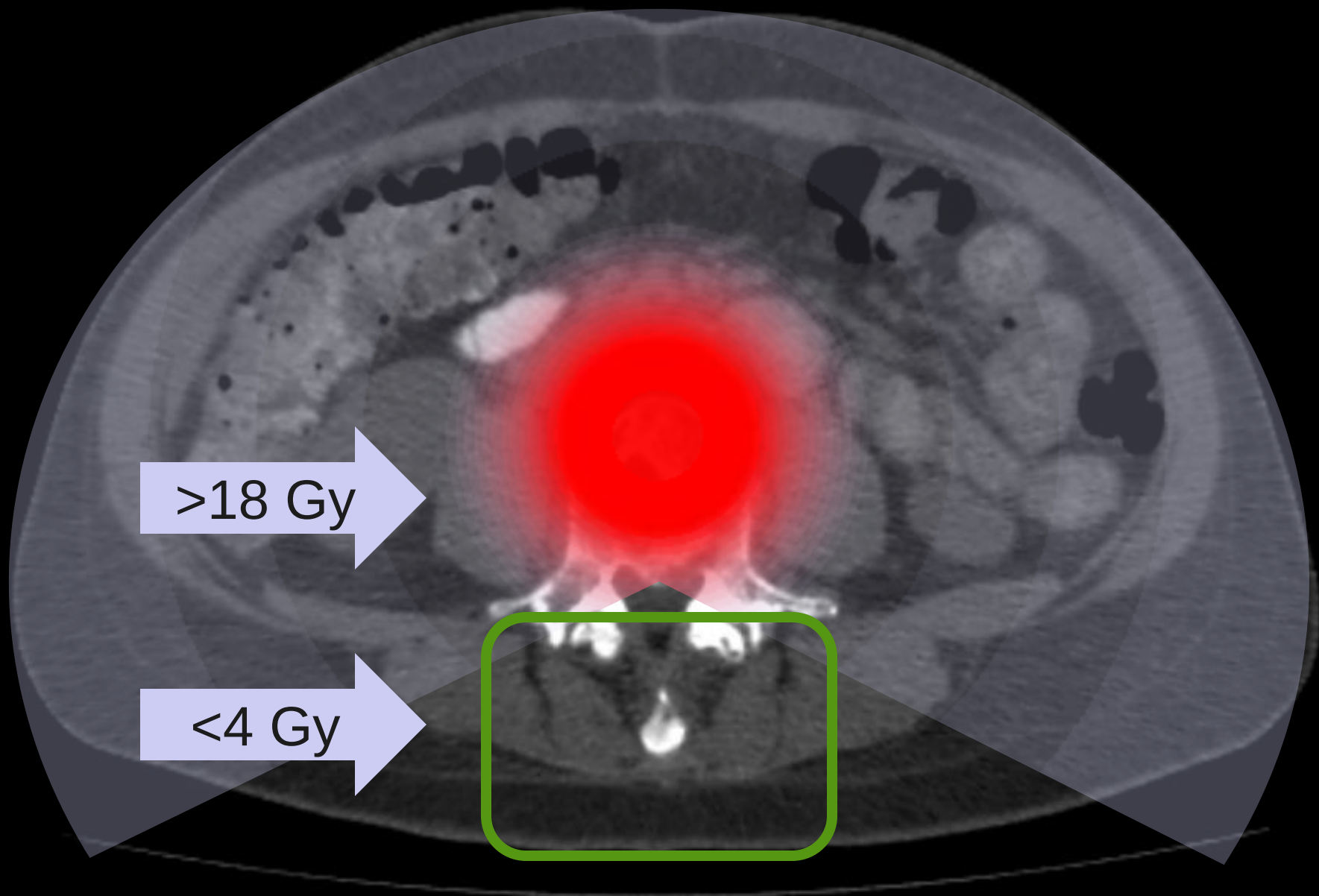
- Chirurgie → mechanische instabiliteit
- Radiotherapie → tumor
- Huidige praktijk is eerst opereren, na 2 weken bestralen

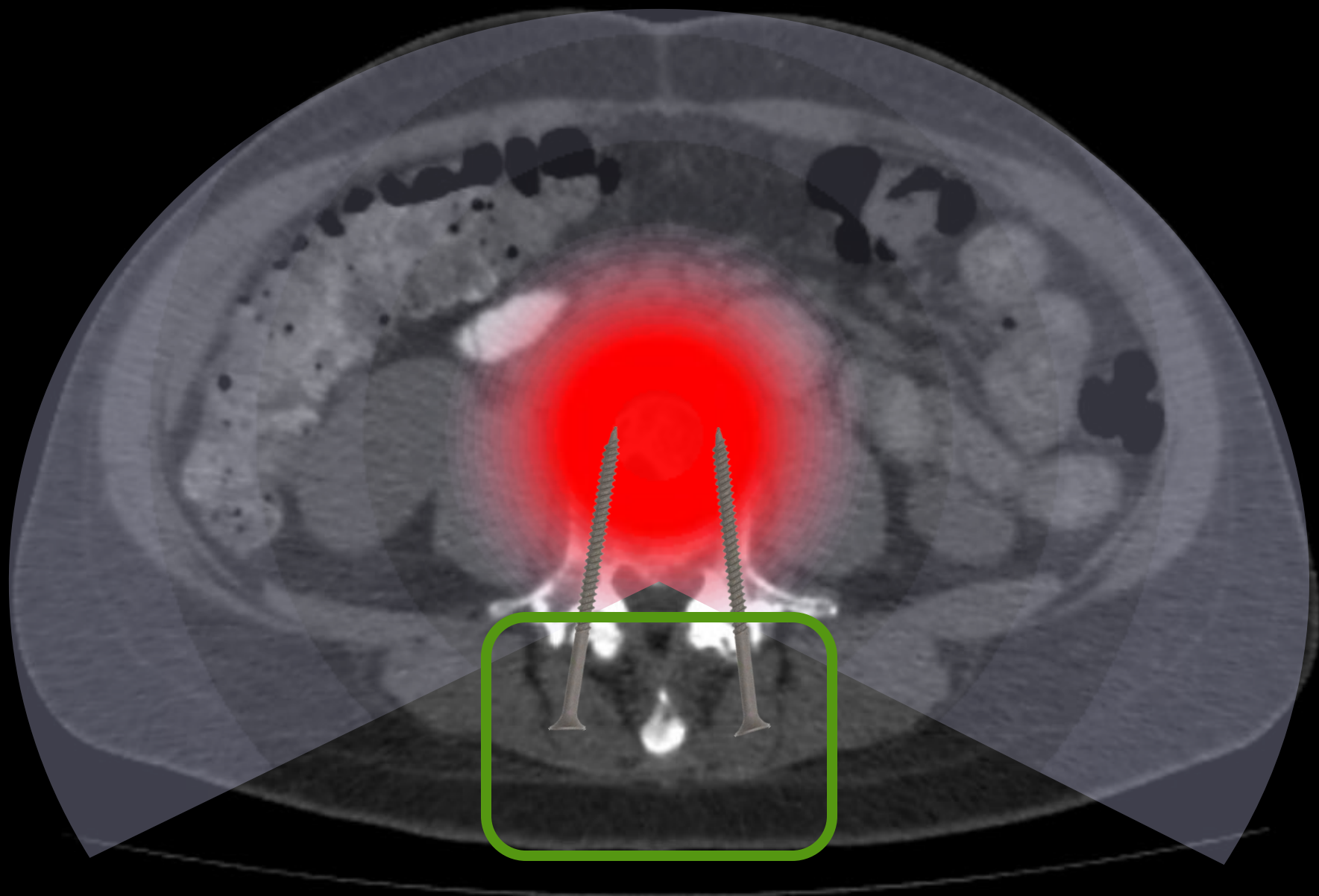


BLEND studie voor patiënten met instabiele wervelkolom

- Chirurgie → mechanische instabiliteit
- Radiotherapie → tumor
- Huidige praktijk is eerst opereren, na 2 weken bestralen
- BLEND benadering
 - SBRT met sparen van operatiegebied
 - Binnen 24 uur stabiliserende chirurgie

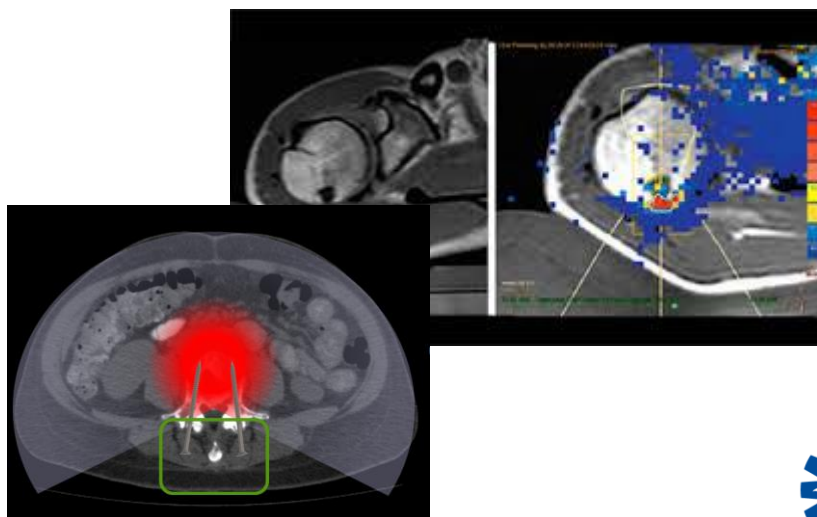
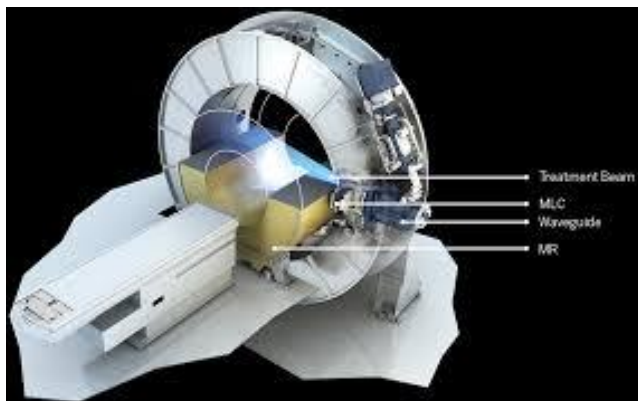
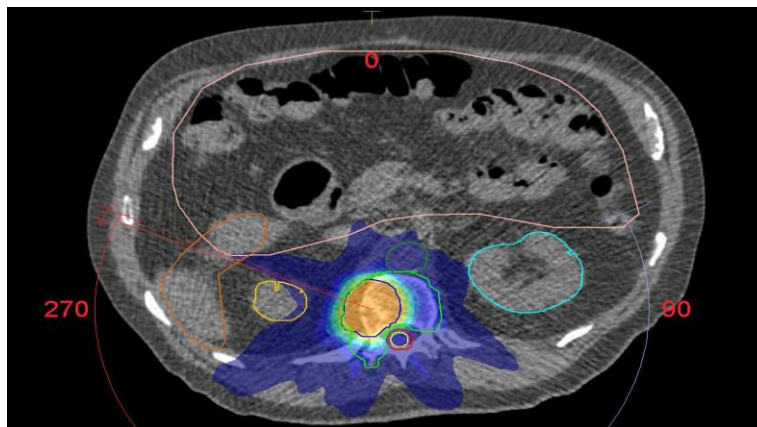
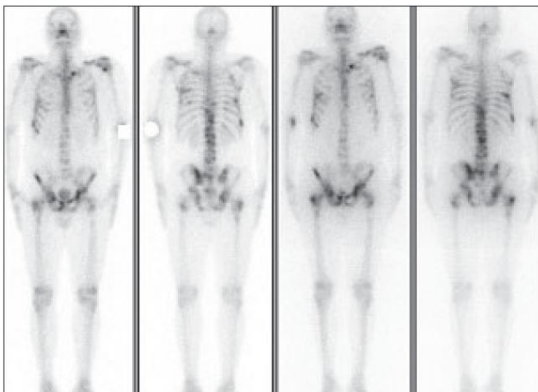




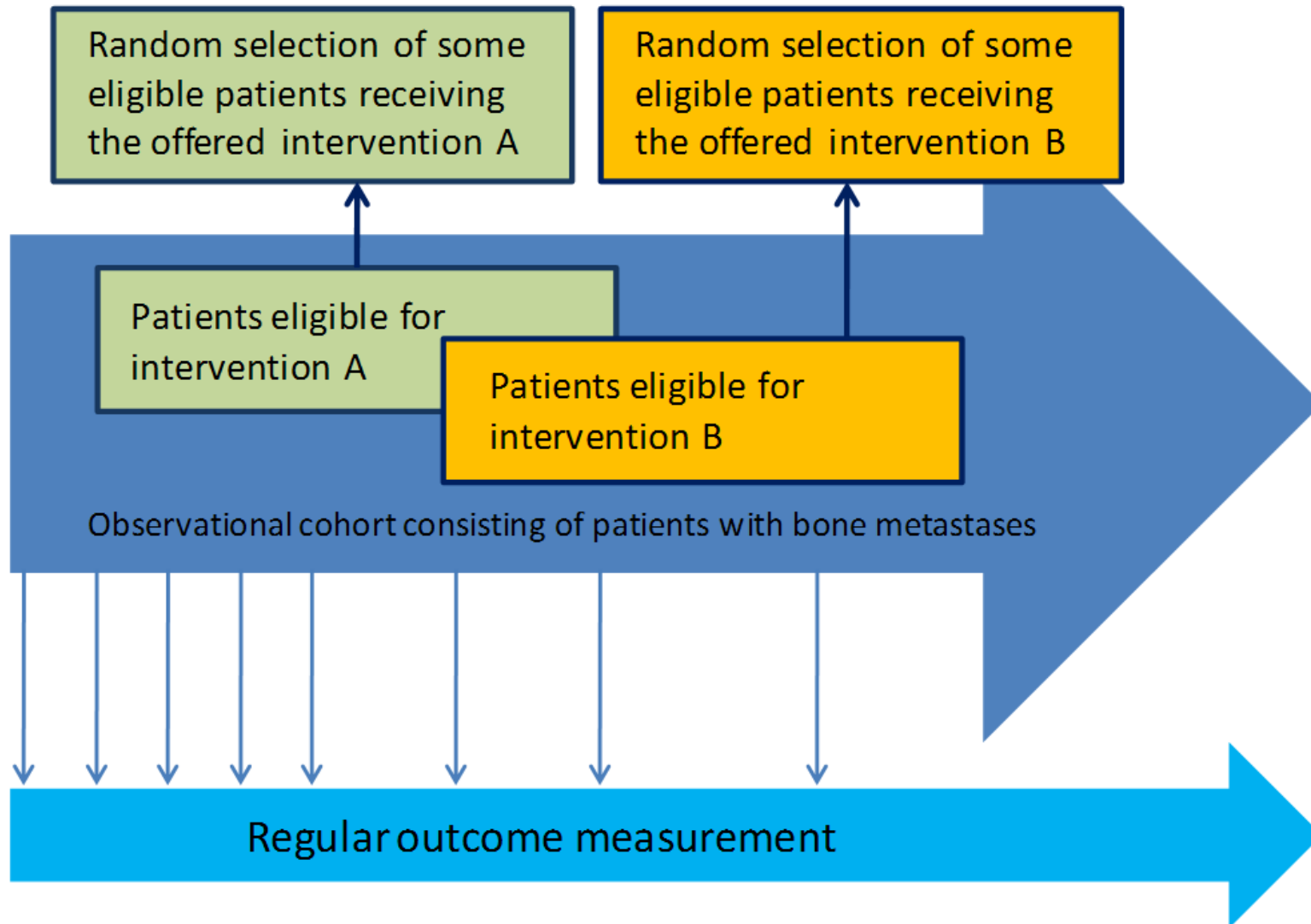


L

Veel nieuwe interventies



Cohort multiple Randomised Controlled Trial design



PRESENT cohort

- **PR**ospective **E**valuation of interventional **Stu**di**E**s on **bo**Ne **me**Tastases
- Alle patiënten met botmetastasen die verwezen worden naar de radiotherapie of orthopedie in het UMC Utrecht
- Eindpunten
 - Vragenlijsten (Brief Pain Inventory & Quality of life)
 - Re-interventies
 - Toxiciteit
 - Overleving

> 900 patiënten geïnccludeerd!

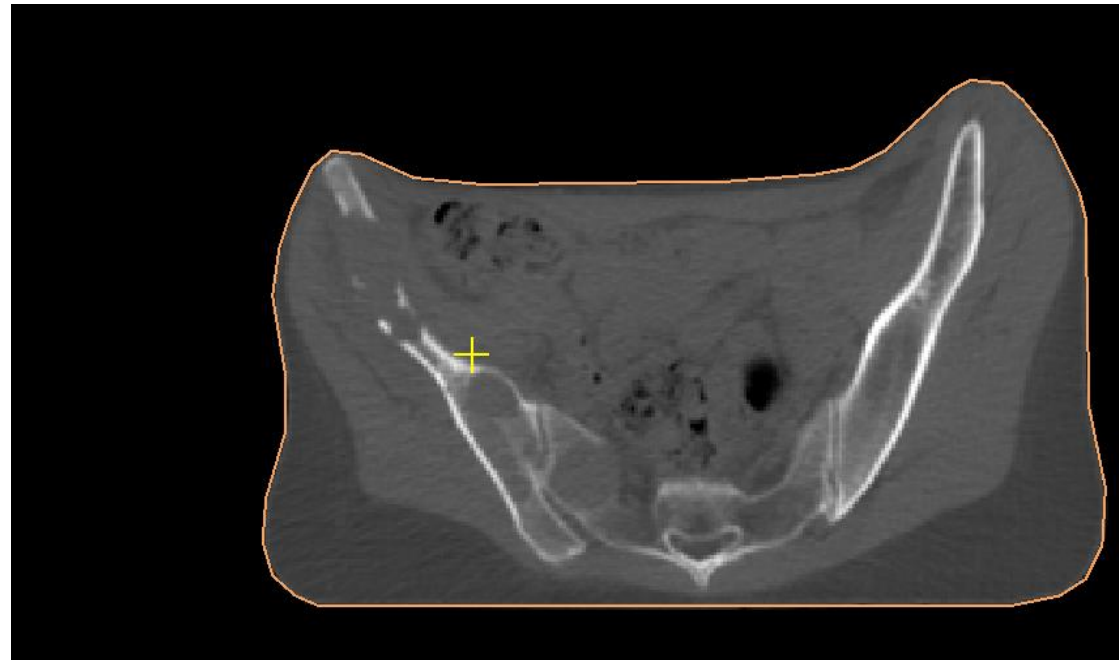
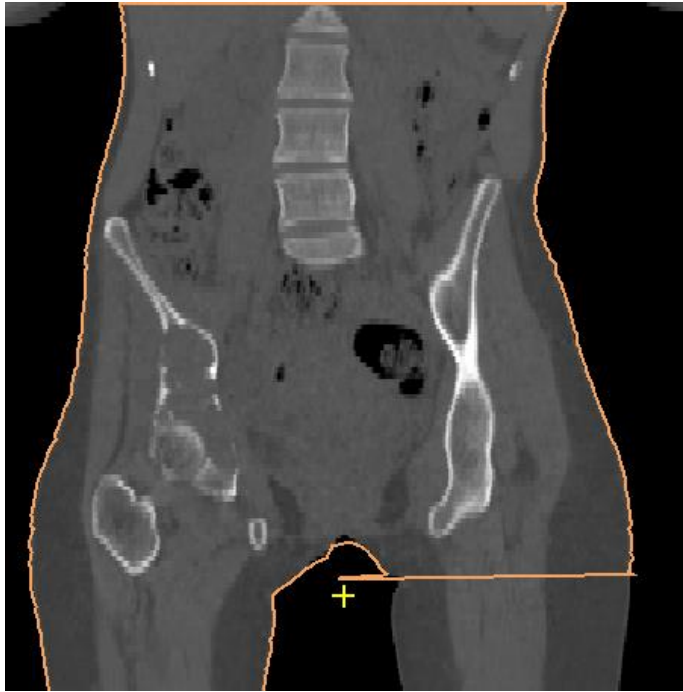


Casus

- Mevr A, geboren 1978
- 2011 ablatie rechts ivm mamma, daarna 15 x radiotherapie, chemo en HT
- Oktober 2013 gevlucht naar NL
- Zeer forse pijn in bekken, immobiel → ossaal gemetastaseerd met mogelijk # bekken



Beeldvorming oktober 2013



Behandeling

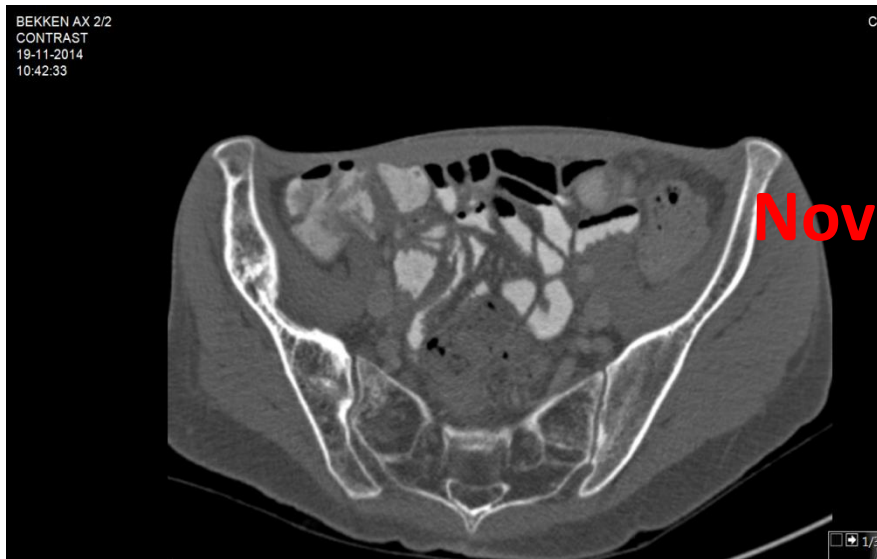


10 x 3 Gy APPA

November
2013 start
Anastrozol



Een jaar later.....



Nov 2014



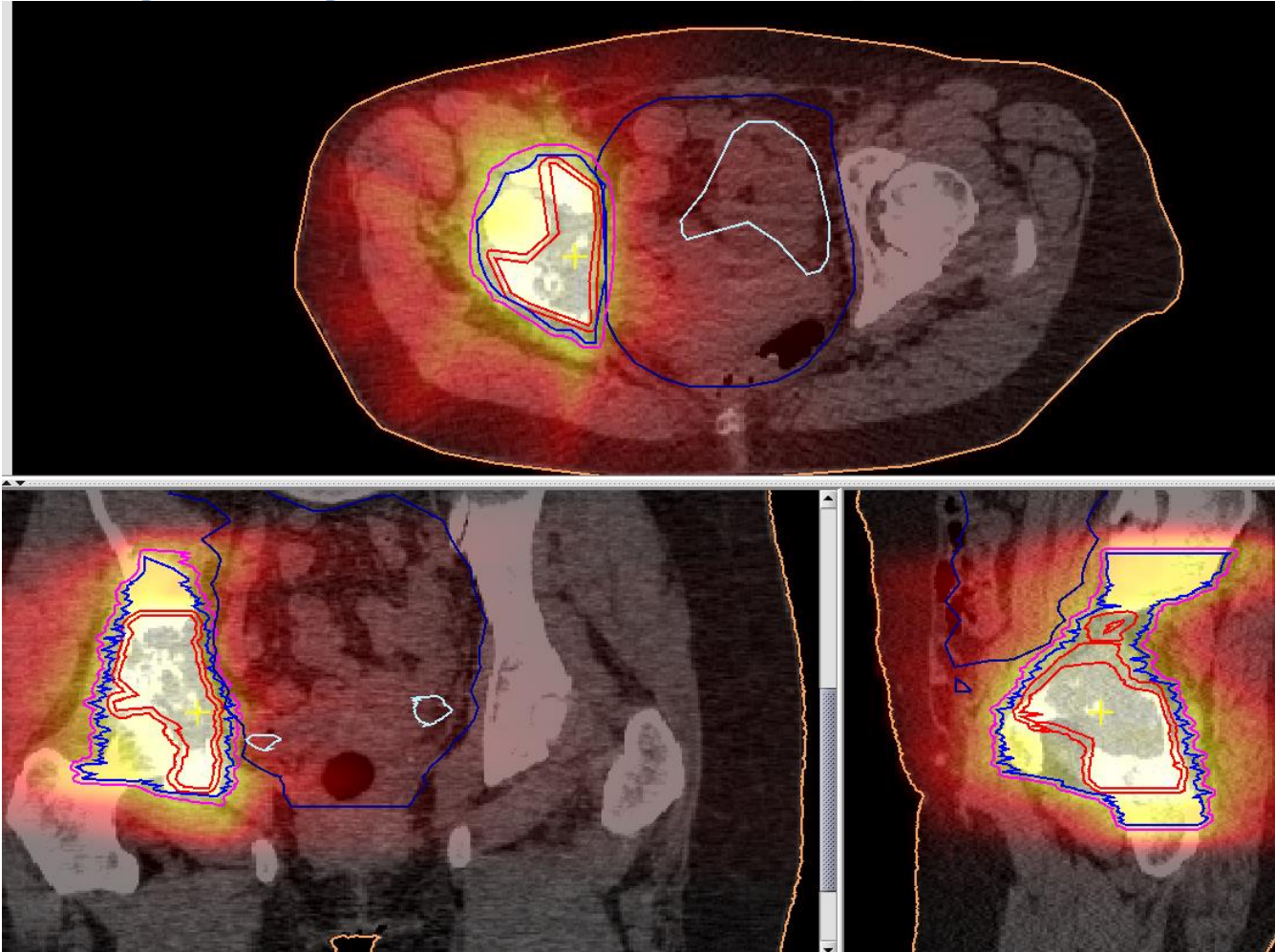
Slice: 2 mm
Image no: 36
Beeld 50 van 84
Table Pos: 68
FOV: 500
120 kV 147 mAs



Okt2013



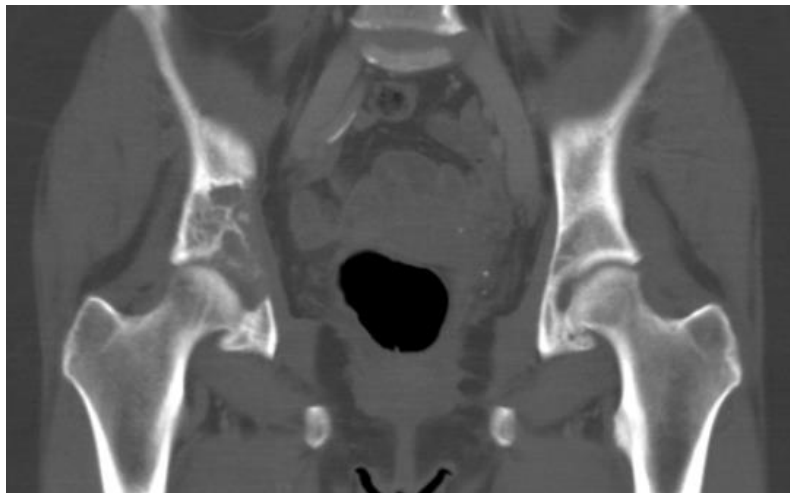
Met stereotactische bestraling is de omgeving veel beter te sparen



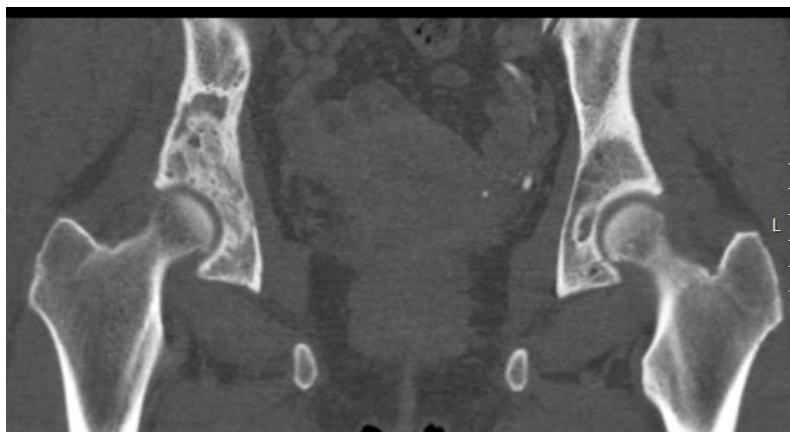
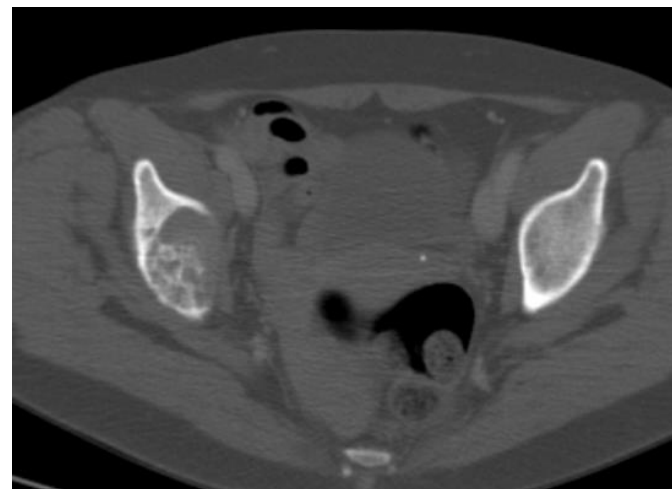
Gezien ligging in heupgewricht gefractioneerd bestraald met 15 x 3 Gy



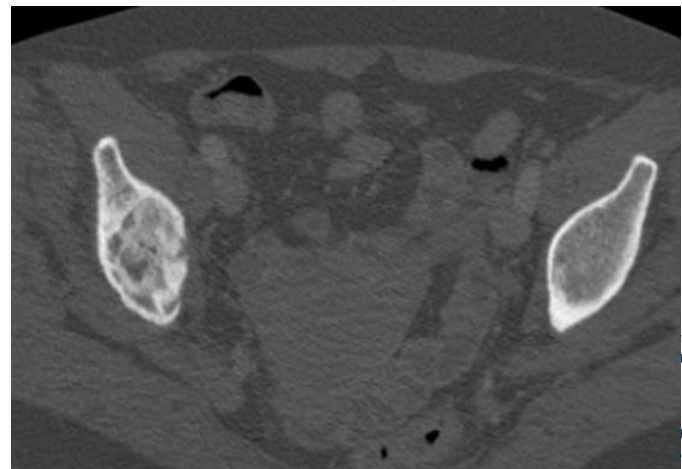
CT 9 maanden later
Remineralisatie van bot
Patiënte symptoomvrij (loopt zonder krukken)
Geen aanwijzingen voor ziekte elders



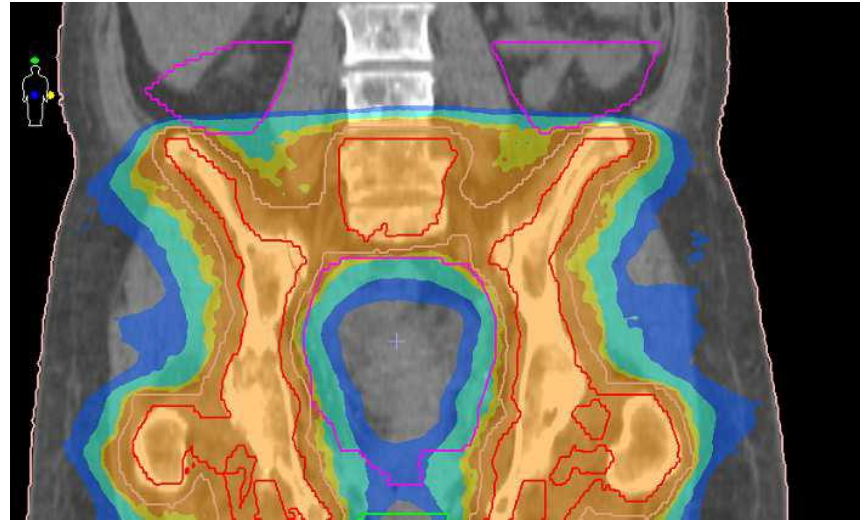
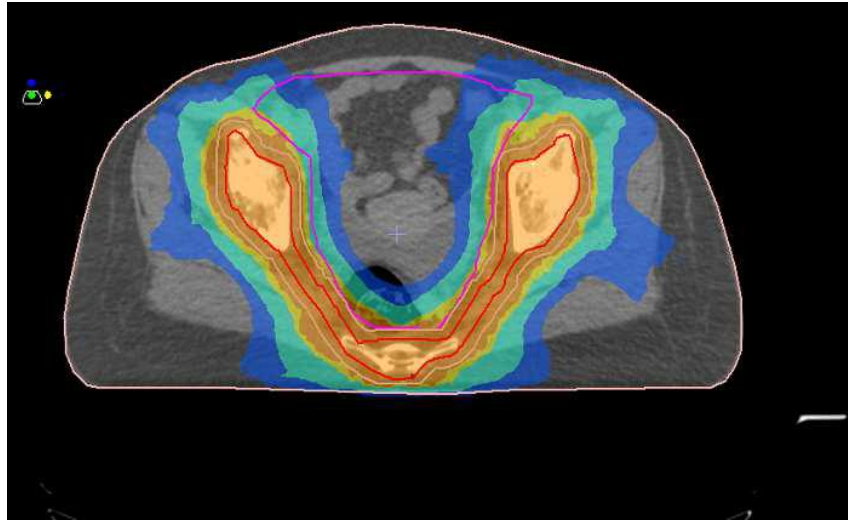
7-11-15



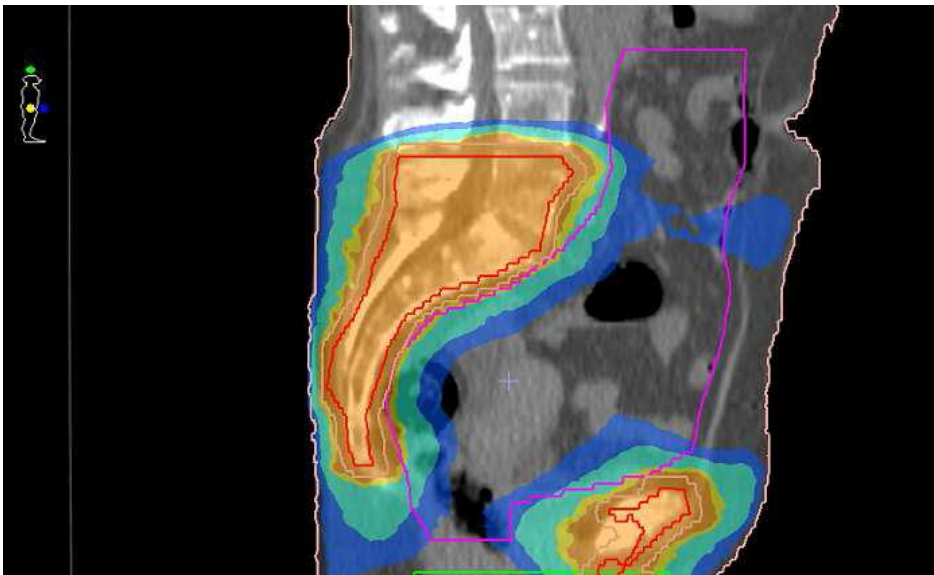
1-9-16



Voorbeeld VMAT techniek 1 x 8 Gy op bekken



■ 4 Gy
■ 8 Gy



Samenvattend

- Radiotherapie is effectieve behandeling voor behandeling pijnlijke botmetastasen
- Voor de meeste patiënten is een eenmalige bestraling voldoende
 - Kans op effect 60-70%
 - Effect begint na 2-4 weken
 - Bijwerkingen i.h.a. mild
 - Herhalen is mogelijk bij onvoldoende resultaat
 - In 20% herhaling nodig
- In 'gunstige' patientengroepen:
 - Hogere dosis bijv 10 x 3 Gy
 - Stereotactische bestraling met tumorvernietiging als doel

