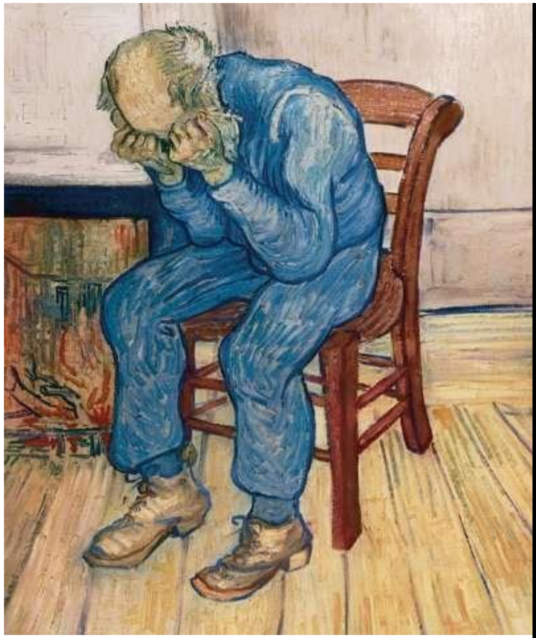
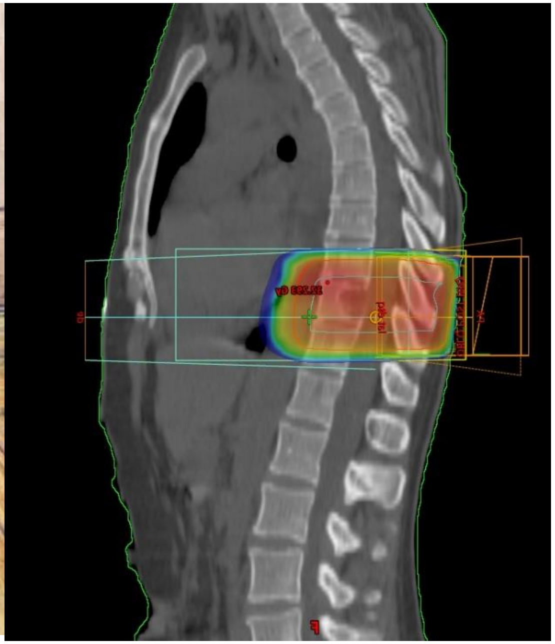
# TRATAMENTO NAO FARMACOLÓGICO DA DOR

## Radioterapia



*Vincent Van Gogh – Old Man in Sorrow*
*(On The Threshold of Eternity)*



# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

Ø Conflitos de Interesse

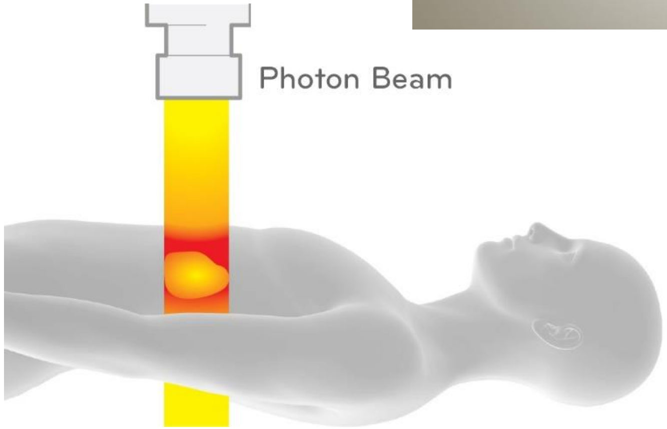
# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## RADIOTERAPIA

**Aceleradores Lineares**

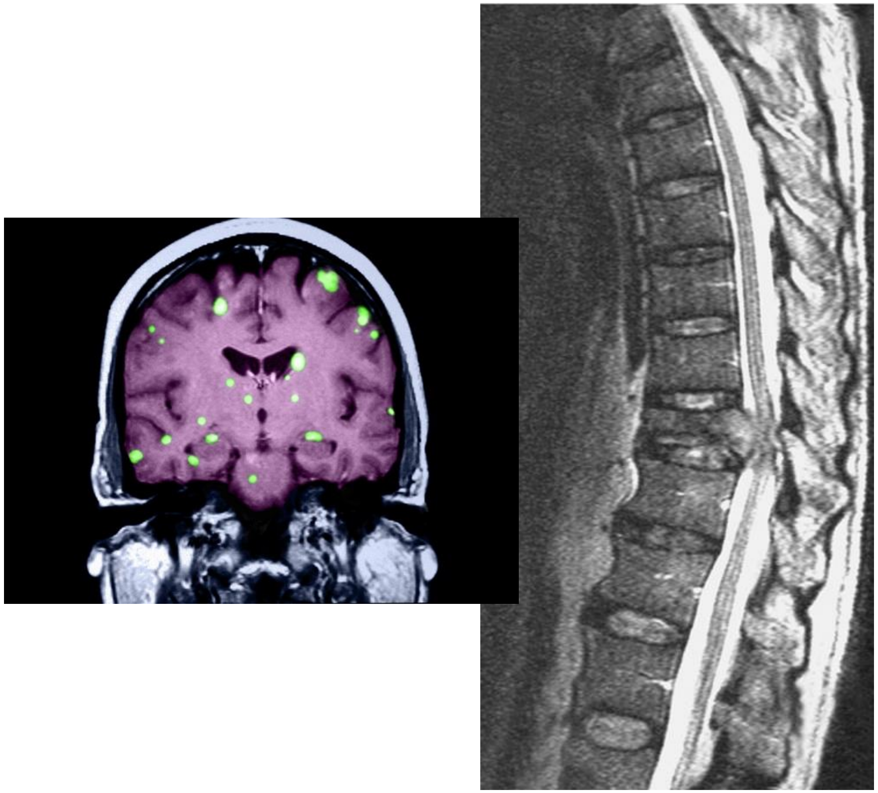
**Raios X de alta energia**

**Dano Celular**



# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Indicações em Contexto Oncológico Paliativo



**DOR**

**Metastização Cerebral**

**Compressão tumoral local**

**Hemorragia**

**…**

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Indicações em Dor Oncológica

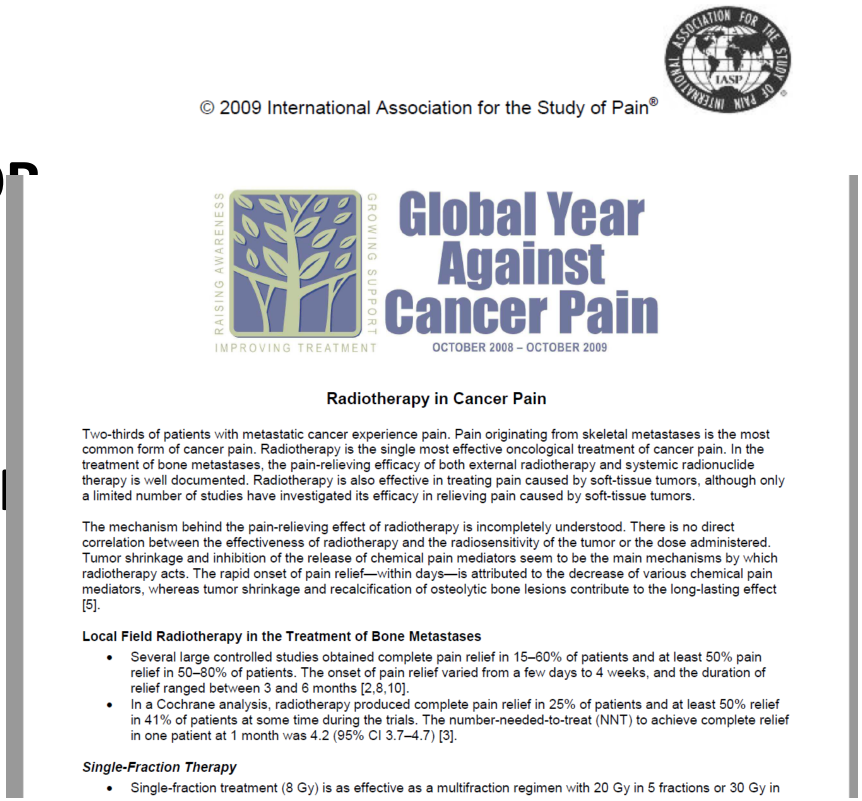
- **2/3 doentes estádio IV** → **DO**

  - **Metástases ósseas (+ comum)**

    - 85% doentes com primário

  - **Metástases viscerais**

- **IASP (2009)**
  - *Radiotherapy is the single most effective oncological treatment of cancer pain.*



© 2009 International Association for the Study of Pain®

RAISING AWARENESS · GROWING SUPPORT · IMPROVING TREATMENT

**Global Year Against Cancer Pain**

OCTOBER 2008 – OCTOBER 2009

**Radiotherapy in Cancer Pain**

Two-thirds of patients with metastatic cancer experience pain. Pain originating from skeletal metastases is the most common form of cancer pain. Radiotherapy is the single most effective oncological treatment of cancer pain. In the treatment of bone metastases, the pain-relieving efficacy of both external radiotherapy and systemic radionuclide therapy is well documented. Radiotherapy is also effective in treating pain caused by soft-tissue tumors, although only a limited number of studies have investigated its efficacy in relieving pain caused by soft-tissue tumors.

The mechanism behind the pain-relieving effect of radiotherapy is incompletely understood. There is no direct correlation between the effectiveness of radiotherapy and the radiosensitivity of the tumor or the dose administered. Tumor shrinkage and inhibition of the release of chemical pain mediators seem to be the main mechanisms by which radiotherapy acts. The rapid onset of pain relief—within days—is attributed to the decrease of various chemical pain mediators, whereas tumor shrinkage and recalcification of osteolytic bone lesions contribute to the long-lasting effect [5].

**Local Field Radiotherapy in the Treatment of Bone Metastases**

- Several large controlled studies obtained complete pain relief in 15–60% of patients and at least 50% pain relief in 50–80% of patients. The onset of pain relief varied from a few days to 4 weeks, and the duration of relief ranged between 3 and 6 months [2,8,10].
- In a Cochrane analysis, radiotherapy produced complete pain relief in 25% of patients and at least 50% relief in 41% of patients at some time during the trials. The number-needed-to-treat (NNT) to achieve complete relief in one patient at 1 month was 4.2 (95% CI 3.7–4.7) [3].

***Single-Fraction Therapy***

- Single-fraction treatment (8 Gy) is as effective as a multifraction regimen with 20 Gy in 5 fractions or 30 Gy in

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Radioterapia - Metastização Óssea

- Mecanismos de Ação
  Eficácia
- Características do Tratamento
  Efeitos Secundários
- Preditores de Resposta
- Características do Tratamento
  Efeitos Secundários
- Mecanismos de Ação
  Eficácia

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Radioterapia - Metastização Óssea

- **Eficácia**
  60 - 90% alívio parcial
  10 - 40% alívio total

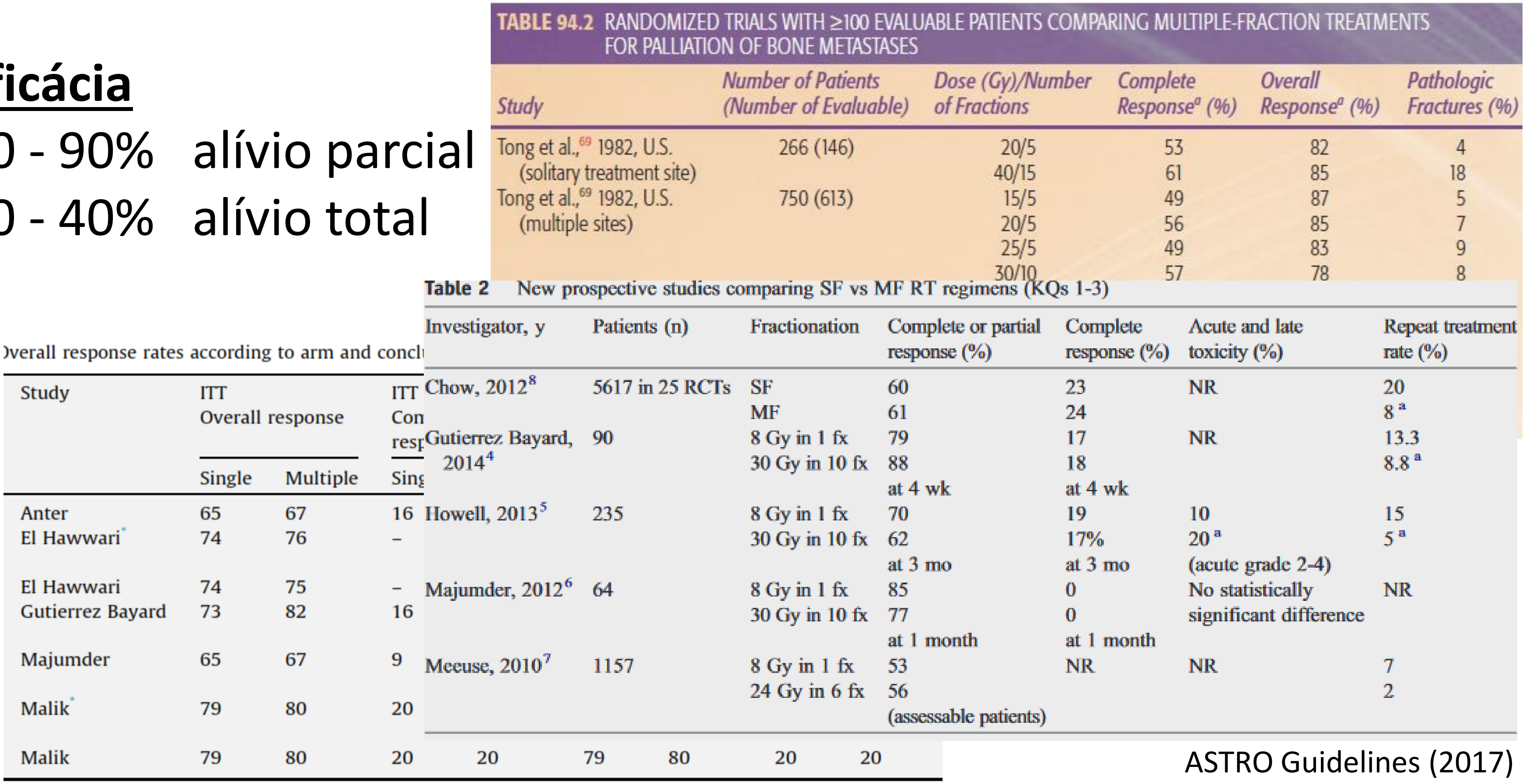


**TABLE 94.2** RANDOMIZED TRIALS WITH ≥100 EVALUABLE PATIENTS COMPARING MULTIPLE-FRACTION TREATMENTS FOR PALLIATION OF BONE METASTASES

| *Study* | *Number of Patients (Number of Evaluable)* | *Dose (Gy)/Number of Fractions* | *Complete Response[a] (%)* | *Overall Response[a] (%)* | *Pathologic Fractures (%)* |
|---|---|---|---|---|---|
| Tong et al.,[69] 1982, U.S. (solitary treatment site) | 266 (146) | 20/5 | 53 | 82 | 4 |
| | | 40/15 | 61 | 85 | 18 |
| Tong et al.,[69] 1982, U.S. (multiple sites) | 750 (613) | 15/5 | 49 | 87 | 5 |
| | | 20/5 | 56 | 85 | 7 |
| | | 25/5 | 49 | 83 | 9 |
| | | 30/10 | 57 | 78 | 8 |

Overall response rates according to arm and concl

| Study | ITT Overall response | | ITT Con resp | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Single | Multiple | Sing | | | | | |
| Anter | 65 | 67 | 16 | | | | | |
| El Hawwari* | 74 | 76 | – | | | | | |
| El Hawwari | 74 | 75 | – | | | | | |
| Gutierrez Bayard | 73 | 82 | 16 | | | | | |
| Majumder | 65 | 67 | 9 | | | | | |
| Malik* | 79 | 80 | 20 | | | | | |
| Malik | 79 | 80 | 20 | 20 | 79 | 80 | 20 | 20 |

Rich SE et al, Radiother Oncol (2018)

**Table 2** New prospective studies comparing SF vs MF RT regimens (KQs 1-3)

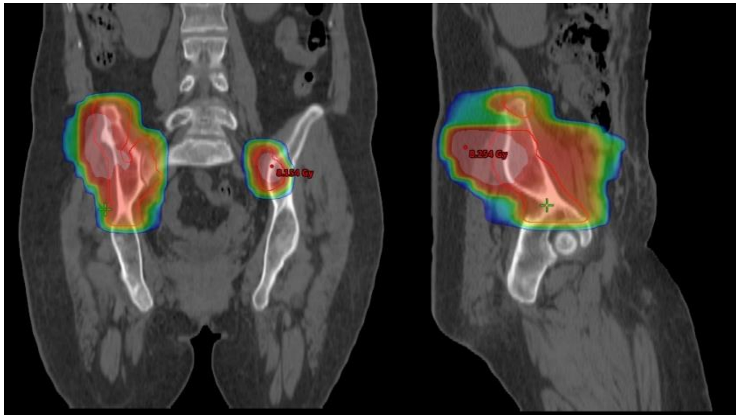
| Investigator, y | Patients (n) | Fractionation | Complete or partial response (%) | Complete response (%) | Acute and late toxicity (%) | Repeat treatment rate (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Chow, 2012[8] | 5617 in 25 RCTs | SF | 60 | 23 | NR | 20 |
| | | MF | 61 | 24 | | 8 [a] |
| Gutierrez Bayard, 2014[4] | 90 | 8 Gy in 1 fx | 79 | 17 | NR | 13.3 |
| | | 30 Gy in 10 fx | 88<br>at 4 wk | 18<br>at 4 wk | | 8.8 [a] |
| Howell, 2013[5] | 235 | 8 Gy in 1 fx | 70 | 19 | 10 | 15 |
| | | 30 Gy in 10 fx | 62<br>at 3 mo | 17%<br>at 3 mo | 20 [a]<br>(acute grade 2-4) | 5 [a] |
| Majumder, 2012[6] | 64 | 8 Gy in 1 fx | 85 | 0 | No statistically significant difference | NR |
| | | 30 Gy in 10 fx | 77<br>at 1 month | 0<br>at 1 month | | |
| Meeuse, 2010[7] | 1157 | 8 Gy in 1 fx | 53 | NR | NR | 7 |
| | | 24 Gy in 6 fx | 56<br>(assessable patients) | | | 2 |

ASTRO Guidelines (2017)

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Radioterapia - Metastização Óssea

- **Efeitos Secundários**



- Tratamento bem tolerado;
  - Toxicidade G2-4 (10-17%)
- Leves e limitados no tempo;
- Mais frequentes:
  - Náuseas e vómitos
  - Diarreia
  - *Pain flare* (≈ 40%)
  - Fratura (≈ 5%) – Δ localização / líticas

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Radioterapia - Metastização Óssea

- **Preditores de Resposta**
  - Tumores Líquidos (+ radiossensíveis)
  - Componente Neuropático (↓ evidência)
  - Intensidade Leve a Moderada da Dor (maior resposta)
  - SINS - *Spinal Instability Neoplastic Score* (mets vertebrais)
    - Estabilidade espinal (*score* < 7) – 88% alívio
    - Instabilidade espinal (*score* > 7) – 58% alívio

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Radioterapia - Metastização Óssea

- Histologia
  - Renal (↓);
  - Mama e Próstata – *early pain response*
  - *excluindo tumores líquidos*

- *Opioid naïve*
  - *Dutch Bone Metastasis Group*: 956 doentes (pulmão, mama, próstata)
  Sem diferenças
    - Válido para Dor com origem no tumor primário

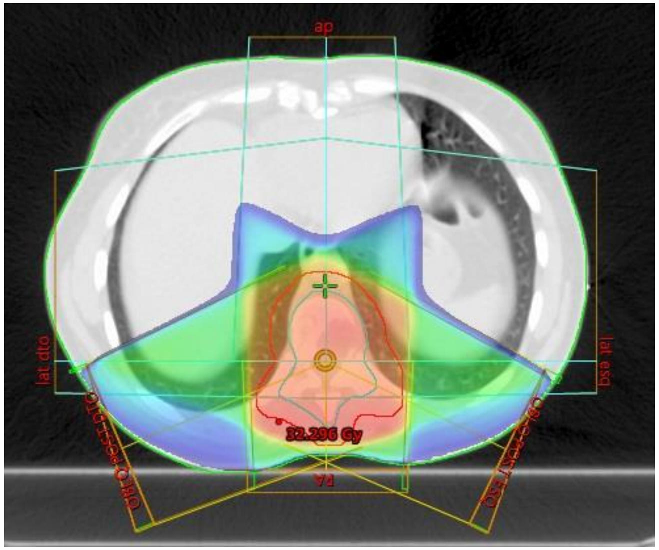
- Osteolíticas / osteoblásticas / mistas

- Idade, género, localização

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

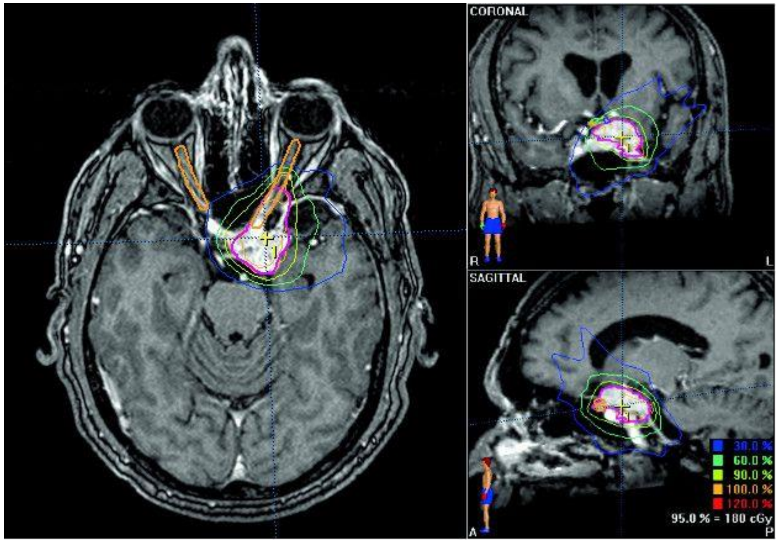
## Radioterapia - Metastização Óssea

- **Características do Tratamento**


ap
lat dto
lat esq
pa
32.296 Gy

- Radioterapia Convencional
  - 3DRT

- Técnicas complexas
  - IMRT (VMAT)


CORONAL
R
L
SAGITTAL
A
P
30.0 %
60.0 %
90.0 %
100.0 %
120.0 %
95.0 % = 180 cGy

Xinglei Shen (2012), Kimmel Cancer Center, Thomas Jefferson University Hospital

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Radioterapia - Metastização Óssea

- **Características do Tratamento**

- Δt curto
  - Hipofracionamento (1 - 10 frações)
  - 1 dia – 2 semanas
  - < 15 min por fração
- Resposta ao tratamento
  - 1 dia – 2 meses
  - Média = 2 semanas

**Radiote**

**Radiote**

- **Cara**

- Dose

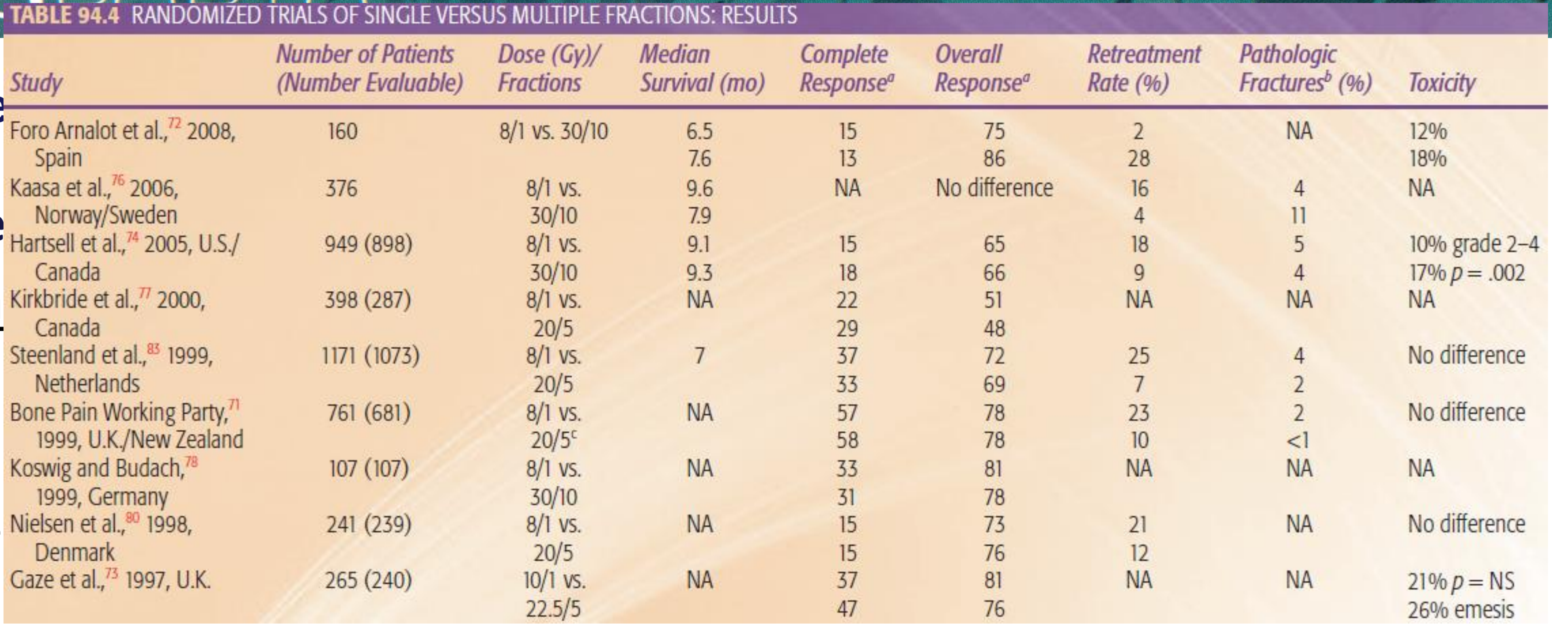


TABLE 94.4 RANDOMIZED TRIALS OF SINGLE VERSUS MULTIPLE FRACTIONS: RESULTS

| Study | Number of Patients (Number Evaluable) | Dose (Gy)/ Fractions | Median Survival (mo) | Complete Response[a] | Overall Response[a] | Retreatment Rate (%) | Pathologic Fractures[b] (%) | Toxicity |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Foro Arnalot et al.,[72] 2008, Spain | 160 | 8/1 vs. 30/10 | 6.5<br>7.6 | 15<br>13 | 75<br>86 | 2<br>28 | NA | 12%<br>18% |
| Kaasa et al.,[76] 2006, Norway/Sweden | 376 | 8/1 vs. 30/10 | 9.6<br>7.9 | NA | No difference | 16<br>4 | 4<br>11 | NA |
| Hartsell et al.,[74] 2005, U.S./ Canada | 949 (898) | 8/1 vs. 30/10 | 9.1<br>9.3 | 15<br>18 | 65<br>66 | 18<br>9 | 5<br>4 | 10% grade 2–4<br>17% $p = .002$ |
| Kirkbride et al.,[77] 2000, Canada | 398 (287) | 8/1 vs. 20/5 | NA | 22<br>29 | 51<br>48 | NA | NA | NA |
| Steenland et al.,[83] 1999, Netherlands | 1171 (1073) | 8/1 vs. 20/5 | 7 | 37<br>33 | 72<br>69 | 25<br>7 | 4<br>2 | No difference |
| Bone Pain Working Party,[71] 1999, U.K./New Zealand | 761 (681) | 8/1 vs. 20/5[c] | NA | 57<br>58 | 78<br>78 | 23<br>10 | 2<br><1 | No difference |
| Koswig and Budach,[78] 1999, Germany | 107 (107) | 8/1 vs. 30/10 | NA | 33<br>31 | 81<br>78 | NA | NA | NA |
| Nielsen et al.,[80] 1998, Denmark | 241 (239) | 8/1 vs. 20/5 | NA | 15<br>15 | 73<br>76 | 21<br>12 | NA | No difference |
| Gaze et al.,[73] 1997, U.K. | 265 (240) | 10/1 vs. 22.5/5 | NA | 37<br>47 | 81<br>76 | NA | NA | 21% $p =$ NS<br>26% emesis |

Perez and Brady´s, 6th ed. (2013)

- Fração única VS múltiplas frações
  - 8 Gy controlo álgico similar aos regimes mais longos;
  - Re-tratamento mais frequente após fração única (fator de 1 a 3);
  - Probabilidade de fratura RT-induzida semelhante;

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Radioterapia - Metastização Óssea

FEDERAL RESERVE NOTE
THE UNITED STATES OF AMERICA
BILL MURRAY
ONE DOLLAR

- **Características do Tratamento**

- Impacto económico favorável
  - Custo-benefício ↑ VS terapêutica farmacológica;
  - **Fração única** melhor índice custo-efetividade;
    - RTOG 97-14 (2009); van den Hout WB (2003);

      ***Short course*** **–** *mean cost of* $2438
      ***Long Course*** **–** *mean cost of* $3311
      Incremento *quality-adjusted survival* 1.7 semanas

    - ↑ custo efetividade por QALY

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Radioterapia - Metastização Óssea

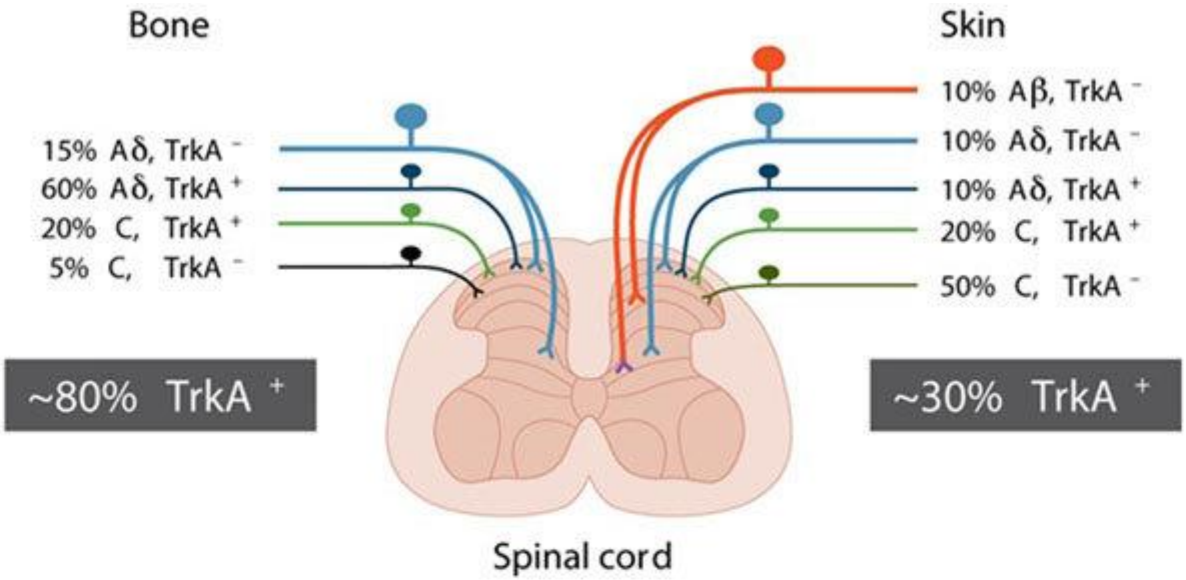
*There is no consistent dose–response relationship for palliation of bone metastases*

↓

Mecanismo de ação do papel antiálgico da Radioterapia não está completamente esclarecido

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Radioterapia - Metastização Óssea


Bone
Skin
15% Aδ, $\text{TrkA}^-$
60% Aδ, $\text{TrkA}^+$
20% C, $\text{TrkA}^+$
5% C, $\text{TrkA}^-$
10% Aβ, $\text{TrkA}^-$
10% Aδ, $\text{TrkA}^-$
10% Aδ, $\text{TrkA}^+$
20% C, $\text{TrkA}^+$
50% C, $\text{TrkA}^-$
~80% $\text{TrkA}^+$
~30% $\text{TrkA}^+$
Spinal cord

80%

Fibras C

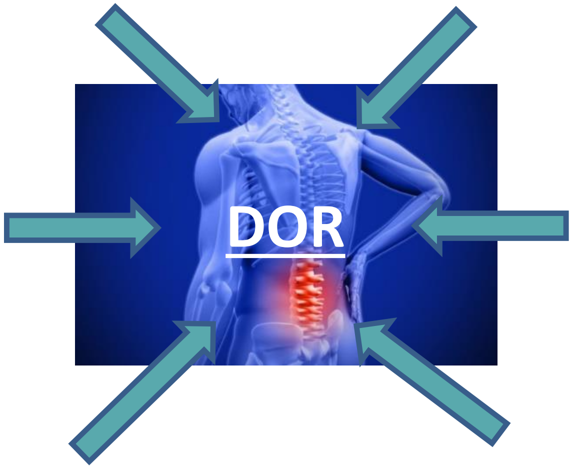
Fibras Aδ

(TrkA +) ← NGF

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Radioterapia - Metastização Óssea

- **Mecanismos de Ação** – DOR



+ Sensibilização SNC
Conversão WDR em
Nocicetivos

+ Neuroma / + Sprouting
Novas fibras simpáticas

+ RANKL
+ Osteoclastos (RANK)
+ TRPV1

Prolif. tumoral
+ destruição fibras sensitivas
Alt. limiares estimulação

Alt. estrutura osso
+ Ativação nociceptores
mecano-sensíveis

+ Fatores inflamatórios
+ sensibilização aferentes
primários
(+ NGF / VEGF + TRPV1)

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Radioterapia - Metastização Óssea

*Although treatment by external irradiation is successful in most patients the exact mechanism of action is unknown* (Hoskin, 2003)

Alívio após doses não tumoricidas…

Alívio precoce (pré morte celular tumoral)…

Sem relação com tipo histológico/radiossensibilidade tumor primário…

⇩

*Múltiplos mecanismos de ação?*

## Radioterapia - Metastização Óssea

- **Mecanismos de Ação** – RADIOTERAPIA

### Efeito tumoricida

↓ células tumorais… osteoblastos + recalcificação…↓ estimulação nocicetores mecânicos

### ↓ Osteoclastos

↓ cels tumorais (↓ RANKL) / destruição percursores osteoclastos…↓ TRPV1

### ↓ Células inflamatórias

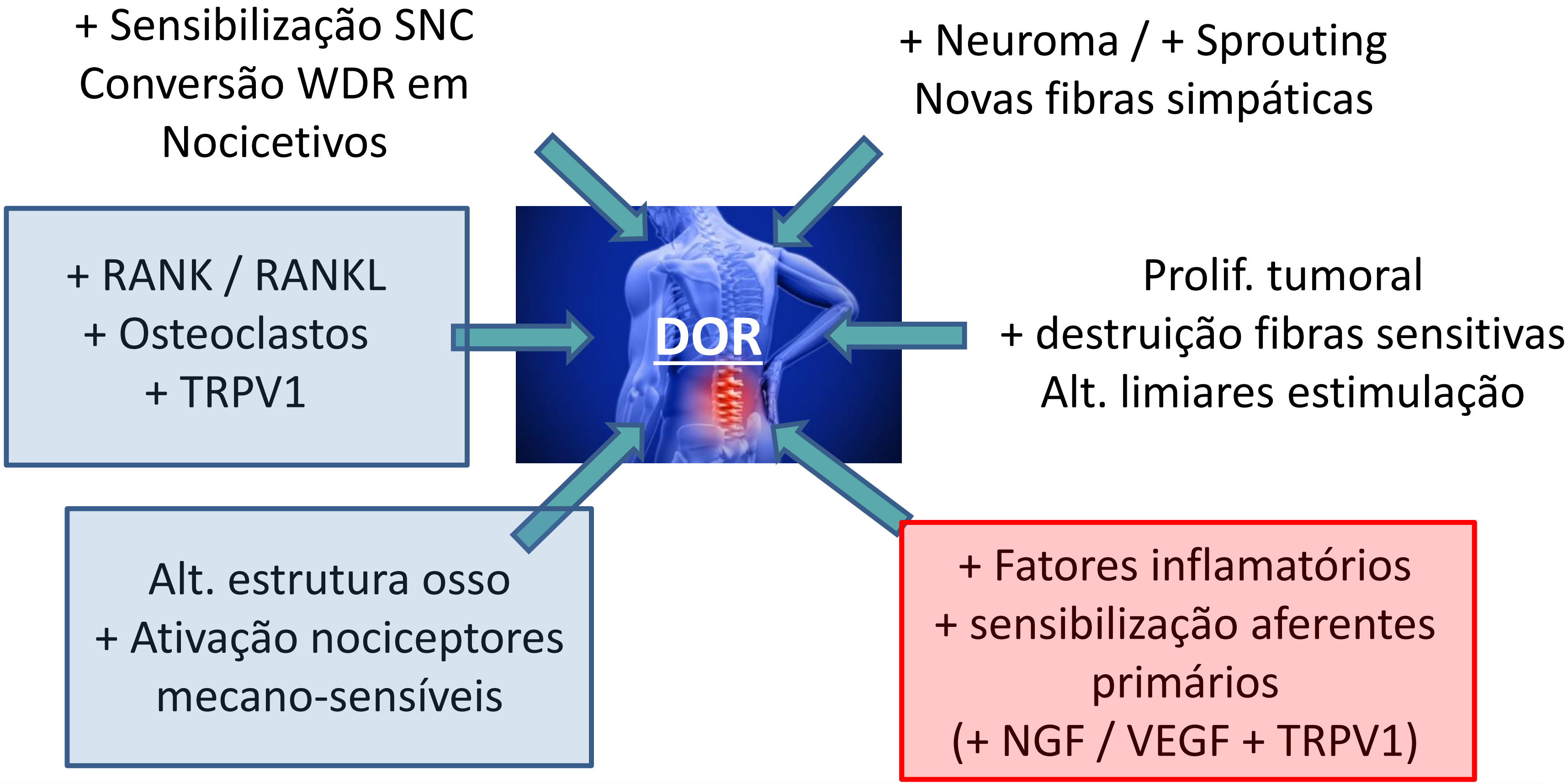
alteração microambiente BQ …↓ mediadores de dor (PGs, COX-2…)

**…**

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Radioterapia - Metastização Óssea

- **Mecanismos de Ação** – DOR



+ Sensibilização SNC
Conversão WDR em
Nocicetivos

+ Neuroma / + Sprouting
Novas fibras simpáticas

+ RANK / RANKL
+ Osteoclastos
+ TRPV1

Prolif. tumoral
+ destruição fibras sensitivas
Alt. limiares estimulação

Alt. estrutura osso
+ Ativação nociceptores
mecano-sensíveis

+ Fatores inflamatórios
+ sensibilização aferentes
primários
(+ NGF / VEGF + TRPV1)

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

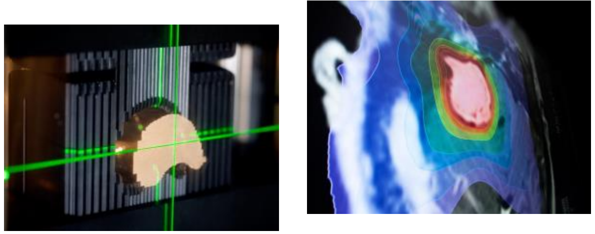
## Radioterapia – Técnicas Avançadas / SBRT

EMV ↑
Oligometástases

Objetivo: ↑ **(Tempo de) Resposta; ↑ Controlo Local;**

**Imobilização**

**Imagem**



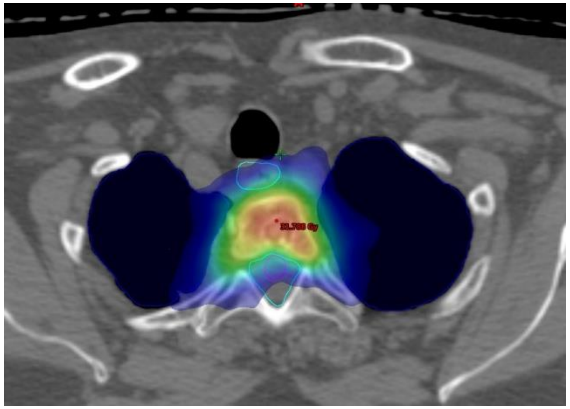
**Radiação**

**SBRT**

*Stereotactic Body Radiation Therapy*

# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Radioterapia – Técnicas Avançadas / SBRT



**SBRT**

*Stereotactic Body Radiation Therapy*

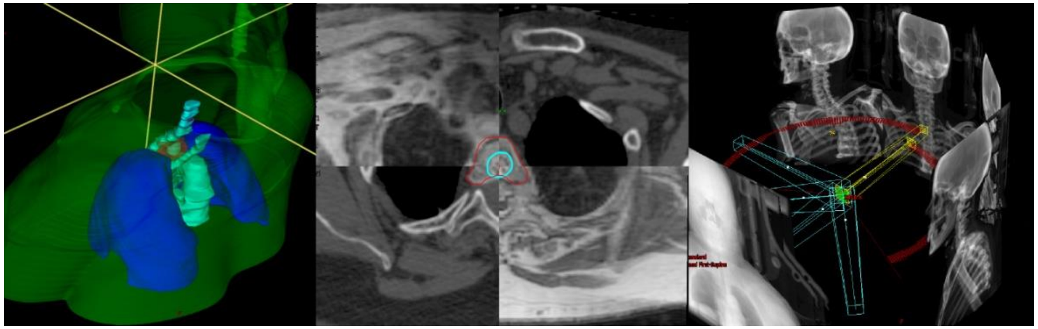
- **Metástases ósseas (vertebrais)**
- **U. Pittsburgh (*n*=500)**

- 86% controlo álgico a longo prazo
- 90% controlo tumoral longo prazo
- > 20 estudos retrospetivos com os mesmos resultados

- **RTOG 0631**

- fase II: tratamento seguro
- fase III: controlo álgico e QoL – resultados pendentes

- NCT01525745, NCT02407795…



# Radioterapia Paliativa – Tratamento da Dor

## Radioterapia – Direções Futuras

**SBRT**

*Stereotactic Body Radiation Therapy*

Alargar indicações (alta dose / volumes limitados)

**SBRT Plexo Celíaco**

*Celiac Plexus Radiosurgery for Pain Management*

David Hausner, M.D, Sheba Medical Center

NCT02356406

**SBRT Carcinoma Irressecável do Pâncreas / Tumores Primários CeP e Tórax**

*Stereotactic radiotherapy of pancreatic cancer: a systematic review on pain relief* - 12 estudos

Milly Buwenge

*Short course accelerated radiation therapy (SHARON) in palliative treatment of advanced solid cancer in older patients: A pooled analysis*

Eleonora Farina

University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital

## Radioterapia – Mensagens Finais

- Tratamento eficaz (++ metastização óssea)
- Poucos fatores preditivos de resposta
- Resposta variável no tempo (1 dia – 2 meses)
- Fração única igual eficácia, ↑P re-tratamento
- Múltiplos mecanismos de ação
- SBRT requer boa seleção de doentes
- Futuro: novas áreas (Tumores primários dolorosos, plexopatia…)