

TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

Coordinatore: Daniele Santini

Estensori: A. Berruti
F. Bertoldo
V. Denaro
T. Ibrahim
C. Ripamonti
L. Trodella

Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:
AIOM (R. Sabbatini)
AIRO (E. Maranzano)
SIOT (R. Capanna, A. Piccioli)

INTRODUZIONE

Daniele Santini

L'osso rappresenta la terza sede più comune di metastasi, preceduto solo da polmone e fegato. In Italia è possibile stimare un'incidenza annuale di metastasi ossee di circa 35.000 nuovi casi /anno. Circa l'80% delle metastasi scheletriche è sostenuto dai tumori della mammella, della prostata, del polmone, del rene e della tiroide (1).

Si sta osservando inoltre un progressivo aumento di incidenza delle metastasi ossee correlato al fatto che il malato oncologico grazie a terapie più efficaci vive più a lungo (1).

Circa il 25% dei pazienti con metastasi ossee rimane asintomatico, la diagnosi viene fatta con esami eseguiti per altri motivi o durante la stadiazione del tumore primitivo. Nel restante 75% le localizzazioni ossee sono responsabili, dal punto di vista clinico, di una serie di complicanze, definite eventi scheletrici correlati (SRE) (2,3). Gli SRE sono, secondo le linee guida internazionali, la frattura patologica, la radioterapia su un segmento osseo, la chirurgia ortopedica, la compressione midollare e l'ipercalcemia. La frequenza degli eventi scheletrici dipende dalla natura osteolitica od osteoaddensante delle lesioni ossee, dalla loro sede e numero, dalla gestione e dal trattamento delle complicanze stesse. Il dolore è il sintomo più frequente (2,3)

Gli eventi scheletrici e il dolore hanno dimostrato in diversi studi di peggiorare in maniera significativa la qualità di vita del paziente, riducendone l'autonomia funzionale e peggiorando lo stato psico-emozionale dello stesso. Inoltre sono ormai chiare le evidenze cliniche di una correlazione diretta tra eventi scheletrici ed incremento della mortalità nel tumore della mammella, della prostata, del polmone e nel mieloma multiplo. Infine la gestione del paziente con metastasi ossee e delle sue complicanze rappresenta un problema centrale anche da un punto di vista della spesa sanitaria (4,5).

Per tutti questi motivi riteniamo che sia giunto il giusto momento per la stesura delle prime linee guida nazionali sulle metastasi ossee che auspichiamo potranno divenire un utile strumento nella pratica clinica dell'operatore sanitario (oncologo medico, radioterapista, ortopedico) che si trova a gestire e trattare il paziente oncologico con metastasi ossee.

La stesura delle presenti linee guida è stata basata sull'ausilio:

- delle linee guida e raccomandazioni già pubblicate da parte di altre organizzazioni scientifiche internazionali (American Society of Clinical Oncology; Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations international expert panel by M Aapro et al.; Cochrane network reviews; Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss by Hadji P et al.; European Organization for Research and Treatment of Cancer).
- di una estesa ed aggiornata valutazione critica della letteratura pubblicata sull'argomento mediante una ricerca bibliografica sui più comuni motori di ricerca medica per i full Paper e sui siti online dei meeting internazionali per gli abstract

Ogni affermazione è stata supportata da almeno una referenza bibliografica, aggiornata a Giugno 2009 e, quando possibile e necessario, è stato formulato il livello di prove di efficacia e di forza delle raccomandazioni, secondo lo schema di classificazione delle raccomandazioni messo a punto dal Centro per la Valutazione dell'Efficacia assistenza Sanitaria (CeVEAS), coordinato dall'Istituto superiore di Sanità e dall'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali.

LIVELLI DI PROVA	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o Consensus Conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buone qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	La procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Take home message: L'incidenza delle metastasi ossee secondarie a tumori solidi è in costante aumento. Le metastasi ossee causano importanti complicanze (SREs), con conseguente peggioramento della qualità di vita e incremento della mortalità. Pertanto si è ritenuta indicata la stesura di aggiornate Linee Guida che diano indicazioni e direttive riguardanti la gestione del paziente con metastasi ossee

BIBLIOGRAFIA

1. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. Bone. 1991;12 Suppl 1:S9-10.
2. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res. 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6243s-6249s.
3. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer. 1997 Oct 15;80(8 Suppl):1588-94.
4. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, Schulman KA. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. Ann Oncol. 2005 Apr;16(4):579-84.
5. Zeliadt SB, Penson DF. Pharmacoeconomics of available treatment options for metastatic prostate cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(4):309-27.

Obiettivi del trattamento delle metastasi ossee: prevenzione degli SREs, controllo del dolore e aumento di sopravvivenza

Daniele Santini, Vladimir Virzi, Maria Elisabetta Fratto

Le metastasi ossee sono associate ad una importante morbilità scheletrica, come dolore osseo severo che può richiedere terapia antidolorifica o radiante palliativa, fratture patologiche, compressione del midollo spinale o delle radici nervose e ipercalcemia maligna. Tutti questi eventi riducono la qualità di vita dei pazienti. Sono quindi necessarie terapie efficaci che riducano e ritardino queste complicanze scheletriche. Gli approcci tradizionali per il trattamento di questi pazienti comprendono le terapie antineoplastiche (chemioterapie o terapie biologiche), radioterapia, chirurgia ortopedica, che possono essere somministrate in associazione con le terapie di supporto o palliative. In aggiunta a queste terapie, in questi ultimi anni si stanno utilizzando i bifosfonati come opzione terapeutica efficace nella prevenzione delle complicanze scheletriche associate alle metastasi ossee. Il principale obiettivo della terapia delle metastasi ossee è di prevenire gli eventi scheletrici correlati alle metastasi ossee (SREs), che sono: fratture, ipercalcemia maligna, compressione del midollo spinale, necessità di radioterapia antalgica e chirurgia ossea decompressiva [1]. Ma la terapia delle metastasi ossee è anche diretta a ridurre il dolore secondario alla malattia ossea metastatica e possibilmente ad aumentare la sopravvivenza dei pazienti con metastasi ossee. Per verificare l'efficacia dei bifosfonati nel raggiungimento di tali obiettivi vengono utilizzati obiettivi specifici di efficacia. Ad esempio, il numero di pazienti con il primo SRE o il tempo al primo SRE sono end-points oggettivi che forniscono valutazioni dell'efficacia del trattamento [2], anche se tali parametri forniscono informazioni solo sul primo evento, non considerando i dati su tutti gli eventi successivi. Il tasso di morbilità scheletrica (SMR) o il tasso di morbilità scheletrica periodica (SMPR) sono end-points che valutano il numero di eventi che insorgono in un determinato periodo di tempo (es. eventi/anno). Tali parametri valutano l'insorgenza di multipli eventi scheletrici, prendendo in considerazione il tempo tra ogni evento successivo; comunque l'evidenza clinica suggerisce che i pazienti con metastasi ossee mostrano variazioni considerevoli del numero di eventi scheletrici e dell'intervallo di tempo in cui essi possono insorgere [3]. Le analisi di regressione, come l'analisi di Andersen-Gill, considerano tutti gli eventi così come il tempo tra gli eventi, considerando anche le variazioni tra diversi pazienti e nello stesso paziente [4]. L'analisi di Poisson, non considerando i tassi di eventi non costanti, è soggetta agli stessi limiti delle altre analisi. Al contrario l'analisi di eventi multipli fornisce una valutazione complessiva della morbilità scheletrica durante l'intero periodo del follow-up. Insieme, tutte queste analisi statistiche forniscono una valutazione complessiva del beneficio clinico dei bifosfonati nei pazienti con metastasi ossee. Per quanto riguarda il controllo del dolore, vi è evidenza di grado 1 che gli amino-bifosfonati sono risultati efficaci nel ridurre il dolore nei tumori solidi e nel mieloma. Inoltre l'effetto analgesico dei bifosfonati appare indipendente dall'efficacia clinica intesa come riduzione degli SREs. Studi hanno inoltre confermato che il controllo del dolore e del turnover sono correlati e che solo i soggetti che normalizzano il turnover ottengono un significativo miglioramento [5]. Un altro obiettivo della terapia delle metastasi ossee è l'incremento della sopravvivenza del paziente metastatico. I bifosfonati, riducendo gli SREs e il dolore dei pazienti con malattia ossea metastatica potrebbero rilevarsi efficaci nel raggiungimento di tale obiettivo.

Take home message: I bifosfonati sono efficaci nel ridurre le complicanze scheletriche di pazienti con metastasi ossee, come dimostrato mediante obiettivi specifici di efficacia in ambito di studi randomizzati di fase III. Conseguentemente, essi si sono dimostrati efficaci anche nel controllo del dolore e probabilmente nell'incrementare la sopravvivenza

BIBLIOGRAFIA

1. Santini D, Fratto ME, Vincenzi B, et al.: Zoledronic acid in the management of metastatic bone disease. *Expert Opin Biol Ther*, 2006; 6(12):1333-1348.

2. WILLIAMS G, PAZDUR R, TEMPLE R: Assessing tumor-related signs and symptoms to support cancer drug approval. J. Biopharm. Stat. (2004) 14:5-21.
3. MAJOR PP, COOK RJ, CHEN BL et al.: Survival-adjusted cumulative event analysis of skeletal-related events in patients with cancer metastatic to bone in trials of zoledronic acid. Presented at: What is new in bisphosphonates? Seventh workshop on bisphosphonates. From the laboratory to the patient. Davos, Switzerland (24 – 26 March 2004).
4. ANDERSEN PK, GILL RD: Cox's regression model for counting processes: a large sample study. Ann. Stat. (1982) 10:1100-1120.
5. Jagdev SP, Purohit OP et al (2001) Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. Ann Oncol 12:1433-1438

Gli end-point di efficacia nel trattamento delle metastasi ossee: quality of life, bone markers

Daniele Santini, Vladimir Virzi, Maria Elisabetta Fratto

Vi è massima evidenza che gli aminobifosfonati siano efficaci nel ridurre la morbilità scheletrica in corso di malattia metastatica ossea, pertanto questi farmaci vengono correntemente utilizzati per il trattamento delle metastasi scheletriche. Con l'incremento dell'utilizzo di tali farmaci, si rendono sempre più necessari parametri surrogati per una valutazione di risposta individuale alla terapia. Ciò permetterebbe di ottimizzare e individualizzare il trattamento con bifosfonati. La malattia metastatica scheletrica si associa invariabilmente a una sintomatologia dolorosa generalmente intensa, di difficile controllo e gravata da un'importante compromissione della qualità di vita del paziente. Infatti la presenza delle metastasi ossee compromette la qualità di vita sia perché spesso le complicanze secondarie alle metastasi ossee necessitano di chirurgia ortopedica, radioterapia e di ricoveri ospedalieri, sia a causa del dolore osseo ad esse correlato. Il controllo del dolore, pertanto, diventa in questi pazienti un endpoint prioritario e **la qualità di vita del paziente rappresenta l'end-point di efficacia del trattamento delle metastasi ossee (Livello di evidenza IA)**. La valutazione clinica del dolore è essenziale sia per decidere l'approccio diagnostico volto a comprenderne le cause e la fisiopatologia, sia per definire la strategia terapeutica. La severità del dolore può essere valutata con numerosi metodi: scale di intensità, di sollievo e questionari multidimensionali. Le scale di intensità si distinguono in scale analogiche visive (VAS), scale numeriche (NRS) e scale verbali (VRS). Per una valutazione multidimensionale del dolore oncologico sono disponibili diversi questionari; i più conosciuti sono: il McGill Pain Questionnaire, il Brief Pain Inventory e la Memorial Pain Assessment Card. Evidenze sempre maggiori mostrano come la valutazione dei bone markers possa essere considerato un end-point di efficacia del trattamento delle metastasi ossee. Infatti poiché il livello di turnover osseo condiziona l'evoluzione clinica delle metastasi ossee, **i marcatori di riassorbimento e di neoformazione ossea possono essere utilizzati come parametri correlati alla prognosi scheletrica e alla sopravvivenza dei pazienti con metastasi ossee (Livello di evidenza IB) e come parametri surrogati di efficacia del trattamento con bifosfonati delle metastasi ossee (Livello di evidenza IIB)** [1]. I marcatori del turnover osseo possono essere divisi in marcatori di neoformazione ossea e in marcatori di riassorbimento osseo. I marcatori di neoformazione ossea, come la fosfatasi alcalina ossea specifica e l'osteocalcina sono aumentati nei pazienti con metastasi ossee, ma variazioni della loro concentrazione possono essere difficili da interpretare in quanto possono essere secondari a modificazioni della massa ossea. Risulta pertanto essere più interessante la valutazione dei rapporti tra i diversi marcatori piuttosto che l'analisi dei valori dei singoli marcatori [2]. Per quanto riguarda i marcatori di riassorbimento osseo, essi riflettono l'iperattività dell'attività osteoclastica presente nelle metastasi ossee, con secondario incremento della proteolisi della matrice organica e rilascio di calcio, fosfato e dei prodotti di degradazione del collagene nel sangue. I principali marcatori di riassorbimento sono: l'idrossiprolina urinaria, la piridinolina e la deossipiridinolina, i telopeptidi N-terminale urinario e sierico e C-Terminale sierico del procollagene di tipo I e l'escrezione urinaria di calcio [3]. Diversi studi mostrano che i marcatori ossei circolanti, specialmente l' N-Telopeptide urinario (uNTX), correlano con l'estensione dell'interessamento osseo e la progressione di malattia a livello osseo [4], ma anche con la capacità dei bifosfonati di ri-

tardare o ridurre l'incidenza di eventi scheletrici [5]. Ulteriori studi sono in corso per meglio definire il ruolo dei marcatori di riassorbimento osseo nei pazienti con malattia ossea metastatica.

Take home message: Per l'ottimizzazione e l'individualizzazione della terapia con bifosfonati la qualità di vita e i marcatori di riassorbimento e neoformazione ossea sono stati identificati come parametri surrogati di efficacia e come parametri correlati alla prognosi del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown JE et al (2005) Bone turnover markers as predictor of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer and other solid tumors. *J Nat Cancer Inst* 97:59-69
2. Coleman RE, Whitaker KB, Moss D, et al. Biochemical prediction of response of bone metastases to treatment. *Br J Cancer* 1988; 58: 205-10.
3. Assessment of therapeutic response in patients with metastatic bone disease. Clomp A, Danson S, Nguyen H, Cole D, Clemons M. *Lancet Oncol.* 2004 Oct;5(10):607-16
4. Costa L, Demers LM, Gouveia- Oliveira A, et al: Prospective evaluation of the peptide-bound collagen Type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 850-856.
5. Brown J, Cook R, Coleman RE, et al: The role of bone turnover markers in predicting clinical events in metastatic bone disease. *Proc. Am. Soc Clin Oncol*, 2003; 22:738.

BIFOSFONATI

1. Uso dei BPs nella malattia metastatica

A. Carcinoma mammario Francesco Bertoldo

1. Efficacia dei bifosfonati nella donna con carcinoma mammario e metastasi ossee

1.1 Indici di efficacia

Numerosi RCT (*Trials Clinici Randomizzati*) e metanalisi hanno documentato l'efficacia dei bifosfonati nel trattamento delle metastasi scheletriche in donne affette da carcinoma della mammella (1). Come indici di efficacia nei RCT per i vari bifosfonati sono stati utilizzati diversi end point (2) (TAB. 2).

Gli end point primari nei vari RCT sono molto eterogenei. Per il clodronato è stato usato il numero di CS (*Complicanze Scheletriche*) (3) ed il numero di nuove CS (4). Per il pamidronato è stata utilizzata la frequenza di nuove CS (eventi/per anno) (5, 6), per l'ibandronato la SMPR (numero di eventi che occorrono in determinato intervallo di tempo (12 settimane) (7, 8), per l'ac. zoledronico la proporzione di soggetti che incorrevano in almeno una CS (9) e nella frequenza di CS (10). La frequenza degli eventi scheletrici (Skeletal Event Rate) è stata riportata come proporzione cumulativa degli eventi negli studi con il clodronato (3, 11) o come numero totale degli eventi per il pamidronato (12) oppure infine come numero di eventi/per anno (10).

Tra gli end point secondari vengono variamente riportati negli studi il tempo di comparsa della prima CS, l'incidenza media delle CS, la *multiple event analysis* secondo Anderso-Gill, il dolore (utilizzando diverse scale), la sopravvivenza e la qualità di vita (QoL).

Nella metanalisi di Pavlakis e coll. i dati di efficacia sono stati resi omogenei e paragonati esprimendoli come Rischio Relativo (RR) di sviluppare un evento scheletrico in corso di terapia con BP rispetto al placebo (Tab 3) (1).

Va tenuto peraltro in considerazione del limite dei confronti indiretti tra RCT diversi.

1.2. Effetto sulle complicanze scheletriche

L'efficacia dei bifosfonati è stata dimostrata in donne con carcinoma della mammella e metastasi ossee.

L'efficacia è stata dimostrata nella riduzione del rischio di sviluppare complicanze scheletriche

e secondariamente nel ritardare la comparsa della complicanza scheletrica.

Un 'ampia metanalisi (13) ha documentato che, confrontati con il placebo, i bisfosfonati riducono il rischio di fratture non vertebrali (OR 0.80; 95% CI :0.64-0.99), di tutte le fratture (OR 0.75; 95%CI 0.61-0.93), di necessità di radioterapia (OR 0.65; 95% CI 0.54-0.79), di interventi di ortopedia (OR 0.59; 95% CI 0.43-0.83), e di ipercalcemia (OR 0.43; 95% CI 0.29-0.63).

In nove studi con inclusione di 2.189 donne con carcinoma della mammella avanzato e metastasi scheletriche evidenziate radiograficamente o con scintigrafia, il trattamento con BP ha indotto un riduzione del 21% (RR 0.79%; 95% CI 0.74-0.86) del rischio di incorrere in una complicanza scheletrica. Se si esclude l'ipercalcemia dal raggruppamento delle complicanze scheletriche, la riduzione del rischio è del 15% (RR 0.85%; 95% CI 0.79-0.91) (1).

La frequenza degli eventi scheletrici (Skeletal Event Rate) è riportata in maniera eterogenea tra gli studi. Per clodronato, ibandronato ev e os, pamidronato e zoledronato (circa 3486 donne trattate complessivamente) vi è stata una significativa riduzione media della frequenza di eventi del 28% (tra 14% ed il 48%). Nello studio comparativo di non inferiorità tra zoledronato 4 mg e pamidronato 90 mg analizzando il numero di eventi per anno (esclusa l'ipercalcemia) non vi era una significativa differenza (0.9 per zoledronato e 1,49 per pamidronato; p 0.125) ma analizzando la Multiple Event Analysis con il metodo Anderso-Gill, lo zoledronato riduce del 20% rispetto al pamidronato il rischio di eventi scheletrici (RR 0.80,95% CI 0.66-0.99 p 0.025).

Il tempo di comparsa di una complicanza scheletrica rappresenta un end point secondario degli studi ma un importante parametro di efficacia nella clinica. Negli studi con clodronato orale, pamidronato, ibandronato endovenoso e zoledronato verso placebo vi era una significativo ritardo di comparsa del primo evento scheletrico rispetto al gruppo placebo (rapporto BP/PL tra 1.34 e 2.02) (1). Nello studio comparativo tra zoledronato e pamidronato (19) non vi erano differenze significative nel tempo di comparsa dell'evento scheletrico. In un sottogruppo di pazienti con solo metastasi litiche e nel sottogruppo di pazienti trattate con terapia ormonale lo zoledronato aumentava significativamente il tempo di comparsa della prima complicanze scheletrica (136 giorni e 45 giorni rispettivamente) ($p < 0.01$) (1, 9).

Gli effetti dei BP sulle CS sembra essere tempo-dipendenti (14) I BP hanno dimostrato efficacia dopo almeno 6 mesi di trattamento e dopo 12 mesi per quanto riguarda gli interventi ortopedici.

Sulla base dei dati di evidenza l'uso dei bisfosfonati in donne con carcinoma della mammella e metastasi ossee è raccomandato in quanto è in grado di ridurre il numero di eventi scheletrici e ritardarne significativamente la comparsa. In base all'effetto tempo-dipendente sulle complicanze scheletriche, si consiglia di valutare in base all'aspettativa di vita l'opportunità di iniziare il trattamento .

LIVELLO DI EVIDENZA: I ; GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A

1.3. Effetto sul dolore e qualità di vita

L'effetto sul dolore è tra gli end point secondari ma riveste una notevole importanza clinica. Il controllo del dolore è un componente fondamentale della qualità della vita del paziente. L'effetto dei bisfosfonati sul dolore in corso di trattamento per metastasi ossee nel carcinoma della mammella è stato dimostrato, dove esplorato, nella maggioranza dei RCT, con i diversi tipi di disfosfonati e con le formulazioni, orale ed endovenosa (1, 15, 16). I dati sono stati raccolti nei diversi RCT con una notevole eterogeneità di strumenti di valutazione e scale (2).

Un significativo effetto sul dolore e sulla riduzione dell'uso di analgesici è stato documentato in numerosi RCT con pamidronato (5, 6, 17). I due studi comparativi tra pamidronato e clodronato si è documentato il vantaggio del primo nel ridurre il dolore (18). In tre RCT l'ibandronato sia in formulazione orale che endovenosa, ha dimostrato di ridurre durante i due anni di trattamento lo score del dolore (19). In un piccolo studio pilota , dosi intensive di ibandronato (4 mg ev per 4 giorni consecutivi) riduceva in 7 giorni il dolore in soggetti non responsivi alla morfina (19). Per lo zoledronato non vi era una significativa differenza rispetto al gruppo trattato con pamidro-

nato. In questo studio tuttavia l'uso di analgesici rimase stabile per il periodo di osservazione. L'effetto analgesico è stato rilevato anche in alcuni studi in aperto (20, 21).

La qualità della vita (QoL) è stato posto come end point secondario nella valutazione di efficacia dei BP nel trattamento delle donne con carcinoma della mammella e metastasi ossee. Il mantenimento della mobilità, dell'autosufficienza, il controllo del dolore sono componenti fondamentali della QoL e sono legate alla riduzione delle complicanze scheletriche (17, 22). L'end point QoL è stato esplorato con diversi strumenti non standardizzati tra in diversi studi (1). Per la formulazione endovenosa (6 mg) e orale di ibandronato (50 mg) il dato era significativamente meglio nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo. Un trend verso la significatività (p 0.08) si documentava per il pamidronato 90 mg endovena. Non vi erano differenze tra zoledronato e pamidronato nello studio comparativo (1).

I dati nel complesso sono indicativi per un significativo effetto sul dolore che permetta di ridurre la terapia analgesica. I bifosfonati non vanno considerati come alternativa alla terapia antidolorifica (scala OMS), ma vanno affiancati ad essa secondo le indicazioni OMS (23, 24) ed in accordo con le linee guida ASCO 2003 (25). I dati sulla QoL indicano nel complesso un importante impatto positivo sulla QoL. Tuttavia si rileva la necessità di adottare uno strumento per l'esplorazione della QoL più idoneo, standardizzato e finalizzato alla pazienti con metastasi ossee (2).

LIVELLO DI EVIDENZA: I ; GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A

2. La terapia

2.1 La scelta del bifosfonato

La scelta del tipo di bisfosfonato da utilizzare è legata a diverse valutazioni: dati di evidenza di superiorità basati su studi di comparazione diretta, aspetti relativi al paziente come la compliance, la preferenza del soggetto e la situazione clinica (ad esempio la possibilità di rispettare alcune regole per l'assunzione orale), la presenza di effetti collaterali ed infine la valutazione di mancata o insufficiente risposta ad un BP.

La definizione di una maggior efficacia di un farmaco rispetto all'altro si basa su prove di evidenza derivanti da confronti diretti in RCT. La comparazione di risultati ottenuti da studi verso placebo soffrono di considerevoli limiti per la diversità della popolazione selezionata, degli end point e di aspetti metodologici.

Studi di comparazione diretta hanno dimostrato la superiorità del pamidronato (90 mg) rispetto al clodronato sul controllo del dolore (18). Nello studio di comparazione tra zoledronato e pamidronato con analisi *post hoc*, lo zoledronato è risultato superiore al pamidronato in una sottopopolazione con metastasi litica, condizionando un maggior tempo di comparsa dei CS (310 vs 174 giorni, p = 0.013) e nel gruppo di donne in terapia ormonale (310 vs 174 giorni, p 0.013) (1, 26).

Un possibile vantaggio dello zoledronato rispetto al pamidronato è stato evidenziato mediante Multiple Events Analysis (Anderson-Gill), con una riduzione maggiore del 20% del rischio di Cs (1, 26). Sono in corso due RCT di fase III di comparazione diretta tra ibandronato e zoledronato (27, 28).

Lo zoledronato ed il pamidronato sono gli unici amino-bisfosfonati che hanno documentata efficacia su tutti gli end-point. (7, 9, 10, 29). L'efficacia dell'ibandronato per via endovenosa (6 mg/1fl ogni 21-28) sembra superiore a quella della formulazione orale (50 mg/die) (1).

Nella Tabella 3 sono riportati i relativi benefici sul rischio di complicanze scheletriche, espressi con RR (95% IC) e riduzione del rischio (% RRR), e l'incremento percentuale del tempo di comparsa della complicanza rispetto al placebo (1).

Le linee guida ASCO aggiornate al 2003 (25) consigliano l'uso di aminobisfosfonati come pamidronato e zoledronato. Le linee guida Cancer Care Ontario aggiornate al 2004 (30) suggeriscono di iniziare con pamidronato e clodronato per passare, in caso di inadeguata risposta, a zoledronato. La SIOG (International Society of Geriatric Oncology) consiglia nel paziente anziano con dolore ed impossibilità di muoversi di iniziare con le formulazioni orali di ibandronato o clodronato

per passare a quelle endovenosa di pamidronato o zoledronato qualora migliorasse la sua mobilità o ci fossero problemi di compliance o di rispetto dell'orario di assunzione(23). Recentemente un panel di esperti suggerisce come migliore la scelta di utilizzare BP per via endovenosa, per ovviare alle problematiche di compliance, aderenza e penitenza alla terapia, corretta assunzione ed intolleranza gastrointestinale legata all'assunzione orale (31). Non vi sono evidenze che dimostrino che il passaggio da un aminoBP ad un altro migliori l'effetto sulle complicanze scheletriche.

La scelta del bisfosfonato deve tenere conto delle evidenze derivate dai RCT e delle condizioni (mobilità, trasportabilità) e preferenze del paziente che ne condizionano la compliance. Sono considerati di prima scelta gli aminobisfosfonati pamidronato, ibandronato e zoledronato. E' considerata preferibile la somministrazione endovenosa rispetto a quella orale, tranne in particolari condizioni di trasportabilità o mobilità del paziente.

LIVELLO DI EVIDENZA: I; GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A

Vi sono dati suggestivi per un vantaggio dello zoledronato rispetto al pamidronato. I dati di confronto con ibandronato potranno essere aggiornati sulla base dei risultati dei RCT di comparazione in corso.

LIVELLO DI EVIDENZA: II; GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A

2.2 Bisfosfonati registrati in Italia per il trattamento di metastasi ossee da carcinoma della mammella

In Italia sono registrati dal SSN con l'indicazione metastasi ossee da carcinoma della mammella il clodronato, un non-aminobisfosfonato (I° generazione), due aminobisfosfonati di seconda generazione, il pamidronato e ibandronato, e un aminobisfosfonato di terza generazione, l'ac. zoledronico. Per il clodronato e ibandronato sono disponibili in Italia sia la formulazione orale che quella per infusione endovenosa. Nella tabella 1 sono riportate le posologie e la schedula di trattamento con i diversi BP e le diverse formulazioni.

SINOSI

1. I RCT e le metanalisi confermano l'efficacia dei BP nel trattamento della malattia metastatica scheletrica in donne con carcinoma della mammella: in particolare i BP sono in grado di ridurre il rischio di SRE e di ritardarne significativamente il tempo di comparsa.

EVIDENZA: I. GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A

2. I BP hanno una documentato effetto sul dolore e migliorano la qualità della vita. Tuttavia non devono sostituire la terapia antalgica e non costituiscono la prima scelta nella terapia del dolore da metastasi scheletriche .

EVIDENZA: I. GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A.

3. E' consigliabile sulla base delle evidenze utilizzare un aminobisfosfonato per via endovenosa.

EVIDENZA: I. GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A.

Lo zoledronato sembra essere più efficace del pamidronato. Mancano dati di riferimento diretto con l' ibandronato.

EVIDENZA: II. GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A.

Take home message: I bisfosfonati sono efficaci nel ridurre le complicanze scheletriche, nel ritardare il tempo di comparsa delle complicanze scheletriche e nel ridurre il dolore osseo in pazienti con metastasi ossee secondarie a carcinoma mammario

TABELLA 1. BIFOSFONATI REGISTRATI IN ITALIA PER IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI SCHELETRICHE DA CARCINOMA DELLA MAMMELLA. DOSI E REGIMI TERAPEUTICI

BISFOSFONATI	CLASSE	VIA*	DOSE	FREQUENZA
Clodronato	Non N-BP	OS	800 mg	2 cp/die
		I.V.	900 mg	3-4 settimane
Pamidronato	N-BP 2° generazione	I.V.	90 mg	3-4 settimane
Ibandronato	N-BP 2° generazione	OS	50 mg	1cp/die
		I.V.	6 mg	3-4 settimane
Ac zoledronico	N-BP 3° generazione	I.V.	4 mg	4 settimane

* La somministrazione per os dei BP necessita, per un adeguato assorbimento, che vengano assunti al mattino a digiuno solo con acqua e venga rispettato il digiuno per circa un'ora in stazione eretta. La somministrazione endovenosa per clodronato e pamidronato richiede un tempo di infusione di 2 ore. Per ac zoledronico ed ibandronato infusione per 15 minuti.

TABELLA 2. VALUTAZIONE DI EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON BP DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA NEI RCT (A)

OBBIETTIVO	INDICE
Prevenzione delle CS 1	Percentuale di soggetti con ≥ 1 CS
Prolungamento del tempo di insorgenza delle CS	Tempo al primo evento
Riduzione della incidenza di CS	SMR o SMPR 2
Riduzione del numero di CS e/o posticipo dell'insorgenza (riduzione della morbilità scheletrica complessiva)	Multiple Event Analyses 3

1) CS: Complicanza scheletrica. La definizione CS raggruppa diversi eventi scheletrici. Negli studi con clodronato: fratture, radioterapia ed ipercalcemia. Negli studi con pamidronato/zoledronato: fratture, radioterapia, interventi ortopedici, compressione midollare ed ipercalcemia. Negli studi con ibandronato: fratture, radioterapia e interventi ortopedici.

2) SMR: eventi per anno. SMPR numero di eventi che occorrono in determinato intervallo di tempo (12 settimane)

3) Raccoglie tutti gli eventi scheletrici e i tempi di comparsa dall'inizio dello studio per tutta la durata dell'osservazione (analisi di Anderson-Gill)

TABELLA 3. DATI DI EFFICACIA PER SINGOLO BP. RR ESPRIME IL RISCHIO RELATIVO E RRR LA RIDUZIONE DEL RISCHIO DI SVILUPPARE UNA COMPLICANZA SCHELETRICA (CS) IN CORSO DI TERAPIA CON BP IN DONNE CON METASTASI OSSEE DA CARCINOMA DELLA MAMMELLA (VERSO PLACEBO) (8). E' RIPORTATA L' INCREMENTO (%) DEL TEMPO DI COMPARSA DELLA CS RISPETTO AL PLACEBO

BIFOSFONATO	STUDIO	RR PER CS (CI 95%)	RRR PER CS (%)	%TEMPO DI COMPARSA CS (NO. GIORNI VS PLACEBO)
Ac zoledronico	Kohono et al (10)	0.59 (0.42,0.82)	41%	110 % (NR vs 52)
Pamidronato	Hortobagyi et al (5) Theriault et al (6)	0.77 (0.69-0.87)	33%	39 % (21.0 vs 15.1)
Ibandronato ev	Body et al. (7)	0.82 (0.67-1.00)	18%	53 % (11.8 vs 7.7)
Ibandronato os	Body et al (8)	0.86 (0.73-0.02)	14%	39 % (90.3 vs 64.9)
Clodronato	Kristensen (3)	0.69 (0.40-1.20)	31%	
Clodronato	Paterson et al (9)	0.83 (0.68-1.02)	17%	2% (9.9 vs 4.9)
Clodronato	Tubiana –Hullin et al (4)	0.92 (0.92-1.19)	8%	36% (8.7 vs 6.4)
Metanalisi di tutti gli studi		0.79 (0.74-0.86)	21%	

BIBLIOGRAFIA

1. Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database of Systematic Review 2005, Issue 3, art. No.: CD003474. DOI:10.1002/14651858.CD003474.pub2.
2. Clemons M, Dranitsaris G, Cole D et al. Too much, too little, too late to start again? Assessing the efficacy of bisphosphonates in patients with bone metastases from breast cancer. The Oncologist 2006; 11:227-233.
3. Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastase: a randomized study. J Int Med 1999; 246: 67-74.
4. Tubiana-Hulin M, Beuzebob P, Mauriac L et al. Double-blinded controlled study comparino clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. Bull Cancer 2001; 88: 701-707.
5. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A et al. Long term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998; 16: 2038-2044.
6. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1999; 17: 846-854.
7. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann Oncol 2003; 14: 1399-1405.
8. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. Br J Cancer 2004; 90: 1133-1137.
9. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast cancer: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer 2003; 98: 1735-1744.
10. Kohno N, Aogi K, Minami H et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2005; 23: 3314-3321.
11. Paterson Ah, Powles TJ, Kanis JA et al. Double blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. J Clin Oncol 1993; 11: 59-65.
12. van Holten-Verzantvoort AT, Bijvoet OLM, Cleton FJ et al. Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term bisphosphonate (APD) treatment. Lancet 1987; II: 983-985.
13. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. BMJ 2003; 327:469.

14. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327: 469-75.
15. Gralow J, Tripathy D, Managing metastatic bone pain: The role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 462-472.
16. Zometa (zoledronic acid). Summary of product characteristics. Novartis Pharma. April 2005.
17. Conte PF, Latrielle J, Mauriac L et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate : results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2552-9.
18. Jadgev SP, Purohit P, Heatley S et al. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 2001; 12: 1433-8.
19. Body JJ. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. *Support Care Cancer* 2006; 14 (5): 408-418.
20. Fulfaro A, Arcara C, Badalamenti G et al. The use of zoledronic acid in the treatment of painful bone metastases from prostate cancer. *Am Soc Clin Oncol* 2003 (Abstr 1721).
21. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomized crossover study of community versus hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer* 2005; 92: 1869-76.
22. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD et al. The significance of skeletal-related events for the health related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 579-584.
23. Body JJ, Coleman R, Clezardin P et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) clinical practice recommendations for the use of bisphosphonates in elderly patients. *European Journal of Cancer* 2007; 43: 852-858.
24. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002068.
25. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-4057.
26. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377-87.
27. Rivkin S. Oral ibandronate versus intravenous zoledronic acid for breast cancer patients with skeletal complications: the SWOG 0308 trial (Abstr). *Bone* 2006; 38 (suppl 1):S82.
28. Barrett-Lee P, Murray N. Zoledronic acid versus ibandronate comparative evaluation in breast cancer patients with bone metastases: the NCRI ZICE trial (Abstr). *Bone* 2006; 38 (suppl 1): S57.
29. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082-1090.
30. Warr D, Johnston M. and members of the Breast Cancer Disease Site Group .Use of bisphosphonates in women with breast cancer. Practice guideline report no. 1-11. Hamilton, ON: Cancer Care Ontario, Program in Evidence-Based Care; 2004. (Available online at: www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-11.pdf).
31. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendation of an international expert panel. *Ann Oncol Epub doi: 10.1093/annonc/mdm442*.
32. Plunkett TA, Smith P, Rubens RD. Risk of complications from bone metastases in breast cancer: implications for management. *Eur J Cancer* 2000; 36: 476-82.
33. Brown JE, Cook RJ, Major P et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(1): 59-69.
34. Lipton A, Cook R, Major P et al. Zoledronic acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. *The Oncologist* 2007; 12: 1035-1043.

B. Carcinoma prostatico

Alfredo Berruti

1. Premessa

Il carcinoma prostatico è la neoplasia maligna più frequente nel maschio adulto nei paesi occidentali. Tale neoplasia è caratterizzata da una particolare propensione a metastatizzare a livello scheletrico. Più dell'80% dei pazienti con malattia metastatica presenta lesioni secondarie scheletriche[1]. Le metastasi ossee da carcinoma prostatico sono tipicamente addensanti. Numerose evidenze biologiche e cliniche hanno dimostrato che, a dispetto del loro aspetto radiologico, le metastasi ossee addensanti da carcinoma prostatico presentano al loro interno una componente litica e sono pertanto a rischio di complicanze scheletriche in misura paragonabile a quella di pazienti con metastasi osteolitiche. Circa il 40% dei pazienti con carcinoma prostatico metastatico va incontro a fratture patologiche, compressione midollare e, più raramente, ipercalcemia [2]. Tale eventi avversi sono relativamente rari fintanto che la neoplasia è responsiva all'andro-

geno deprivazione mentre diventano molto più frequenti nel paziente con malattia ormonorefrattaria. In tale condizione clinica, gli effetti dell'osteolisi indotta dalla progressione ossea di malattia vanno ad aggiungersi all'osteoporosi indotta dalle terapie ormonali intraprese [2].

Sulla base di queste premesse si evince un forte razionale all'impiego dei bisfosfonati.

I bisfosfonati nel paziente con carcinoma prostatico metastatico all'osso possono essere impiegati per prevenire le complicanze scheletriche, ritardare la progressione ossea di malattia e controllare il dolore osseo. Poiché l'efficacia delle terapie antineoplastiche specifiche, ormonoterapia di II linea e chemioterapia, è limitata in questa popolazione di pazienti gli interventi di tipo palliativo hanno una grande importanza.

I risultati degli studi clinici randomizzati in cui il trattamento con bisfosfonati è stato confrontato con un gruppo di controllo (placebo o in aperto) sono stati recentemente riassunti in una meta-analisi [3]. Obiettivo primario di questa meta-analisi è stato la valutazione dell'effetto analgesico dei bisfosfonati. Complessivamente 10 studi sono stati analizzati, in uno studio è stato utilizzato l'etidronato [4], 7 studi hanno impiegato il clodronato[5-11], uno il pamidronato[12] e uno l'acido zoledronico[13]. In 4 studi è stata impiegata la formulazione orale[4-6,10], in 5 studi la somministrazione endovenosa[5,9,11,13], in uno studio il clodronato è stato impiegato sia in forma orale che endovenosa [8]. L'obiettivo primario era il controllo del dolore in 7 studi[4-6,8,9,11,12], l'effetto sui marcatori di turnover osseo in 1 studio[7]. In 2 studi l'obiettivo primario era la proporzione di complicanze scheletriche [10,13], in uno di questi le complicanze scheletriche e la progressione ossea venivano inclusi in un unico end-point [10]. In 9 studi la popolazione dei pazienti era affetta da malattia ormono-refrattaria [4-9, 11-13] in 1 studio [10] i pazienti erano stati selezionati per avere malattia ormonosensibile in risposta all'ormonoterapia di prima linea.

2. Evidenze

2.1 Eventi scheletrici avversi

Tre studi randomizzati hanno valutato l'incidenza delle complicanze scheletriche [10,11,13], in 2 tali eventi costituivano l'obiettivo primario [10,13]. Gli eventi scheletrici avversi in questi studi sono stati definiti come fratture patologiche, compressioni midollari, ipercalcemia, necessità di radioterapia palliativa o di chirurgia ortopedica. In uno di questi studi veniva inclusa anche la progressione a livello osseo. Complessivamente la proporzione di eventi scheletrici avversi è stata 37.8% nei pazienti trattati con bisfosfonati e 43.0% nel gruppo di controllo, con una differenza in termini di rischio assoluto del 5.2%, a favore dei pazienti trattati con bisfosfonati. Gli odd ratio (OR) di tali studi presi singolarmente andavano da 0.71 a 0.98 con un test di eterogeneità non significativo ($p=0.55$) a sottolineare la non difformità dei risultati raggiunti. L'OR globale è stato 0.79 (95% Intervallo di confidenza (IC): 0.62-1, $p=0.05$) **(Livello di evidenza I)**.

2.2 Dolore osseo

Cinque studi [4,6,7,11] hanno riportato la proporzione di pazienti con riduzione del dolore osseo. Globalmente la proporzione di risposte in termini di dolore osseo è stata 27.9% nel gruppo di pazienti trattati con bisfosfonati e 21.1% nel gruppo di controllo con una differenza in termini di rischio assoluto del 6.8%. L'OR individuale variava tra 1.32 e 2.13 mentre l'OR globale a favore del trattamento con bisfosfonati era 1.54 (95% CI 0.97-2.44, $p=0.07$) **(Livello di evidenza I)**. Non è stata riscontrata differenza in termini di riduzione del consumo dei farmaci antidolorifici fra i gruppi di trattamento. Questi studi sono gravati da una proporzione elevata di pazienti non valutabili (10% circa). Restringendo l'analisi ai pazienti valutabili l'OR globale diventava significativo: 1.64 (95% IC of 1.02 to 2.61, $P = 0.04$). In questi studi il dolore osseo è stato valutato con scale differenti e questo costituisce un limite importante. L'assenza di standardizzazione del dolore osseo limita infatti il confronto fra i vari studi e la generalizzabilità dei risultati. In uno studio di fase 2 [14] si è ottenuto un notevole effetto analgesico in pazienti con dolore osseo da carcinoma prostatico ormonorefrattario con l'uso di ibandronato per via endovenosa per 5 giorni consecutivi. Questi dati avanzano l'ipotesi che l'effetto analgesico dei bisfosfonati possa dipendere dalla schedule di somministrazione. Questa ipotesi interessante merita una conferma in uno studio randomizzato **(Livello di Evidenza III)**.

2.3 Progressione di malattia

Due studi [10,11] hanno riportato la proporzione di pazienti con progressione di malattia. Gli OR

individuali erano 0.85 e 0.66, rispettivamente. L'OR globale è stato 0.76 (95% IC: 0.53-1.08, p=0.12) **(Livello di evidenza II)**

2.4 Sopravvivenza globale

Cinque studi (6,10-13) hanno riportato il confronto in termini di sopravvivenza globale. Gli OR individuali andavano da 0.69 a 1.83 con un OR globale di 0.82 (95% IC: 0.61-1.11, p=0.21) **(Livello di evidenza II)**

3. Raccomandazioni

I bisfosfonati sono efficaci nel ridurre le complicanze scheletriche di pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico ormonorefrattario **(Grado di raccomandazione A)**. Nel paziente con malattia ormonorefrattaria il farmaco di scelta è l'acido Zoledronico che ha dimostrato di essere efficace nel prevenire gli eventi scheletrici avversi in uno studio prospettico randomizzati in doppio cieco avente come obiettivo primario la proporzione di complicanze scheletriche nel braccio trattato vs il braccio placebo. Nel paziente con malattia ormonosensibile gli unici dati disponibili riguardano uno studio prospettico randomizzati con clodronato orale vs placebo [10]. Tale studio ha mostrato un vantaggio non significativo a favore di clodronato nel prevenire la comparsa di progressione sintomatica ossea (includendo in questo end point complicanze scheletriche e progressione di malattia a livello osseo). Ancorché vi sia un chiaro razionale, i dati disponibili non consentono di raccomandare fortemente l'uso dei bisfosfonati nel paziente con metastasi ossee da carcinoma prostatico ormonosensibile **(Grado di raccomandazione B)**. L'uso di questi farmaci in questo contesto deve essere valutato caso per caso.

I bisfosfonati possono essere efficaci nel controllo del dolore osseo (Grado di raccomandazione B). L'efficacia di questi farmaci relativamente a questo end point è tuttavia complessivamente modesta non conducendo ad una riduzione significativa del consumo di farmaci analgesici.

I dati sinora prodotti non consentono di sostenere una efficacia dei bisfosfonati nel ritardare la progressione ossea di malattia e nel migliorare la sopravvivenza globale dei pazienti **(Grado di raccomandazione D)**.

Take home message: I bisfosfonati (ac. zoledronico) sono efficaci nel ridurre e ritardare le complicanze scheletriche di pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico ormonorefrattario e possono essere efficaci nel controllare parzialmente il dolore osseo.

BIBLIOGRAFIA

1. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2: 584-593, 2002.
2. Berruti A, Tucci M, Mosca A, Tarabuzzi R, Gorzegno G, Terrone C, Vana F, Lamanna G, Tampellini M, Porpiglia F, Angeli A, Scarpa RM, Dogliotti L. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer* 93: 633-638, 2005.
3. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer (Review). *The Cochrane collaboration* 2008.
4. Smith JA Jr. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol*;141: 85-87, 1989.
5. Adami S, Mian M. Clodronate therapy of metastatic bone disease in patients with prostatic carcinoma. *Recent Results in Cancer Research* 116: 67-72 1989;116:67-72.
6. Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, Vitaneen J, Ottelin M, Ruutu K, Jauhiainen M, Ala-Opas M, Roos L, Seppanen J, Alfthan O. Effect of oral clodronate on bone pain: A controlled study in patients with metastatic prostate cancer. *Int J Urol and Nephrol* 24: 159-166, 1992.
7. Kylmala T, Tammela T, Risteli L, Risteli J, Taube T, Elomaa I. Evaluation of the effect of oral clodronate on skeletal metastases with type I collagen metabolites. A controlled trial of the Finnish Prostate Cancer Group. *Eur J Cancer* 29A: 821-825, 1993.
8. Kylmala T, Taube T, Tammela TL. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain: A double-blind placebo-controlled study in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Cancer* 76:939-942, 1997.
9. Strang P, Nilsson S, Brandstedt S. The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Res* 17:4717-4721, 1997.
10. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson ACR, Thompson PM, Moffat LE, Naylor SL, Parmar MKB. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRCPR05Trial). *J Natl Cancer Inst*, 95: 1300-1311, 2003.

11. Ernst DS, Tannock IF, Winqvist EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ, Chik, Ding K, Elliot C, Parulekar W. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantron/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/ prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 21:3335-3342, 2003.
12. Small EJ, Matthew RS, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostatic cancer. *J Clin Oncol* 21: 4277-4284, 2003.
13. Saad F, Gleason DM, Murray R. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94: 1458-1468, 2002.
14. Olbert P, Ohlmann C, Hegele A. High-dose ibandronate in the treatment of painful osseous metastases due to hormone refractory prostate cancer (HRPCA). *J Bone Min Res* 9: 1588-1589, 2004 Meeting Abstract.

C. Carcinoma polmonare Alfredo Berruti

1. Premessa

Il carcinoma del polmone non a piccole cellule metastatizza frequentemente a livello osseo. Studi autoptici hanno evidenziato metastasi ossee nel 30-55% dei pazienti deceduti per questa malattia [1]. Caratteristiche peculiari delle lesioni ossee da carcinoma polmonare non a piccole cellule sono la dolorabilità, un dolore importante accompagna i pazienti con carcinoma del polmone molto spesso e probabilmente molto più frequentemente dei pazienti con carcinoma mammario e prostatico [2], l'elevata frequenza di ipercalcemia soprattutto in presenza di istotipo squamoso e la prognosi infausta, la mediana di sopravvivenza si aggira intorno ai 6-7 mesi. Vi è pertanto un forte razionale all'impiego dei bisfosfonati per la prevenzione delle complicanze scheletriche (fratture, compressione midollare, ipercalcemia) e il controllo del dolore.

2. Evidenze

Non esistono studi randomizzati pubblicati che abbiano valutato l'efficacia dei bisfosfonati in pazienti con metastasi ossee da carcinoma del polmone. L'unico studio disponibile si riferisce alla valutazione di efficacia dell'acido zoledronico in un gruppo eterogeneo di pazienti con diversa istologia primitiva che includeva altresì pazienti con carcinoma non a piccole cellule del polmone [3,4]. Nei 280 pazienti con carcinoma polmonare randomizzati a ricevere acido zoledronico 4 mg o placebo, la somministrazione di acido zoledronico ha condotto ad una lieve, non significativa diminuzione della proporzione di complicanze scheletriche rispetto al placebo (45% vs 42%, differenza assoluta 3%, $p=0.55$). Alla "multi event analysis" secondo Andersen e Gill, obiettivo secondario pre-pianificato, che tiene conto non solo del primo evento scheletrico ma anche di quelli successivi al primo e del tempo intercorrente tra un evento e l'altro, la riduzione del rischio di complicanze scheletriche è stata del 30% circa [Hazard Ratio 0.706, $p=0.036$] (**Livello di evidenza III**). In questo studio l'acido zoledronico non ha condotto ad un vantaggio significativo in termini di riduzione del dolore e miglioramento della qualità di vita.

3. Raccomandazioni

I bisfosfonati possono essere presi in considerazione nel trattamento di pazienti con metastasi ossee da carcinoma del polmone con l'obiettivo di ridurre la probabilità di andare incontro a complicanze scheletriche (**grado di raccomandazione B**). L'unico farmaco che ha fornito evidenza di efficacia è stato l'acido zoledronico. Occorre tuttavia considerare come la cattiva prognosi di questi pazienti possa rendere non strettamente necessario il loro impiego in tutti i pazienti e quindi occorre fare una attenta selezione di costi e benefici.

Take home message: I bisfosfonati (ac. zoledronico) possono essere impiegati nel trattamento di pazienti con metastasi ossee da carcinoma del polmone allo scopo di prevenire e ritardare le complicanze scheletriche.

BIBLIOGRAFIA

1. Sekine I, Sumi M, Saijo N. Local control of regional and metastatic lesions and indication for systemic chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Oncologist*;13 Suppl 1:21-27, 2008.

- Berruti A, Dogliotti L, Gorzegno G, Torta M, Tampellini M, Tucci M, Cerutti S, Frezet MM, Stivanello M, Sacchetto G, Angeli A. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem*. Aug;45: 1240-1247, 1999.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2613-2621, 2004.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, de Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman JJ. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 21: 3150-3157, 2003.

D. Carcinoma renale

Alfredo Berruti

1. Premessa.

Il carcinoma renale metastatizza frequentemente all'osso, in una casistica recentemente pubblicata il 30% circa dei pazienti con diagnosi di carcinoma renale ha sviluppato metastasi ossee nell'arco di 5 anni [1]. Le metastasi ossee da carcinoma renale sono prevalentemente litiche. Il paziente con metastasi ossee da carcinoma renale è pertanto a rischio elevato di dolore osseo importante e complicanze scheletriche come fratture patologiche e compressione midollare. Poiché il carcinoma renale notoriamente produce l'ormone paratiroideo simile (PTHrP) [2], i pazienti con carcinoma renale metastatico vanno frequentemente incontro a ipercalcemia, Vi è pertanto un forte razionale per l'uso dei bisfosfonati in questo contesto clinico.

2. Evidenze

A tutt'oggi non vi sono studi randomizzati che abbiano indagato specificamente l'efficacia dei bisfosfonati in pazienti con carcinoma renale. In uno studio prospettico randomizzato è stata valutata l'efficacia della somministrazione di acido zoledronico versus placebo in pazienti con metastasi ossee da carcinoma del polmone e altri istotipi fra cui il carcinoma renale [3]. I dati dei 74 pazienti portatori di carcinoma renale randomizzati ad effettuare acido zoledronico (55) o placebo (19) sono stati analizzati separatamente [4]. Rispetto al placebo, i pazienti che hanno ricevuto acido zoledronico (4 mg ogni 21 giorni per 9 mesi) sono andati incontro ad una minore frequenza di complicanze scheletriche (74% vs 37%, $p=0.015$) con una riduzione assoluta del 37%. Il tempo mediano alla comparsa del primo evento scheletrico avverso è stato di 424 giorni nei pazienti randomizzati ad effettuare acido zoledronico versus 72 giorni dei pazienti randomizzati a ricevere placebo ($P=0.007$) (**Livello di evidenza III**).

3. Raccomandazioni

Le evidenze di efficacia dei bisfosfonati nel trattamento di pazienti con metastasi ossee da carcinoma renale sono limitate ad una analisi per sottogruppi nell'ambito di un unico studio prospettico randomizzato. Il forte razionale per l'impiego di tali farmaci in questo contesto e i risultati comunque ottenuti suggeriscono l'impiego di acido zoledronico alla dose di 4 mg per via endovenosa ogni 21 giorni per la prevenzione delle complicanze scheletriche (**Grado di raccomandazione B**).

Take home message: I bisfosfonati (ac. zoledronico) possono essere efficaci nel prevenire e ritardare l'insorgenza di complicanze scheletriche in pazienti con carcinoma renale metastatico a livello osseo.

BIBLIOGRAFIA

- Zekri J, Ahmed N, Coleman RE, Hancock BW. The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma. *Int J Oncol* 19: 379-382, 2001.
- Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer* 12: 549-583, 2005.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M,

- Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomised trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 21:3150–3157, 2003.
4. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 98: 962-969, 2003.

E. Metastasi ossee da carcinomi diversi da mammella, prostata, polmone e rene **Alfredo Berruti**

1. Premessa

Quasi tutti i tumori epiteliali possono metastatizzare allo scheletro durante la loro storia naturale. Per tutti i pazienti con metastasi ossee vi è un forte razionale per l'impiego dei bisfosfonati per ottenere un miglioramento del dolore osseo e prevenire le complicanze scheletriche caratterizzate da fratture patologiche, compressione midollare e ipercalcemia. Le neoplasie diverse dai carcinomi del polmone, della prostata, della mammella e del rene hanno una minor probabilità di colonizzare il microambiente osseo per questo motivo non vi sono studi di efficacia dei bisfosfonati per ogni singola patologia neoplastica.

2. Evidenze

Un solo studio prospettico randomizzato ha valutato l'efficacia della somministrazione di acido zoledronico versus placebo in pazienti con metastasi ossee da carcinoma del polmone e altri istotipi [1]. 143 pazienti sono stati randomizzati a ricevere acido zoledronico (4 mg o 8 mg ogni 21 giorni) oppure placebo. In questo gruppo eterogeneo l'acido zoledronico si è mostrato efficace nel ridurre la proporzione di complicanze scheletriche (33% vs 43%, $p=0.11$) rispetto al placebo con una riduzione del rischio assoluto pari al 10%. L'acido zoledronico ha altresì mostrato di aumentare il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico avverso rispetto al placebo (mediana 314 giorni versus 168 giorni, rispettivamente, $p=0.051$). **(Livello di evidenza III)**. All'ASCO del 2008, M. S. Zaghoul et al. [2] hanno riportato i risultati di uno studio clinico randomizzato in pazienti affetti da neoplasia vescicale con metastasi ossee di confronto tra acido zoledronico e placebo. Gli obiettivi primari erano l'incidenza di SRE, il tempo alla comparsa del primo SRE e la sopravvivenza a 1 anno. Il numero medio per paziente di SRE è risultato significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattato con acido zoledronico ($P=0.001$), così come il tempo mediano alla comparsa del primo SRE è risultato significativamente superiore nel braccio di trattamento con il bifosfonato (56 verso 115 giorni) ($P=0.0004$). Infine, l'acido zoledronico ha dimostrato di incrementare in maniera significativa la sopravvivenza a 1 anno (30% verso 5%) ($P=0.02$). (Livello di evidenza III).

3. Raccomandazioni

Pur in presenza di evidenze limitate riguardanti l'efficacia dei bisfosfonati in pazienti con metastasi ossee da neoplasia diversa dai carcinomi mammario, renale, polmonare e prostatico, sulla base di un forte razionale, si ritiene utile la somministrazione di bisfosfonati per via endovenosa (es acido zoledronico) in questi soggetti. **(Grado di raccomandazione C)**

Take home message: I bisfosfonati (ac. zoledronico) possono essere efficaci nel prevenire e ritardare l'insorgenza di complicanze scheletriche in pazienti con metastasi ossee diversi da carcinoma prostatico, mammario, polmonare e renale.

BIBLIOGRAFIA

1. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomised trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 21:3150–3157, 2003.
2. M. S. Zaghoul, R. Boutrus, H. El-Hosiény, Y. A-Kader, I. El-Attar, M. Nazmy. A controlled prospective randomized placebo-controlled trial of Zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer patients. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5033).

F. Durata della terapia nella malattia metastatica **Toni Ibrahim**

La durata ottimale del trattamento non è stata stabilita, il beneficio dello Zoledronato e dell'Ibandronato riportato negli studi è per un periodo di trattamento di 2 anni [1-4] Inoltre il proseguimento della terapia con acido Zoledronico dopo la comparsa di un evento scheletrico ha portato ad una riduzione, statisticamente significativa, nella comparsa di successivi eventi [2,5] Di conseguenza, la durata consigliata, in assenza di sufficienti dati, è di almeno 2 anni. Il proseguimento del trattamento è consigliato tenendo conto dei rischi di sviluppo di eventi scheletrici, della tollerabilità e delle condizioni generali. [6]

Livello di evidenza: V B

Nei pazienti con progressione ossea e dolore in trattamento con bisfosfonato orale o Pamidronato, il passaggio ad Acido Zoledronico o Acido Ibandronico potrebbe migliorare il controllo del dolore. [7,8]

Livello di evidenza: V B

L. Duck et al. [9] hanno presentato all'ASCO 2009 i risultati a 6 mesi dello studio LOTUZ, che ha l'obiettivo di analizzare i dati di efficacia di acido zoledronico quando somministrato per una durata superiore ai due anni in pazienti con tumori solidi metastatici a livello osseo o con mieloma multiplo. I dati presentati sembrano mostrare una persistenza dell'efficacia di acido zoledronico nel ridurre l'incidenza di SRE e ritardarne la comparsa anche nei 6 mesi successivi ai due anni di somministrazione. I dati presentati sono troppo preliminari per rappresentare una raccomandazione a continuare oltre i due anni la somministrazione del bifosfonato. Si rimane in attesa dei dati definitivi di safety e efficacia.

G. Quando iniziare il bisfosfonato nella malattia metastatica **Toni Ibrahim**

Visto il beneficio dei bisfosfonati sulla prevenzione degli eventi scheletrici e sul dolore, viene consigliato, in assenza di dati di confronto in letteratura, di iniziare tale trattamento al momento dell'evidenza radiologica di metastasi ossee anche in assenza di sintomi [6,10-12].

Livello di evidenza: VI B

H. Dosi e schedule sulla malattia metastatica **Toni Ibrahim**

Le dosi e le schedule riportate di seguito sono quelle standard consigliate dagli studi clinici e dagli enti regolatori del farmaco [13-15].

- **Pamidronato:** 90 mg in 1-2 ore di infusione ogni 28 giorni
- **Zoledronato:** 4 mg in 15 minuti di infusione ogni 28 giorni
- **Ibandronato:**
 - 60 mg in infusione endovenosa di circa 1 ora ogni 28 giorni
 - 50 mg al giorno per os. Le compresse devono essere assunte dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e prima dell'assunzione di cibi e bevande al mattino (almeno 30 minuti).

Livello di evidenza: I A

I dosaggi riportati sono da adeguare in alcuni casi alle condizioni del paziente (vedi safety). Sono in corso diversi studi con schedule diverse da quelle riportate sopra, allo scopo di verificare se la densità di dose in base al turn over osseo o alla durata del trattamento può influire il risultato.

I. Scelta della via di somministrazione **Toni Ibrahim**

La scelta della via di somministrazione deve tenere conto principalmente dell'efficacia del farmaco da prescrivere (vedi paragrafi precedenti). Invece, nei casi di uguale efficacia, bisogna tenere conto dei seguenti punti:

- a. La somministrazione orale [16-19]:
 - richiede misure precauzionali per favorire l'assorbimento e ridurre gli effetti collaterali: il digiuno e la posizione eretta;
 - richiede una funzionalità oro-gastro-intestinale nella norma;
 - richiede maggior collaborazione del paziente e aderenza al trattamento;
 - richiede minore coinvolgimento e di conseguenza minore controllo da parte del personale sanitario;
 - presenta maggiori effetti collaterali a livello del tratto gastro-intestinale.
- b. La somministrazione endovenosa [20, 21]:
 - richiede l'accesso del paziente alla struttura ospedaliera (anche se in alcune realtà si esegue a domicilio);
 - richiede l'accesso venoso;
 - richiede maggior coinvolgimento e di conseguenza maggior controllo da parte del personale sanitario;
 - può essere infusa con altri trattamenti antineoplastici;
 - presenta maggiore comparsa di sindrome similinfluenzale;
 - richiede maggiore monitoraggio della funzionalità renale;

Livello di evidenza: I A

L. L'approccio multidisciplinare al paziente con metastasi ossee **Toni Ibrahim**

Le metastasi ossee sono la causa maggiore di morbilità nei pazienti con cancro per due motivi, uno epidemiologico e l'altro clinico. Oltre al sintomo dolore, durante la storia naturale di questi pazienti possono comparire altre complicanze gravi tra le quali la frattura patologica, la compressione midollare, l'ipercalcemia e la soppressione midollare. Queste complicanze peggiorano la qualità di vita dei pazienti, diminuiscono le possibilità terapeutiche e di conseguenza peggiorano la prognosi [22,23]. Oltre la sede e il tipo delle metastasi, anche la terapia influisce sulla frequenza di queste complicanze. Per questo è utile la creazione di modelli organizzativi nei quali l'interdisciplinarietà degli interventi diagnostico-terapeutici e riabilitativi, soprattutto di tipo preventivo, trovi una concretezza operativa allo scopo di ridurre i disagi psico-fisici dovuti alla malattia, ma soprattutto allo scopo di ridurre la stessa frammentazione nell'approccio al paziente con metastasi ossee. Tali modelli devono coinvolgere, oltre all'oncologo che ha in cura il paziente, anche il palliativista, il radioterapista, l'ortopedico, il medico nucleare, il radiologo diagnosta e interventista, il fisiatra e altre figure come l'infermiere professionale e il data manager. In Italia, dopo un periodo di preparazione scientifica e organizzativa sulla multidisciplinarietà [24,25], già dal 2003 sono iniziate esperienze multidisciplinari a Torino, Forlì, Reggio Calabria, Modena, Genova, Grottaferrata e Brescia. I primi risultati sul loro effetto positivo comincia a essere segnalato da parte dei pazienti (livello di soddisfazione alto, molto utile questo approccio e no disagio dalla presenza di diverse figure) [26]

Livello di evidenza : V B

Take home message: La durata del trattamento con bifosfonati, in assenza di controindicazioni, dovrebbe essere almeno 2 anni. Sta emergendo l'importanza di un approccio multidisciplinare al paziente con metastasi ossee.

BIBLIOGRAFIA

1. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al., Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial, *Cancer* 2003.
2. Saad F, Gleason DM, Murray R et al., Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer, *J Natl Cancer Inst* 2004
3. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S et al., Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial. The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group, *J Clin Oncol* 2003.
4. Body JJ, Mancini I, Bisphosphonates for cancer patients: why, how and when?, *Supp Cancer Care* 2002.
5. Hirsh V, Tchekmedyian S, Rosen LS et al., Clinical benefit of Zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications, *Clin Long Cancer* 2004.
6. Apro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al., Guidance on the use of bisphosphonate in solid tumors: recommendations of an international expert panel, *Ann Oncol* 2007.
7. Clemons MJ, Dranitsaris G, Ooi WS et al., Phase II trial evaluating the palliative benefit of second line Zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal-related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy, *J Clin Oncol* 2006.
8. Clemons M, Dranitsaris G, Ooi WS, COle DE, A phase II trial evaluating the palliative benefit of second line oral ibandronate in breast cancer patients with either a skeletal related event (SRE) or progressive bone metastases (BM) despite standard bisphosphonate (BP) therapy, *Breast Cancer Res Treat* 2007.
9. L. Duck, M. Delforge, C. Doyan, H. Wildiers, K. MacDonald, I. Lechat, I. Abraham. Zoledronic acid (ZOL) treatment (Rx) of ?2 years in patients (pts) with metastatic bone disease (MBD) or multiple myeloma (MM): Six-month results from the LOTUZ study. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 9630).
10. Pavlakis N, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Bisphosphonates for breast cancer 2006.
11. Yven KY, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Bisphosphonates for prostate cancer 2006.
12. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al., American Society of Clinical Oncology, 2003 Update on the Role of Bisphosphonates and Bone Health Issues in Women with Breast Cancer, *J Clin Oncol* 2003.
13. Rosen LS, Gordon D, Antoni BS et al., Zoledronic Acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma : a phase III, double blind, comparative trial, *Cancer Journal* 2001.
14. Body JJ, Diel JJ, Lichinistser MR, Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases, *Ann Oncol* 2003.
15. Body JJ, Diel JJ, Lichinistser MR, Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results for two randomized placebo-controlled phase III studies, *Br J Cancer* 2004
16. Summary of product characteristic (Sm PC) Clodronate, Benefos?, Swissmedic (50957, 50958), 2006, <http://kompedium.ch/search.aspx?lang=de>.
17. Summary of product characteristic (Sm PC) Ibandronate, Bondronat?, Swissmedic (53626, 56360, 57424), 2006, <http://kompedium.ch/search.aspx?lang=de>.
18. Emkey RD, Ettinger M, Improving compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Ann J Med* 2006.
19. Göl D, Poor persistency with oral bisphosphonates in cancer patients with bone metastases, *Proc ASCO* 2004 (Abs n° 8221).
20. Mangiapane S, HOer A, Gothe H et al., Higher persistency with i.v. bisphosphonates in patients with bone metastasis, *Proc ASCO* 2006 (Abs. n° 18623).
21. Wardley A, Davidson N, Barret-Lee P et al., Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomized, crossover study of community vs hospitals bisphosphonate administration, *Br J Cancer* 2005.
22. Weinfurt K. et al., The significance of skeletal related events for the health related quality of life of patients with metastatic prostate cancer, *Ann. Onc.* 2005.
23. Saad F. et al., Pathologic fractures correlates with reduced survival in patients with malignant bone disease, *Cancer* 2007.
24. Amadori D., Cascinu S., Conte P.F., *Osteoncologia, un approccio multidisciplinare*, Ed. Excerpta Medica 2003.
25. Amadori D., Castoldi G., Fabbri M., Ibrahim T., Mannella P., Rigolin G.M., Santellari P.N., *Metastasi Ossee*, Ed. Medical Communications 2003.
26. Ibrahim T. et al., Multidisciplinary Osteo-Oncology Center for the management of bone metastases, *Proc ASCO* 2008 (Abs. n° 20694).

M. Supplementazione di calcio e vitamina D durante trattamento con bisfosfonati **Alfredo Berruti**

1. Premessa

L'ipovitaminosi D è frequente nella popolazione generale e riguarda non solo le persone anziane [1]. Valutazioni di vitamina D nel paziente oncologico hanno dimostrato una elevata prevalenza di questa malattia carenziale. Livelli normali di vitamina D si intendono concentrazioni uguali o superiori a 30 ng/ml, livelli circolanti di vitamina D inferiori o uguali a 20 ng/ml indicano ipovitaminosi D, valori tra 21 e 29 ng/ml indicano invece una relativa deficienza dell'ormone [1,2].

In una valutazione seriata in pazienti con carcinoma mammario, circa il 70-80 dei casi presentava livelli subottimali circolanti di questo ormone[3]. L'ipovitaminosi D conduce ad un ridotto assorbimento intestinale di calcio, si associa ad un aumentato turnover osseo e ad una riduzione delle forza muscolare aumentando il rischio di caduta [1]. Quando ad un paziente con ipovitaminosi D viene somministrato un potente bisfosfonato per via endovenosa vi è rischio di ipocalcemia, in taluni casi anche severa e sintomatica [4,5]. Durante trattamento con bisfosfonati è pertanto indispensabile una supplementazione di calcio e vitamina D. Le dosi giornaliere di calcio e vitamina D raccomandate durante un trattamento con acido zoledronico sono 500 mg e 400 UI, rispettivamente [6,7]. Occorre tuttavia sottolineare come tale dose sia stata decisa empiricamente sulla base di quello che si riteneva fosse il fabbisogno giornaliero di una persona adulta di età superiore a 60 anni al momento in cui questi studi sono stati disegnati. Oggi si ritiene che tale supplementazione sia insufficiente e si consigliano dosi giornaliere doppie (800 UI di vitamina D e 1000-1200 mg di calcio) allo scopo di prevenire l'ipovitaminosi D [1,2,8]. Da ciò ne deriva che probabilmente eventuali ipovitaminosi D nei pazienti randomizzati negli studi clinici con bisfosfonati non siano state adeguatamente corrette in molti casi.

2. Evidenze

Vi sono motivazioni teoriche che suggeriscono come un'ipovitaminosi D possa limitare l'efficacia dei bisfosfonati: 1) la vitamina D ha dimostrato avere effetti antiproliferativi nei confronti di svariate neoplasie [1], favorendo potenzialmente quindi la progressione di malattia, 2) il paziente con ipovitaminosi D può andare incontro a ipocalcemia a seguito della somministrazione di bisfosfonati e quindi ad iperparatiroidismo secondario. Il paratormone stimola l'attività osteoclastica limitando potenzialmente l'efficacia dei bisfosfonati nella prevenzione delle complicanze scheletriche. Il paratormone può aumentare la disponibilità di fattori di crescita nel microambiente osseo favorendo la progressione ossea di malattia, inoltre il paratormone è molto simile al PTHrP, uno dei più potenti fattori di crescita, e si lega allo stesso recettore presente nella maggior parte delle cellule neoplastiche. Purtroppo in nessuno studio randomizzato, in cui sono stati impiegati i bisfosfonati, sono stati valutati i livelli circolanti di vitamina D. Negli studi registrativi in cui l'acido zoledronico è stato randomizzato versus placebo o pamidronato è stato effettuato un monitoraggio trimestrale di calcemia e paratormone. In una analisi esplorativa recentemente presentata [9], livelli elevati di paratormone durante terapia con acido zoledronico hanno mostrato di correlare direttamente con la probabilità di andare incontro a complicanze scheletriche, progressione ossea di malattia e morte particolarmente nel sottogruppo di pazienti con carcinoma prostatico. Questi dati devono essere interpretati con molta cautela in quanto si riferiscono ad una analisi per sottogruppi non pianificata all'inizio dello studio e non possono essere generalizzabili (livello di evidenza III). Tuttavia, poiché l'iperparatiroidismo secondario indotto da acido zoledronico è verosimilmente in gran parte dovuto ad una relativa carenza di vitamina D, questi dati suggeriscono come una adeguata supplementazione di vitamina D possa migliorare l'efficacia dei bisfosfonati nel trattamento di pazienti con metastasi ossee.

3. Raccomandazioni

Sulla base di quanto su descritto si raccomanda una supplementazione di calcio e vitamina D in tutti i pazienti con metastasi ossee che debbano effettuare un trattamento con bisfosfonati (**Grado di raccomandazione A**). Non vi sono dati sul dosaggio adeguato, occorre tuttavia considerare che la dose giornaliera raccomandata nel foglietto illustrativo di tali farmaci (400 UI di vitamina D e 500 mg di calcio) possa non essere adeguata poiché la supplementazione consigliata oggi in un soggetto di età superiore a 60 anni per la prevenzione dell'ipovitaminosi D prevede un do-

saggio doppio sia di calcio che di vitamina D. (**Grado di raccomandazione B**). E' consigliabile comunque correggere ipocalcemie severe anche se asintomatiche durante trattamento con potenti bisfosfonati con dosi adeguate di vitamina D in quanto potenzialmente in grado di limitare l'efficacia di tali farmaci (**Grado di raccomandazione C**)

Take home message: A tutti i pazienti che effettuano bisfosfonati per via endovenosa o orale è raccomandata una supplementazione di calcio e vitamina D. E' molto probabile che le dosi raccomandate: 500 mg di calcio e 400 UI non siano adeguate e debbano essere raddoppiate. E' consigliabile somministrare a tutti i pazienti oncologici che devono iniziare una terapia con bisfosfonati una dose di 1000 UI al giorno di vitamina D e di 500 mg al giorno di calcio, possibilmente in formulazioni farmaceutiche separate. Utile monitoraggio di calcemia (ionizzata o corretta per albumina) durante il trattamento con bisfosfonati al fine di correggere valori ipocalcemicici severi.

BIBLIOGRAFIA

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 357: 266-281, 2007.
2. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. Clin Endocrinol 62: 265-281, 2005.
3. Goodwin PJ., Ennis M., Pritchard KI., Koo J, Hood N. Frequency of vitamin D (Vit D) deficiency at breast cancer (BC) diagnosis and association with risk of distant recurrence and death in a prospective cohort study of T1-3, N0-1, M0 BC. Proc ASCO 2008, Abstract No. 511.
4. Breen TL, Shane E. Prolonged hypocalcemia after treatment with zoledronic acid in a patient with prostate cancer and vitamin D deficiency. J Clin Oncol. 15: 1531-1532, 2004.
5. Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. N Engl J Med. 348: 1503-1504, 2003.
6. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. Ann Oncol. 17: 897-907, 2006.
7. Berruti A, Tucci M, Generali D, Mosca A, Ardine M, Vana F, Dogliotti L. Management of the side-effects of intravenous bisphosphonates: targeting the serum parathyroid hormone elevation. Ann Oncol. 17: 1854-1855, 2006.
8. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D. Health consequences for Canadians. Can Fam Physician 53:841-854, 2007
9. Berruti, A., Dogliotti, L., Tucci, M., Lipton, A., Hirsh, V, Saad, F., Liati, P, Shirina, N., Cook, R., Hei, Y-J. Effect of zoledronic acid (Z) treatment based on serum parathyroid hormone (pTH) levels in patients (pts) with malignant bone disease. Ann Oncol 17: X173-X174, meeting abstract, AIOM Milan 2006.

N. Ruolo dei marcatori di turn-over osseo nel monitoraggio dell'efficacia dei bisfosfonati **Alfredo Berruti**

I bisfosfonati sono farmaci efficaci nella prevenzione delle complicanze scheletriche in pazienti con metastasi ossee. Non tutti i pazienti tuttavia beneficiano da questi farmaci ed altri inizialmente responsivi possono andare incontro all'evento scheletrico avverso in un secondo momento. Da tutto questo si evince l'importanza di aver a disposizione end point intermedi o surrogati che possano predire dopo breve periodo di trattamento l'efficacia di tali farmaci.

I parametri clinici, come il controllo del dolore, non possono essere impiegati in questo senso in quanto l'effetto antidolorifico di questi farmaci è spesso indipendente rispetto alla prevenzione delle complicanze.

Poiché i bisfosfonati inibiscono profondamente il metabolismo osseo, i marcatori di turnover osseo si prestano per essere i primi parametri surrogati di efficacia. Poiché il target del trattamento con bisfosfonati sono gli osteoclasti, i marcatori di lisi del collagene rappresentano i primi potenziali marcatori surrogati.

Gli studi principali e più importanti sul ruolo predittivo di efficacia dei marcatori di lisi del collagene sono stati condotti nell'ambito dei pazienti randomizzati negli studi registrativi di confronto fra acido zoledronico e pamidronato o placebo. In tutti questi studi, infatti, i livelli urinari di NTX (frammento poliaminoacidico N terminale del collagene di tipo I) sono stati monitorati ogni 3 mesi circa in tutti i pazienti.

I risultati ottenuti sono stati i seguenti:

- 1) pazienti affetti da metastasi ossee da carcinoma prostatico, carcinoma del polmone e altri istotipi minori, randomizzati nel braccio placebo e con livelli basali elevati di NTX hanno mostrato una significativa maggiore probabilità di andare incontro a complicanze scheletriche, progressione ossea di malattia e morte rispetto a pazienti con livelli normali [1] (**livello di evidenza III**).
- 2) Livelli elevati di NTX in condizioni basali di pazienti con carcinoma della mammella, carcinoma della prostata, carcinoma del polmone e altri istotipi minori, randomizzati a ricevere acido zoledronico, hanno mostrato una correlazione diretta con la probabilità di andare incontro a complicanze scheletriche, progressione ossea di malattia, morte rispetto a pazienti con livelli basali bassi [2] (**livello di evidenza III**).
- 3) Pazienti con carcinoma della mammella e livelli basali elevati di NTX che si sono normalizzati dopo 3 mesi di trattamento con acido zoledronico hanno mostrato minore probabilità di andare incontro a complicanze scheletriche, progressione ossea di malattia e morte rispetto alle pazienti che hanno mantenuto livelli elevati durante la terapia [3] (**Livello di evidenza III**).

Questi dati dimostrano che i valori basali di NTX e la discesa di tale marcatore dopo acido zoledronico predicono l'insorgenza di tutti gli eventi avversi a cui può andare incontro un paziente con metastasi ossee. La domanda che ci si deve porre è se l'NTX possa essere utilizzato come end point surrogato di efficacia dell'acido zoledronico in pazienti con metastasi ossee.

I criteri della "surrogacy" sono stati definiti da Prentice e collaboratori [4]. Sulla base dei risultati su descritti l'NTX soddisfa 3 dei criteri per definire un end point surrogato in quanto:

- 1) in condizioni correla con l'end point primario (in questo caso le complicanze scheletriche o la progressione ossea di malattia, o la sopravvivenza);
- 2) le variazioni di NTX durante il trattamento sono significativamente influenzate dal trattamento stesso;
- 3) la discesa dell'NTX durante trattamento con acido zoledronico correla con i parametri di efficacia (riduzione delle complicanze scheletriche, aumento del tempo a progressione ossea di malattia, aumento della sopravvivenza globale).

Tuttavia per poter utilizzare la discesa dell'NTX come end point surrogato nella pratica clinica è necessario dimostrare che, correggendo per l'end point surrogato (cioè la discesa del NTX), l'effetto del trattamento (cioè dell'acido zoledronico) sugli end point primari (eventi scheletrici, progressione ossea e morte) scompare. In altre parole occorre dimostrare in analisi multivariata che, per esempio, quando si corregge per la discesa di NTX, l'effetto di acido zoledronico sulla prevenzione delle complicanze scheletriche perde di significatività. Il che equivale a dire che è attraverso l'inibizione dell'osteolisi di cui NTX è espressione che l'acido zoledronico è efficace.

In assenza di questa dimostrazione non è per ora possibile utilizzare l'NTX come parametro surrogato di efficacia della somministrazione di acido zoledronico in pazienti con metastasi ossee (**Grado di raccomandazione C**).

Take home message: valori basali di NTX e variazioni di NTX dopo acido zoledronico correlano con l'efficacia del farmaco. A tutt'oggi tuttavia l'NTX non possiede tutti i requisiti per poter essere considerato un valido end point surrogato di efficacia dei bisfosfonati nel trattamento di pazienti con metastasi ossee.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, Lee KA, Zheng M, Hei YJ, Coleman RE. Bone Turnover Markers as Predictors of Skeletal Complications in Prostate Cancer, Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst* 97:59-69, 2005.
2. Coleman RE, Major P, Lipton A, Brown JE, Lee KA, Smith M, Saad F, Zheng M, Hei YJ, Seaman J, Cook RJ. Predictive Value of Bone Resorption and Formation Markers in Cancer Patients With Bone Metastases Receiving the Bisphosphonate Zoledronic Acid. *J Clin Oncol* 23:4925-4935, 2005.
3. Lipton A, Cook RJ, Major P, Smith MR, Coleman RE. Zoledronic Acid and Survival in Breast Cancer Patients with Bone Metastases and Elevated Markers of Osteoclast Activity. *Oncologist* 12: 1035-1043, 2007.
4. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 8: 431-440, 1989.

O. Il ruolo dei bifosfonati nel miglioramento della QoL e nel trattamento del dolore

Carla Ripamonti

I bifosfonati sono gli agenti più efficaci per il trattamento e/o la prevenzione delle complicanze da metastasi ossee e sono il trattamento standard per queste indicazioni. Diversi studi indicano alcuni bifosfonati risultino efficaci non solo nel diminuire il rischio di eventi scheletrici ma anche nel ridurre il dolore osseo e, di conseguenza, migliorare la qualità della vita dei pazienti in diverse patologie tumorali (tumore mammario, prostatico, altri tumori solidi).

RACCOMANDAZIONI

- I BP si sono dimostrati in grado di offrire significativi e duraturi miglioramenti del dolore osseo. Questo è stato dimostrato in numerosi studi adeguatamente dimensionati, a prescindere degli strumenti di misura utilizzati per rilevare questo tipo di effetti.
(Livello di Evidenza I; forza di raccomandazione A)
- Tuttavia, va sottolineato che nella maggior parte degli studi, il consumo di analgesici si è mantenuto quasi sempre invariato tra i pazienti trattati con BP e quelli non trattati, indicando chiaramente che i BP non sostituiscono la terapia anti-dolorifica convenzionale ma contribuiscono con effetto additivo co-analgesico.
(Livello di Evidenza I; forza di raccomandazione A)
- Per quanto riguarda la scelta del BP da somministrare, bisogna basarsi sull'effetto di tali composti sulla prevenzione degli eventi scheletrici, che è il principale scopo della loro somministrazione nei pazienti con metastasi ossee. Per quanto riguarda i pazienti con carcinoma mammario, esistono possibilità di trattamento con diversi tipi di bifosfonato (pamidronato, zoledronato e ibandronato). Nei pazienti con mieloma pamidronato e zoledronato sono i due bifosfonati raccomandati. Nelle altre patologie solide, l'unico bifosfonato con indicazione d'uso è attualmente lo zoledronato. **(Livello di Evidenza I; forza di raccomandazione A)**
- Confronti oggettivi tra i diversi BP in termini di miglioramento della qualità della vita e dell'analgesia sono complicati dalle differenze fra gli studi, in termini di sistemi di misurazione ed analisi statistiche. Solo studi prospettici comparativi potranno dare una risposta definitiva in questi termini. **(Livello di evidenza VI)**
- Oltre ad un controllo del dolore a lungo termine dovuto ai benefici effetti sull'integrità ossea, i BP sembrano esercitare effetti analgesici anche sul dolore non responsivo ad alte dosi di oppioidi analgesici quando somministrati con una dose di carico
(Livello di evidenza V; Forza di raccomandazione D)
- Sebbene schemi di trattamento con dosi intensive abbiano dato risultati incoraggianti in pazienti con carcinoma mammario trattate con ibandronato in studi pilota, tale approccio è in corso di sperimentazione clinica e non è da intraprendere al di fuori di studi sperimentali. La somministrazione intensiva di ibandronato (cui viene fatta seguire la terapia di mantenimento con farmaco orale o iniettabile) è attualmente in sperimentazione clinica di fase III in pazienti metastatici con dolore osseo da moderato a severo, in doppio-cieco in confronto con acido zoledronico (e.v. 4 mg ogni 4 settimane) **(Livello di evidenza V; Forza di raccomandazione D)**.
- La somministrazione di a.zoledronico ha mostrato ridurre in modo significativo il dolore incidente che è il dolore di particolare rilevanza nei pazienti con metastasi ossee da carcinoma mammario e prostatico nella fase di mobilitazione
(Livello di evidenza V; Forza di raccomandazione D)
- Solo un numero limitato di studi dimostra significativi miglioramenti della qualità della vita, che viene per lo più mantenuta nel tempo, senza ulteriori peggioramenti **(Livello di evidenza II; Forza di raccomandazione A)**. Tuttavia non essendoci studi che misurano la qualità della vita come end-point primario con strumenti di valutazione standardizzati, la scelta del trattamento con BP è legata all'effetti di questi farmaci sulla prevenzione degli eventi scheletrici

Take home message: I bisfosfonati sono efficaci nel ridurre il dolore scheletrico, ma non possono essere considerati sostitutivi dei comuni analgesici

BIBLIOGRAFIA

- Berenson JR, Lichenstein A, Porter L, et al.. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1996;334:488-493.
- Body JJ et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol.* 2003 Sep;14(9):1399-405.
- Clemons MJ, Dranitsaris G, Ooi WS, Yogendran G, Sukovic T, Wong BY, Verma S, Pritchard KI, Trudeau M, Cole DE (2006) Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal-related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 24(30):4895-4900
- Conte PF, Latreille L, Mauriac L, Calabresi F, Santos R, Campos D, Bonnetterre J, Francini G, Ford JM (1996) Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 14(9):2352-2359
- Diel IJ et al., Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1704-1712
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD (1996) Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 335(24):1785-1791
- Jagdev SP, Purohit OP, Heatley S, Herling C, Coleman RE. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol.* 2001;12:1433-1438
- Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi Y, Takashima S (2005) Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 23(15):3314-3321
- Kretzschmar A A, et al, *Ann Oncol* 2004
- Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M, Hein S, Loft H, Mouridsen HT (1999) Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med* 246(1):67-74
- Mancini I et al., Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. *J Clin Oncol.* 2004 Sep 1;22(17):3587-92.
- Pavlakis N, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002.
- Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S (1993) Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 11(1):59-65
- Pfister T et al. The renal effects of minimally nephrotoxic doses of ibandronate and zoledronate following single and intermittent intravenous administration in rats. *Toxicology.* 2003 Sep 30;191(2-3):159-67.
- Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, et al. (2007) Supportive Care Cancer 15:1177-84.
- Robertson AG, Reed NS, Ralston SH (1995) Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 13(9):2427-2430
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J.* 2001;7:377-387.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussain MA, Coleman RE, Reitsma DJ, Chen BL, Seaman JJ (2003) Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast cancer. *Cancer* 98(8):1735-1744
- Rosen LD et al., Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 15;21(16):3150-7.
- Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, Kaminski M, Simeone J, Seaman J, Chen BL, Coleman RE (2004) Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 100(1):36-43
- Saad F, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct 2;94(19):1458-68.
- Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:4277-4284.
- Thürlimann B, Morant R, Jungi WF, Radziwill A (1994) Pamidronate for pain control in patients with malignant osteolytic bone disease: a prospective dose-effect study. *Support Care Cancer* 2(1):61-65
- Tubiana-Hulin M, Beuzeboc P, mauriac L., et al. (2001) Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast bone metastases *Bull Cancer* 88:701-707.
- Vogel CL, Yanagihara RH, Wood AJ, Schnell FM, Henderson C, Kaplan BH, Purdy MH, Orlowski R, Decker JL, La-

- cerna L, Hohnaker JA (2004) Safety and pain palliation of zoledronic acid in patients with breast cancer, prostate cancer, or multiple myeloma who previously received bisphosphonate therapy. *Oncologist* 9(6):687-695
26. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, Hong A, Mansi J, Dodwell D, Murphy R, Mason T, Cameron D (2005) Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised crossover study of community vs. hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer* 92(10):1869-1876
27. Weinfurt Kp, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005; 16:579-84

2. Uso dei bifosfonati nella prevenzione e trattamento della CTIBL Francesco Bertoldo

1. Introduzione

1.1 Definizione di osteoporosi

L'osteoporosi è definita come una malattia dello scheletro che ne determina la fragilità attraverso la compromissione sia della quantità di massa ossea che per alterazioni qualitative che riguardano modificazioni della geometria scheletrica (soprattutto a carico dell'osso corticale), della microarchitettura trabecolare (soprattutto a livello vertebrale) e della qualità del collagene. La perdita di massa ossea e le alterazioni qualitative avvengono in maniera totalmente asintomatica. Solo la frattura è la manifestazione clinica evidente. Le fratture avvengono per traumi non efficienti (ovvero la caduta dalla stazione eretta) oppure anche in assenza di traumi. Le fratture vertebrali (che sono in assoluto le più frequenti) sono nel 60% dei casi totalmente asintomatiche (vengono definite morfometriche in quanto identificabile solo mediante valutazione semiquantitativa della radiografia della colonna).

Le fratture osteoporotiche, anche quelle vertebrali asintomatiche, determinano un significativo e rapido incremento del rischio fratturativi un deterioramento della qualità della vita, ed un significativo impatto sulla morbilità e mortalità [1,2,3,4].

1.2 La valutazione della massa ossea

La valutazione della massa ossea è finalizzata alla stima del rischio fratturativo in quanto la massa ossea è uno dei maggiori determinanti della resistenza meccanica dello scheletro. Il gold standard attuale della misurazione della massa ossea è la tecnica DEXA (Dual Energy X Ray Absorptiometry) che esprime il grado di attenuazione del fascio di raggi attraverso il segmento scheletrico in gr/cm². La scansione potrà essere effettuata a livello vertebrale o femorale. Il rischio fratturativo può essere valutato anche mediante altre tecniche come l'indagine ultrasonografica (QUS= quantitative ultrasound measurement) a livello del calcagno o delle falangi (valore espresso come attenuazione del fascio ultrasonografico : stiffness) o mediante TAC a livello vertebrale (mg/cm³). Quest'ultima metodica non ha ancora sufficienti documentazioni intermini di predittività del rischio fratturativo e perciò il suo utilizzo diagnostico non è giustificato. Inoltre non è utilizzabile per il follow up [5]

Con la DEXA e QUS il valore verrà espresso nel referto in due modalità diverse, il T-score (ovvero il numero di deviazioni standard rispetto al valore del giovane adulto) e Z-score (ovvero il valore in termini di DS rispetto ai soggetti sani di pari età). Il T-score viene utilizzato per la stima del rischio fratturativo. Il rischio fratturativo circa raddoppia per ogni deviazione DS di calo. Operativamente un valore di T-score inferiore o uguale a -2.5 viene definito osteoporosi, tra -1 e -2.5 osteopenia e superiore a -1 normale. Per le tecniche ultrasonografiche solo quella del calcagno corrisponde come valori di T-score a quelli della DEXA. Per la QUS delle falangi la soglia diagnostica di osteoporosi del T-score è di -4 DS. La tecnica ad QUS non è indicata per il follow up della massa ossea ed il monitoraggio dell'effetto terapeutico [5].

La prescrivibilità dell'esame densitometrico DEXA per la valutazione della BMD è regolato a livello nazionale dai criteri LEA (Livelli Essenziali di Assistenza)

1.3. Interpretazione ed utilizzo dei valori di T- Score

La diagnosi di osteoporosi oggi può essere fatta in presenza di una frattura da fragilità o, in assenza di una frattura, mediante la valutazione della massa ossea che ne predice il rischio.

Nel 1994 l'OMS aveva definito a rischio di frattura un valore di massa ossea misurata mediante DXA (BMD) uguale o inferiore a -2.5 di T-score. Tale valore oggi è comunemente utilizzato anche come soglia terapeutica. Le linee guida ASCO 2003 nell'algoritmo di intervento si riferiscono a questa definizione. Attualmente tale valutazione è stata ampiamente rivista alla luce di due fattori: il primo che il test DEXA ha una elevata specificità ma bassa sensibilità. Infatti oltre circa il 65% delle fratture avviene con una BMD T score >-2,5 cioè in donne non osteoporotiche e il 52% delle fratture avviene in donne considerate solo osteopeniche (T-score -1 e -2,5 DS) [6]. In secondo luogo oggi il rischio assoluto di frattura a 10 anni è stato stabilito mettendo in relazione il T-score con l'età. A parità di rischio, aumentando l'età aumenta il valore soglia di T-score (ad esempio un rischio di frattura del 18% a 50 anni si raggiunge con un T-score di -2.5, a 70 anni con un T-score di -1.5) [2,7]. Inoltre nella valutazione del rischio di frattura oggi vanno considerati, in una valutazione integrata, oltre alla BMD alcuni fattori di rischio BMD indipendenti, quali l'età, la terapia steroidea, il BMI, la storia familiare di frattura di femore o di vertebra, la storia personale dopo i 50 anni di fratture, il fumo [2,8].

L'OMS ha costruito una carta del rischio che prevede l'integrazione di tali fattori con algoritmi, tenendo conto anche delle diversità nazionali [9].

Il rapporto tra età, T-score e probabilità di frattura è illustrato nella tabella 2A, mentre il rapporto con il numero di fattori di rischio e T.score nella tabella 2B [2]

Nella tabella 1 sono riassunte le procedure ambulatoriali essenziali per la diagnosi e di osteoporosi e per la definizione della soglia di intervento [2].

LIVELLO DI EVIDENZA I; GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A

1.3 Fattori di rischio per frattura indipendenti dalla BMD

Età: Dopo la menopausa il declino della produzione estrogenica causa una rapida perdita di massa ossea pari all'1-2% all'anno [10]. L'incidenza fratturativa è più elevata nelle donne al di sopra dei 60 anni di età e l'età sopra i 60 anni raddoppia il rischio di frattura rispetto all'età < 60 anni [11]. In termini di rischio assoluto di frattura a 10 anni al crescere dell'età si riduce la soglia densitometrica di frattura, per cui dopo i 65 anni il rischio fratturativo diventa significativo anche per valori di T-score compresi tra -1 e -2.5 (definibili come osteopenia [2]).

Le fratture: Tra i fattori di rischio per fratture si segnala la presenza di fratture osteoporotiche che costituiscono il miglior criterio di diagnosi ed il miglior predittore di rischio futuro. Le fratture tipiche dell'osteoporosi sono a carico del radio, delle vertebre e del femore, ma in teoria qualunque segmento scheletrico può incorrere in una frattura da fragilità. Le più comuni fratture osteoporotiche sono a carico dei corpi vertebrali (tipicamente tra T6 e L2). Il numero di fratture vertebrali e la loro gravità (gradi da 1 a 3 con valutazione semiquantitativa secondo Genant (vedi schema, FIG 1) correlano con il rischio [12]. Ogni frattura predice il rischio di altre fratture [8,12]. Una frattura vertebrale raddoppia il rischio di avere una qualsiasi altra frattura nel primo anno [3]. Tipicamente il 50% delle fratture vertebrali sono totalmente asintomatiche o presentano sintomi talmente aspecifici che difficilmente vengono attribuiti all'evento fratturativo. Inoltre sono raramente associate ad un evento traumatico. Ciò comporta che siano totalmente sconosciute e vadano perciò ricercate *ad hoc*, mediante RX [2].

I corticosteroidi: Non esiste un dosaggio sicuro di corticosteroidi e anche se in maniera meno definita anche la terapia steroidea topica per le patologie respiratorie determina effetti negativi sull'osseo. Oggi la soglia di rischio fratturativo per la terapia steroidea è stabilita a 5 mg PN/equivalenti per almeno 3 mesi. Il rischio fratturativo avviene indipendentemente dalle alterazioni della BMD. Anche a bassi dosaggi il cortisone aumenta il rischio di una qualsiasi frattura del 39% e raddoppia il rischio di incorrere in una frattura di femore [2,9]

Il peso: Un basso valore di BMI (inferiore a 20 kg/m²) è un fattore di rischio significativo per frattura di femore. Il rischio aumenta di circa due volte se si confrontano soggetti con BMI di 25 e 20 kg/m². Peraltro il sovrappeso non è un fattore protettivo [9].

La familiarità per fratture osteoporotiche: La storia familiare di fratture femorali (in Italia per la rimborsabilità dei bisfosfonati vengono anche considerate quella per fratture vertebrali) è un significativo fattore di rischio per fratture a fragilità. L'associazione familiare per fratture osteoporotiche è molto più forte di quella per cardiopatia ischemica. Ad un'ampia metanalisi emerge che un'anamnesi familiare positiva per frattura di femore è associata ad un aumento del 34% del

rischio di incorrere in una frattura qualsiasi e del 75% quella di femore [13].

Il fumo: il fumo aumenta il rischio di frattura del femore del 50 % nelle donne in postmenopausa come dimostrato da una analisi di 29 studi comprendenti più di 10000 pazienti fumatori e non. L'aumento del rischio fratturativo non è appannaggio esclusivo dei fumatori abituali, si è infatti registrati un aumento dell'incidenza di frattura del femore del 42% anche in donne che avevano abbandonato l'abitudine tabagica e il rischio è indipendente da età e BMD [14].

2. Rischio fratturativo nelle donne con neoplasia mammaria

Le pazienti con neoplasia mammaria presentano una condizione di particolare rischio fratturativo rispetto alle coetanee sane [15]. Circa il 60% delle donne che incorrono in una neoplasia mammaria hanno più di 60 anni ed una elevata percentuale sopravvive a lungo. La velocità di perdita di massa ossea è significativamente maggiore rispetto alla donne in menopausa fisiologica per l'effetto di una combinazione di molteplici fattori, spesso iatrogeni (menopausa indotta da chemioterapia, GnRH, inibitori dell'aromatasi) [16]. Inoltre andranno considerati altri fattori aggiuntivi indipendenti dalla neoplasia e dal suo trattamento come ad esempio l'ipovitaminosi D o patologie /terapie concomitanti che interferiscano sul metabolismo osseo (ad esempio i corticosteroidi) [17].

2.1. Effetti degli inibitori dell'aromatasi sulla massa ossea e sul rischio fratturativo

Numerosi studi hanno dimostrato che entrambe le classi di AI aumentano la perdita di massa ossea e il rischio fratturativo.

Lo studio ATAC (*Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination*) [18] ha comparato 5 anni di terapia con AI (*inibitori dell'aromatasi*) con 5 anni con tamoxifene. L'incidenza fratturativa è risultata significativamente aumentata nel primo gruppo (11% contro 7,7%; $P < 0,0001$). Già dopo i primi due anni di terapia con anastrozolo si è registrata una perdita di massa ossea lombare del 4,1% e del 3,9% a livello del collo femorale rispetto alla terapia con tamoxifene ($P < 0,001$). Inoltre si è rilevato un calo significativo della BMD anche dopo 5 anni di trattamento con una perdita di circa l'8% di BMD sia alla colonna che al femore nel gruppo trattato con AI rispetto al gruppo trattato con tamoxifene ($P < 0,0001$). Lo studio BIG 1-98 (Breast International Group 1-98) [19] ha comparato letrozolo e tamoxifene, rilevando dopo 26 mesi di follow up un'incidenza fratturativa significativamente superiore nelle pazienti trattate con letrozolo (5,7% verso 4%; $P < 0,0001$). Nello studio IES (Intergroup Exemestane Study) [20] le pazienti venivano randomizzate in due gruppi. Nel primo gruppo le pazienti venivano messe in terapia con exemestane dopo 2 o 3 anni di terapia con tamoxifene, nel secondo gruppo proseguivano il trattamento con tamoxifene. Dopo 56 mesi di osservazione l'incidenza fratturativa del primo gruppo era significativamente superiore a quella del secondo gruppo (7% verso 4,9%; $P = 0,003$). Infine lo studio MA-17 (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group) ha arruolato 5187 donne che avevano assunto tamoxifene per 5 anni e le ha randomizzate ad assumere per altri 5 anni letrozolo o placebo. Nei primi 30 mesi di osservazione è stato registrato un significativo aumento nelle nuove diagnosi di osteoporosi (8,1% verso 6%; $P = 0,003$) e nell'incidenza fratturativa (5,3% verso 4,6%) nel gruppo che assumeva letrozolo rispetto al placebo. Dopo 24 mesi di terapia si registrava un significativo calo della BMD sia a livello della colonna (-5,4% verso -0,7%; $P = 0,008$) che del femore (-3,6% contro -0,7%; $P = 0,044$) nelle pazienti che assumevano letrozolo rispetto al placebo [21].

Tutti questi studi dimostrano che gli inibitori dell'aromatasi, sia steroidei che non steroidei inducono una significativa perdita di massa ossea e aumentano il rischio fratturativo. Infatti la percentuale di fratture annua registrata nei pazienti che assumevano anastrozolo nello studio ATAC è quasi due volte superiore a quella registrata in donne sane in postmenopausa correlabili per età affette da osteopenia. Alla sospensione del trattamento con anastrozolo vi è un trend in diminuzione della frequenza di fratture [22].

Va infine segnalato che la valutazione delle fratture in tutti gli studi sopra citati è relativa alle fratture cliniche soprattutto non vertebrali. Le fratture vertebrali nell'osteoporosi sono in realtà le più frequenti e nel 50-60% dei casi sono asintomatiche per cui vanno programmati controlli radiografici mirati per identificarle. E'probabile quindi che la reale incidenza fratturativa sia sottostimata.

2.2 Valutazione del rischio fratturativo nella paziente con carcinoma della mammella in terapia adiuvante ormonale

Si possono schematicamente identificare due categorie di donne con carcinoma della mammella ad alto rischio per fratture da fragilità secondario ad osteoporosi:

- 1) le donne che vanno incontro a menopausa prematura a seguito di chemioterapia, o soppressione ovarica chirurgica o farmacologica con GnRH
- 2) la donne in postmenopausa che ricevono il trattamento con inibitori dell'aromatasi (AI).

Nelle valutazioni circa la soglia decisionale si è considerato come cut off un rischio assoluto di frattura (stimato a 10 anni) pari o superiore al 14%. Il rapporto tra età, T-score e probabilità di frattura è illustrato nella tabella 2A, mentre il rapporto con il numero di fattori di rischio e T-score nella tabella 2B [2].

Non sono necessarie raccomandazioni o procedure diverse da quelle indicate per la popolazione sana generale [2,23] per:

- le donne con carcinoma della mammella ma che mantengono una adeguata funzione ovarica, dopo il trattamento per la neoplasia
- le donne in postmenopausa oltre i 45 anni che non richiedono terapia ormonale o che stanno facendo solo tamoxifene

LIVELLO DI EVIDENZA : 1. Raccomandazione: A

2.3 Algoritmo decisionale nella paziente con menopausa prematura a seguito del trattamento per carcinoma della mammella

La menopausa precoce, ovvero prima dei 45 anni, secondaria al trattamento chemioterapico o a seguito della trattamento con GnRH è un'indicazione all'esecuzione della densitometria DXA e rappresenta un fattore di rischio indipendente per frattura [2, 23].

La condizione rientra nei criteri LEA (menopausa precoce, ipogonadismo) e andrà specificata nella richiesta. Andrà eseguita una scansione DEXA a livello della colonna lombare (L1 -L4) ed eventualmente del collo femorale. Non è indicata l'esecuzione di scansioni DEXA al radio o Total Body. Come alternativa alla DEXA si potrà eseguire esame QUS (Ultrasonografia) al calcagno. [5]. Non sarà necessario eseguire l'esame prima del trattamento, ma entro 6 mesi dall'amenorrea [23].

LIVELLO DI EVIDENZA : 1. Raccomandazione: A

L'algoritmo decisionale è riassunto nella figura 2

- Il riscontro anamnestico di frattura da fragilità (omero, radio, femore, colonna) o il riscontro radiografico di una frattura vertebrale anche asintomatica indica la necessità di trattamento con bisfosfonato indipendentemente dal valore di BMD. Le indicazioni per la scelta del farmaco per l'osteoporosi sono riportate nella sezione dedicata.
- In assenza di fratture cliniche o vertebrali morfometriche, un valore di BMD T-score alla colonna o femore totale o collo femorale ≤ -2 ovvero un valore compreso tra -1 e -2 e la presenza di almeno un fattore di rischio compreso l'uso di inibitori dell'aromatasi, indica la necessità di iniziare una prevenzione con bisfosfonati associati a calcio e vitamina D [23,24]. La scelta del farmaco per l'osteoporosi è descritta nella sezione dedicata. L'uso di Tamoxifene associato di GnRH, sebbene meno osteopenizzante degli AI, non può essere considerato comunque protettivo [25]
- Per le donne con valore di BMD > -2 , senza fattori di rischio aggiuntivi, andrà garantita una adeguata supplementazione di calcio e vitD ed eseguita una rivalutazione dei fattori di rischio e della massa ossea ogni 12-18 mesi per la durata della terapia [23].

LIVELLO DI EVIDENZA : VI. GRADO DI RACCOMANDAZIONE: B

2.4 Algoritmo decisionale nella paziente in menopausa in trattamento con AI

In considerazione dei benefici e dell'importanza del trattamento con AI e delle possibilità terapeutiche per l'osso, la decisione di instaurare un trattamento con AI non deve esser condizionata dalla situazione scheletrica.

In considerazione dei migliori benefici ottenuti utilizzando i bisfosfonati in prevenzione (up front, ovvero dati all'inizio del trattamento) si ritiene utile che la valutazione della situazione osteometabolica venga fatta entro alcuni mesi (3-4) dall'inizio del trattamento con AI [26, 23].

Poichè la perdita di massa ossea è ampiamente prevenibile ed il rischio fratturativo sicuramente controllabile con le possibilità terapeutiche e le conoscenze attuali si propone un algoritmo più operativo rispetto a quello proposto dalle linee guida ASCO 2003 e sostanzialmente in linea con quello proposto a livello europeo [23,24,27].

Vanno escluse le cause più comuni di osteoporosi secondaria (ipertiroidismo, iperparatiroidismo, ipercalcemia, ipercorticismo) e corrette alcuni abitudini di vita come il fumo, l'alcool e stimolata l'attività fisica. Data l'elevatissima prevalenza di ipovitaminosi, soprattutto nella nostra nazione, condizione fondamentale prima di intraprendere qualunque decisione terapeutica è la normalizzazione dell'introito di calcio ma soprattutto la supplementazione di 25OH vitamina D (colecalciferolo, vedi la sezione dedicata) [2,28].

L'esecuzione della DEXA dopo menopausa rientra nei criteri LEA se eseguito dopo i 65 anni oppure per una serie di condizioni tra cui l'uso di inibitori dell'aromatasi. In queste situazioni, è sempre indicato eseguire una scansione a livello della colonna e del femore.

LIVELLO DI EVIDENZA I; GRADO DI RACCOMANDAZIONE : A

L'algoritmo decisionale è riassunto nella figura 3

Poichè il riscontro anamnestico di frattura da fragilità (omero, radio, femore, colonna) o il riscontro radiografico di una frattura vertebrale anche asintomatica aumenta significativamente e rapidamente il rischio di ulteriori, più importanti fratture ciò indica la necessità di trattamento con bifosfonato, indipendentemente dal valore di BMD.

La valutazione della presenza di una frattura riveste pertanto un'aspetto prioritario. Le indicazioni per la scelta del farmaco per l'osteoporosi sono descritte nella sezione dedicata [2,28]

Questa condizione è riconosciuta per la rimborsabilità a carico del SSN per i bifosfonati (Nota AIFA n 79; tabella 4).

LIVELLO DI EVIDENZA I; GRADO DI RACCOMANDAZIONE : A

- In assenza di una frattura da fragilità (vertebrale, omerale, femorale, radio) andranno considerati in una valutazione integrata, oltre alla BMD alcuni fattori di rischio BMD indipendenti, quali l'età, la terapia steroidea, il BMI, la storia familiare di frattura di femore o di vertebra ed il fumo.
- Se il valore della BMD è < -2 si raccomanda di iniziare trattamento preventivo con Bisfosfonati.

Questa categoria di donne presenta almeno un fattore di rischio fratturativo indipendente oltre al livello di BMD (la terapia con AI) per cui il rischio fratturativo assoluto minimo è del 15% circa.

Se il valore di BMD è compreso tra -1 e -2 le raccomandazioni si potranno diversificare in base all'età:

- con età minore di 65 anni se vi sarà un fattore di rischio aggiuntivo si consiglia la terapia preventiva con bisfosfonati. Se non vi sono fattori di rischio aggiuntivi verrà consigliata la supplementazione con vit D ed il monitoraggio dei fattori di rischio e della BMD ogni 12-18 mesi.

Questa categoria di donne, per la presenza in realtà di due fattori di rischio (AI e fattore aggiuntivo) combinati ai livelli di BMD, avrà un rischio stimato tra il 13 ed il 16%.

- con età superiore a 65 anni è raccomandato il trattamento preventivo con bisfosfonati.

Questa categoria di donne per l'età e il fattore AI combinato ai livelli di BMD avrà un rischio stimato minimo del 15%

Se il valore di BMD è > -1 in assenza di ulteriori fattori di rischio, andrà garantita una adeguata

supplementazione di calcio e vitamina D ed eseguito una rivalutazione dei fattori di rischio e della massa ossea ogni 12-18 mesi almeno per la durata della terapia. Questa categoria presenta un rischio assoluto inferiore al 12%

Se la paziente ha più di 75 anni ed ha un fattori di rischio è consigliato il trattamento preventivo a prescindere dal valore di BMD [2, 23, 24,27].

LIVELLO DI EVIDENZA I; GRADO DI RACCOMANDAZIONE : A

3. La terapia e la prevenzione dell'osteoporosi nelle pazienti donne con carcinoma della mammella

I farmaci utilizzati per il trattamento di varie forme di osteoporosi da quella menopausale, a quella cortisonica, a quella del maschio si dividono fondamentalmente in due categorie: gli inibitori del riassorbimento osseo, che agiscono prevalentemente inibendo l'attività osteoclastica e i cosiddetti anabolici, che stimolano la neoformazione agendo sugli osteoblasti.

Tra gli inibitori del riassorbimento osseo sono registrati per il trattamento dell'osteoporosi gli amonobisfosfonati (alendronato, ibandronato, risedronato e zoledronato), gli estrogeni ed i SERM (raloxifene). Tra gli anabolizzanti il teriparatide ed il PTH 1-84. Il ranelato di stronzio presenta un meccanismo d'azione in parte stimolante gli osteoblasti in parte inibente gli osteoclasti.

Per tutti questi farmaci l'indicazione (e la rimborsabilità in Italia mediante nota 79) per il trattamento dell'osteoporosi si basa sulla dimostrata efficacia nel ridurre il rischio fratturativo in pazienti con osteoporosi con e senza fratture prevalenti [2].

Molti di questi farmaci, in particolare i bisfosfonati, gli estrogeni ed il raloxifene, hanno dimostrazione di prevenire la perdita di massa ossea. Attualmente in Italia per questa indicazione non è rimborsabile alcun farmaco.

Il raloxifene è efficace nel ridurre il rischio di fratture vertebrali in donne in postmenopausa. La sua azione a livello della mammella è simile a quella del tamoxifene. Tuttavia la sua associazione agli inibitori dell'aromatasi per contrastarne l'effetto osteopenizzante, non è indicata come indicato dallo studio ATAC [18]. I farmaci anabolizzanti come il PTH ed il teriparatide, stimolano il turnover osseo e sono controindicati in corso di neoplasia. Per il ranelato di stronzio non vi sono esperienze nel trattamento dell'osteoporosi in pazienti con neoplasia della mammella o oltre forme di neoplasia. In base anche al fatto che il meccanismo d'azione non è completamente elucidato ed la presenza di un relativo rischio di tromboembolismo, non ne è attualmente consigliabile l'uso in questo campo.

Gli aminobisfosfonati rappresentano oggi la prima scelta nel trattamento delle situazioni ad elevata attività osteoclastica come l'osteoporosi, l'iperparatiroidismo, il morbo di Paget e le metastasi ossee. Essi rappresentano i farmaci che riducono maggiormente il rischio fratturativo nell'osteoporosi (mediamente del 50% il rischio di nuove fratture vertebrali e 20-30% quelle non vertebrali incluse quelle femorali). Essi presentano un razionale molto forte nelle pazienti con perdita di massa ossea indotta dai trattamenti per il carcinoma della mammella [29].

Infatti sono in grado di normalizzare il turnover osseo, tipicamente molto elevato in questo tipo di soggetti e sia di prevenire la perdita di massa ossea. Per effetto della combinazione di entrambi gli effetti (sul turnover e massa ossea) sono in grado di ridurre significativamente il rischio di fratture, che rappresenta l'unico evento clinicamente rilevante dell'osteoporosi [2,23,30].

3.1 La scelta del farmaco

Per terapia dell'osteoporosi si intende la prevenzione delle fratture da fragilità, a differenza della prevenzione che intende la prevenzione della perdita di massa ossea [2].

La categoria di farmaci che viene considerata idonea ad entrambi gli obiettivi nelle pazienti affette da carcinoma della mammella sono gli aminobisfosfonati (bisfosfonati di seconda e terza generazione). Essi sono inoltre in assoluto quelli più studiati in questo campo [23,24,27,30]

LIVELLO DI EVIDENZA I; GRADO DI RACCOMANDAZIONE : A

3.2. I bisfosfonati nella terapia (prevenzione delle fratture) dell'osteoporosi indotta dai trattamenti per la neoplasia

Gli amino bisfosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato) sono efficaci nel ri-

durire il rischio di fratture vertebrali (riduzione del 50% circa) e non vertebrali (riduzione del 25-30%) nelle donne con osteoporosi postmenopausale e per tale indicazione sono registrati in Europa e negli USA. I farmaci, le posologie e l'effetto sulle fratture sono riportati nella tabella 3 [2]. Non vi sono dati con gli aminobisfosfonati in trials che avessero come end point la riduzione dell'incidenza di nuove fratture in donne in pre- o postmenopausa con carcinoma della mammella, per cui oggi non vi è la specifica indicazione per l'osteoporosi indotta da inibitori dell'aromatasi o da trattamenti connessi con il carcinoma della mammella. Tuttavia da un lato essi rappresentano la migliore risorsa oggi disponibile per questo obiettivo e dall'altro non vi è alcuna ragione per ritenere, da un punto di vista biologico, che vi siano differenze tra l'osteoporosi postmenopausale e quella delle donne con carcinoma della mammella. Infine molti aminobisfosfonati hanno dimostrato di ridurre ugualmente il rischio fratturativo in differenti tipi di osteoporosi come nel maschio, in quella da cortisonici, nei soggetti ad alto e basso rischio fratturativo [31,32,33]. Infine alcuni bisfosfonati efficaci nel ridurre il rischio fratturativo nell'osteoporosi postmenopausale, come il risedronato, alendronato ed ibandronato, hanno dimostrato di determinare un sovrapponevole effetto sulla BMD in donne in trattamento con inibitori dell'aromatasi rispetto a quelli con osteoporosi postmenopausale. La BMD viene accettata dalle agenzie regolatorie (EMA, FDA) per essere utilizzata negli studi di bridging come surrogato di efficacia antifratturativa [34,35,36,37].

I bisfosfonati se utilizzati con l'indicazione della prevenzione delle fratture sono rimborsabili dal SSN secondo i criteri della Nota AIFA 79. Lo zoledronato 5 mg 1 fl /anno è registrato per la prevenzione delle fratture osteoporotiche in postmenopausa, ed è in fascia H.

È fondamentale una volta iniziato il trattamento con bisfosfonati associare calcio ma soprattutto vit D. È disponibile una formulazione di alendronato già associata a colecalciferolo (alendronato 70 mg + 5600 UI di colecalciferolo/ 1 volta alla settimana) corrispondente a 800 UI vit D al giorno.

Oggi sono disponibili le formulazioni orali di alendronato, risedronato ed ibandronato e le formulazioni per via endovenosa di zoledronato (5mg 1 volta all'anno) e ibandronato (3 mg 1l ogni 3 mesi). Le formulazioni orali devono essere assunte al mattino a digiuno e mediamente presentano un'aderenza non elevata soprattutto dopo il primo o secondo anno di terapia [38]. Tuttavia le formulazioni che permettono l'assunzione una sola volta alla settimana o una volta al mese hanno notevolmente migliorato l'aderenza alla terapia.

LIVELLO DI EVIDENZA VI. GRADO DI RACCOMANDAZIONE : B

3.2. I bisfosfonati nella terapia (prevenzione delle fratture) dell'osteoporosi indotta dai trattamenti per la neoplasia (prevenzione della perdita di BMD)

Lo studio ABCSG circa 400 donne con carcinoma della mammella trattate con GnRH e tamoxifene o anastrozolo venivano randomizzate per ricevere zoledronato 4 mg ogni 6 mesi [25]. Nelle donne non trattate con acido zoledronico vi era una sostanziale perdita di massa ossea con una riduzione a 3 anni del 16% con anastrozolo e del 8% con tamoxifene. Il trattamento preventivo con ac zoledronico ha determinato in entrambi i gruppi una prevenzione della perdita. Lo studio non aveva come end-points i dati sull'incidenza fratturativa. Nei tre studi Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trials (Z-Fast/ZO-Fast/E-ZOfast) circa 1700 donne in postmenopausa in terapia con letrozolo con BMD normale o > -2 Tscore sono state randomizzate per ricevere ac zoledronico 4 mg ogni 6 mesi fin dall'inizio o dopo che il T-score fosse sceso sotto -2, o dopo una frattura. Nello studio Z-FAST dopo 12 mesi le donne trattate up-front con acido zoledronico avevano un significativo incremento della BMD sia a livello vertebrale che femorale, mentre quelle trattate in una seconda fase avevano una perdita di BMD a livello vertebrale e femorale. Risultato analoghi si sono ottenuti nello studio ZO-Fast e E-ZOfast a 12 e 24 mesi di terapia. Un dato rilevante che è emerso è che la prosecuzione del trattamento anche dopo 36 mesi determinava un incremento di BMD rispetto a quello ottenuto a 12 e 18 mesi. [26].

Vi sono alcuni studi in prevenzione anche con bisfosfonati orali ed altri sono in corso.

Nello studio SABRE (138 pazienti) le donne con osteopenia ed osteoporosi trattate con anastrozolo e risedronato 35 mg settimana incrementavano del 1.7% la BMD mentre nel gruppo placebo la BMD cala del 0.41% dopo un anno [34]. Nello studio REBECCA il gruppo che assumeva inibitori dell'aromatasi e risedronato 35 mg/settimana dimezzava la perdita di BMD ri-

spetto alle donne che non assumevano risedronato [35]. L'ibandronato (150 mg/mese) associato ad anastrozole nello studio ARIBON determinava un incremento della BMD del 2.78% a livello della colonna e del 1.35% a livello femorale rispetto ad una perdita nel gruppo placebo del 2.61% e del 2.34 rispettivamente alla colonna e al femore [36]. Sono attualmente in corso altri studi con endpoint la prevenzione della perdita di BMD con risedronato ed alendronato.

Tutti gli studi citati hanno valutato solo l'effetto dei bisfosfonati sulla BMD e non erano disegnati per valutare l'efficacia antifratturativa. Tuttavia numerosi studi in passato hanno dimostrato che la BMD è un buon parametro surrogato per valutare il rischio fratturativo. Se ne può perciò dedurre che prevenire la perdita di massa ossea nei pazienti in terapia con AI possa rappresentare anche una riduzione del rischio fratturativo [39].

Per quanto riguarda la scelta del bisfosfonato da utilizzare l'evidenza scientifica maggiore è a favore dell'acido zoledronico per via endovenosa al dosaggio di 4 mg ogni 6 mesi. Per gli altri bisfosfonati per os sono stati utilizzati alla comune posologia che viene utilizzata per la prevenzione delle fratture nell'osteoporosi postmenopausale. (tab 3)

Altri bisfosfonati anche per os sono stati studiati e sono in fase di studio con questo obiettivo.

LIVELLO DI EVIDENZA: I. GRADO DI RACCOMANDAZIONE : A

3.3 La situazione prescrittiva in Italia

Attualmente nessun bisfosfonato è stato registrato con l'indicazione specifica della prevenzione dell'osteoporosi indotta da inibitori dell'aromatasi o da soppressione ovarica.

Inoltre attualmente in Italia nessun farmaco è rimborsabile dal SSN per la prevenzione dell'osteoporosi. La nota AIFA n 79 (tabella 4) concede la rimborsabilità nella prevenzione primaria (ovvero prima che avvenga una frattura) per alendronato, risedronato, nell'osteoporosi cortisonica e per alendronato, risedronato ibandronato (per os e iv) alle donne sopra i 50 anni e con un T-score < -3 a livello del femore se c'è stata menopausa precoce (< 45 anni), c'è stata una frattura di radio, c'è familiarità per frattura vertebrale, in caso di artrite reumatoide o connettiviti. Si ricorda che la nota 79 regola la rimborsabilità non la prescrivibilità o le indicazioni terapeutiche. Per la formulazione endovenosa dell'ibandronato (3mg /ogni 3 mesi) ha le medesime indicazioni della formulazione orale ed è in fascia H.

Per quanto riguarda l'acido zoledronico gli studi di prevenzione nell'osteoporosi indotta da inibitori dell'aromatasi sono stati eseguiti con ac zoledronico 4 mg 1fl ogni 6 mesi. Il farmaco è attualmente registrato 4mg ogni 28 gg per il trattamento delle metastasi ossee. Lo zoledronato 5 mg 1 fl /anno è registrato per la prevenzione delle fratture osteoporotiche in postmenopausa ed è in fascia H [40].

3.4 Quanto proseguire la terapia con bisfosfonati

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati nell'osteoporosi postmenopausale non è definita e tanto meno per quella nelle donne con carcinoma della mammella.

L'efficacia antifratturativa con aminobisfosfonati si ottiene molto precocemente e comunque entro il primo anno di terapia. L'efficacia antifratturativa inoltre si mantiene per tutta la durata della terapia (studi a 5, 7 e 10 anni) [32].

Per le donne con carcinoma della mammella ragionevolmente si può consigliare che vada proseguita almeno per il periodo di trattamento con GnRH e /o AI.

I dati a supporto di tale raccomandazione sono indiretti. I dati relativi alla prosecuzione dello studio ATAC suggerirebbero che alla sospensione del trattamento con anastrozolo ci sia una relativa riduzione del rischio fratturativo [22]. Tali dati andranno confermati da ulteriori studi. Va comunque considerato che la durata dell'effetto antifratturativo dei bisfosfonati si estende oltre il periodo di reale assunzione del farmaco, per un periodo grossolanamente proporzionale al periodo di terapia (41) e ciò permette di garantire una copertura del rischio piuttosto protratta.

Il profilo di rischio fratturativo, definito dalla presenza di altri fattori di rischio e/o fratture, al termine del trattamento adiuvante potrebbe indicare la prosecuzione della terapia con bisfosfonati [32]. Sicuramente andrà mantenuta la supplementazione con calcio e Vitamina D.

LIVELLO DI EVIDENZA: VI. GRADO DI RACCOMANDAZIONE : B

4. L'osteoporosi indotta da trattamento per carcinoma della prostata

4.1. Rischio fratturativo nei maschi in blocco androgenico per carcinoma della prostata

La terapia ormonale soppressiva include l'orchietomia, la somministrazione di GnRH o la somministrazione di GnRH associato ad un antiandrogeno. Il blocco ormonale determina una marcata soppressione dei livelli circolanti di testosterone (circa dell'80%) ma soprattutto in marcato ipoestrogenismo tissutale (con inibizione fino al circa 90%) [42].

La terapia, combinata con l'età (deficit di GH, DHEAS, vit D) ed altri fattori come la sarcopenia, contribuiscono ad instaurare una condizione di elevato turnover osseo .

La velocità di perdita di massa ossea è molto elevata (circa il 4% anno a livello della colonna) ed è ad esempio circa il quattro volte quella di una donna in menopausa e circa due volte quella indotta da inibitori dell'aromatasi. Va inoltre considerato che l'età media dei pazienti che vengono posti in terapia con androgeno-soppressione coincide con il picco di prevalenza dell'osteoporosi maschile. Circa 1.5 milioni di Americani maschi soffrono di osteoporosi dai 65 anni in poi [43] ed una elevata percentuale di soggetti presenta già una ridotta massa ossea alla diagnosi di carcinoma della prostata [44,45]. Una percentuale elevata, che in alcune casistiche arriva al 60 %, di soggetti presenta inoltre alla diagnosi una severa ipovitaminosi D [46]. L'ipogonadismo indotto dalla terapia aumenta la sensibilità dello scheletro al PTH, e questi pazienti con iperparatiriodismo secondario al deficit di vitamina D subiscono un'amplificazione della perdita di massa ossea [47].

In studi retrospettivi la prevalenza di fratture da fragilità era del 6-13 in due anni di osservazione [48,49]. Il rischio relativo di frattura osteoporotica aggiustato per i fattori confondenti, in pazienti maschi trattati con blocco-ormonale è circa 4 volte maggiore dei soggetti sani (risk ratio 3.6, CI 1.6-7.7) [50]. Le fratture osteoporotiche, soprattutto quelle vertebrali sono spesso asintomatiche o paucisintomatiche e pertanto oltre a rimanere misconosciute vengono considerate senza un peso clinico e prognostico. In realtà le fratture, non solo quelle femorali ma anche quelle vertebrali, determinano un aumento della morbilità correlata e della mortalità in maniera molto più importante nel maschio che nella femmina [51, 52].

In particolare, nel paziente con carcinoma della prostata e ormono-soppressione la presenza di una frattura osteoporotica condiziona la sopravvivenza (RR 7.4 CI:6.1-8.7) quasi come la presenza di una metastasi ossea (RR 9.5 CI 95%: 8.-10.5) e più del livello di PSA (2.8 CI 95%: 0.8-4.8) [53] La coscienza dell'impatto della *bone health* anche nel soggetto maschio ed il corretto e tempestivo riconoscimento del rischio fratturativo sono oggi elementi irrinunciabili per l'impostazione della prevenzione della perdita di BMD e della riduzione del rischio di frattura.

LIVELLO DI EVIDENZA: I; GRADO DI RACCOMANDAZIONE : A

4.2 Osteoporosi, fattori di rischio per frattura e valutazione BMD

Le considerazioni fatte nelle sezioni precedenti sono valide anche per il maschio [54,55].

Si sottolinea, a proposito dell'interpretazione del valore del T-score nel maschio, che attualmente anche, se il problema è dibattuto in quanto vi sono dati che suggeriscono che la soglia fratturativa nel maschio coincida con quella della femmina, si consiglia di utilizzare il valore di T-score specifico (per il range di normalità del maschio) [5]. Le attuali linee guida della International Society of Clinical Densitometry [5] indica come prioritaria l'esecuzione di un esame DEXA o QUS nei soggetti sottoposti a terapie che inducono perdita di massa ossea, soggetti sotto i 70 anni con fattori di rischio per frattura e tutti i soggetti sopra i 70. Queste indicazioni sono recepite dai criteri LEA che vanno specificati al momento della richiesta.

4.3 Proposta di algoritmo decisionale nel maschio con carcinoma della prostata in blocco androgenico

Valgono le considerazioni fatte nella sezione 3.0 per le donne in menopausa in trattamento con inibitori dell'aromatasi.

In considerazione dei benefici e dell'importanza del trattamento con blocco androgenico e delle possibilità terapeutiche per l'osso, la decisione di instaurare un trattamento antiandrogenico non deve essere condizionato dalla situazione scheletrica.

In considerazione del fatto che molti soggetti presentano già prima dell'inizio della terapia or-

monosopresiva un quadro osteometabolico compromesso e dei vantaggi ottenuti utilizzando i bisfosfonati in prevenzione si ritiene utile che la valutazione della situazione osteometabolica venga fatta entro alcuni mesi dall'inizio del blocco ormonale [27].

Andranno ovviamente escluse le cause più comuni di osteoporosi secondaria (ipertiroidismo, iperparatiroidismo, ipercalcemia, ipercorticismo) e corrette alcuni abitudini di vita come il fumo, l'alcool e stimolata l'attività fisica.

Data l'elevatissima prevalenza di ipovitaminosi, soprattutto nella nostra nazione, condizione fondamentale prima di intraprendere qualunque decisione terapeutica è la normalizzazione dell'introito di calcio ma soprattutto la supplementazione di 25OH vitamina D (colecalfiferolo) (vedi la sezione dedicata).

L'esecuzione della DXA nel maschio con ipogonadismo, sia spontaneo che iatrogeno, e l'età sopra i 65 anni rientrano nei criteri LEA. E' sempre indicato eseguire una scansione a livello della colonna e del femore. Dopo i 70 anni è consigliabile solo quella del femore per l'elevata incidenza di pitfalls a livello della colonna lombare a questa età [5].

LIVELLO DI EVIDENZA: VI GRADO DI RACCOMANDAZIONE : B

L'algoritmo decisionale è riassunto nella figura 4.

Poiché il riscontro anamnestico di frattura da fragilità (omero, radio, femore, colonna) o il riscontro radiografico di una frattura vertebrale anche asintomatica aumenta significativamente e rapidamente il rischio di ulteriori, più importanti fratture ciò indica la necessità di trattamento con bisfosfonato, indipendentemente dal valore di BMD (27,55).

La valutazione della presenza di una frattura riveste pertanto un'aspetto prioritario (27,55). Questa condizione è riconosciuta per la rimborsabilità a carico del SSN per i bisfosfonati (Nota AIFA n 79; tabella 4) : in particolare si ricorda che attualmente gli unici aminobisfosfonati che hanno l'indicazione per il maschio sono l'alendronato ed il risedronato per os.

LIVELLO DI EVIDENZA: VI GRADO DI RACCOMANDAZIONE : B

- In assenza di una frattura da fragilità (vertebrale, omerale, femorale, radio) andranno considerati in una valutazione integrata, oltre alla BMD alcuni fattori di rischio BMD indipendenti, quali l'età, la terapia steroidea, il BMI, la storia familiare di frattura di femore o di vertebra ed il fumo.
- Se il valore della BMD è < -2 si raccomanda di iniziare trattamento preventivo con Bisfosfonati.

Questa categoria di donne presenta almeno un fattore di rischio fratturativo indipendente oltre al livello di BMD (blocco androgenico) per cui il rischio fratturativo assoluto minimo è del 15% circa. Se il valore di BMD è compreso tra -1 e -2 le raccomandazioni si potranno diversificare in base all'età:

- con età minore di 65 anni se vi sarà un fattore di rischio aggiuntivo si consiglia la terapia preventiva con bisfosfonati. Se non vi sono fattori di rischio aggiuntivi verrà consigliata la supplementazione con vit D ed il monitoraggio dei fattori di rischio e della BMD ogni 12-18 mesi.

Questa categoria di maschi, per la presenza in realtà di due fattori di rischio (blocco androgenico e fattore aggiuntivo) combinati ai livelli di BMD, avrà un rischio stimato tra il 13 ed il 16%.

- con età superiore a 65 anni è raccomandato il trattamento preventivo con bisfosfonati, Questa categoria di maschi per l'età e il fattore blocco androgenico combinato ai livelli di BMD avrà un rischio stimato minimo del 15%

Se il valore di BMD è > -1 in assenza di ulteriori fattori di rischio, andrà garantita una adeguata supplementazione di calcio e vitD ed eseguito una rivalutazione dei fattori di rischio e della massa ossea ogni 12-18 mesi, almeno per la durata della terapia. Questa categoria presenta un rischio assoluto inferiore al 12%

- Se la paziente ha più di 75 anni ed ha un fattore di rischio è consigliato il trattamento preventivo a prescindere dal valore di BMD.

LIVELLO DI EVIDENZA: VI GRADO DI RACCOMANDAZIONE : B

4.4 La terapia e la prevenzione con bifosfonati nel maschio con carcinoma della prostata
 Nell'ambito dei farmaci per la terapia di molte forme di osteoporosi nel maschio attualmente gli unici con evidenza di efficacia sono alcuni aminobisfosfonati (alendronato, risedronato e nella prevenzione lo zoledronato) e il teriparatide.

- **Terapia dell'Osteoporosi (prevenzione del rischio fratturativo)**

Non vi sono studi che abbiano valutato la riduzione del rischio fratturativo specificatamente nel maschio con carcinoma della prostata in blocco ormonale, per cui tutte le evidenze sull'efficacia antifratturativa nel maschio derivano da studi fatti nell'osteoporosi maschile età correlata.

L'alendronato è in grado di ridurre significativamente il rischio fratturativo tra il 60% e 80% circa (fratture vertebrali) nel maschio con osteoporosi età correlata e nell'osteoporosi cortisonica. Il risultato è sostanzialmente indipendente dai livelli di testosterone [56,57].

Il risedronato (alla dose di 35 mg /settimana) è stato studiato in maschio con osteoporosi ed ha dimostrato di poter ridurre del 60% dopo un anno di trattamento il rischio di nuove fratture vertebrali [58,59]

LIVELLO DI EVIDENZA: VI GRADO DI RACCOMANDAZIONE : B

- **Prevenzione dell'osteoporosi (prevenzione della perdita di BMD)**

In uno studio randomizzato controllato, 112 uomini in blocco androgenico per carcinoma della prostata, sono stati trattati con alendronato (70 mg 1 cp/settimana). Dopo un anno la BMD era aumentata del 3.7% a livello della colonna e del 1.6% a livello del collo femorale nel gruppo trattato rispetto ad un calo del -1.4% e del 0.7% a livello della colonna e femore rispettivamente nel gruppo placebo [60]. L'aumento della massa ossea era sovrapponibile a quanto riscontrato negli studi nei maschi eugonadici. Anche il risedronato 35 mg/settimana somministrato dopo circa 42 mesi di blocco ormonale era in grado di mantenere la massa ossea femorale e determinare un significativo incremento di quella vertebrale [61].

Il pamidronato (60 mg/ogni 3 mesi), in un piccolo studio (47 soggetti con cancro della prostata non metastatico) randomizzato controllato si è dimostrato in grado di prevenire la perdita di massa ossea in un anno di trattamento [62]. L'acido zoledronico alla dose di 4mg/ogni 3 mesi somministrato all'inizio del blocco androgenico ha determinato dopo un anno di terapia un significativo incremento della BMD a livello della colonna (+5.3%) rispetto ad un calo del 2% nel gruppo placebo in un gruppo di 106 maschi affetti da neoplasia prostatica in blocco ormonale [63, 64]. L'effetto preventivo sulla perdita di BMD è stato esplorato anche con dosi inferiori di zoledronato (4mg all'anno). I pazienti erano in blocco androgenico in media da un anno. Tutti i pazienti studiati avevano una BMD superiore a -2.5 T score. La massa ossea aumentava rispetto al basale nel gruppo trattato con una significativa differenza rispetto al placebo pari al +7.1% a livello della colonna e del 2.6% a livello del femore [65]. L'effetto sulla BMD era sovrapponibile a quello ottenuto con la dose 4mg ogni 3 mesi.

I dati nel complesso indicano la possibilità di intervenire utilizzando gli aminobisfosfonati per prevenire la perdita e recuperare almeno in parte la BMD persa, anche dopo che il blocco ormonale sia già stato iniziato.

Non c'è attualmente evidenza per definire quale sia il miglior bisfosfonato da utilizzare anche se alendronato (70 m /settimana), risedronato (35 mg/settimana) e ac zoledronico (4m ev /anno) sono i più studiati. Alendronato e risedronato, con le limitazioni espresse dalla nota AIFA 79, sono rimborsabile per la terapia dell'osteoporosi maschile (tab. 3 e 4). Nessun bisfosfonato attualmente in Italia ha la rimborsabilità per la prevenzione dell'osteoporosi.

Si sottolinea che non vi è attualmente l'indicazione specifica per l'osteoporosi indotta da blocco ormonale nei pazienti con carcinoma della prostata.

LIVELLO DI EVIDENZA: I; GRADO DI RACCOMANDAZIONE : B

5. Sinossi delle raccomandazioni

1. Il marcato ipoestrogenismo in donne con carcinoma della mammella indotto dalla soppressione ovarica in premenopausa e dalla terapia adiuvante ormonale in postmenopausa e in

maschi con carcinoma della prostata secondario dalla terapia ormonale, induce una importante accelerazione della perdita di massa ossea ed aumenta il rischio fratturativo

LIVELLO DI EVIDENZA: I. GRADO DI RACCOMANDAZIONE : A

2. Le donne con menopausa precoce indotta da trattamento per carcinoma della mammella (chemioterapia/soppressione ovarica) e le donne in postmenopausa in trattamento adiuvante con inibitori dell'aromatasi ed i maschi in blocco androgenico per carcinoma della prostata vanno indagati circa il loro profilo di rischio fratturativo in base non solo ai valori di BMD, ma all'età, se in menopausa precoce o in postmenopausa ed alla presenza di altri fattori di rischio. Viene proposto, in linea con recenti linee guida nazionali ed internazionali, un algoritmo più conservativo di quanto proposto dall'ASCO nel 2003.

LIVELLO DI EVIDENZA: VI. GRADO DI RACCOMANDAZIONE : B

3. Non sono necessarie raccomandazioni o procedure diverse da quelle indicate per la popolazione sana per le donne con carcinoma della mammella ma che mantengono una adeguata funzione ovarica, dopo il trattamento per la neoplasia e le donne in postmenopausa oltre i 45 anni che non richiedono terapia ormonale o che stanno facendo solo tamoxifene

LIVELLO DI EVIDENZA : I. Raccomandazione: A

4. Gli aminobifosfonati rappresentano la categoria di farmaci di prima scelta nella gestione della *bone health* della donna con carcinoma della mammella e nel maschio con carcinoma della prostata, sia per il rationale ed il meccanismo d'azione sia per le evidenze scientifiche relative all'efficacia.

LIVELLO DI EVIDENZA: I. GRADO DI RACCOMANDAZIONE : A

5. L'uso dei bifosfonati per la terapia dell'osteoporosi (ovvero la riduzione del rischio di nuove fratture) è una condizione di assoluta priorità e prescinde dalla BMD. L'efficacia antifratturativa di alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato (5m/anno) è ampiamente documentata in molte forme di osteoporosi ed in varie classi di rischio. Non vi sono studi specifici nelle donne con carcinoma della mammella e nei maschi con carcinoma della prostata. Tuttavia l'efficacia antifratturativa è ampiamente documentata per alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato (5m/anno) per la femmina ed alendronato e risedronato per il maschio in molte forme di osteoporosi ed in varie classi di rischio. Nessun bifosfonato presenta oggi l'indicazione per questa specifica situazione e sono necessari studi ad hoc, tuttavia non vi sono ragioni biologiche per considerare questa condizione diversa dall'osteoporosi postmenopausale.

LIVELLO DI EVIDENZA: VI. GRADO DI RACCOMANDAZIONE : B

6. L'Utilizzo dei bifosfonati si è dimostrato efficace nella prevenzione della perdita di massa ossea nella donna con carcinoma della mammella. Lo zoledronato (4mg ogni 6 mesi) rappresenta il bifosfonato con evidenze più forti di prevenire soprattutto se utilizzato all'inizio della terapia con inibitori dell'aromatasi o della soppressione ovarica la prima scelta. Vi sono dati suggestivi di efficacia nella prevenzione anche per risedronato ed ibandronato. Nel maschio con carcinoma della prostata il risedronato ma soprattutto l'acido zoledronico (4mg/anno) si sono dimostrati efficaci nel prevenire ed aumentare la BMD in corso di blocco androgenico. **Nessun bifosfonato presenta oggi l'indicazione per questa specifica situazione**, tuttavia non vi sono ragioni biologiche per considerare questa condizione diversa dall'osteoporosi postmenopausale, per la quale sono indicati

LIVELLO DI EVIDENZA: I. GRADO DI RACCOMANDAZIONE : A

7. La durata della terapia con bifosfonati non è definita. Nella terapia dell'osteoporosi postmenopausale il rischio fratturativo si riduce significativamente entro il primo anno di terapia e persiste fintanto che il farmaco viene assunto. Alla sospensione del bifosfonato la protezione persiste per un tempo piuttosto lungo.

Si consiglia pertanto di mantenere la terapia fintanto che viene assunta la terapia adiuvante. Successivamente si potrà sospendere, se ad una rivalutazione del profilo di rischio non ci fossero altri fattori di rischio

LIVELLO DI EVIDENZA: VI. GRADO DI RACCOMANDAZIONE : B

TABELLA 1. PROCEDURE AMBULATORIALI PER LA VALUTAZIONE DI UN PAZIENTE CON SOSPETTA OSTEOPOROSI *

Procedure di I livello (Routine) anamnesi (fattori di rischio, farmaci)
<ul style="list-style-type: none"> • esame obiettivo (misurare l'altezza) • esami bioumorali: calcio, albumina, ALP, VES, profilo proteico • radiografia laterale della colonna dorsale e lombare (per identificazione semiquantitativa delle fratture vertebrali) • DXA (lombare e femorale) o eventualmente QUS
Procedure II livello
Marker turnover osseo
profilo ormonale (dosaggio vit D, PTH, TSH, calcieo scraione urinaria)
MXA (valutazione DXA delle fratture morfometriche)
* Linee Guida SIOMMMS, modificata da (2)

TABELLA 2A. RISCHIO ASSOLUTO A 10 ANNI (%) IN RAPERTO AD ETÀ E BMD T-SCORE*

Età (anni)	T-score (collo femore)									
	1	0.5	0	-0.5	-1	-1.5	-2	-2.5	-3	-4
<i>Rischio a 10 anni di ogni tipo di frattura osteoporotica (%)</i>										
45	1.8	2.3	2.8	3.5	4.3	5.4	6.6	8.1	10	15
50	2.4	3	3.8	4.7	5.9	7.4	9.2	11.3	14.1	21.3
55	2.6	3.3	4.1	5.3	6.7	8.5	10.7	13.4	16.8	26
60	3.2	4.1	5.1	6.5	8.2	10.4	13	16.2	20.2	30.6
65	4	5	6.3	8	10	12.6	15.6	19.3	23.9	35.5
70	4.3	5.5	7.1	9	11.5	14.6	18.3	22.8	28.4	42.3
75	4.2	5.4	7	9.1	11.8	15.2	19.4	24.5	30.8	46.2
80	4.6	6	7.7	9.9	12.7	16.2	20.5	25.6	31.8	46.4
85	4.5	5.8	7.4	9.4	12	15.3	19.1	23.8	29.4	42.7

* modificata da (7)

TABELLA 2B. PERCENTUALE DI RISCHIO DI FRATTURA OSTEOPOROTICA IN BASE AL NUMERO DI FATTORI DI RISCHIO (FR) E BMD. I NUMERI IN PARENTESI RAPPRESENTANO IL RANGE

Numero di FR	BMD T-score				
	-4.0	-3.0	-2.0	-1.0 0	
0	23	12	7.7	5.5	4.6
1	32 (29-37)	18 (15-21)	11 (8-14)	8.0 (5-11)	6.8 (4-9)
2	44 (38-54)	25 (19-34)	16 (10-24)	12 (7-18)	9.8 (5-16)
3	58 (48-68)	35 (25-49)	23 (14-36)	16 (9-28)	14 (7-25)
4	71 (59-78)	46 (35-59)	31 (22-44)	22 (14-35)	19 (11-31)

* modificata da (2)

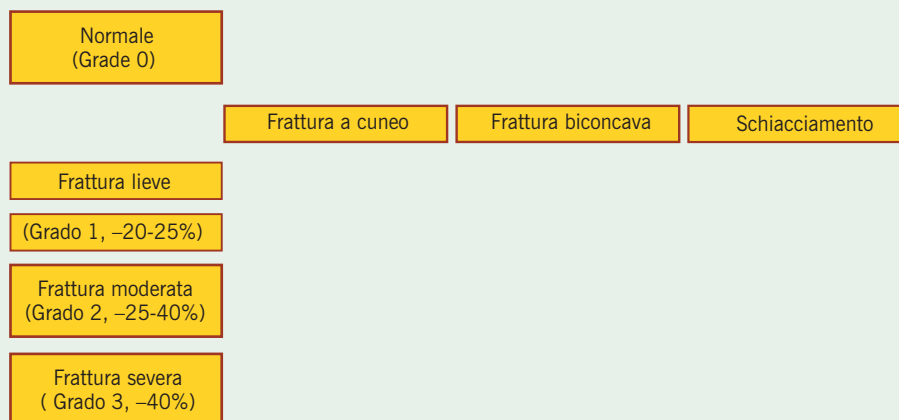
TABELLA 3. SCHEMA RIASSUNTIVO DEI BIFOSFONATI, LORO SCHEMA POSOLOGICO ED INDICAZIONI IN ITALIA

BP os	Schema posologico	Indicazioni	Rimborsabilità	
			Terapia	Prevenzione
alendronato	70 mg/settimana	OP, OM, OC	nota 79	no
risedronato	35 mg/settimana	OP, OM, OC	nota 79	no
	75 mg/2cp mese	OP, OM, OC	nota 79	no
ibandronato	150 mg/mese	OP	nota 79	no
BP IV				
ibandronato	3 mg/3 mesi	OP	fascia H	
zoledronato	5 mg/un anno	OP	fascia H	

OP osteoporosi postmenopausale, **OM** osteoporosi maschile, **OC** osteoporosi cortisonica

TABELLA 4. LA NOTA AIFA N 79 INDICA LE CONDIZIONI NELLE QUALI I BIFOSFONATI PER L'OSTEOPOROSI SONO RIMBORSATI DAL SSN. LA RIMBORSABILITÀ NON COINCIDE NECESSARIAMENTE CON LA PRESCRIVIBILITÀ

1. soggetti con fratture pregresse di vertebra e di femore da osteoporosi
2. soggetti sopra i 50 anni in previsione di un trattamento con cortisone (> 5mgPN Eq) > 3 mesi
3. soggetti di età > 50 anni con T-score femorale <-4
4. soggetti di età > 50 anni con T-score femorale <-3 + 1 fattore di rischio aggiuntivo:
 - familiarità per frattura vertebrali
 - terapia cortisonica cronica
 - frattura di radio
 - Artrite reumatoide o connettiviti
 - menopausa prima dei 45 anni

VALUTAZIONE MORFOMETRICA SEMIQUANTITATIVA DELLE FRATTURE VERTEBRALI**Figura 1.** Genant HK. *Whu CY J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-1148.

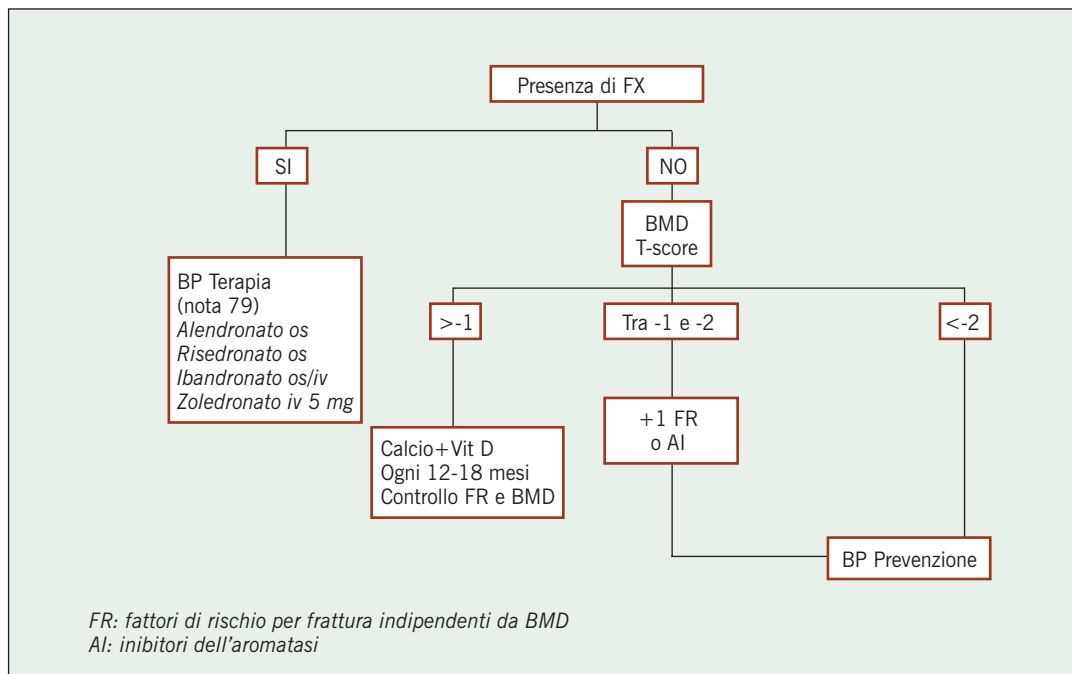


Figura 2. Algoritmo decisionale nelle donne con carcinoma della mammella e menopausa precoce (<45 anni) in seguito a soppressione ovarica/chemioterapia

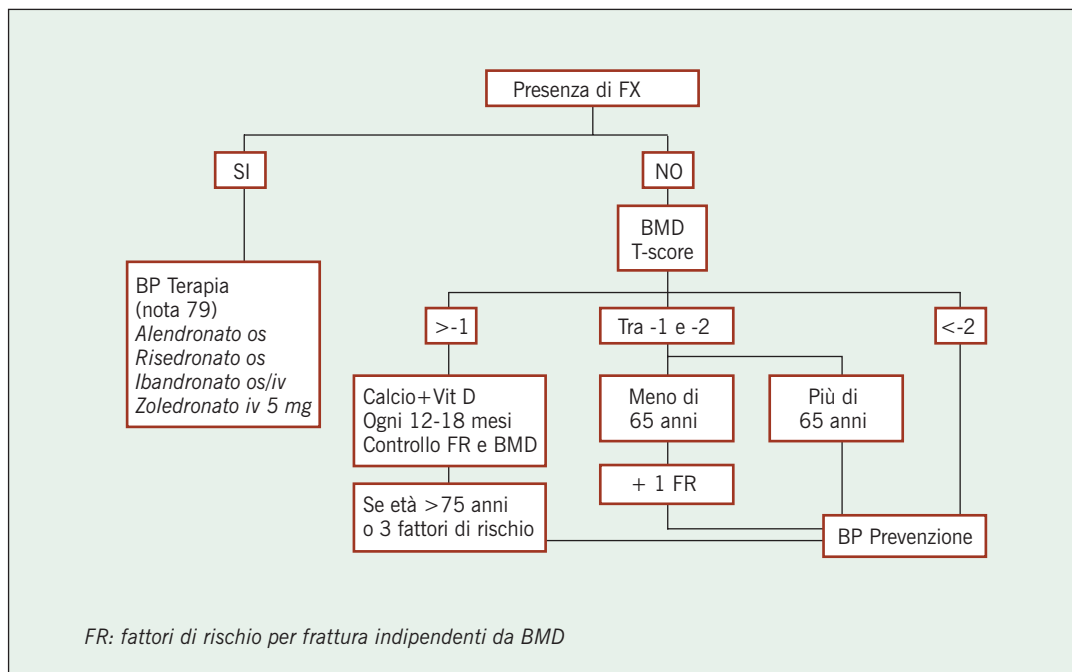


Figura 3. Algoritmo decisionale nelle donne in postmenopausa con carcinoma della mammella e trattamento con inibitori dell'aromatasi

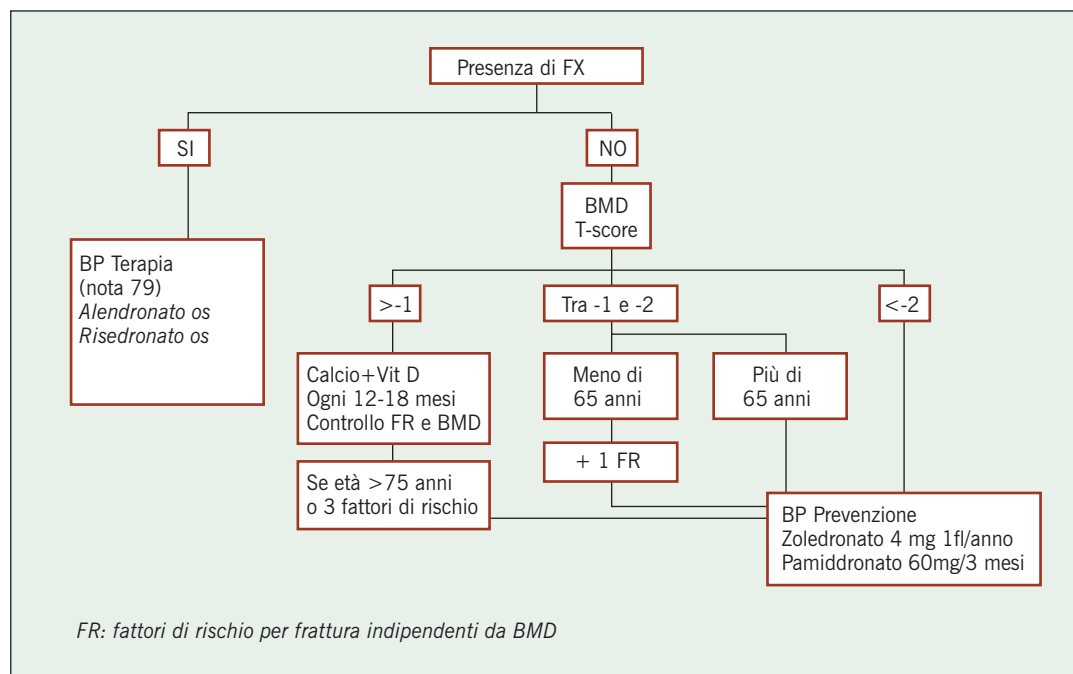


Figura 4. Proposta di algoritmo decisionale per la terapia e la prevenzione dell'osteoporosi in maschi in blocco androgenico per cr prostata

BIBLIOGRAFIA

- Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Statement. 2000; 17: 1-45.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008 ;19(4):399-428
- Lindsay R, Silvermann SL, Cooper C et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320-3.
- Melton III LJ. Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population. *J Miner Res* 2003; 18: 1139-41.
- ISCD Official Position UPDATE 2007. www.ISCD.org
- Siris ES, Chen YT, Abbott TA et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological interventions to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1108-1112.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12: 989-995.
- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005 Jun;16(6):581-9..
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008 ;19(4):385-97)
- Lindsay R, Christiansen C, Einhorn TA et al. Consensus development statement: who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int* 1997; 7: 1-6.
- Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E et al. Independent predictors of all osteoporosis related fractures in healthy postmenopausal women : the OFELY study. *Bone* 2003; 32: 78-85.
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al. A meta analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375-382.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta analysis. *Bone* 2004; 35: 1029-1037
- Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Smoking and fracture risk: a meta analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 155-162.
- Chen Z, Maricic M, Bassford TL. Et al Fracture risk among breast cancer survivors . *Arch Intern Med* 2005; 165:552-558)

16. Hirbe A, Morgan EA Skeletal Complication of Breast Cancer Therapies . *clin canc Res* 2006; 12 (20 suppl): 6309-6314).
17. Abbas S, Linseisen J, Slanger T, et al 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer—results of a large case-control study.*Carcinogenesis*. 2008 Jan;29(1):93-9.)
18. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62.
19. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-2757.
20. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 60-62.
21. Perez EA, Josse RG, Pritchard KL et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen : a comparison study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3629-3635.
22. The ATAC Trialist Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-months analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53.2.
23. Reid DM, Doughty J, Eastell R et al Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Review*. Doi .11016/j.ctrv.2008.03.007
24. Hadji. P, Body JJ, Aapro MS et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol*. doi 10.1093/annonc/mdn164
25. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSCG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol*. 2008 Sep;9(9):840-9.
26. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, Jin L, Warsi GM, Ericson SG, Perez EA. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer*. 2009 May;9(2):77-85.
27. Body JJ, Bergmann P, Boonen S et al. Management of cancer treatment induced bone loss in early breast and prostate cancer- a consensus paper of the Belgian Bone Club.. *Osteoporos Int* .doi 10.1007/s00198-007-0439-4
28. Brown JP, Fortier M, Frame H, Lalonde A, Papaioannou A, Senikas V, Yuen CK. Canadian consensus conference on osteoporosis, 2006 update.*J Obstet Gynaecol Can*. 2006 Feb;28(2 Suppl 1):S95-S112.
29. Russel RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25: 97-106
30. Coleman R, Body JJ, Gralow JR et al Bone loss in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors and associated treatment strategies *Cancer Treat Rev* 2008 doi: 10.1016/j.ctrv.2008.03.005
31. Miller PD. Non vertebral fracture risk reduction with oral bisphosphonates: challenges with interpreting clinical trial data. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 107-19
32. Adami S. Bisphosphonate anti-fracture efficacy. *Bone* 2007; 41: S8-S15
33. Cranney A, Turwell P, Zytaruk N et al For the Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Metanalyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:540-551
34. Eastell R, Van Poznak CH, Hannon RA et al. The SABRE (study of anastrozole with the bisphosphonate risendronate) study :12 months analysis *J Bone Mine res* 2007; 22:S113)
35. Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky B et al, Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, dupoble blind, placebo controlled clinical trail *J Clin Oncol* 2008; 26: 1-9
36. Lester JE, Gutcher SA, Ellis Sp et al Effect of montly oral ibandronate on anstrazolo-induced bone loss during adjuvant treatment for breast cancer: one -year results from the ARIBON study *J Clin Oncol* 2007; 25 :16s)
37. (Yamada K, Khoo N, Rndoh K et al The role of bisphosphonates and bone helath issue in japanese breast cancer patients: efficacy of alendronate with aromatasse inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24:590 s)
38. Solomon DH, Avorn J, Katz JN Compliance with osteoporosis medication. *Arch Int Med* 165: 2414-2419).
39. Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1185-1194.
40. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.
41. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al.Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2927-38.
42. Moul JW Contemporary hormonal management of advanced prostate cancer.*Oncology* 1998; 12:499-505
43. Siddiqui NA, Shetty KR, Duthie EH. Osteoëorosis in older men: discvering when and how to treat it. *Geriatrics* 199; 54 :20-2)
44. Hussain SA, Weston R, Stephenson RN et al Immediate dual energy Xray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation *BJU* 2003; 92:690-4)
45. Diamond TH , Higano CS, Smith MR Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies *Cancer* 100:892-899
46. Ahn J, Peters U, Albanes D, et al. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team.Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study.*J Natl Cancer Inst*.

- 2008 Jun 4;100(11):796-804.
47. Leder BZ, Smith MR, Fallon MA, Lee ML, Finkelstein JS. Effects of gonadal steroid suppression on skeletal sensitivity to parathyroid hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 ;86:511-6
 48. Hatano T, Oishi Y, Furuta A, et al Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int*. 2000;86:449-52
 49. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol*. 2001 Nov;166:1724-8
 50. Lopez A, Pena M, Heranadez R et al. Fracture risk in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Osteoporos Int* 2005. 16:707-711).
 51. Jalava T, Sarna S, Pylkkanene L, et al Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1254-60
 52. Hasselius R, Karlsson MK, Nilsson BE, European Vertebral Osteoporosis Study. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2003 14:61-68
 53. Oefelin MG, Ricchiuti V, Conrad W et al. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer *J Urol* 2002; 168:1005-1007).
 54. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*. 2008 ;29:441-64
 55. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Screening for osteoporosis in men: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008 May 6;148:680-4.
 56. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
 57. Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2 year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5252-5255.
 58. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int*. 2006 26:427-3
 59. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2008 Feb 5;148(3):197-213
 60. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DI et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial *Ann Int Med* 2007; 146:416-24
 61. Ishizaka K, Machida T, Kobayashi S, et al Preventive effect of risedronate on bone loss in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Urol*. 2007 Dec;14(12):1071-5.
 62. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AI et al pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer *N Engl J Med* 2001; 345: 948-955
 63. Smith MR, Eastham J, Gleason DM et al Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non metastatic prostate cancer *J Urol* 2003; 169: 2008-20012
 64. Ryan CW, Huo D, Demers L et al Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer *J Urol* 2006; 176: 972-978.
 65. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H et al Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1038-1042

3. I bifosfonati e la safety Carla Ripamonti

Questa classe di farmaci ha un caratteristico profilo di tossicità prevedibile e generalmente gestibile. La frequenza di eventi avversi nel caso di a. zoledronico si basa principalmente su dati estrapolati dagli studi di fase III in cui sono stati registrati più frequentemente casi di sindrome simil-influenzale (9%) accompagnata da febbre (7.2%), dolore osseo (9.1%), astenia (4.1%) e rigidità (2.9%). Casi occasionali di artralgia e mialgia sono stati riportati nel 3% dei casi. La riduzione dell'escrezione renale di calcio si è spesso tradotta in diminuiti livelli ematici di fosfati che si manifesta in modo asintomatico nel 20% dei pazienti trattati senza richiedere trattamenti specifici. Analogamente, casi di ipocalcemia asintomatica sono stati osservati nel 3% dei pazienti. Reazioni di tipo gastrointestinale, quali nausea (5.6%) e vomito (2.8%) possono manifestarsi, così come reazioni al sito di iniezione, che consistono in gonfiore, arrossamento e dolore nell'1% dei casi. La somministrazione di acido zoledronico si accompagna ad anoressia nell'1.5% dei casi. A questo, si accompagnano casi di insufficienza renale registrati nel 2.3% dei pazienti e di anemia (5.2% vs 4.2% nei bracci placebo). Durante gli studi di fase III non sono stati osservati aumenti cumulativi di Eventi Avversi (EA) di alcun tipo in seguito a trattamenti a lungo ter-

mine (per più di 2 anni) con a. zoledronico (Rosen KS 2003; Rosen LS 2004; Saad F 2004). Risultati analoghi sono stati recentemente confermati dal gruppo di Dincer (Dincer et al. 2008) in uno studio in cui è stata valutato il profilo di sicurezza di a. zoledronico in pazienti con metastasi ossee trattati per più di 24 mesi. Anche in questo studio, non sono stati osservati sindromi nefrotossiche o proteinuria, né diminuzioni significative della clearance della creatinina. Inoltre, non sono state evidenziate alterazioni significative di tipo ematologico o epatico. Nel caso del **pamidronato** le reazioni avverse sono solitamente modeste e transitorie. Le reazioni più comuni sono di ipocalcemia sintomatica e febbre generalmente entro 48 ore dall'infusione. Questa si accompagna a sintomi simil-influenzali, talvolta accompagnati da malessere, brividi, fatica e vampate. Sono state occasionalmente osservate reazioni in sede di infusione, quali dolore, arrossamento, gonfiore, indurimento, flebite o tromboflebite. A livello dell'apparato muscolo-scheletrico si manifestano invece dolori ossei transitori, artralgia, mialgia, dolori generalizzati. Nausea e vomito si manifestano solo occasionalmente così come il mal di testa e linfocitopenie. Per quanto riguarda la variazioni dei parametri biochimici, invece, sono frequenti ipocalcemia, ipofosfatemia e occasionale l'ipomagnesemia. Per quanto riguarda l'**ibandronato iniettabile** i dati sul profilo di sicurezza estrapolati dal principale studio di fase III (n=152 pazienti trattati), riportano tra gli eventi avversi comuni (<1% e <10%) significativamente più frequenti nei pazienti trattati con il farmaco rispetto al placebo episodi di cefalea, vertigini, diarrea, dispepsia, vomito, dolori gastrointestinali, mal di gola, mialgia, astenia, sindromi simil-influenzale per lo più nei primi 3 giorni dall'infusione (Body JJ et al 2006; Bergstrom B et al. 2006). In conclusione, gli studi di fase III con acido zoledronico 4 mg e.v. ed ibandronato (6 mg e.v. e 50mg per os) confermano un buon profilo di sicurezza a 2 anni dall'inizio del trattamento. Sono invece pochi i dati esistenti in letteratura che si riferiscono a trattamenti a lungo termine, oltre i 2 anni (Guarneri et al. 2005).

A. Safety renale

Tra i pazienti con metastasi ossee trattati con 4 mg di a. zoledronico negli studi di fase III, l'incidenza di aumenti clinicamente rilevanti della creatininemia è molto bassa (Rosen 2003; Rosen 2004; Saad 2004, Khono 2005). Dosi di a. zoledronico superiori a 4 mg e tempi di infusione < 15 min sono stati valutati in studi clinici, ma tali condizioni non permettono di garantire la medesima sicurezza a livello renale della somministrazione di 4 mg in almeno 15 min. Pazienti con livelli basali di creatinina serica superiori a 30 mg/l sono stati esclusi dagli studi di fase III con a. zoledronico e pertanto ci sono pochi dati sulla sicurezza di tale farmaco nei pazienti con funzionalità renale grave (Rosen 2003; Rosen 2004; Saad 2004). Anche laddove siano stati osservati aumenti di creatinina, fra le pazienti con carcinoma mammario trattate con 4 mg/4 settimane per 2 anni non sono stati osservati incrementi di grado severo (Rosen 2003; Saad 2004). In questo contesto, la percentuale di pazienti con aumenti della creatinina serica ed i tempi di tale aumento sono risultati simili tra a. zoledronico e placebo (Rosen 2003; Rosen 2004; Saad 2004, khono 2005; Lipton A 2004). Nel carcinoma della prostata la percentuale totale dei pazienti in cui è stato osservato un aumento di creatinina serica è confrontabile tra gruppo di trattamento e di controllo, ad indicare un rischio comparabile di sviluppare alterazioni della funzionalità renale (Rosen 2003; Rosen 2004; Saad 2004, khono 2005; Saad F 2003). Nel tumore del polmone o altri tumori solidi trattati con a. zoledronico (4 mg fino a 21 mesi), l'1.8% dei pazienti ha sviluppato aumenti di creatinina di grado 3 or 4 (Rosen 2004). Tuttavia, la stessa percentuale di aumentati livelli di creatininemia è stata osservata anche nel placebo, anche se la percentuale di eventi clinicamente rilevanti era leggermente maggiore nel braccio di trattamento (Rosen 2003; Rosen 2004; Saad 2004, khono 2005), con un valore di rischio relativo di 1.587 (p = 0.228) (Rosen 2004). In aggiunta a questi dati, sono disponibili risultati retrospettivi per trattamenti con a. zoledronico che perdurano per più di 2 anni (ALI SM, 2001; GUARNERI V 2005). In uno di questi studi è stato riportato il profilo di sicurezza di a.zoledronico e pamidronato somministrati per un tempo medio di 3.6 anni in pazienti con mieloma multiplo o carcinoma mammario (n = 22). Non sono stati osservati particolari alterazioni dei valori di laboratorio, includendo composizione chimica, livelli di calcio e indici di funzionalità renale.

1.1 Raccomandazioni

- Gli effetti dei bifosfonati sulla funzione renale sono prevedibili e dipendono dalla dose e dalla

velocità di infusione (Conte et al 2004). Alle dosi raccomandate (4 mg in 100 ml da infondere in almeno 15 min), aumenti clinicamente significativi dei livelli di creatinina sono non comuni. Tuttavia, è bene monitorare la funzionalità renale durante il trattamento von BP per via endovenosa **(Livello evidenza II; forza raccomandazione A)**

- Nei pazienti con funzionalità renale compromessa si consiglia di iniziare il trattamento con adeguate riduzioni della dose, calcolate in modo da garantire un'esposizione al farmaco pari a quella dei pazienti con clearance della creatinina pari a 75 mg/l [ZOMETA®: prescribing information]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA (2005). Nel caso sia necessario interrompere il trattamento a causa di insufficienza renale severa il trattamento può essere ripreso quando i livelli di creatinemia rientrano entro una variazione di non più del 10% dei valori normali **(Livello evidenza II; forza raccomandazione A)**
- La somministrazione di BP per via endovenosa può anche comportare alterazioni del bilancio elettrolitico, come ipocalcemia (< 70 mg/l) e ipomagnesemia (< 0.9 mEq/l) (TANVETYANON T et al. 2006). La comparsa di tali effetti può avvenire in qualsiasi momento a partire da pochi giorni dalla prima infusione fino ad anche diversi mesi dopo somministrazioni ripetute. Pertanto, è necessario monitorare i pazienti per segni e sintomi di sbilancio degli elettroliti (ZOMETA®: Zoledronic acid injection concentrate for intravenous infusion [prescribing information]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA (2005). **(Livello evidenza II; forza raccomandazione A)**
- Per quanto riguarda l'**ibandronato**, negli studi di fase III, non sono state rilevate differenze in termini di tossicità renale tra questo BP (somministrato in infusioni da 60 minuti) ed il placebo. L'assenza di tossicità renale nel caso della formulazione di ibandronato iniettabile comporta che, a differenza dell'a. zoledronico, la dose consigliata di 6 mg non necessita di riduzioni per pazienti con funzionalità renale ridotta. (Diel IJ, 2007). Nondimeno, in accordo con la valutazione clinica del singolo paziente, si raccomanda che la funzionalità renale ed i livelli serici di calcio, fosfato e magnesio siano controllati nei pazienti trattati con ibandronato per e.v. (da scheda tecnica Bondronat, Roche) **(Livello evidenza II; forza raccomandazione A)**. Per quanto riguarda l'ibandronato orale, non sono necessari aggiustamenti della dose nel caso di insufficienza renale lieve o moderata (clearance creatinina >30 ml/min). Nel caso di creatinemia inferiore, la dose raccomandata è di 50 mg una volta a settimana. **(Livello evidenza II; forza raccomandazione A)**

B. ONJ: raccomandazioni in termini di diagnosi, comportamento nei riguardi dei BPs, prevenzione e trattamento dell'ONJ

L'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è stata descritta per la prima volta in pazienti trattati per patologie oncologiche con terapie sistemiche comprendenti i BP nel 2003 ed è caratterizzata dalla comparsa di osso esposto nella cavità orale. La mandibola e, meno frequentemente, la mascella sono i siti di elezione per la comparsa di tali lesioni; infatti, non ci sono al momento segnalazioni di altri segmenti ossei coinvolti in fenomeni di osteonecrosi in pazienti che assumono BP. Le ragioni di questa peculiare distribuzione topografica e dei meccanismi biologici alla base di questo fenomeno sono tuttora sconosciuti. (Ruggiero S et al., 2005). Si può tuttavia ipotizzare che il coinvolgimento esclusivo dell'osso mandibolare e mascellare sia riconducibile alle caratteristiche fisiologiche di queste ossa e alla frequenza di patologie orali e di interventi conseguenti. Il coinvolgimento dei BP si ritiene invece riconducibile al loro effetto di inibizione del rimodellamento osseo e dell'angiogenesi, con probabile contributo aggravante da parte degli agenti infettivi (Assouline-Dayana Y et al. 2002). La frequenza di ONJ è stata stimata in varie popolazioni di pazienti oncologici. Un'analisi retrospettiva eseguita dall' MD Anderson su 3994 pazienti trattati con terapie anti-tumorali, ha stimato una frequenza complessiva pari allo 0.73% (Hoff A et al. 2008). Nelle pazienti con carcinoma mammario la frequenza stimata è dell' 1.2% e nei malati di mieloma multiplo del 2.4%. In tale studio non sono stati individuati casi di ONJ in pazienti con tumori del polmone, del rene o della prostata. Allo stato attuale, il calcolo della frequenza di ONJ è ancora difficoltoso e controverso, con dati derivati per lo più da analisi retrospettive su campioni selezionati. Misure più valide della frequenza di ONJ nei pazienti oncologici trattati con BP deriveranno da studi prospettici a lungo termine che sono attualmente in corso. Anche per quanto riguarda i fattori di rischio, non esiste ancora un quadro completo. In

particolare sono stati correlati con lo sviluppo di ONJ radioterapia di tumori della testa e del collo (osteoradionecrosi), malattia periodontale, chirurgie dell'osso mascellare, la presenza di regioni edentule e di protesi, in particolare quando non congrue e traumatizzanti (Ruggiero et al. 2006). Tra i fattori di rischio, viene considerato anche il trattamento per via sistemica soprattutto se prolungato con BP (Adamo V et al. 2008, Ripamonti 2008). Tuttavia, la concomitante chirurgia dento-alveolare e patologie del cavo orale rappresentano i principali fattori di rischio. Chirurgie orali (implantologie e chirurgie periapicali) aumentano il rischio di ONJ di ben sette volte, così come concomitanti squilibri della salute orale (es. flogosi dentali e ascessi dentali / periodontali). Inoltre, l'ONJ compare più di frequente in zone in cui una sottile mucosa ricopre prominenze ossee, come tori e creste miloiodi. Ulteriori fattori di rischio per l'insorgenza di ONJ nei pazienti oncologici sembrano essere rappresentati dalla malattia neoplastica stessa, dalla chemioterapia, dalle terapie concomitanti con corticosteroidi e da infezioni loco-regionali o sistemiche (Assouline-Dayana Y et al. 2002). Esistono infine rischi legati all'istologia tumorale, all'età e alla razza. Infatti, il mieloma multiplo è più spesso associato ad ONJ rispetto agli altri tumori solidi (Durie BGM et al. 2005). Questo potrebbe essere correlato al trattamento concomitante con agenti anti-angiogenici (talidomide e corticosteroidi), anche se il coinvolgimento di questi composti va ancora confermato. E' stato anche riportato un aumentato del rischio con l'aumentare dell'età, con un incremento del 9% ad ogni decade di età. Ulteriori studi sono infine necessari per confermare il ruolo di altri fattori per cui si sono raccolte evidenze preliminari di coinvolgimento, quali corticosteroidi, chemioterapici, diabete, scarsa igiene orale, disturbi vascolari, abuso di alcol, tabagismo, malnutrizione ed obesità (Ruggiero S et al. 2006).

2.1 Diagnosi

(Livello di evidenza V) (vale per tutti gli statements)

Allo stato attuale delle conoscenze, per la diagnosi di ONJ si fa riferimento alla pubblicazione di Weitzman (2006), in cui mediante un approccio a due stadi, si considerano:

- 1) *caratteristiche cliniche*: osso esposto nell'area maxillofaciale che si manifesta spontaneamente o in concomitanza con interventi chirurgici nel cavo orale, senza evidenza di riparo della mucosa.
- 2) *diagnosi sull'evidenza*: mancata evidenza di riparo della mucosa dopo 6 settimane di valutazioni e trattamenti dentari adeguati e in assenza di evidenze di malattia metastatica alla mandibola o di osteoradionecrosi.

L'ONJ può rimanere asintomatica per settimane o addirittura mesi ed è generalmente identificata unicamente da un punto di vista clinico, in termini di comparsa di osso esposto nel cavo orale. Tali lesioni diventano sintomatiche in presenza di infezioni secondarie o nel caso di trauma ai tessuti molli adiacenti o opposti causate dalla superficie irregolare dell'osso esposto. Segni e sintomi dell'ONJ comprendono gonfiore e infiammazione dei tessuti molli, perdita di denti precedentemente stabili, presenza di sostanza purulenta ed osso esposto nel sito di precedenti interventi di chirurgia orale. Dolore localizzato e difficoltà a nutrirsi e a parlare sono i sintomi più comuni, eventualmente accompagnati da disestesia nel caso siano coinvolti anche dei nervi (Ruggiero S et al. 2006). La progressione dell'ONJ risulta in esposizioni estese dell'osso, desquamazione, sequestro dell'osso, osteomielite acuta e fratture patologiche. Nel caso di sospetta diagnosi di ONJ, sono necessari esami ortopantomografici per escludere altre cause (cisti, denti inclusi o lesioni metastatiche). Segni radiografici caratteristici riguardano la presenza di lesioni osteolitiche consistenti con la perdita ossea. Tuttavia, bisogna tener conto che le alterazioni allo stato iniziale spesso non sono rilevabili radiologicamente (Ruggiero S et al. 2006). Biopsie sono consigliate solo per escludere lesioni metastatiche; il beneficio di una biopsia confermata, infatti, non prevale sul rischio di causare ulteriore danno all'osso esacerbando il quadro di ONJ. In tal caso, è bene effettuare delle colture microbiche (aerobiche ed anaerobiche) per identificare i patogeni che sono potenziali cause di infezioni secondarie. Va sottolineato che infezioni da *Actinomyces* sono spesso presenti (Ruggiero S et al. 2006).

2.2 Stadiazione

(Livello di evidenza V)

Sono attualmente in uso due criteri di stadiazione dell'ONJ, uno basato sulla severità dei sintomi e l'altro sulle dimensioni delle lesioni (Weitzman, 2006):

GRADO	SEVERITÀ SINTOMI
1	Asintomatico
2	Lieve
3	Moderato
4	Severo

GRADO	DIMENSIONI (DIAMETRO)
1 A	Singola lesione <0.5 cm
1B	Lesioni multiple, la maggiore <0.5 cm
2 A	Singola lesione 0.5-0.99 cm
2B	Multiple lesioni, la maggiore 0.5-0.99 cm
3 A	Singola lesione 1-2 cm
3B	Multiple lesioni, la maggiore 1-2 cm
4 A	Singola lesione >2 cm
4B	Multiple lesioni, la maggiore >2cm

2.3 Trattamento

(Livello di evidenza V; Forza di raccomandazione C) (vale per tutti gli statements)

Allo stato attuale non esiste un unico approccio terapeutico che possa definirsi risolutivo per il trattamento dell'ONJ. Pertanto, un consulto tra chirurgo maxillofaciale, oncologo e dentista è fortemente consigliato, poiché la stretta combinazione delle cure dentarie ed oncologiche è critica per ottenere una cura ottimale dell'ONJ e della patologia neoplastica di base.

Al momento in generale si interviene soprattutto con terapie di supporto, volte al controllo del dolore e al contenimento delle infezioni concomitanti e del progredire della malattia, con un approccio il più possibile conservativo (Ruggiero S et al. 2006). Questo comprende trattamento di supporto con antibiotici (possibilmente dopo isolamento dei patogeni), sciacqui orali, controllo del dolore e courettage meccanico limitato eseguito da odontoiatri professionisti (Weitzman R et al. 2006) e sotto trattamento antibiotico, riservando interventi chirurgici più aggressivi alla minoranza di pazienti sintomatici con qualità della vita pesantemente compromessa. Per quanto riguarda gli antibiotici la penicillina risulta essere un farmaco molto utilizzato insieme all'azitromicina, da combinarsi eventualmente con il metronidazolo nei pazienti con infezioni refrattarie. Nei pazienti allergici alla penicillina si può ricorrere ad un chinolone come antibiotico di seconda linea (Ruggiero S et al. 2006). I pazienti devono essere controllati ogni 3 mesi o più di frequente nel caso di peggioramento dei sintomi (Ruggiero S et al. 2006).

Non sono al momento disponibili dati prospettici che indichino se la sospensione di trattamento con BP al momento della diagnosi di ONJ conclamata sia di beneficio. Infatti, a causa dell'incorporazione dei BP nella matrice ossea, la sospensione dei BP potrebbe non risultare in alcun beneficio. Pertanto, un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici andrebbe discussa con un approccio multidisciplinare fra oncologi, odontoiatri e chirurghi maxillofacciali e condivisa con il paziente.

2.4 Prevenzione

(Livello di evidenza III; Forza di raccomandazione A)

La difficoltà nel curare l'ONJ rendono la sua prevenzione un obiettivo primario. Infatti, risultati ottenuti in recenti studi prospettici che sottolineano l'importanza di interventi odontoiatrici preventivi prima di iniziare il trattamento con acido zoledronico sono molto incoraggianti (Vormola R et al. 2007). L'impatto della prevenzione nel ridurre l'incidenza di ONJ nei pazienti oncologici trattati con BP, è stata recentemente dimostrata in uno studio in cui è stato confrontato il numero di casi di ONJ osservati retrospettivamente in un gruppo di pazienti (n=812) trattati con BP dal 1999 al 2007 senza aver adottato particolari cure preventive in termini di esame e bonifica del cavo orale, e quelli registrati prospetticamente in un gruppo di pazienti (n=154) arruolati dal 2005 e sottoposti a cure odontoiatriche preventive (Ripamonti C et al. 2009). In questo setting, l'incidenza di ONJ osservata nel gruppo che non è stato sottoposto a misure di prevenzione corrisponde a 27/812 casi (3,3%). Nei pazienti in cui sono state adottate adeguate misure preventive, invece, l'incidenza si è ridotta ad 1/154 (0,6%), il che corrisponde ad una riduzione del rischio di sviluppare ONJ del 75%. Questi dati dimostrano per la prima volta come sia necessario che i pazienti candidati a terapia con BP eseguano una visita odontoiatrica di routine prima di iniziare la terapia. Nel caso l'odontoiatra individui la necessità di procedure dentoalveolari di vario tipo, è bene che queste vengano intraprese e risolte prima di iniziare il trattamento con BP, provvedendo all'estrazione dei denti malati ritenuti non recuperabili. Nel caso di protesi dentarie, queste vanno esaminate accuratamente per controllarne il potenziale lesivo sui tessuti molli, in modo da ripararle se necessario. Inoltre, è indispensabile una pulizia anche profonda del cavo orale. Tutti questi interventi devono essere accompagnati da terapia antibiotica.

2.5 Interventi odontoiatrici in corso di terapia con aminobisfosfonati per via endovenosa

(Livello di evidenza V; Forza di raccomandazione C) (vale per tutti gli statements)

Nel caso si rendano necessari interventi curativi e di ripristino dell'igiene orale, si suggerisce di intraprendere interventi conservativi, adottando le più recenti tecniche meno invasive. Laddove siano necessarie estrazioni si suggerisce, se possibile, di sostituirle con terapie endodontiche. Potrebbe rendersi necessario eseguire l'amputazione della corona seguita da terapia endodontica per evitare l'estrazione ed il potenziale sviluppo di ONJ. Chirurgie elettive della mandibola, compresi gli impianti dentali, andrebbero evitate. In ogni caso, qualsiasi tipo di intervento va accompagnato da terapia antibiotica. Nel caso di interventi non invasivi non è necessario interrompere il trattamento con BP, mentre si consiglia di sospenderlo nel caso di interventi chirurgici fino alla guarigione delle ferite (Weitzman et al. 2006). Tuttavia, data la lunga emivita dei BP, tale raccomandazione non è condivisa dalla totalità degli odontoiatri che si occupano specificamente di prevenzione dell'ONJ. La continuazione della terapia è da considerare anche in questo caso, se il rischio di contrarre eventi scheletrici è molto alto.

C. Eventi avversi rari

In questa classe di farmaci sono state riportate complicanze di tipo oculistico in pazienti trattati con BP per via endovenosa, soprattutto pamidronato, con un tasso di incidenza pari allo 0.05% (TANVETYANON T and 2006). La congiuntivite è la complicazione oculistica più frequente, seguita da uveiti, scleriti, episcleriti, edema della palpebra, infiammazione orbitale e paralisi del nervo craniale. Tipicamente, le complicazioni oculari si manifestano entro le 48h seguenti l'infusione del BP e solitamente dopo la prima o seconda somministrazione. La continuazione o sospensione del trattamento con BP dipende dalla precisa diagnosi dell'evento avverso oculistico; pertanto, è necessaria una valutazione oftalmologica (FRAUNFELDER FW, et al. 2003). Pazienti per cui è stata fatta diagnosi di congiuntivite ed episcleriti hanno una buona prognosi e pertanto possono continuare il trattamento con BP. Pazienti con uveiti o infiammazione orbitale potrebbero richiedere il ricovero e la sospensione del trattamento con BP affinché la complicanza si risolva. Pazienti con scleriti devono sospendere il trattamento con BP affinché si risolva l'infiammazione.

(Livello evidenza II; forza raccomandazione B)

Take home message: I bifosfonati sono farmaci ben tollerati e con effetti collaterali prevedibili, tra cui la sindrome similinfluenzale e l'ipocalcemia. La terapia con bifosfonati può modificare la funzione renale, pertanto è fondamentale monitorare la funzionalità renale prima e durante il trattamento. L'osteonecrosi della mandibola è una complicanza non frequente ma severa, che necessita di una integrazione multidisciplinare tra diversi specialisti (es. oncologi, dentisti, chirurghi maxillofacciali).

BIBLIOGRAFIA

1. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al, (2008) Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 19:420-32.
2. Aapro M, Adamo V et al. Current knowledge and future directions on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 May;62(2):148-52
3. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76
4. ALI SM, ESTEVA FJ, HORTOBAGYI G et al.: Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* (2001) 19(14):3434-3437.
5. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, et al: Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 32:94-124, 2002
6. AUGUSTSON BM, BEGUM G, DUNN JA et al.: Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 – Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J. Clin. Oncol.* (2005) 23(36):9219-9226.
7. Badros A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):945-52
8. BERENSON JR, HILLNER BE, KYLE RA et al.: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* (2002) 20(17):3719-3736.
9. Bergström B, Lichinitser M, Body JJ. Intravenous and oral ibandronate have better safety and tolerability profiles than zoledronic acid: evidence from comparative phase II/III trials. *Bone* 2006;38(suppl 1):S68.
10. Body JJ, Lichinitser M, Tjulandin S et al. Oral ibandronate and intravenous zoledronic acid in metastatic breast cancer patients: comparative bone turnover marker and safety data. *Bone* 2006;38(suppl 1):S69.
11. CHEN T, BERENSON J, VESCIO R et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases. *J. Clin. Pharmacol.* (2002) 42(11):1228-1236.
12. Chukwujindu J, Dolin P. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis: updated experience with ibandronate. Presented at the 31st European Society for Medical Oncology Congress; 2006 September 29 – October 3; Istanbul, Turkey
13. CONTE P, GUARNERI V: Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist* (2004)
14. Cryer B et al, Mayo Clin Proceedings, 2002; 77:1031-1043.
15. Diel IJ et al, Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol*. 2007 Nov-Dec;5(10):475-82.
16. Dimopoulos MA et al., Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica*. 2006 Jul;91(7):968-71.
17. Dincer M et al, Renal safety of zoledronic acid administration beyond 24 months in breast cancer patients with bone metastases. *Med Oncol*. 2008 Jan 15.
18. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102
19. DURNIAN JM, OLUJOHUNGBE A, KYLE G: Bilateral acute uveitis and conjunctivitis after zoledronic acid therapy. *Eye* (2005) 19(2):221-222.
20. EL SAGHIR NS, OTROCK ZK, BLEIK JH: Unilateral anterior uveitis complicating zoledronic acid therapy in breast cancer. *BMC Cancer* (2005) 5:156.
21. FRAUNFELDER FW, FRAUNFELDER FT: Bisphosphonates and ocular inflammation. *N. Engl. J. Med.* (2003) 348(12):1187-1188.
22. GAVRILOV V, YERMIAHU T, GORODISCHER R: Renal pathology and retinol status in multiple myeloma patients. *Kidney Int.* (2006) 69(1):173-177.
23. Glueck CJ, Freiberg R, Gruppo R, et al: Osteonecrosis: Etiology, Diagnosis and Treatment, Thrombophilia and hypofibrinolysis: Reversible pathogenetic etiologies of osteonecrosis in Urbaniak RJ Jones JP (eds.). Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1997, 105-110
24. GUARNERI V, DONATI S, NICOLINI M, GIOVANNELLI S, D'AMICO R, CONTE PF: Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years. *Oncologist* (2005) 10(10):842-848.
25. Hoff A et al., The Frequency and Risk Factors Associated with Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated with Intravenous Bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2008 Feb 5.
26. Jones LC, Mont MA, Le TB, et al: Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol* 30:783, 2003

27. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22(10):1479-91
28. KOHNO N, AOGI K, MINAMI H et al.: Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* (2005) 23(15):3314-3321.
29. LIPTON A, DEWAR R, CONTE P, ZHENG M: Long-term safety of zoledronic acid for the treatment of patients with breast cancer and bone metastases. 4th European Breast Cancer Conference. Hamburg, Germany (2004). Poster 296.
30. MIGLIORATI CA, SIEGEL MA, ELTING LS: Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol.* (2006) 7(6):508-514.
31. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol.* 2009 Jan;20(1):137-45.
32. Ripamonti C, Maniezzo M, Ghiringhelli R. Medical ozone oil suspension applications heal osteonecrosis of the jaws (ONJs) in patients treated with bisfosfonates (BPs). Preliminary results of a single institution protocol. SABC, 2008
33. ROSEN LS, GORDON D, KAMINSKI M et al.: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* (2003) 98(8):1735-1744.
34. ROSEN LS, GORDON D, TCHEKMEDIYAN NS et al.: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* (2004) 100(12):2613-2621.
35. RUGGIERO S et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer, *J of Oncol Practice*, 2006; 2:7-15.
36. SAAD F, GLEASON D, MURRAY R et al.: Zoledronic acid is well tolerated for up to 24 months and significantly reduces skeletal complications in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. American Urological Association Annual Meeting. Chicago, Illinois, USA (2003). Abstract 1472.
37. SAAD F, GLEASON DM, MURRAY R et al.: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone- refractory prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* (2004) 96(11):879-882.
38. Schwartz HC: Osteonecrosis of the jaws: A complication of cancer chemotherapy. *Head Neck Surg* 4:251-253, 1982
39. Smith MR. Zoledronic acid to prevent skeletal complications in cancer: corroborating the evidence. *Cancer Treat Rev* 2005;31(Suppl 3):19-25
40. TANVETYANON T, STIFF PJ: Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann. Oncol.* (2006) 17(6):897-907
41. Vormola R, Ortega C, Montemurro F, et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients with bone metastases treated with zoledronic acid: update on prevention [abstract D124]. *Ann Oncol* 2007;18(11)
42. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134:620-3
43. ZOMETA®: Zoledronic acid injection concentrate for intravenous infusion [prescribing information]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA (2005).

4. Il trattamento farmacologico del dolore da metastasi ossee Carla Ripamonti

Il dolore osseo da cancro è una manifestazione devastante del cancro metastatico ed è spesso uno dei sintomi più comuni riferiti dai pazienti [1]. Il carcinoma mammario e prostatico metastatici sono i principali contribuenti alla prevalenza del dolore osseo da cancro poiché le metastasi ossee sono presenti in oltre il 90% dei pazienti con queste patologie [2].

Il dolore da metastasi ossee è caratterizzato dalla presenza prevalente di dolore intenso durante il movimento anche di modesta entità come il tossire, il girarsi nel letto, il muovere gli arti. La presenza di allodinia meccanica in alcune sedi metastatiche è la percezione dolorosa di stimoli meccanici che non sono normalmente percepiti come dolorosi [3]. Il beneficio clinico delle terapie sintomatiche nei pazienti con cancro deve essere valutato sulla base di misure soggettive dei sintomi, della qualità di vita [4-7] e del performance status oltre al giudizio di efficacia fornito dal paziente. Esistono delle scale unidimensionali che misurano esclusivamente l'intensità del dolore (analogiche visive, numeriche, verbali) [6] (allegato 1) e scale multidimensionali che valutano anche altri aspetti della vita del paziente [es Edmonton Symptom Assessment System ESAS (allegato 2) [5], Brief Pain Inventory BPI (allegato 3)] [7].

4.1 Trattamento farmacologico analgesico

Non esistono in letteratura linee guida di trattamento farmacologico specifico nei pazienti con metastasi ossee. Quindi, per quanto riguarda il trattamento del dolore da cancro con farmaci analgesici ci riferiamo alle linee guida e raccomandazioni pratiche della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e alle linee guida dell'Associazione Europea di Cure Palliative (EAPC) [8]. Le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per il trattamento del dolore da cancro [9,10], suggeriscono un approccio sequenziale a tre scalini. La sequenza prevede il passaggio da farmaci per il dolore lieve (non oppioidi) a farmaci per il dolore lieve-moderato (oppioidi deboli) a farmaci per il dolore moderato-severo (oppioidi forti), in funzione della persistenza del dolore e della sua intensità. (tabella 1).

TABELLA 1. LINEE GUIDA OMS

3° GRADINO	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Oppioidi per il dolore moderato-severo (Morfina, metadone, fentanyl, buprenorfina, ossicodone, idromorfone) ± non-oppioidi/ adiuvanti </div>	
2° GRADINO	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Oppioidi per il dolore lieve-moderato (codeina, tramadolo, ossicodone + paracetamolo*) ± non-oppioidi/ adiuvanti </div>	
1° GRADINO	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Non oppioidi per il dolore lieve (paracetamolo, aspirina, FANS) ± adiuvanti </div>	
<p>* L'ossicodone, quando usato a basse dosi (5 mg) in associazione al paracetamolo (325 mg) può rientrare nel 2° gradino, a dosi superiori rientra nel 3° gradino. La tabella mostra la scala dell'OMS e i farmaci disponibili attualmente in Italia. Ad ogni gradino possono essere associati i farmaci adiuvanti.</p>	

I farmaci non-oppioidi, oppioidi e adiuvanti (cortisonici, antiepilettici, anestetici locali, antipressivi) sono somministrati singolarmente o in associazione secondo il tipo e l'intensità della sintomatologia dolorosa. Gli antinfiammatori sono raccomandati come primo scalino della scala analgesica dell'OMS o in associazione agli oppioidi per dolore di intensità più severa. Sono inoltre ritenuti particolarmente efficaci nel dolore da metastasi ossee per il loro effetto inibitorio sulla ciclo-ossigenasi e quindi sulla sintesi delle prostaglandine [11]. Una revisione sistematica eseguita nel 2001 ha esaminato 13 trials clinici randomizzati che confrontavano FANS o paracetamolo versus oppioidi minori (in particolare la codeina) da soli o associati nel dolore da cancro [12]. Questi studi non dimostrano una chiara differenza nell'efficacia dei farmaci del 1° e 2° gradino e non permettono di concludere sui benefici dell'aggiunta degli oppioidi minori (in particolare della codeina, soprattutto se sottodosata) rispetto al solo paracetamolo o ai FANS.

(Livello di evidenza I; Forza raccomandazione: A)

Gli oppioidi analgesici indicati per il trattamento del dolore da cancro di intensità lieve-moderata sono: codeina, tramadolo e destropropossifene. Nonostante la carenza di evidenze, lo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) conclude che il tramadolo non ha sostanziali vantaggi clinici rispetto ad altri oppioidi del 2° gradino [13]. **(Livello di evidenza VI; Forza raccomandazione: B)**. Uno studio pubblicato nel 2005 ha mostrato che il salto del 2° gradino si associa ad una riduzione delle giornate con dolore più intenso, ma con un'aumentata incidenza degli effetti collaterali [14]. **(Livello di evidenza III; Forza raccomandazione: C)**

I farmaci disponibili per il trattamento del dolore da moderato a severo sono: morfina, metadone, ossicodone, idromorfone, fentanyl, buprenorfina. Per l'utilizzo di tali farmaci si può fare riferimento alle raccomandazioni dell'EAPC (tabella 2). **(Livello di evidenza I; Forza raccomandazione: A)**

Secondo l'OMS e l'EAPC, una efficace terapia analgesica deve possedere i seguenti requisiti:

- Prevenire l'insorgenza del dolore; per questo motivo i farmaci non devono essere assunti al bisogno, ma a "orari regolari", tenuto conto della loro emivita plasmatica, biodisponibilità e durata d'azione. La somministrazione al bisogno deve essere riservata per trattare il dolore che sopraggiunge nonostante il paziente sia già in trattamento con farmaci somministrati ad intervalli prefissati (breakthroughpain).
- Essere di semplice somministrazione. Per questo motivo la somministrazione orale è ritenuta la migliore.
- Essere modificata con tempestività quando l'analgesico cessa di essere efficace.
- Essere personalizzata per quanto riguarda i dosaggi, le vie di somministrazione ed il tipo di farmaco utilizzato.

Un approccio farmacologico al dolore, basato prevalentemente sull'uso corretto degli oppioidi analgesici, consente di controllare il sintomo in circa il 90% dei casi [15].

(Livello di evidenza I; Forza raccomandazione: A)

■ TABELLA 2. LINEE GUIDA EAPC

RACCOMANDAZIONI EAPC (8)
- La morfina è l'oppioide di prima scelta per il dolore oncologico moderato-severo
- La via di somministrazione preferibile per la morfina è quella orale
- La via di somministrazione alternativa più valida per la morfina è quella sottocutanea
- Il rapporto morfina orale - morfina sottocutanea varia da 2:1 a 3:1
- L'infusione endovenosa di morfina è preferibile nei soggetti con cateteri venosi, con edema generalizzato, con disturbi della coagulazione, con circolazione periferica compromessa, con eritema post somministrazione sottocutanea
- Il rapporto morfina orale - morfina endovenosa varia da 2:1 a 3:1
- L'utilizzo di fentanyl transmucosale è efficace nel dolore acuto in pazienti stabilizzati con morfina orale o con altro oppioide
- L'ossicodone e l'idromorfone sono un'alternativa efficace alla morfina per os
- Il metadone è una alternativa efficace alla morfina per os, ma deve essere maneggiato con cura a causa delle variabilità farmacologiche interindividuali
- Il fentanyl transdermico è un'efficace alternativa alla morfina orale, ma andrebbe riservato ai pazienti in terapia con oppioidi a dose stabile
- La somministrazione spinale di oppioidi dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti che manifestano analgesia inadeguata nonostante l'uso ottimale di oppioidi sistemici

SINTESI E RACCOMANDAZIONI

	Il rapporto morfina orale/ morfina sottocutanea/endovenosa è 2:1 , 3:1	I-II
	L'utilizzo di fentanyl trans mucosale è efficace nel dolore acuto in pazienti stabilizzati con morfina orale o con altro oppioide	I-II N
	L'ossicodone ha la stessa efficacia della morfina per os	I-II
	Il metadone ha la stessa efficacia della morfina per os, ma presenta variabilità farmacologiche interindividuali	VI
	Il fentanyl transdermico ha la stessa efficacia della morfina orale ma richiede titolazione	III
	La somministrazione intratecale o peridurale è in grado di recuperare efficacia terapeutica nei pazienti che manifestano analgesia inadeguata nonostante l'uso ottimale di oppioidi sistemici	III
B	La morfina è l'oppioide di prima scelta per il dolore oncologico moderato-severo	
B	La via di somministrazione preferibile per la morfina è quella orale	
B	La via di somministrazione alternativa più valida per la morfina è quella sottocutanea	
B	L'infusione endovenosa di morfina è preferibile nei soggetti con cateteri venosi, con edema generalizzato, con disturbi della coagulazione, con circolazione periferica compromessa, con eritema post somministrazione sottocutanea	
B	ossicodone e metadone sono trattamenti alternativi appropriati alla morfina	
B	il fentanyl transdermico è un trattamento alternativo appropriato nei pazienti già in terapia con oppioidi a dose stabile	
B	il fentanyl trans mucosale può essere utilizzato nel dolore acuto incidente in pazienti stabilizzati con altro oppioide	
B	La somministrazione intratecale o peridurale di oppioidi dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti che manifestano analgesia inadeguata nonostante l'uso ottimale di oppioidi sistemici	
A	La terapia palliativa con acido zoledronico è un approccio terapeutico appropriato nei pazienti con dolore da metastasi ossee	
A	La terapia radiometabolica è un approccio terapeutico appropriato nei pazienti con dolore da metastasi ossee non in trattamento con farmaci antiproliferativi	
A	La radioterapia esterna è un approccio terapeutico appropriato nei pazienti con dolore da metastasi ossee	

Take home message: Non esistono linee guida specifiche riguardanti il dolore da metastasi ossee, pertanto vengono utilizzate le linee guida per la gestione del dolore neoplastico.

BIBLIOGRAFIA

1. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997; 69: 1-18
2. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80: 1588-94
3. Goblirsch MJ, Zwolak PP, Clohisy DR. Biology of bone cancer pain. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (20 Suppl): 6231s-6235s
4. Cleeland CS. The measurement of pain from metastatic bone disease: capturing the patient's experience. *Clin Cancer Research* 2006; 12 (20 Suppl): 6236s-6242s
5. Moro C et al Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS): Italian validation in two palliative care settings. *Supportive Care Cancer* 2006; 14: 30-7
6. Caraceni A et al. A validation study of the Italian version of the Brief Pain Inventory (Breve questionario per la valutazione del dolore). *Pain* 1996; 65: 87-92
7. Caraceni A et al A validation study of the Italian version of the Brief Pain Inventory (Breve Questionario per la Valutazione del Dolore). *Pain* 1996; 65: 87-92
8. Hanks GW et al Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations *Br J Cancer* 2001; 84(5): 587-93
9. World Health Organization Cancer pain relief Geneva 1986
10. World Health Organization Cancer pain relief, 2nd edition Geneva 1996
11. Mercadante S. Dolore osseo maligno In: Valutazione , diagnosi e trattamento del dolore da cancro Masson ed 2001; 115-20
12. Agency for Healthcare Research and Quality.Evidence Report Technology Assessment: n°35, 2001
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Control of pain in patients with cancer SIGN Publication N°44, 2000
14. Maltoni M. et al A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy *Support Care Cancer* 2005; 13: 888-94
15. Zech DF et al Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study *Pain* 1995; 63:65-76.

5. Sviluppo futuro dei bifosfonati

A. Bifosfonati e sopravvivenza Daniele Santini

1. Evidenze cliniche da analisi retrospettive di studi randomizzati di Fase III

La prima analisi retrospettiva preliminare sul tasso di sopravvivenza è stata effettuata in pazienti con mieloma multiplo (N=209) inclusi in uno studio prospettico di Fase III che confrontava l'effetto di acido zoledronico 4 mg (N=107) versus pamidronato 90 mg (N=102) [1]. In questa analisi i pazienti erano retrospettivamente stratificati in base alla presenza di livelli bassi (<146 U/L) o elevati (≥ 146 U/L) di fosfatasi alcalina ossea. Nei pazienti con elevata fosfatasi alcalina ossea, il trattamento con acido zoledronico aumentava significativamente la sopravvivenza rispetto al pamidronato (82% versus 55%; $P = 0.048$). Questa analisi quindi suggerisce che il trattamento con acido zoledronico è più efficace nei pazienti con elevata fosfatasi alcalina ossea, indice di malattia osteolitica più aggressiva e prognosi più severa [2]. A confermare un possibile impatto sulla sopravvivenza dell'acido zoledronico è stata condotta un'analisi retrospettiva su pazienti con metastasi ossee da tumore polmonare con elevati livelli basali di N-telopeptide urinario che erano stati inclusi in uno studio randomizzato di Fase III [3]. In questo studio, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere acido zoledronico 4 mg o placebo per 21 mesi totali. Tra i pazienti con livelli elevati di N-Telopeptide urinario (N=144), l'analisi retrospettiva ha mostrato che il tasso di rischio di morte era ridotto del 35% nei pazienti trattati con acido zoledronico rispetto al placebo ($P = 0.0244$). Il tasso di rischio di morte nei pazienti con fosfatasi alcalina e N-Telopeptide entrambi elevati (N=97) era significativamente ridotto del 46% nei pazienti che ricevevano acido zoledronico ($P = 0.0059$). Anche questo studio suggerisce che nei pazienti con elevati livelli di riassorbimento osseo e aumentato rischio di eventi scheletrici e morte, la somministrazione di acido zoledronico è in grado di ritardare la progressione delle lesioni ossee e di ridurre il rischio di morte [4]. Un'altra analisi retrospettiva ha valutato la riduzione del rischio di progressione di malattia in una sottopopolazione di pazienti con metastasi ossee da tumore mammario trattate con acido zoledronico versus pamidronato e stratificate in base al Brief Pain Inventory e in base al tempo della diagnosi iniziale di metastasi ossee. Questo studio ha dimostrato che le pazienti

che avevano sviluppato metastasi ossee entro 3 anni dalla diagnosi di tumore mammario e quelle con un Brief Pain Inventory >3.0 trattate con acido zoledronico avevano un rischio ridotto di progressione di malattia rispetto al pamidronato ($P=0.021$ e $P=0.009$ rispettivamente) [5]. Cook RJ et al. [6] hanno presentato all'ASCO 2008 la prima metanalisi della letteratura che ha incluso 1345 pazienti affetti da tumori solidi diversi metastatici a livello osseo inclusi in 3 studi di fase III randomizzati. La metanalisi ha evidenziato chiaramente come l'acido zoledronico sia in grado di aumentare in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza rispetto al placebo nel sottogruppo di pazienti con elevati livelli basale pretrattamento di NTX, cioè proprio in quei pazienti, che per l'elevato turnover osseo, presentano un maggiore rischio di SRE. Inoltre, Lipton e colleghi hanno condotto un'analisi retrospettiva di 3 studi clinici randomizzati di Fase III per valutare se la riduzione dei livelli di N-Telopeptide urinario dopo acido zoledronico corrispondeva a una diminuito rischio di eventi scheletrici e morte. In questo studio sono stati misurati i livelli di N-Telopeptide urinario basali e quelli dopo 3 mesi di trattamento di pazienti con metastasi ossee da tumore mammario ($N = 379$), da tumore della prostata ormono-resistente ($n = 314$) o da tumore del polmone o altri tumori solidi ($n = 204$) che avevano ricevuto acido zoledronico per 24 mesi totali. Considerando tutti i pazienti, la normalizzazione dell' N-Telopeptide Urinario è risultata correlata con un rischio ridotto di morte e di un primo evento scheletrico rispetto a coloro il cui N-Telopeptide non si normalizzava. Infatti, nel sottogruppo con normalizzazione dell'N-Telopeptide, il rischio di morte era ridotto del 48% nei pazienti con tumore mammario ($P = 0.017$), del 59% nei pazienti con tumore prostatico ($P < 0.001$) e del 57% nei pazienti con altri tumori solidi ($P = 0.0116$). [7]. La Tabella 3 mostra i risultati delle analisi retrospettive di studi prospettici di Fase III sull'efficacia della somministrazione dei bifosfonati in pazienti oncologici in termini di sopravvivenza.

2. Prime evidenze cliniche da studi prospettici

Uno studio aperto prospettico randomizzato di Mystakidou e colleghi ha valutato l'effetto dell'acido zoledronico sulla prevenzione di metastasi ossee in pazienti con tumori solidi senza metastasi ossee al tempo della randomizzazione. Quaranta pazienti sono stati randomizzati a ricevere acido zoledronico (4 mg ogni 28 giorni) o nessun trattamento. La percentuale di pazienti liberi da metastasi ossee a 12 mesi è stata del 60% nel braccio che aveva ricevuto acido zoledronico e del 10% nel gruppo di controllo ($p < 0.0005$), mentre le percentuali a 18 mesi sono state rispettivamente del 20% e del 5% rispettivamente ($p = 0.0002$) [8]. Questo studio preliminare appare molto promettente, sebbene siano stati inclusi solo pochi pazienti con differenti patologie. In un'analisi esplorativa di uno studio prospettico, Saad e colleghi hanno dimostrato per la prima volta che la somministrazione di acido zoledronico, confrontato con il placebo, è in grado di determinare un incremento non statisticamente significativo della sopravvivenza in pazienti con metastasi ossee da tumore della prostata (18.2 mesi versus 15.6 mesi, rispettivamente) [9]. I limiti di questi dati derivano dalla natura esplorativa di questa analisi e dalla mancanza di un disegno statistico con scopo di valutare la sopravvivenza dei pazienti. In un altro studio, Lipton e colleghi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di acido zoledronico in pazienti con metastasi ossee da tumore renale. Settantaquattro pazienti sono stati randomizzati a ricevere acido zoledronico o placebo in concomitanza con la terapia anti-neoplastica ogni 3 settimane per 9 mesi. Il tempo mediano di progressione delle lesioni ossee è risultato significativamente più lungo nei pazienti trattati con acido zoledronico ($P = 0.014$). In questo studio si sono ottenuti risultati interessanti anche per quanto riguarda la sopravvivenza mediana, infatti la somministrazione di acido zoledronico ha dimostrato aumentare la sopravvivenza mediana di 131 giorni rispetto al placebo (11.5 versus 7.2 mesi; $p = 0,104$) [10]. L'assenza di significatività di tale valore è probabilmente dovuta al piccolo numero di pazienti valutati e alla mancanza di un disegno statistico con scopo di valutare la sopravvivenza. All'ASCO del 2008, M. S. Zaghoul et al. [11] hanno riportato i risultati di uno studio clinico randomizzato in pazienti affetti da neoplasia vescicale con metastasi ossee di confronto tra acido zoledronico e placebo. Tra gli obiettivi primari è stata considerata la sopravvivenza a 1 anno. L'acido zoledronico ha dimostrato di incrementare in maniera significativa la sopravvivenza a 1 anno rispetto al placebo (30% verso 5%) ($P=0.02$). Recentemente, Aviles e colleghi hanno condotto uno studio clinico specificamente disegnato allo scopo di valutare la sopravvivenza in pazienti con mieloma

multiplo non precedentemente trattati. In tale studio novantaquattro pazienti sono stati randomizzati a ricevere un programma convenzionale di chemioterapia più acido zoledronico (4 mg ogni 28 giorni) (n= 48) oppure solo il medesimo trattamento convenzionale (gruppo di controllo) (n= 46). La sopravvivenza libera da eventi scheletrici, dopo un follow-up mediano di 49.6 mesi, è risultata essere dell'80% nel gruppo di pazienti che avevano ricevuto acido zoledronico e del 52% nel gruppo di controllo (p < 0.01). La sopravvivenza globale a 5 anni è risultata essere dell'80% nel gruppo di pazienti che avevano ricevuto acido zoledronico e del 46% nel gruppo di controllo (p < 0.01) [12]. Ulteriori studi prospettici specificatamente disegnati per la valutazione dell'impatto dei bifosfonati sulla sopravvivenza sono necessari per la creazione di chiare linee guida che possano essere utilizzate da tutti i clinici.

Attualmente sulla base della disamina della letteratura l'utilizzazione dei bifosfonati allo scopo di aumentare la sopravvivenza mediana nei pazienti affetti da tumori solidi in fase metastatica **non è raccomandato**, anche se sono sempre più numerose le evidenze derivanti da analisi retrospettive di studi prospettici e da analisi preliminari di studi prospettici che suggeriscono una probabile futura influenza dei bifosfonati ed, in particolare dell'acido zoledronico, sulla sopravvivenza dei pazienti. (Livello di evidenza III; forza raccomandazione: C). Probabilmente l'incremento della sopravvivenza riscontrato nei pazienti metastatici trattati con acido zoledronico è in parte mediato dalla riduzione significativa degli eventi scheletrici.

3. Prime evidenze del ruolo dei bifosfonati nel ridurre il rischio di ripresa di malattia: studi clinici randomizzati nel setting adiuvante

Il ruolo dei bifosfonati come terapia adiuvante nella prevenzione delle metastasi ossee è ancora in fase di studio, infatti sono in corso diversi studi prospettici per valutarne l'efficacia. Inizialmente sono stati effettuati diversi trials clinici che hanno valutato il ruolo del clodronato. Specificatamente, Diel IJ e colleghi hanno randomizzato 302 pazienti con neoplasia mammaria e cellule tumorali nel midollo osseo a ricevere clodronato (1600 mg/die per 2 anni) o nessun trattamento. Tale studio ha dimostrato che il clodronato è in grado di ridurre l'incidenza e il numero di metastasi ossee e viscerali nelle donne con tumore mammario ad alto rischio di ripresa di malattia [13]. Anche Powles e colleghi hanno dimostrato l'efficacia del clodronato (1,600 mg/die) nella prevenzione delle metastasi ossee in pazienti con storia di neoplasia mammaria [14]. Al contrario, Saarto e colleghi hanno dimostrato che il clodronato non ha effetto sulla sopravvivenza globale [15]. Jaschke A e colleghi hanno anche dimostrato una riduzione significativa dell'incidenza di metastasi ossee in pazienti con storia di tumore mammario e micrometastasi a livello del midollo osseo trattate con clodronato versus placebo dopo 3 anni di follow-up [16]. Recentemente, una meta-analisi effettuata in pazienti con storia di tumore mammario non ha evidenziato nessun beneficio significativo sulla sopravvivenza nelle pazienti che ricevevano terapia orale con clodronato [17]. In pazienti con neoplasia prostatica non metastatica, Mason e colleghi hanno dimostrato che la somministrazione di clodronato versus placebo non aumenta la sopravvivenza libera da metastasi ossee e la sopravvivenza globale, perciò non è in grado di modificare la storia naturale dei pazienti con neoplasia prostatica [18]. Specificatamente, studi prospettici sono stati disegnati e sono in corso con lo scopo di valutare il ruolo di acido zoledronico e di altri bifosfonati come terapia adiuvante in diversi tumori. Lo studio "AZURE" (Acido Zoledronico per la Prevenzione delle metastasi ossee nel tumore mammario) è stato disegnato per pazienti con neoplasia mammaria (Stadio I-III). 3360 pazienti sono state reclutate, l'obiettivo primario è la sopravvivenza libera da malattia e gli obiettivi secondari sono il tempo alla comparsa di metastasi ossee e a distanza, il tempo alla comparsa di eventi scheletrici e la sopravvivenza globale. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere la chemioterapia sistemica standard +/- acido zoledronico. La prima analisi riguardante la sicurezza dei farmaci ha dimostrato che la combinazione è ben tollerata, senza differenze statisticamente significative nel profilo o nella severità degli effetti collaterali tra i gruppi [19]. La prima analisi ad interim riguardante l'efficacia è prevista nel 2010. Per quanto riguarda i pazienti con tumore prostatico, lo studio EAU-ZEUS è stato disegnato per valutare se la precoce somministrazione di acido zoledronico in pazienti ad alto rischio (Gleason Score > 8 e/o presenza di linfonodi positivi e/o PSA>20 alla diagnosi) è in grado di prevenire o ritardare la comparsa di

metastasi ossee. 1420 pazienti sono stati reclutati. Gli obiettivi sono: tempo alla comparsa di metastasi ossee, tempo di raddoppiamento del PSA, studi sui marcatori di riassorbimento osseo. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere acido zoledronico ogni 3 mesi per 48 mesi totali o nessun trattamento (gruppo di controllo). Anche lo studio RADAR ha incluso pazienti con tumore prostatico ad alto rischio (pT2b - 4 o pT2a con Gleason score ≥ 7 e PSA ≥ 10). Questo trial è stato disegnato per valutare se la terapia antiandrogenetica in associazione a radioterapia per 18 mesi è superiore a 6 mesi di terapia antiandrogenetica prima e durante la radioterapia e se la terapia con acido zoledronico per 18 mesi è efficace nella prevenzione della massa ossea indotta dalla terapia antiandrogenetica e delle metastasi ossee. Il reclutamento è iniziato nel 2004 e dovrebbe includere 1000 pazienti. Lo studio 2419 è stato disegnato per valutare l'efficacia dell'acido zoledronico nella prevenzione e nel ritardo alla comparsa di metastasi ossee in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule. I pazienti riceveranno acido zoledronico (4 mg ogni 4 settimane) versus un gruppo di controllo (no acido zoledronico) associato a Calcio (500 mg/die) e Vitamina D (400-500 UI) in entrambi i gruppi. Recentemente, Winter et al. [20] hanno presentato i dati preliminari della sottopopolazione di pazienti inclusa nello studio AZURE che hanno ricevuto il trattamento in un setting neoadiuvante. 205 pazienti erano stati randomizzati a ricevere la sola chemioterapia oppure la medesima chemioterapia più l'acido zoledronico. L'aggiunta dell'acido zoledronico ha determinato una riduzione significativa rispetto alla sola chemioterapia del tumor burden al momento della chirurgia ($p=0.002$) e un incremento della percentuale di risposte complete patologiche (5.8% and 10.9%, $p=0.033$). Diversi studi di fase III sono stati disegnati allo scopo di valutare l'efficacia dei bifosfonati nella prevenzione della perdita di tessuto osseo indotta da trattamenti antineoplastici (ormonoterapia e/o chemioterapia). Tra questi, gli studi E/Z/ZO-FAST, oltre a valutare la BMD dei pazienti in terapia con inibitori dell'aromatasi, prevedevano, tra gli obiettivi secondari, la il confronto della sopravvivenza libera da malattia tra pazienti trattati o no con acido zoledronico. L'analisi dello ZO-FAST con un follow up di 36 mesi presentata al SABC del 2008 da Eidtmann H et al. [21] ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa del numero delle ricadute di malattia (22 eventi verso 37 eventi $p=0.0423$) e un incremento significativo della sopravvivenza libera da malattia ($p=0.0336$) nel gruppo trattato con il bifosfonato sin dall'inizio.

I risultati di questi studi e di altri simili in corso sull'impatto dei bifosfonati nel setting adiuvante saranno di grande interesse per stabilirne il ruolo in sottogruppi specifici di pazienti. ABCSG-12 è un trial prospettico randomizzato che valuta l'efficacia dell'utilizzo di acido zoledronico adiuvante in donne con tumore mammario endocrino-responsivo che ricevono goserelin + tamoxifene/anastrozolo. Il reclutamento di 1801 pazienti è terminato nel 2006 e la sopravvivenza libera da eventi è l'obiettivo primario. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere: tamoxifene, tamoxifene + acido zoledronico, anastrozolo o anastrozolo + acido zoledronico. I risultati in termini di sopravvivenza, con un follow up mediano di 5 anni, sono stati presentati quest'anno in sessione plenaria da M. Gnant all'ASCO [22]. A tale riguardo l'aggiunta dell'acido zoledronico alla terapia ormonale ha dimostrato di prolungare in maniera statisticamente significativa la disease free serviva (DFS) e la relapse free serviva (RFS) delle pazienti rispetto alla sola terapia ormonale. In particolare, la riduzione degli eventi di ripresa di malattia è stata riscontrata sia a livello scheletrico che a livello extrascheletrico. Infine, l'aggiunta del bifosfonato ha prodotto anche un trend di incremento della sopravvivenza.

Attualmente sulla base della disamina della letteratura l'utilizzazione dei bifosfonati allo scopo di aumentare la sopravvivenza libera da malattia nel setting adiuvante nel tumore prostatico e nel tumore polmonare **non può essere raccomandata**, rimanendo in attesa dei risultati degli studi in corso.

L'utilizzazione dell'acido zoledronico allo scopo di aumentare la sopravvivenza libera da malattia nel setting adiuvante nelle pazienti con tumore mammario **non può essere ancora raccomandata** sulla base di un solo studio di fase III positivo. Il livello di evidenza e la forza di raccomandazione potrebbero, in un prossimo futuro, essere modificati sulla base dei risultati degli altri studi di fase III attualmente ongoing che verranno presentati nei prossimi mesi. Livello di evidenza II ed una forza di raccomandazione C.

Take home message: Evidenze cliniche da analisi retrospettive di studi randomizzati di Fase III e analisi preliminari di studi prospettici hanno dimostrato che l'utilizzo di bifosfonati in pazienti con metastasi ossee è in grado di aumentare la sopravvivenza, soprattutto nei pazienti che presentino una normalizzazione dei marcatori di riassorbimento osseo durante la terapia e nei pazienti che presentino all'inizio della terapia livelli elevati di NTX urinario e/o CTX sierico. Studi clinici randomizzati stanno inoltre evidenziando un probabile ruolo dei bifosfonati nel ridurre il rischio di ripresa di malattia nel setting adiuvante. Ad oggi non c'è evidenza scientifica sufficiente per indicare il loro utilizzo allo scopo di aumentare la sopravvivenza nel setting metastatico o nel setting adiuvante.

BIBLIOGRAFIA

1. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al.: Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer*, 2001; 91(7):1191-200.
2. Dimopoulos M, Berenson J, Shirina N and Chen YM.: Survival in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid: Stratification by baseline bone alkaline phosphatase levels. *Proc. Am. Soc Clin Oncol* 2006. (Abstr 750).
3. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al.: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*, 2003;21(16):3150-7.
4. Matczak E, Hirsh V, Lipton A, et al.: Effects of zoledronic acid on survival in patients with lung cancer and high baseline N-telopeptide (NTX) levels: Stratified by baseline bone alkaline phosphatase (BALP). *Proc. Am. Soc Clin Oncol*, 2006; (Abstr 7228).
5. Lipton A, Cook R, Major P, et al. Survival in breast cancer patients with bone metastases and reductions in markers of bone resorption during zoledronic acid treatment. *Breast Canc Reas Treat*, 2006; abstract no: 508
6. R. J. Cook, V. Hirsh, P. P. Major et al. Meta-analysis of effects of zoledronic acid (ZOL) on survival in metastatic bone disease (MBD): Survival in patients with high bone turnover. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 20562)
7. Lipton A, Cook R, Saad F, et al. : Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer*. 2008 May 5. [Epub ahead of print]
8. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E et al.: Randomized, open label, prospective study on the effect of zoledronic acid on the prevention of bone metastases in patients with recurrent solid tumors that did not present with bone metastases at baseline. *Med Oncol*, 2005; 22:195–201.
9. Saad F. Benefits of zoledronic acid in the treatment of prostate cancer: Survival and antitumor effects. *Proc. Am. Soc Clin Oncol*, 2007; (Abstr 283).
10. Lipton A, Zheng M, Seaman J.: Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*, 2003; 98:962–969.
11. M. S. Zaghoul, R. Boutrus, H. El-Hosieny, Y. A-Kader, I. El-Attar, M. Nazmy. A controlled prospective randomized placebo-controlled trial of Zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer patients. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5033).
12. Avil A, Nambo MJ, Neri N, et al.: Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma. *Med Oncol* , 2007; 24(2):227-30.
13. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al.: Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med*, 1998; 339:357-63.
14. Powles T, McCroskey E, Paterson A.: Oral bisphosphonates as adjuvant therapy for operable breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2006;12:6301s-304s.
15. Saarto T, Vehmanen L, Blomqvist C, Elomaa I. 10-year follow-up of the efficacy of clodronate on bone mineral density (BMD) in early stage breast cancer. *Proc. Am. Soc Clin Oncol*, 2006; 24, Suppl 18 (Abstr 676).
16. Jaschke A, Bastert G, Solomayer EF, et al.: Adjuvant clodronate treatment improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to bone marrow longtime follow-up. *Proc. Am. Soc Clin Oncol*, 2004; 22:529.
17. Ha TC, Li H.: Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. *Br J Cancer*, 2007; 6:1796-801.
18. Mason MD, Sydes MR, Glaholm J, et al.: Oral sodium clodronate for nonmetastatic prostate cancer—results of a randomized double-blind placebo-controlled trial: Medical Research Council PR04 (ISRCTN61384873). *J Natl Cancer Inst*, 2007; 99(10):765-76.
19. Coleman R, Thorpe H, Cameron D, et al.: Zoledronic acid is well tolerated and can be safely administered with adjuvant chemotherapy first safety data from the AZURE trial (BIG01/04) [poster]. Presented at: 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX; December 14-7, 2006 (Abstr 2080).
20. Winter MC, Thorpe HC, Burkinshaw R, The addition of zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy may influence pathological response-exploratory evidence for direct anti-tumor activity in breast cancer. *SABC 2008*. Abstract:5101.

21. Eidtmann H, Bundred NJ, DeBoer R, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36 months follow-up of ZOFAS. SABC 2008. Abstract:44
22. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2009 Feb 12;360(7):679-91.

B. Il ruolo dei bifosfonati nel paziente anziano e/o con comorbidità

Carla Ripamonti

I pazienti anziani hanno più frequenti comorbidità a livello di funzionalità renale, sistema cardiovascolare, funzioni metaboliche e cognitive. Mentre non esistono evidenze di peggioramento delle comorbidità associate al trattamento con BP, l'unica relazione accertata è con la funzionalità renale. Questo è il motivo per cui nelle raccomandazioni si mette in particolare evidenza questo aspetto.

RACCOMANDAZIONI

- I BP sono raccomandati anche nei pazienti anziani con metastasi ossee per prevenire gli eventi scheletrici. Questa tipologia di pazienti merita particolare considerazione, a causa dell'uso di terapie concomitanti per curare il declino fisico generalizzato e le spesso numerose comorbidità (**Livello di evidenza VI; Forza di raccomandazione B**)
- L'a. zoledronico, l'ibandronato ed il pamidronato possono contribuire efficacemente a ridurre il dolore osseo in questa tipologia di pazienti (**Livello di evidenza VI; Forza di raccomandazione B**)
- Molti pazienti anziani presentano funzionalità renale ridotta o insufficiente (clearance creatinina <60 mL/min) e potrebbero essere a maggior rischio di tossicità renale. Inoltre, potrebbero presentare insufficienza renale correlata alla patologia neoplastica di base (specialmente in caso di mieloma multiplo) (H. Goldschmidt, 2000). Infine, terapie concomitanti per il trattamento del tumore, quali la chemioterapia, l'assunzione di FANS a scopo analgesico, o con anti-ipertensivi, anti-diabetici e ipocolesterolemizzanti, hanno potenziali effetti nefrotossici (W.P. Patterson, 1992).

Quindi, in questi pazienti è necessario uno stretto monitoraggio della funzionalità renale (Body JJ et al, 2007) nonché il controllo e l'ottimizzazione dello stato di idratazione (**Livello di evidenza VI; Forza di raccomandazione B**)

- Nel caso di metastasi da carcinoma mammario, se il paziente con forti dolori non riesce a muoversi facilmente, è più pratico intraprendere il trattamento a domicilio con un BP orale (ad es. ibandronato o clodronato) in associazione con farmaci analgesici, per poi passare ad una formulazione iniettabile in ospedale non appena il recupero della mobilità lo consente o se la compliance verso la formulazione orale è dubbia (**Livello di evidenza VI; Forza di raccomandazione B**). Negli altri tipi di malattia, l'unico bifosfonato con indicazione è l'a. zoledronico (**Livello di evidenza VI; Forza di raccomandazione B**)
- Relativamente al rischio di ONJ nei pazienti anziani si deve considerare anche quello derivante dalla maggiore suscettibilità a sviluppare patologie del cavo orale. Inoltre, in aggiunta alle raccomandazioni che valgono per tutti i pazienti, è necessario verificare se ci siano aree di mucosa danneggiata dall'uso di protesi dentarie (**Livello di evidenza VI; Forza di raccomandazione B**)
- Nei pazienti anziani, la più frequente presenza di effetti collaterali del tratto gastrointestinale e la difficoltà a deglutire le capsule o le tavolette di grosse dimensioni più volte al giorno contribuiscono a limitare la compliance dei pazienti verso il clodronato orale (**Livello di evidenza VI; Forza di raccomandazione B**).

Livello di evidenza II ed una forza di raccomandazione C.

Take home message: C'è indicazione all'utilizzo dei bifosfonati nel paziente anziano, anche se bisogna porre particolare attenzione alle comorbidità del paziente e agli effetti collaterali relativi a tali farmaci, soprattutto a livello renale.

BIBLIOGRAFIA

1. Aredia® (pamidronate). SmPC. Novartis Pharmaceuticals UK. 4 January 2005
2. S. Atula, T. Powles and A. Paterson et al., Extended safety profile of oral clodronate after long-term use in primary breast cancer patients, *Drug Safety* 26 (2003), pp. 661–671
3. J.R. Berenson, A. Lichtenstein and L. Porter et al., Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group, *N Engl J Med* 334 (1996), pp. 488–493
4. Bergström B, Lichinitser M, Body JJ. Intravenous and oral ibandronate have better safety and tolerability profiles than zoledronic acid: Evidence from comparative phase II/III trials. *Bone* 2006;38(suppl 1):68a–69a.
5. Body JJ. Safety and tolerability of bisphosphonates in the elderly: objective data. Presented at the 6th Meeting of ISGO/SIOG, Geneva; 2005.
6. Body JJ, Lichinitser M, Tjulandin S et al. Oral ibandronate and intravenous zoledronic acid in metastatic breast cancer patients: Comparative bone turnover marker and safety data. *Bone* 2006;38(suppl 1):69a
7. J.J. Body, Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments, *Support Care Cancer* 14 (2006) (5), pp. 408–418
8. Bondronat® 50 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. Roche. June 2005.
9. E.V. McCloskey, I.C. MacLennan, M.T. Drayson, C. Chapman, J. Dunn and J.A. Kanis, A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults, *Br J Haematol* 100 (1998), pp. 317–325. H. Goldschmidt, H. Lannert, J. Bommer and A.D. Ho, Multiple myeloma and renal failure, *Nephrol Dial Transplant* 15 (2000), pp. 301–304.
10. E.V. McCloskey, J.A. Dunn, J.A. Kanis, I.C.M. MacLennan and M.T. Drayson, Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma, *Br J Haematol* 113 (2001), pp. 1035–1043
11. Coleman R, Purohit OP, Black C et al. (1999), Double-blind, randomised, placebo-controlled dose finding study of oral ibandronate in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 10:311-316.
12. G.N. Hortobagyi, R.L. Theriault and A. Lipton et al., Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group, *J Clin Oncol* 16 (1998), pp. 2038–2044.
13. S.P. Jagdev, P. Purohit, S. Heatley, C. Herling and R.E. Coleman, Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease, *Ann Oncol* 12 (2001), pp. 1433–1438
14. K.B. Johnson, P. Gable, E.M. Kaime, G. Luiken, T. Castillos and J. Hu, Significant deterioration in renal function with the new bisphosphonate, zoledronic acid, *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 (2003), p. 738 [Abstract 2968].
15. R. Lahtinen, M. Laakso, I. Palva, P. Virkkunen and I. Elomaa, Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group, *Lancet* 340 (1992), pp. 1049–1052
16. Markowitz, P.L. Fine and J.I. Stack et al., Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa), *Kidney Int* 64 (2003), pp. 281–289.
17. S. Mazj and S.M. Lichtman, Renal dysfunction associated with bisphosphonate use: retrospective analysis of 293 patients with respect to age and other clinical characteristics, *J Clin Oncol* 22 (2004) (Suppl. 14S) [Abstract 8039].
18. A.H.G. Paterson, T.J. Powles and J.A. Kanis et al., Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer, *J Clin Oncol* 11 (1993), pp. 59–65.
19. W.P. Patterson and G.P. Reams, Renal toxicities of chemotherapy, *Semin Oncol* 19 (1992), pp. 521–588.
20. A.G. Robertson, N.S. Reed and S.H. Ralston, Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study, *J Clin Oncol* 13 (1995), pp. 2427–2430.
21. L.S. Rosen, D.H. Gordon and W. Dugan Jr. et al., Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion, *Cancer* 100 (2004), pp. 36–43
22. S.H. Stein, R. Davidson and A. Tweed et al., Renal dysfunction with IV bisphosphonates in patients with metastatic breast cancer, *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 (2003), p. 745 [Abstract 2997].
23. R.L. Theriault, A. Lipton and G.N. Hortobagyi et al., Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group, *J Clin Oncol* 17 (1999), pp. 846–854.
24. P. Tralongo, L. Repetto and A. Di Mari et al., Safety of long-term administration of bisphosphonates in elderly cancer patients, *Oncology* 67 (2004), pp. 112–116.

C. L'uso dei bifosfonati in associazione con le terapie specifiche (chemioterapia, radioterapia, farmaci biologici)

Daniele Santini, Vladimir Virzì, Maria Elisabetta Fratto

Diversi studi preclinici hanno dimostrato l'attività antitumorale dei bifosfonati e diversi dati su modelli animali suggeriscono che gli amino-bifosfonati hanno la capacità di rallentare la progressione di malattia a livello scheletrico oltre che prevenire l'insorgenza di metastasi ossee [1]. Ulteriori studi hanno valutato l'eventuale ruolo sinergico tra bifosfonati e farmaci chemioterapici. La maggior parte di questi studi e i dati più convincenti sono stati riportati utilizzando l'acido zoledronico. Kimura et al hanno dimostrato il decremento della crescita cellulare di linee leucemiche quando sottoposte ad esposizione concomitante di acido Zoledronico con vari chemioterapici [2]. Lo stesso risultato, ma con diverse linee cellulari, è stato evidenziato dagli ulteriori studi [3- 7]. Tali dati potrebbero rappresentare la base per lo sviluppo di trials con modelli clinici [8-13]. Alcuni studi clinici di fase II hanno valutato l'associazione tra bifosfonati e agenti chemioterapici. Alcuni di questi studi sono attualmente disponibili solo in forma di abstracts [14, 15]. La maggior parte di questi studi riguardavano pazienti affetti da neoplasie della prostata in fase ormono-resistente [16-18]. L'acido Zoledronico e gli altri aminobifosfonati sono stati testati insieme a diversi farmaci biologici al fine di valutare un eventuale ruolo sinergico di inibizione del processo di isoprenilazione. Alcuni studi clinici di fase II hanno indagato l'attività dell'associazione tra aminobifosfonati ed agenti biologici. In particolare è stato valutato ruolo sinergico in neoplasie ematologiche come leucemia mieloide cronica e mieloma multiplo [19, 20]. Ulteriori studi sono in corso per valutare l'attività dell'associazione nelle neoplasie solide. Il sinergismo tra bifosfonati e trattamento radioterapico è stato ed è oggetto di studio. In particolare due studi dimostrano l'efficacia di tale associazione in termini di ritardo di insorgenza di eventi scheletrici e di riconsolidamento della normale microarchitettura ossea [21,22].

Livello di Evidenza: V

Forza di raccomandazione: D

Livello di evidenza II ed una forza di raccomandazione C.

Take home message: Sono in corso studi che stanno valutando il sinergismo tra bifosfonati e farmaci chemioterapici, agenti biologici e radioterapia, ma ad oggi non ci sono ancora evidenze derivanti da studi clinici randomizzati di Fase III.

BIBLIOGRAFIA

1. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, et al: Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. Clin Cancer Res, 2006;12(20 Pt 2):6222s-6230s.
2. Kimura S, Kuroda J, Segawa H, et al: Antiproliferative efficacy of the third-generation bisphosphonate, zoledronic acid, combined with other anticancer drugs in leukemic cell lines. Int J Hematol, 2004; 79:37-43,.
3. Woodward J, Coleman R, Neville-Webbe HL, et al: The combined effects of zoledronic acid (ZOL) and doxorubicin (DOX) on breast cancer cell invasion in vitro. Anticancer Drugs, 2005; 16: 845-54,.
4. Kim SJ, Uehara H, Yazici S, et al. Modulation of bone microenvironment with zoledronate enhances the therapeutic effects of STI571 and paclitaxel against experimental bone metastasis of human prostate cancer. Cancer Res, 2005; 65:3707-15.
5. Budman DR, Calabro A: Zoledronic acid (Zometa) enhances the cytotoxic effect of gemcitabine and fluvastatin: in vitro isobologram studies with conventional and nonconventional cytotoxic agents. Oncology, 2006;70(2):147-53.
6. Yildiz M, Celik-Ozenci C, Akan S, et al: Zoledronic acid is synergic with vinblastine to induce apoptosis in a multidrug resistance protein-1 dependent way: an in vitro study. Cell Biol Int, 2006;30(3):278-82.
7. Ozturk OH, Bozcuk H, Burgucu D, et al: Cisplatin cytotoxicity is enhanced with zoledronic acid in A549 lung cancer cell line: preliminary results of an in vitro study. Cell Biol Int, 2007;31(9):1069-71.
8. Woodward J, Coleman R, Neville-Webbe HL, et al: The combined effects of zoledronic acid (ZOL) and doxorubicin (DOX) on breast cancer cell invasion in vitro. Anticancer Drugs, 2005; 16: 845-54,.
9. Heymann D, Ory B, Blanchard F, et al: Enhanced tumor regression and tissue repair when zoledronic acid is combined with ifosfamide in rat osteosarcoma. Bone, 2005; 37:74-86
10. Kim SJ, Uehara H, Yazici S, et al. Modulation of bone microenvironment with zoledronate enhances the therapeutic effects of STI571 and paclitaxel against experimental bone metastasis of human prostate cancer. Cancer Res, 2005; 65:3707-15.

11. Budman DR, Calabro A: Zoledronic acid (Zometa) enhances the cytotoxic effect of gemcitabine and fluvastatin: in vitro isobologram studies with conventional and nonconventional cytotoxic agents. *Oncology*, 2006;70(2):147-53.
12. Yildiz M, Celik-Ozenci C, Akan S, et al: Zoledronic acid is synergic with vinblastine to induce apoptosis in a multidrug resistance protein-1 dependent way: an in vitro study. *Cell Biol Int*, 2006;30(3):278-82.
13. Ozturk OH, Bozcuk H, Burgucu D, et al: Cisplatin cytotoxicity is enhanced with zoledronic acid in A549 lung cancer cell line: preliminary results of an in vitro study. *Cell Biol Int*, 2007;31(9):1069-71.
14. El-Mabhouth AA, Mercer JR. Re-labelled gemcitabine/bisphosphonate (Gem/BP): a multi-functional, bone-specific agent as a potential treatment for bone metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Feb 12.
15. Z. Gao, B. Han. Effect of zoledronic acid combined with cisplatin for non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 19116)
16. Di Lorenzo G, Autorino R, Giuliano M, Morelli E, Giordano A, Napodano G, Russo A, Benincasa G, D'Armiento M, Altieri V, De Placido S. Phase II trial of gemcitabine, prednisone, and zoledronic acid in pretreated patients with hormone refractory prostate cancer. *Urology*. 2007 Feb;69(2):347-51
17. Di Lorenzo G, Autorino R, Perdon S, De Laurentiis M, D'Armiento M, Cancellato G, Mirone V, Imbimbo C, Longo N, Altieri V, Tortora G, Figg WD, De Placido S. Docetaxel, vinorelbine, and zoledronic acid as first-line treatment in patients with hormone refractory prostate cancer: a phase II study. *Eur Urol*. 2007 Oct; 52(4):1020-7. Epub 2007 Mar 7.
18. Kattan JG, Farhat FS, Chahine GY, Nasr FL, Moukadem WT, Younes FC, Yazbeck NJ, Ghosn MG; Cancer Research Group. Weekly docetaxel, zoledronic acid and estramustine in hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Invest New Drugs*. 2008 Feb;26(1):75-9. Epub 2007 Sep 6.
19. Etienne G, Mathoulin-P issier S, Fort A, Guerri-Bresler A, Guilhot F, Rousselot PH, Nicolini F, Legros L, Cholet C, J. Reiffers, Mahon F. A phase II open trial evaluating imatinib mesylate and zoledronic acid in patients with chronic myeloid leukemia with molecular residual disease. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 18006).
20. Teoh G, Tan D, Chuah C, Hwang W, Yiu R, Kuperan P, Tien S, Lee L, Ang A, Kam G. Low-dose dexamethasone and thalidomide with higher frequency zoledronic acid (dtZ) for newly diagnosed multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 18506.
21. Manas A, Casas F et al: Randomised study of single dose (8 Gy vs. 6 Gy) of analgesic radiotherapy plus zoledronic acid in patients with bone metastases. *Clin Transl Oncol*. 2008 May;10(5):281-7.
22. Arrington SA, Damron TA, Mann KA, Allen Mj: Concurrent administration of zoledronic acid and irradiation leads to improved bone density, biomechanical strength, and microarchitecture in a mouse model of tumor-induced osteolysis. *J Surg Oncol*. 2008 Mar 1;97(3):284-90.

Le nuove molecole: il Denosumab Daniele Santini

Il Pathway RANK/RANKL/OPG svolge un ruolo chiave nella modulazione della fase finale dell'osteoclastogenesi partecipando alla regolazione riassorbimento osseo. In particolare, il ligando RANK (receptor activator of NF kappa B), appartenente alla superfamiglia del TNF, è il mediatore essenziale della formazione, funzione e sopravvivenza dell'osteoclasto. RANKL è espresso sia in una forma di membrana sulla superficie di cellule stromali/osteoblastiche sia in una forma solubile, che legandosi al suo recettore RANK, espresso sulle cellule della linea osteoclastica, stimola l'attivazione e la differenziazione degli osteoclasti e ne inibisce l'apoptosi. l'osteoprotegerina (OPG) è invece in grado di legare RANK-L e di inibirne la funzione, portando così ad una inibizione del riassorbimento osseo. L'incremento del rapporto RANK-ligand/OPG è alla base dell'incremento del riassorbimento osseo, fenomeno che si verifica nell'osteoporosi indotta da trattamenti antineoplastici, ma che costituisce anche un fenomeno importante nella formazione delle metastasi ossee e nel loro mantenimento [1].

Inoltre, esistono delle prime evidenze che mostrano come, in alcuni istotipi tumorali nell'uomo, l'espressione di RANK/RANKL sia presente anche sulle cellule tumorali e sia incrementata a livello delle metastasi ossee rispetto alla corrispondente neoplasia primitiva [2].

E' stato dimostrato inoltre che RANKL dirige la migrazione delle cellule tumorali epiteliali a organi distanti (le ossa) se le cellule in questione sono dotate dello specifico recettore RANK [3]. Recentemente è stato sintetizzato un anticorpo monoclonale interamente umanizzato, il Denosumab, noto anche come AMG 162, che ha la capacità di legarsi a RANKL con alta affinità e specificità, e di inibire conseguentemente l'azione di RANKL. Nelle donne in post-menopausa con ridotta massa ossea, il Denosumab ha dimostrato di aumentare la densità minerale ossea e di ridurre il riassorbimento osseo. Questi dati preliminari hanno indicato che Denosumab potrebbe rappresentare un trattamento efficace nell'osteoporosi [4].

Attualmente numerosi sono i trial clinici di Fase II e III sull'utilizzo del denosumab in oncologia. In particolare lo sviluppo attuale di questa molecola in oncologia prevede lo studio della stessa nella prevenzione degli eventi scheletrici dei pazienti in fase metastatica, la prevenzione della perdita di densità minerale ossea in pazienti sottoposti a trattamenti antineoplastici potenzialmente in grado di indurre osteopenia/osteoporosi (CTIBL) e la prevenzione della comparsa di metastasi scheletriche ed extrascheletriche quando utilizzata nel setting della terapia adiuvante.

Nel setting dei pazienti con malattia ossea metastatica sono stati pubblicati tre trial clinici, entrambi di Fase II randomizzati. Il primo studio clinico pubblicato da JJ Body su *clinical cancer Res* (2006) [5] ha dimostrato come una singola dose per via sottocutanea di denosumab in pazienti affetti da mieloma multiplo e in pazienti con neoplasia mammaria in fase metastatica scheletrica sia ben tollerata e sia capace di ridurre in maniera significativa i livelli dei marcatori di riassorbimento osseo per una durata di almeno 84 giorni. Tale riduzione è risultata essere almeno pari in magnitudine, ma più duratura rispetto alla riduzione che si osserva dopo somministrazione di una singola dose di pamidronato. Il secondo studio di fase II randomizzato è stato pubblicato da A Lipton su *Journal Clinical Oncology* (2007) [6]. In questo trial sono state incluse 255 pazienti affette da carcinoma mammario con metastasi ossee randomizzate a ricevere denosumab per via sottocutanea oppure acido zoledronico per via endovenosa. Il denosumab ha dimostrato di sopprimere i livelli dei marcatori di riassorbimento osseo e di ridurre l'incidenza di eventi scheletrici in egual misura rispetto all'aminobifosfonato

Infine, K Fizazi et al. [7] ha pubblicato nel 2009 i risultati finali di uno studio di fase II randomizzato in cui sono stati inclusi pazienti affetti da tumore prostatico, tumore mammario ed altre neoplasie con metastasi ossee che non avevano presentato una soppressione dei livelli di NTX urinario durante una precedente terapia con aminobifosfonati. Questi pazienti sono stati randomizzati a ricevere denosumab oppure a continuare lo stesso aminobifosfonato ricevuto prima dell'entrata nello studio. Dopo 13 settimane di trattamento il denosumab ha determinato una normalizzazione dei livelli di NTX urinario in una percentuale di pazienti significativamente superiore e una riduzione degli eventi scheletrici maggiore rispetto a quanto ottenuto con la continuazione del bifosfonato.

In assenza di studi di fase III è prematuro pronunciare delle linee guida sull'uso del denosumab nella prevenzione degli eventi scheletrici nel setting della malattia metastatica. Certamente, i lavori preliminari finora pubblicati sottolineano l'elevata capacità di tale molecola di sopprimere in maniera duratura e precocemente i livelli dei marcatori di riassorbimento osseo nella malattia metastatica e di ridurre l'incidenza degli eventi scheletrici in una misura probabilmente paragonabile a quanto dimostrato dagli aminobifosfonati di ultima generazione. La tolleranza del farmaco è stata nella maggior parte dei pazienti ottima.

Diversi sono gli studi clinici ongoing miranti a valutare l'efficacia di denosumab nella prevenzione della CTIBL, sia nelle pazienti con tumore mammario che nei pazienti con tumore prostatico sottoposti a terapia ormonale. In particolare, all'ultimo ASCO (2008) GK Ellis et al. [8] ha presentato l'analisi finale di uno studio di fase III randomizzato di donne affette da neoplasia mammaria non metastatica in trattamento con un inibitore dell'aromatasi. 125 donne sono state randomizzate a ricevere vitamina D, calcio + placebo e 127 donne la medesima supplementazione + il denosumab per via sottocutanea alla dose di 60 mg ogni 6 mesi per due anni. L'analisi dei risultati a 12 mesi ha evidenziato che il denosumab confrontato con il placebo è stato in grado di determinare un incremento consistente della bone mineral density (BMD) rispetto ai valori basali. Tale incremento è stato osservato in tutte le sedi scheletriche valutate e in tutti i sottogruppi di pazienti analizzati (T score basale, precedente terapia con tamoxifene, intervallo dalla menopausa). Questo studio rappresenta un passo in avanti per una possibile futura indicazione del denosumab nella prevenzione della CTIBL.

Gli studi clinici di prevenzione della CTIBL nei pazienti con tumore prostatico ormono-sensibile e ormono-resistente sono ancora in corso e i risultati delle prime interim analysis sono attesi a breve. All'ASCO del 2009 Smith MR et al. [9] hanno presentato l'analisi a 24 e 36 mesi di due trial di fase III di prevenzione della CTIBL, rispettivamente, nel tumore mammario in trattamento con inibitori dell'aromatasi e prostatico in trattamento con deprivazione androgenica. Entrambi i trial evidenziano come il denosumab sia in grado di incrementare rispetto al placebo la BMD a livello lombare, del bacino e del 1/3 distale del radio. Nel mese di agosto del 2009 Smith MR et al. hanno pubblicato sul *NEJM* i dati definitivi a 36 mesi dello studio di fase III nel tumore della

prostata. Per la prima volta, per un farmaco antiosteoporotico utilizzato nella prevenzione della CTIBL, il denosumab ha dimostrato di essere in grado di ridurre in maniera significativa (8% versus 17%) l'incidenza delle fratture rispetto al braccio trattato con placebo (11). Infine all'ASCO del 2009 [10] è stato presentato uno studio di fase II "proof of concept" che ha incluso pazienti affetti da tumore a cellule giganti trattati con il denosumab (120 mg sottocute una volta al mese con due loading dose durante il primo mese all'8 e 15 giorno). Il tumore a cellule giganti (4-10% dei tumori primitivi dell'osso) è un tumore osteolitico che insorge frequentemente a carico delle epifisi prossimali delle ossa lunghe dello scheletro di adulti, e che può dare frequentemente SRE, può infiltrare i tessuti molli e può facilmente recidivare localmente, talora può dare metastasi polmonari. In questo studio l'86% dei pazienti con tumore a cellule giganti non resecabile ha presentato una risposta istologica e clinica di malattia. Il denosumab potrebbe a breve ricevere dalla FDA la registrazione per questa specifica indicazione. In conclusione, il denosumab rappresenta il primo esempio di target therapy nello spettro dei farmaci utilizzati per il trattamento della malattia scheletrica in pazienti oncologici. Tale molecola rappresenterà probabilmente in un prossimo futuro una scelta terapeutica adeguata nella prevenzione degli eventi scheletrici in alternativa ai bifosfonati o in pazienti selezionati.

Take home message: Denosumab è una molecola promettente. E' un anticorpo monoclonale totalmente umanizzato anti-RANK-L. Studi clinici sono in corso per la valutazione della sua efficacia nel setting oncologico in pazienti con metastasi ossee, nel setting adiuvante e nella prevenzione della CTIBL. Dati preliminari evidenziano una potenziale efficacia di tale molecola nella riduzione degli SRE e, in particolare, nella prevenzione della CTIBL.

BIBLIOGRAFIA

1. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. CLINICAL Review #: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4514-21
2. Chen et al, *Cancer*, 2006
3. Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, et al: Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature* 440:692-696, 2006.
4. McClung MR et al, *N Engl J Med* 2006; 354: 821-831
5. Body JJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Feb 15;12(4):1221-8.
6. A Lipton et al, *J Clin Oncol.* 2007 Oct 1;25(28):4431-7
7. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W, Jun S. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 1;27(10):1564-71.
8. GK Ellis et al. Subgroup analysis of a randomized, phase III study of the effect of denosumab in women with nonmetastatic breast cancer receiving aromatase inhibitor (AI) therapy. *ASCO 2008 Abs:* 546.
9. M. R. Smith, G. Ellis, F. Saad et al. Effect of denosumab on bone mineral density (BMD) in women with breast cancer (BC) and men with prostate cancer (PC) undergoing hormone ablation therapy. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 9520)
10. D. M. Thomas, S. Chawla, K. Skubitz et al. Denosumab for the treatment of giant cell tumor (GCT) of bone: Final results from a proof-of-concept, phase II study. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 10510).
11. Smith, M.R.; Egerdie, B.; Hern dez Toriz, N.; Feldman, R.; Tammela, T.L.; Saad, F.; Heracek, J.; Szwedowski, M.; Ke, C.; Kupic, A.; Leder, B.Z.; Goessl, C.; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361(8), 818-20.

Il ruolo della chirurgia ortopedica delle metastasi ossee

Vincenzo Denaro, Alberto Di Martino

*Cattedra di Ortopedia e Traumatologia, Università Campus Bio-Medico di Roma –
Direttore: Prof. Vincenzo Denaro*

1. Introduzione

Il trattamento delle lesioni metastatiche all'osso pone numerose problematiche sul piano terapeutico, in particolar modo in quanto i pazienti necessitano di un approccio multidisciplinare integrato. La determinazione del trattamento corretto e del timing chirurgico risulta fondamentale,

ricordando che il trattamento di questi pazienti deve tenere in considerazione la prognosi e la qualità di vita residua. Gli obiettivi principali del trattamento delle metastasi scheletriche sono: la prevenzione e la cura delle fratture patologiche delle ossa lunghe principali; la prevenzione e la cura della compressione midollare spinale; il controllo del dolore; garantire una qualità di vita il più possibile adeguata, il preservare o il ripristinare la funzione articolare e la stabilità segmentaria, ed il controllo locale della lesione metastatica.

La diagnostica del paziente oncologico con metastasi ossea ai fini di un corretto iter terapeutico, deve tener conto di alcuni esami diagnostici fondamentali.

Se la primitività è già nota, il protocollo diagnostico da eseguire sarà:

- a) Esame radiografico standard del segmento scheletrico coinvolto, anche per distinguere tra una metastasi dello scheletro assile da quello appendicolare;
- b) Scintigrafia scheletrica globale per valutare il numero delle lesioni scheletriche (se il paziente non ne ha a disposizione una eseguita meno di 6 mesi prima)
- c) Tomografia assiale computerizzata total body con mezzo di contrasto per la determinazione delle eventuali metastasi viscerali. Questo esame può essere sostituito dalla PET, anche se non tutti i centri ne sono dotati
- d) Risonanza Magnetica Nucleare con mezzo di contrasto della lesione coinvolta per studiare i rapporti con le parti molli circostanti; nel caso di lesioni vertebrali la RMN deve riguardare il rachide in toto, perché sono frequenti le lesioni vertebrali multiple contestuali, anche non necessariamente captanti alla scintigrafia
- e) Tomografia assiale computerizzata del segmento scheletrico coinvolto per studiare l'entità del danno corticale.

I protocolli generali (Rx, scintigrafia e TC total body) sono unici per tutte le lesioni metastatiche in quanto è fondamentale conoscere la sede della lesione, il numero di metastasi ossee ed il numero di metastasi viscerali, che, come è noto, condizionano la prognosi e quindi le scelte terapeutiche. La RMN e la TC del segmento servono per la scelta terapeutica, che sarà tanto più aggressiva in funzione della migliore prognosi in relazione all'istotipo, ma anche alla sede della lesione (per es il collo del femore).

Si raccomanda comunque, in presenza di qualsiasi dubbio diagnostico, ma anche come protocollo corretto, di eseguire una biopsia, anche estemporanea, della lesione ossea anche all'atto dell'intervento chirurgico, ed in presenza di dubbio di nuova primitività, eseguire solo la biopsia. ed attendere l'istologico definitivo per pianificare il trattamento corretto. In caso di lesioni vertebrali, è necessario eseguire un'agobiopsia TC o a guida fluoroscopica transpeduncolare della lesione ai fini diagnostici. Si raccomanda di evitare l'agoaspirato, perchè sull'osso non è, di solito, in grado di fornire materiale sufficiente al patologo per fare corretta diagnosi.

I protocolli proposti, ovviamente, prendono in considerazione i principali fattori prognostici della malattia metastatica precedentemente esposti. Le caratteristiche biologiche: l'aspettativa di sopravvivenza (tipo di tumore primitivo); l'estensione della malattia (lesione unica o multipla); le condizioni generali del paziente (performance status); l'intervallo libero da malattia. Le caratteristiche biomeccaniche: presenza o rischio di frattura patologica nelle ossa lunghe principali (sede e dimensioni della lesione; tipo di lesione litica o addensante); sensibilità prevista alle terapie non chirurgiche (chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia etc.). Quest'ultima è in realtà una caratteristica biologica del tumore che ha però un significato biomeccanico in quanto indica la possibilità di ristrutturazione del segmento osseo nel tempo e la conseguente stabilità meccanica.

In considerazione della mancanza di trials randomizzati, i livelli di evidenza esposti in queste linee guida per determinati trattamenti chirurgici sono relativamente bassi; ciononostante, mentre le indicazioni all'intervento sono ormai standardizzate, le tecniche chirurgiche sono più difficilmente standardizzabili, richiedendo un'elettività chirurgica capace di utilizzare le tecniche e dei mezzi di sintesi e le protesi di volta in volta in funzione delle lesioni.

Verranno trattate le indicazioni alle tecniche chirurgiche che non saranno descritte in dettaglio, in quanto una descrizione dettagliata esula dagli obiettivi di queste linee guida.

Abbiamo riportato l'efficacia delle tecniche per il trattamento delle metastasi dello scheletro appendicolare confermate con la nostra esperienza clinica personale e da quanto viene fatto a li-

vello nazionale (Scuola del Prof. Campanacci) ed internazionale; allo stesso modo abbiamo selezionato per il trattamento delle metastasi spinali i lavori più importanti a livello internazionale confrontati con la nostra esperienza trentennale clinico-chirurgica sull'argomento.

2. Lesioni metastatiche allo scheletro appendicolare e dei cingoli pelvico e scapolare

Per ottenere un trattamento adeguato dei pazienti con lesioni metastatiche allo scheletro appendicolare ed ai cingoli, bisogna prendere in considerazione i principali fattori prognostici della malattia metastatica:

- Le caratteristiche biologiche: l'aspettativa di sopravvivenza (tipo di tumore primitivo); l'estensione della malattia (lesione unica o multipla); le condizioni generali del paziente (performance status); l'intervallo libero da malattia.
- Le caratteristiche biomeccaniche: presenza o rischio di frattura patologica nelle ossa lunghe principali (sede e dimensioni della lesione; tipo di lesione litica o addensante); sensibilità prevista alle terapie non chirurgiche (chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia etc.).

Sulla base dei parametri suddetti, recentemente i pazienti con metastasi ossee da carcinoma degli arti e dei cingoli sono assegnati ad una di quattro classi [6] (Tab.1):

TABELLA 1.

CLASSE 1	<ul style="list-style-type: none"> • Metastasi solitarie • Tumore primitivo a buona prognosi (mammella, prostata, rene, tiroide diff.) • Intervallo libero da malattia >3 anni
CLASSE 2	<ul style="list-style-type: none"> • Frattura patologica nelle ossa lunghe principali (omero, radio, ulna, femore e tibia)
CLASSE 3	<ul style="list-style-type: none"> • Rischio imminente di frattura patologica in ossa principali sotto carico. Le regioni più a rischio in tale segmento sono il collo del femore, la regione sottotrocanterica e sovra condiloidea. Il rischio imminente di frattura è valutato in base ai parametri proposti in letteratura: a) lesione litica della corticale $\geq 2,5$ cm; b) distruzione della corticale $\geq 50\%$ del diametro; c) dolore persistente o progressione della lesione dopo radioterapia e/o chemioterapia [16]. Le dimensioni critiche per una lesione a rischio di frattura sono >30mm di coinvolgimento corticale assiale e >50% di estensione corticale circonferenziale [31]
CLASSE 4	<ul style="list-style-type: none"> • Lesioni metastatiche osteoblastiche • Lesioni osteolitiche o miste in ossa non sottoposti a carico (perone, coste, clavicola) • Lesioni osteolitiche nelle ossa lunghe non a rischio imminente di frattura • Lesioni dell'ala iliaca, dell'arco pelvico anteriore o della scapola (eccetto classe 1) • Pazienti in cui l'estensione della lesione richiederebbe l'amputazione dell'arto

Considerazioni chirurgiche:

Classe 1:

Dato che si tratta di pazienti lungosopravvivenuti o a buona prognosi, il trattamento chirurgico in questi casi deve comprendere l'asportazione della lesione metastatica con margini i più ampi possibile, e la ricostruzione stabile del segmento operato.

(Livello di evidenza: IV: Forza raccomandazione: B)

- Una resezione articolare o intercalare in questi casi viene ricostruita con sistemi protesici modulari cementati e spaziatori intercalari. Le lesioni metastatiche solitarie delle ossa spendibili (perone, coste, clavicola, ulna distale) possono essere facilmente resecate senza alcun residuo funzionale. Nelle lesioni di classe 1 della scapola è indicato eseguire una scapulectomia totale che determina la perdita della funzione in abduzione ed elevazione della spalla.

Classi 2 e 3:

Le modalità di trattamento sono strettamente dipendenti dal segmento osseo interessato e dalla localizzazione della lesione metastatica a livello delle ossa lunghe:

- **Metaepifisi:**
 - *Omero e femore prossimale:* ad elevato rischio di fallimento meccanico: resezione e la ricostruzione con protesi modulari cementate ± radioterapia postoperatoria.
- *gomito, ginocchio e tibiotarsica:*
 - quando meno della metà della metaepifisi è coinvolta dalla lesione: asportazione intralezionale del tumore (curettage) + riempimento con cemento acrilico ed osteosintesi con placca ± adiuvanti locali (ad es crioterapia o fenolo) + radioterapia postoperatoria.
 - Nel caso in cui vi sia coinvolgimento più della metà della metaepifisi o un coinvolgimento articolare: resezione intra-articolare del segmento interessato e la ricostruzione protesica modulari cementate dell'omero distale, del femore distale o della tibia prossimale o l'esecuzione di una artrodesi alla tibiotarsica.
- **Diafisi:** Il trattamento è strettamente dipendente dai fattori biomeccanici e biologici associati alla lesione (vengono considerati classicamente la Sopravvivenza, la Sede della lesione, le Dimensioni e la Sensibilità del tumore primitivo alle terapie adiuvanti). In considerazione di questi fattori, il trattamento è estremamente variabile e può andare da una osteosintesi semplice (con chiodo endomidollare bloccato o placca e cemento) ad una osteosintesi rinforzata con chiodo endomidollare e cemento, all'utilizzo di fissatori esterni fino alla resezione della lesione e ricostruzione con sistemi protesici modulari cementati nei pazienti con lesioni a maggiore aggressività locale e che sono scarsamente radio-chemiosensibili. È importante considerare le condizioni generali del paziente secondo il Karnosky index [19].

I pazienti con frattura patologica delle ossa lunghe ma non candidati ad intervento chirurgico possono beneficiare dell'utilizzo di fissatori esterni [22]

(Livello di evidenza: IV; Forza raccomandazione: B)

Classe 4:

I pazienti della CLASSE 4 devono essere subito inviati per terapie non chirurgiche (chemioterapia, radioterapia, terapia ormonale etc.) ed in caso di fallimento meccanico (frattura patologica o progressione di malattia con lesione a rischio di frattura) o di dolore persistente dopo le terapie vengono trattati chirurgicamente. **(Livello di evidenza: IV; Forza raccomandazione: B)**

Bacino

La pelvi rappresenta la localizzazione più frequente di lesioni metastatiche da carcinoma, seconda solamente alla colonna vertebrale. Una valutazione radiologica adeguata rappresenta un momento fondamentale per la definizione del trattamento chirurgico: la TC spirale è l'esame più importante per stabilire l'integrità del segmento osseo, particolarmente per localizzazioni periacetabolari.

Lesioni dell'ala iliaca, delle sacroiliache o dell'arco anteriore della pelvi sono raramente a rischio di fratture patologiche, e possono essere trattate con radioterapia. In queste localizzazioni la chirurgia (resezioni ampie o curettage esteso con trattamento adiuvante intraoperatorio) ha un ruolo solamente in pazienti con buona prognosi o in caso di frattura patologica [5]. **(Livello di evidenza: IV; Forza raccomandazione: B)**

Nella regione periacetabolare invece, un trattamento conservativo non chirurgico è indicato nelle lesioni osteoblastiche e miste quando è prevista una buona risposta alle terapie adiuvanti

(RT/CT); viceversa, un trattamento chirurgico è indicato nei pazienti della classe 1, nei pazienti della classe 2 con una protrusione acetabolare e nei pazienti affetti da lesioni osteolitiche con una scarsa risposta prevista alle terapie adiuvanti (classe 3). È importante ricordare che le metastasi acetabolari raramente sono isolate, e che la chirurgia ricostruttiva pelvica è una tecnica maggiore con elevate complicanze e una mortalità elevata entro 12 mesi dall'intervento. L'angiografia preoperatoria con embolizzazione selettiva è consigliata nelle lesioni molto vascolarizzate [8,23] **(Livello di evidenza: IV: Forza raccomandazione: B)**.

Quando l'osso subcondrale dell'acetabolo rimane integro, può essere eseguita l'asportazione intralesionale (curettage) della lesione con riempimento della cavità con cemento acrilico mantenendo integra la funzione articolare dell'anca, anche per via percutanea. Per rinforzare la ricostruzione del tetto acetabolare, fili o barre metalliche possono essere inseriti nell'osso sano ed immersi nel cemento secondo la metodica descritta da Harrington et al [17]. **(Livello di evidenza: IV: Forza raccomandazione: B)**

La distruzione dell'osso subcondrale e la protrusione acetabolare rendono necessaria la sostituzione protesica che deve essere eseguita utilizzando speciali componenti di rinforzo (fili o barre metalliche; anelli avvitati e cementati; componenti acetabolari cementati a ritenzione totale o a doppia motilità) o protesi modulari a sella [1]. **(Livello di evidenza: IV: Forza raccomandazione: B)**

Le tecniche di chirurgia ricostruttiva della pelvi sono tecniche complesse dal punto di vista tecnico e non scerve da complicanze anche gravi in tutte le casistiche, pertanto l'accurata selezione costituisce la vera chiave di volta nel successo di queste metodiche che si propongono finalità curative, così come per i tumori primitivi dello scheletro e mira ad ottenere il controllo locale della malattia. Ciò vale per pazienti che rientrano nella Classe 1, con metastasi ossea solitaria in qualsiasi sede (ala iliaca, periacetabolare, arco pelvico anteriore), tumore primitivo a buona prognosi (rene, tiroide, mammella), e prolungato intervallo libero da malattia.

Metastasi spinali

La colonna vertebrale rappresenta la localizzazione più frequente di metastasi dello scheletro [13]. Le lesioni classicamente tendono ad interessare la porzione posteriore del corpo vertebrale, ed in un secondo momento si possono estendere alla porzione anteriore del corpo vertebrale ed alle strutture posteriori [2]. La radioterapia (con associato uso di ortesi) viene indicata come trattamento di prima linea quando i tumori sono radiosensibili ed in condizioni di lesioni stabili, in caso di quadro neurologico stabile o in caso di pazienti con compressioni midollari prolungate e ridotta aspettativa di vita [33].

Obiettivi del trattamento chirurgico sono il trattamento di dolore, instabilità segmentaria e/o compressioni sulle strutture neurologiche. Le indicazioni chirurgiche devono essere limitate in quanto solo pazienti selezionati possono beneficiare dal trattamento chirurgico, mentre altri possono necessitare di RT ed ortesi o RT adiuvante postoperatoria [15,34]. La chirurgia deve essere "curativa" nei pazienti ad ottima prognosi e stato generale e con lesione metastatica isolata. In questi casi la lesione viene trattata come un tumore primitivo dello scheletro con exeresi en bloc [3]. **(Livello di evidenza: IV: Forza raccomandazione: B)**

Compressione spinale

Il paziente con metastasi spinali deve essere considerato per l'intervento una volta che insorge un deficit neurologico. Genericamente infatti, nei pazienti in cui non sia presente un danno neurologico in atto è ragionevole pensare ad un trattamento conservativo con ortesi e radioterapia ± chemioterapia. Unica eccezione è rappresentata da pazienti con lesione singola a buona prognosi, in cui è ragionevole pensare ad un trattamento chirurgico anche in caso di assenza di deficit neurologici evidenti [20]. **(Livello di evidenza: IV: Forza raccomandazione: B)**. Al contrario, in pazienti che presentano deficit neurologico completo al di sotto della lesione possono necessitare di trattamento chirurgico, ma non con carattere di urgenza, e la finalità dell'intervento di decompressione e stabilizzazione è di migliorare la gestione a letto del paziente

INDICAZIONI RELATIVE PER CHIRURGIA O RT COME TRATTAMENTO PRIMARIO IN CASO DI FRATTURA VERTEBRALE PATOLOGICA [28]	
Terapia Radiante	Chirurgia
Tumore radiosensibile	Frammento osseo retropulso che provoca compressione neurale
Tumore moderatamente radioresponsivo in pazienti con minimo deficit neurologico/dolore limitato	Deformità spinale che provoca dolore e/o compressione neurologica
Compressione neurale epidurale isolata	Instabilità spinale da distruzione ossea e/o legamentosa
Dolore locale isolato	Deficit neurologico progressive
Aspettativa di vita minore di tre mesi	Non risposta alla radioterapia: recidiva /progressione o deficit neurologico progressivo durante RT
Scarso candidato all'intervento chirurgico	Primitività sconosciuta
Deficit neurologico completo	

Analogamente al problema del timing, si associa il problema del cortisone una volta decompresso il midollo. I corticosteroidi sono spesso la prima linea terapeutica nei pazienti con compressione del midollo spinale da metastasi. La somministrazione può essere ad alto ed a basso dosaggio [29]. Nonostante gli studi effettuati, non è possibile ad oggi indicare con sicurezza il dosaggio adeguato dei corticosteroidi in acuto e per il mantenimento [32]. È stato suggerito che si possono somministrare desametasone ad alte dosi (100 mg come dose di carico, e poi 96 mg al giorno) in pazienti che non possono camminare o con sintomi neurologici rapidamente progressivi, mentre lasciare il trattamento a dosaggio intermedio (10 mg come dose di carico, e poi 16 mg al giorno) nei pazienti deambulanti con sintomi motori scarsamente o non evolutivi [7,32] (Livello di evidenza: II; Forza raccomandazione: B). Per tumori scarsamente radiosensibili, è stato dimostrato in un trial clinico randomizzato che il trattamento chirurgico con decompressione circonferenziale (teso a decomprimere ed a ridurre al massimo la lesione tumorale) assieme ai corticosteroidi, e seguito da radioterapia entro 2 settimane dall'intervento stesso, è migliore della sola radioterapia assieme ai corticosteroidi in caso di compressione spinale acuta [25]. **(Livello di evidenza: II; Forza raccomandazione: A)**

Che tipo di chirurgia?

- L'asportazione completa della lesione necessita nella maggior parte dei casi di approcci combinati per via anteriore e posteriore [26,30]. La chirurgia anteriore quando possibile compatibilmente con lo stato generale del paziente e con la prognosi, migliora i risultati della chirurgia del paziente con lesioni spinali [18,21,24,27,30]. In seguito alla exeresi della lesione tumorale si esegue una ricostruzione del difetto osseo e stabilizzazione segmentaria [10,18,24]. In pazienti con scarsa prognosi ma buono stato generale si può eseguire una decompressione e stabilizzazione per via posteriore [9,11,12]. **(Livello di evidenza: IV: Forza raccomandazione: B).**
- La vertebroplastica e la cifoplastica sono da considerare solo in pazienti con dolore intrattabile e non responsivo da lesione spinale metastatica, o in pazienti con fratture patologiche il cui stato clinico non permette di eseguire interventi chirurgici tradizionali [4]. Queste tecniche meno invasive consistono nell'iniezione di cemento acrilico nel corpo vertebrale e, nel caso della cifoplastica, di aiutare a ripristinare il profilo sagittale del rachide dorsale e lombare [14]. L'esecuzione di una biopsia prima di iniettare il cemento acrilico rappresenta un tempo fondamentale di questi interventi. **(Livello di evidenza: IV: Forza raccomandazione: B).**

- Ortesi spinali: le ortesi spinali rappresentano un importante coadiuvante nel trattamento dei pazienti affetti da lesioni spinali metastatiche, sia nel perioperatorio che nel supporto in pazienti candidati a trattamenti radio chemioterapici primari, o in pazienti non candidabili ad intervento chirurgico a causa dello scarso quadro clinico generale. Il tipo di ortesi varia a seconda del livello spinale affetto o instabile, e se è stato eseguito un gesto chirurgico a quel livello. Quando poniamo indicazione ad una tutela ortopedica la scelta è secondaria a tre principi: tipo di lesione (stabile o instabile), livello della lesione e funzione che deve svolgere l'ortesi (immobilizzazione cinetica, immobilizzazione e sostegno statico, immobilizzazione e sostegno + distrazione). Possiamo semplicemente dividere le ortesi in cervicali e dorsali alte ed in dorsali basse e lombari:
 - *Cervicali e dorsali alte*: Halo, collare di Schanz, Philadelphia con o senza appoggio sternale, SOMI-Brace:
 - Nelle lesioni instabili del rachide cervicale consigliamo sempre l'Halo jacket che permette di immobilizzare, sostenere ed effettuare una distrazione se necessario; l'applicazione va eseguita previa esecuzione di TC della teca cranica per escludere la presenza di lesioni osteolitiche del tavolato cranico: in questo caso si può invece applicare un collare tipo SOMI-Brace con aureola o ortesi occipito-cervico-toraciche con aureola effettuate su misura previo moulage gessato;
 - Per lesioni stabili si possono utilizzare ortesi con immobilizzazione cervico-toracica (ad es collare tipo Philadelphia con appoggio sternale o SOMI-Brace senza aureola).
 - I collari semirigidi come il collare di Schanz hanno indicazione solo in caso di fratture cervicali in pazienti con piccole lesioni che non compromettano la stabilità del segmento interessato.
 - *Dorsali basse e Lombari*: busto a tre punte, lombostato e busto tipo Cheneau con appoggi acromiali (su misura):
 - Nelle piccole lesioni dorsali basse e lombari con che non compromettano la stabilità del segmento interessato si possono utilizzare busti a tre punte.
 - Nelle lesioni dorsali basse e lombari potenzialmente o francamente instabili conviene utilizzare ortesi in materiale plastico fatte su misura con appoggio distale iliaco (ad es tipo Cheneau), preferibilmente con appoggi di spinta a livello acromiale per evitare la cifosi del segmento interessato.
 - In alcuni casi ad elevata instabilità o in pazienti con lesioni multiple è possibile realizzare ortesi su misura in materiale plastico con appoggio prossimale occipitocervicale ed appoggio iliaco distalmente.

BIBLIOGRAFIA

1. Aboulafia AJ, Buch R, Mathews J, Li W, Malawer MM. Reconstruction using a saddle prosthesis following excision of primary and metastatic periacetabular tumors. Clin Orthop. 1995;314:203-13.
2. Adams M, Sonntag VKH. Surgical treatment of metastatic cervical spine disease. Contemp Neurosurg 2001; 23:1-5
3. Boriani S, Biagini R, De iure F et al. En bloc resections of bone tumors of the thoracolumbar spine. A preliminary report on 29 patients. Spine 1996 21:1927-1931
4. Burton AW, Reddy SK, Shah HN, Tremont-Lukats I, Mendel E. Percutaneous vertebroplasty a technique to treat refractory spinal pain in the setting of advanced metastatic cancer: a case series. J Pain Symptom Manage. 2005; 30(1):87-95
5. Capanna R, Campanacci DA The treatment of metastases in the appendicular skeleton J Bone Joint Surg Br. 2001 83(4):471-81
6. Capanna R, De Biase P, Campanacci DA. A new protocol of surgical treatment of long bone metastases. Ortop Traumatol Rehabil. 2003 Jun 30;5(3):271-5
7. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. Lancet Neurol. 2008 May;7(5):459-66
8. Denaro V, Di Martino A, Ippolito M, Papalia R. Surgical team in the management of bone metastasis. Supp Pall Cancer Care 2 Suppl: 17-23, 2006
9. Denaro V, Gulino G., Papapietro N, Denaro L. Treatment of Metastasis Of The Cervical Spine. Chir Organi Mov 1998; 83:127-37
10. Denaro V. Stenosis of the cervical spine causes, diagnosis and treatment. Heidelberg Springer-Berlin, 1991
11. Denaro V. Treatment of Metastases and Systemic Tumors of the Cervical Spine. Neuro-Orthopedics 6,

- 1988; 101-110
12. Di Martino A, Vincenzi B, Barnaba SA, Papalia R, Denaro L, Santini D, Tonini G, Denaro V. "Internal bracing" surgery in the management of solid tumor metastases of the thoracic and lumbar spine. IN PRESS Oncology Reports.
 13. Drew M, Dickinson RB. Osseus complication of malignancy. In: Lokich JJ, editor. Clinical cancer medicine: treatment tactics. Boston, MA: MTP Press, 1980. pp97-124
 14. Fournay DR, Schomer DF, Nader R, Chlan-Fourney J, Suki D, Ahrar K, Rhines LD, Gokaslan ZL. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. J Neurosurg. 2003; 98(1 Suppl):21-30
 15. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor. Diagnosis and treatment. Ann Neurol 1978, 3: 40-51
 16. Harrington KD (1977) The role of surgery in the management of pathologic fractures. Orth Clin North Am, 8:841
 17. Harrington KD (1995) Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions. Clin Orthop 312:136-147
 18. Harrington KD. Anterior decompression and stabilization of the spine as a treatment for vertebral collapse and spinal cord compression from metastatic malignancy. Clin. Orthop. Relat Res. 1988 233: 177-197
 19. Karnofsky DA, Burchenal JH (1949) The clinical evaluation of chemotherapeutic agents. In: McLeod E (eds) Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press.
 20. Klimo P, Schmidt MC. Surgical management of spinal metastases. The oncologist 2004 9:188-196
 21. Kostuik JP, Errico TJ, Gleason TF et al: Spinal stabilization of vertebral column tumors. Spine 1988 13(3):250-256
 22. Manabe J, Kawaguchi N, Matsumoto S, Tanizawa T. Surgical treatment of bone metastasis: indications and outcomes. Int J Clin Oncol. 2005 Apr;10(2):103-11.
 23. Manabe J. Treatment modalities for metastatic bone tumors and associated issues: focusing on surgical indications and techniques for metastatic lesions in limb bones. J Orthop Sci. 2000;5(5):524-31
 24. McLain RF, Weinstein JN: Tumors of the spine. Semin Spine Surg 1990 2:157
 25. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet 2005; 366: 643-48
 26. Roy-Camille R., Judet Th, Saillant G., Mamoudy P, Denaro V. Tumeurs du Rachis. Encicl Med-CHir Technique Chirurgicales, Orthopedie, 1982 44-165
 27. Siegal T, Tiqqa P, Siegal T: Vertebral body resection for epidural compression by malignant tumors. Results of forty-seven consecutive operative procedures. J Bone Joint Surg Am 1985 67(3): 375-382
 28. Singh K, Samartzis D, Vaccaro AR, Andersson GB, An HS, Heller JG. Current concepts in the management of metastatic spinal disease. The role of minimally-invasive approaches. J Bone Joint Surg Br. 2006 Apr;88(4):434-42
 29. Sorenson PS, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinoma-metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomized trial. Eur J Cancer 1994; 30A: 22-27
 30. Sundaresan N, Rotham A, Manhart K et al: Surgery for solitary metastases of the spine. Rationale and results of treatment. Spine 2002 27:1802-1806
 31. Van der Linden YM, Dijkstra PDS, Kroon HM et al (2004) Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. Results based on a randomized trial of radiotherapy. J Bone Joint Surg, 86B :566-73
 32. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WLJ, de Visser M, Vries EP, Tuijnstra A. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. Neurology 1989; 39: 1255-57
 33. Vrionis F D, Miguel Rafael. Management of spinal metastases. Seminars in Pain Medicine 2003 1,1: 25-33
 34. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. J.Neurosurg. 1980 53:741-748

Il ruolo della radioterapia nel trattamento delle metastasi ossee

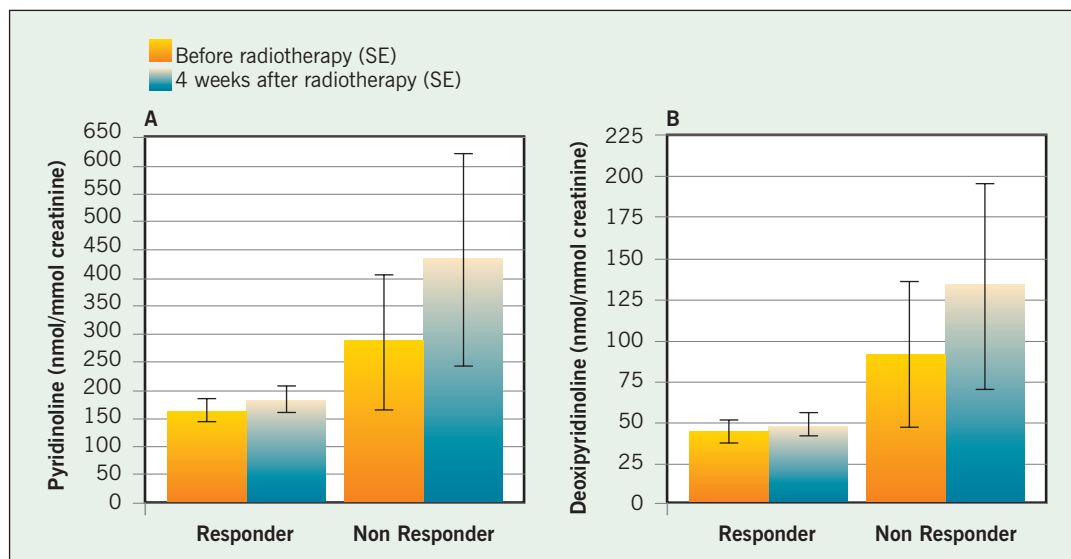
Lucio Trodella[#], Marzia Ciresa^{*}, Carlo Greco[#], Fabio Trippa^{}**

^{*} *Cattedra di Radioterapia Oncologica – Università Campus Bio-Medico di Roma*

^{**} *Struttura Complessa - Radioterapia Oncologica - Azienda Ospedaliera "S.Maria" – Terni*

Il dolore da metastasi ossee è responsabile di circa il 50% dei casi di dolore neoplastico¹. 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 pre-

cocità 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. 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 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'² (Fig. 1)



■ Figura 1.

1. 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.³

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.⁴

1.1 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 pazienti⁵;
- 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 ipofrazioneamento 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)⁵.

1.2 Ipofrazioneamento

Dagli anni '80 agli anni '90 sono stati condotti 4 studi randomizzati che hanno valutato diversi regimi di trattamento ipofrazionati. (vedi Tab.1) 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.³

Risultati analoghi sono stati ottenuti da Hirokawa et al⁶, 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 et al⁷ hanno pubblicato i risultati di uno studio su 217 pazienti dove veniva confrontato lo schema di trattamento che prevedeva la 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 et al⁸ 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.

Take home message:

Non vi è differenza statisticamente significativa nel controllo del dolore tra ipofrazionamenti di durata più protratta e quelli più brevi.

LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DI RACCOMANDAZIONE A.

Il trattamento antalgico effettuato in fase iniziale della comparsa del dolore consente di ottenere una maggiore percentuale di risposta completa.

LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DI RACCOMANDAZIONE B.

TABELLA 1. RANDOMIZED TRIALS COMPARING MULTIPLE FRACTION TREATMENTS FOR PALLIATION OF BONE METASTASES

Study	N° of Pz (N° Eval.)	Dose (Gy/fractions)	Complete Response (%)	Overall Response	Path Fracture (%)
Tong et al., 1982, USA (solitary treatment site) (multiple site)	266 (146)	20/5	53	82	4
	750 (613)	40/15	61	85	18
		75/5	49	87	5
		20/5	56	85	7
		25/5	49	83	9
30/10	57	78	8		
Hirokawa et al., 1988, Japan	128 30/10	25/5	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	33	77	8
		30/10	31	86	13

1.3 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.

Gaze⁹ 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 Nielsen¹⁰ 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 Study¹¹ 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 Party¹² 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 et al.¹³ hanno riportato i risultati emersi dal RTOG trial 9701, 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 nel 2006 da Kaasa¹⁴ e da Arnalot PF et al.⁶⁸ nel 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 stato 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 termine⁶⁹.

Jackson Sai-Yiu ha pubblicato nel 2003 una metanalisi¹⁵ 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 ha 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.

Take home messages: non vi è differenza statisticamente significativa nel controllo del dolore tra trattamenti multifrazionati (1-2 settimane) e quelli in singola frazione. LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DI RACCOMANDAZIONE A.

TABELLA 2. RANDOMIZED TRIALS OF SINGLE VERSUS MULTIPLE FRACTIONS: RESULTS

Study	N° of Pz (N° Eval.)	Dose (Gy/ fractions)	Median Survival (mo)	Complete Response	Overall Response	Retreat Rate (%)	Path Fractures (%)	Toxicity
Gaze et al., 1997 UK (9)	265	10/1 vs 25.5/5	NA	37 47	81	NA	NA	21% p=Ns 26% emesis
Nielsen et al., 1998, Denmark (10)	241 (239)	8/1 vs 20/5	NA	15 15	73 76	21 12	NA	No difference
Steenland et al., 1999, Netherlands (11)	1171 (1073)	8/1 vs 20/5	7	37 33	72 69	25 7	4 2	No difference
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	No difference
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 9.3	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 (68)	160	8/1 30/10	NA	13 11	75 86	28 2	NA	No difference
Kaasa et al., 2009 Norway/Sweden (69)	(198) 180	8/1 vs 30/10	NA	NA	NA	27 9	4 5	NA
NA, not available NS, not statistically significant								

1.4 Radioterapia e la 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.^{3, 18} La remineralizzazione ossea dopo radioterapia è stata studiata da Koswing e Budach¹⁶ misurando la densità dell'osso mediante TAC. 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 et al.¹⁹ 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 2003²⁰ 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 ritrattamenti con il 21,5% vs il 7,4% dei pazienti nel braccio di radioterapia multifrazionata.
- la metanalisi ha analizzato 5 studi (Price 1986²¹ Cole 1989²² Nielson 1998¹⁰, Steenland 1999¹¹ and Bone Pain Trial Working Party 1999¹²) 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 ($p=0.3$).

**Take home messages: Per i pazienti con metastasi ossee dolenti è indicato un trattamento radiante in seduta unica di 8 Gy
LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DI RACCOMANDAZIONE A**

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 le dosi 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-ceco” e perché privi di una valutazione della qualità di vita.

1.5 Ritrattamento

La percentuale di ritrattamento è risultata significativamente più alta dopo trattamento in seduta unica. In questi casi è infatti maggiore la possibilità di dover reintervenire a causa della maggiore incidenza di ricomparsa del dolore almeno un mese dopo la fine del primo trattamento. Questo è stato dimostrato negli studi precedentemente citati¹¹.

La possibilità di effettuare un retreatment va valutata in base alle modalità tecniche del precedente trattamento e del segmento osseo (in funzione degli organi a rischio esposti).

Non ci sono studi randomizzati che consentano di definire quale sia la dose ottimale per il retreatment delle metastasi ossee.

Rose et al, in un report relativo al trattamento radiante delle metastasi ossee, suggerisce che una dose addizionale di 20 Gy con frazionamento standard dopo una dose totale di 30 Gy in 10 frazioni è appropriato per le lesioni dolenti della colonna vertebrale del tratto toracico e lombare²³. Hayashi et al²⁴, hanno valutato 30 pazienti sottoposti a reirradiazioni con dose totale variabile tra 10 Gy in 5 frazioni e 26Gy in 13 fr ottenendo una risposta nel 50% dei casi. In particolare per le metastasi vertebrali hanno adottato i 20 Gy in 10 frazioni dopo un trattamento iniziale di 30 Gy. Gli autori concludono che i pazienti che hanno avuto una risposta completa e più duratura al primo trattamento in buone condizioni generali, rispondono meglio al retreatment rispetto a coloro che hanno avuto una risposta parziale o ai non responders.

Jeremic et al²⁵, hanno dimostrato l'efficacia del ritrattamento con una singola frazione di 4 Gy in 135 pazienti sottoposti precedentemente a un trattamento monofrazionato. Senza significativa tossicità, il ritrattamento ha consentito di ottenere una risposta globale nel 73% dei pazienti, completa nel 28%. In particolare i pazienti che avevano avuto una risposta positiva al primo trattamento presentavano maggiori vantaggi dopo reirradiazione.

Take home messages: La reirradiazione delle metastasi ossee è possibile e consente di ottenere una palliazione efficace, specie per pazienti in buone condizioni generali (ECOG 0-1) che hanno avuto una buona risposta al primo ciclo di radioterapia. Jeremic consiglia una seduta unica di 4 Gy.

LIVELLO DI EVIDENZA III, FORZA DI RACCOMANDAZIONE B.

1.6 Sinossi

- **Il trattamento antalgico effettuato in fase iniziale della comparsa del dolore consente di ottenere una maggiore percentuale di risposta completa.**
LIVELLO DI EVIDENZA II, FORZA DI RACCOMANDAZIONE B.
- **Per i pazienti con metastasi ossee dolenti è indicato un trattamento radiante in seduta unica di 8 Gy**
LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DI RACCOMANDAZIONE A
- **La reirradiazione delle metastasi ossee è possibile e consente di ottenere una palliazione efficace, specie per pazienti in buone condizioni generali (ECOG 0-1) che hanno avuto una buona risposta al primo ciclo di radioterapia. Jeremic consiglia una seduta unica di 4 Gy.**
LIVELLO DI EVIDENZA III, FORZA DI RACCOMANDAZIONE B.

2. Radioterapia della compressione midollare metastatica.

La compressione spinale o meglio definita 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. Nella sua evoluzione la CMM, è caratterizzata da una sintomatologia dolorosa ingravescente a cui si associano deficit motori e sensoriali ed incontinenza sfinterica. Richiede un approccio sinergico tra il medico curante ed il "team" di specialisti (oncologo medico, radioterapista oncologo, chirurgo, neuroradiologo, algologo), al fine di effettuare una diagnosi precoce ed improntare una terapia che possa preservare le funzioni del paziente prima che si instauri un danno neurologico irreversibile. La CMM viene definita come "qualsiasi compressione del sacco durale (midollo e/o cauda equina) e del suo contenuto da parte di una massa tumorale extradurale. La minima evidenza per una diagnosi di CMM è la compressione anche solo iniziale della teca a livello della sede responsabile dei danni clinici (il dolore locale o radicolare eventualmente associato a deficit motori e/o sensoriali e ad incontinenza sfinterica)"²⁶. La sede principale di localizzazione è il rachide dorsale (60-80%), seguito dal lombosacrale (15-30%) e quindi da quello cervicale (< 10%). Un considerevole gruppo di pazienti (10-38%) presenta alla diagnosi di CMM un interessamento di più metameri²⁷.

2.1 Sintomatologia

Il dolore ("back pain") è il sintomo che accompagna la CMM nella quasi totalità dei casi e può precedere di settimane o mesi la diagnosi strumentale. L'ipostenia è il secondo sintomo in ordine di frequenza e in genere rappresenta l'evoluzione clinica della sintomatologia dolorosa e prelude alla plegia in un tempo variabile (ore o giorni). Il deficit sensoriale, meno invalidante rispetto al dolore ed al danno motorio, può essere sottostimato al momento della diagnosi. I disturbi sfinterici sono spesso associati ai deficit motori e si sviluppano in genere più tardivamente²⁶⁻²⁷.

2.2 Fattori Prognostici

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 accusano disturbi sfinterici, hanno una più alta probabilità di mantenere il proprio status e una più lunga sopravvivenza dopo terapia^{27,32}. Per questo va sempre posto il sospetto di CMM nei malati oncologici già alla comparsa del dolore anche in assenza di deficit motori o sensoriali. 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 aggressività biologica di queste neoplasie, sia alla loro maggiore sensibilità alle terapie oncologiche^{28,30,32}. 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^{31,33}.

3.3 Diagnosi

Il sospetto clinico di CMM deve essere confermato dagli esami di "imaging". Nei pazienti con metastasi ossee e dolore al rachide in assenza di deficit neurologici la risonanza magnetica (RM) fa porre diagnosi di CMM nel 32-35% dei casi³³. La RM ha una sensibilità del 93%, una specificità del 97% ed un'accuratezza diagnostica complessiva del 95%³⁴. Poiché la compressione su più livelli non è un reperto infrequente, l'esame RM andrebbe effettuato su tutto il rachide^{33,34}. Radiografia standard e scintigrafia ossea trovano indicazioni solo in qualche caso; la mielografia è un esame cruento ormai superato dalla RM; la tomografia computerizzata (TC) può costituire un'alternativa alla RM lì dove quest'esame non sia disponibile. La tomografia ad emissione di positroni (PET) non rappresenta un test diagnostico da impiegare di routine nella pratica clinica.

3.4 Trattamento

La chirurgia o la radioterapia da sole o in associazione sono entrambe valide e consentono di ottenere pari risultati in termini di sopravvivenza e di miglioramento dello stato funzionale del paziente. 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. La decisione terapeutica deve essere quindi individualizzata non essendoci una dimostrazione certa della superiorità della chirurgia rispetto alla radioterapia^{30,35,36}.

Terapia steroidea

Comunemente gli steroidi vengono impiegati come primo presidio terapeutico nel paziente con CMM, questo sia per sfruttare il beneficio nella riduzione dell'edema indotto dal tumore o prevenire quello causato dalla radioterapia, che per controllare il processo infiammatorio presente nella sede della lesione tumorale³⁷. Il desametasone è lo steroide più frequentemente impiegato. Per le dosi si rimanda al paragrafo relativo alla chirurgia.

Radioterapia

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^(38,41). Le analisi dei dati della letteratura hanno mostrato la pari efficacia terapeutica nel controllo del dolore degli ipofrazionamenti rispetto a quelli convenzionali^(42,43).

Pur non esistendo studi randomizzati a riguardo, in genere nei pazienti con CMM e aspettativa di vita superiore a 6 mesi (istologia favorevole - linfoma, mieloma, seminoma e carcinoma di mammella e prostata - , buon performance status, assenza di deficit neurologico e malattia primitiva controllata) si tende ad utilizzare ipofrazionamenti del tipo 3 Gy per 10 frazioni fino a 30 Gy in 2 settimane ovvero 4 Gy per 5 frazioni consecutive fino a 20 Gy. Di contro nei rimanenti pazienti, quelli a prognosi sfavorevole (aspettativa di vita \leq a 6 mesi) che rappresentano la maggioranza dei casi, è stato dimostrato che il bifrazionamento della dose (8 Gy x 2 in una settimana)

ovvero la dose unica di 8 Gy sono efficaci e scevri da danno midollare iatrogeno quanto frazionamenti più prolungati. A queste conclusioni si è potuto arrivare grazie a due studi multicentrici Italiani, il primo pubblicato nel 2005, l'altro in corso di presentazione al prossimo congresso Europeo di radioterapia oncologica – ESTRO^{39,40}.

La RM è l'esame diagnostico ottimale per l'esecuzione di un migliore trattamento radiante, in quanto è in grado di identificare sia il danno osseo vertebrale sia quello dei tessuti molli circostanti causa della CMM. Dopo la radioterapia può presentarsi una recidiva nel 16-25% dei casi, recidiva che spesso (64%) si verifica nei due corpi vertebrali sopra o sotto la sede della CMM, mentre in una percentuale minore (4-7%) si presenta in una sede diversa dalla prima compressione^(44,47). Al momento della pianificazione della radioterapia bisogna comprendere nel campo di irradiazione la lesione ossea e/o paravertebrale con un' estensione caudale e craniale di due vertebre.

Take home messages:

Per i pazienti con compressione midollare metastatica e prognosi favorevole è indicato un trattamento radiante con un ipofrazionato prolungato del tipo 3-30 Gy .

LIVELLO DI EVIDENZA III, FORZA DI RACCOMANDAZIONE C

Per i pazienti con compressione midollare metastatica e prognosi sfavorevole è indicato un trattamento radiante ipofrazionato (8 Gy per 2 fino a 16 Gy in una settimana) o in dose unica (8 Gy).

LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DI RACCOMANDAZIONE A

Reirradiazione

E' necessario inoltre controllare nel tempo attentamente i pazienti trattati, programmando prontamente un nuovo controllo RM laddove possa rilevarsi il sospetto clinico di una nuova CMM e poter valutare l'esecuzione di una chirurgia o di una re-irradiazione. Considerando il potenziale danno iatrogeno midollare di una re-irradiazione è fondamentale selezionare accuratamente i pazienti che possono giovarsene. La mielopatia indotta da radiazioni ionizzanti può comparire nel giro di mesi o anni (6 mesi – 7 anni) dopo la prima radioterapia⁴⁸. Gli studi sperimentali hanno mostrato come questo danno iatrogeno sia strettamente correlato alla dose totale erogata nella prima e nella seconda irradiazione, ed all'intervallo di tempo intercorso tra i due trattamenti^(44,48,49). E' preferibile eseguire una re-irradiazione nei pazienti senza deficit neurologici motori e con neoplasie primitive a prognosi favorevole (tumori della mammella, della prostata, mielomi, seminomi e linfomi) impiegando schemi terapeutici con frazionamenti convenzionali (2 Gy frazione fino alla dose totale di 20-24 Gy). Nel caso di pazienti con deficit neurologici (paresi o paraplegia) e neoplasie primitive sfavorevoli ovvero in quelli ancora deambulanti ma con istologie primitive sfavorevoli (tumore del polmone, del rene, della sfera otoliatrica, gastrointestinali, melanomi, sarcomi) può essere ancora proponibile una re irradiazione utilizzando però regimi di ipofrazionamento (8 Gy per 2 fino a 16 Gy in una settimana ovvero 8 Gy in dose unica)⁵⁰.

Take home messages:

Nel caso di compressione midollare metastatica recidivante dopo radioterapia è possibile la reirradiazione in pazienti adeguatamente selezionati. Se è presente un'istologia associata a prognosi favorevole si preferisce un trattamento radiante di 2 Gy frazione fino alla dose totale di 20-24 Gy. Se l'istologia è a prognosi sfavorevole possono essere utilizzati regimi di radioterapia quali 8 Gy frazione fino alla dose totale di 16 Gy ovvero 8 Gy in dose unica.

LIVELLO DI EVIDENZA VI, FORZA DI RACCOMANDAZIONE C

Chirurgia

La chirurgia va riservata a casi molto selezionati: nella pratica clinica circa il 10% dei malati con CMM^{36, 39, 51, 52} a prognosi favorevole e sopravvivenza maggiore di 6 mesi; sono questi i malati da sottoporre a chirurgia oltre quelli con frattura patologica responsabile di instabilità della colonna, o con presenza di frammenti ossei causa di compressione midollare o radicolare o che presentino dubbi diagnostici. Si rimanda al paragrafo della chirurgia e alla tabella che segue per la scelta terapeutica.

**TABELLA . RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI
CON COMPRESIONE MIDOLLARE METASTATICA**
Steroidi:

Dosi moderate di desametasone (16 mg die parenterale in 2 somministrazioni) dovrebbero essere impiegate al momento della diagnosi. Da valutarsi dosi più alte in casi selezionati

Radioterapia esclusiva:

- La Radioterapia è il trattamento da assegnare alla maggior parte dei malati
- Dosi:
 - 8 Gy x 2 ovvero 8 Gyu se aspettativa di vita ≤ 6 mesi
 - 3 Gy x 10 se aspettativa di vita > 6 mesi

*Chirurgia seguita da radioterapia:***Chirurgia elettiva**

- Instabilità della colonna
- Presenza di frammenti ossei causa di compressione midollare o radicolare
- In caso di dubbi diagnostici*

Chirurgia in casi selezionati

- Paziente in buone condizioni generali con compressione in sede singola e aggredibile chirurgicamente
- Buon controllo della malattia sistemica
- Lunga aspettativa di vita

Chirurgia esclusiva

- Peggioramento dello status neurologico durante o dopo la radioterapia
- Compressione midollare recidiva in una sede precedentemente irradiata e/o dove una reirradiazione sia controindicata

* La biopsia percutanea TC-guidata può essere una valida alternativa alla chirurgia

3. Terapia radio metabolica

La maggior parte dei pazienti con metastasi ossee presenta lesioni multiple.

In presenza di metastasi ossee diffuse la radioterapia a fasci esterni deve essere erogata su campi ampi. Ciò incrementa notevolmente il rischio di effetti collaterali sistemici, in particolare gastroenterici ed ematologici che ne limitano le indicazioni.

La radioterapia metabolica si basa sull'utilizzo di radionuclidi somministrati per via orale o parenterale in grado di localizzarsi specificatamente nel sito delle metastasi e di emettere radiazioni ionizzanti in un percorso molto limitato. In pazienti con malattia metastatica estesa la radioterapia metabolica, data la sua distribuzione sistemica, rappresenta quindi una valida opzione terapeutica.

I radiofarmaci possono essere distinti in oncotropi e osteotropi.

I primi hanno un'affinità specifica per le cellule neoplastiche, come ad esempio lo Iodio 131, uti-

lizzato a fini diagnostici e terapeutici nei tumori differenziati della tiroide, e la meta-iodio-benzilguanidina (MIBG), precursore delle catecolamine, impiegata nei tumori neuroendocrini e nei feocromocitomi.

I secondi non hanno affinità con il tessuto neoplastico, ma si localizzano nelle sedi di rimaneggiamento osseo dove possono espletare l'effetto antalgico e un'azione diretta antitumorale. Per eseguire la terapia metabolica, è necessario effettuare una scintigrafia ossea con difosfonati che permette di evidenziare le sedi di rimaneggiamento osseo.

I requisiti essenziali del radiofarmaco ideale per la cura delle metastasi ossee sono:

- selettiva captazione da parte delle metastasi;
- rapida clearance dai tessuti molli e dall'osso sano;
- emissione di energia compresa tra 0.8 e 2 MeV;
- biodistribuzione simile a quella dei difosfonati;
- limitato irraggiamento del midollo osseo;
- emivita fisica maggiore o uguale all'emivita biologica;
- pronta disponibilità e costi ragionevoli.

Nel 1940, Pecher C., utilizzò con successo 8 mCi di 89-stronzio cloruro (Sr-89) per lenire il dolore di un paziente affetto da metastasi ossee oteoblastiche da neoplasia prostatica.⁵³

Circa 10 anni dopo, Friedell impiegò con buona risposta il 32-Fosforo-ortofosfato (P-32) nel trattamento di metastasi ossee da neoplasia mammaria.⁵⁴

I radiofarmaci più comunemente utilizzati nella pratica clinica sono il fosforo-ortofosfato (P-32), lo Stronzio-89 (Sr-89), il Samario-EDTMP (Sm-153) e il Renio-HEDP (Re-186) le cui caratteristiche sono riportate nella seguente tabella:

TABELLA CARATTERISTICHE FISICHE DEI PRINCIPALI RADIONUCLIDI UTILIZZATI PER IL DOLORE OSSEO DI NATURA METASTATICA

Radionuclide	Emivita (giorni)	Emissione β di energia (MeV)	Range tissutale (mm)	Emissione di fotoni γ (KeV)
Sr-89	50.5	0,583	6.7	-
P-32	14.28	0.695	7.9	-
Sm-153	1.95	0.2	3.4	103
Re-186	3,8	0.349	4.7	137

3.1 Fosforo-ortofosfato (P-32)

Il P-32 fu introdotto per il trattamento palliativo del dolore da metastasi ossee più di 50 anni fa. Il decadimento avviene avviene con esclusiva emissione beta di energia media di 0.695 MeV. Possiede un'emivita fisica di 14,3 giorni. Si lega, in scambio con il calcio, ai cristalli di idrossiapatite con lento turn-over. Nel corso del suo decadimento induce un danno genetico sulle cellule che producono molecole coinvolte nella modulazione del dolore, compresi i linfociti.

Somministrato per via orale o più frequentemente per via parenterale, viene escreto prevalentemente per via renale. È stato molto utilizzato fino agli anni '80. Attualmente trova scarsa utilizzazione per l'elevata incidenza di tossicità midollare (terapia trasfusionale può essere necessaria nel 30% dei pazienti).⁵⁵

3.2 Stronzio cloruro (Sr-89)

È un isotopo analogo del calcio che somministrato per via parenterale, viene rapidamente incorporato nei cristalli di idrossiapatite della matrice inorganica dell'osso. Decade con emissione di energia media di 0.583, possiede un'emivita fisica di 50,5 giorni.

La radioterapia con SR-89 è indicata principalmente nella terapia delle metastasi ossee da carcinoma prostatico ormonorefrattario. L'up-take delle lesioni metastatiche è circa 10 volte superiore a quella dell'osso sano. L'escrezione della quota non fissata avviene entro 48 ore, l'80% per via renale, il 20% per via gastrointestinale⁵⁶.

Gli effetti collaterali da terapia con Stronzio sono prevalentemente di tipo ematologico con una riduzione dei leucociti e delle piastrine che si manifesta a 5-7 settimane dal trattamento. La dose assorbita dal midollo corrisponde a circa un decimo di quella assorbita a livello delle metastasi. La tossicità è dose dipendente.

I dati sull'efficacia del trattamento riscontrabili in letteratura sono molto variabili.

La probabilità di risposta è associata al tempo di comparsa delle metastasi ossee; la risposta è superiore nei pazienti con localizzazioni presenti da più tempo, migliore performance status e con lesioni di tipo osteoblastico ⁵⁷.

Non sembra che l'età o il grading istologico abbiano un impatto significativo sulla risposta alla terapia, anche se in alcuni casi le neoplasie indifferenziate sono meno responsive.

La risposta antalgica completa è in media del 33%, quella parziale del 50%; si manifesta di solito dopo il terzo giorno dal trattamento, e comunque entro il 25° giorno, ed ha una durata media di 6 mesi. ⁵⁸.

Pochi giorni dopo la somministrazione del radiofarmaco, il 5-10% dei pazienti avverte un soggettivo aumento del sintomo noto come *flare reaction* in genere ben controllato con analgesici.

In letteratura sono stati pubblicati due studi randomizzati di fase III che hanno messo a confronto la terapia con Sr-89 e la radioterapia a fasci esterni.

Quilty et al ha confrontato il trattamento radiante a fasci esterni, eseguita su 152 pazienti, con la radioterapia metabolica con Sr-89 somministrato alla dose di 200 MBq, effettuata su 153 pazienti; non ha riscontrato alcuna differenza in termini di palliazione del dolore, tossicità e sopravvivenza mediana tra i due gruppi. ⁵⁹

Anche Oosterhof ha confrontato la radioterapia a fasci esterni con la somministrazione di Sr-89, in 203 pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica ormonorefrattaria. La percentuale di risposta al dolore è stata simile nei due gruppi così come il tempo alla progressione.

Nessuna differenza è stata riscontrata in termini di tossicità. ⁶⁰

Take home messages: La radioterapia metabolica con somministrazione di Sr-89 è efficace nel controllo del dolore nei pazienti con multiple metastasi ossee con intensità pari alla radioterapia a fasci esterni e trova la massima indicazione nel carcinoma prostatico ormonorefrattario plurimetastatizzato.

LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DI RACCOMANDAZIONE A

Alcuni studi hanno dimostrato una maggiore efficacia della radioterapia metabolica associata a farmaci antiblastici.

In uno studio randomizzato in doppio cieco di fase III condotto su 70 pazienti affetti da metastasi ossee da neoplasia prostatica ormono-refrattaria ⁶¹ l'associazione della radioterapia con Sr-89 al cisplatino ha ottenuto una percentuale maggiore di risposte rispetto al trattamento con Sr-89 e placebo. La risposta globale al dolore (completa, parziale, e minima) è stata rispettivamente del 91% vs il 63% ($p < 0.01$) dei pazienti. La durata mediana dell'effetto antalgico è stata inoltre significativamente maggiore nel gruppo di pazienti trattati con il cis-platino (120 giorni vs 60; $P = 0.002$). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra i due gruppi in termini di sopravvivenza globale e di tossicità.

Risultati analoghi sono stati ottenuti con il carboplatino in pazienti con neoplasia prostatica e mammaria ⁶².

Tu et al, in uno studio randomizzato condotto su 72 pazienti con neoplasia prostatica, ha dimostrato un incremento del *time to progression* (13.9 vs 7.0 mesi) e della sopravvivenza globale (28 mesi vs 17) con Sr-89 associato alla doxorubicina rispetto alla sola doxorubicina ⁶³.

Non sono riportate tuttavia valutazioni riguardo alla qualità di vita dei pazienti. Neutropenia e anemia sono state più comuni nei pazienti sottoposti a terapia combinata (Sr-89 + doxorubicina).

Take home messages: La radioterapia metabolica con somministrazione di Sr-89 associata alla chemioterapia ottiene un maggiore controllo del dolore rispetto alla sola radioterapia, con un potenziale incremento della tossicità ematologica.

LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DI RACCOMANDAZIONE B

Due studi randomizzati hanno valutato l'associazione della terapia radiometabolica alla radioterapia a fasci esterni. Porter et al ⁶⁴, hanno ottenuto una risposta completa del dolore a 3 mesi pari al 40% nei pazienti sottoposti a radioterapia a fasci esterni e somministrazione di Sr-89 (68 pazienti), ed al 23% in quelli trattati con la sola radioterapia esterna (58 pazienti). Inoltre la terapia combinata ha comportato una riduzione del consumo di analgesici e una minore incidenza di dolore in altre sedi. Tuttavia in un altro studio, condotto da Smeland et al, non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini di risposta antidolorifica tra il gruppo sottoposto a radioterapia a fasci esterni e Sr-89 (46 pazienti) rispetto a quelli trattati con sola radioterapia a fasci esterni (49 pazienti) ⁶⁵.

Take home messages: L'aggiunta della terapia radiometabolica alla radioterapia a fasci esterni non aumenta la probabilità di controllo del dolore.

LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DI RACCOMANDAZIONE B

3.3 Samario-EDTMP (Sm-153)

Il samario 153 è un lantanide prodotto a partire dal samario 152 per irradiazione neutronica. Ha un'emivita fisica di 46,27 ore ed emette particelle con energia media di 255 KeV. Nel corso del processo di decadimento, emette anche radiazioni γ di 103 KeV di energia, che possono essere rilevate con gamma-camera, il che consente di effettuare anche una scansione scintigrafica dopo la somministrazione della dose terapeutica. Non possiede proprietà osteotrope intrinseche per cui per consentire la sua penetrazione nel tessuto osseo deve essere coniugato a farmaci con tropismo osseo, quali i difosfonati (etilene-diamino-tetra-metilen-difosfonato EDTMP). Questo complesso si localizza nelle aree a maggior turn-over osseo.

Dopo la somministrazione per via parenterale meno dell'1% rimane in circolo dopo 5 ore. Circa il 65% della dose rimane nello scheletro. L'escrezione urinaria completa si ha dopo circa 6 ore dalla somministrazione.

Può essere utilizzato per il trattamento di metastasi ossee osteoblastiche di diversi tumori. Viene generalmente somministrato alla dose di 37 MBq/Kg (1 mC/kg) e non esistono evidenze che dosi maggiori portino ad un incremento qualitativo o di durata dell'analgesia ⁶⁶.

Il controllo del dolore si raggiunge in 7-28 giorni con percentuali di risposte che variano nelle diverse casistiche dal 60 al 75% con un intervallo che va da 4 a 36 settimane dalla singola somministrazione. Presenta una discreta tossicità midollare tale da limitare la ripetizione di cicli nel 60% dei pazienti. Il vantaggio dell'impiego del Sm-153 rispetto al Sr-89 è legata alla più breve emivita del primo composto con conseguente minore tossicità. Entrambi i radiocomposti sono efficaci nel controllo del dolore, sebbene non esistono studi randomizzati che ne confrontano l'impiego clinico.

Non ci sono esperienze in letteratura che confrontano l'efficacia della somministrazione del Sm-153 con la radioterapia a fasci esterni.

3.4 Renio-HEDP (Re-186)

Il Re-186 è un radionuclide β -emittente con energia media di 0.349 MeV. Decade con emivita fisica di 89,3 ore emettendo il 9% di radiazioni γ con energia di 137 KeV.

Come il Samario con possiede proprietà osteotrope, per cui è necessaria la combinazione con l'etilidronato (HEDP), un difosfonato utilizzato in ambito clinico per la cura dell'osteoporosi e per il dolore neoplastico.

Oltre il 50% viene eliminato poche ore dopo la somministrazione.

Uno studio randomizzato in doppio cieco ha valutato l'efficacia del Re-186 rispetto al placebo in pazienti con metastasi ossee da neoplasia prostatica⁶⁷.

La percentuale di risposte è stata del 65% nel gruppo dei pazienti trattati con il radionuclide rispetto al 36% dei pazienti sottoposti a placebo.

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di sopravvivenza globale.

Uno studio randomizzato di fase III condotto da Sciuto et al, ha evidenziato una percentuale di risposte globale al dolore del 92% in pazienti affette da metastasi ossee da carcinoma mam-

mario, sovrapponibile al valore ottenuto nelle pazienti sottoposte a terapia con Sr-89 anche se la risposta era più precoce nelle pazienti sottoposte a terapia con Re-186⁶¹.

La tossicità è prevalentemente ematologica. Il nadir piastrinopenico si ha tra la IV e la VI settimana e quello leucopenico alla V settimana.

3.5. Aspetti gestionali e radioprotezionistici

Uno degli aspetti organizzativi più importanti di cui si deve tenere conto nella programmazione dei trattamenti di terapia radiometabolica è rappresentato dalla modalità di ricovero dei pazienti in cura.

I radiofarmaci emettono fotoni e radiazioni beta e vengono eliminati per via renale e intestinale. Ciò rappresenta un rischio di esposizione a radiazioni ionizzanti per la popolazione sana a contatto con il paziente e di contaminazione ambientale (smaltimento dei rifiuti radioattivi).

E' quindi estremamente importante che siano definite delle regole chiare che indichino quando sia possibile effettuare la terapia radiometabolica in regime ambulatoriale e, in caso di ricovero, quando sia possibile dimettere il paziente.

Tali regole devono garantire che l'eventuale irradiazione di individui della popolazione a contatto con i pazienti sia mantenuta entro livelli "accettabili", inferiori ai limiti di dose fissati dalla legislazione vigente.

I radiofarmaci impiegati nel trattamento delle metastasi ossee hanno una emivita molto ridotta ed emettono radiazioni beta, con un'emissione fotonica di minima entità. Ciò comporta trascurabili rischi di irradiazione esterna della popolazione sana, irrilevante contaminazione ambientale, e necessità di ricovero solo per paziente incontinenti. La terapia delle metastasi scheletriche dunque può essere eseguita in regime ambulatoriale purchè vengano rispettate alcune norme nei 7 giorni successivi alla somministrazione quali: attenzione alla igiene personale; utilizzo di lenzuola, bicchieri, piatti, e posate personali; lavaggio separato di biancheria e corredi personali. E' inoltre opportuno che il paziente eviti di avvicinare donne in stato interessante o bambini piccoli (neonati o adolescenti).

3.6 Sinossi

I radiofarmaci sono efficaci nel trattamento del dolore per pazienti con metastasi ossee plurime.

In considerazione della tossicità ematologia associata e della clearance renale di questi farmaci, la terapia metabolica può essere applicata soltanto a pazienti con buona funzionalità midollare e renale, e necessita di adeguate norme di radioprotezione previste dalla legge.

- **TOPIC La radioterapia metabolica è efficace nel controllo del dolore nei pazienti con multiple metastasi ossee al pari della radioterapia a fasci esterni, con indicazione specifica nel carcinoma prostatico ormono-refrattario plurimetastatizzato.
LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DI RACCOMANDAZIONE A**
- **TOPIC La radioterapia metabolica associata alla chemioterapia ottiene un maggiore controllo del dolore rispetto alla sola radioterapia, con un potenziale incremento della tossicità ematologica.
LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DI RACCOMANDAZIONE B**
- **TOPIC L'aggiunta della terapia radiometabolica alla radioterapia a fasci esterni non aumenta la probabilità di controllo del dolore.
LIVELLO DI EVIDENZA I, FORZA DI RACCOMANDAZIONE B**

BIBLIOGRAFIA

1. Portenoy RK, Kauner R; Pain Syndrome with cancer.Philadelphia:1996;191-215
2. Hoskin PJ, et al. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet*. 2000;355(9213):1428-9.
3. Tong D, Gillik L, Hendrickson Fr. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the RTOG. *Cancer* 1982; 50:893-899
4. K.S.Clifford Chao, Carlos A.Perez and Luther W.Brady. *Radiation Oncology Management Decisions*. 2002
5. Gilbert H. Fletcher. *Textbook of Radiotherapy* 1980: 943-946
6. Hirokawa Y, Wadassaki K.. A multiinstitutional prospective randomized study of radiation therapy of bone metastases. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1988;48: 1425-1431.
7. Rassmusson B, Vejborg, Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow-up.
8. Niewald M, Tkocz HJ, Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases
9. 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; 45:109-116
10. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, et al. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998; 47: 233-240
11. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastases Study. *Radiotherapy Oncology* 1999;52:101-109.
12. 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;52:111-121.
13. Hartsell WF, Scott CB, Watkins Bruner D. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 97:798-804, 2005
14. 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* 79:278- 284, 2006.
15. Jackson Sai-Yiu Wu, Rebeca Wong. Metanalysis of dose-fraction radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiation Oncol Biol. Phys* .vol. 55 N° 3 pp 594-605,2003
16. Koswig S, Budach V; Recalcification and pain relief following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of 2 different fraction schedules (10 x 3 Gy vs 1 x 8 Gy) *Strahlenther Onkol* 175:500-508, 1999.
17. Kirkbride P, Warde RR, Panzanella T, et al, A randomized trial comparing the efficacy of a single fractionated radiation therapy in the palliation of skeletal metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 [Suppl 1]:185 (abstr).
18. Uppelschoten JM, Wanders SL, de Jong JM. Single-dose radiotherapy (6 Gy): palliation in painful bone metastases. *Radiother Oncol*. 1995 Sep;36(3):198-202.
19. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med*. 2004;45(8):1358-65
20. Sze WM, Shelley: Palliation of metastatic bone pain; Single fraction versus multifraction radiotherapy: a systemic review of randomized trials. *Clinical Oncol* 2003;15:pp345-352
21. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG. Prospective randomised trial of a single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiotherapy Oncology* 1986;6 (4):247-55
22. Cole DJ. A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clinical Oncology* 1989; 1(2):56-62
23. The final report of the expert panel for the radiation oncology bone metastasis work group of the american college of radiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 40:1117-1124, 1998
24. Hayashi Shinya, Hiroaki Hoshi, and Takayoshi Lida. Reirradiation with Local-field Radiotherapy for Painful Bone Metastases. *Radiation Medicine: Vol.20 NO.5, 231-236 p.p.2002*
25. Jeremic, Shibamoto; Single 4 Gy re-irradiation for painful bone metastases following single fraction radiotherapy. *Radiotherapy and oncology* 52 (1999) 123-127.
26. Laperriere N. *The management of spinal cord compression*. Toronto, Canada, Princess Margaret Hospital 1996.
27. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005; 6: 15-24.
28. 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: 1163-1169.
29. Maranzano E, Latini P, Beneventi S, et al. Comparison of two different radiotherapy schedules for spinal cord compression in prostate cancer. *Tumori* 1998. 84: 472-477.
30. Maranzano E, Latini P, Checchaglioni 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: 301-306.
31. Helweg-Larsen S. Clinical outcome in metastatic spinal cord compression. A prospective study of 153 patients. *Acta Neurol Scand* 1996. 94: 269-275.
32. Maranzano E and Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord com-

- pression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 959-967.
33. Bayley A, Milosevic M, Blend R, et al: A prospective study of factors predicting clinically occult spinal cord compression in patients with metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 303-310.
 34. Li KC, Poon PY. Sensitivity and specificity of MRI in detecting malignant spinal cord compression and in distinguishing malignant from benign compression fractures of vertebrae. *Magn Reson Imaging* 1998; 6: 547-556.
 35. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases: randomised prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980; 53: 741-748.
 36. Patchell RA, Tibbs PA, Regine FW, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer : a randomised trial. *Lancet* 2005 ; 366 :643-648.
 37. Maranzano E, Latini P, Beneventi S et al. Radiotherapy without steroids in selected metastatic spinal cord compression patients. A phase II trial. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 179-184.
 38. Rades D, Kukas JA, Veniga T, et al: Evaluation of five schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3366-3375.
 39. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, et al: Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression. Results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3358-3365.
 40. 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, multicenter trial. *ESTRO Abstracts* 2008; in press.
 41. Maranzano E, Latini P, Perrucci E, et al. Short-course radiotherapy (8 Gy x 2) in metastatic spinal cord compression: an effective and feasible treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 1037-1044.
 42. Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy—a systematic review of randomized trials. *Clin Oncol* 2003; 15: 354-352.
 43. Kachnic L, Lawrence B. Palliative single-fraction radiation therapy: how much more evidence is needed? *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 786-788.
 44. Maranzano E, Bellavita R, Floridi P, et al. Radiation-induced myelopathy in long-term metastatic spinal cord compression patients after hypofractionated radiotherapy: a clinical and magnetic resonance imaging analysis. *Radiother Oncol* 2001; 60: 281-288.
 45. Maranzano E, Trippa F, Chirico L, et al. Management of metastatic spinal cord compression. *Tumori* 2003; 89: 469-473.
 46. Kaminski HJ, Diwan VG, Ruff RL. Second occurrence of spinal epidural metastases. *Neurology* 1991; 41: 744-746.
 47. Helweg-Larsen S, Hansen SW, Sorensen PS. Second occurrence of symptomatic metastatic spinal cord compression and findings of multiple spinal epidural metastases. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 595-598.
 48. Grosu AL, Andratschke N, Nieder C, et al. Retreatment of the spinal cord with palliative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1288-1292.
 49. Macbeth F, Wheldom TE, Gurling DJ, et al. Radiation myelopathy: estimates of risk in 1048 patients in three randomised trials of palliative radiotherapy for non-small cell lung cancer. The Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin Oncol* 1996; 8: 176-181.
 50. Maranzano E, Trippa F, Pacchiarini D, et al. Re-irradiation of brain metastases and metastatic spinal cord compression: clinical practice suggestions. *Tumori* 2005; 4: 325-330.
 51. Loblaw A, Perry J, Chambers A, et al. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the cancer care Ontario practice guidelines initiative's neuro-oncology disease site group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2028-2037.
 52. Maranzano E, Latini P, Checchaglioni F, et al. Radiation therapy in metastatic spinal cord compression. A prospective analysis of 105 consecutive patients. *Cancer* 1991; 67: 1311-1317.
 53. Pecher C. Biological investigation with radioactive calcium and strontium: preliinary report on the use of radioactive strontium in the treatment of metastatic bone cancer. *Univ Calif Publ Pharmacol* 1942;2:17-149
 54. Friedell HL, Storaasli JP, The use of radioactive phosphorus in the treatment of carcinoma of the breast with widespread metastases to bone. *AJR.* 1950; 64:59575
 55. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med.* 2004;45(8):1358-65.
 56. Neta Pandit-Taskar, M. Batraky; Radiopharmaceutical Therapy fr Palliation of bone pain from osseus metastasis; *The journal of nuclear medicin.* Vol 45 n° 8, Aug 2004.
 57. Dafermou A; A multicentre observational study of radiouclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer *Eur J Nucl Mmed* 2001; 28: 788-798
 58. G Bauman, M.Charetteb, Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastases—a systematic review *Radiotherapy and Oncology* 75 (2005) 258.e1-258.e13
 59. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994;31:33-40.
 60. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, Engelholm SA, Horenblas S, von der Maase H, Neymark N, Debois M, Collette L. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol.* 2003 Nov;44(5):519-26.
 61. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, et al. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186- Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:101-9
 62. Sciuto R. Radiosensitization with low-dose carboplatin enhances pain palliation in radioisotopes therapy with

- strontium-89. Nucl Med Commun 1996;17:799-804).
63. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al. Bone-targeted therapy advanced androgenindependent carcinoma of the prostate: randomised phase II trial. *Lancet* 2001;357:336-41.
 64. Porter AT, McEwan AJ. Strontium-89 as an adjuvant to external beam radiation improves pain relief and delays disease progression in advanced prostate cancer: results of a randomized controlled trial. *Semin Oncol* 1993;20:38-43.
 65. Smeland S, Erikstein B, Aas M, et al. Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1397-404.
 66. Farhanghi M, Holmes RA, Volkert WA, Logan KW. Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. *J Nucl Med.* 1992;33:1451-1458.
 67. Han SH, De Klerk JMH. The placorhen study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with Re-186 etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases.
 68. Arnolt PF, Fontanals AV, Galceran 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* 89 (2008) 150-155.
 69. Sande TA, Kaasa S et al: Long-term follow-up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: Result from a randomized multicentre trial. *Radiother Oncol* 91: 261-66, 2009.